



Mariusz Sapiński :: Paul Scherrer Institute

Nowe projekty terapii jonowej w Europie

Narodowy Instytut Onkologii, Gliwice, 16 września 2022

Plan prezentacji

1. O mnie - i dlaczego robię tą prezentację
2. O akceleratorach do terapii jonowej: cyklotron, synchrotron i linac
3. Sytuacja obecna - ośrodki radioterapii na świecie
4. Struktury Europejskie: NIMMS, SEEIIST, HITRI+, TERA
5. Niektóre trendy: FLASH i Hel-4
6. Największe projekty:
 - Dedykowany system do terapii Helem-4
 - Nadprzewodzące gantry (i synchrotron)
 - Zaawansowany synchrotron węglowy
7. Podsumowanie oraz uwaga o kompetencjach polskich

- Magister fizyki, Uniwersytet Jagielloński, 1997
- Doktorat z eksperymentalnej fizyki cząstek, AGH, 2001
- 2001-2006 - astrofizyka (IN2P3, INFN)
- 2006-2015 - fizyka akceleratorów w CERNie
- 2015-2020 - GSI (które zaprojektował Heidelberg) , m.in. przygotowywanie wiązek węgla do eksperymentów biomedycznych (hands-on)
- 2019-2021 - CERN, SEEIIST, projektowanie nowego centrum terapii węglowej w krajach południowo-wschodniej Europy
- 2021-... Paul Scherrer Institute, Szwajcaria, praca m.in. nad Proscanem - systemem terapii protonowej



Znam się na akceleratorach do terapii ale moja ekspertyza kończy się około metr przed pacjentem!

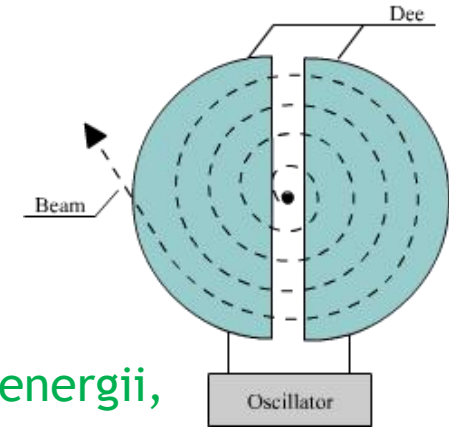
O akceleratorach do terapii jonowej

Cyklotron:

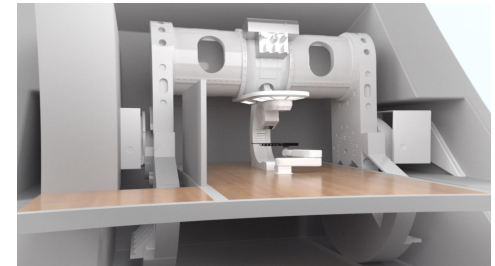
- Ciągła wiązka (struktura w zakresie MHz)
- Nieskomplikowana budowa i funkcjonowanie
- Nieduży rozmiar (Mevion, średnica 1.5 m)
- Duża efektywność (stosunkowo mała konsumpcja energii, szczególnie z nadprzewodzącym magnesem)
- Stała energia wyjściowa (maksymalna) - degrader generuje dużo promieniowania (shielding)
- Intensywność wiązki niskiej energii $< 1\%$
- Praktyczna niemożność zmiany rodzaju jonów (protony, hel, węgiel)

Komercyjne systemy:

IBA (e.g. CCB), Varian, Mevion, Hitachi.



stałe pole magnetyczne
i częstotliwość mikrofal



O akceleratorach do terapii jonowej

Synchrotron:

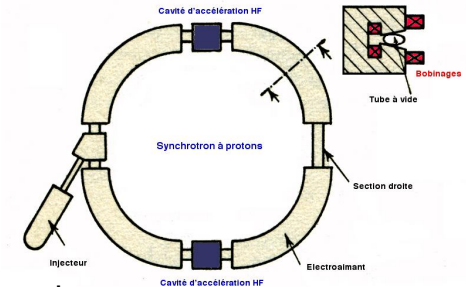
- Wiązka w postaci pulsów 0.2-10 s
- Możliwa zmiana energii w trakcie pulsu
- Możliwość przyspieszania różnych jonów
- Stosunkowo niskie promieniowanie
- Duży rozmiar (~20 m obwodu dla protonów, 70 m dla węgla)
- Złożoność (np. konieczny tzw. injector linac)

Komercyjne systemy:

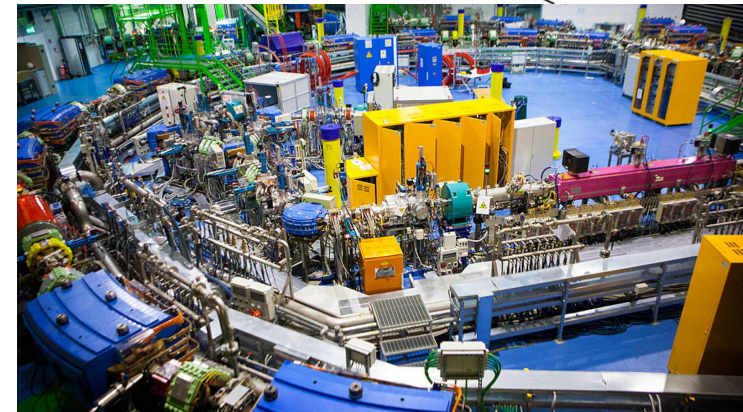
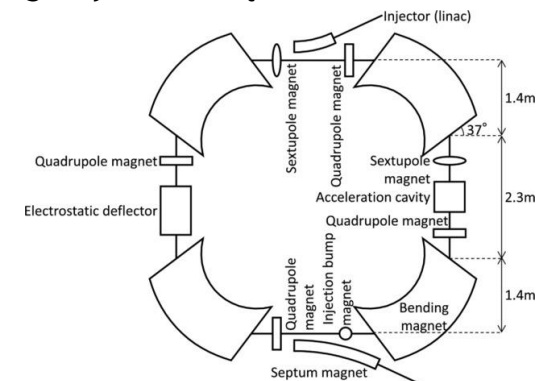
Hitachi, Protom - protony

Hitachi - węgiel

CNAO/MedAustron - półkomercyjne (Iran)



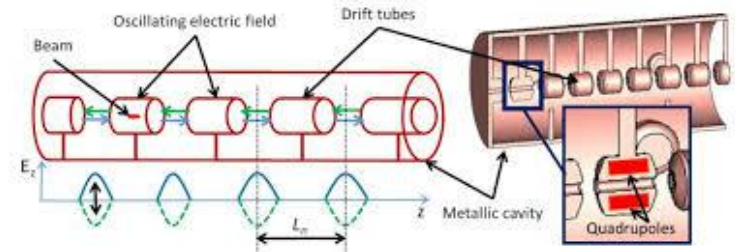
zmienne pole
magnetyczne i częstotliwość mikrofal



O akceleratorach do terapii jonowej

Liniak/Linac:

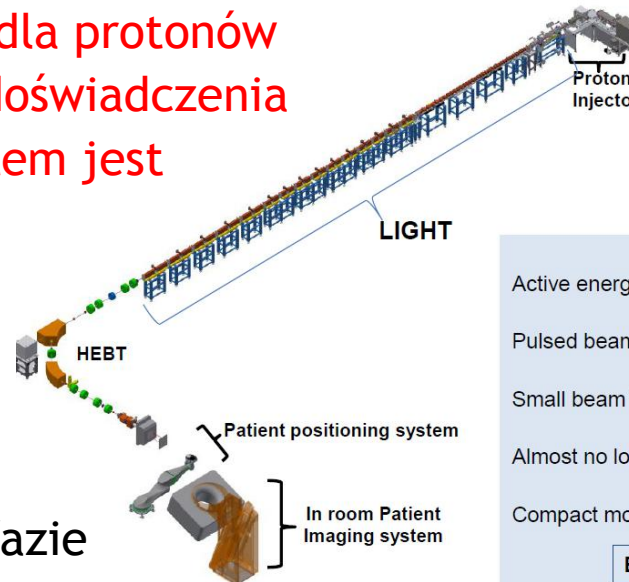
- Do 200 pulsów/s,
- Każdy puls może mieć inną energię
- Bardzo mały rozmiar wiązki (1mm)
- Duży (długi) - 25 metrów dla protonów
- Młoda technologia, brak doświadczenia klinicznego (pierwszy system jest w fazie konstrukcji)



stałe pole magnetyczne
i częstotliwość mikrofal
ale skomplikowany tuning

Komercyjny system:
AVO-ADAM (LIGHT system)

Systemy dla He-4 i C-12 w fazie
konceptyjnej (CERN)



Active energy modulation	→ no absorber and degrader
Pulsed beam up to 200 Hz	→ fast intensity and energy change
Small beam "emittance"	→ small magnets aperture
Almost no losses!	→ reduced shielding
Compact modular design	→ easier installation
Beam suited for 3D spot scanning	

1. 95 centrów terapii protonowej (dane z 2020):

- USA: 41
- Europa: 31
- Azja: 23

2. 13 centrów terapii węglowej:

- Japonia: 7
- Europa: 4 (HIT, MIT, CNAO, MedAustron)
- Chiny: 2
- W budowie: Mayo clinic (USA), Korea Południowa (x2), Xuzhou (Chiny), Tajwan
- W fazie koncepcji: SEEIST (South East Europe International Institute for Sustainable Technologies)
- Także: węglowy cyklotron w Caen (Francja), teoretycznie gotowy w 2023

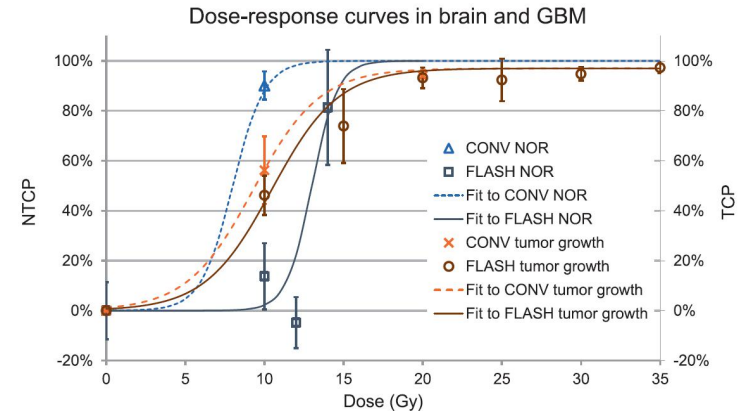
Projekty Europejskie – NIMMS, HITRI+, SEEIIST

1. Dużo R&D ma miejsce w CERNie i w innych laboratoriach
2. NIMMS = **Next Ion Medical Machine Study (2020->)**:
 - kontynuacja, po 20 latach, projektu PIMMS (-> CNAO, MedAustron)
 - Koordynacja współpracy między różnymi ośrodkami
3. HITRI+ = Heavy Ion Therapy Research Integration (2021-2024):
 - Europejski projekt, koordynowany przez CERN
 - Finansuje różne studia związane z terapią jonową
4. SEEIIST = South East European International Institute for Sustainable Technologies (2019->):
 - Dostć nowa instytucja, obejmująca kraje bałkańskie, której celem jest budowa nowego centrum do radioterapii węglem z naciskiem na badania nad radioterapią jonową
5. TERA (1992->) - włoska fundacja która zbudowała CNAO, ma biura także w CERNie



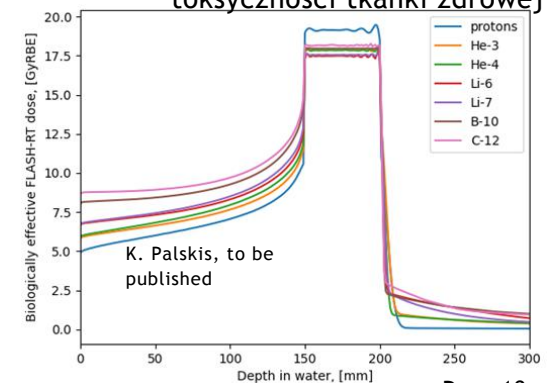
Oparty na sprawdzonych conceptach (synchrotron PIMMS wersja CNAO 2.0)
Zaawansowany synchrotron węglowy: większa intensywność wiązki (10-20x)
Nadprzewodzące gantry

- Tempo naświetlania >40 Gy/s oraz całkowita doza do zdrowej tkanki ok. 10 Gy(!): przyspieszone frakcjonowanie (hyperfractionation)
- Czy FLASH z jonami cięższymi niż protony ma sens? - chyba nie, za duży LET
- Skanowanie 3D nie nadaje się do FLASHa,
- Pasywne naświetlanie lub kombinacja pasywnego naświetlania ze skanowaniem 2D (3D-printed ridge filters)
- Cyklotrony stosunkowo najłatwiej dostroić do FLASHa, synchrotrony trudniej (dla C-12 konieczne nowe źródła jonów - R&D jest zaawansowane)



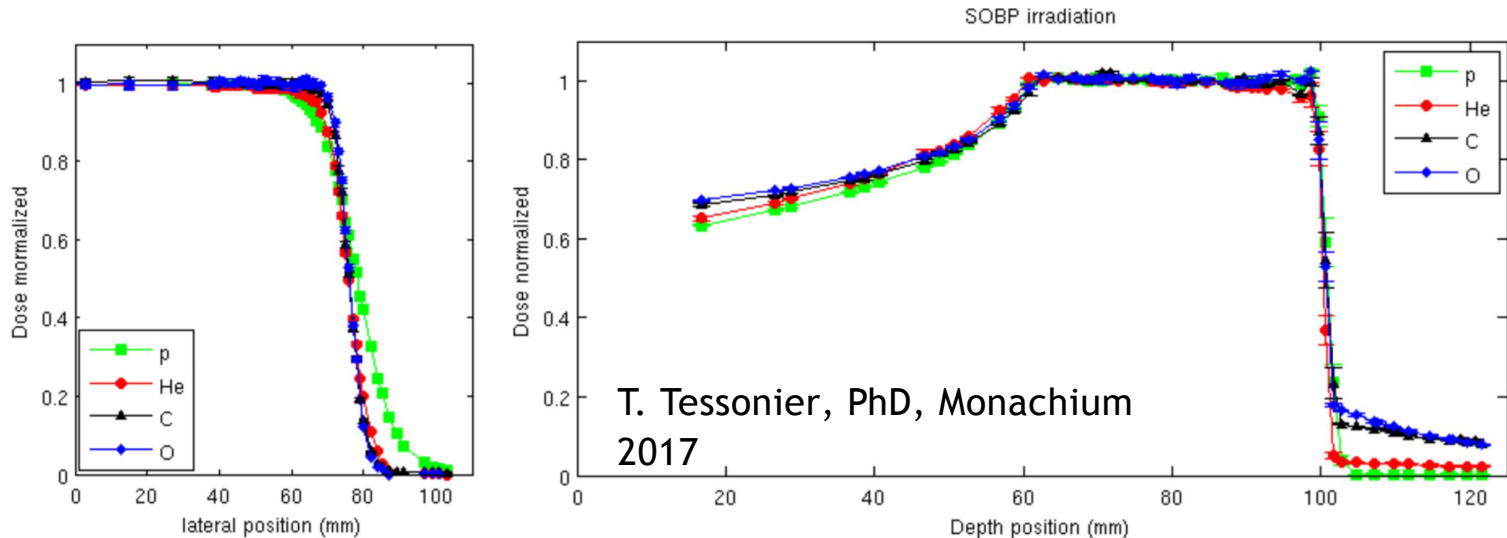
Radiotherapy and Oncology 139 (2019) 11–17

TCP - Tumor Control Probability
 NTCP - Normal Tissue Complication Probability
 NOR- Novel Object Recognition - metoda badania toksyczności tkanki zdrowej



Trendy – Terapia helem

- Jony helu (He-3 i He-4) są ogólnie **bardziej precyzyjne** niż protony (mniejsze rozpraszanie) i jony węgla (mniejszy „fragmentation tail”)

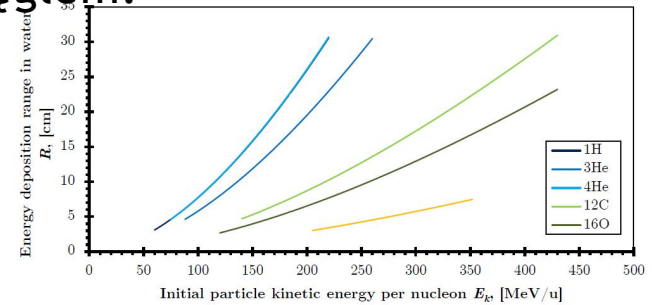
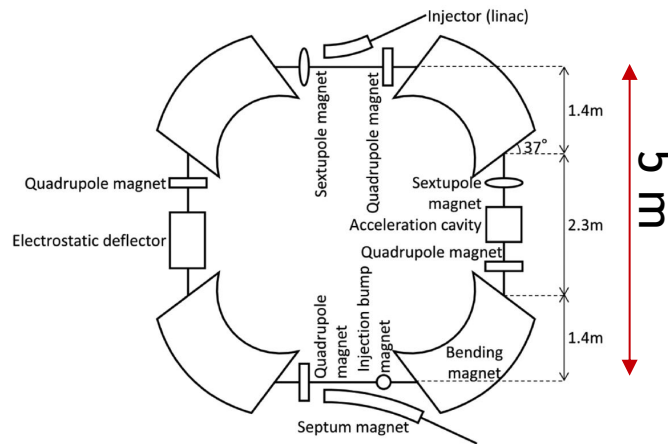


- Stosunkowo niski LET sprawia że generalnie nadają się do terapii FLASH podobnie jak protony
- Dlatego HIT/MedAustron/CNAO chcą **zastąpienia protonów He-4**
- Heidelberg jest najbardziej zaawansowany, pierwszy pacjent w 2021 roku, opublikowali “roadmap”
- (nb. kilkuset pacjentów leczono He-4 w Berkley w latach 1957-1990)

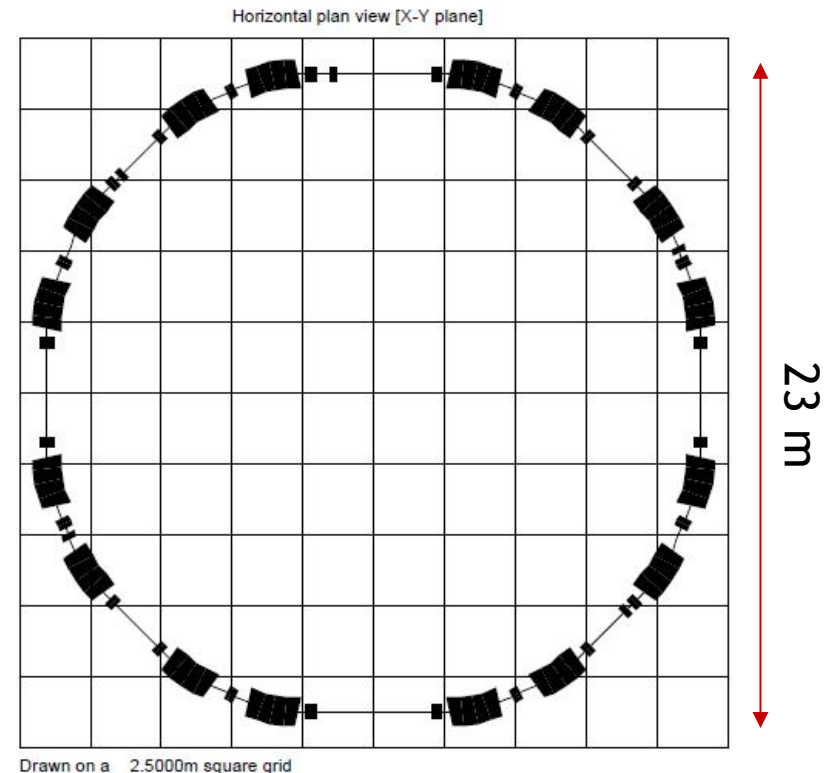
C.A. Tobias, H.O. Anger and J.H. Lawrence, “Radiological use of high energy deuterons and alpha particles,” *Am. J. Roentgenol. Radiat. Ther. Nucl. Med.* 67: 1-27 (1952).

Trendy – Terapia helem

- Ponadto do terapii helem potrzebne są mniejsze energie a więc mniejsze akceleratory niż do terapii węglem:
- Synchrotron protonowy (HITACHI):

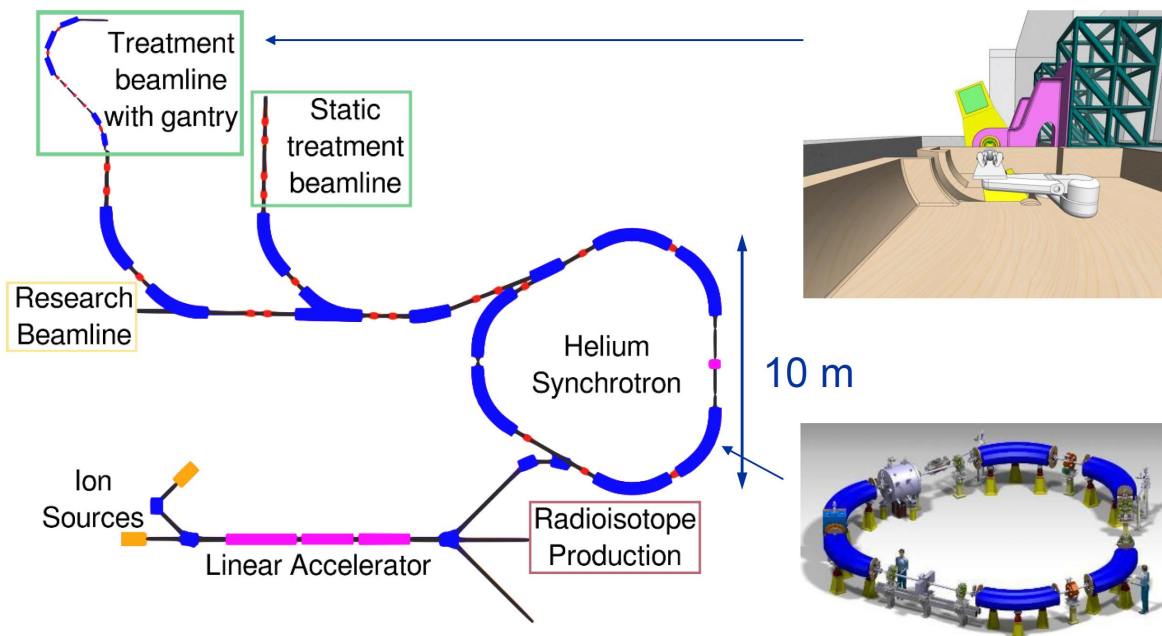


- Synchrotron He-4 musi być 2x większy niż protonowy ale maszyna węglowa musi być 3.5x większa
- Synchrotron He-4 może również produkować protony do energii ok. 500 MeV (radiografia)



Terapia helem - projekt

- CERN obecnie projektuje system do terapii He-4

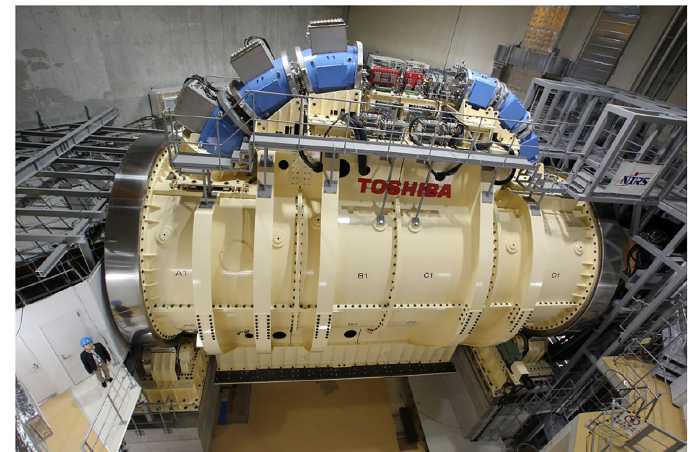
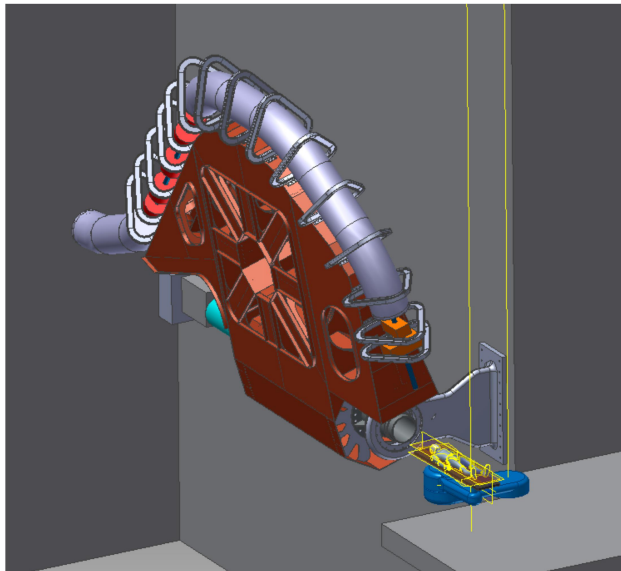
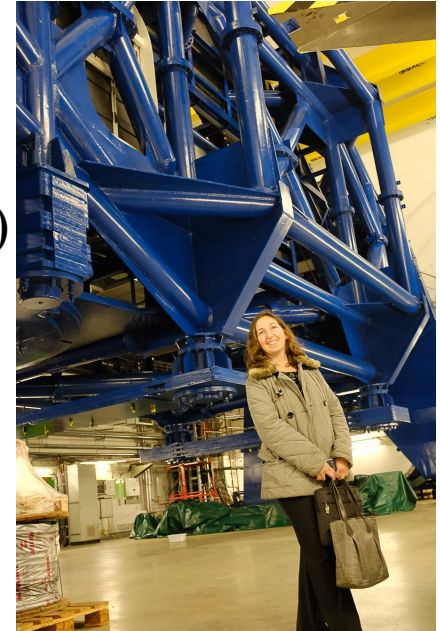


- **Kraje Bałtyckie zawiązały konsorcjum** którego celem jest budowa!
- Osobiście sądzę że wkrótce pojawi się też projekt komercyjny (np. przeskalowany synchrotron Hitachi lub linac w stylu AVO-ADAM)



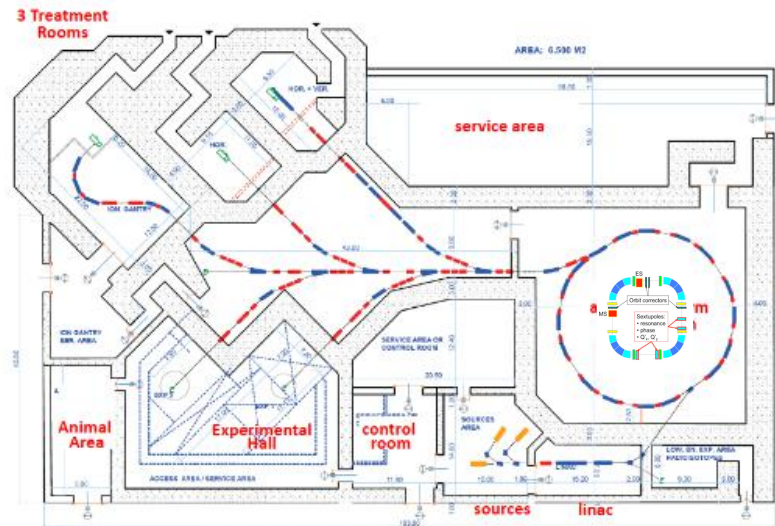
Nadprzewodzące gantry do węgla - projekt

1. Obecnie w Europie jest jedno gantry węglowe
- waga 600 ton!
2. Japonia zbudowała już 2 gantry nadprzewodzące:
- generacja pierwsza 300 ton, generacja druga (50)
3. CNAO i MedAustron desperacko potrzebują gantry
4. CERN, INFN, EU, MedAustron, CNAO finansują projekt europejskiego nadprzewodzącego gantry



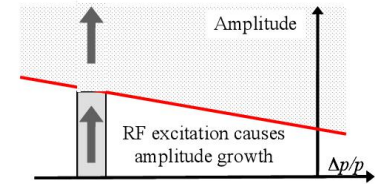
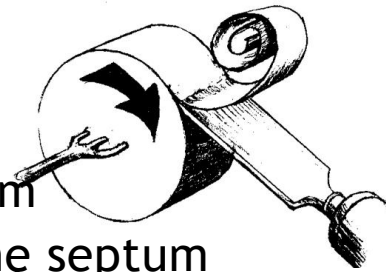
Projekty Europejskie – nadprzewodzący synchrotron

1. Projektowany w ramach NIMMS jako następca synchrotronu PIMMS
2. Wstępnie wyniki nie są zachęcające:
 - **Większa konsumpcja energii z powodu systemu kriogenicznego**
 - Nieduży zysk jak chodzi o niezbędną przestrzeń
 - Powolne działanie (magnesy nadprzewodzących są powolne)
3. Japonia ma podobny projekt



Projekty Europejskie – zaawansowany „ciepły” synchrotron węglowy

1. Cel: skrócenie czasu naświetlania pacjenta oraz terapia FLASH
2. Metody: usprawnienie procesów wypełniania (**injection**) i opróżniania (**extraction**) synchrotronu
3. Ekstrakcja przypomina „obieranie” wiązki z kolejnych warstw:
4. „Nóż” to specjalny magnes nazywany „**septum**”
5. Wiązkę wprowadza się w rezonans, aby ułatwić cząstkom przeskakiwanie na drugą stronę septum



P. Bryant

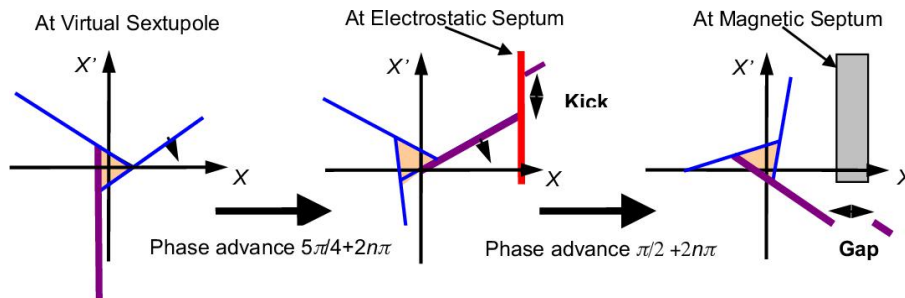
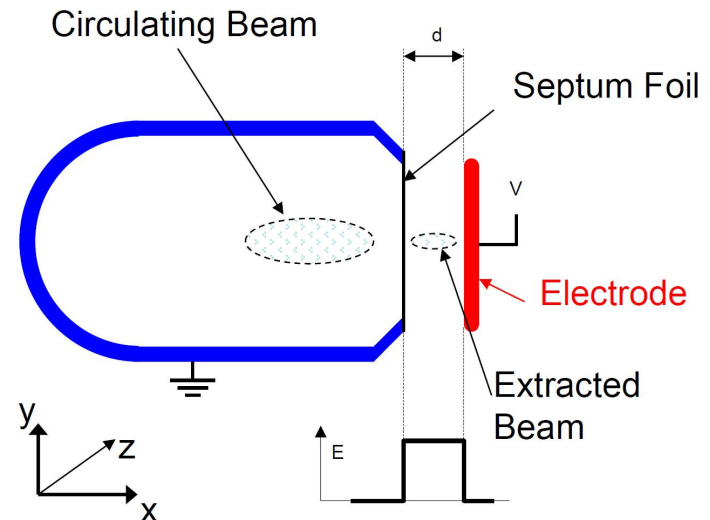
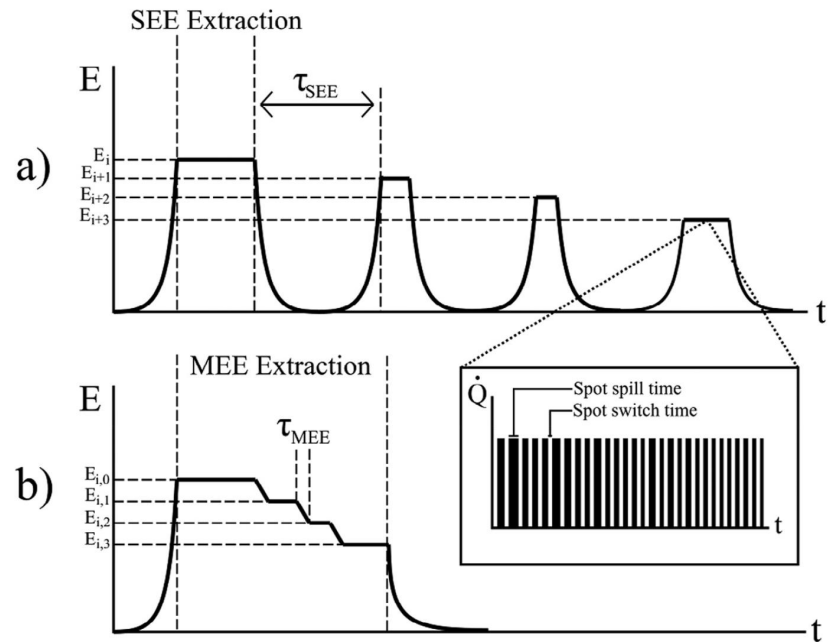


Fig. 9: Configuring the ES and MS for a slow extraction scheme



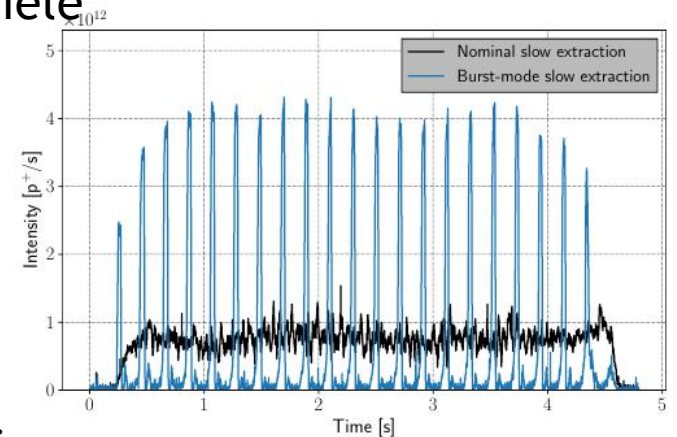
Projekty Europejskie – zaawansowany „ciepły” synchrotron węglowy - MEE

1. Multiple Energy Extraction (MEE) procedura ekstrakcji wiązki polegająca na zmianie energii bez ponownego wypełnienia synchrotronu nową wiązką
2. Skraca czas naświetlania o czynnik 2 do 4
3. Przetestowane i standardowo używane w Japonii
4. Przetestowane w HIT
5. CNAO i MedAustron używają metody wzbudzenia wiązki niekompatybilnej z MEE; pracują nad zmianą metody
6. Nowy system (np. dla IO) musi koniecznie mieć MEE



Projekty Europejskie – zaawansowany „ciepły” synchrotron węglowy – szybkość ekstrakcji

1. Obecnie naświetlanie odbywa się z prędkością **$\sim 2 \text{ Gy/min}$**
2. To ograniczenie bierze się z procesu weryfikacji dawki oraz z redundantnych systemów bezpieczeństwa
3. FLASH wymaga 1000-krotnego przyśpieszenia (**40 Gy/s**)
4. Od strony akceleratora wydaje się to możliwe, choć jeszcze nie zostało zademonstrowane, ze względu na specyficzne ograniczenia konstrukcyjne maszyn medycznych (safety by design)
5. W tej dziedzinie pozostaje jeszcze wiele do zrobienia, główne problemy to:
 - **Szybkość ekstrakcji**
 - **Kontrola intensywności i jakości wiązki**
 - **Ultraszybkie systemy bezpieczeństwa**
6. Nad wieloma z tych zagadnień pracuje NIMMS, GSI, HIT etc...



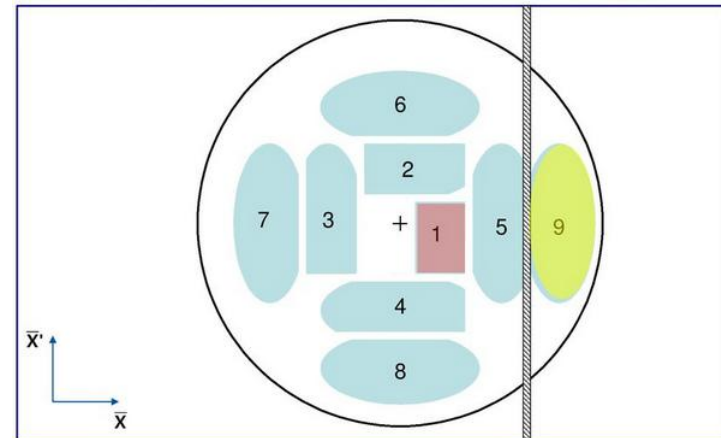
CERN SPS
burst mode

Projekty Europejskie – zaawansowany „ciepły” synchrotron węglowy - intensywność

1. Aby MEE i FLASH miały sens, **intensywność wiązki** w składowanej maszynie przed ekstrakcją musi być **10-20 x** większa niż obecnie
2. To zależy od intensywności źródła, apertury i obwodu synchrotronu oraz detali procesu wstrzykiwania wiązki



Źródło jonów ECR:
intensywności OK dla protonów
i He, R&D dla węgla



Wiązki w Europejskich maszynach są „okrągłe”, natomiast Japończycy używają elipsoidalnych, spłaszczonych wiązek, do których można „upakować” dużo więcej jonów...

Projekty Europejskie – zaawansowany „ciepły” synchrotron węglowy

1. Nowy system - **Multiple-Energy Extraction** od początku - „upgrady” systemów medycznych są długotrwałe i trudne
2. Konstrukcje japońskie, z jakiegoś powodu, są od początku zaprojektowane z większym marginesem niż Europejskie:
 - Płaskie wiązki (asymetryczna rura próżniowa)
 - Wdrożony Multiple-Energy Extraction
3. Wszędzie potrzeba jeszcze R&D aby maszyny mogły robić FLASHa, (ale nie widać fundamentalnych powodów aby nie mogły)
4. Próbuje się też zoptymalizować sam synchrotron (np. MedAustron ma 75 m obwodu a HIT 65 m), ale to jest gra niewarta świeczki (drogo, niewielki zysk)
5. Wiele R&D ma na celu cięcie kosztów (np. uproszczony linac, przemysłowe komponenty, etc.)

Europa próbuje dogonić/przegonić Japonię w technologiach terapii jonowej. Największe i najpoważniejsze projekty akceleratorowe to:

- 1. Nadprzewodzące gantry do węgla**
 - sfinansowany (CNAO, MedAustron)
- 2. Synchrotron helowy**
 - projekt krajów bałtyckich i CERNu
- 3. Zaawansowany synchrotron węglowy:**
 - wyższa intensywność wiązki potrzebna do skrócenia czasu naświetlania i do terapii FLASH
 - Ekstrakcja z wieloma energiami

W Polsce mamy akceleratory (cyklotron w Bronowicach, synchrotron, UJ i inne) oraz odpowiednich ekspertów. Jest też grupa ekspertów pracujących w zachodnich ośrodkach (MedAustron, PSI, CERN, GSI) zainteresowana uczestnictwem w projekcie w Polsce.

☆ Polish Ion Medical Accelerator Initiative 12 members

