

# **PROTON TEDAVİLERİ**

**Prof. Dr. Bahar DİRİCAN**

**Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp  
Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı**

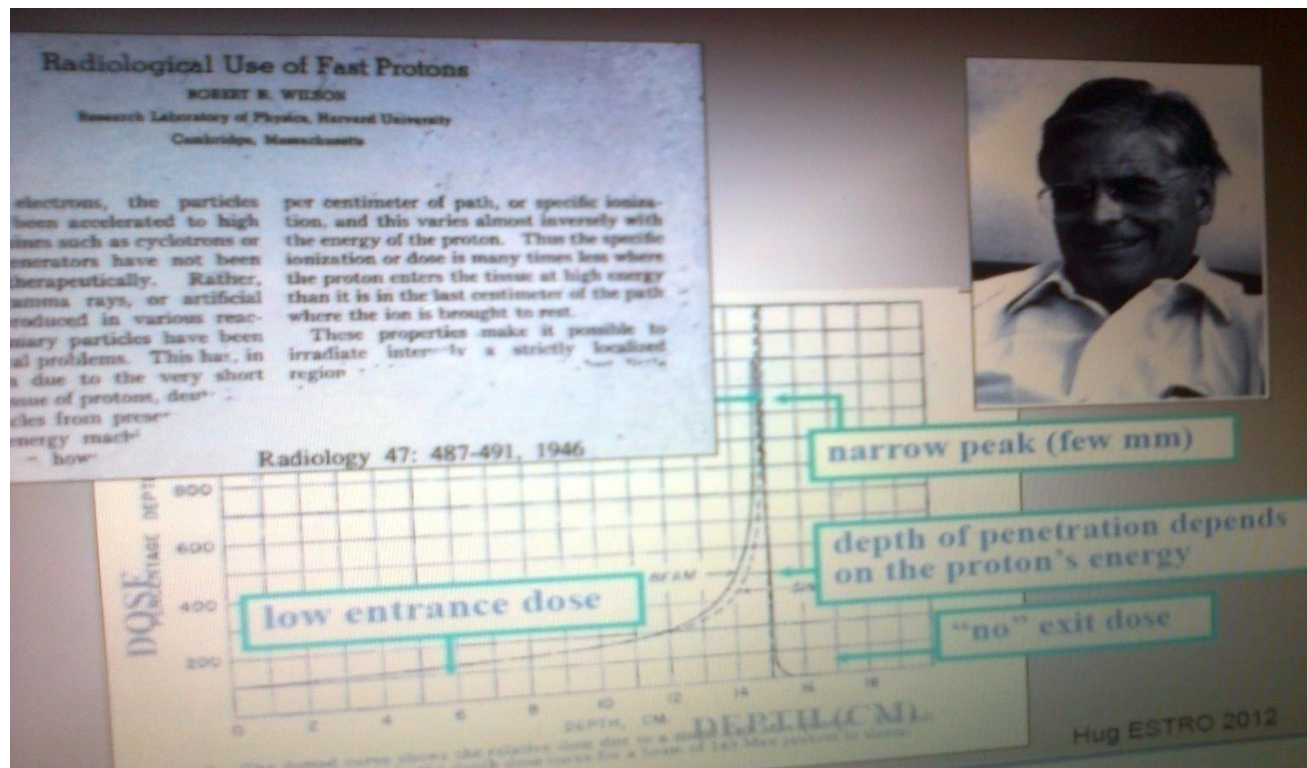
**16.ULUSAL MEDİKAL FİZİK KONGRESİ**

**30 Ekim 2017 -Antalya**

- **Proton** hidrojen atomunun çekirdeğidir.
- Pozitif bir birim **yük** ( $1.6 \times 10^{-19}$  kulon) taşır.  
**Kütlesi**  $1.6 \times 10^{-27}$  kg( yaklaşık olarak elektron kütlesinin 1840 katı ) dır.
- **Proton en kararlı** parçacıktır ( yarı ömrü  $> 10^{32}$  yıl) ve bir **nötron**, bir **pozitron** ve **nötrinoya** bozunur.

- **Proton**un varlığı ilk kez **1919** da **Ernest Rutherford** tarafından gösterildi.
- **E.O. Lawrence** **1930** da ilk **siklotronu** yaptı.

- 1946 Robert D. Wilson'un Proton terapisi ile ilgili yayını



# Proton terapi'nin başlangıcı

- Tobias ve arkadaşları Lawrence Berkeley Laboratuvarında 1955 te protonlarla ilk hasta tedavilerini yaptılar.
- 1957 de İsveç Uppsala'da Gustav Werner Enstitüsünde, ilk kanser hastası tedavisi yapıldı.

# Proton terapi'nin başlangıcı

- 1957 –Gustav Werner  
Institute,Uppsala,Schweden,(ilk kanser hastası  
tedavisi)



- 1961 de ABD 'de Harvad Siklotron Laboratuvarında protonla radyoterapi başladı.
- 1976 da ABD de Massachusetts General Hospital da ocular melanoma için proton radyoterapisi başladı.

- 1984- Avrupa'da (Paul Scherrer Institute) (PSI) ocular melanoma için **proton radyoterapisi** başladı.
- 1991-İlk **hastane temelli** Proton Tedavi Merkezi- Loma Linda University Medical Center CA, USA kuruldu.
- 2000- Proton tedavisi Araştırma merkezlerinden hastane temelli geniş ölçekte hizmet veren **geniş coğrafi bölgelere** yayılım gösterdi.
- 2009-Hasta pozisyonlanması için **robotik sandalye** yapıldı.

# Etkileşimler

**Proton** bir ortamdan geçtiğinde ortamın atom elektronları ve çekirdeği ile **Coulomb kuvvetleri** aracılığı ile etkileşir.

- a) Atomun **elektronları ile inelastik çarpışmalar**: Protonlar kinetik enerjilerinin bir kısmını atomun iyonizasyonu ve uyarılması için kaybederler. Bu soğurulan dozdur. **Çekirdek ile bremsstrahlung** etkileşimleri de olasıdır ancak ihmal edilir.
- b) Enerji kaybı olmaksızın **elastik saçılma**: Nükleer saçılma protonların çoklu Coulomb saçılmasına ana katkı verendir.

- Elektron demetleri ile karşılaştırıldığında **proton demetleri** (daha ağır yüklü parçacıklar olmaları nedeniyle) **daha küçük açılara saçılırlar**.
- Sonuç olarak **proton demetleri** elektron veya foton demetlerinden **daha keskin lateral dağılıma** sahiptir.

- **Protonlar** için **kütle durdurma gücü** ( $\text{g/cm}^2$  olarak birim yol uzunluğu başına enerji kaybı) **düşük atom numaralı (Z) materyallerde yüksek Z materyallerinden daha büyüktür.**
- Diğer yandan yüksek Z materyalleri **protonları** düşük Z materyallerinden **daha geniş açılara saçar.**

- Böylece eğer minimum enerji kaybı ile demetin saçılmasını istersek (saçıcı foilin temeli) yüksek Z materyalleri ,eğer proton enerjisinin minimum saçılma ile azalmasını istersek düşük Z materyalleri kullanmalıyız.
- Buna göre , yüksek Z ve düşük Z materyallerinin kombinasyonu ile saçılma ve demet enerjisinin azalmasını kontrol ederiz.

# Bragg peak

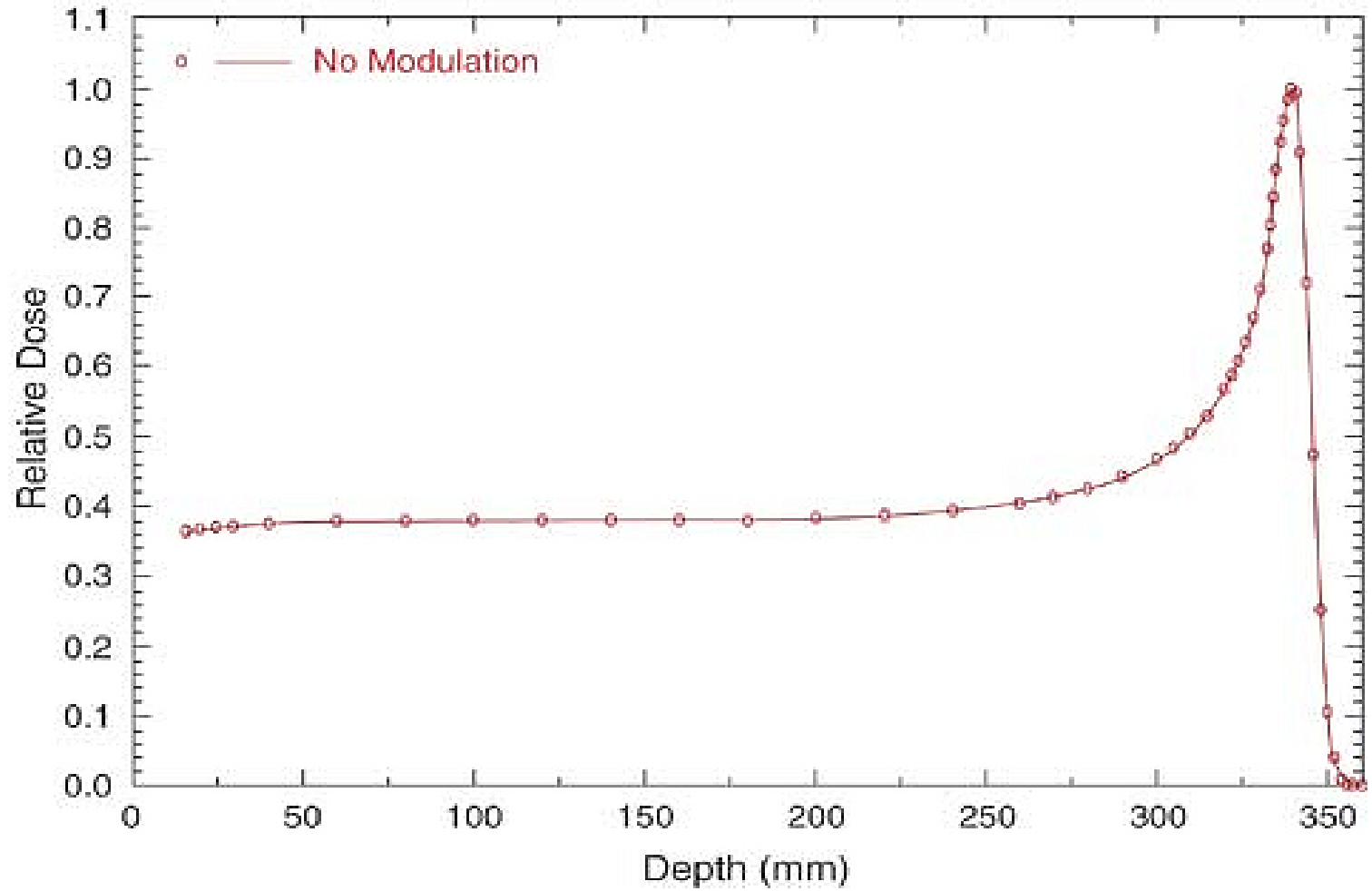
İyonizasyon ve uyarılma nedeniyle **enerji kayıp oranı** ;

parçacığın **yükünün karesi ile doğru**,  
**parçacığın hızının karesi ile ters** orantılıdır.

Parçacık enerji kaybettiğe yavaşlar ve birim yol uzunluğu boyunca kaybettiği enerji oranı artar. **Menzilin sonu yakınında parçacığın hızı sıfıra yaklaşır enerji kayıp oranı maksimum olur.**

# Bragg peak

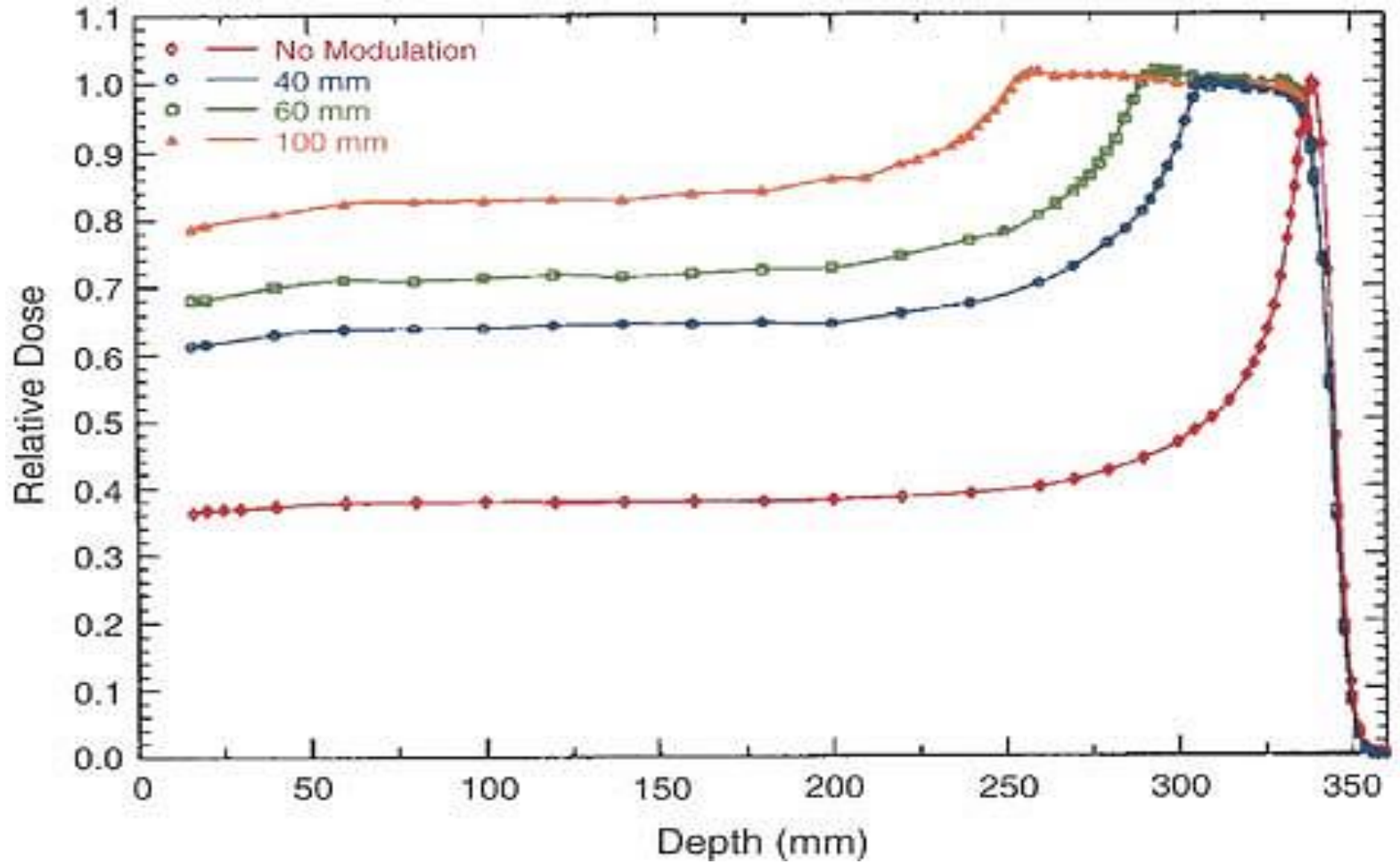
- Derin doz dağılımı ortamda enerji kayıp oranını izler . Tek enerjili proton demeti için dozda başlangıçta derinlik ile yavaş bir artış vardır. Bunu, menzilin sonu yakınında keskin bir artış izler.Parçacığın menzili sonundaki bu keskin artış veya pik, **Bragg peak** olarak adlandırılır.



Modülasyonsuz 250 MeV proton demetinin merkezi eksen derin doz dağılımı

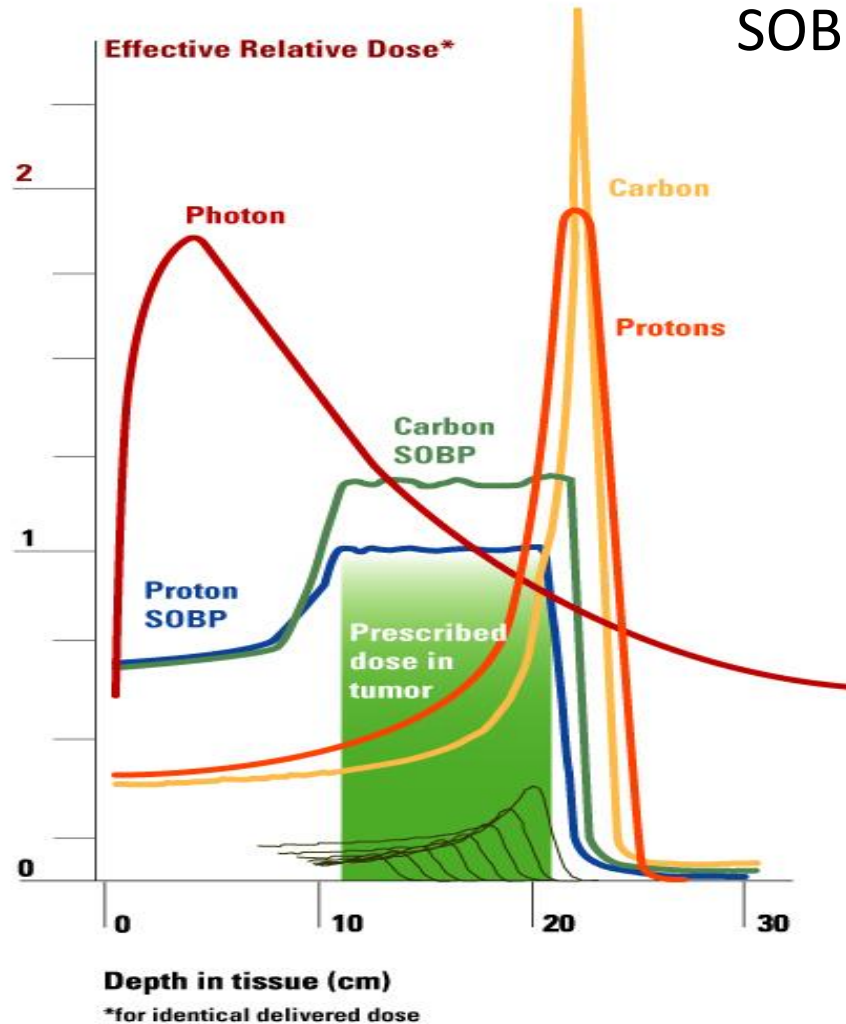
- Şekilden de görüldüğü gibi **tek enerjili proton demetinin Bragg peak'i** hedef hacimlerin boyutlarını sarmak için **çok dardır**.
- Daha geniş derinlik kapsamı için **Bragg peak** farklı enerjilerde birçok demetin süperpozisyonu ile **geniştirilebilir**.

- Bu demetler, genişletilmiş Bragg peak (spread-out Bragg peak )(SOBP) olarak adlandırılır.
- SOBP demetler genellikle yeterince yüksek enerjili tek enerjili demet kullanılarak yaratılır.



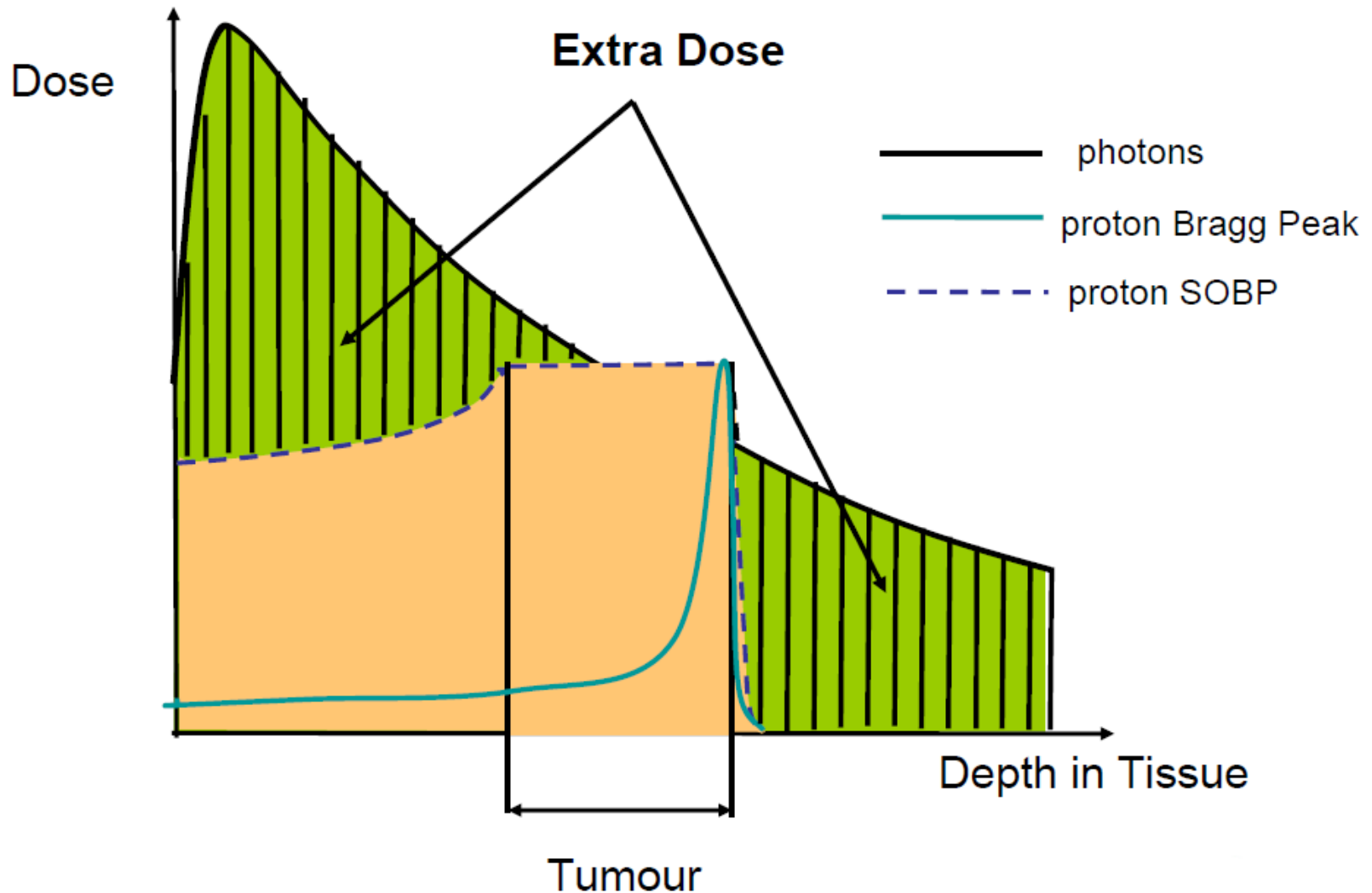
Modölasyonsuz ve modölasyon uygulanarak 4, 6 ve 10 cm'e genişletilmiş  
250 MeV proton demetinin merkezi eksen derin doz dağılımları

# Genişletilmiş Bragg Piki (SOBP)



SOBP: Spread-out Bragg Peak

# Genişletilmiş Bragg Piki (SOBP)



# Radyobiyoloji

Rölatif biyolojik etkinlik (RBE), 250kV x-ışınlarının belirli bir biyolojik etkiyi meydana getiren dozunun aynı biyolojik etkiyi oluşturan verilen radyasyon dozuna oranıdır.

Belirli biyolojik etki hücre ölümü, doku hasarı, mutasyon veya diğer bir etki olabilir.

$$RBE = D_{250kV} / D_x$$

# Radyobiyoloji

**RBE** nin radyasyon tipi ve kalitesine, doz fraksiyonuna biyolojik sonlanım noktasına bağlı olmasına rağmen bu faktörün **kritik önemi RBE ve LET arasındaki ilişkidir.**

Daha büyük LET daha büyük RBE dir.

**Yüklü parçacıklar genellikle megavoltaj x-ışınlarından daha büyük LET'e sahiptir.** Yüklü parçacıkların RBE 'si 1 e eşit ya da daha büyüktür.

# Radyobiyoloji

Yüklü parçacıklar LET in artması nedeniyle menzillerinin sonunda yavaşlar.

Böylece yüklü parçacıkların RBE 'si Bragg peak bölgesinde en büyüktür.

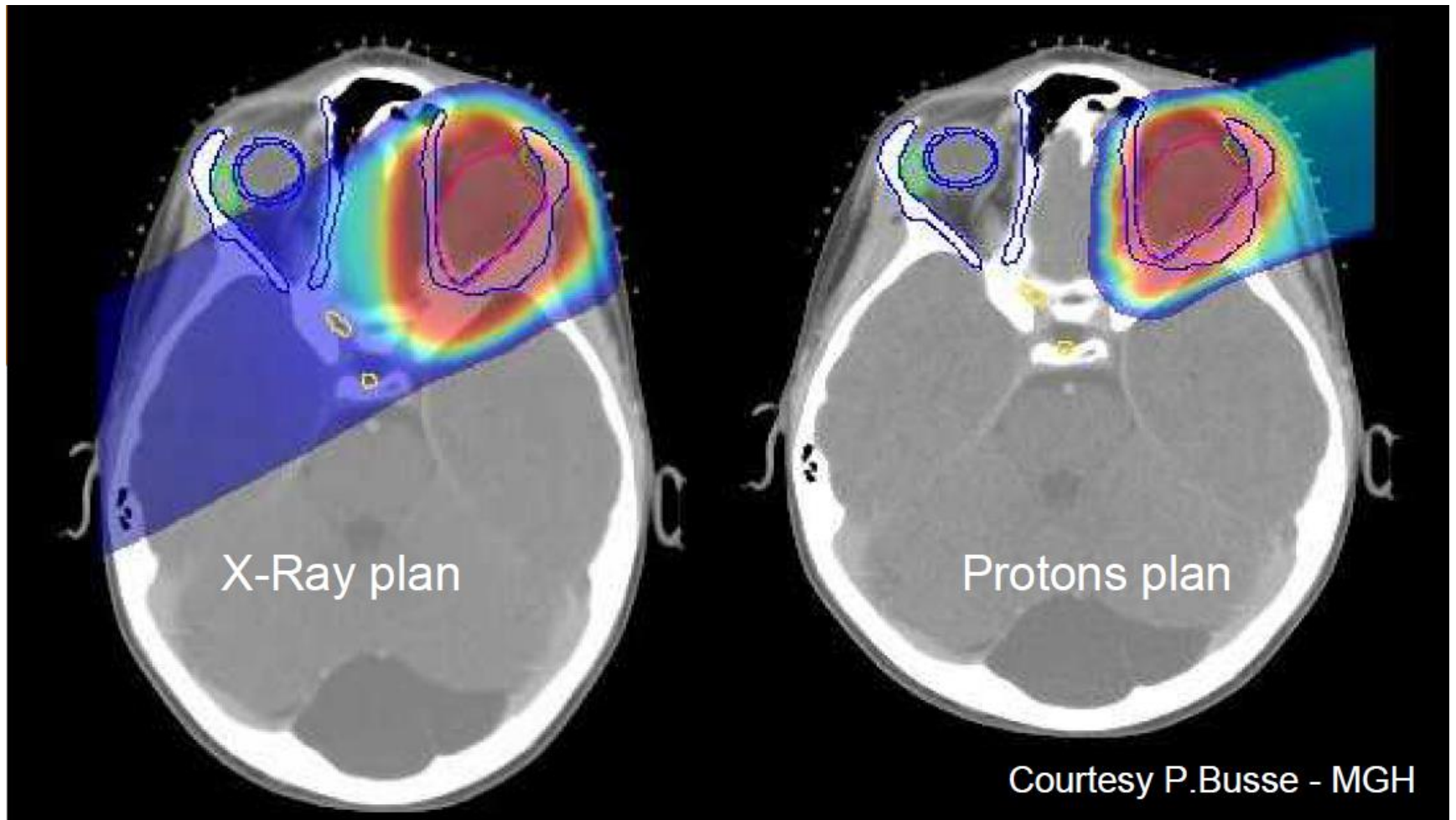
# Radyobioloji

Radyoterapide rutin olarak kullanılan klinik tedavi planlama programlarında **protonlar için genel olarak kabul edilen RBE faktörü 1.1 dir.**

İyon demet radyoterapisinde **doz, gray equivalents (GyE) veya cobalt gray equivalents (CGE)** tanımlanır.

(GyE) veya (CGE) Gy olarak ölçülen **fiziksel doz ile RBE faktörünün çarpımına eşittir.**

# Proton Terapinin Temel Avantajı



# PROTON HIZLANDIRICILARI

- **Medikal kullanım** için uygun proton hızlandırıcılarınının yeterince **yüksek şiddetli proton demetini** **kısa sürede**(2-3 dakika) vermesi gerekir.
- Herhangi bir derinlikteki tümör için yeterince **yüksek enerji** ile yeterince **genişletilmiş demet** ile doz verilmelidir (160-250MeV)

# PROTON HIZLANDIRICILARI

Günümüzde **radyyoterapide** kullanılan **proton hızlandırıcı**larında ;

Yeterince yüksek enerji ve şiddet ;

- **Siklotron**

- **Sinkrotron** ile sağlanmaktadır.

- **Siklotron:**

- yüksek şiddetli demet,
- sınırlı enerji değişkenliği
- ağır (150-200 ton)

- **Sinkrotron:**

- Siklotrona göre hafif,
- çeşitli enerjilerde proton demeti üretiyor.
- Demet akımı siklotrondan daha düşük.



Varian tarafından üretilen Proton Tedavi **Siklotron**'u

# Siklotron

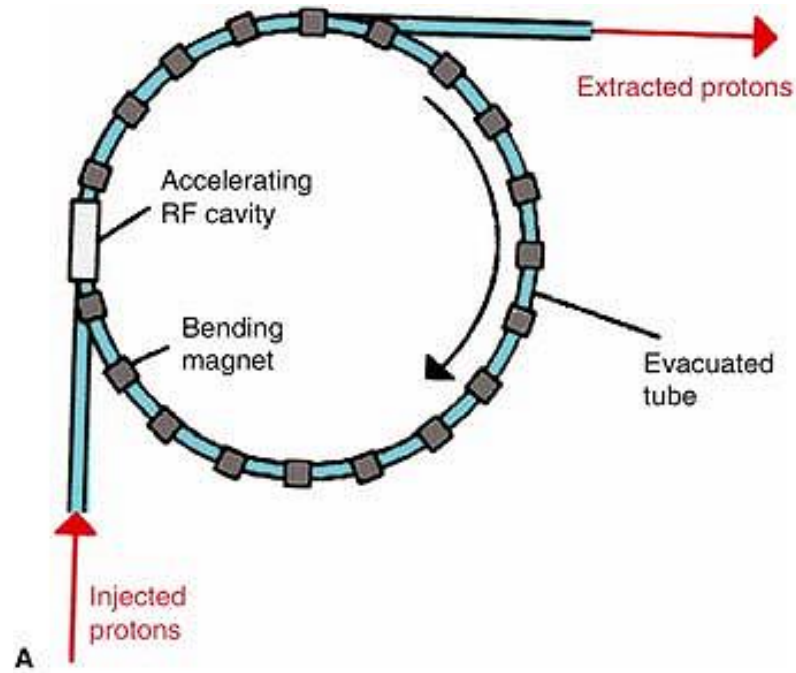
- Radyoterapide kullanılan **siklotron** maksimum 250MeV (suda yaklaşık 38cm menzil) enerjide proton demetleri üretmek için tasarlanmış **sabit-enerji** cihazıdır.
- Bu enerji, herhangi bir derinlikteki tümörün tedavisinde, **enerji azaltıcılar** kullanılarak **demetin menziline** ve **yoğunluğunu** modüle ederek , yeterli olmaktadır.
- **Enerji azaltıcılar** farklı kalınlık ve genişlikte plastik maddelerden oluşur. Bunlar herhangi bir derinlikteki tümörü tedavi edebilmek için protonların menziline azaltarak kaydırılmış Bragg piklerle uygun olan “**genişletilmiş Bragg pik** (SOBP)” demetlerini oluştururlar.

- Siklotron
- Çap 3.5-5 m.
- Boston ,Florida,Seoul  
Wanjie,PSI,München  
Orsay



# Sinkrotron

- **Sinkrotron** , lineer hızlandırıcılardan elde edilen 3 den 7 MeV'e kadar olan proton demetleri halka şeklinde dar bir tüpe enjekte edilirler ve ışının dairesel yolu boyunca bulunan magnetlerin etkisi altında döndürülürler. **Proton demeti** radyofrekans (RF) kaviteleri boyunca hızlandırılır ve dolaşan protonların frekansına uyan bir frekansta sinüzoidal bir voltaj (gerilim) tarafından güçlendirilirler.



Bir sinkrotronda proton ivmelendirmenin prensibinin şematik diagram gösterimi. Protonlar sinüzoidal voltaj ile beslenen radyofrekans kavitelerinde ivmelendirilirler.

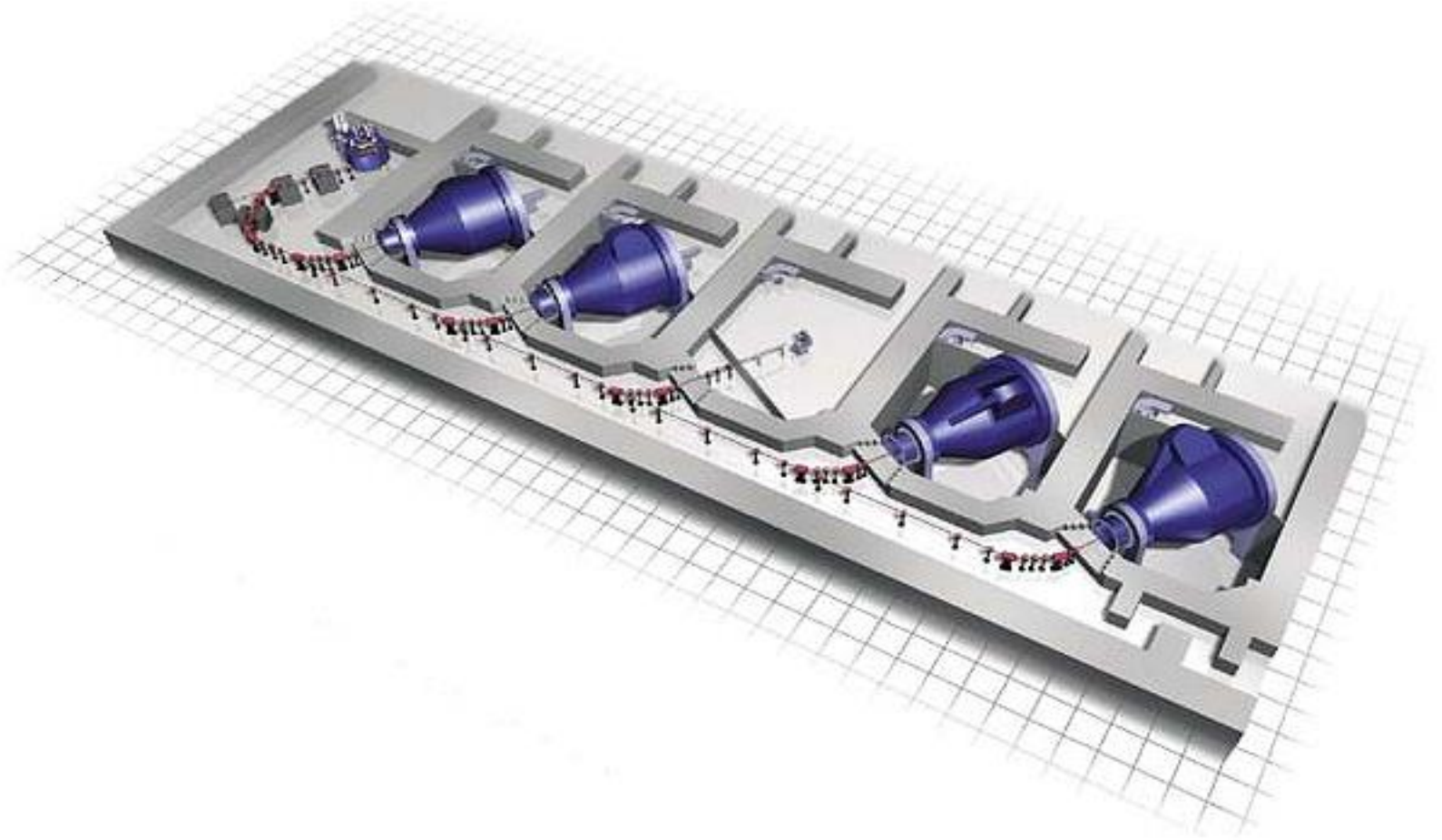


Hitachi, Ltd. Japon tarafından üretilen **sinkrotron**.

- Sinkrotron
- Çap 8-10 m
- Loma Linda ,Houston,  
Heidelberg



- Bir tek hızlandırıcı birçok tedavi odasına proton demeti sağlar.
  - Özel bir odaya demet transferi ; eğici magnetlerle kontrol edilir.
  - Transport sisteminde demet şiddetinin kaybı çok azdır. (Genellikle %5'ten az)



**Siklotron**dan çeşitli odalara taşınan proton demetlerinin şeması

- **Transport** süresince parçacık **demet**inin **çapı** olabildiğince **küçük**tür.
- **Tedavi kafasında** **demet** kesit alanı gerektiği kadar **genişlemiştir**.

**Demet genişletilmesi** iki şekilde yapılır:

- A) **Pasif Saçılma**: Demet, yüksek atom numaralı ince levhalar kullanılarak saçılır. (Örneğin kurşun maksimum saçılma ve minimum enerji kaybı sağlar.)
- B) **Tarama**: Burada tedavi edilen hacmi taramak için magnetler kullanılır.

- **A) Pasif Demet Genişletilmesi**

Proton demetini faydalı alan büyüklüğüne genişletmenin en kolay yolu **yüksek atom numaralı saçıcı foil** kullanmaktır. Kabul edilebilir aynılıkta (uniformity (%5 içinde) ) geniş demet alanları bulmak için **dual saçıcı foil** gerekir.

- Aynı (uniform) kalınlıktaki **birinci foil** demeti daha **büyük alana** genişletir.
- Kalınlığı diferansiyel olarak değişen **ikinci foil** demet **şiddet profilini düzgün bir dağılıma** değiştirir.

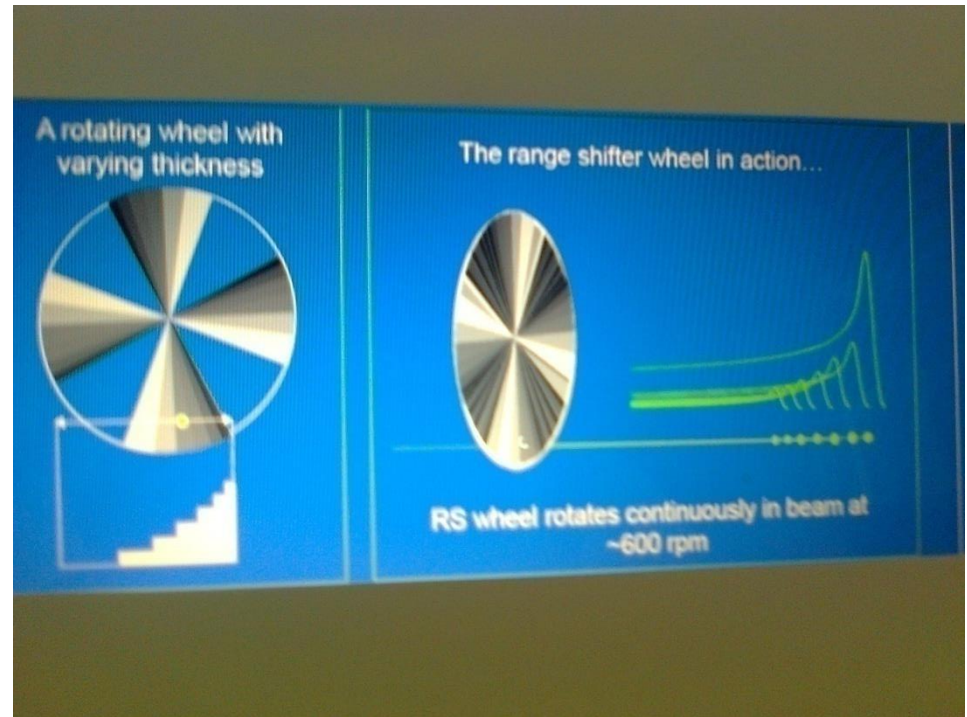
- Pasif sistem **alan şekillendirmeye geleneksel blok** kullanmayı gerektirir. Alan sınırları tedavi planlama sistemindeki veri ile bulunur.
- Geleneksel **blok kesme sistemi** ile **alan açıklığı** dizayn edilir. (Yani serrobend blok, köpük ya da doğrudan koruma materyalleri ile)

- **Pasif demet şekillendirici** sistemlerde kullanılan **düşük atom numaralı** (materyal plastik, bal mumu) **menzil kompensatörleri** aynı zamanda
  - Eksternal hasta **yüzeyi düzensizliklerini**
  - İnternal **doku heterojenitesini**
  - PTV'nin **distal şeklini kompanse etmek** için kullanılır.

**Pasif demet genişletici** sistemler demet doğrultusunda PTV kalınlığı üzerinden **Bragg piki genişletmek** için **menzil modölatörleri** içerirler.

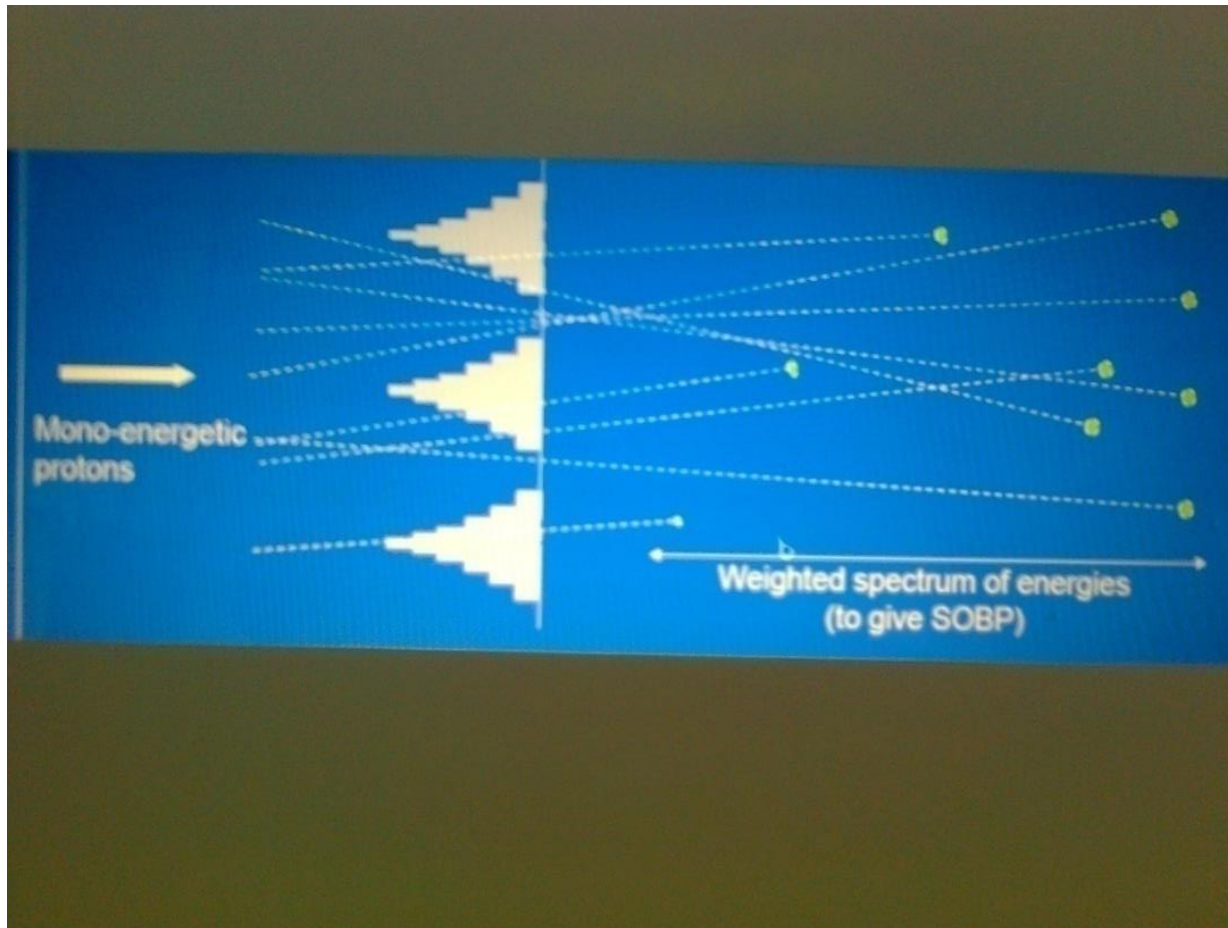
# Pasif saçılmada doz derinliği deđiřimi

- Eriřim mesafesini değiştiren tekerlek
- Değişen kalınlık ile sürekli dönen tekerlek (600 dönme/dakika)



# Pasif saçılmada doz derinliği değişimi

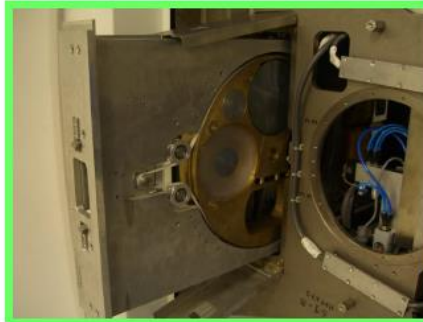
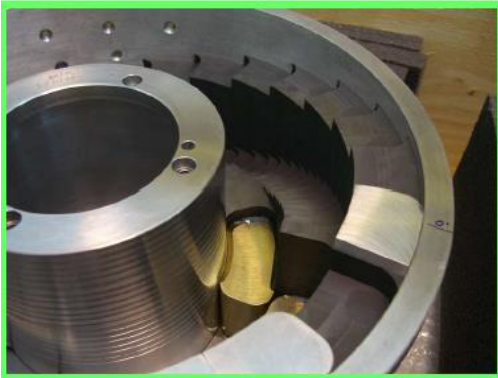
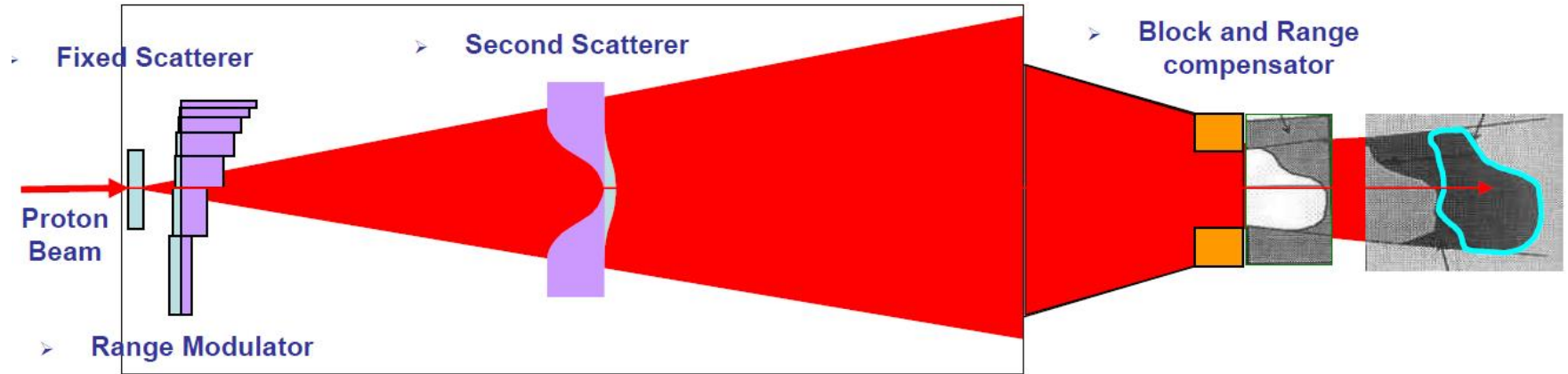
- atı ya da eğer (ridge) filtre kullanımı



# Karşılaştırma

- Mesafe değiştirici **tekerleğin yapılması kolay**
- Demet veren sistemde **kullanımı** dinamik olması nedeniyle **zor**
- **Çatı filtre** pasif cihaz olması nedeniyle demet veren sistemde **kullanımı kolay**
- **Çatı filtre**nin yapımı doğru ve düz SOBP sağlamak için **dizaynı zor**
- **Kültürel farklılık**: **Çatı filtre** Japonya ve Rusya menzile değiştiren **tekerlek** Avrupa ve USA

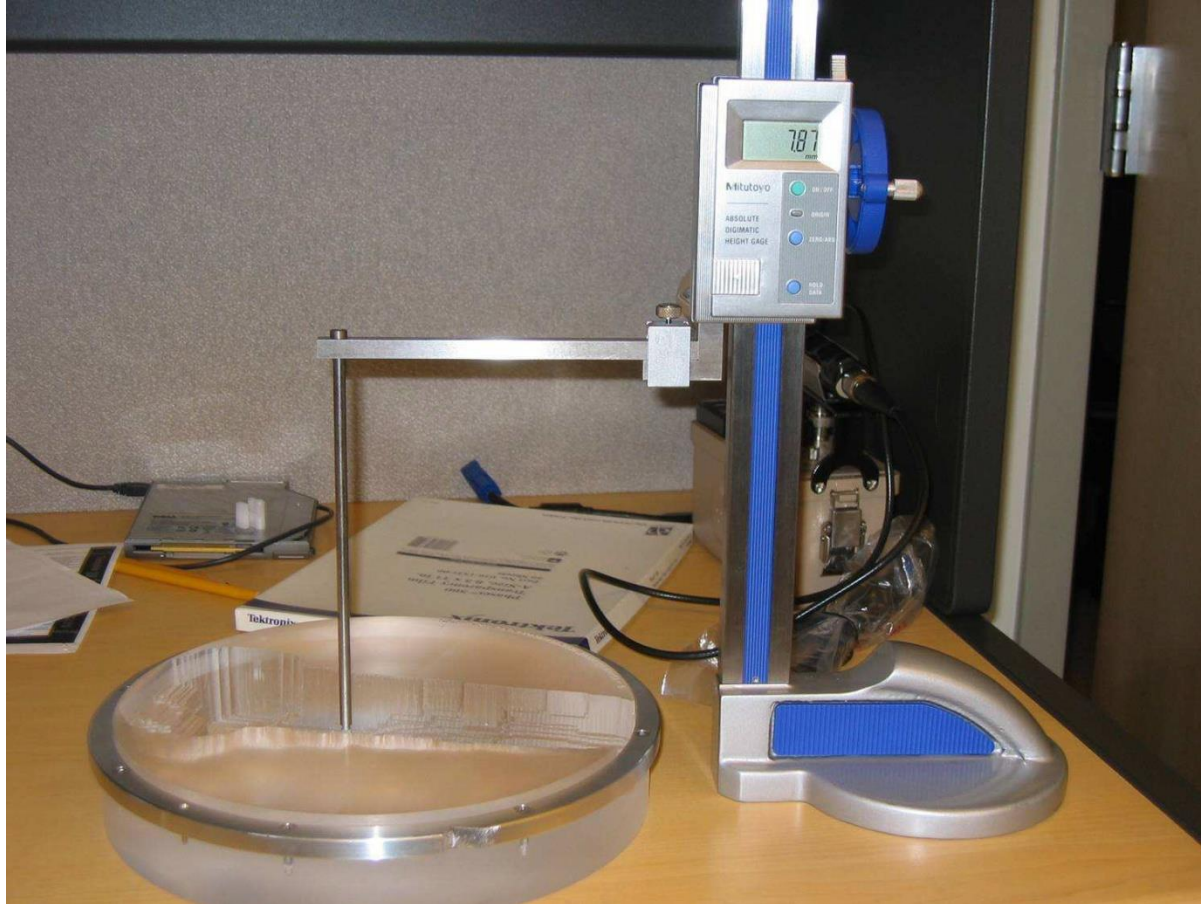
# Konvansiyonel Kullanım



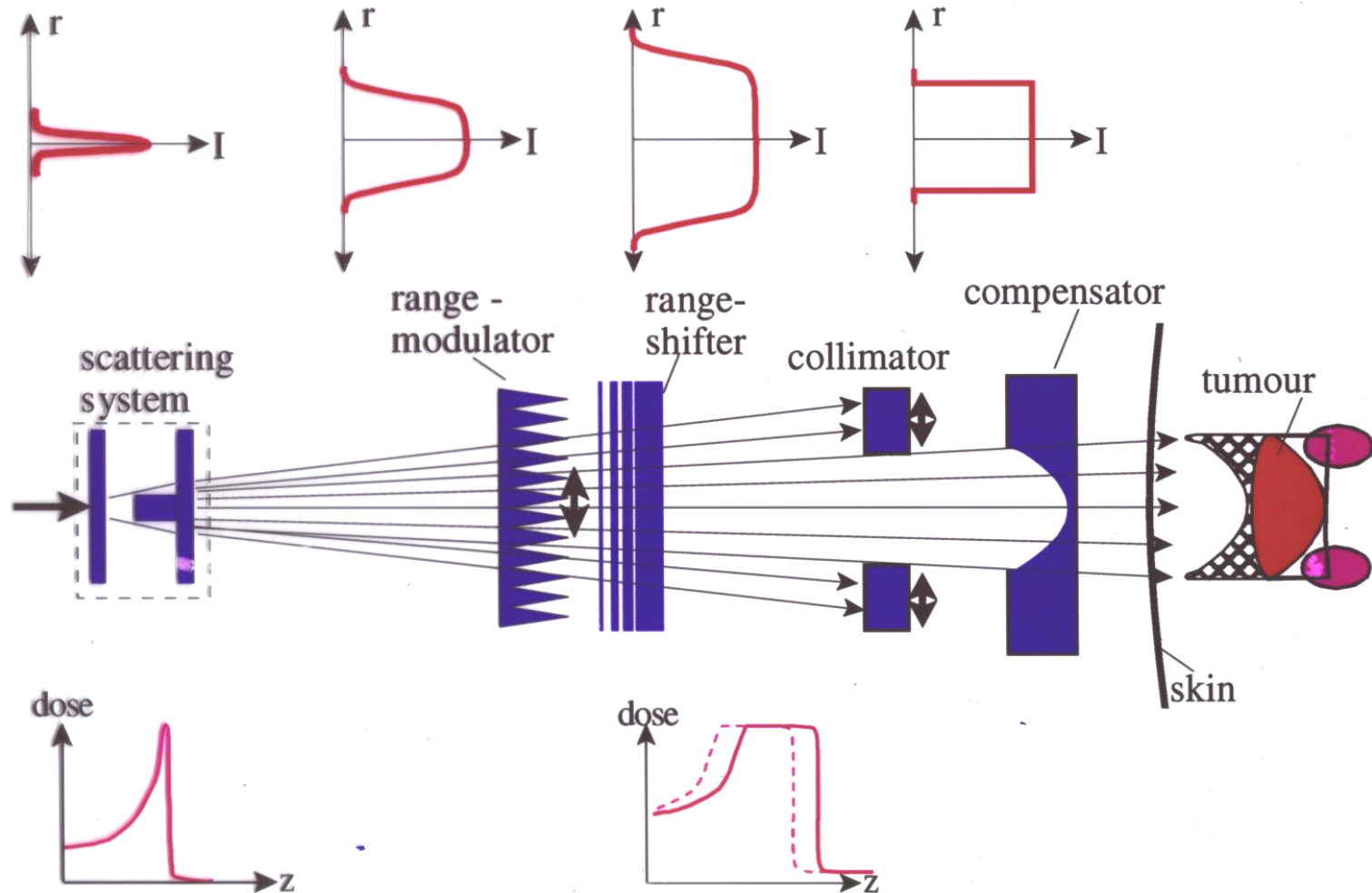
# Hastaya Özel Kolimatör ve Kompansatör



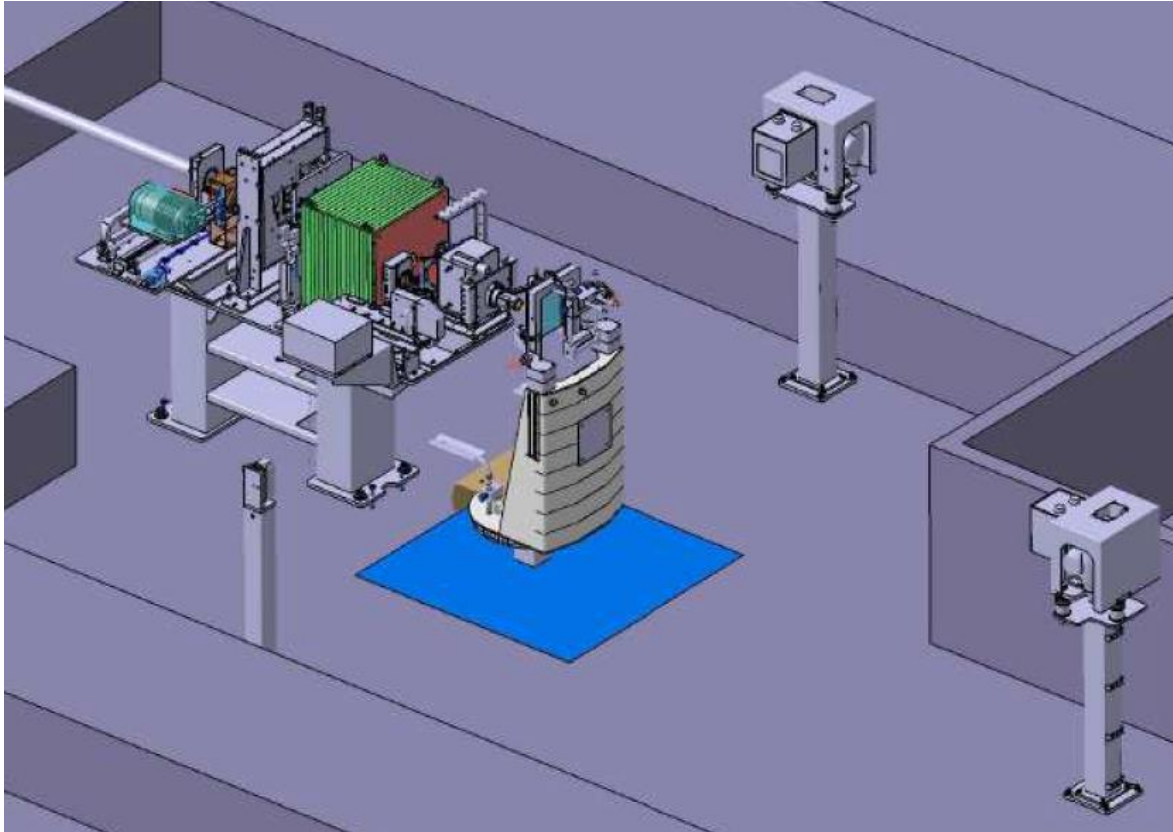
# Kompansatör Hazırlığı



# Genişletilmiş Bragg Piki (SOBP)



# Sabit demet



## B) **Kalem Demet (Pencil Beam) Taraması:**

Geniştirilmiş pasif demet menzil ve alan büyüklüğünün bağımlılığı bir problemdir.

Kabul edilebilir aynılıkta (uniformity ) uniform alan bulmak için saçıcı foil artan bir kalınlığa sahiptir.

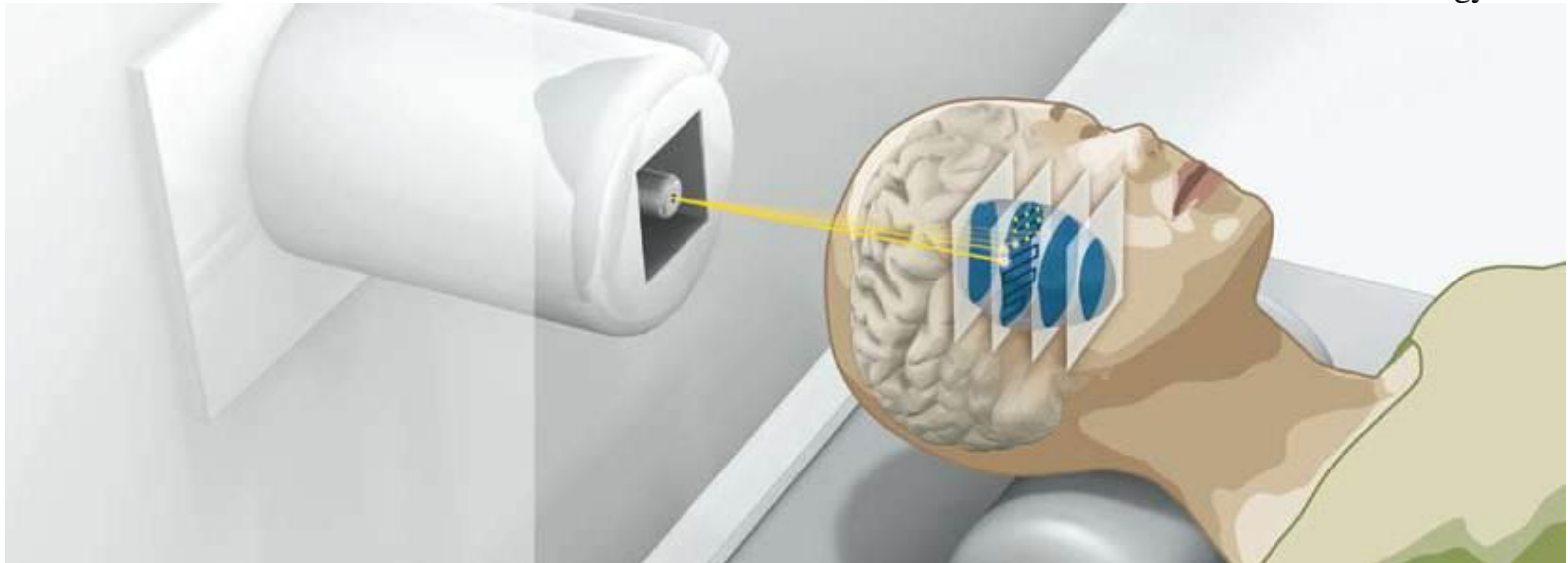
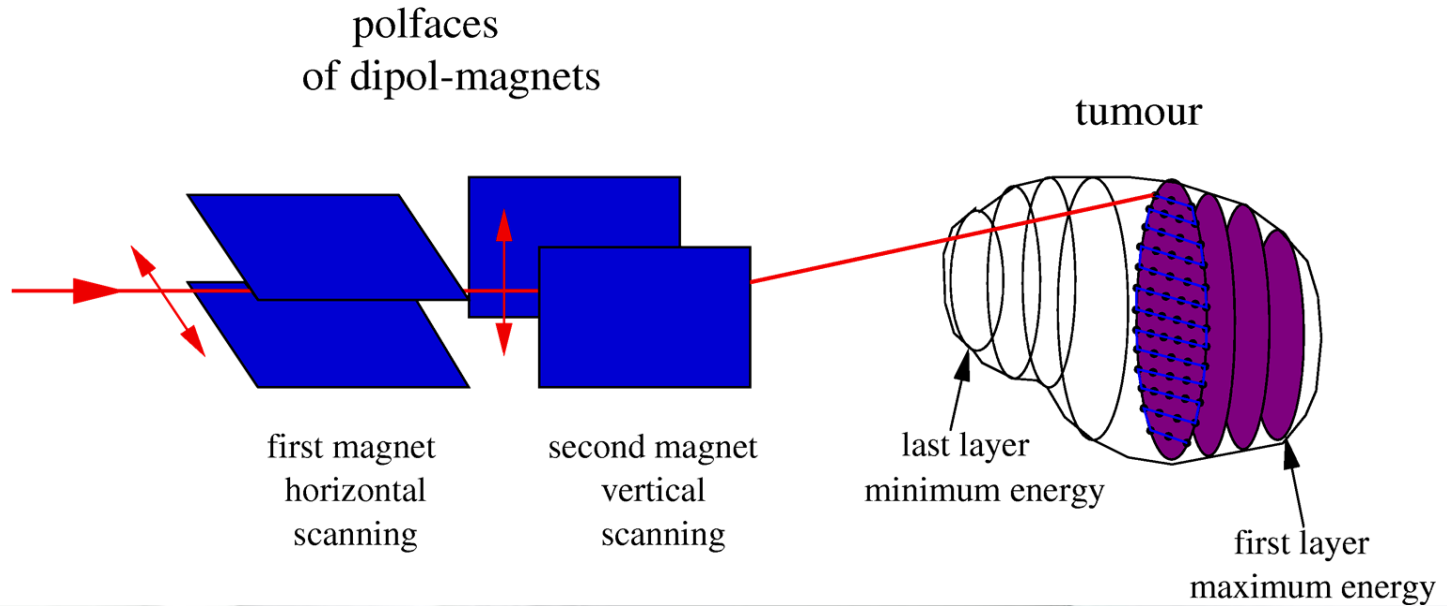
Saçıcı foil dönüşü demet enerji azalmasına veya tedavi menzili kaybına yol açar.

## Aktif Tarama

Problem Pencil Beam taraması ile yok edilir.

- **Uniform alan dar proton demetlerinin manyetik alan ile tarama yapması** sağlanır.

# Demet Tarama Yöntemi



# Pasif Saçılma –Aktif Tarama

## Karşılaştırma

- **Pasif Saçılma**
  - Olgunlaşmış teknolojidir.
  - Organ hareketine duyarsız
  - Göreli esnek değildir
  - Alana özel blok gerekir
  - Geniş gantri gerekir.
  - İntegral doz
- **Aktif Tarama**
  - Yeni teknoloji
  - Organ hareketine çok duyarlı
- Çok esnek
- Alana özel blok gerekmez
- Küçük gantriler
- İntegral doz

# Proton tedavi uygulamaları

- Pasif saçılma
- Aktif tarama
- Tedavi gantrileri

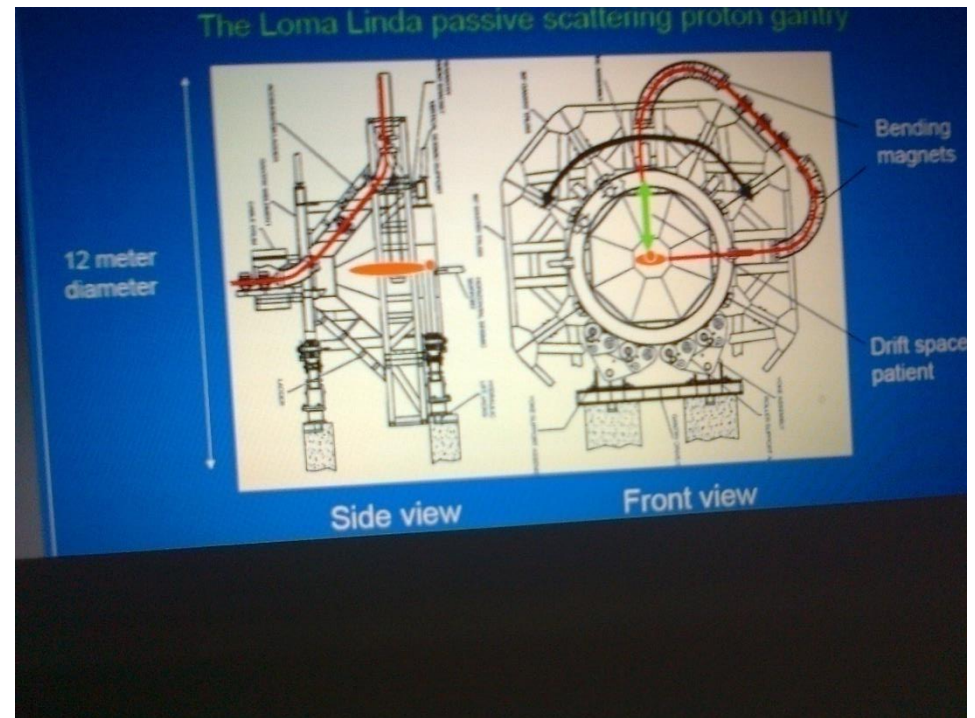
# Gantri



# Gantri ve Hasta



- Proton Tedavi Gantrileri
- Loma Linda pasif saçılma proton gantrisi



- Proton Tedavi Gantrileri
- Ticari Proton Gantrileri



# Proton tedavi gantrileri

- Hızlandırıcılar dönen gantrilere monte edilirler.
- Protonlar elektronlardan 1800 kat daha ağırdır.
- **Proton demeti**ni hastaya yönlendirmek için daha **geniş eğici magnetlere** ihtiyaç vardır.
- Pasif saçılma sistemleri son saçıcıdan sonra geniş alanlar elde etmek için daha geniş sürüklenme uzayları gerektirir.
- Böylece **proton gantrileri** daima geleneksel LINAK gantrilerinden **daha geniş** olacaktır.

# Proton tedavi gantrileri

- **Gantri 1 (Paul Scherrer Institut)**
- 3.5 m çapında dış merkezli
- +/- 180 derece dönme
- Farklı tarama sistemi
- 1996 dan bu yana tedavi
- Halen 120 hasta/yıl hasta tedavi ediliyor.

# Proton tedavi gantrileri

- **Gantri 2 (Paul Scherrer Institut)**
- 7 m çapında eşmerkezli gantri
- +/- 90 derece dönme
- Farklı /sürekli tarama sistemi
- Hasta alımına 2012 de başlandı.

# Demet Paylaşımı

- Paralel bağımsız tedavi odaları
- 3 oda
- 1-1.5 mikro Amper 230-250 MeV

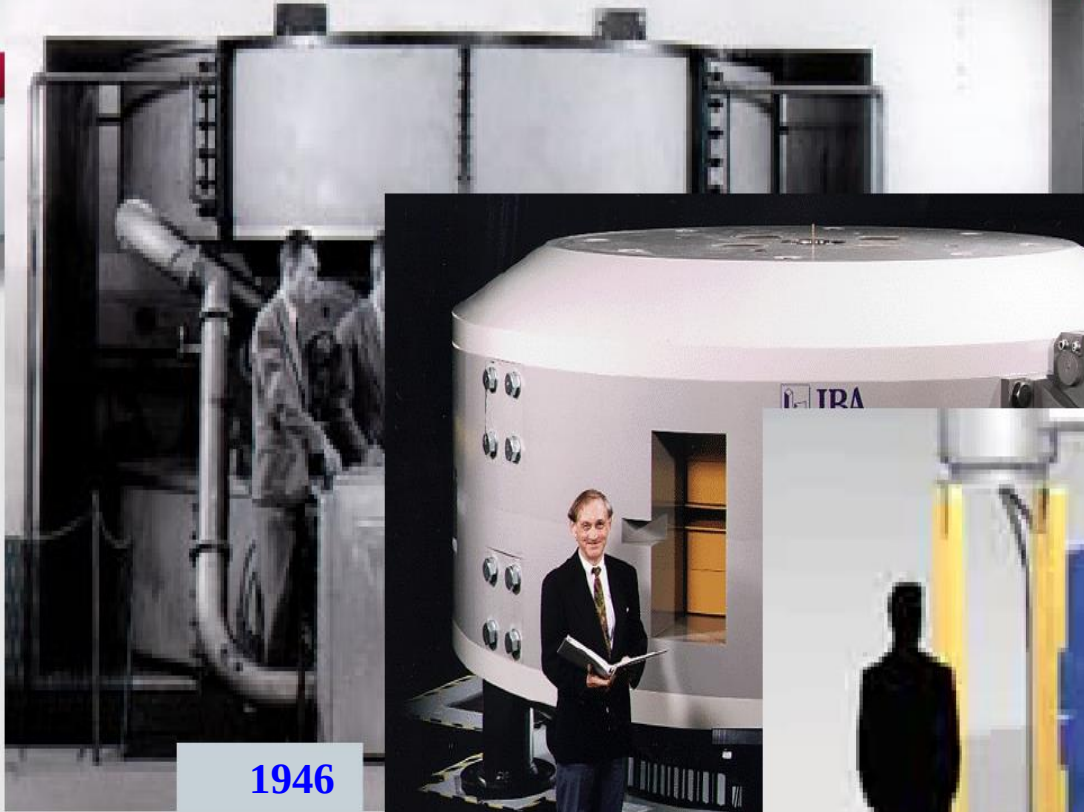
# Hızlandırıcının küçültülmesi

- 3-4 m ----- 1 m
- 100-200 ton ----- 25 ton
- Günümüzde cyclotron  $R=0.8$  m  $B=3$  T
- Yarıçapın küçültülmesi
- cyclotron yarıçapı  $R=0.3$  m ----  $B=8$  T

# Synchro-Cyclotron

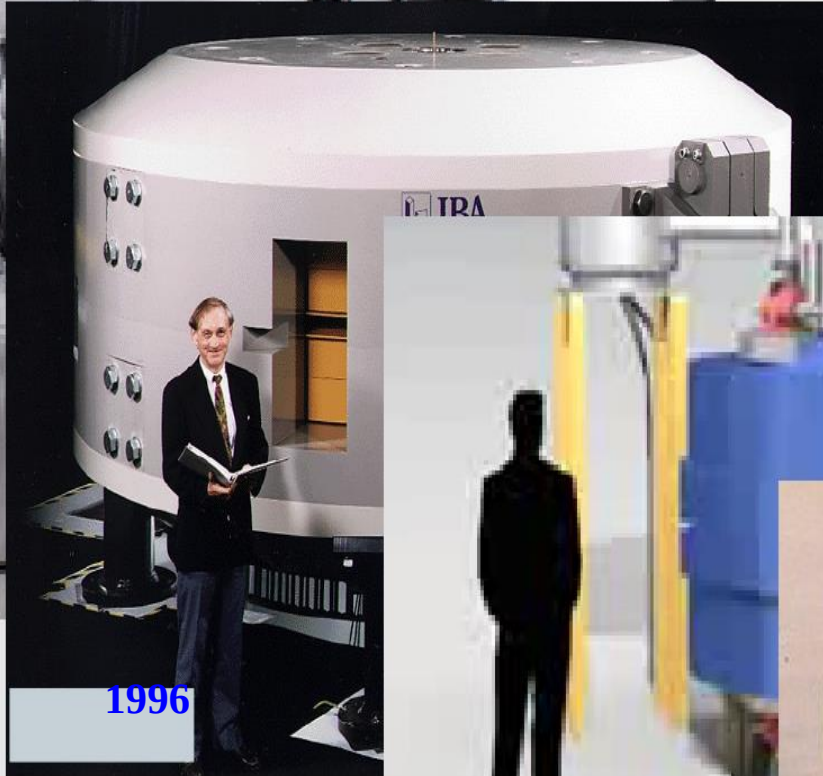
## Daha küçük cihazlar

- 250 MeV
- Gantri üzerinde 52 ton
- $B(0) = 5.5$  Tesla
- 8-10T 250 MeV
- İlk demet Mayıs 2010 da
- Doz hızı 2-4 Gy/dak.
- Kafa sızıntısı  $< \% 0.1$
- Puls demet
- Yalnız saçılma , aktif tarama çok zor



1946

Harvard (700 ton)



1996

IBA (220 ton)



2000

Varian/Accel (90 ton)

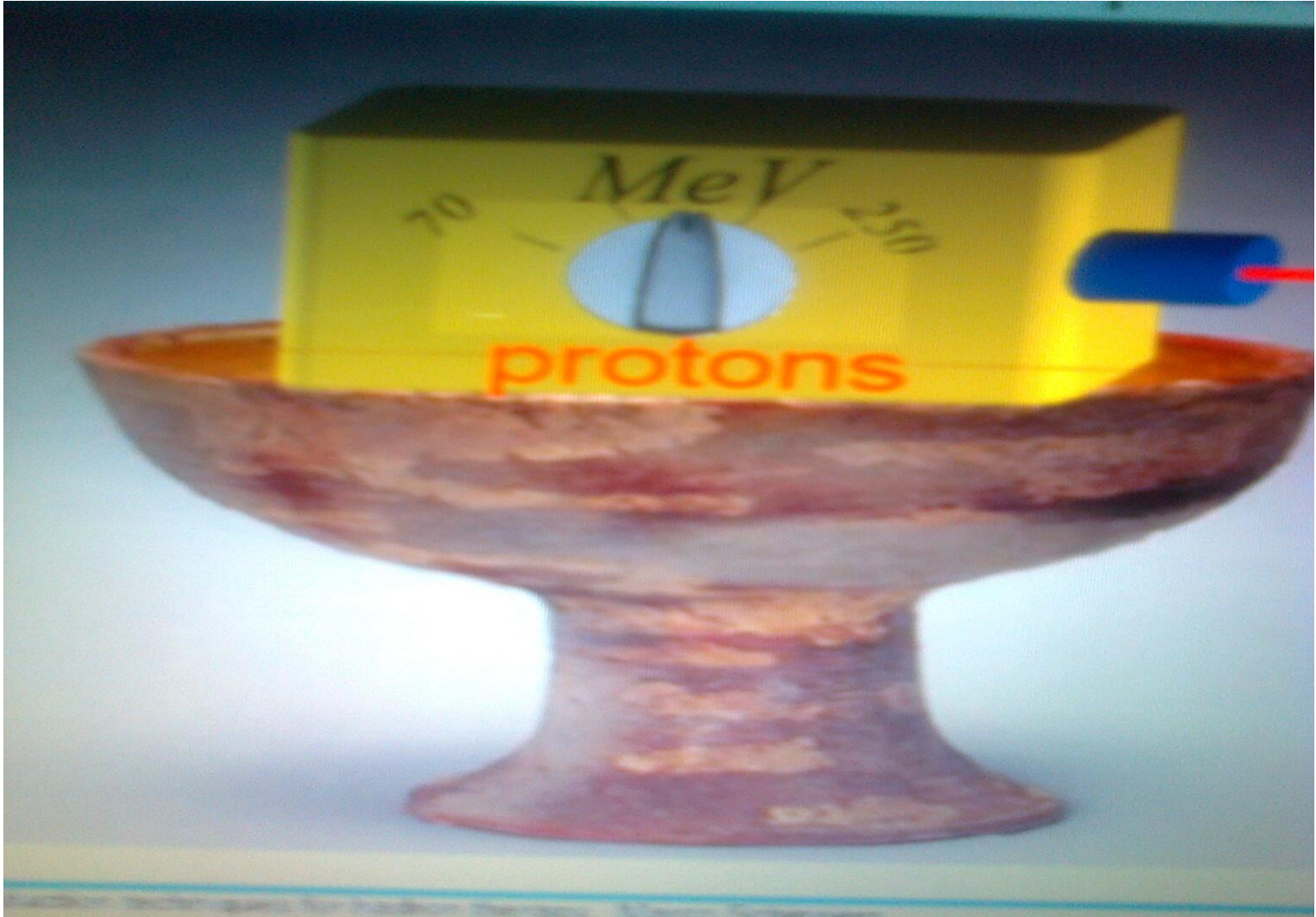


2012

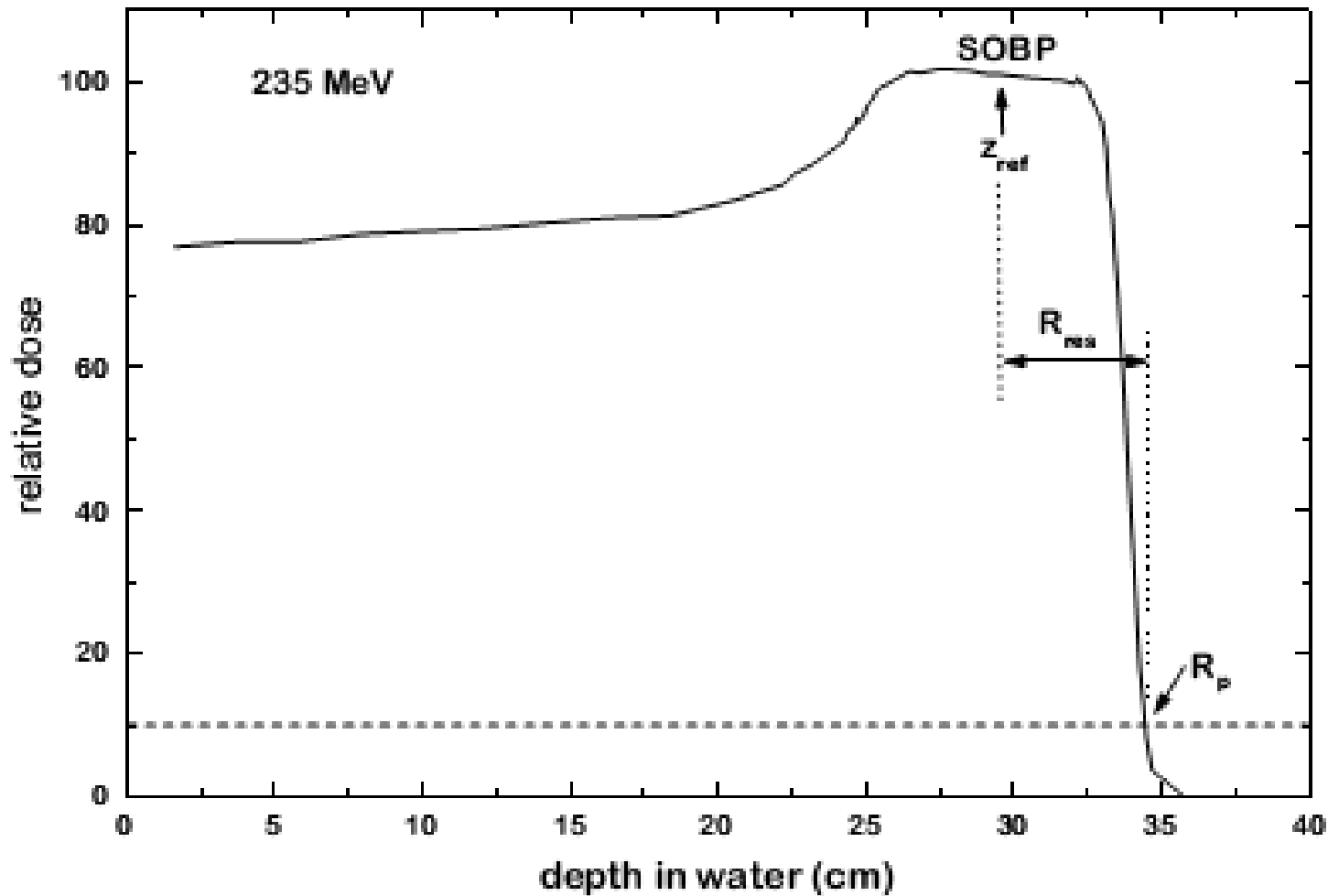
Mevion Medical Systems (<20 ton)

**MEVION**  
**S250**

# Ucuz küçük hızlandırıcı



# Demet Kalite Spesifikasyonu - Demet Kalite İndeksi



# Demet Kalite Spesifikasyonu - Demet Kalite İndeksi

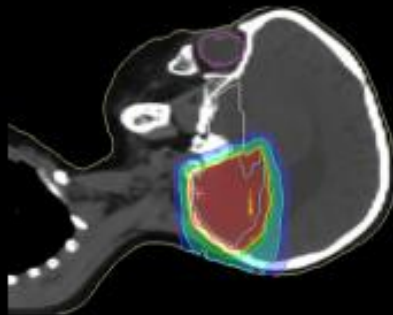
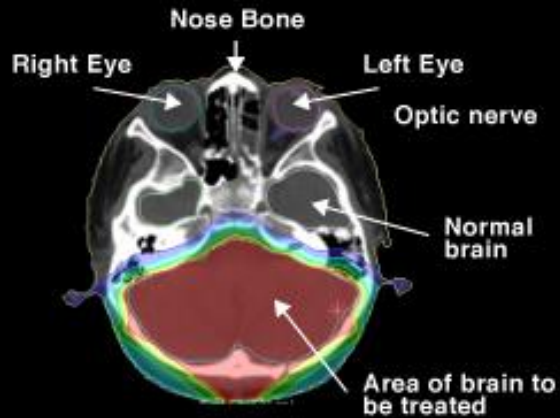
- IAEA –TRS 398 de protonlar için demet kalite indeksi  $R_{res}$  rezidüel menzildir. Kolaylıkla ölçülebilir olma avantajına sahiptir
- Referans derinlik  $z_{ref}$  SOBP'nin orta noktasıdır. Pratik menzil  $R_p$ , Bragg Pik veya SOBP nin maksimum değerinin% 10 nuna düştüğü derinliktir. Rezidüel menzil  $R_{res}$ ,  $R_p$ ,  $z_{ref}$  ölçümlerinden belirlenir.

$$R_{res} = R_p - z_{ref}$$

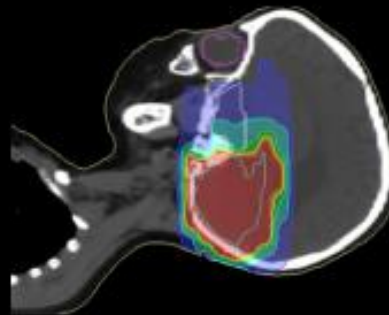
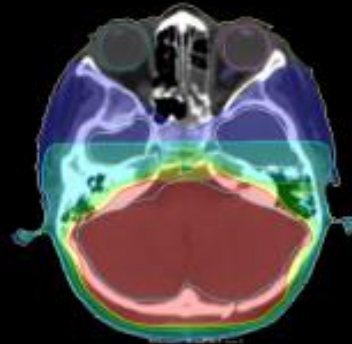
# Pediatric Brain Tumor

## A Comparison of Radiation Treatment Plans for Pediatric Brain Cancer

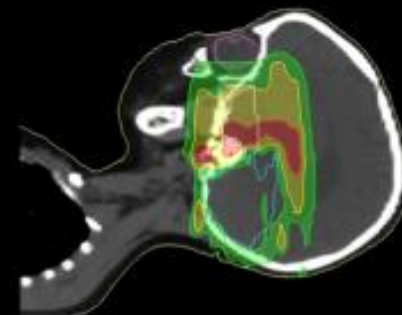
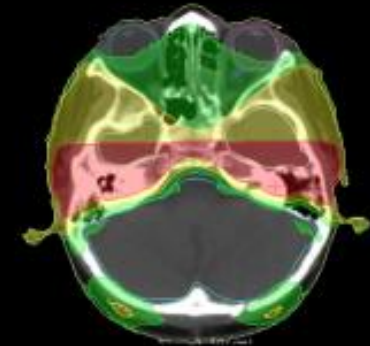
### Protons



### X-ray/IMRT



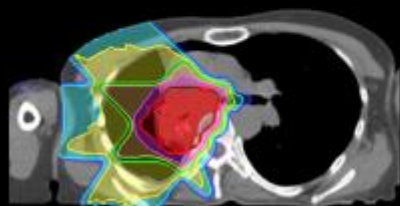
Excess radiation delivered to healthy tissue by IMRT/X-rays



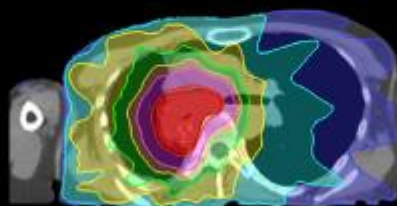
# Akciğer Kanseri

## A Comparison of Radiation Treatment Plans for Lung Cancer

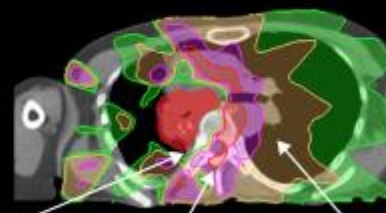
Protons



X-rays/IMRT



Extra radiation delivered with X-ray/IMRT



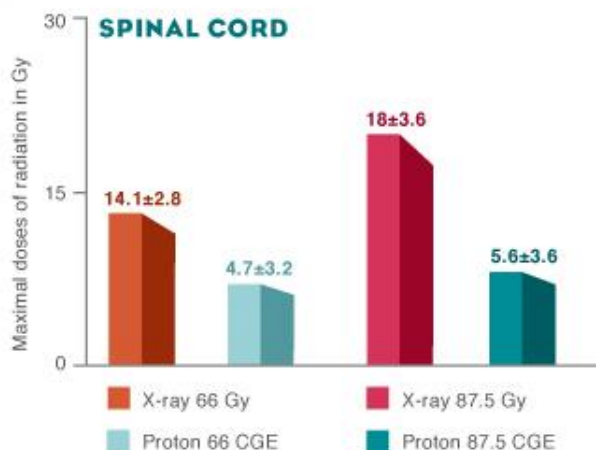
45% more  
than protons

30% more  
than protons

15% more  
than protons

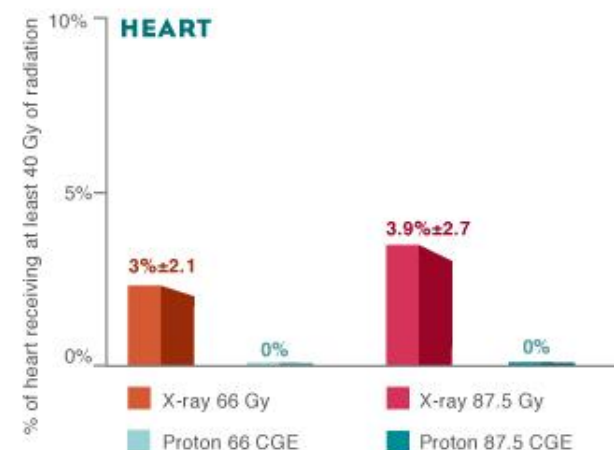
In a Study of Patients With Stage 1 Non-Small-Cell Lung Cancer, Treatment Plans for Proton Therapy Showed Significantly Less Radiation to the Spinal Cord and Heart Than Plans for X-rays<sup>34</sup>

SPINAL CORD



n=10

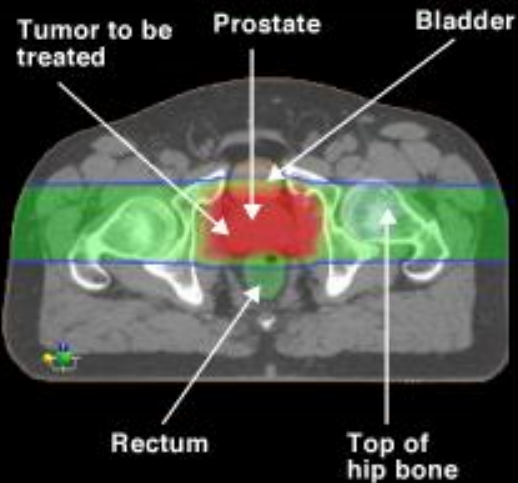
HEART



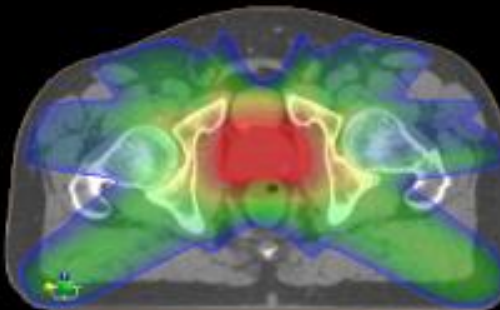
# Prostat

Proton Therapy Achieves Better Conformation to the Tumor *and* Minimizes the Dose to Healthy Tissue

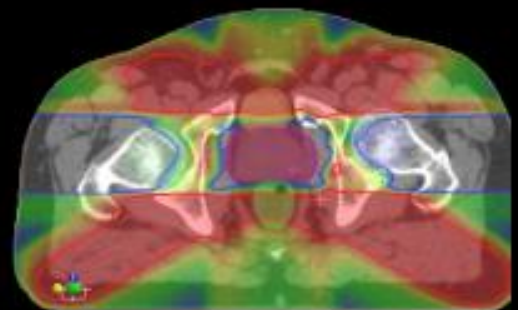
**Protons**



**X-rays/IMRT**



**Extra radiation delivered to healthy tissue with IMRT**



# Baş-Boyun Tümörleri

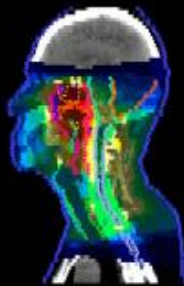
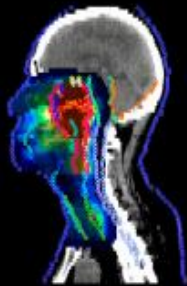
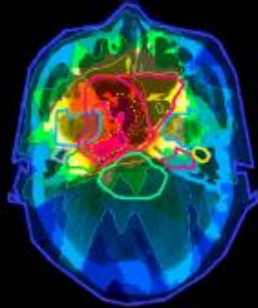
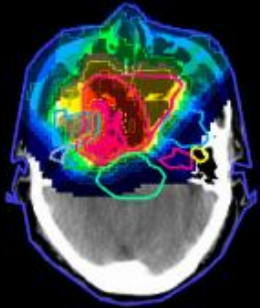
Proton Therapy Reduces the Dose Delivered to Organs at Risk in Cancer of the Nasopharynx<sup>25</sup>

Protons

X-rays/IMRT

MORE  
RADIATION

LESS  
RADIATION



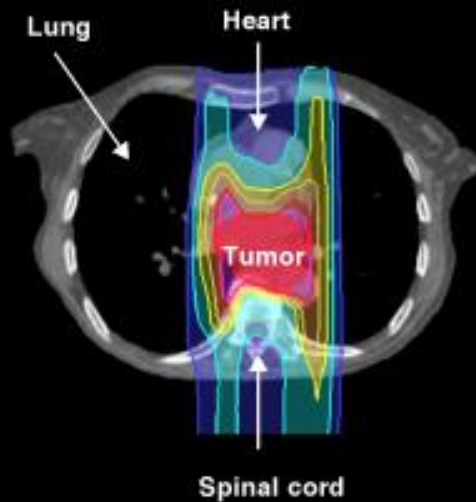
Comparison of Mean Dose Parameters for Organs at Risk in Nasopharyngeal Cancer<sup>25</sup>

| Organ/<br>Parameter         | Protons<br>Mean GyE | IMRT<br>Mean GyE | P Value |
|-----------------------------|---------------------|------------------|---------|
| Optic Chiasm<br>D. max      | 16.1                | 23.8             | .008    |
| Spinal Cord<br>D. max       | 16.7                | 46.0             | .008    |
| Brainstem<br>D. max         | 47.3                | 58.7             | .055    |
| Inner ear<br>D. mean        | 13.1                | 36.4             | <0.0001 |
| Larynx/esophagus<br>D. mean | 14.3                | 30.6             | .008    |
| Thyroid gland<br>D. mean    | 19.8                | 38.2             | .008    |

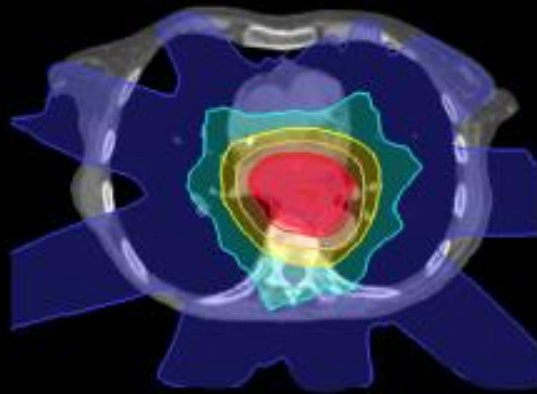
# Özefagus Kanseri

## A Comparison of Radiation Treatment Plans for Esophageal Cancer

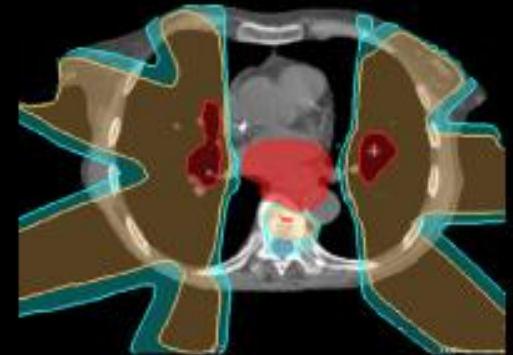
**Protons**



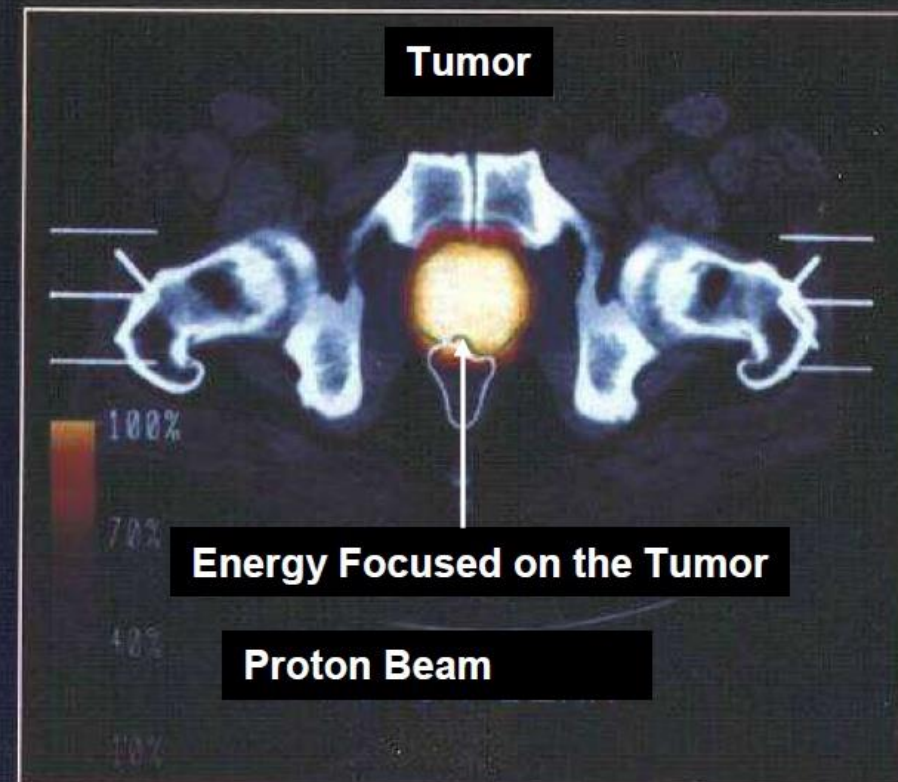
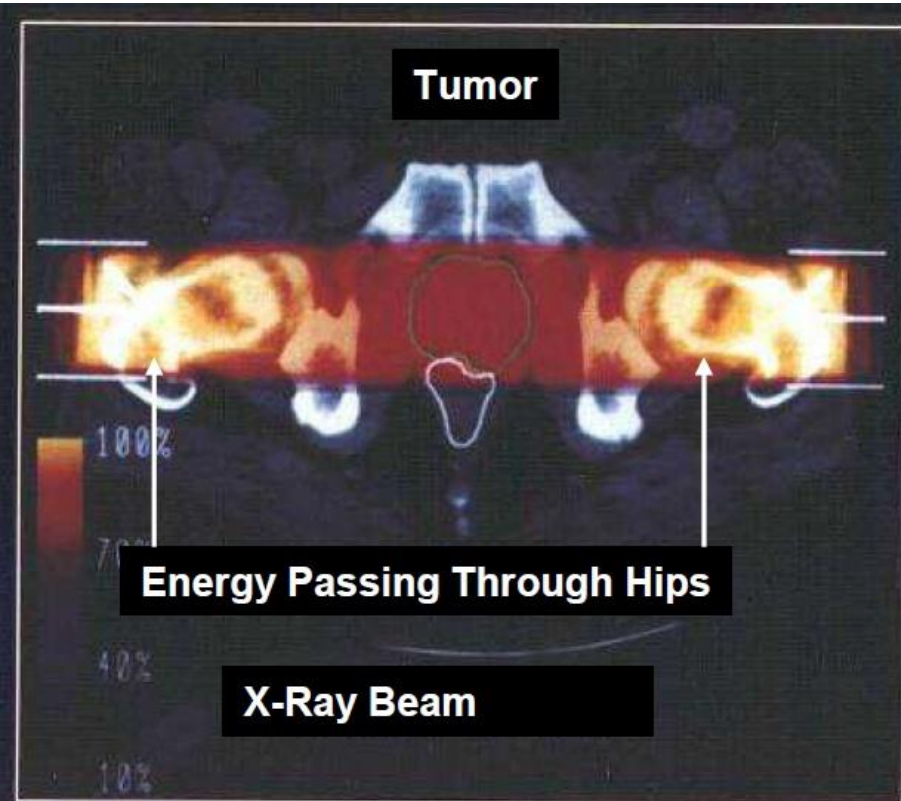
**X-rays/IMRT**



**Extra radiation delivered with X-ray/IMRT**

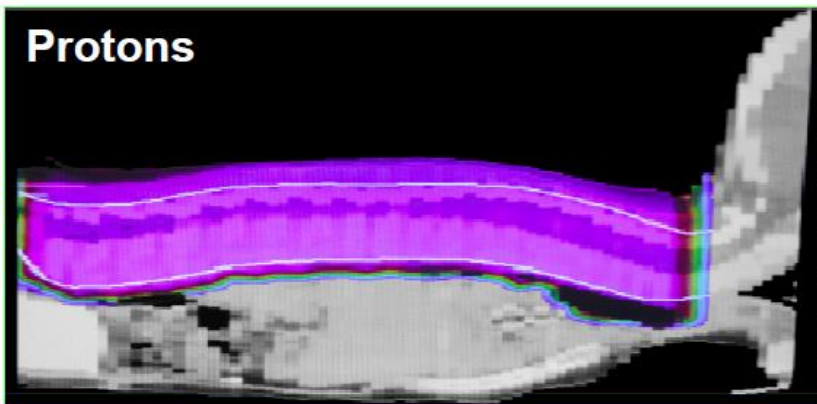


# Prostat uygulaması



# Spinal Cord

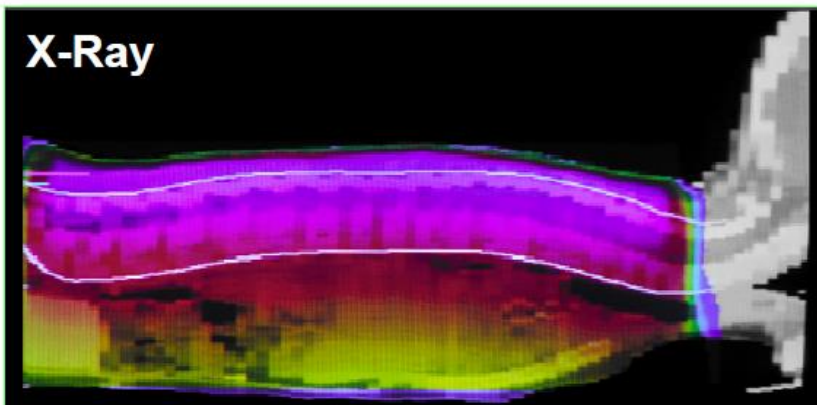
**Protons**



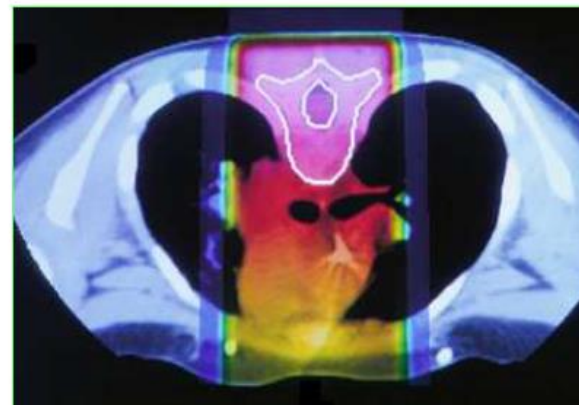
High dose to target, no exit dose



**X-Ray**



Excessive dose outside target, damaging healthy tissues



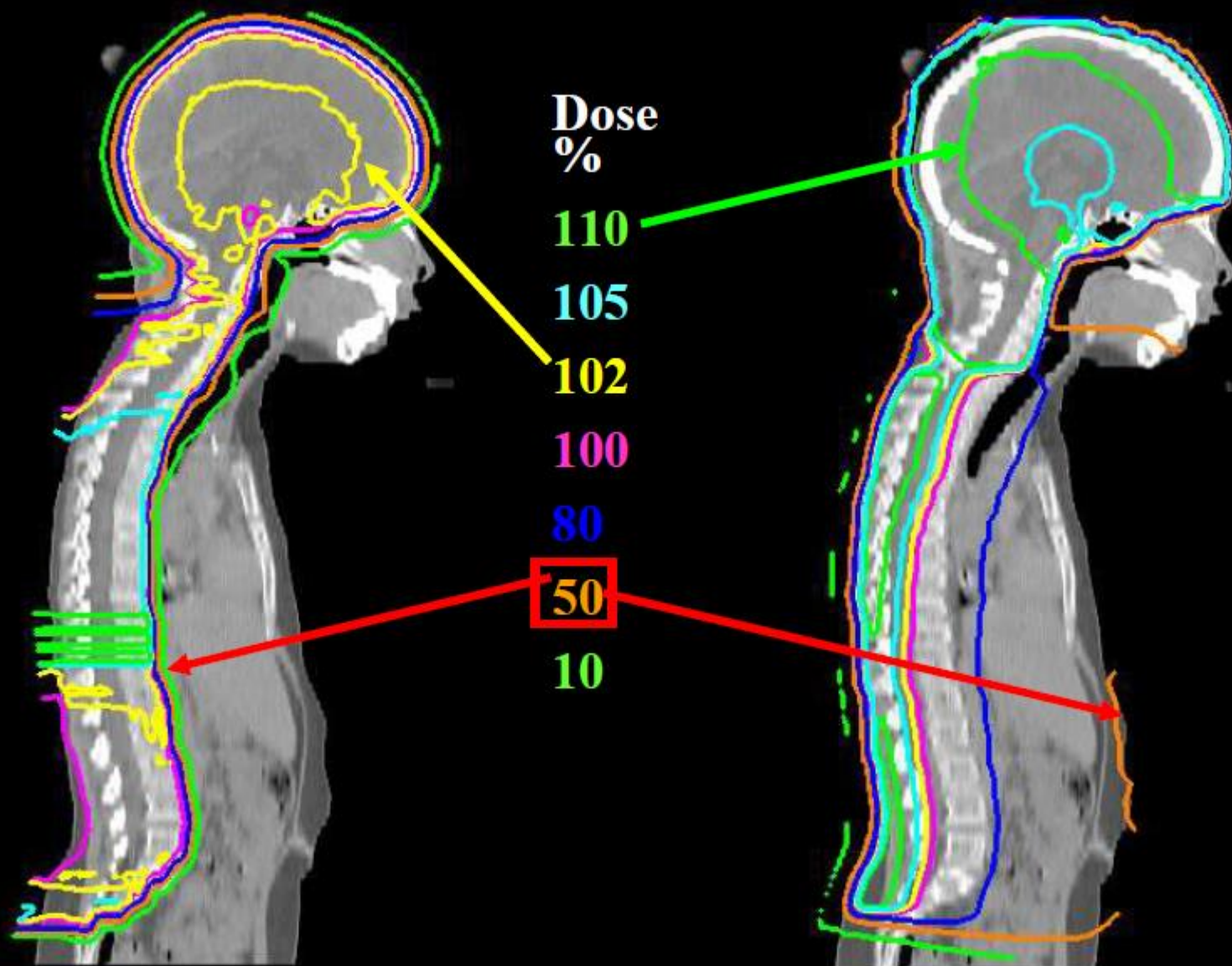
100

60

10

## Protons

## Photons



CMS



Teşekkür Ederim