

Vývoj FLASH rádioterapie a jej výzvy

6. konferencia Slovenskej spoločnosti radiačnej onkológie, 16.5.2024

Miroslava Dobroňová¹, Ashley Cetnar², Sagarika Jain², Allison Palmiero²

Klinickí fyzici

- 1) Národný onkologický ústav, Bratislava, Slovensko
- 2) The Arthur G. James Cancer Hospital and Richard J. Solove Research Institute, Columbus, OH, USA

Konflikt záujmov



Podporené grantom Národného onkologického inštitútu 20230929/SVKNOI/15

<https://www.noisk.sk/lekar/vyskum-a-vyvoj/noi-granty>

*Žiadosti je možné posilať od 1.1. do **31.3.** a od 1.6. do **31.8.** v aktuálnom roku.*

Dĺžka stážového pobytu:

Minimálne 1 mesiac

Maximálne 3 mesiace

Maximálna výška finančnej podpory:

USA/Svet: 3500 EUR

Európa: 2500 EUR

Flash-RT

- Rádioterapia s ultra vysokým dávkovým príkonom (**ultra-high dose rate, UHDR**), doručená v krátkom čase
- Konvenčná rádioterapia $\sim 0.03 \text{ Gy/s}$ vs. FLASH $> \sim 40 \text{ Gy/s}$
- **+ Nižší čas (~ 1000 násobne)**



Flash efekt

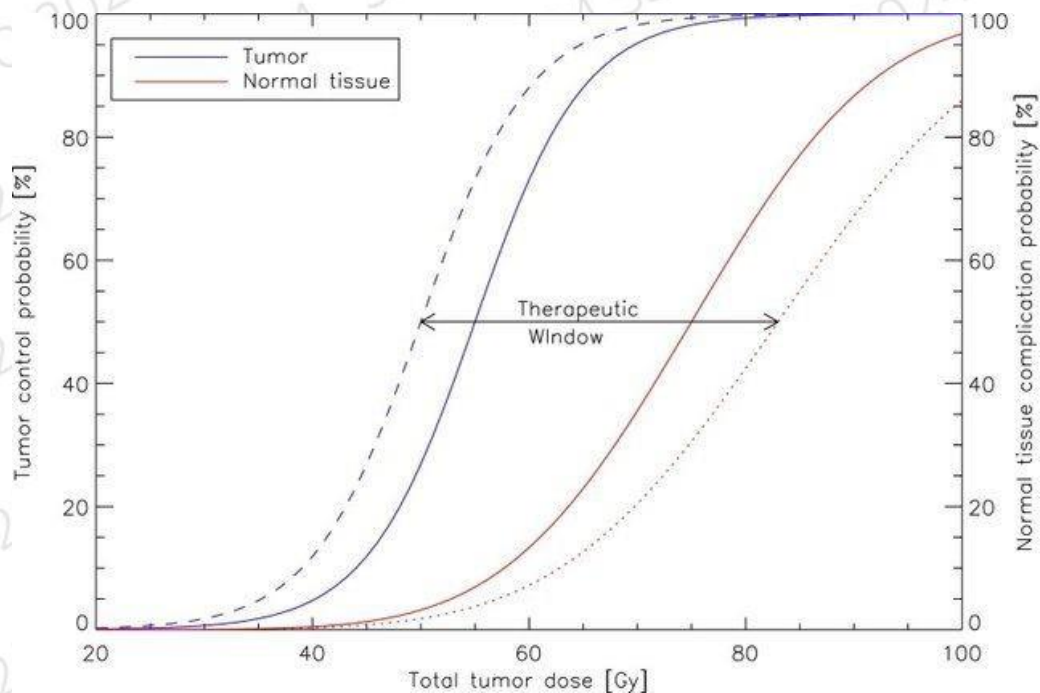
FLASH ≠ FLASH EFEKT

+ Rozšírenie terapeutického okna
(Preklinické výskumy ukázali izoef. TCP a zároveň nižšiu toxicitu normálneho tkaniva)

- Objavený v roku 2014 - pokus s pľúcnym nádorom u myší

Ultrahigh dose-rate FLASH irradiation increases the differential response between normal and tumor tissue in mice, V. Favaudon et al., Sci Transl Med; 6(245):245ra93, 2014.

- Jeho mechanizmus nie je zatiaľ presne popísaný



https://www.researchgate.net/publication/259771087_Calories_carbohydrates_and_cancer_therapy_with_radiation_Exploiting_the_five_R%27s_through_dietary_manipulation/figures

<https://www.soiort.com/flash-rt-scientific-data/>

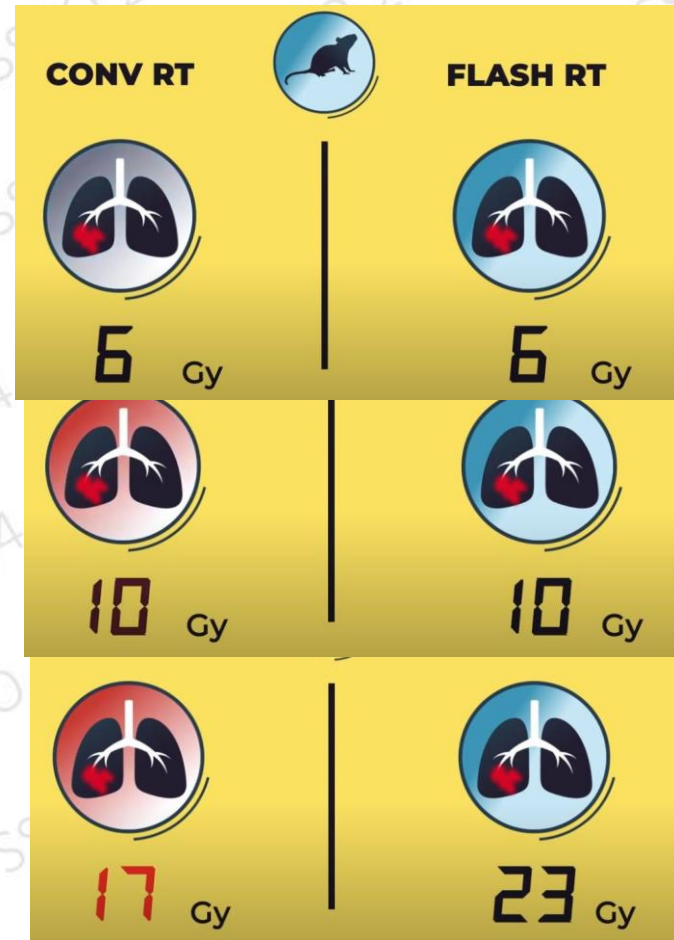
Flash efekt I.

- **Rozšírenie terapeutického okna** (Preklinické výskumy ukázali izoef. TCP a zároveň nižšiu toxicitu normálneho tkaniva)
- Objavený v roku 2014 - pokus s pľúcnym nádorom u myší

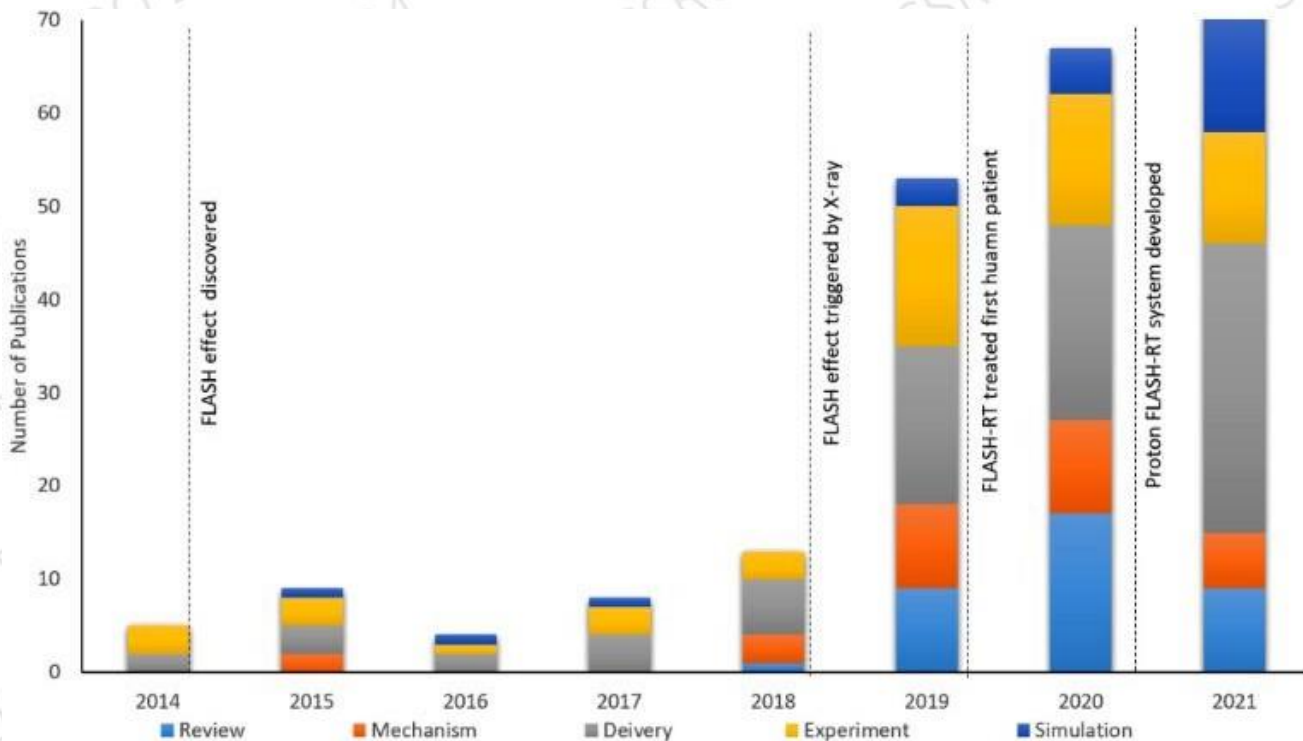
Ultrahigh dose-rate FLASH irradiation increases the differential response between normal and tumor tissue in mice, V. Favaudon et al., Sci Transl Med; 6(245):245ra93, 2014.

- Jeho mechanizmus nie je zatiaľ presne popísaný: =>
 - Flash efekt na normálnom tkanive -> **oxygen depletion mechanizmus**
 - In-vivo experiment na embriách ryby damiana pruhovaného ukazujú, že **Flash-RT pomáha robiť rádiorezistentnejším normálne tkanivo znížením produkcie ROS**
 - Prečo si nádor zachováva rovnakú odpoveď na Conv-RT a Flash-RT zatiaľ nebolo presne preskúmané A potential revolution in cancer treatment:
 - *Imunitné a zápalové mechanizmy*

Y. Gao, A topical review of FLASH radiotherapy, AAPM, 2022



Časová os vývoja publikácií Flash-RT



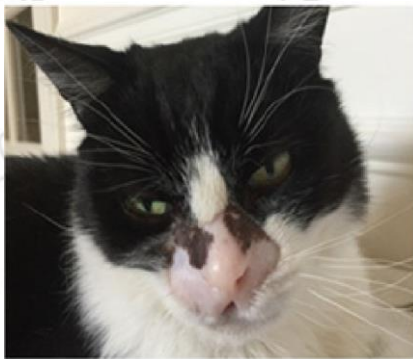
Y. Gao, A topical review of FLASH radiotherapy, AAPM, 2022

Preukázaná výborná kontrola tumoru

Vozenin MC et al. (2019) CCR. 25: 35-42

14 mesiacov po
Flash=RT

Pred Flash=RT



- Lokálne pokročilý T2/T3N0M0 epidermoidný karcinóm nosnej bázy
- 25-41Gy v 1frakcii
- stanovenie maximálnej tolerovanej dávky a prežívanie bez progresie jednorazovej dávky Flash-RT.
- (PFS) po 16 mesiacoch bol 84 %

Treatment of a first patient with FLASH-radiotherapy, Jean Bourhis, 2019



1a : Day 0



1b : 3 weeks



1c : 5 months

Prvý pacient - 2019

75 ročný muž, CD30+ T-cell kožný rezistentný lymfóm

3.5cm lymfóm bol ožiarený FLASH dávkou 15 Gy za 90ms

Lausanne Univerzitná Nemocnica, eRT6 Oriatron 5.6MeV

Vývoj Flash-RT na Ohio State's



IntraOp FLASH
Mobetron



Varian FLASH
Research
Extension (FLEX)
Toolkit

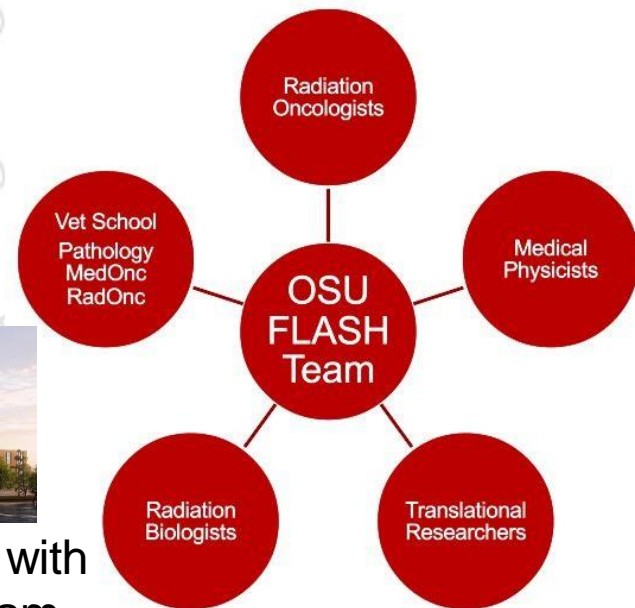


Proton FLASH with
Varian ProBeam

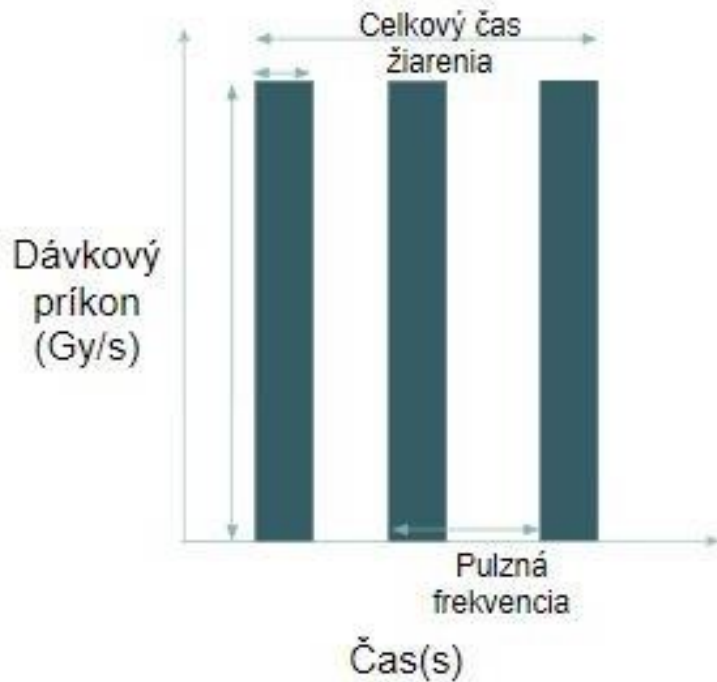


Small Animal
Research

Large
Animal
Research



Výpočet dávky pre UHDR elektróny fyzikálne veličiny



Trvanie pulzu (s) x Dávkový príkon (Gy/s)
= Dávka-na-pulz (Gy)

Dávka-na-pulz (Gy) x Počet pulzov =
Celková dávka (Gy)

Celková dávka (Gy)/Celkový čas žiarenia
(s) = Priemerný dávkový príkon (Gy/s)

Šírka pulzu w (~mikro sekundy)

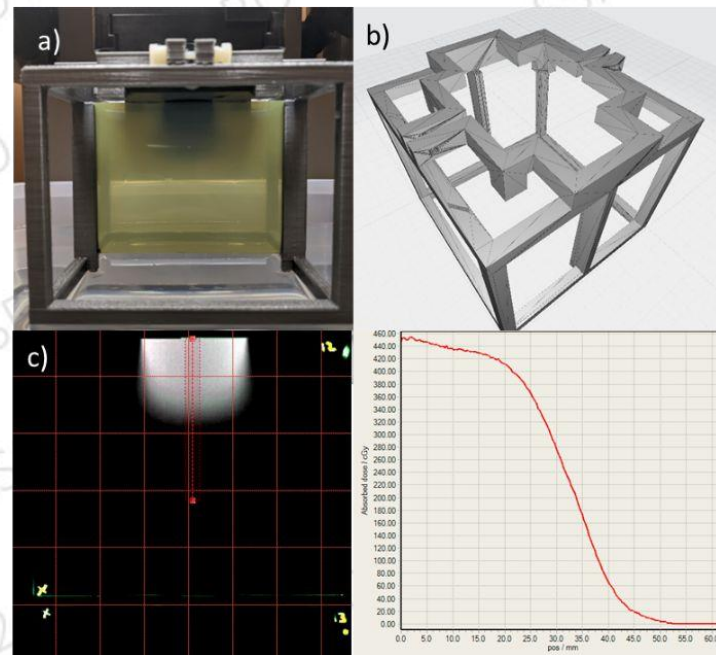


Varian Flash Extension for Research FLEX Toolkit

Ashley J. Cetnar, Technical note: Commissioning of a linear accelerator producing ultra-high dose rate electrons, 2023

- Ne-klinický, 16MeV UHDR
- Pridanie hardvéru, optimalizácia napätia na guňe, rádiovfrekvencie, a steering cievkach, rozptylové fólie na mieru
- PDD a profily 16HMeV boli získané použitím radiochromického filmu a namieru robenom vertikálnom držiaku a porovnané s konvenčnými 16CMeV
- Dávkový príkon a DPP boli vypočítané tiež z filmu offline
- Linearita a stabilita bola zmeraná pomocou Advanced Markus jon. Komorou

Prepnutie medzi CONV a UHDR <1min



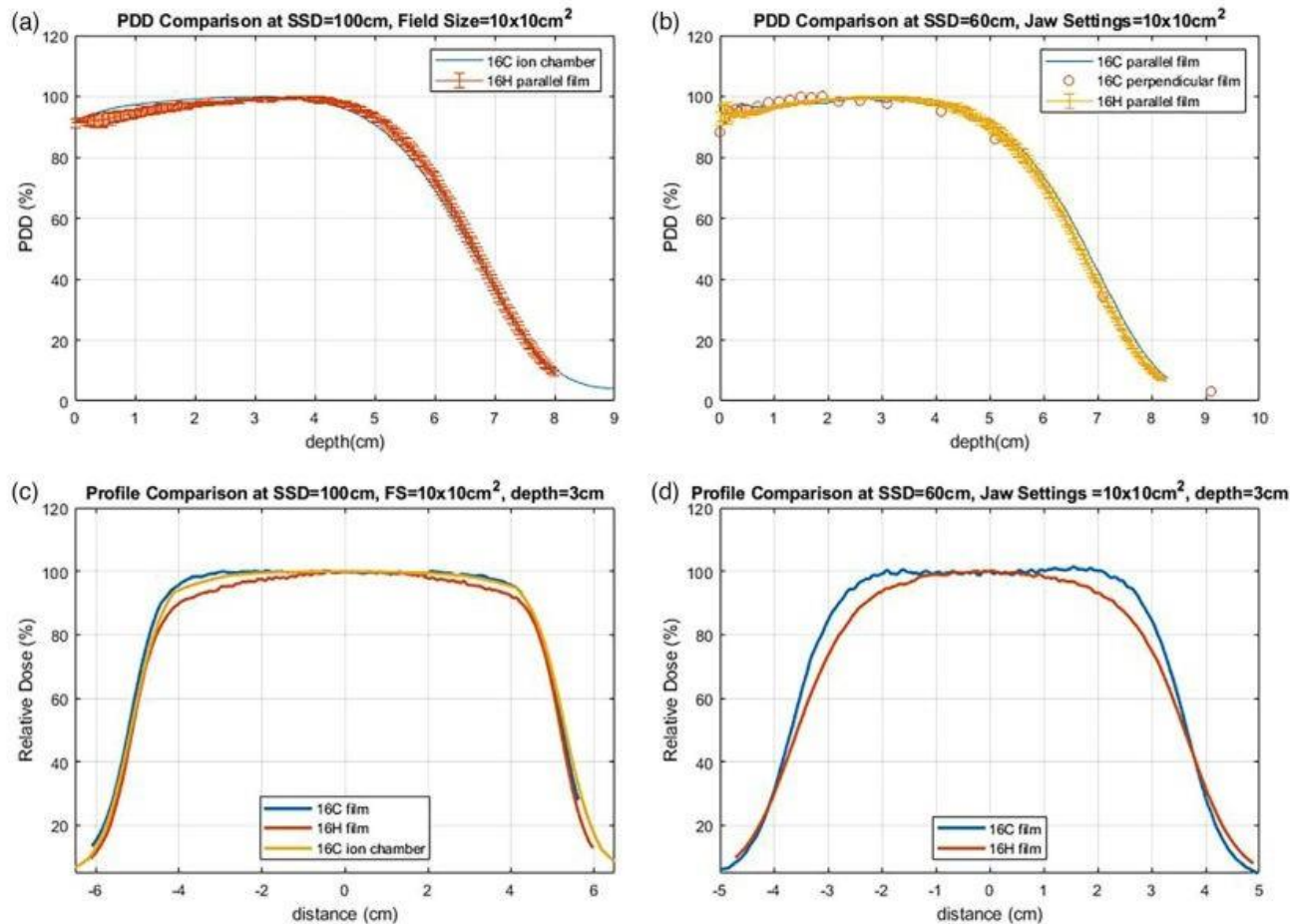
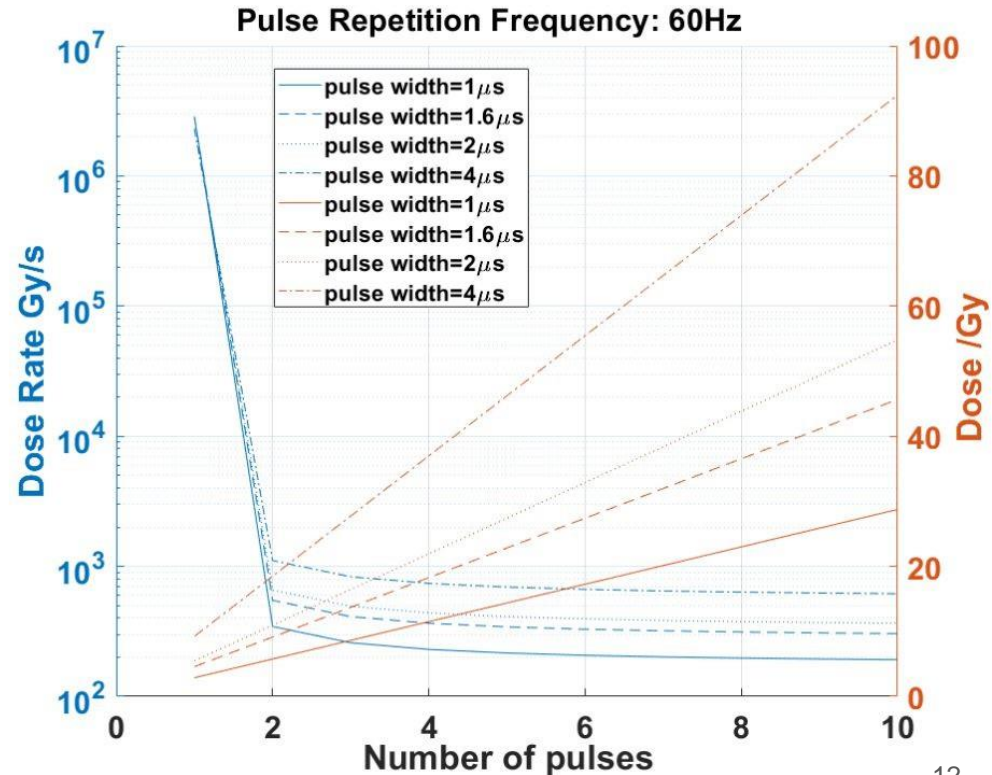


FIGURE 2 Percent depth dose curves for 16 MeV conventional (16C) and 16 MeV ultra-high dose rate (16H) beams using radiochromic film placed parallel to the beam and CC13 ion chamber measurement verification with conventional beam using 10 cm cone at 100 cm SSD (a) 60 cm (b) and profiles at 100 cm SSD (c) and profiles at 60 cm (d).

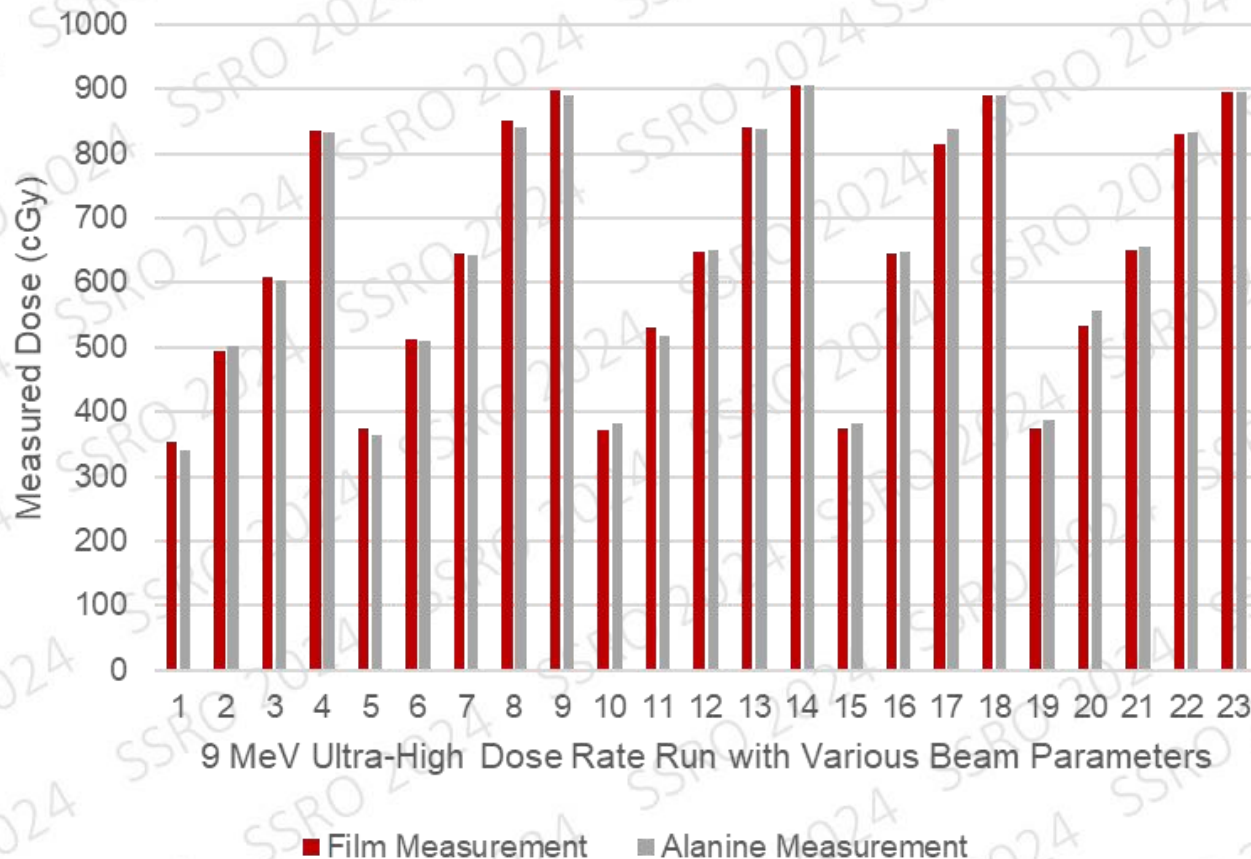
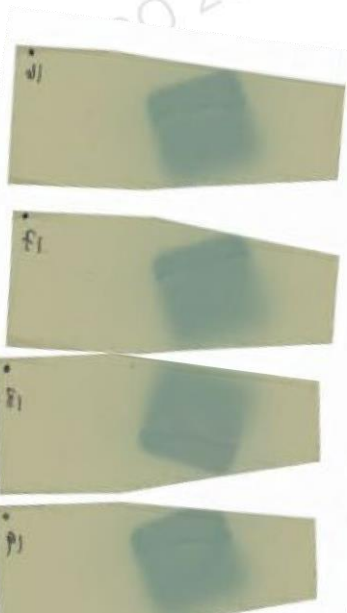
IntraOp Mobetron FLASH



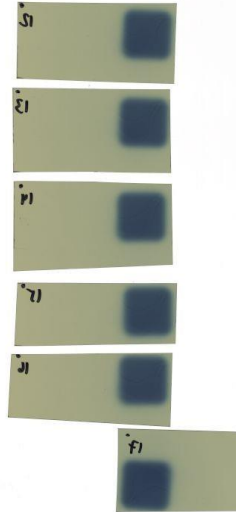
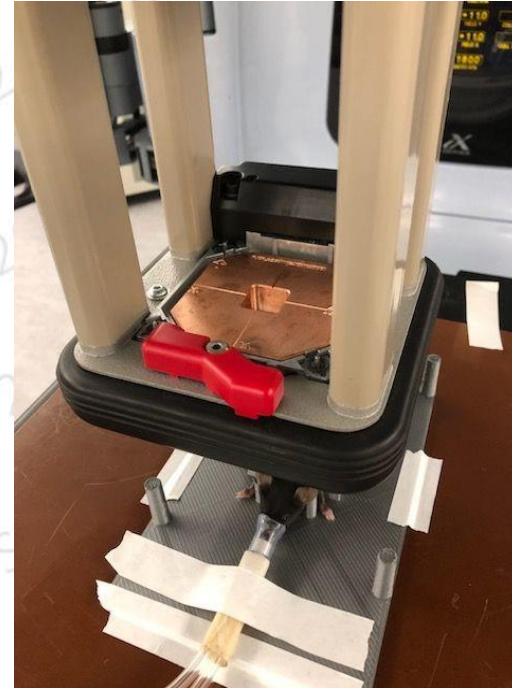
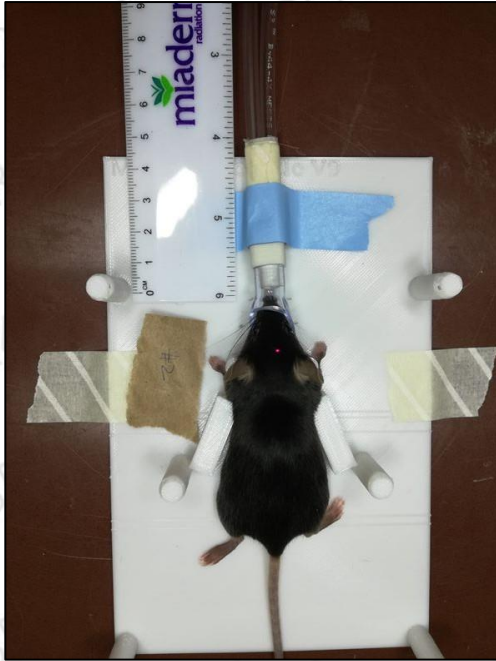
Alanine



EBT-XD Film



Preklinické štúdie, James Cancer Hospital

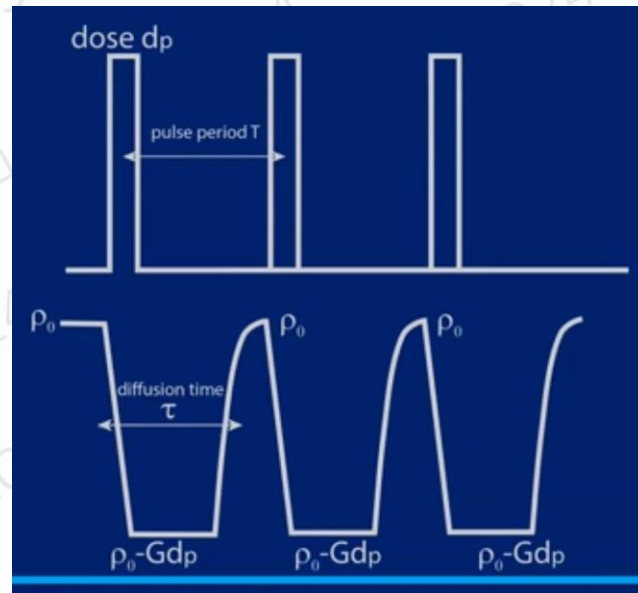


Minimálny dávkov príkon na spustenie Flash efektu

- Výzva
- Štúdia: Zhou S. et al., *Minimum dose rate estimation for pulsed FLASH radiotherapy. A dimensional Analysis, 2020, Medical Physics*
- Zobrali do úvahy Oxygen Depletion hypotézu +(radiolýza+difúzia)
- Odhadnutá magnitúda **~57Gy/s**
- Potrebné ingrediencie:
 - dostatok vnútrobunkového kyslíka,
 - krátku pulznú periódu $T < 50\text{ms}$,
 - vysokú dávku na pulz $d > 3\text{Gy/s}$.



57Gy/s



https://www.youtube.com/watch?v=NdQTg-RYFcA&ab_channel=CindiVanHousen

Prechod ku klinickej praxi - Dozimetria

=> Stabilita, reprodukovateľnosť, bezpečnosť.

- Potrebný je spoľahlivý monitorovací systém dávky (realtime?)
- Kontrola stability z krátkodobého a dlhodobého hľadiska.
 - Oriatron eRT6 urýchľovač 20 mesiacov pre účel preklinických pokusov Lausanne
 - kontrola zmeny charakteristík lúča
 - Napr. zmena pulznej šírky, zmena pulznej frekvencie, zmena pulznej amplitúdy
- Hĺbkové krivky, profilové krivky - merané v konvenčnom aj UHDR móde

Dozimetre Gafchromic EBT3 filmy (+V700 Epson scanner) a PTW Advanced Markus jonizačná komora *T34045 Advanced Markus Chamber*

- kalibrované klinický el. lúč;

Film - nezávislý od dávkového príkonu a energie, 2-40Gy, offline

Prechod ku klinickej praxi - Dozimetria II

Jonizačné komory? Rýchla saturácia pri UHDR (jedine veľké korekčné faktory)

- Vývoj: *Texas Evaluation of ion chamber response for applications in electron FLASH radiotherapy* Kevin Liu 2024
- Závery po ožiarení v rôznych podmienkach:
 - Silná závislosť od DPP (efektívnosť zberu náboja klesala so zvyšujúcou sa DPP).
 - Zanedbateľná závislosť od strednej dávky ($\pm 1\%$).
 - Vyzerá, že sa to bude dať obísť - prototypy s menšími elektródami, väčšími prepätiami, silnejšou ochranou od el. Poľa.
 -

Diamantová komora od PTW **flashDiamond Detector T60025**

- upravená pre Flash-RT => *James Cancer, Rome Tor Vergata Univ.* -> testy, nepublikované zatiaľ

Marco Marinelli, Design, realization, and characterization of a novel diamond detector prototype for FLASH radiotherapy dosimetry, 2020 (linearita detektora až do 20Gy/Pulz)

Výzvy, očakávania, budúci vývoj

Výzvy

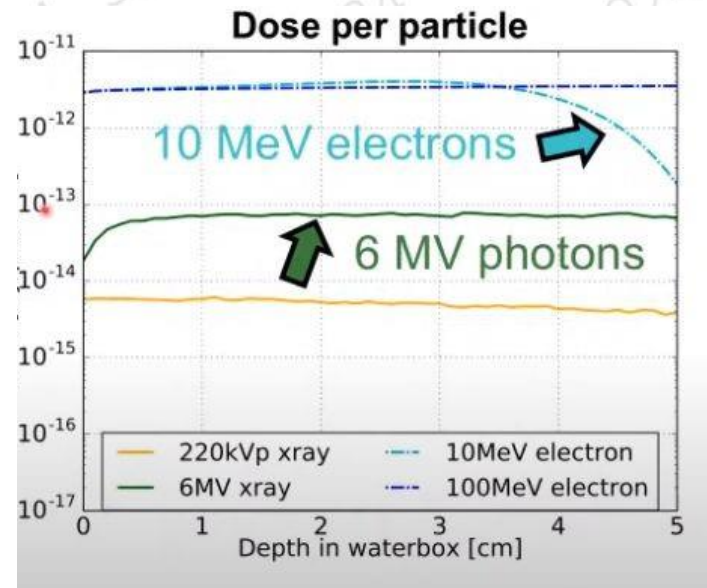
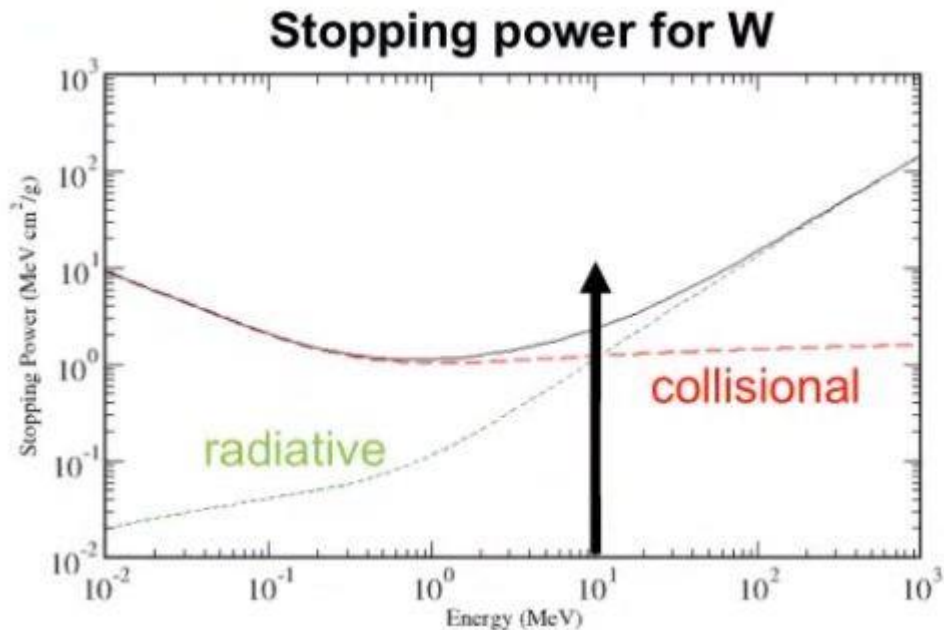
- Online dozimetria, stabilita
- Spoľahlivý hardware
- Nové odporúčania/zákony zohľadňujúce špecifiká Flash-RT
- Rádiobiologický výskum
- Klinický výskum
- Štandardizácia
- ...

Dostupnosť fotónovej Flash-RT?



VHEE FLASH
[https://www.siojrt.com/vhee-concept/Methods for VHEE/FLASH Radiotherapy Studies and High Dose Rate Dosimetry at the CLEAR User Facility](https://www.siojrt.com/vhee-concept/Methods%20for%20VHEE/FLASH%20Radiotherapy%20Studies%20and%20High%20Dose%20Rate%20Dosimetry%20at%20the%20CLEAR%20User%20Facility)
Author(s) Korysko, Pierre (U. Oxford (main) ;CERN)
2022 <https://cds.cern.ch/record/2844862>

Fotónová Flash - RT



https://www.youtube.com/watch?v=aTGBSiBVEqA&ab_channel=McGillMedicalPhysics

NSS 2021.06.11 - Magdalena Bazalova-Carter "FLASH radiotherapy with X-rays"

Workshop, Možnosti podpory mobilit pre medicínskych fyzikov (s menej ako 10 ročnou praxou), 21.5.2024, 16:00, online



Budovanie kapacít pre vývoj Flash-RT na Slovensku?

Vývoj FLASH rádioterapie a jej výzvy

6. konferencia Slovenskej spoločnosti radiačnej onkológie, 16.5.2024

Miroslava Dobroňová¹, Ashley Cetnar², Sagarika Jain², Allison Palmiero²

Klinickí fyzici

- 1) Národný onkologický ústav, Bratislava, Slovensko dobronova.miroslava@gmail.com
- 2) The Arthur G. James Cancer Hospital and Richard J. Solove Research Institute, Columbus, OH, USA