



Ιατρικές εφαρμογές από το CERN

Επιμορφωτικά σεμινάρια καθηγητών Μέσης Εκπαίδευσης

Δρ Ευαγγελία Δημοβασίλη
Evangelia.Dimovasili@cern.ch

24 Αυγούστου 2012



Έρευνα

Ανακάλυψη

Τεχνολογία

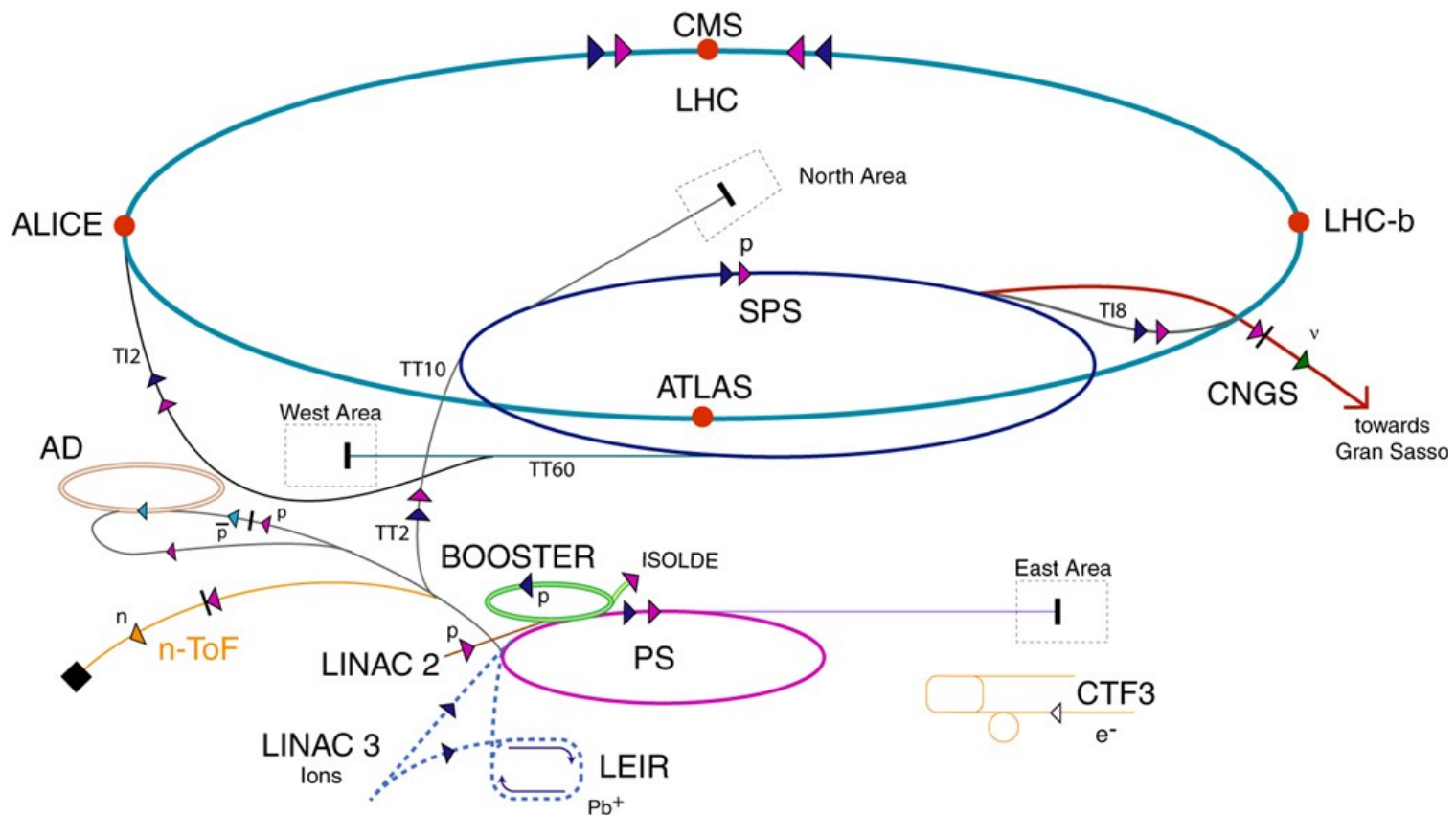
Εκπαίδευση

Συνεργασία



CERN: the World's Most Complete Accelerator Complex

(not to scale)



- | | | | |
|------------|---------------|------------------------------|--------------------------------|
| ▶ protons | ▶ antiprotons | AD Antiproton Decelerator | LHC Large Hadron Collider |
| ▶ ions | ▶ electrons | PS Proton Synchrotron | n-ToF Neutron Time of Flight |
| ▶ neutrons | ▶ neutrinos | SPS Super Proton Synchrotron | CNGS CERN Neutrinos Gran Sasso |
| | | | CTF3 CLIC Test Facility 3 |



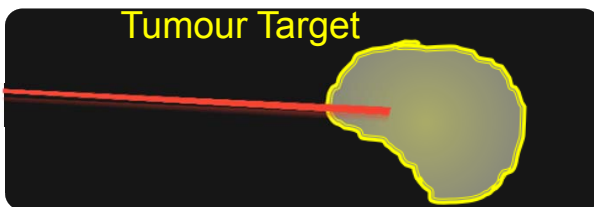
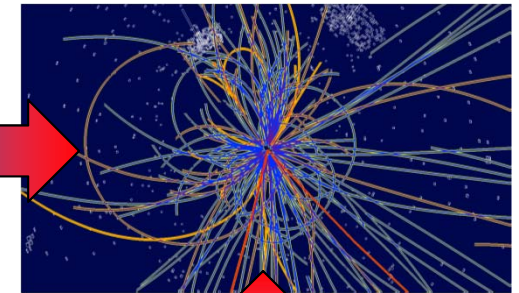
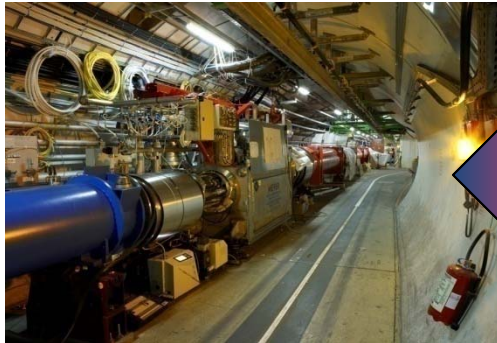
Ανάπτυξη και Μεταφορά Τεχνολογίας Αιχμής



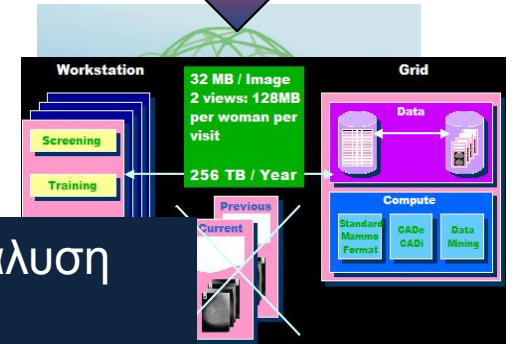
ΙΑτρική Απεικόνιση



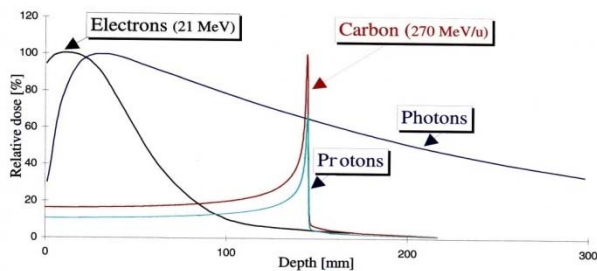
Επιτάχυνση
σωματιδίων



Μεγάλης κλίμακας
υπολογιστές (Grid)



Grid – για την διαχείριση και ανάλυση
ιατρικών δεδομένων





Από τη Φυσική στην Ιατρική

Υπάρχει μια μακρά παράδοση να χρησιμοποιούνται τεχνολογίες από τη Φυσική Υψηλών Ενεργειών σε άλλα επιστημονικά πεδία και ειδικά στην Ιατρική.

Η τεχνολογία PET ξεκίνησε στο CERN με τον Prof. David Townsend (φωτο)
Από 2D σε 3D PET – κλινική επικύρωση (clinical validation) της νέας PET τεχνολογίας για απεικόνιση εγκεφάλου καθώς και ολόσωμη απεικόνιση (brain and whole-body).

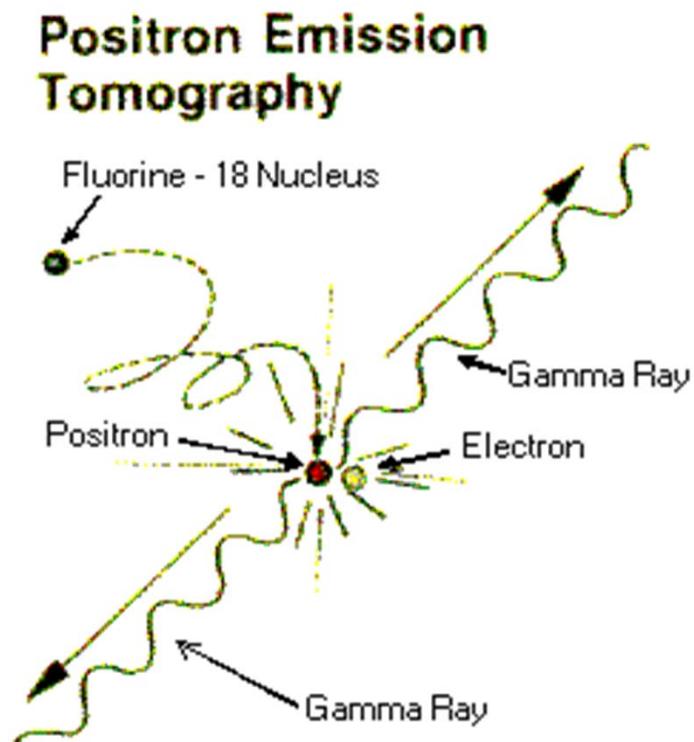


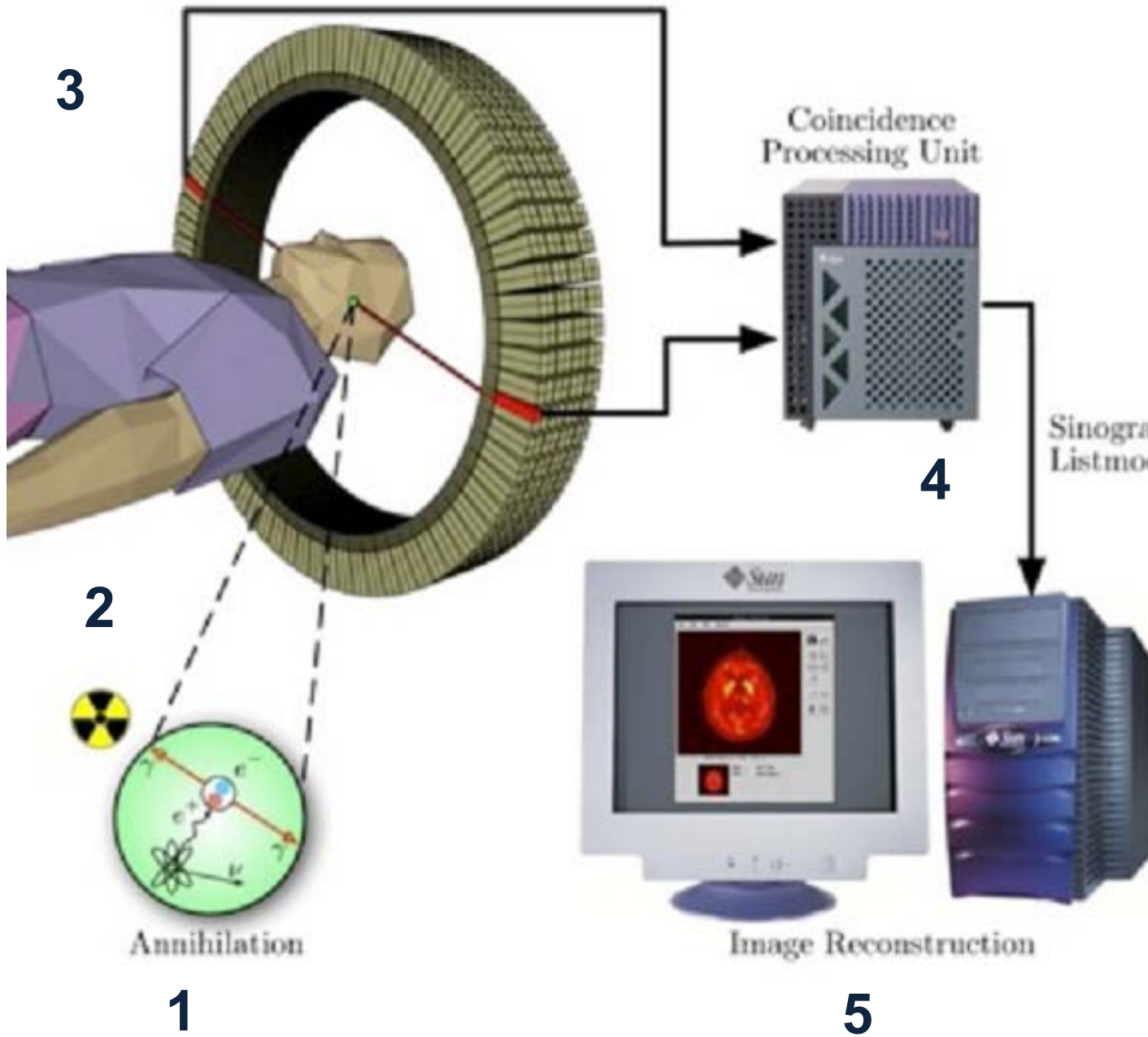
David Townsend , CERN , February 2005.



Εισαγωγή στην Τομογραφία Ποζιτρονίων

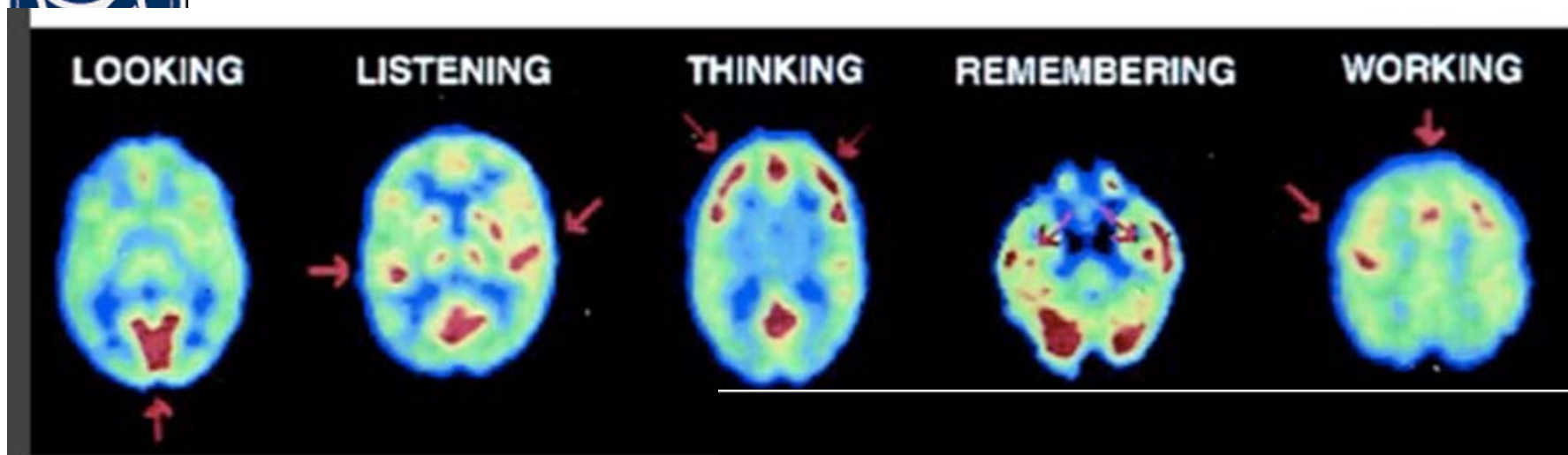
Φαινόμενο δίδυμης γένεσης: ένα ποζιτρόνιο που εκπέμπεται από το ραδιοφάρμακο που έλαβε ο ασθενής, συγκρούεται τυχαία με κάποιο ηλεκτρόνιο των σταθερών ατόμων των πέριξ ιστών. Από τη σύγκρουση αυτή αμφότερα εξαϋλώνονται και μετατρέπονται σε δύο φωτόνια. Τα φωτόνια αυτά εκπέμπονται σε διαφορετικές κατευθύνσεις με γωνία 180° και έχουν ενέργεια 511 KeV. Από την ανίχνευσή τους με την κάμερα PET προκύπτει η θέση εκπομπής του αρχικού ποζιτρονίου.





1. Έγχυση ραδιοφαρμάκου στον ασθενή
2. Πρόσληψη ραδιοφαρμάκου από το υπό εξέταση όργανο
3. Ξεκινάει η απεικόνιση
4. Ροή δεδομένων στους αλγόριθμους ανακατασκευής εικόνας
5. Εικόνα συγκέντρωσης της ραδιενέργειας

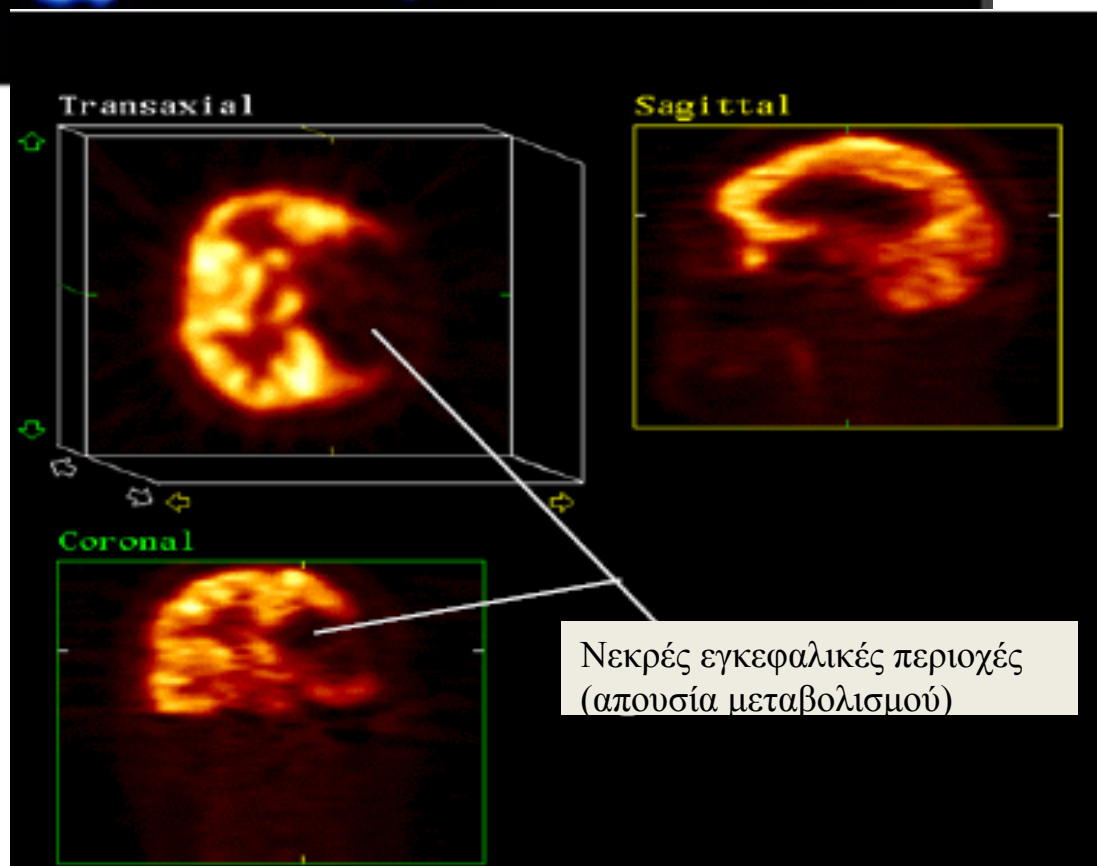
ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑΤΑ ΕΙΚΟΝΑΣ PET



A.Del Guerra, CERN Academic Training 2009

Απεικόνιση φυσιολογικών λειτουργιών εγκεφάλου

Απεικόνιση εγκεφάλου ασθενούς μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο





Περιοριστικοί παράγοντες

Η χωρική διακριτική ικανότητα ενός συστήματος PET είναι η ικανότητα να διακρίνει μικρές δομές μετά τη μαθηματική ανακατασκευή της εικόνας. Σε συστήματα με διακριτούς (μεμονωμένους) ανιχνευτές, η χωρική διακριτική ικανότητα καθορίζεται από το μέγεθος των μεμονωμένων κρυστάλλων.

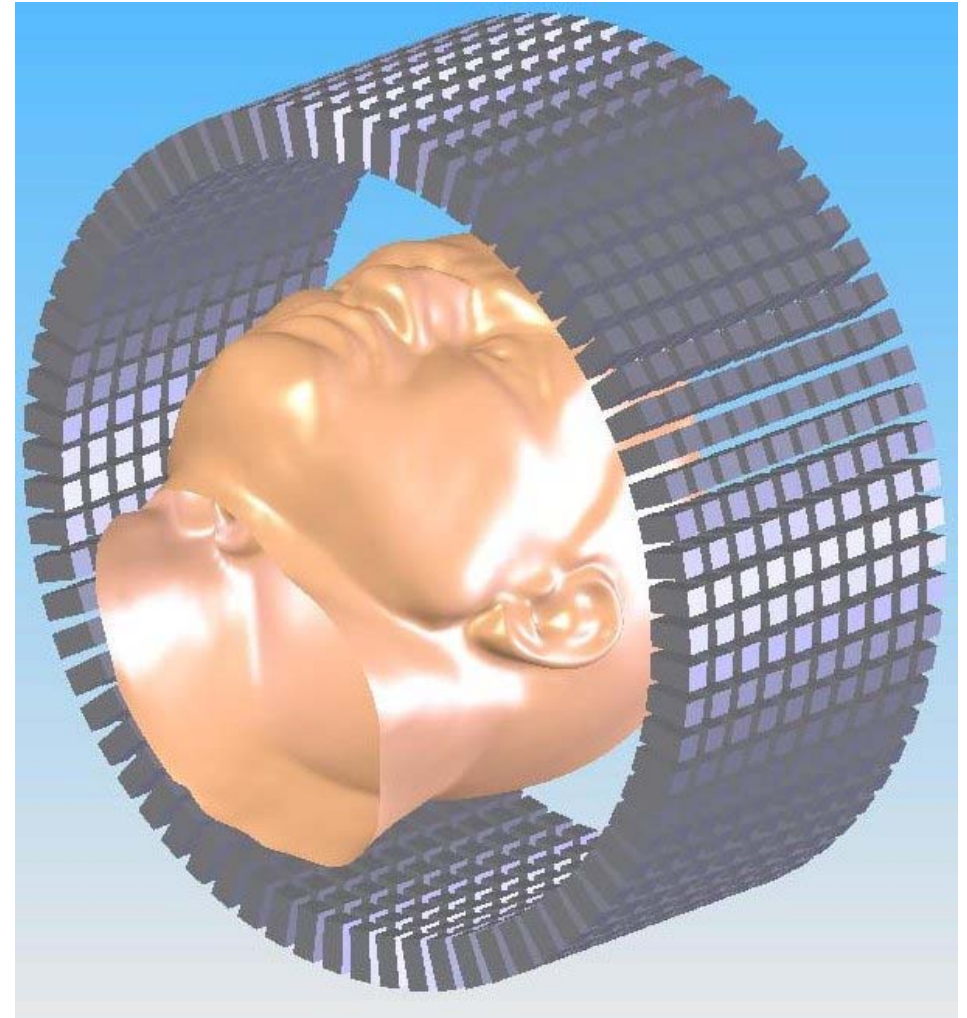
Παράγοντες που επηρεάζουν αρνητικά την χωρική διακριτική ικανότητα είναι:

- the effective positron range**
- the depth of interaction (DOI) effect.**



Standard PET σήμερα

- Βραχείς, ακτινικά προσανατολισμένοι κρύσταλλοι
- Ανάγνωση σήματος με PMTs
- No depth of interaction (DOI) info



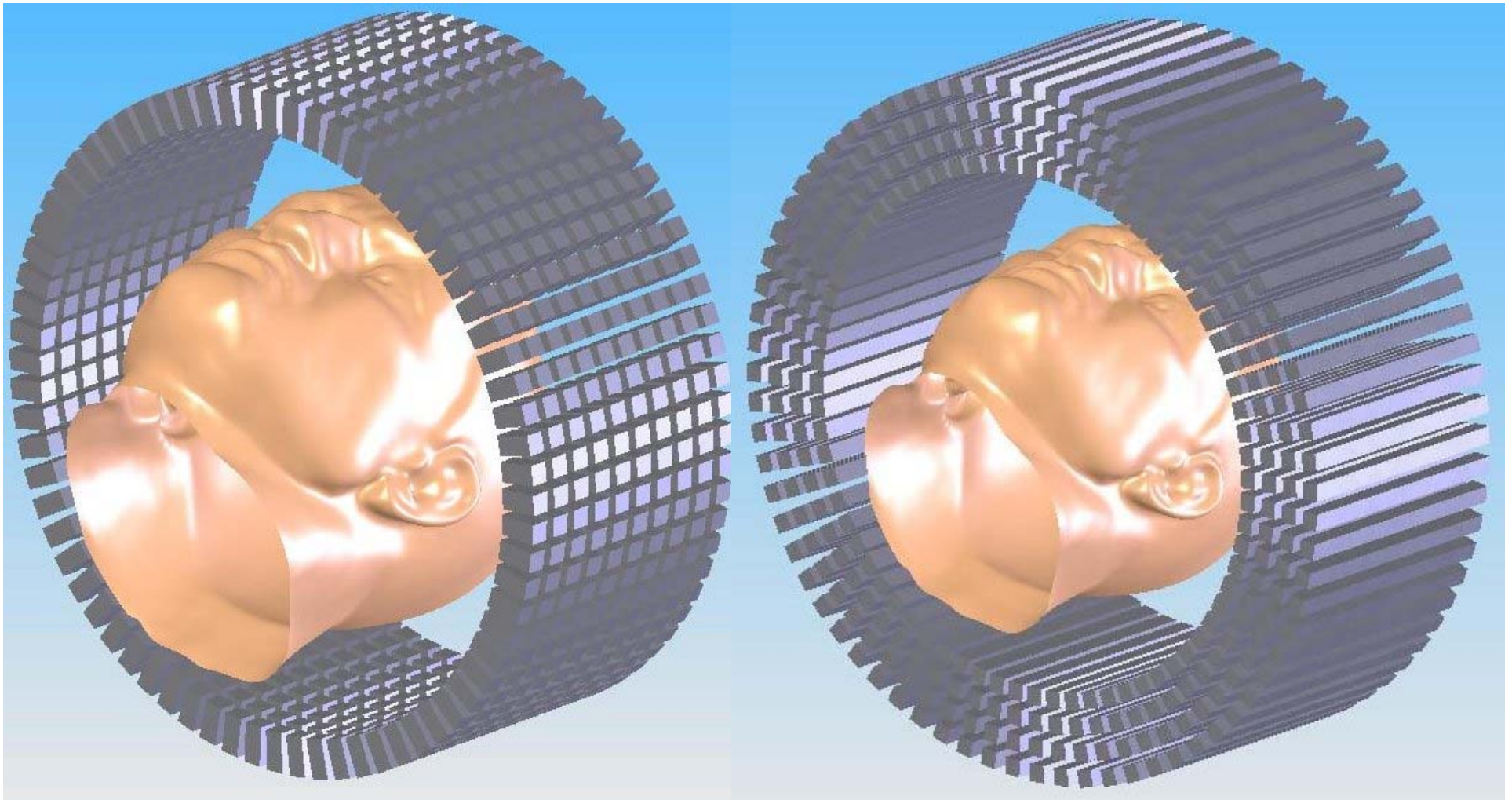


ΚΑΙΝΟΤΟΜΙΕΣ ΤΗΣ ΣΥΝΕΡΓΑΣΙΑΣ ΑΧ-PET

- ❑ Επιμήκεις κρύσταλλοι (LYSO) σε αξονική διάταξη
- ❑ Μεμονωμένο σύστημα ανάγνωσης σήματος από κάθε σειρά κρυστάλλων με G-APDs (Geiger-mode Avalanche Photo Diodes).
- ❑ Δύο ΑΧ-PET πρότυπα δημιουργήθηκαν στο CERN κι έχουν πλήρως χαρακτηριστεί με ραδιενεργές πηγές Na-22
- ❑ Πολύ καλή συμπεριφορά και απόδοση όσον αφορά στη χωρική και ενεργειακή διακριτική ικανότητα .
- ❑ Στην παρούσα φάση ασχολούνται με λήψη εικόνων από ομοιώματα (phantoms filled with F-18) σε υδάτινο διάλυμα.
- ❑ Στο προσεχές μέλλον θα διερευνήσουν τη χρήση ψηφιακών ανιχνευτών (digital Silicon Photomultipliers (dSiPM) της Philips)



ΑΧ-ΡΕΤ: καινοτόμοι ανιχνευτές ΡΕΤ με πλήρη τρισδιάστατη ανακατασκευή





MEDIPIX (1, 2 ...)

Τέλειο παράδειγμα μεταφοράς τεχνολογίας από το CERN



Source: the Web

Medipix2 είναι ένα τσιπ-ανιχνευτής (καταμετρητής φωτονίων, δηλ. photon counting X-ray detector που αποτελείται από ένα στρώμα 300 μm silicon detector layer, which is attached to a pixel read-out chip with 256×256 55 μm square pixels.

Αρχικός σκοπός ήταν να δημιουργηθεί ένα σύστημα για ιατρική απεικόνιση όπως μαστογραφία η για εφαρμογή στην καρδιολογία. Ωστόσο, το τσιπ αυτό βρίσκει ευρεία εφαρμογή στη βιομηχανία, από τσιμέντο και ανάλυση υλικών μέχρι φαρμακοβιομηχανία.



CRYSTAL CLEAR

Διεθνής συνεργασία ενεργή στην έρευνα και ανάπτυξη υλικών για νέους ανιχνευτές σπινθηρισμού που χρησιμοποιούνται στην φυσική υψηλών ενεργειών, στην ιατρική απεικόνιση και σε βιομηχανικές εφαρμογές.

- Πλατφόρμα συνεργασίας και ανταλλαγής γνώσης (1990)
- Σπινθηριστής για το ηλεκτρομαγνητικό θερμιδόμετρο (ECAL) του CMS
- Ιατρική απεικόνιση
- Παραδείγματα εφαρμογών: ClearPEM-Sonic

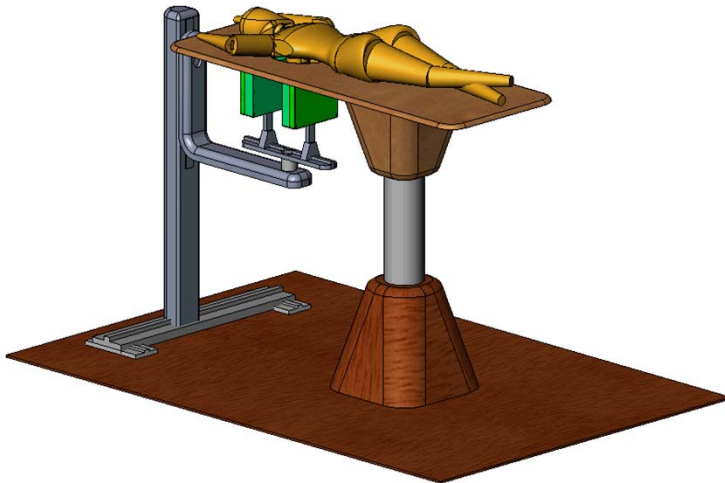


Positron Emission Mammography



Κρύσταλλοι εναντίον καρκίνου

Μοντέλο του ανιχνευτή PEM



- Αξιοσημείωτο παράδειγμα μεταφοράς τεχνολογίας από τη σωματιδιακή φυσική στην Ιατρική.
- PET εξειδικευμένος σε απεικόνιση μαστού,
- επιτρέπει υψηλή ευαισθησία στην ανίχνευση μικρών καρκινικών όγκων.
- Συνεργασία Πορτογαλίας – CERN- Crystal Clear
- Αποτρέπει βιοψίες
- Κλινικές δοκιμές στην Πορτογαλία και Μασσαλία

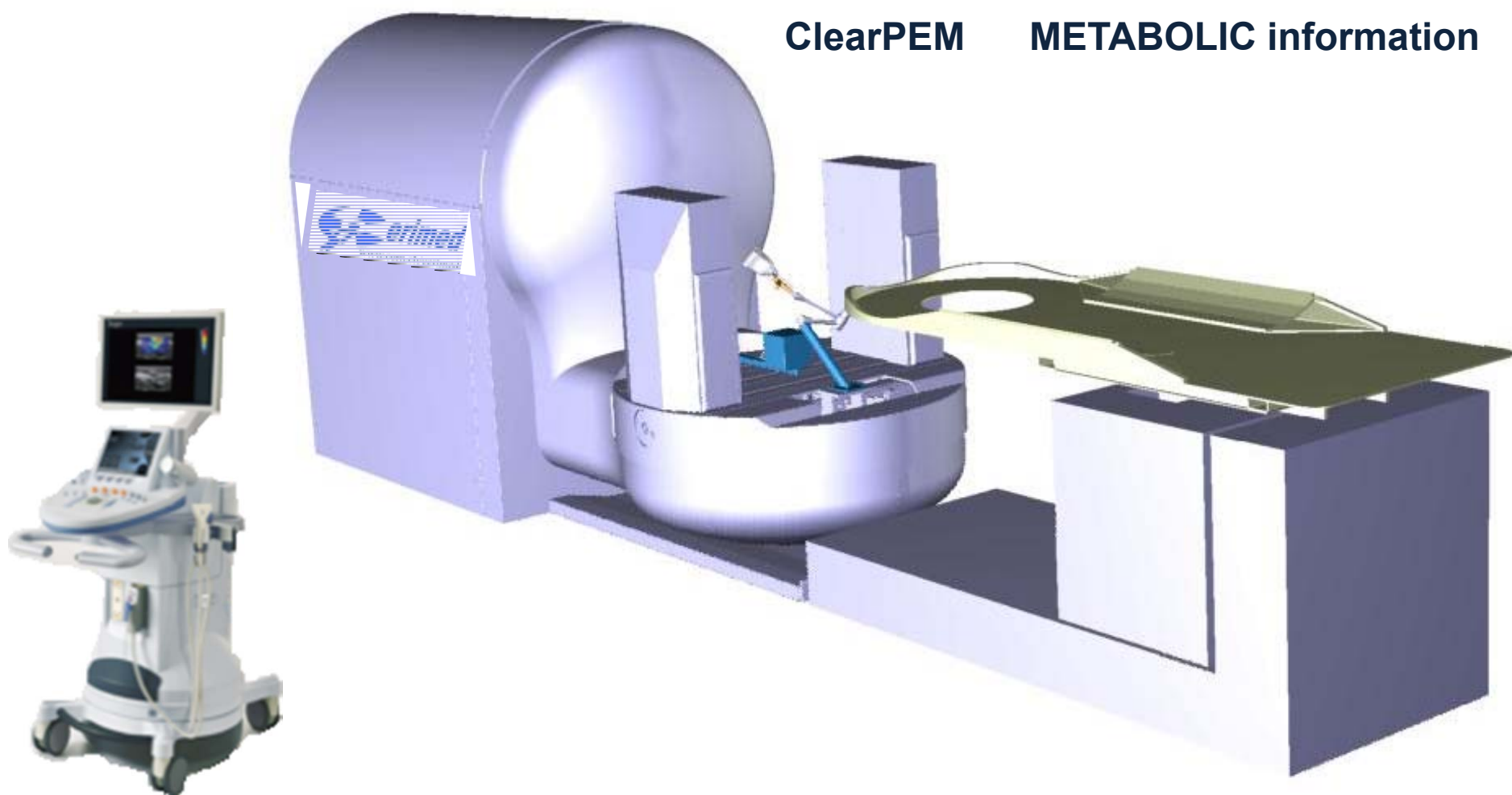


Τεχνικά χαρακτηριστικά:

- 6000 crystals 2x2x20 mm
- Avalanche Photodiodes (APD)
- Low noise electronics
- High rate data acquisition
- Spatial resolution 1-2 mm
- Breast region



ClearPEM-Sonic : συνεργασία γιατρών -φυσικών



Στόχος: ανίχνευση όγκων 1-2mm και προσδιορισμός επιπέδου καρκινικού δείκτη



Ευαγγελία Δημοβασίλη, CERN



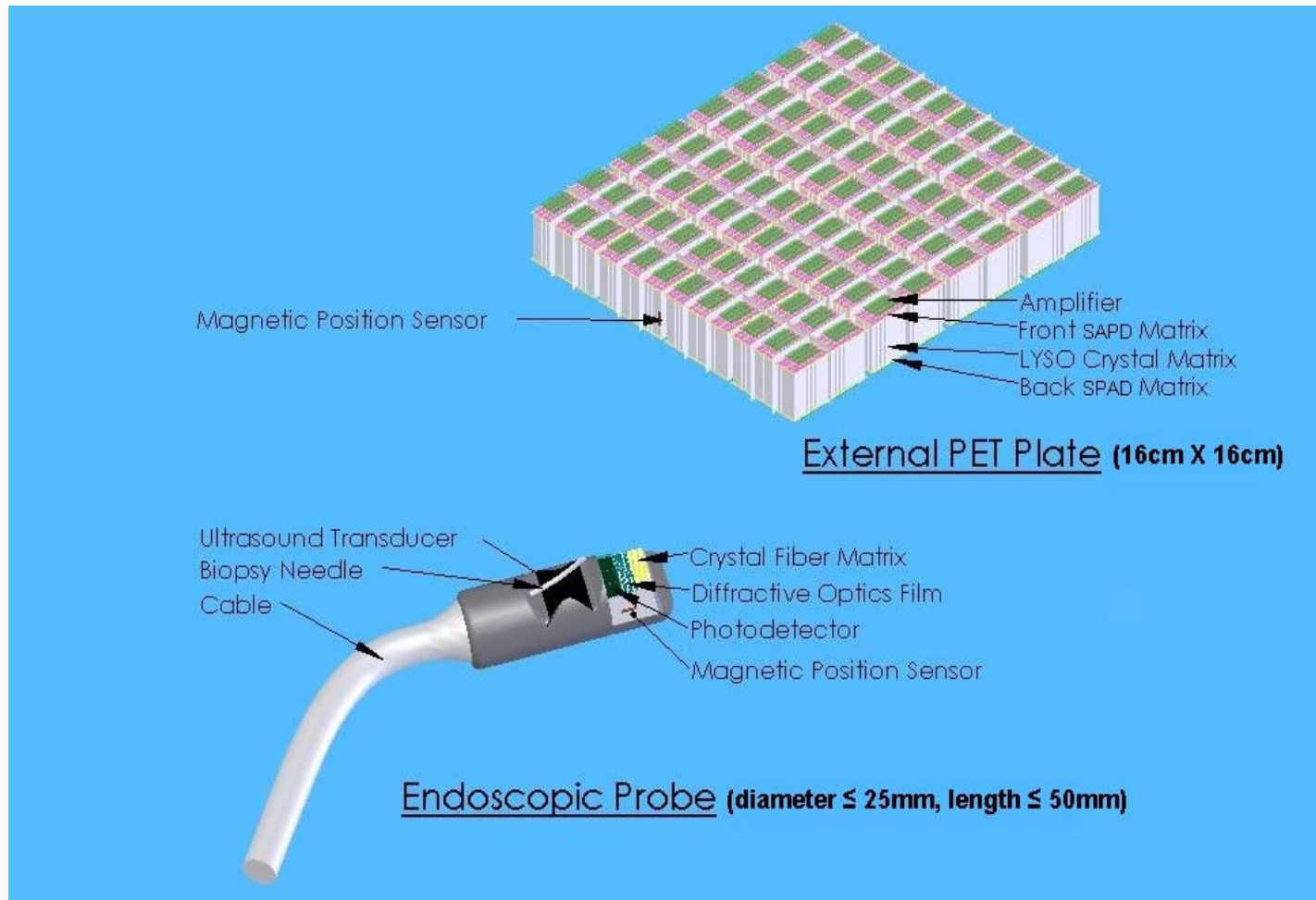
Ευαγγελία Δημοβασίλη, CERN



Endo TOFPET-US



*Endoscopic probes for simultaneous PET/ultrasound imaging
for image-guided interventions*



Συνδυασμός λειτουργικής βιολογικής πληροφορίας
και μορφολογικής πληροφορίας από τον υπέρηχο.



ISOLDE

- On-Line Isotope Mass Separator **ISOLDE** είναι μια εγκατάσταση αποκλειστικά για την παραγωγή μεγάλης ποικιλίας ραδιενεργών ισοτόπων και δεσμών για διαφορετικά πειράματα στα πεδία της Πυρηνικής Φυσικής, Ατομικής Φυσικής, Στερεάς κατάστασης, Επιστήμης Υλικών και βιολογικών επιστημών.
- Βρίσκεται στο Proton-Synchrotron Booster (PSB) του CERN.
- Μέλη: Belgium, CERN, Denmark, Finland, France, Germany, Italy, Spain, Sweden, and the United Kingdom.



Ραδιοϊσότοπα με πιθανή Ιατρική (θεραπευτική) εφαρμογή

NUCLIDE	T1/2	Radiation	E _{max} [MeV]	E(mean) [MeV]	range [μm]	volume factor	E _γ [keV]	I _γ (*) [%]	production route
149-Tb	4.1 h	α	3967.0	3.97	28	1	s.Tab.1		see Tab.1
47-Sc	3.3 d	β, γ	0.6	0.161	300	1 200	159	70	47-Ca --β--> 47-Sc generator
90-Y	64.1 h	β	2.3	0.934	4 200	3 400 000	no		90-Sr --β ---> 90-Y generator
137m-Ce	34.4 h	e	0.2	0.203	500	5 700	254	11	136-Ce (n,γ) 137m-Ce reactor
141-Ce	32.5 d	β,γ	0.6	0.171	400	2 900	145	48.4	235-U (n,f) fis.prod. reactor 141-Pr (p,n) 141-Ce cyclotron
142-Pr	19.1 h	β,γ	2.2	0.809	3 500	2 000 000	1576	3.7	142-Pr(n,γ)143-Ce --β--> 143-Pr reactor
143-Pr	13.6 d	β	0.9	0.315	900	33 000	no		142-Ce(n,γ)143-Ce --β-->143-Pr reactor
147-Nd	11 d	β,γ	0.9	0.27	700	16 000	91	28	235-U (n,f) fis.prod. reactor
							531	13	146-Nd (n,γ) 147-Nd reactor
149-Pm	53.1 h	β	1.1	0.366	1 100	61 000	weak		148-Nd(n,γ)149-Nd--β-->149-Pm reactor
153-Sm	46.7 h	β,γ	0.8	0.269	1 000	57 000	103	28.3	152-Sm (n,γ) 153-Sm reactor
159-Gd	18.6 h	β,γ	1.0	0.312	800	23 000	364	10.8	158-Gd (n,γ) 159-Gd reactor
161-Tb	6.9 d	β,γ	0.6	0.195	800	26 000	75	9.8	160-Gd(n,γ)161-Gd--β-->161-Tb reactor
166-Ho	26.8 h	β,γ	1.9	0.694	3 400	2 200 000	80.6	6.2	164-Dy(2n,γ)166-Dy--β-->166-Ho reactor
169-Er	9.4 d	β	0.3	0.103	200	360	no		168-Er (n,γ) 169-Er reactor
175-Yb	4.2 d	β,γ	0.5	0.13	250	700	396	6.5	174-Yb (n,γ) 175-Yb reactor
177-Lu	6.7 d	β,γ	0.5	0.147	300	1 200	208	11	176-Yb(n,γ)177-Yb--β-->177-Lu reactor



Ραδιοϊσότοπα παράγονται στο πείραμα ISOLDE του CERN- το μέλλον στην Πυρηνική Ιατρική

Στόχοι του CERN:

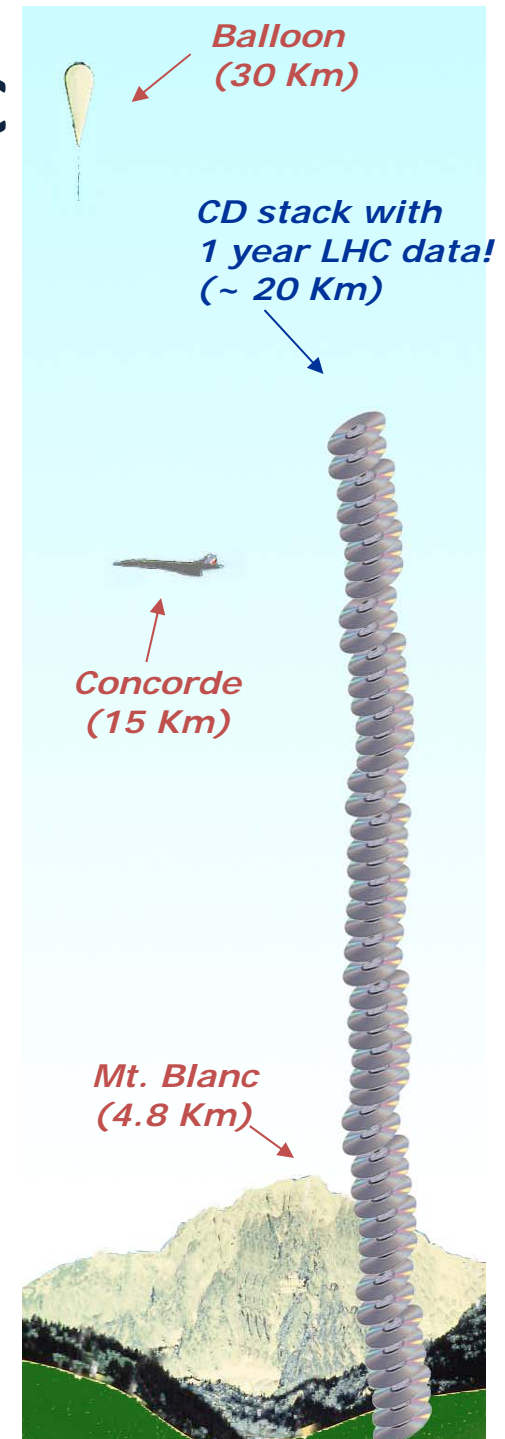
- Μια νέα Ευρωπαϊκή συνεργασία για μελέτες στους τομείς της βιο-ιατρικής και Πυρηνικής Ιατρικής με ‘carrier-free’ ραδιοϊσότοπα από το ISOLDE και άλλες πηγές (ραδιοϊσότοπο στοιχείου σε καθαρή μορφή).
- Adiabatic Resonance Crossing Technique (C. Rubbia) για βιομηχανική παραγωγή ^{99}Mo and ^{125}Xe . Τα θυγατρικά ισότοπα, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ and ^{125}I , χρησιμοποιούνται ευρέως σε Ιατρικές εφαρμογές.
- Ραδιο-χημικό εργαστήριο στο ISOLDE για χημικό καθαρισμό των ραδιοϊσοτόπων ‘on-site’ (chemical purification of radioisotopes).
- Τεχνολογικές λύσεις για παραγωγή ισοτόπων σε μεγαλύτερη κλίμακα με τη βοήθεια νέων και αναβαθμισμένων επιταχυντών (LINAC4, SPL).



Όγκος δεδομένων από τον LHC

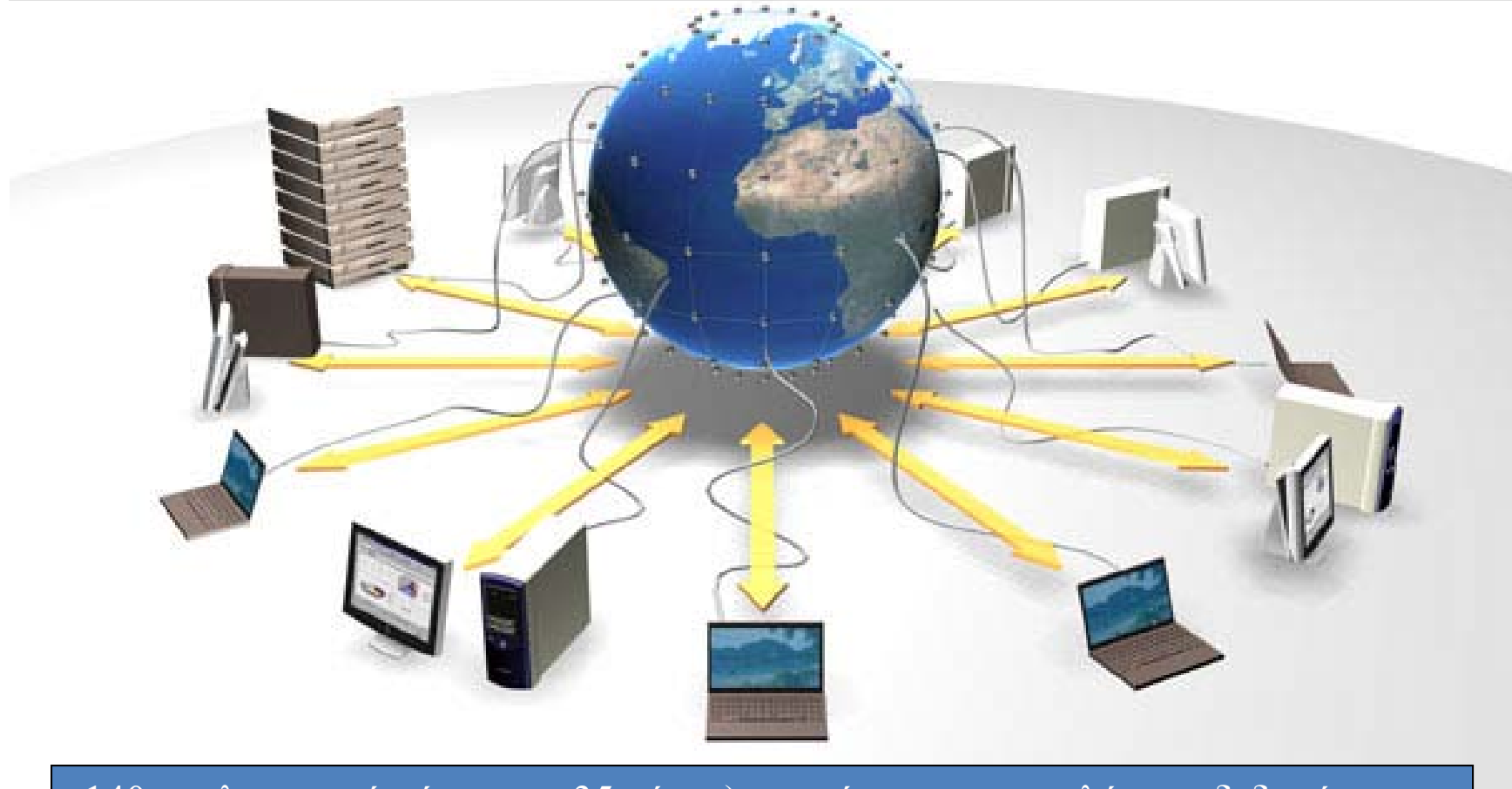
Ετήσια απαιτούμενη χωρητικότητα:

12-14 PetaBytes/year





Το μεγαλύτερο Υπολογιστικό σύστημα στον κόσμο



140 υπολογιστικά κέντρα σε 35 χώρες) ενωμένα για να αναλύσουν δεδομένα του CERN

Το Grid είναι πρότζεκτ 'αποκέντρωσης' από το εργαστήριο που δημιούργησε το Διαδίκτυο- τώρα ήδη μιλάμε για αναβάθμιση σε cloud computing!



Ιατρικές εφαρμογές στο GRID (I)

Mammogrid, Mammogrid + (2002-2007)



Η συνεισφορά του CERN:

- ✓ Middleware (λογισμικό που επιτρέπει τη σύνδεση μεταξύ πολλών υπολογιστών και διαφορετικών χρηστών/κέντρων)
- ✓ Ασφάλεια ώστε το σύστημα να μπορεί να ενταχθεί στην υπολογιστική υποδομή του νοσοκομείου



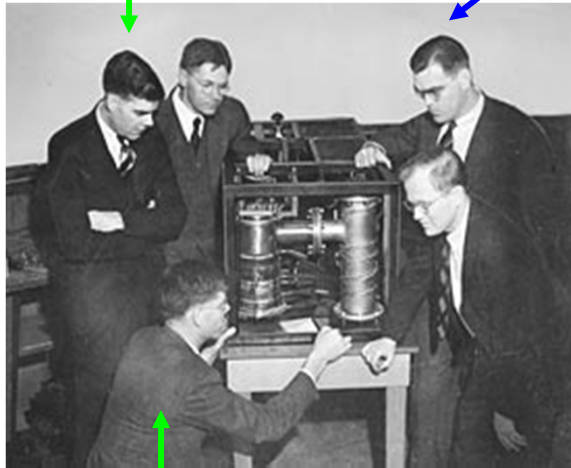
Μέθοδοι ακτινοθεραπείας

- Βραχυθεραπεία
 - Εισαγωγή ραδιενεργών πηγών στο σώμα
- Τηλεθεραπεία
 - Βομβαρδισμός του καρκινικού όγκου με ακτινοβολία που προέρχεται από πηγές εξωτερικά του σώματος του ασθενούς



Εργαλεία Ιατρικής Φυσικής: γραμμικός επιταχυντής ηλεκτρονίων

Sigmur Varian

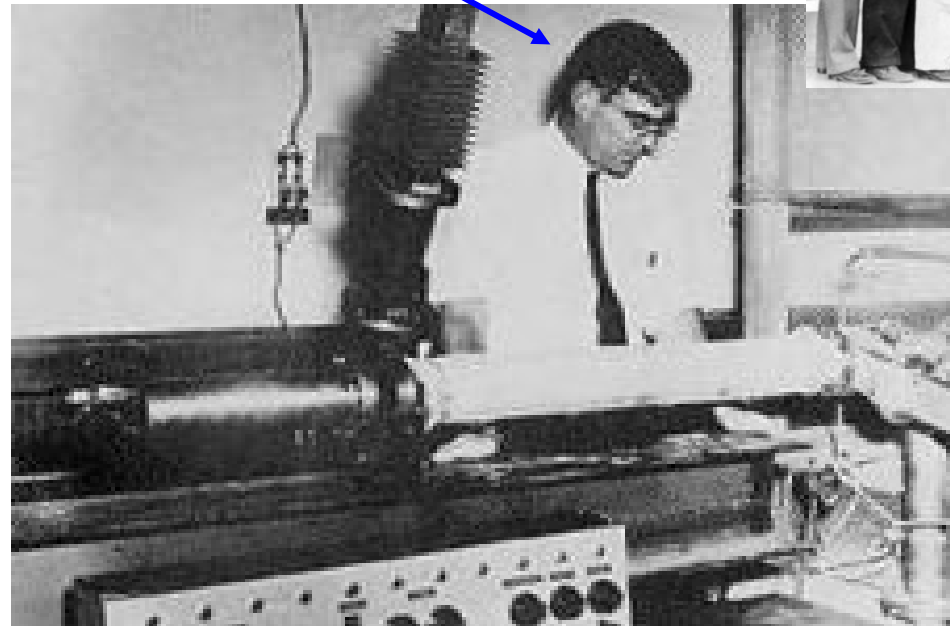


Russell Varian

1939

Εφεύρεση του klystron

William W. Hansen

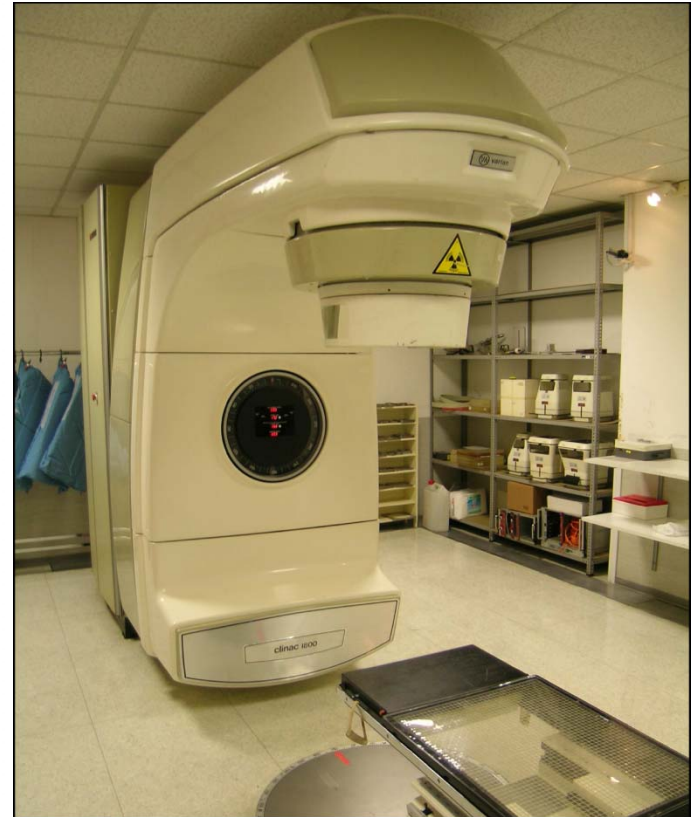
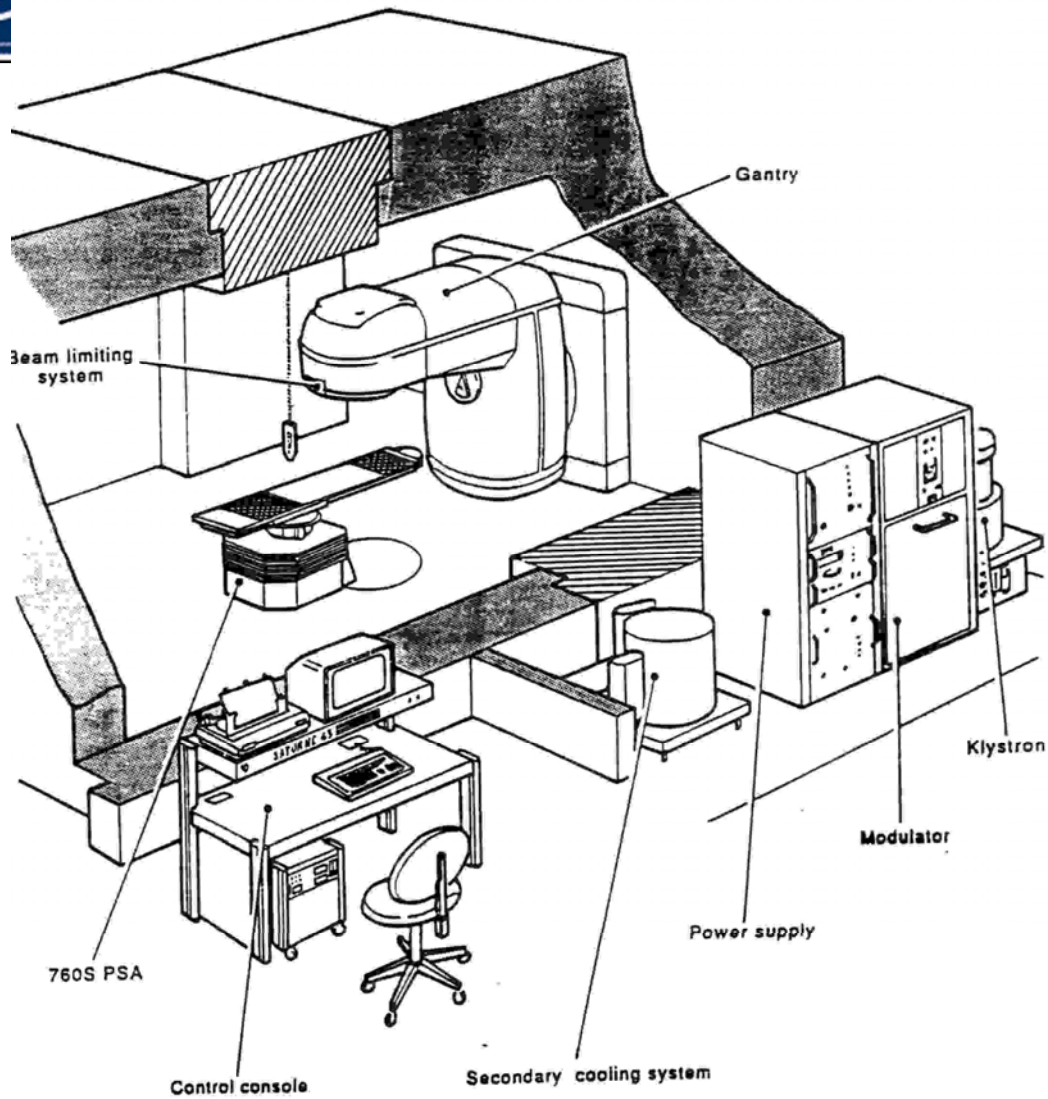


1947
first linac for electrons
4.5 MeV and 3 GHz





Ιατρικός γραμμικός επιταχυντής



Varian Clinac 1800

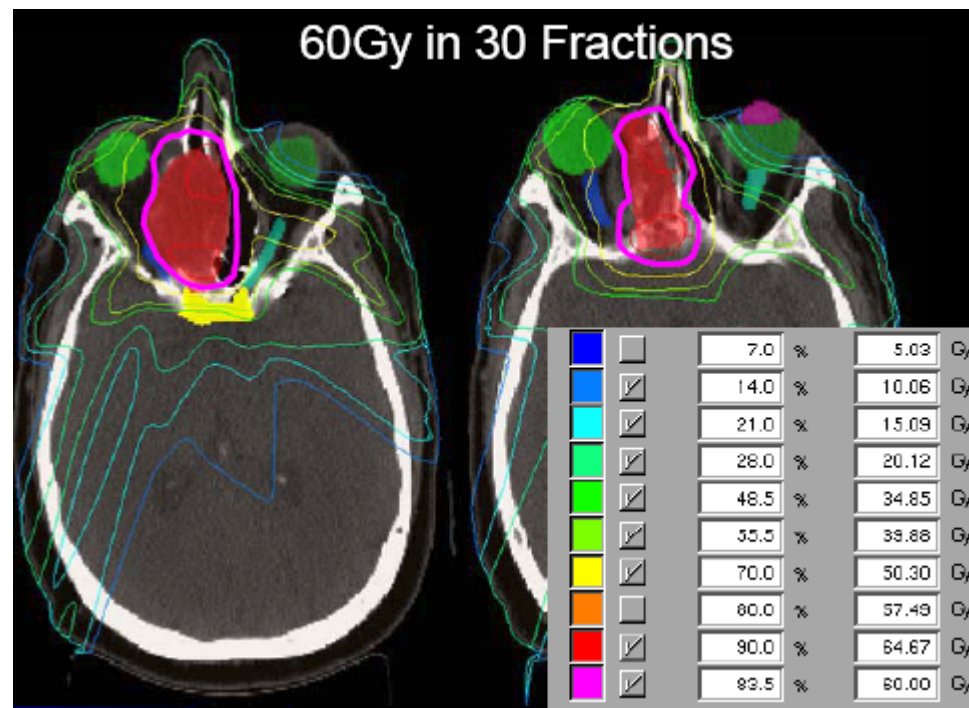


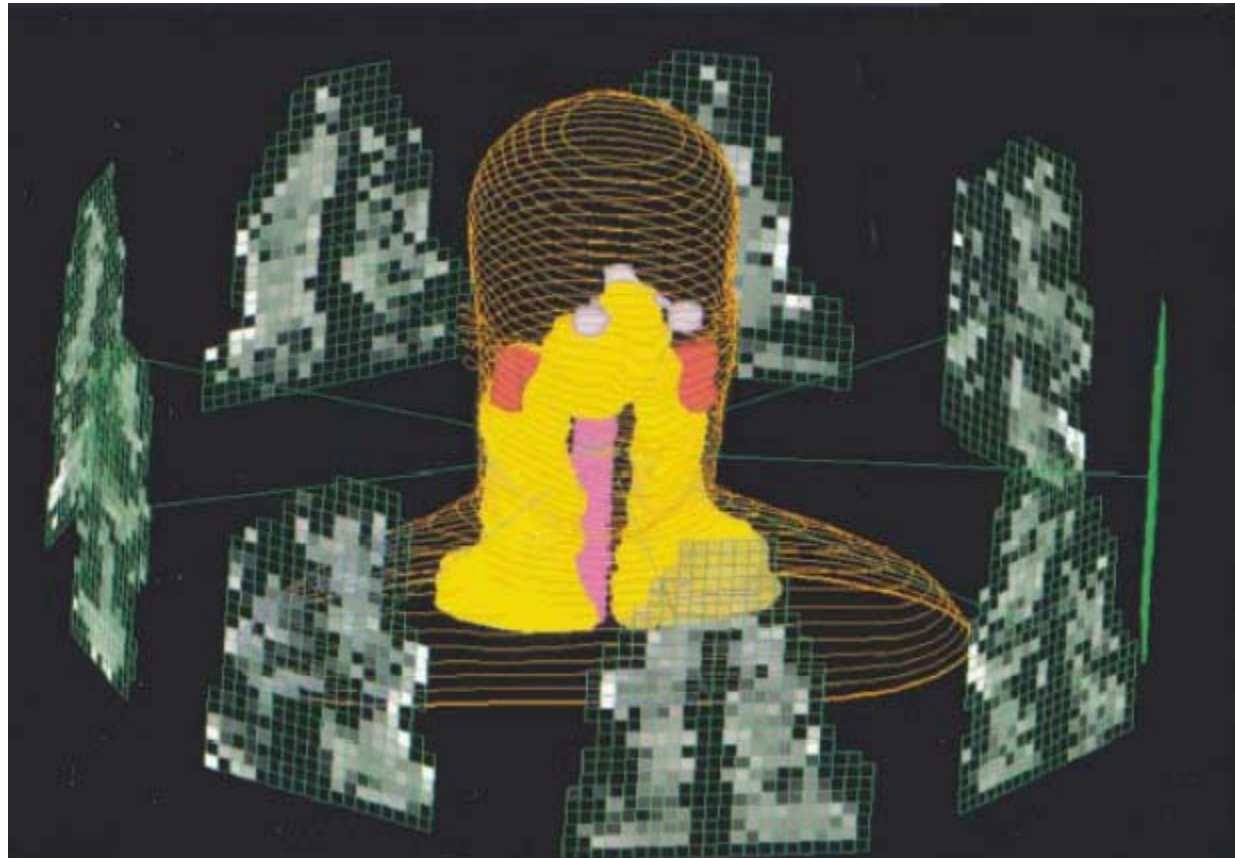
Τηλεθεραπεία

1. Συνεδρία Προσομοίωσης (υπολογιστική τομογραφία)
2. Ο ογκολόγος καθορίζει τον τρισδιάστατο όγκο και τους υγιείς παρακείμενους ιστούς
3. **Ο Φυσικός σχεδιάζει τις δέσμες για την ακτινοβολήση και υπολογίζει τη δοσιμετρία**
4. +++



Υπολογισμός δόσης ασθενούς

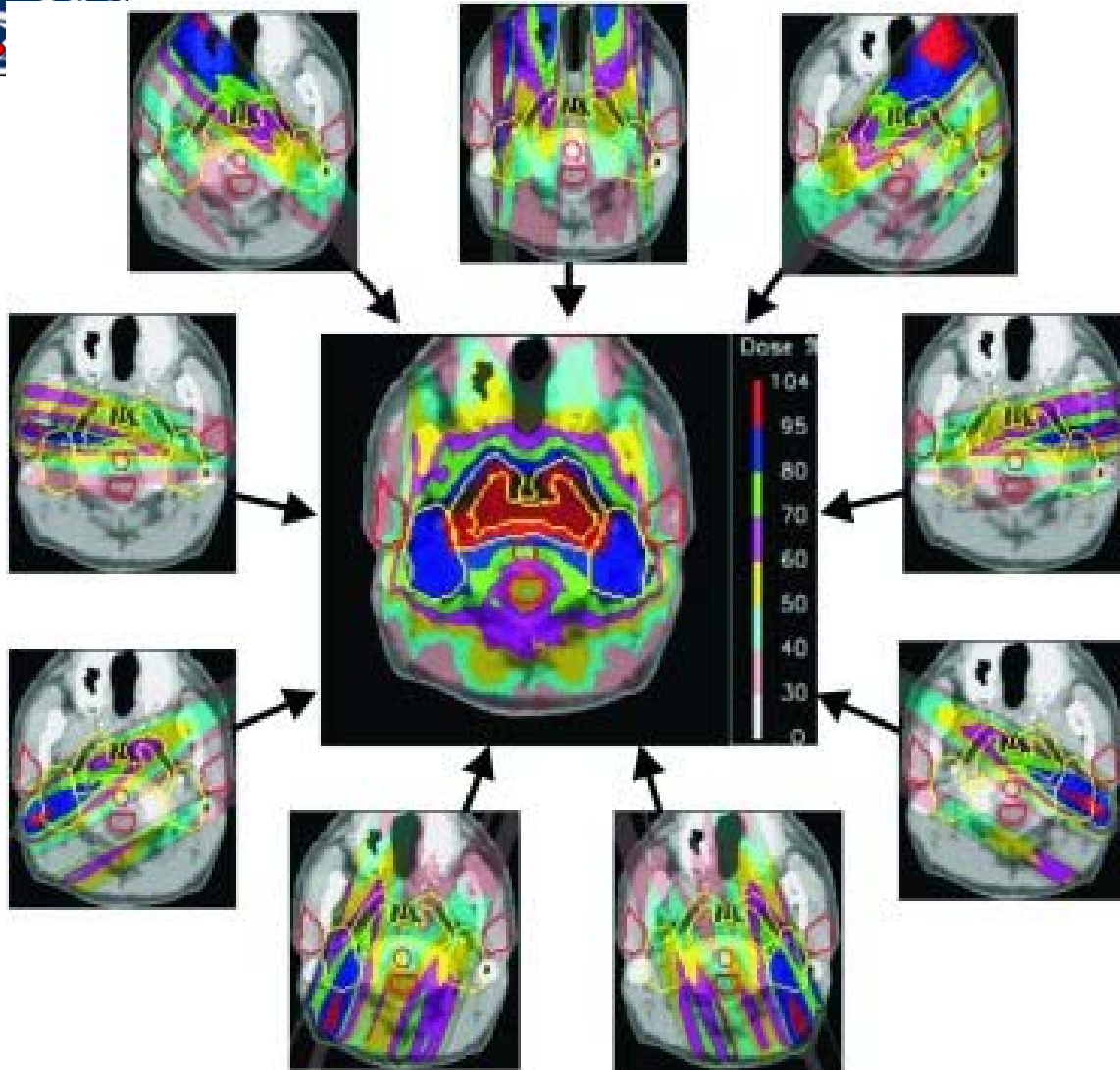




**Παράδειγμα άλλης μεθόδου ακτινοθεραπείας
(IMRT -Intensity Modulated Radiation Therapy)**



Intensity Modulated Radiation Therapy



Παράδειγμα IMPT με φωτόνια.

Με την προσθήκη 9 πεδίων είναι δυνατό να κατασκευαστεί μια υψηλά σύμμορφη κατανομή δόσης με επίσης καλό περιορισμό της δόσης στην περιοχή του εγκεφάλου (courtesy of T. Lomax, PSI).

E. Pedroni, Europhysics News (2000) Vol. 31 No. 6

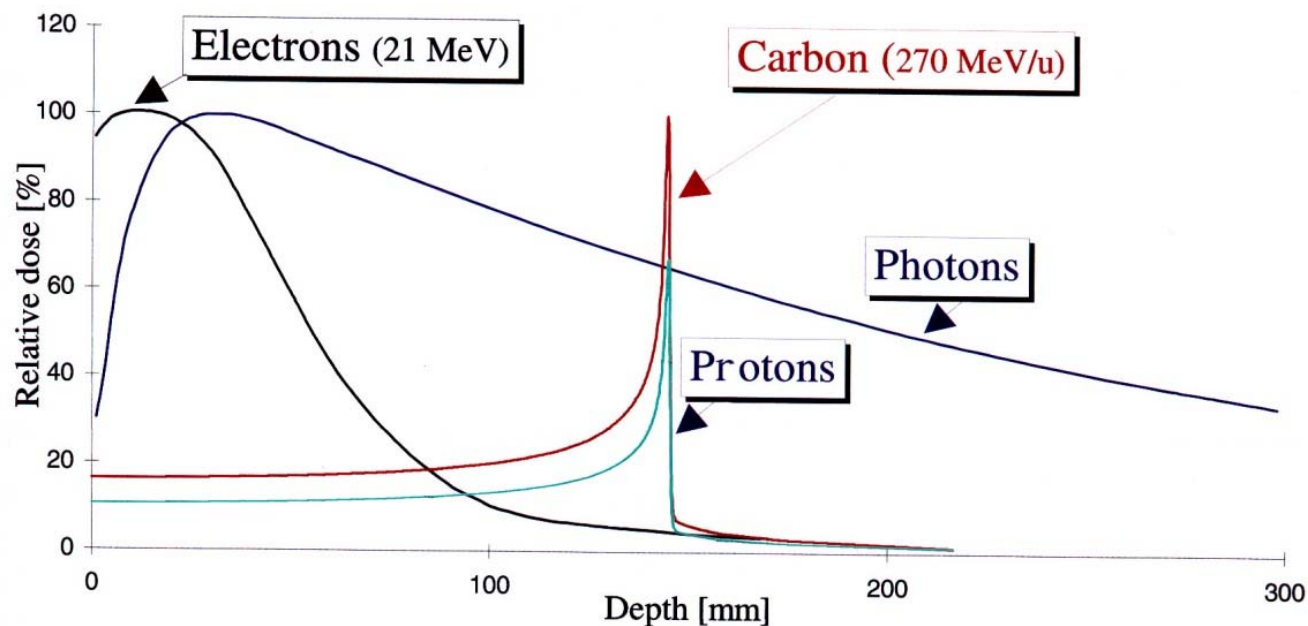
Αδρονική θεραπεία: έναρξη το 1946



Ιδρυτής και πρώτος
διευθυντής του Fermilab

Robert Wilson:

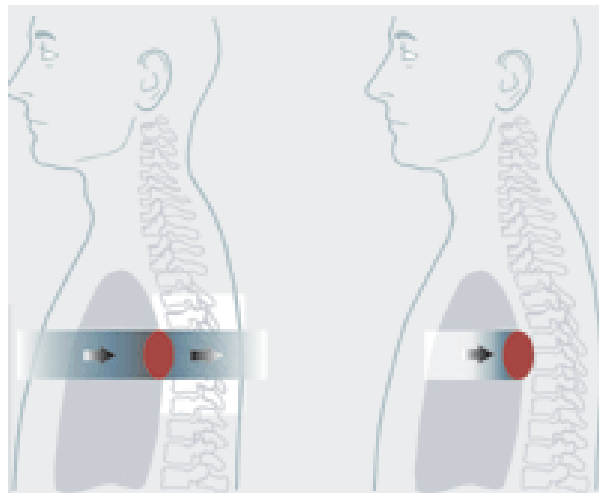
- Τα πρωτόνια μπορούν να χρησιμοποιηθούν κλινικά
- Επιταχυντές διαθέσιμοι
- Μέγιστη δόση ακτινοβολίας μπορεί να εναποτεθεί στον καρκινικό όγκο
- Προστασία των υγιών ιστών με θεραπεία πρωτονίων





Θεραπεία με αδρόνια ή ιόντα Πλεονεκτήματα

- Η ακρίβεια της μεθόδου ακτινοβολήσης στην κατανομή της δόσης
- Μεγαλύτερη βιολογική δραστικότητα
- Υψηλότερες δόσεις στον καρκινικό όγκο σημαίνει μεγαλύτερες πιθανότητες ίασης
- Δυνατότητα θεραπείας όγκων που βρίσκονται σε μεγάλα βάθη (πχ ~ 34 cm για δέσμη πρωτονίων 235 MeV)



Συμβατική ακτινοθεραπεία και θεραπεία με ιόντα



Χρονική Ανασκόπηση

1946 – proton therapy proposed Robert Wilson

1954 – first patient treated in Berkeley

1957 – first patients treated with protons in Europe at Uppsala

1993 – patients treated at the first hospital-based facility at Loma Linda

1994 – first patient studies with carbon ions at HIMAC, Japan

1996 – patient treated at GSI, Darmstadt, Germany

2009 – first European proton-carbon ion facility starts treatment in Heidelberg

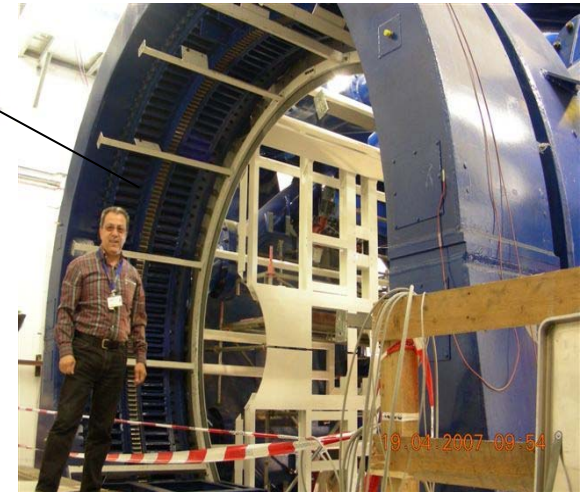
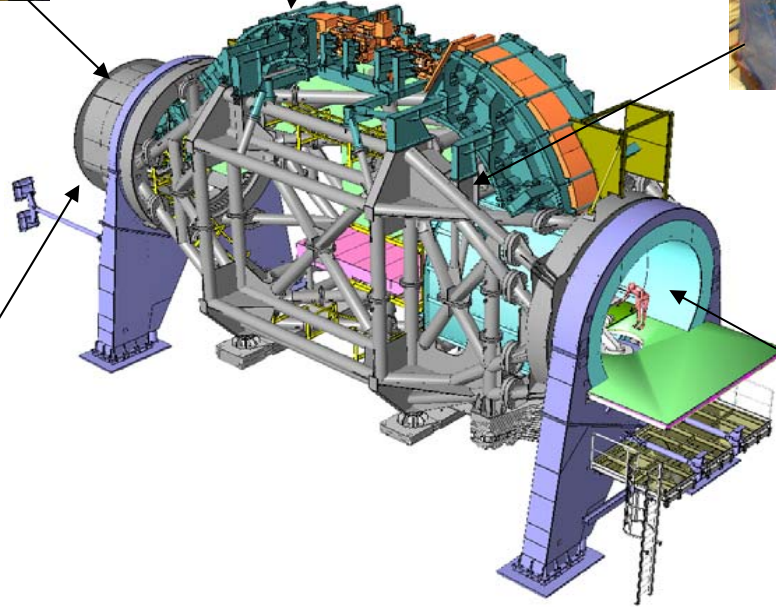
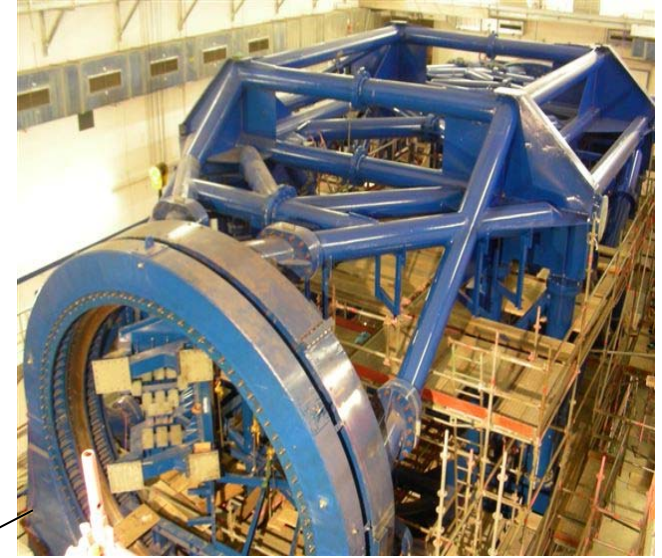


Η συνεργασία PIMMS

- Η συνεργασία ξεκίνησε το 1996 μετά την υπογραφή συμφωνίας μεταξύ του Med-AUSTRON (A) και TERA (I)
- CERN συμφώνησε να φιλοξενήσει το πρότζεκτ στο PS-Division
- Αργότερα στη σύμπραξη εισχώρησε και η ONKOLOGY 2000 (CZ)
- Στενή συνεργασία με το GSI (D)
- Η δουλειά ξεκίνησε Ιανουάριο 1996 για 4 χρόνια.
- Τελικό τεχνικό σχέδιο διαθέσιμο σε μορφή CD ROM και CERN Yellow Report.



Heidelberg ion gantry: 600 tons and 400 kW





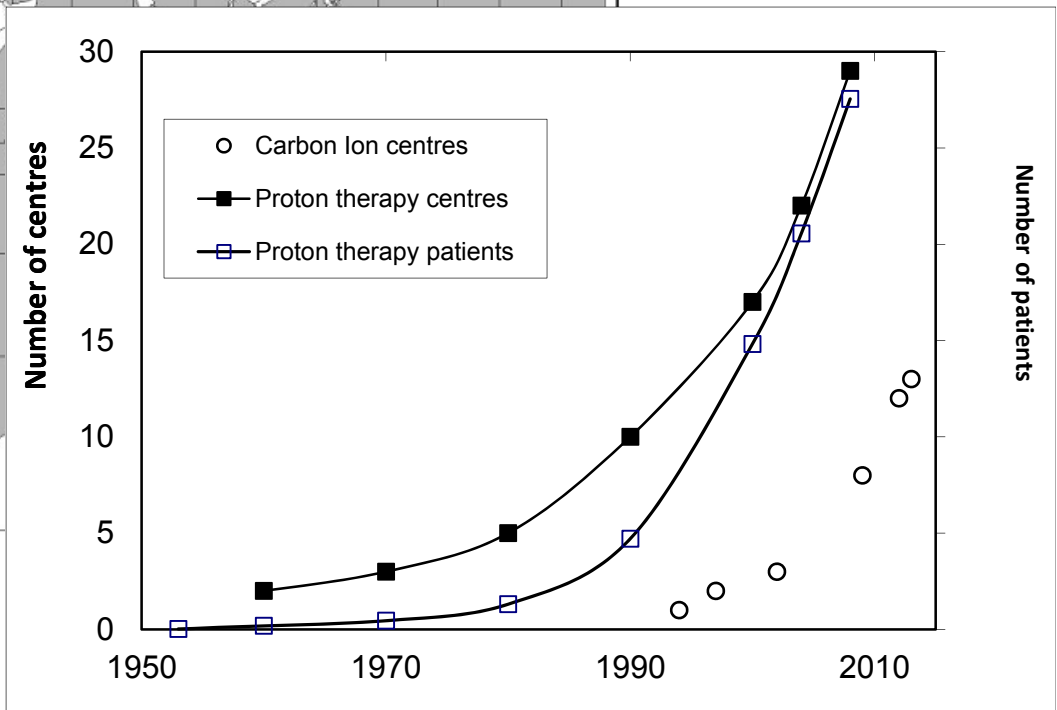
MEDAUSTRON 1

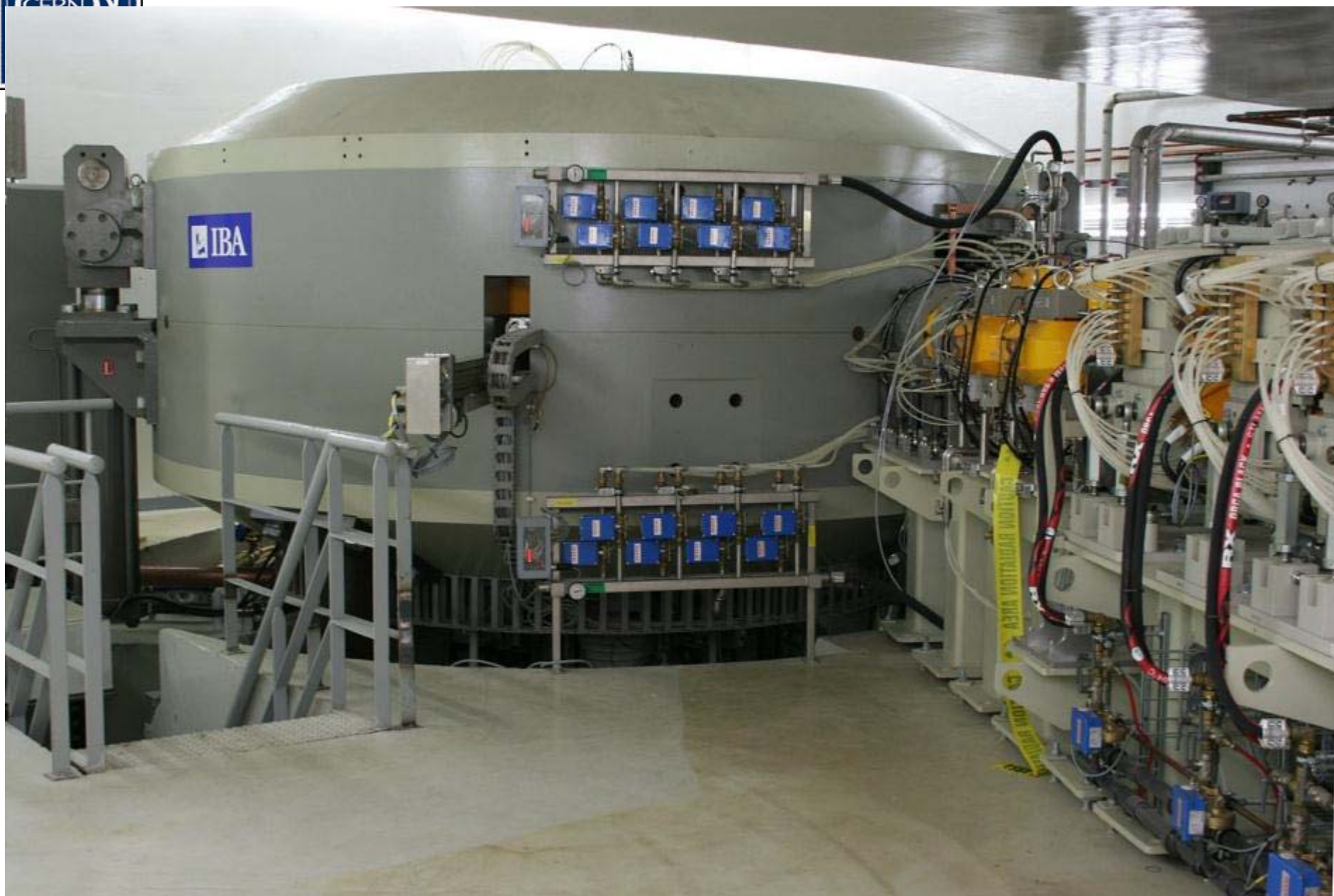




ΚΕΝΤΡΑ ΑΔΡΟΝΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

ΣΕ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΚΑΙ ΥΠΟ ΚΑΤΑΣΚΕΥΗ ΠΑΓΚΟΣΜΙΩΣ





Ευαγγελία Δημοβασίλη, CERN

IBA CYCLOTRON



SYNCHROTRON



Energy selection and beam transport systems





...Πολλά ερωτηματικά...

- How to calculate RBE?
- What is the required *physical* dose?
- What is the best fractionation scheme?
- What is the optimum treatment plan?
- What is the optimum Z?
- How to measure the dose in real time?
- How to ensure dose is delivered to the target?
- How to model the body's inhomogeneities?
- What mechanisms at cell, tissue, organ level?
- What are the late effects compared with conventional RT?

...



πολλές πιθανές βελτιώσεις

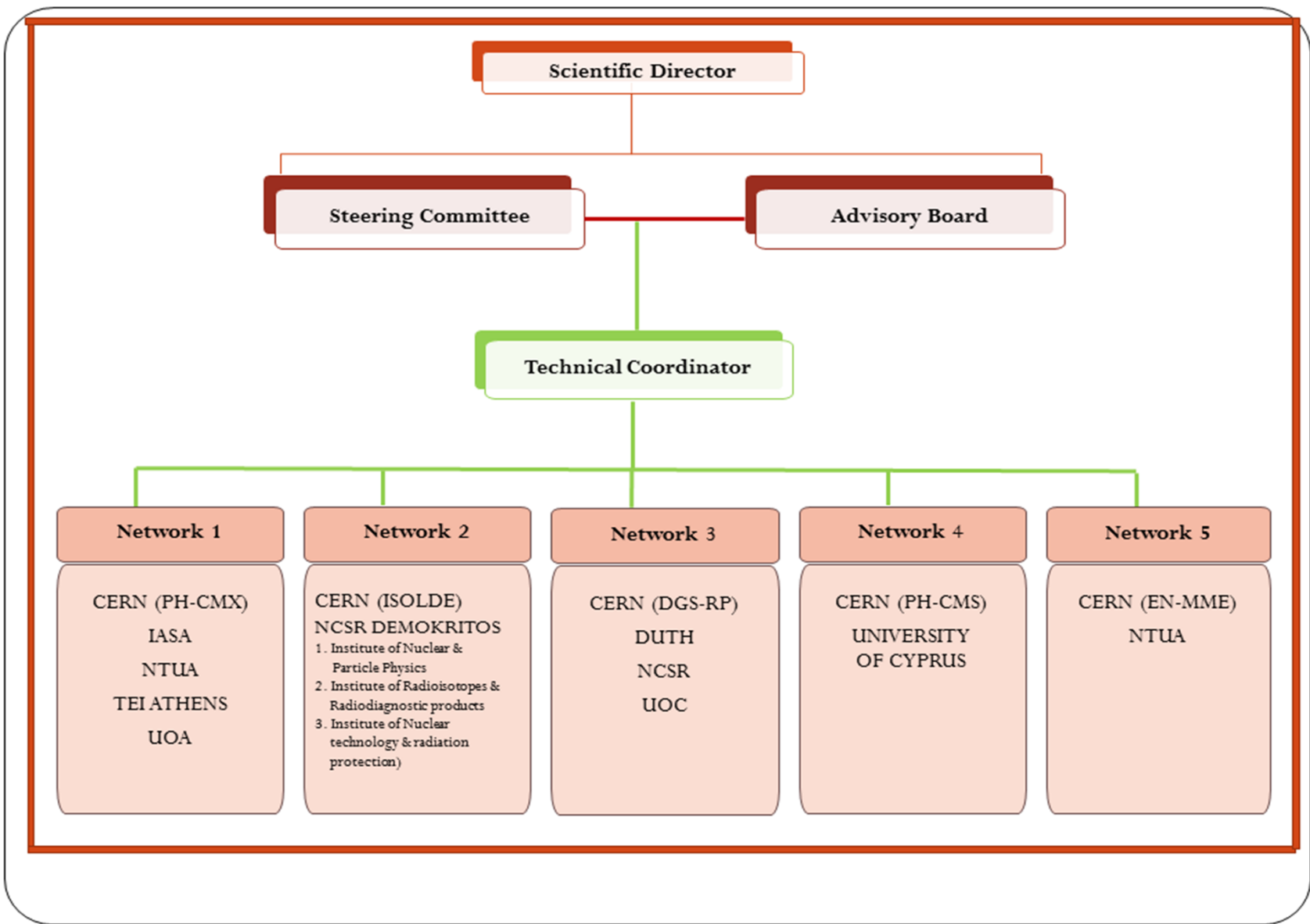
τεχνολογική πρόκληση

- accelerator
- beam delivery (moving target)
- imaging
- dosimetry
- Monte Carlo modelling
- ...



CERN-HERMES network

(HEllenic Research network on Medical and novEI technologiesS)





CERN partners

NAME	DEPARTMENT/Group	FUNCTION
Etiennette Auffray Hillemanns	PH/CMX	Senior Physicist, Spokesperson of the Crystal Clear Collaboration and CMS member
Magdalena Kowalska	PH/SME	Physics Coordinator at the ISOLDE experiment
Paul Lecoq	PH/CMX	Senior Physicist, Technical Coordinator of the European Centre of Research on Medical Imaging (CERIMED)
Federico Ravotti	PH/DT-DI	Nuclear Engineer, Irradiation facility responsible
Stefano Sgobba	EN/MME-MM	Senior Material Engineer, Leader of the materials
Marco Silari	DGS/-RP	Senior radiation and medical physicist
Thierry Stora	EN-STI-RBS	Senior radiation technician

NAME	INSTITUTION	DEPARTMENT	FUNCTION
John Damilakis	University of Crete	Faculty of Medicine & University Hospital of Iraklion	Associate professor, Chairman, Project coordinator of the MEDRAPET Project
Panayiotis Demetriou	University of Athens & Greek Atomic Energy Commission (GAEC)	Medical Physics Lab & Department of Education, Research and Development	Associate professor, Head of Department
Evangelos Georgiou	University of Athens	Faculty of Medicine	Professor, Chairman of Dept. of Medical Physics
Spiretta Golemati	University of Athens	Faculty of Medicine	Lecturer
Sotirios Harissopulos	N.C.S.R. DEMOKRITOS, Athens	Institute of Nuclear Physics	Head of TANDEM Accelerator Laboratory
Vassiliki Kamenopoulou	Greek Atomic Energy Commission	Division of Licensing and Inspections	Head of Division
Stavros Kourkoulis	National Tech.Univ.Athens (NTUA)	School of Applied Mathematical and Physical Sciences of Testing & Materials	Associate professor, Head of Laboratory
George Loudos	Technological Educational Institute of Athens	Department of Medical Instruments Technology	Assistant professor, Head of Medical Instruments Laboratory
George Nikiforidis	University of Patras	Faculty of Medicine	Professor, Chairman of Dept. of Medical Physics
Konstantina Nikita	National Technical University of Athens	School of Electrical and Computer Engineering	Professor, Head of Biomedical Simulations and Imaging (BIOSIM) Laboratory
Gabriel Pantelias	N.C.S.R. DEMOKRITOS, Athens	Institute of Radioisotopes & Radio -diagnostic Products	Senior Physicist, Director of Institute
Konstantinos Potiriadis	Greek Atomic Energy Commission	Department of Environmental Radioactivity	Nuclear physicist, Head of Department
Panos Razis	University of Cyprus, Nicosia, Cyprus	Department of Physics	Professor at the Faculty of Pure and Applied Sciences
Fotios Ptohos	University of Cyprus, Nicosia, Cyprus	Department of Physics	Professor at the Faculty of Pure and Applied Sciences
George Sakellaropoulos	University of Patras	Faculty of Medicine	Assistant Professor, Chairman of Dept. of Medical Physics
Ioannis Seimenis	Democritus University of Thrace	Faculty of Medicine & University Hospital of Alexandroupolis	Associate professor, Head of Laboratory of Medical Physics
Spiros Spirou	Technological Educational Institute of Athens	Department of Medical Instruments Technology	Research Associate
Ion Stamatelatos	N.C.S.R. DEMOKRITOS, Athens	Institute of Nuclear Technology- Radiation Protection	Research director and Deputy Head at the Research Reactor Laboratory
Efstathios Stiliaris	University of Athens	Faculty of Physics & Inst. of Acceler. systems and applications	Assistant Professor
Alexandra Varvarigou	N.C.S.R. DEMOKRITOS, Athens	Institute of Radioisotopes & Radio -diagnostic Products	Senior Radiopharmacist



ΣΑΣ ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ

ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΣΟΧΗ ΣΑΣ...



Extra slides

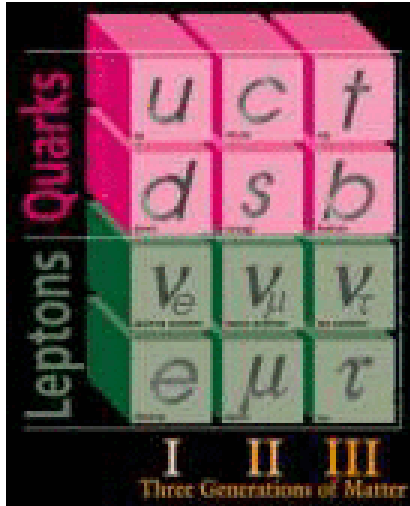


When can we say that a therapy is indicated ?

1. When other people have been doing it for quite a while
2. When the therapy has shown good results with acceptable toxicity in the past
3. When the therapy has been proven to be the best among all available therapies in randomized clinical trials
4. When a medical doctor says it is indicated
5. When some clever reasoning can show that it is a good idea to use that therapy



The elementary particles today:



3 x 6 = 18 quarks

+ 6 leptons

= 24 fermions (constituents of matter)

+ 24 antiparticles

48 elementary particles

consistent with point-like dimensions within the resolving power of present instrumentation ($\sim 10^{-16}$ cm)



12 force carriers (γ , W^\pm , Z, 8 gluons)

+ the Higgs spin 0 particle (NOT YET DISCOVERED)
responsible for generating the masses of all particles