



Partículas na Medicina

17th International MasterClasses, 2021

Particle Therapy

M. Duarte Naia

(duarte@utad.pt)

CEMMPRE, Dep. Física – ECT, UTAD



INTERNATIONAL



MASTERCLASSES

hands on particle physics



utad



Sumário

Introdução

- Tecnologias para Física de partículas
- Aplicações de médicas de Física de Partículas
- Detetores de partículas para imagens médicas
 - PET — Tomografia por emissão de positrões (*Positron Emission Tomography*)
 - Radioterapia ?
- Terapia com hadrões
- Imagem médica para radioterapia
- Conclusões

Introdução

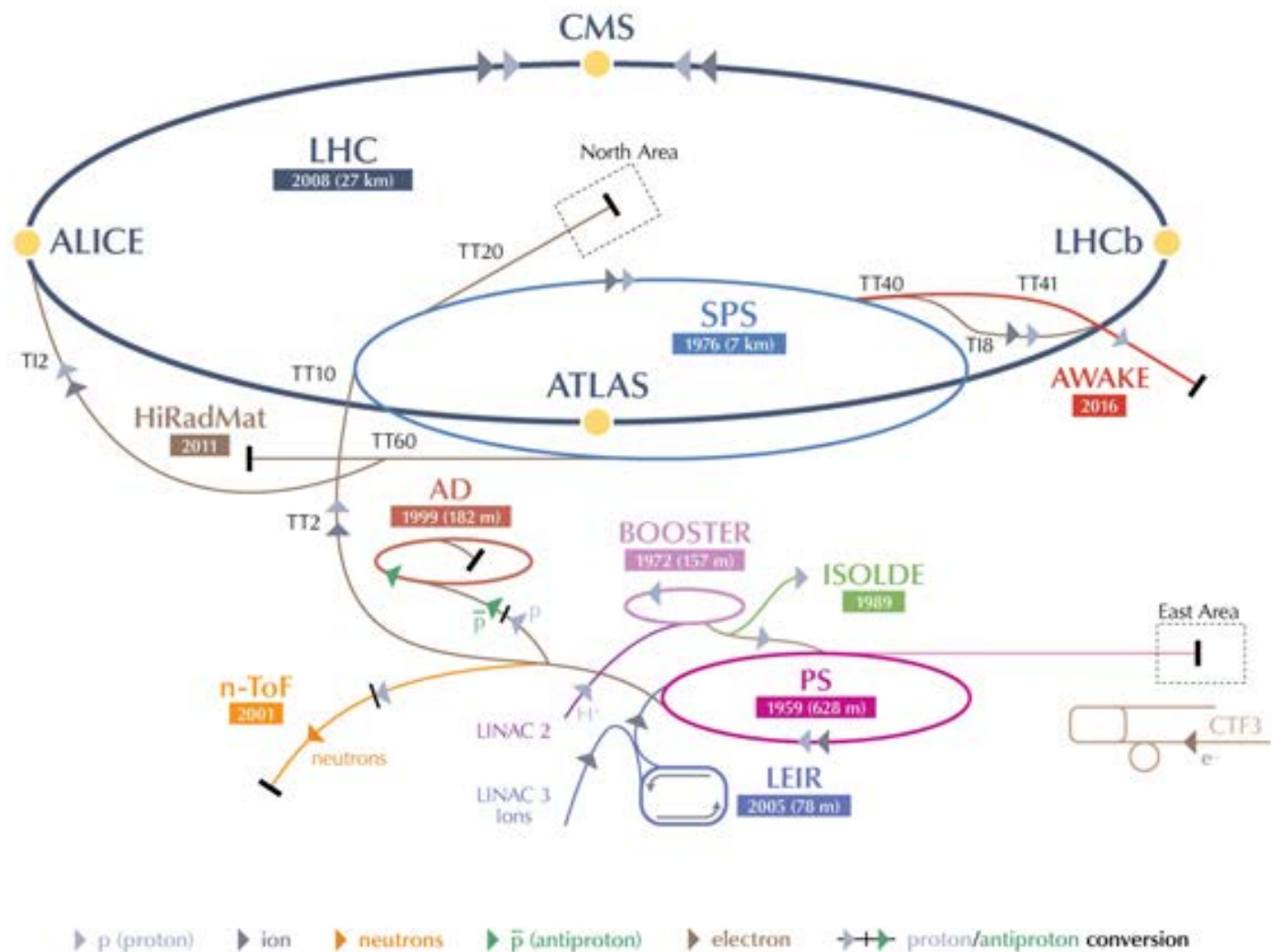
- CERN é o maior laboratório mundial para a de investigação de Física de partículas;
- Foi fundado em 1954 e o desafio experimental tem sido levar os aceleradores e detetores de partículas ao limite das suas capacidade técnicas;
- Os **detetores** desenvolvidos para a física de partículas levaram a técnicas aprimoradas para **imagens médicas**, enquanto as tecnologias de **aceleradores** estão no centro dos métodos de irradiação amplamente **utilizados no diagnóstico e tratamento do cancro**.

Tecnologias para Física de partículas

- Em 4 de julho de 2012, as colaborações ATLAS and CMS anunciaram a observação de uma nova partícula consistente com o bóson de Higgs, a peça em falta do chamado modelo padrão;
- O LHC (large hadron collider), que tornou possível esta tão aguardada verificação (50 anos), espera-se que proporcione muitas outras descobertas;
- Espera-se agora que o LHC produza e detecte outras partículas, não prevista pelo modelo padrão, para explicar fenômenos ainda desconhecidos com a “matéria negra”.



CERN's Accelerator Complex

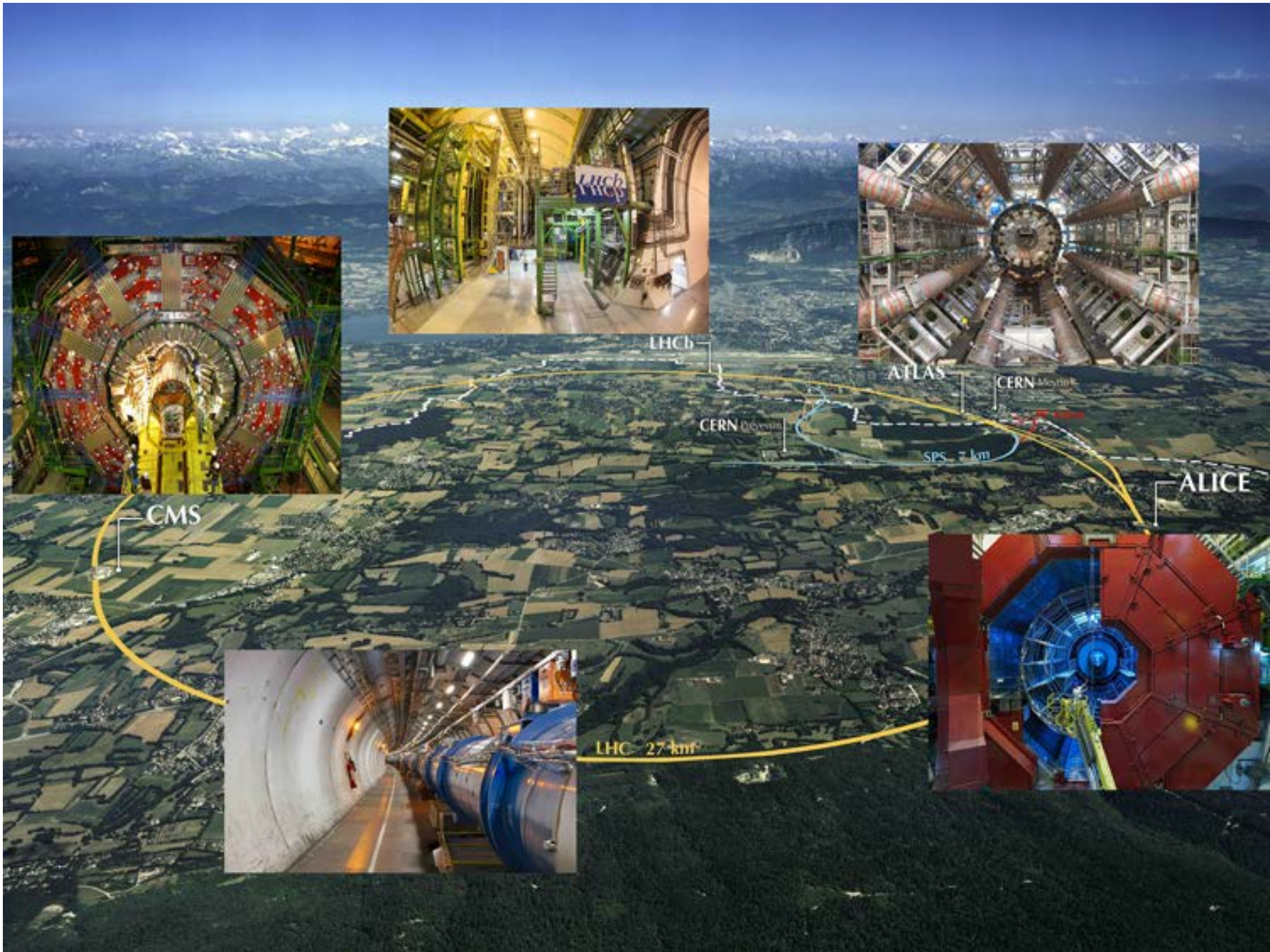


LHC Large Hadron Collider SPS Super Proton Synchrotron PS Proton Synchrotron

AD Antiproton Decelerator CTF3 Clic Test Facility AWAKE Advanced WAKEfield Experiment ISOLDE Isotope Separator OnLine DEvice

LEIR Low Energy Ion Ring LINAC LINEar ACcelerator n-ToF Neutrons Time Of Flight HiRadMat High-Radiation to Materials





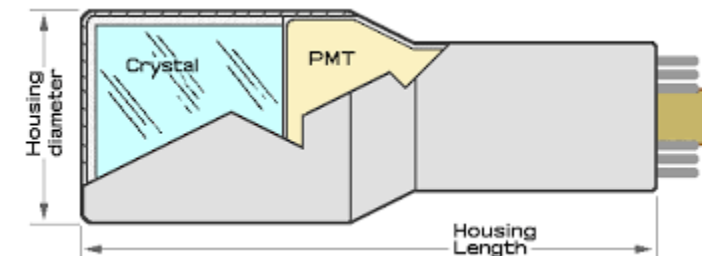
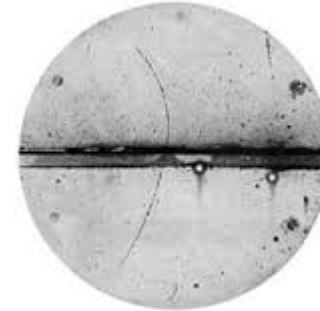
Partículas Elementares

	spin			carga		
quarks	$2/3$ $1/2$	$2/3$ $1/2$	$2/3$ $1/2$	0	0	
	u up	c charm	t top	g glúão	H^0 Higgs	
	$-1/3$ $1/2$	$-1/3$ $1/2$	$-1/3$ $1/2$	0	0	
	d down	s strange	b bottom	γ fóton	bósons de Gauge	
leptões	-1 $1/2$	-1 $1/2$	-1 $1/2$	0		Z^0 bóson Z
	e elétron	μ muão	τ tau	1 1		W^{\pm} bóson W
	0 $1/2$	0 $1/2$	0 $1/2$	0		
	ν_e neutrino e	ν_μ neutrino μ	ν_τ neutrino τ			
fermiões			bosões			

Fig. 1: Tabela periódica da Física de Partículas

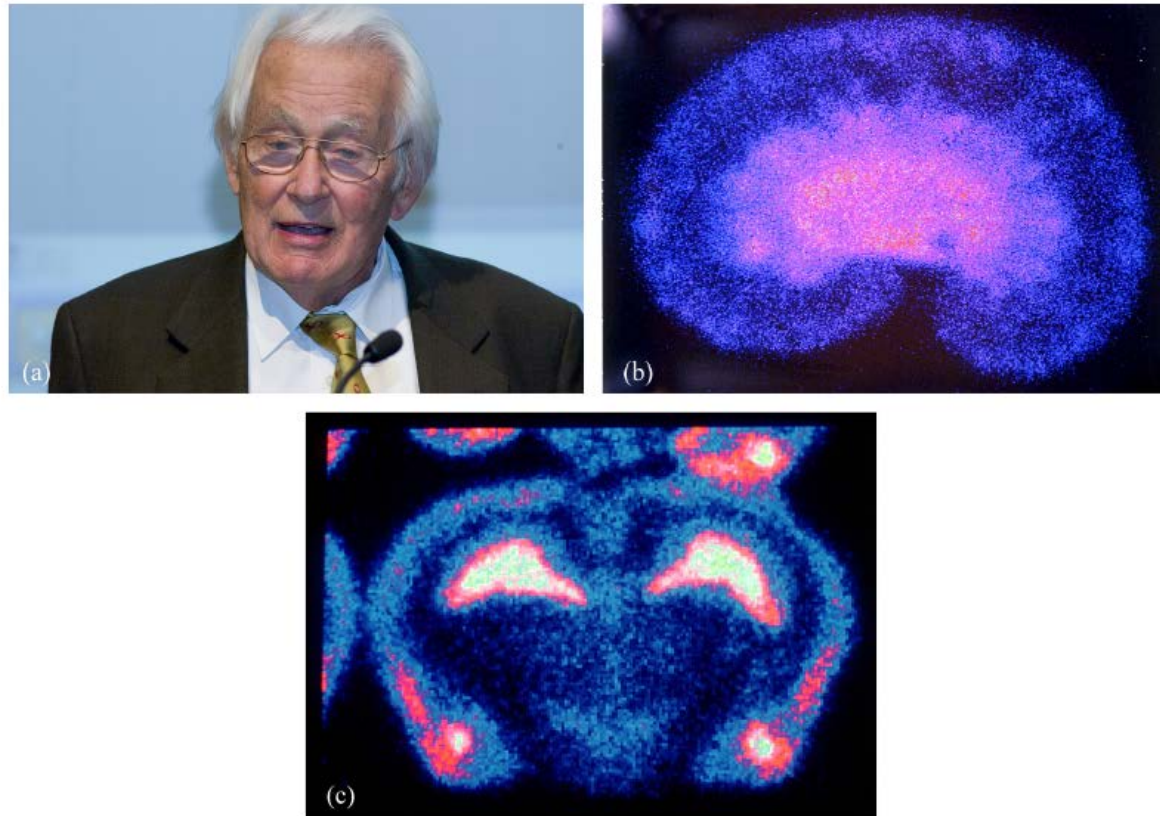
Aplicações de médicas de Física de Partículas

- A Física, em particular a Física das Partículas, tem um a contribuição fundamental no desenvolvimento de instrumentação biomédica para o diagnóstico e terapia:
- 1895 W. Roentgen – Descoberta do raios X
- 1898 M. Curie – Descoberta do radio
- 1901 E. Besnier – Uso da radiação para terapia
- 1932 C.D. Anderson - Descoberta do positrão:
- 1934 E.O. Lawrence – Invenção do ciclotrão:
- 1941 G. von Hevesy – Marcação radioativa
- 1961 R. Hofstadter – Detertor de cintilação:
- 1979 H. Ounsfield e A.M. Cormack – CT tomografia



Detetores de partículas para imagens médicas

- 1968, G. Charpak e MWPC (*multiwire proportional chamber*)

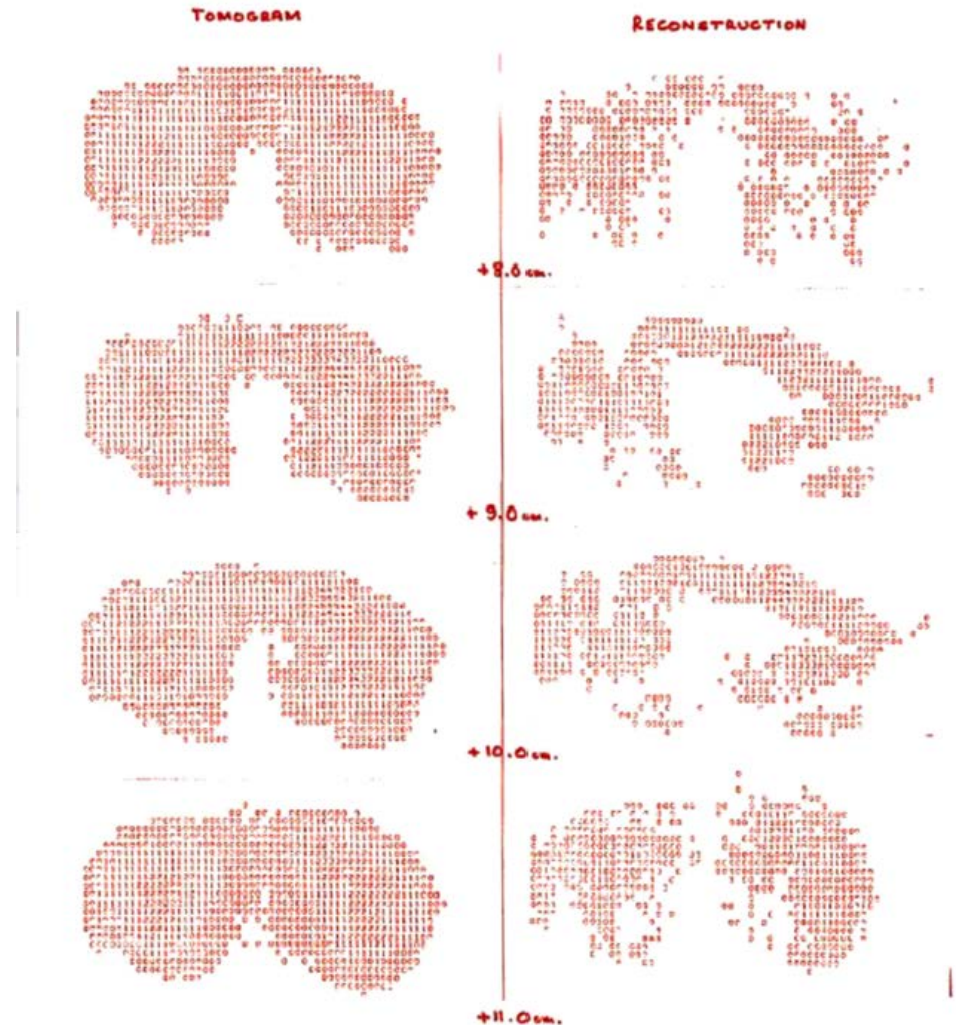


Detetores de partículas para imagens médicas

- 1989, D. Townsend imagiologia PET

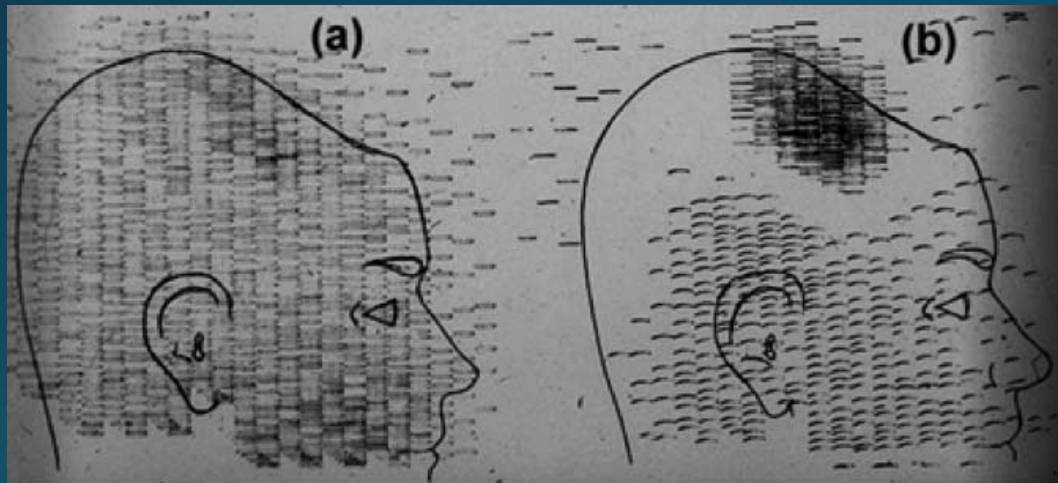


(b) SCAN OF MOUSE SKELETON . $5.7 \mu\text{Ci}$, F^{18} (positron emission)
1 bin \times 1mm \times 1mm. Plane spacing = 1 cm.



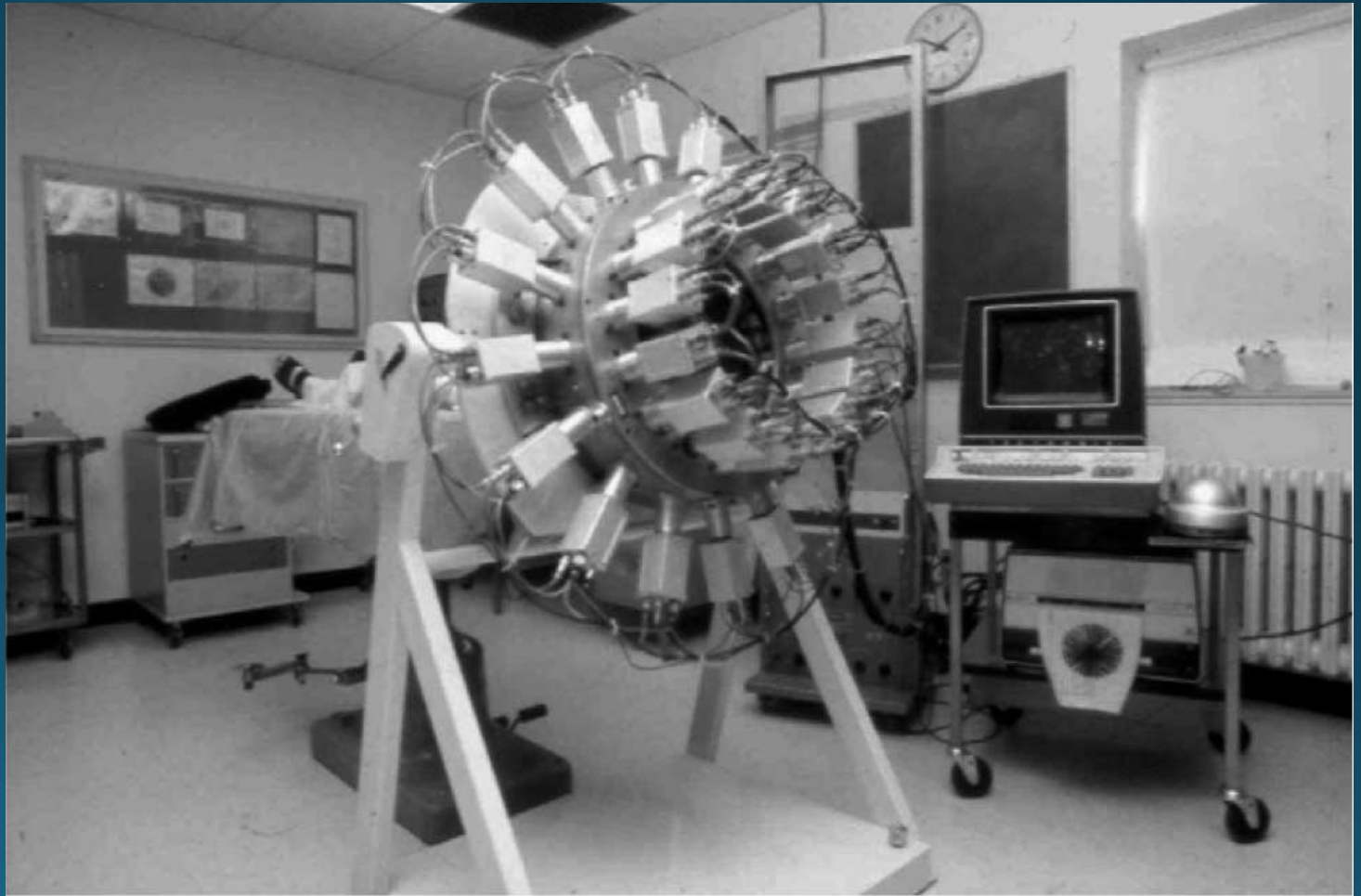
1. História do PET

- 1951 William Sweet – 16 de maio, Boston: o conceito de PET
- 1952 G.L. Brownel e W. Sweet : o protótipo



1. História do PET

- 2015 Positome



1. História do PET

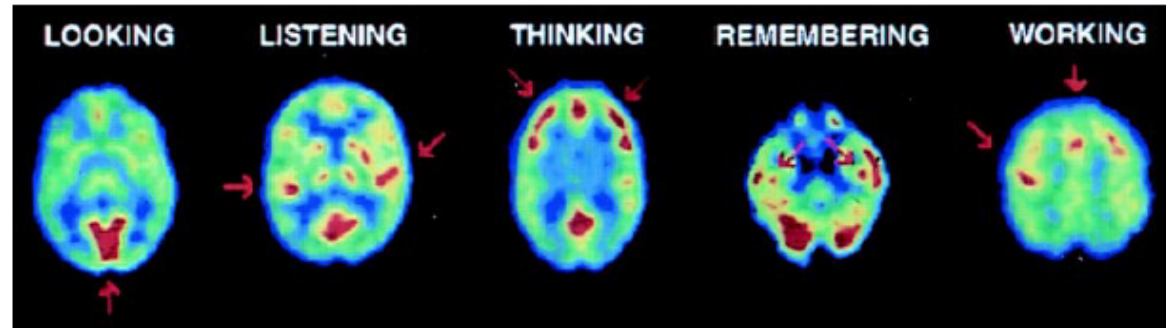


Fig. 4. – PET studies of glucose metabolism (by means of ^{18}F -FDG) to map human brain's response in performing different tasks. From Left to right:(LOOKING) Subjects looking at a visual scene activated visual cortex; (LISTENING) Listening to a mystery story with language and music activated left and right auditory cortices; (THINKING) Counting backwards from 100 by sevens activated frontal cortex; (REMEMBERING) Recalling previously learned objects activated hippocampus bilaterally; (WORKING) Touching thumb to fingers of right hand activated left motor cortex and supplementary motor system. Images are transaxial cross-sections of brain with front at top. Highest metabolic rates are in red, with lower values from yellow to blue (courtesy of Drs. Michael Phelps and John Mazziotta, UCLA School of Medicine, 2015).

1. História do PET

TABLE I. – *A list of the most common Imaging techniques with their main performance related to molecular imaging.*

Imaging technique	Source of signal	Spatial resolution	Sensitivity (mol/l)	Quantitative/Morphological information
PET	γ -rays (511 keV)	1–4 mm	10^{-11} – 10^{-12}	+++/+
SPECT	γ -rays (< 300 keV)	0.3–10 mm	10^{-10} – 10^{-11}	++/+
Optical bioluminescence	Visible light	3–5 mm	10^{-15} – 10^{-17} (theoretical)	+(+)/n.a.
Optical fluorescence	Visible light and NIR	2–3 mm	10^{-9} – 10^{-12} (probable)	+(+)/n.a.
MRI	Radio waves	25–100 μ m	10^{-3} – 10^{-5}	++/+++
CT	X-rays (40–120 keV)	10–200 μ m	n.a	n.a./+++

2. Imagiologia molecular

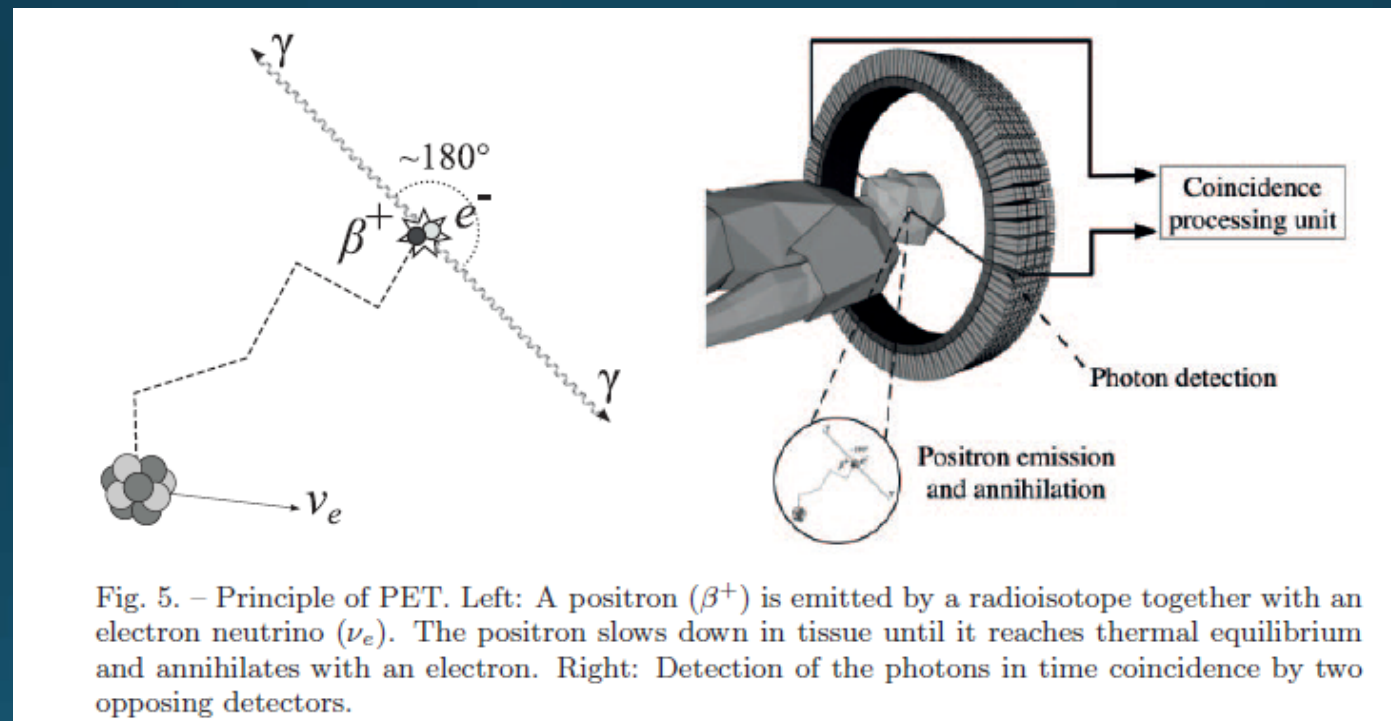


Fig. 5. – Principle of PET. Left: A positron (β^+) is emitted by a radioisotope together with an electron neutrino (ν_e). The positron slows down in tissue until it reaches thermal equilibrium and annihilates with an electron. Right: Detection of the photons in time coincidence by two opposing detectors.

3. Princípios físicos

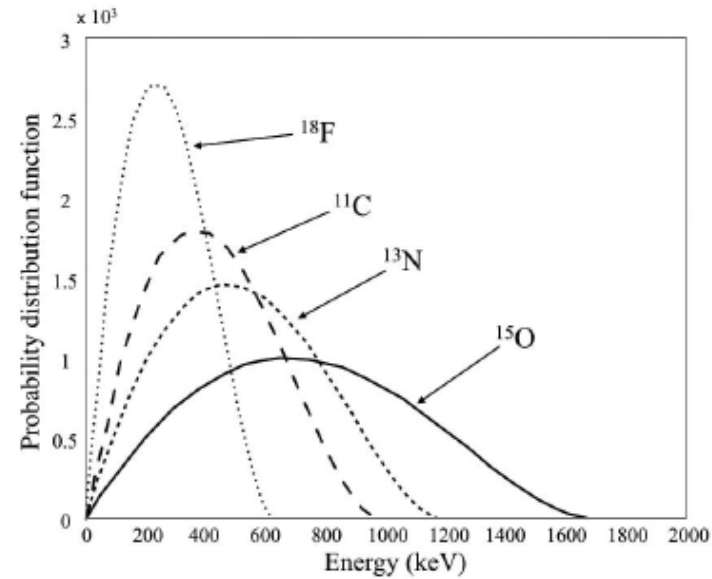


Fig. 6. – β^+ spectrum of most used positron emitters radioisotopes as a function of the positron kinetic energy (from [18], chap. 8, p. 293).

3. Principios físicos

TABLE II. – Reactions used for β^+ source production: the column of energies shows the energy of the incident projectiles; the last column refers to the number of atoms necessary to obtain an activity of 1 mCi; (adapted from [18], chap. 8, p. 295).

Produced radioisotope	Nuclear reaction	Energy (MeV)	Atoms/mCi
^{11}C	$^{14}\text{N}(\text{p},\alpha)^{11}\text{C}$	10-20	$6.5 \cdot 10^{10}$
^{13}N	$^{13}\text{C}(\text{p},\text{n})^{13}\text{N}$	10-11	$3.2 \cdot 10^{10}$
	$^{16}\text{O}(\text{p},\alpha)^{13}\text{N}$	10-16	
^{15}O	$^{14}\text{N}(\text{d},\text{n})^{15}\text{O}$	6-10	$6.6 \cdot 10^9$
	$^{15}\text{N}(\text{p},\text{n})^{15}\text{O}$	10	
	$^{16}\text{O}(\text{p},\text{pn})^{15}\text{O}$	> 17	
	$^{16}\text{O}(\text{}^3\text{He},\alpha)^{15}\text{O}$	8	
^{18}F	$^{20}\text{Ne}(\text{d},\alpha)^{18}\text{F}$	> 6	$3.5 \cdot 10^{11}$
	$^{16}\text{O}(\text{}^3\text{He},\text{p})^{18}\text{F}$	> 8	
	$^{16}\text{O}(\text{}^4\text{He},\text{pn})^{18}\text{F}$	> 25	
	$^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$	> 10	

3. Princípios físicos

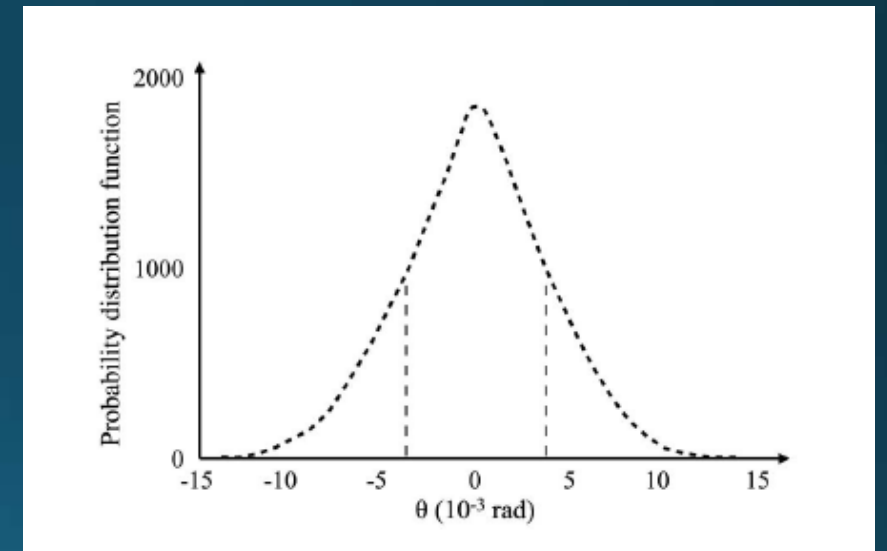
TABLE III. – *Physical properties of the so-called physiological radioisotopes.*

Radioisotope	Half-life (min)	Positron average kinetic energy (MeV)	Positron kinetic energy endpoint (MeV)	Positron average range in water (mm)
^{11}C	20.4	0.385	0.960	1.2
^{13}N	10.0	0.491	1.198	1.6
^{15}O	2.0	0.735	1.732	2.8
^{18}F	109.8	0.242	0.633	0.6

3. Principios físicos

TABLE IV. – Summary of the positron annihilation processes (adapted from ref. [18], chapt. 8, p. 301).

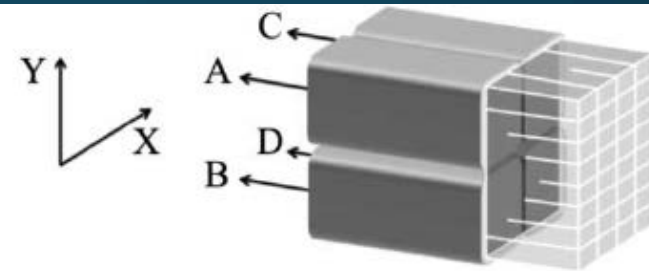
State	Annihilation process	Comments	Lifetime	Ang. dev.
non-bound	in-flight via 2γ emission	of the order of 2%, coulomb interactions and bremsstrahlung preferred	~ 1 ps	narrow
	at rest via 2γ emission	standard PET situation	~ 1 ns	narrow
	at rest via 3γ emission	improbable		
	at rest via more than 3γ emission	more and more improbable		
Positronium	para-positronium self-annihilation	1/4 of the bound states, preferred annihilation for para-positronium	~ 100 ps	narrow
	para-positronium pick-off	improbable	~ 1 ns	narrow
	ortho-positronium self-annihilation	via 3γ , it is anticipated by pick-off	~ 100 ns	narrow
	ortho-positronium pick-off	3/4 of the bound states	~ 1 ns	large



4. Detetores de radiação para PET

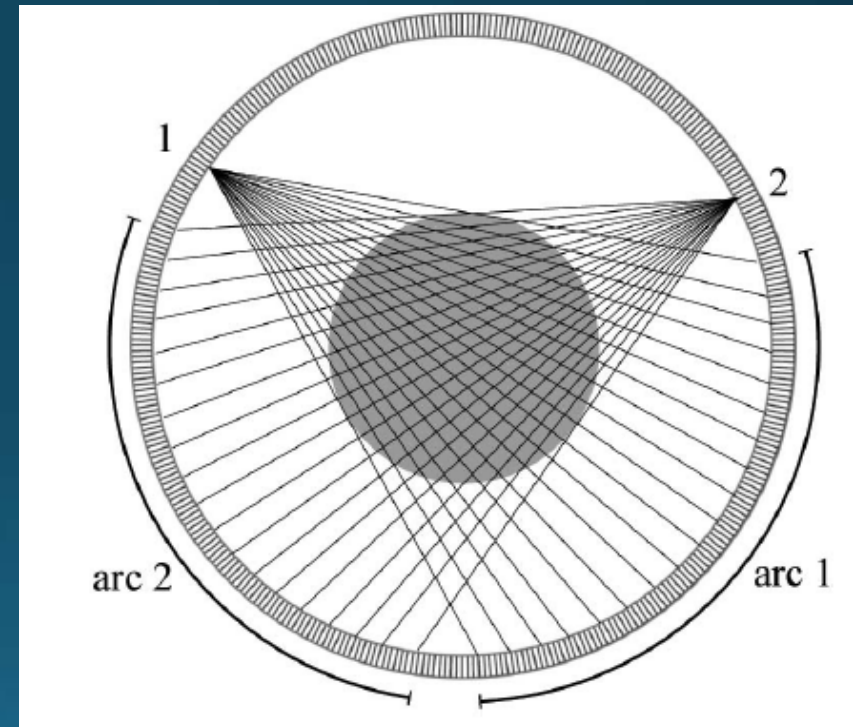
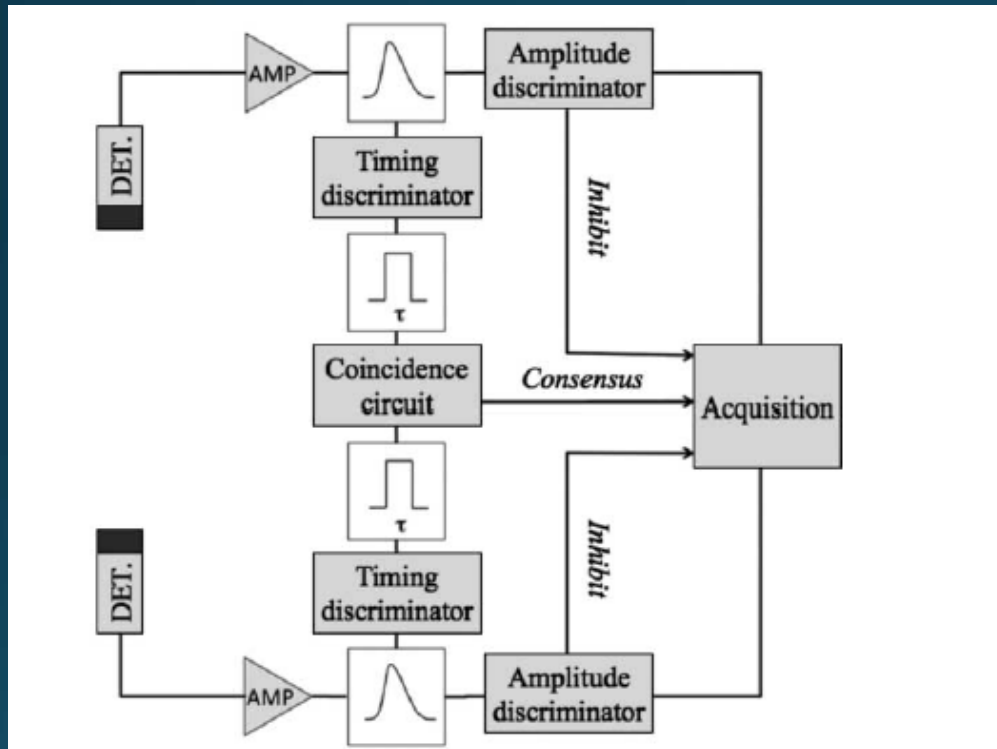
TABLE V. – *Properties of scintillating materials used in PET. Values adapted from [31,32] and other sources.*

Material	Density (g/cm ³)	Light yield	Decay time (ns)	$\mu_{511 \text{ keV}}$ (cm ⁻¹)	Photofraction at 511 keV
Sodium iodide (NaI:Tl)	3.67	41000	230	0.34	17%
Bismuth germanate (BGO)	7.13	8200	300	0.96	40%
Lutetium oxyorthosilicate (LSO:Ce)	7.40	30000	40	0.87	32%
Lutetium yttrium oxyorthosilicate (LYSO:Ce)	7.10	32000	40	0.82	30%
Gadolinium oxyorthosilicate (GSO:Ce)	6.71	8000	60	0.70	25%
Yttrium aluminum perovskite (YAP:Ce)	5.37	~ 21000	27	0.46	4.2%
Lutetium aluminum perovskite (LuAP:Ce)	8.3	12000	18	0.95	30%
Barium fluoride (BaF ₂)	4.89	1400 (fast) 9500 (slow)	0.6 (fast) 630 (slow)	0.43	
Lanthanum bromide (LaBr ₃ :Ce)	5.08	63000	16	0.47	15%

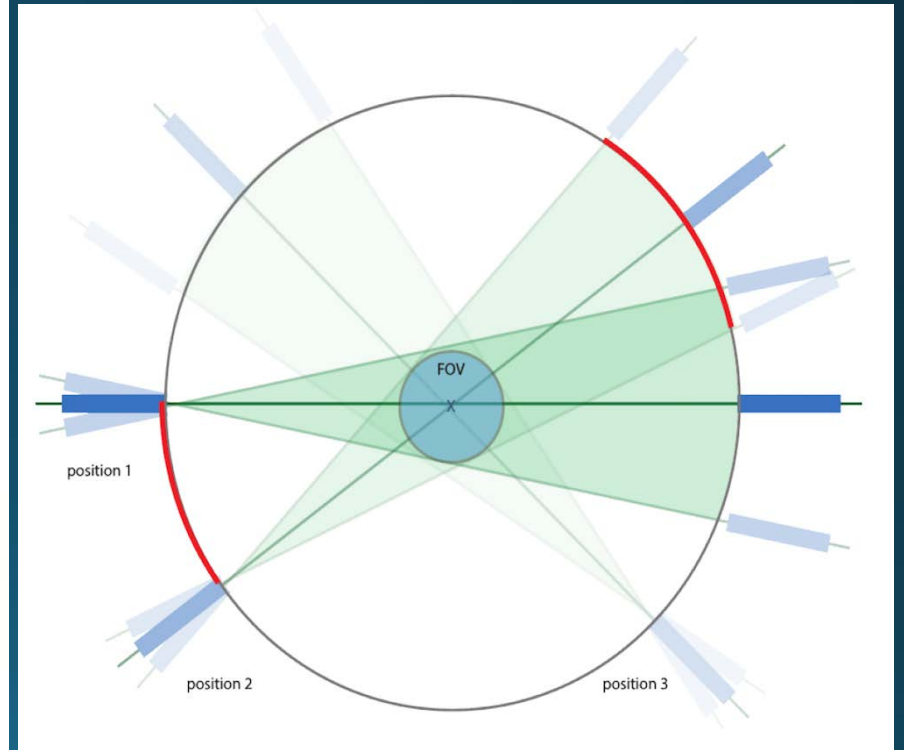


a block detector.

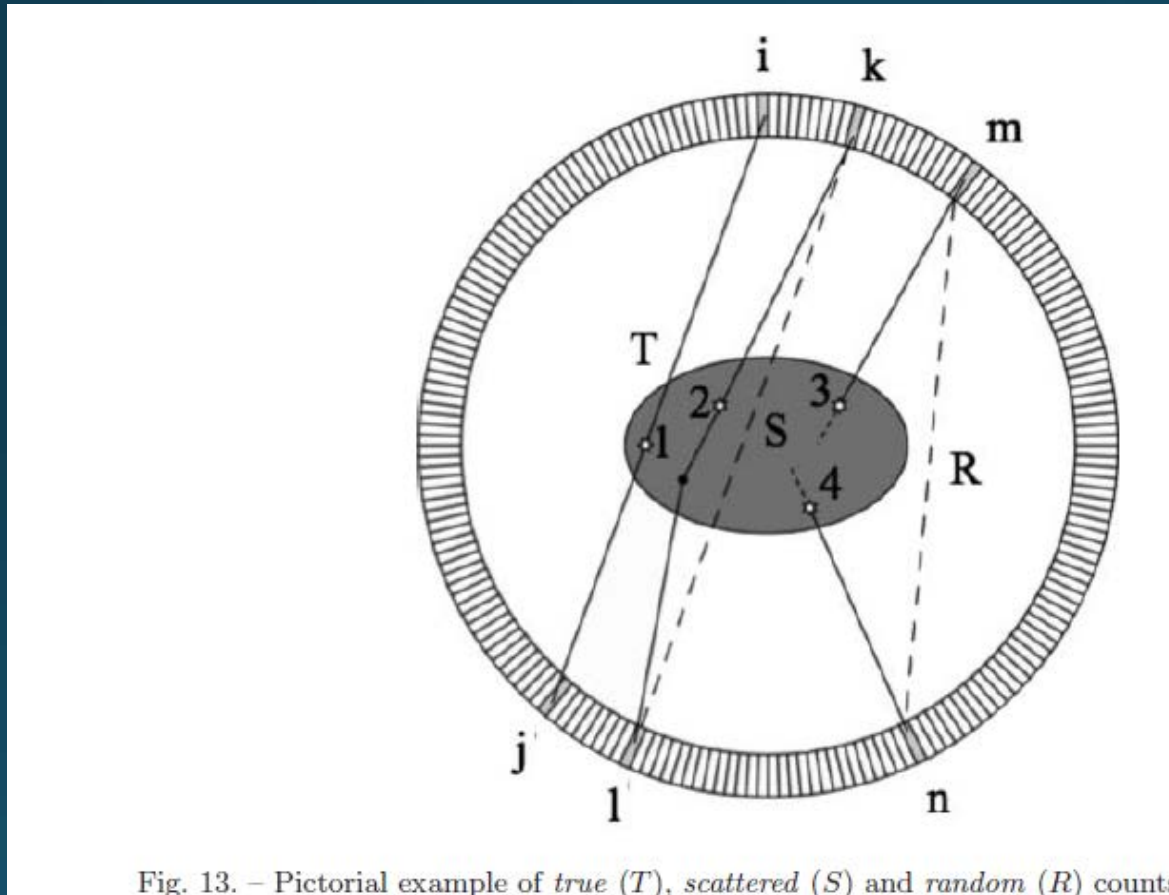
5. Sistema PET



5. Detetores de radiação para PET



6. Software



7. Tomógrafos clínicos: estado da arte

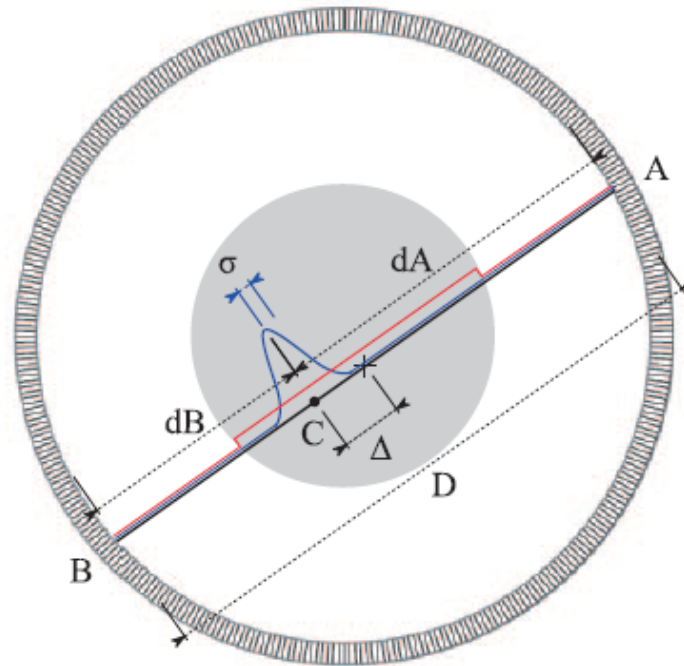
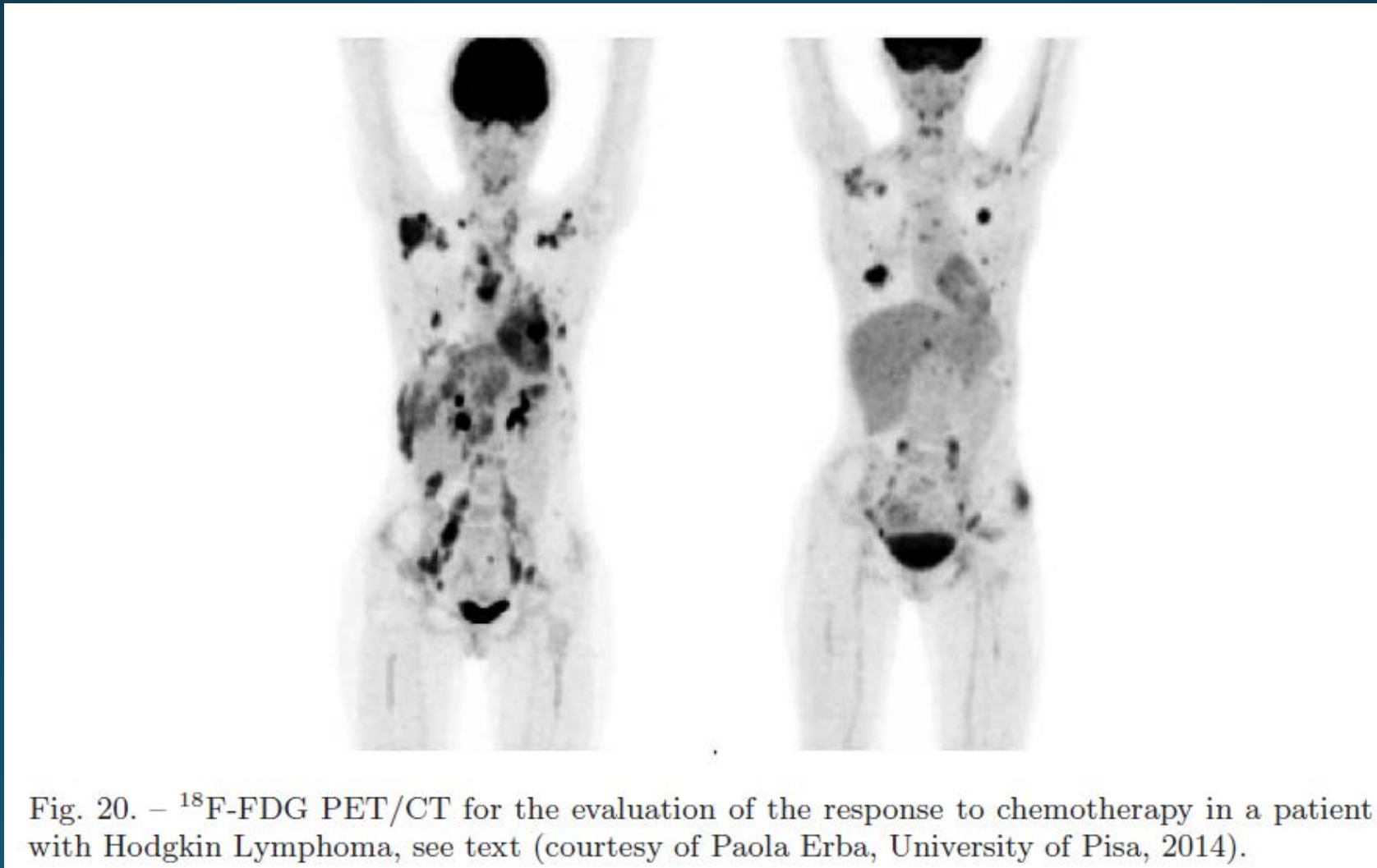


Fig. 18. – The Time-of-Flight PET concept. The displacement of the annihilation point along the LOR (ΔS) is obtained by measuring the difference in arrival time ΔT (see text). Blue and red lines show how data are distributed along the LOR during the retroprojection step. Non-TOF data (red) are uniformly distributed along the LOR while TOF-data are distributed around the emission point thus increasing SNR in the reconstructed image.

7. Tomógrafos clínicos: estado da arte



8. Tomógrafos pré-clínicos: estado da arte

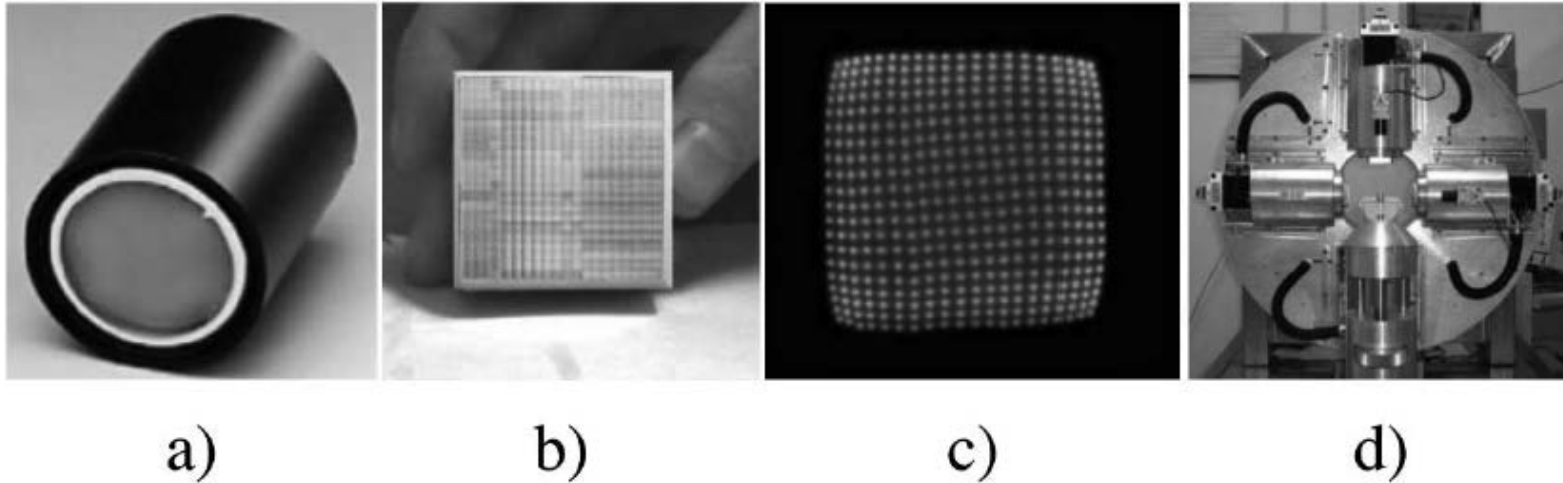


Fig. 21. – Example of the application of a Hamamatsu R2486 PSPMT. a) Picture of the R2486. b) A YAP:Ce matrix of 20×20 crystals with a 2.0 mm pitch. c) Flood field image of the YAP:Ce pixel (irradiated with 511 keV γ -rays) as obtained with a R2486 PSPMT with a resistive chain readout. d) The combination of the R2486 and the YAP:Ce matrix was used as the building block for the detection system of the YAP-(S)PET pre-clinical scanner featuring four rotating heads [80].

9. Tendência atuais e possíveis desenvolvimentos

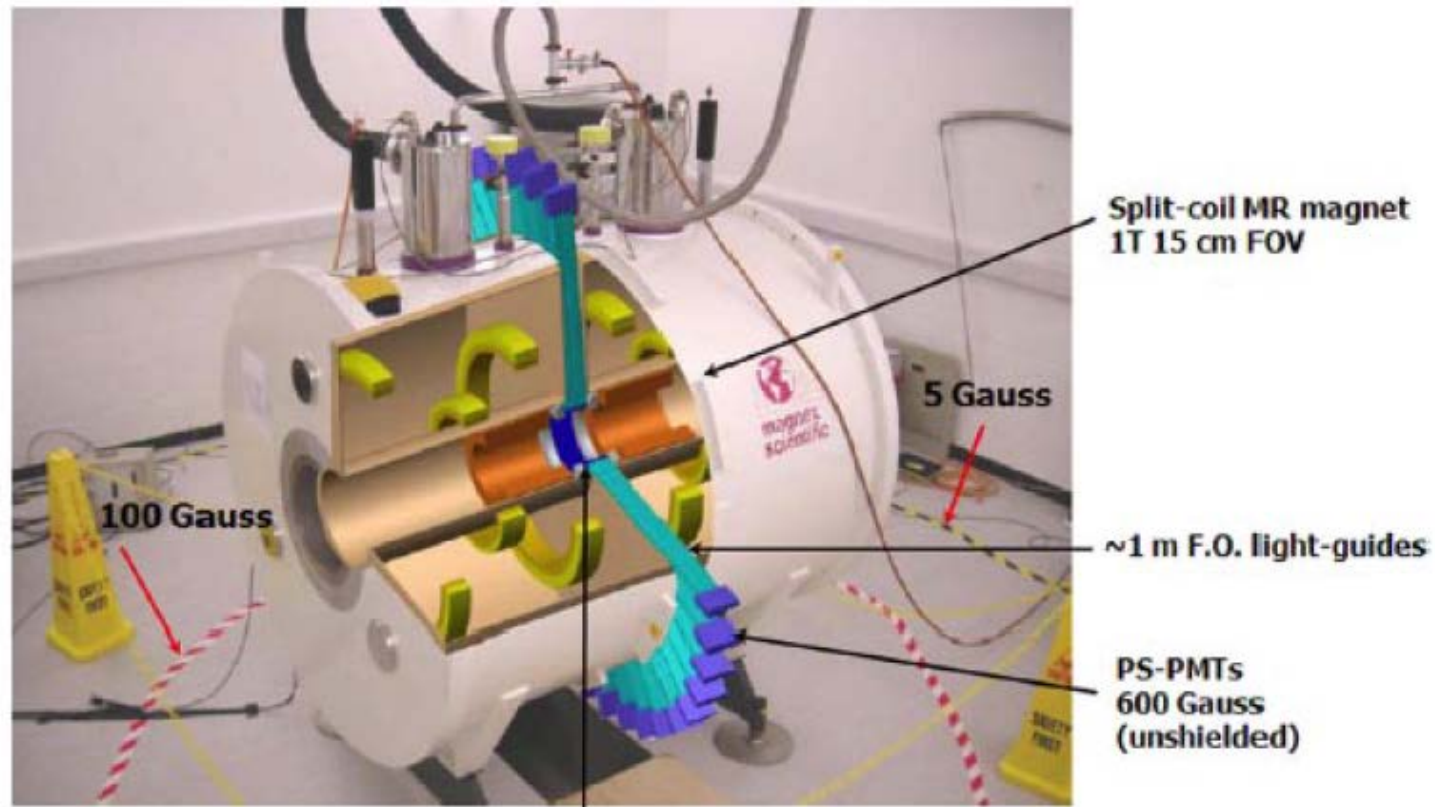


Fig. 27. – Schematic of PET/MR system with split-magnet. The cut-away shows scintillating crystal ring (dark blue), fiber bundles (light blue), and screened PMTs (dark blue outside magnet cryostat) and split gradient coil (grey) [131].

Conclusão

- Vimos os princípios de funcionamento da técnica PET, incluindo a mais recentes tipos de tomógrafos híbridos PET/MRI;
- Nos próximos 30 a PET terá de ter um grande desenvolvimento para ter a resolução espacial e sensibilidade necessárias requeridas para cardiologia e neurologia;
- O desenvolvimento de detores de radiação para Física Nuclear e Física de partículas teve um enorme impacto na imagiologia médica;
- As aplicações híbridas PET/CT e agora PET/MRI são exemplo do valor crescente da técnica;
- Estão em estudo novos traçadores multimodais;
- PET tornou-se essencial para o sistema de planeamento de tratamento em radioterapia;

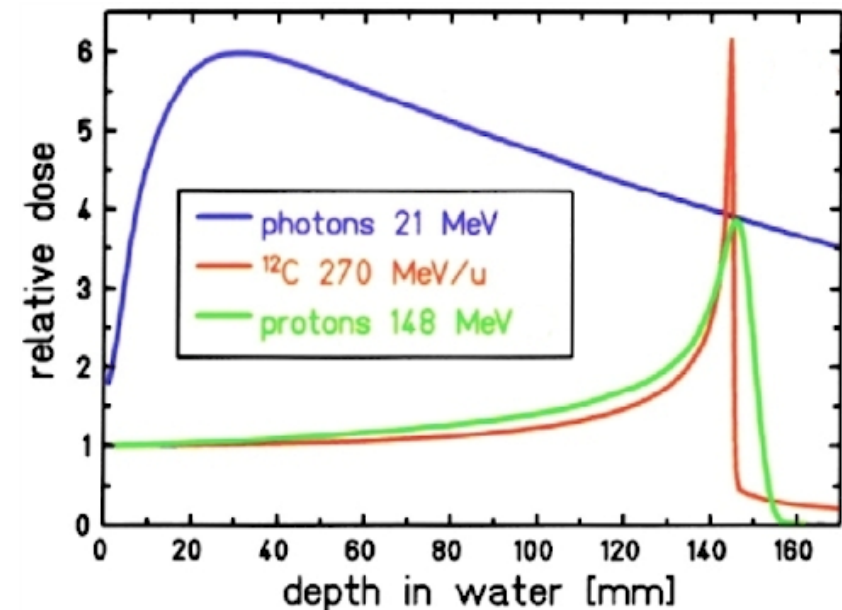
Terapia com hadrões

1946 - A Robert Wilson, fundador do Fermilab, foi o primeiro a propor a utilização de feixes carregados de alta-energia para o tratamento do cancro

1954 – Os irmãos Lawrence e os colaboradores trataram os primeiros pacientes com protões Berkeley (Califórnia, EUA)

A terapia com partículas parece ser mais vantajosa dos que os método usando raios x ou γ , porque a dose pose depositada no volume do tumor sem danificar os tecidos vizinhos

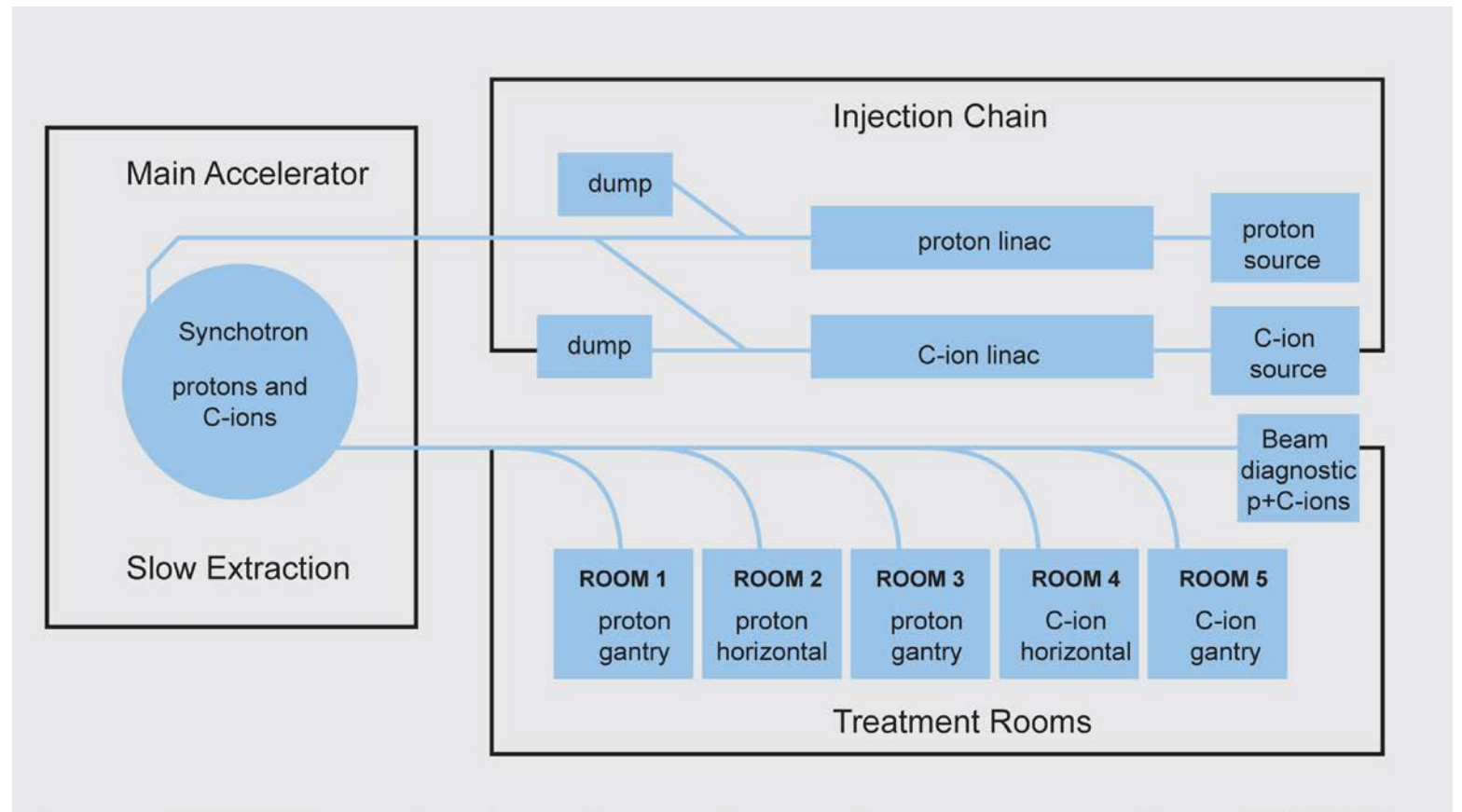
As partículas carregadas também tem uma eficiência biológica relativa maior - isto é, causam mais dano por unidade de energia depositada nas células tumorais.



Terapia com hadrões

Colaboração Proton Ion Medical Machine Study (PIMMS)

Projeto colaborativo desenvolvido com a liderança técnica do CERN, coordenado P. Bryant de 1996 a 2000, com MedAston (Áustria) e TERA (Itália) para o desenvolvimento de um centro de terapia com iões-leves para aplicações médicas sem constrangimentos financeiros e de espaço.



Resultados do PIMMS

CNAO – Itália
Centro Nacional de
Hadroterapia Oncológica,
em Pavia



MedAustron– Áustria
Centro de terapia com
feixes iónicos, em Wiener
Neustadt



ENLIGHT

Rede multidisciplinar europeia de centros clínicos e instituições de investigação para o desenvolvimento da terapia de hadrões.

Particle therapy facilities in operation

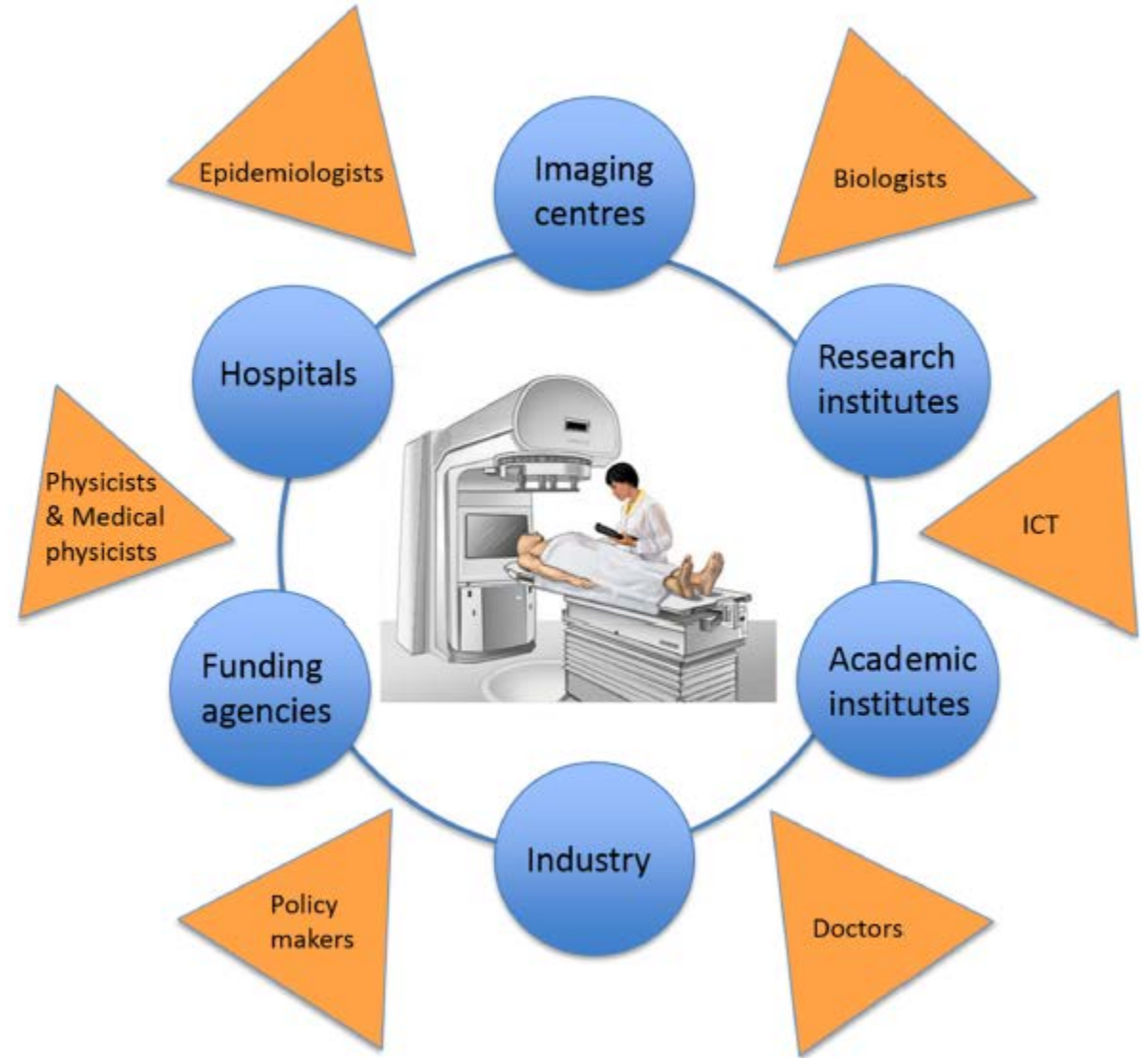
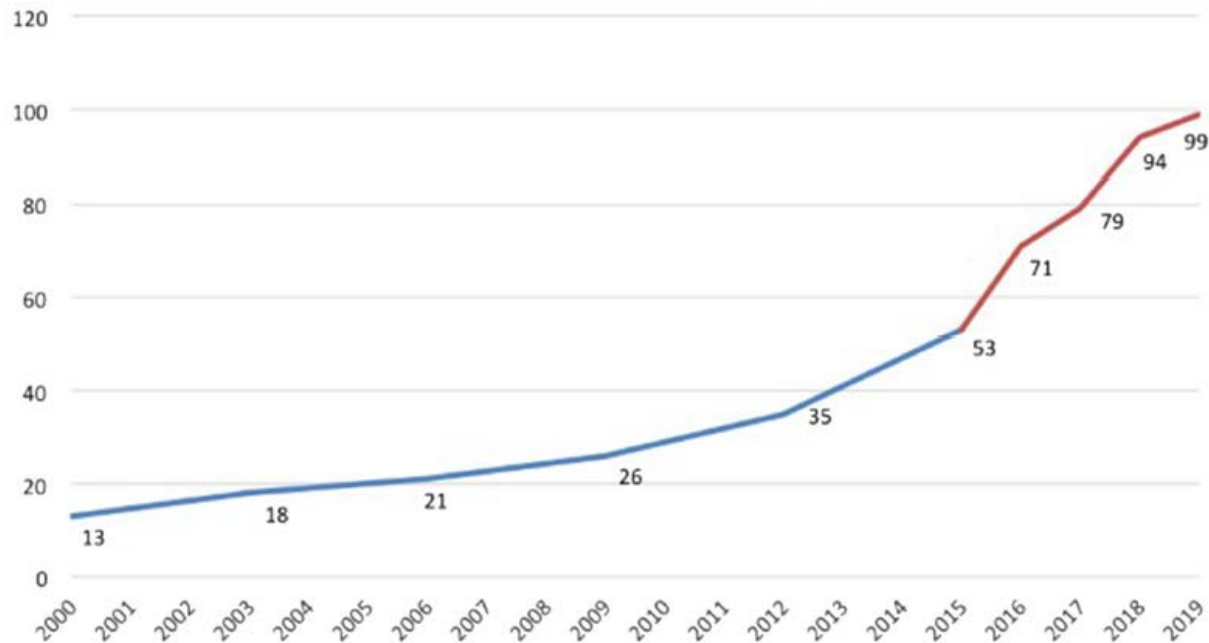
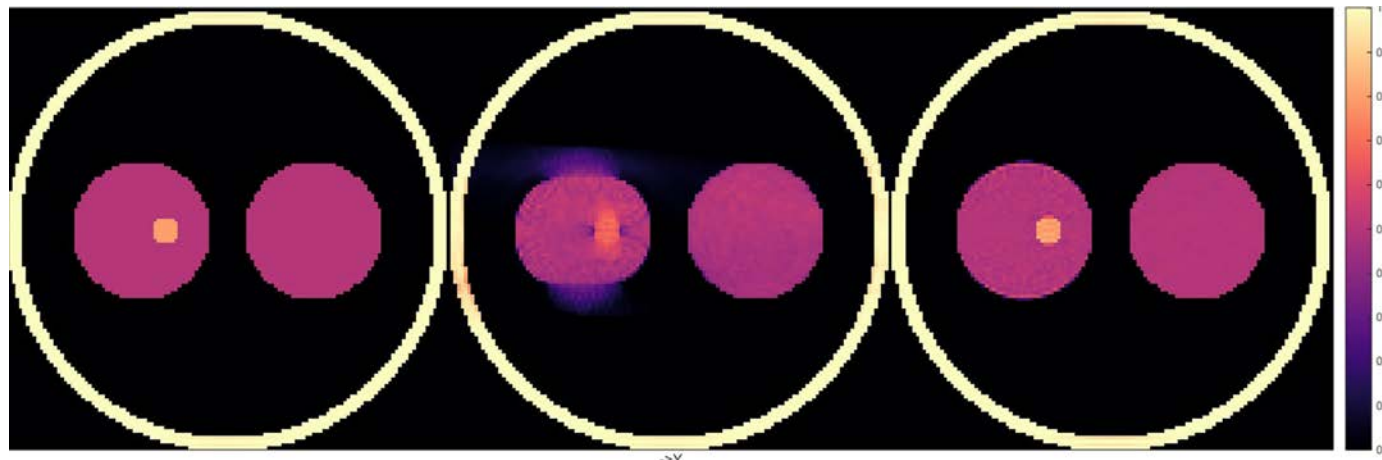


Imagem médica para radioterapia

Compensação do movimento em aceleradores

- A distribuição de energia num pulso não é conhecida, mas a tomografia no espaço fase (velocidade versus posição) permite a reconstrução da forma do feixe, que pode ser medida- isto é equivalente à extensão da tomografia convencional para tratar corpos não-rígidos.



Conclusões

- A investigação fundamental tem sido o motor do progresso médico durante séculos;
- Hoje os aceleradores e detetores de partículas são um ferramenta imprescindível para o diagnóstico e terapêutica do cancro e outras patologias graves;
- Todas as radioterapias envolvem imagiologia multimodal, métodos computacionais e plano de tratamento, para além da irradiação propriamente dita;
- CERN continua ter um papel central no desenvolvimento destas tecnologias.