



A részecskefizika orvosi alkalmazásai

Horváth Dezső
RMKI és ATOMKI

Forrás:

Saverio Braccini CERN-előadásai



Fodor János, Major Tibor, Kásler Miklós:
Korszerű sugárterápia: teletérápia
MOTESZ Magazin, 2007/2



- Történeti bevezető
- Gyorsítós diagnosztika
- Hagyományos sugárterápia
- Hadron-terápia
- Jövőkép

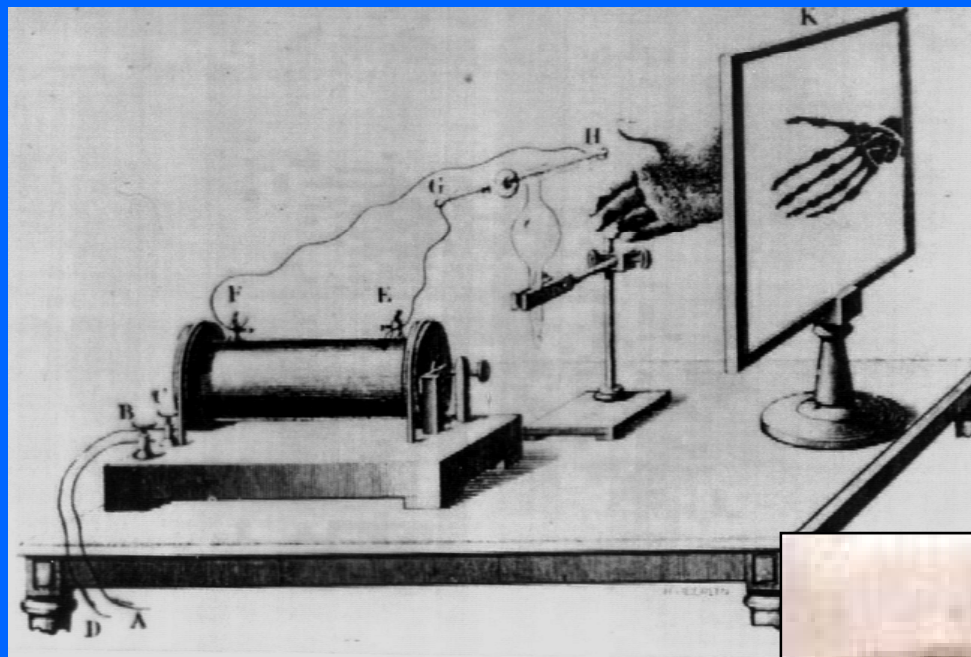




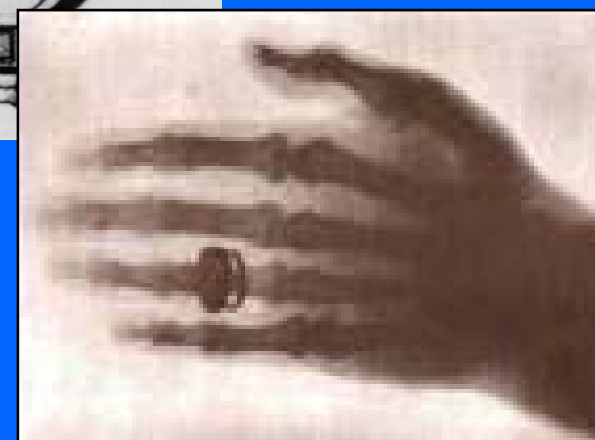
• 1895 novembere: Röntgensugárzás



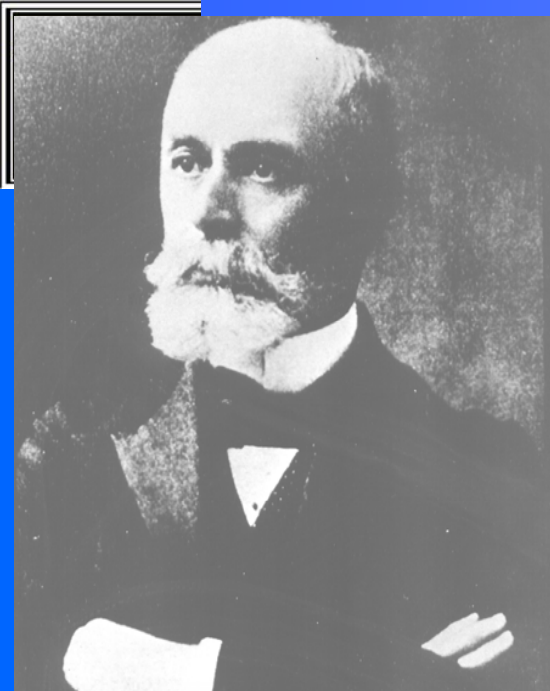
Wilhelm Conrad Röntgen



• 1895 decembere: az első átvilágítás



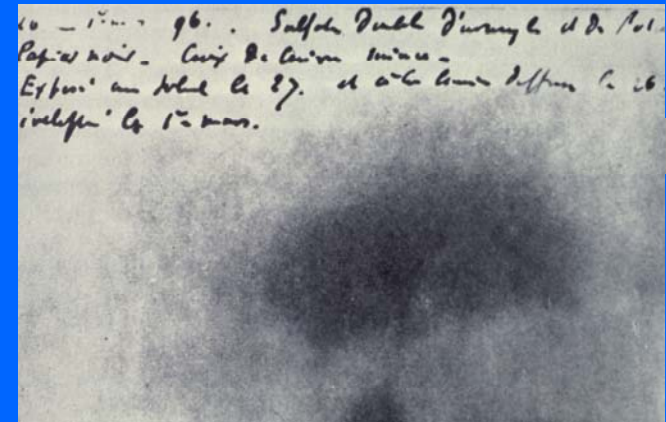
A modern fizika és orvosság kezdete



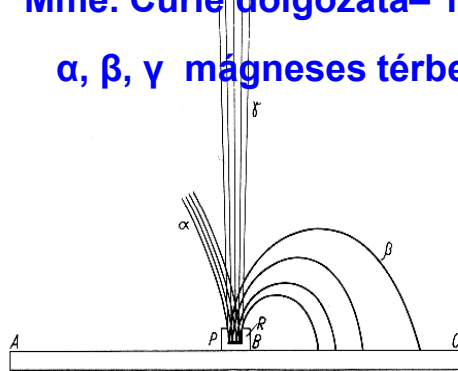
Henri Becquerel
(1852-1908)

1896:

Természetes
rádioaktivitás

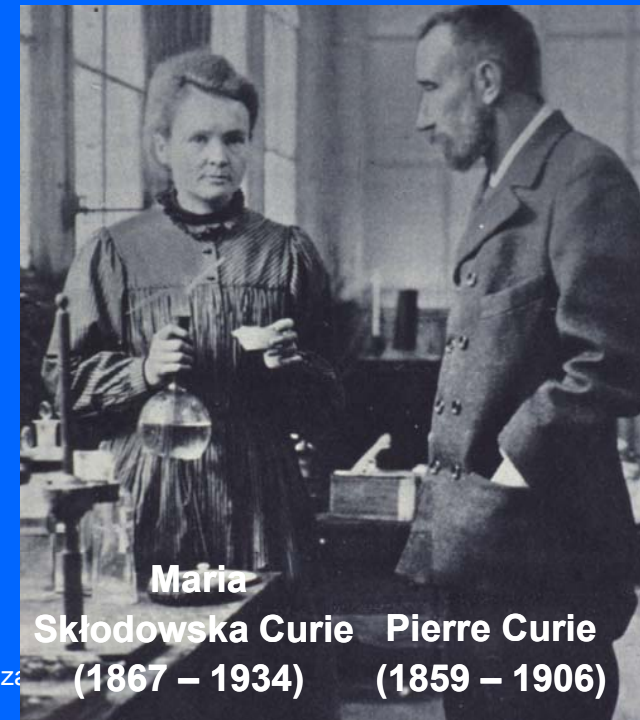


Mme. Curie dolgozata– 1904
 α , β , γ mágneses térben



Mintegy száz éve

1898: Rádium



Mařia

Skłodowska Curie Pierre Curie
(1867 – 1934) (1859 – 1906)



Első alkalmazás a rákkezelésben

STOCKHOLM



1902

1912

Alapelv:
**A tumor helyi
kezelése**



**1908: az első kísérlet bőrrák
sugárzásos kezelésére
Franciaországban
(“Curietherapie”)**



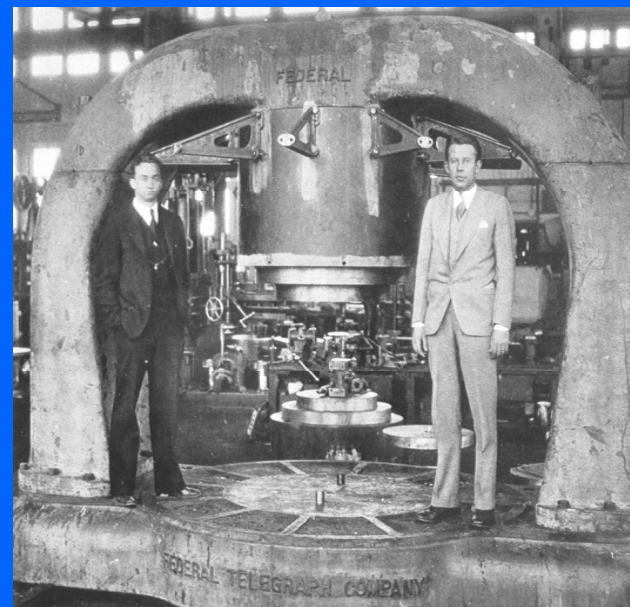


...a fizikában és:

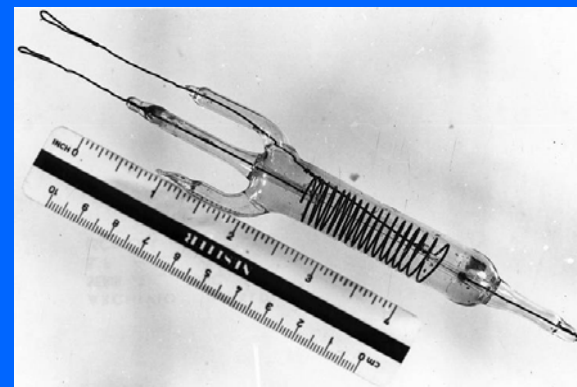
- Orvosi diagnosztikában
- Sugárzásos rákkezelésben

három alapvető eszköznek
köszönhetően:

- Részecskegyorsítók
- Részecskedetektorok
- Számítógépek



M. S. Livingston és E. Lawrence
a 25-inches ciklotronnal



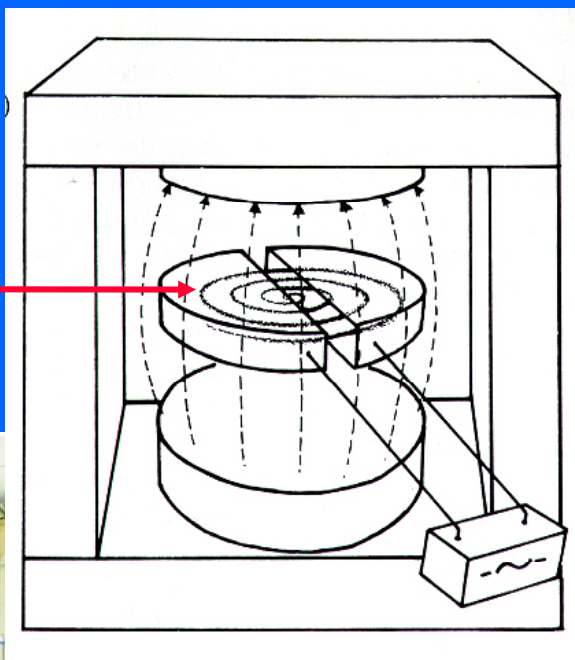
Fermi Geiger-Müller számlálója
Rómában





1930: a ciklotron létrehozása

Felgyorsított atommag spirális pályája



Modern ciklotron



Ernest Lawrence
(1901 – 1958)



Másolat látható a CERN
Microcosm kiállításán





A Lawrence-fivérek



John H. Lawrence made the first clinical therapeutic application of an artificial radionuclide when he used phosphorus-32 to treat leukemia. (1936)

- John Lawrence, Ernest fivére, orvos volt
- Mindketten Berkeleyben dolgoztak
- Mesterséges izotóp első alkalmazása orvosi diagnosztikában
- A nukleáris medicina kezdete

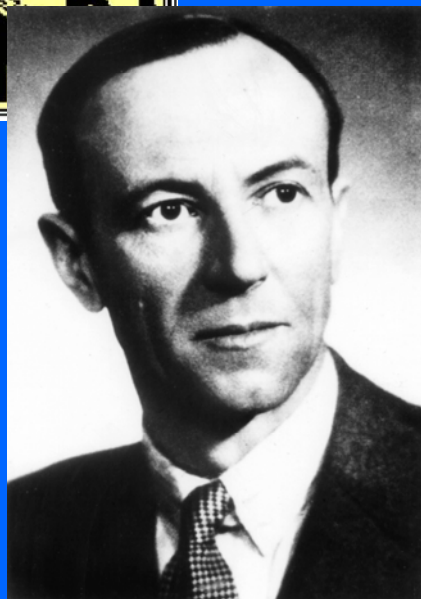
Az interdiszciplináris környezet segíti az innovációt!



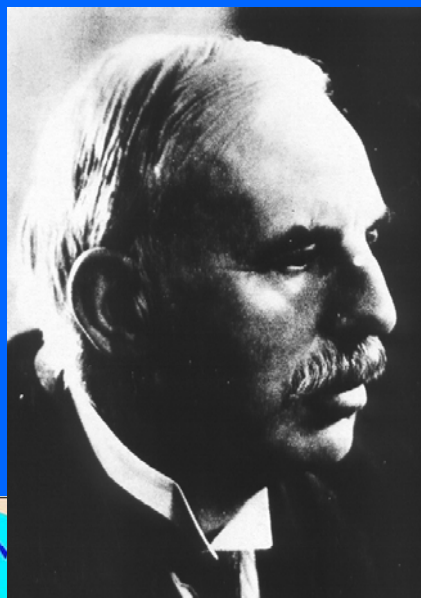


A neutron felfedezése

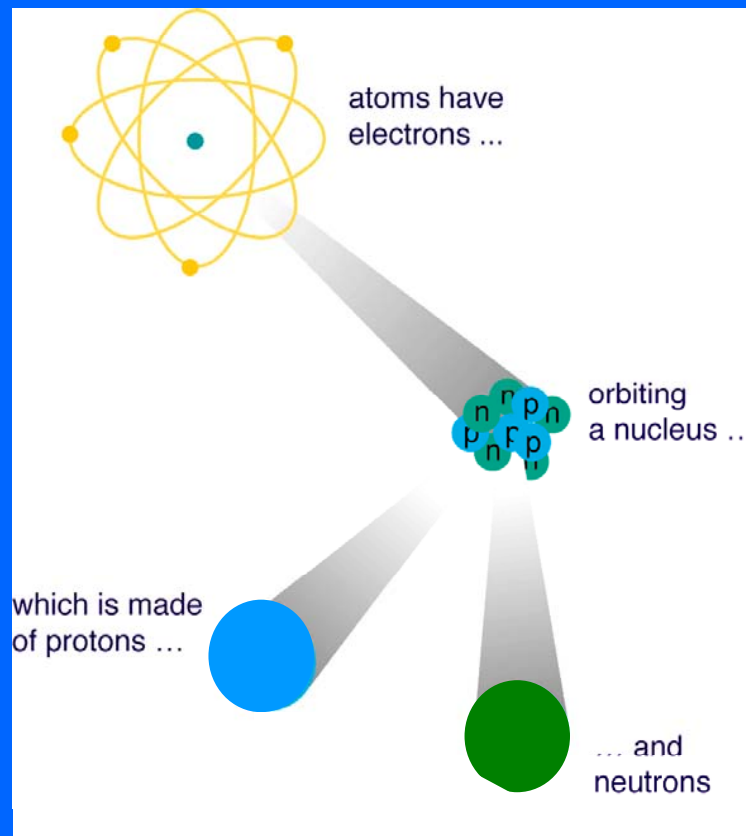
1932



James Chadwick
(1891 – 1974)



Ernest Rutherford
tanítványa



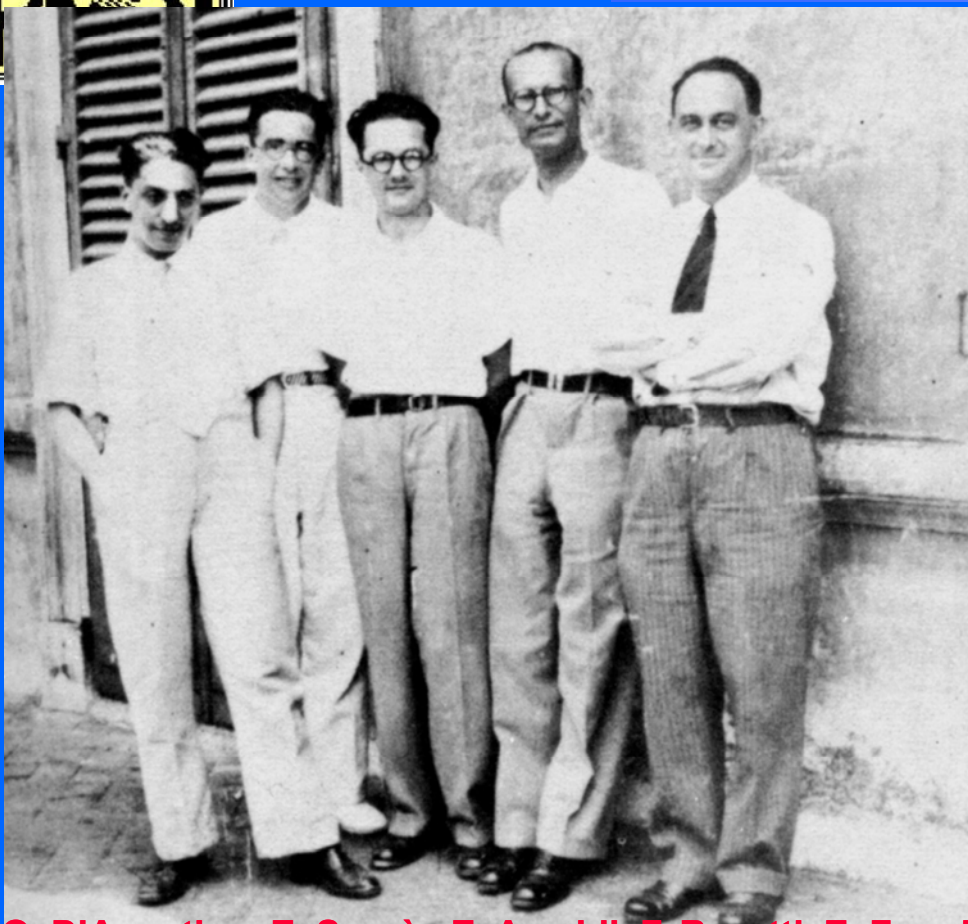
Neutronokkal ma

- izotópokat állítanak elő orvosi diagnosztikára és terápiára
- Gyógyítanak bizonyos rákfajtákat





A lassú neutronok hatása



O. D'Agostino E. Segrè E. Amaldi F. Rasetti E. Fermi

1934: Jód-rádoizotóp 50 új mesterséges elem között



RADIOATTIVITÀ « BETA » PROVOCATA DA BOMBARDAMENTO DI NEUTRONI. — III.

E. AMALDI, O. D'AGOSTINO, E. FERMI, F. RASETTI, E. SEGRÈ

« Ric. Scientifica », 5 (1), 452-453 (1934).

Sono state proseguite ed estese le esperienze di cui alle Note precedenti⁽¹⁾ coi risultati che ricordiamo appresso.

Idrogeno - Carbonio - Azoto - Ossigeno. - Non danno effetto apprezzabile. Sono stati esaminati paraffina irradiata al solito modo per 15 ore con una sorgente di 220 mC, acqua irradiata per 14 ore con 670 mC e carbonato di guanidina irradiato per 14 ore con 500 mC.

Fluoro. - Il periodo del Fluoro è sensibilmente minore di quanto indicato precedentemente e cioè di pochi secondi.

Magnesio. - Il Magnesio ha due periodi, uno di circa 40 secondi e uno più lungo.

Alluminio. - Oltre al periodo di 12 minuti segnalato precedentemente ve ne è anche un altro dell'ordine di grandezza di un giorno. L'attività corrispondente a questo secondo periodo segue le reazioni chimiche caratteristiche del Sodio. Si tratta probabilmente di un Na²⁴.

Zolfo. - Il periodo dello S è assai lungo, certamente di molti giorni. L'attività si separa con le reazioni caratteristiche del Fosforo.

Cloro. - Si comporta analogamente allo S. Anche qui si può separare

corrispondente a questo secondo periodo segue le reazioni chimiche caratteristiche del Sodio. Si tratta probabilmente di un Na²⁴.

Zolfo. - Il periodo dello S è assai lungo, certamente di molti giorni. L'attività si separa con le reazioni caratteristiche del Fosforo.

Cloro. - Si comporta analogamente allo S. Anche qui si può separare un principio attivo; probabilmente si tratta di un P³² identico a quello che si ricava dallo S.

Manganese. - Ha un effetto debole con un periodo di circa 15 minuti.

Cobalto. - Ha un effetto di 2 ore. Il principio attivo si comporta come Mn. Data l'identità di periodo e di comportamento chimico si tratta quasi certo di un Mn⁵⁶ identico a quello che si forma irradiando il Fe.

Zinco. - Ha due periodi, uno di 6 minuti e uno assai più lungo.

Gallio. - Periodo 30 minuti.

Bromo. - Ha due periodi, uno di 30 minuti e l'altro di 6 ore. L'attività corrispondente al periodo lungo e probabilmente anche l'altra, seguono chimicamente il Br.

Palladio. - Periodo di alcune ore.

Iodio. - Periodo 30 minuti. L'attività segue chimicamente lo Iodio.

Praseodimio. - Ha due periodi. Uno di 5 minuti e l'altro più lungo.

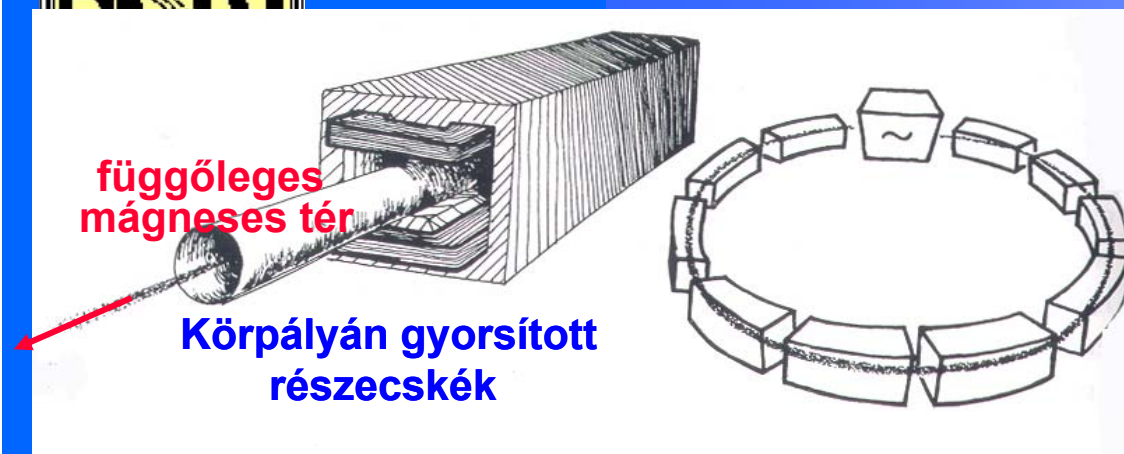
Neodimio. - Periodo 55 minuti.

Samario. - Ha due periodi uno di 40 minuti e uno più lungo.

Oro. - Periodo dell'ordine di grandezza di 1 o 2 giorni.



A szinkrotron



1944

a fázisstabilitás elve

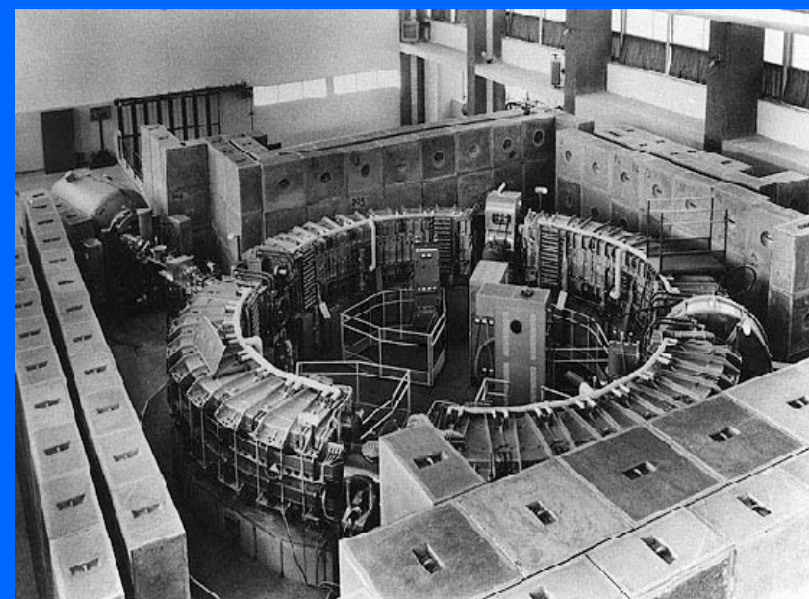
1 GeV-es elektron-szinkrotron

Frascati - INFN - 1959



Veksler és McMillan

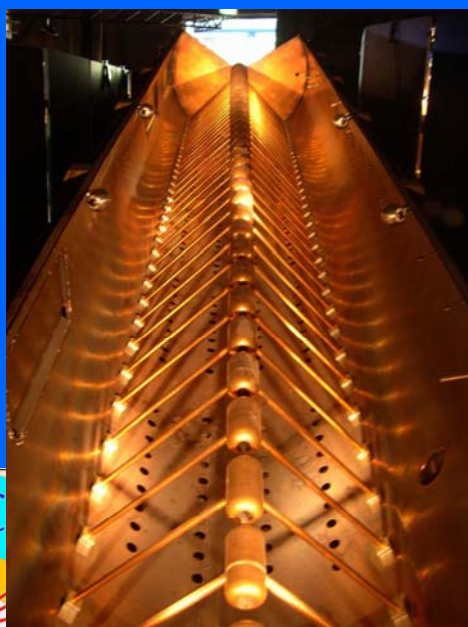
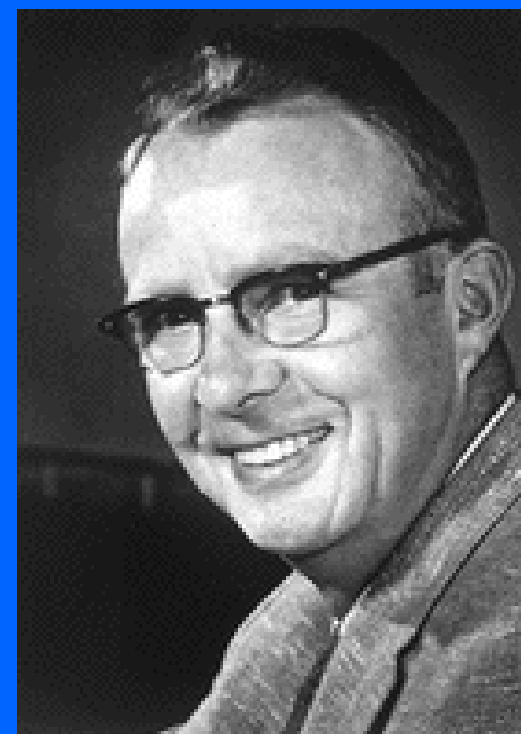
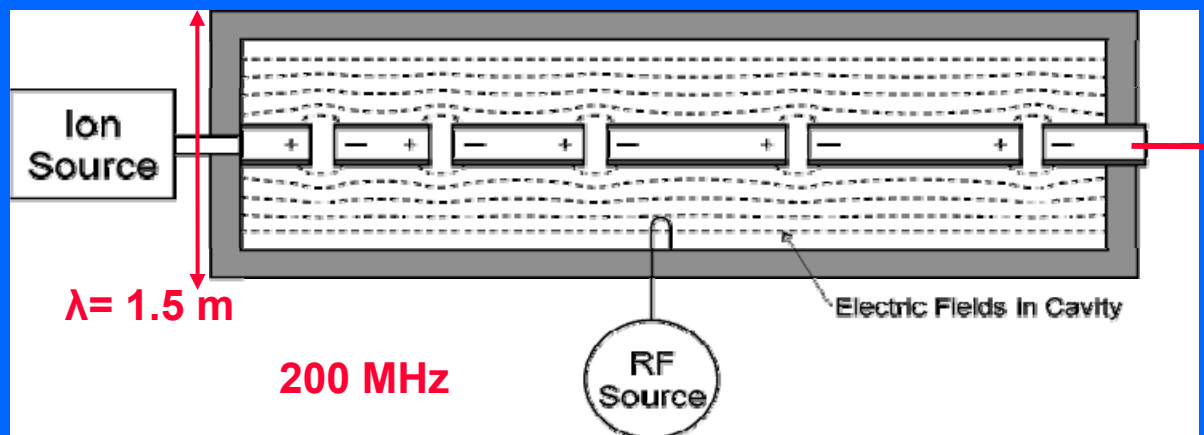
1959 - Berkeley





Rádiófrekvenciás linac protonok és ionok gyorsítására

Lineáris gyorsító (linac)



100 MeV-es linac a CERN
Mikrokozmosz-kiállításán

L. Alvarez

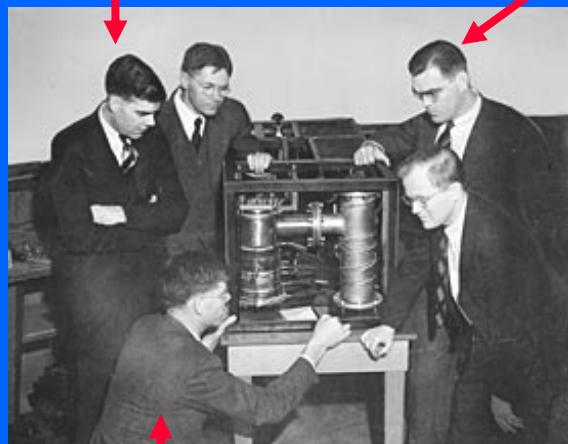
1946 – Driftcsöves
linac



A lineáris elektron-gyorsító

Sigurd Varian

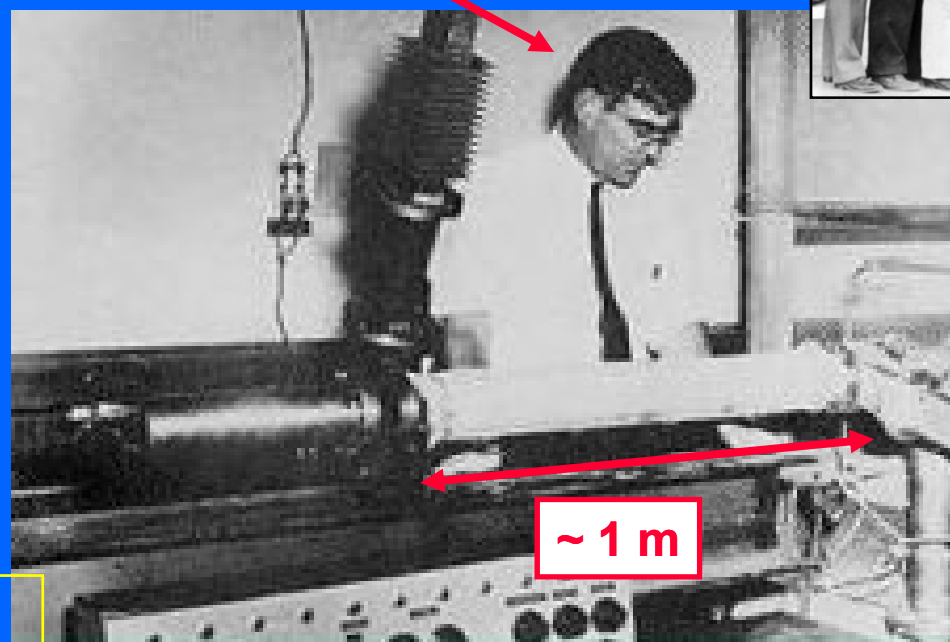
William W. Hansen



Russell Varian

1939: A klisztron feltalálása

A kórházak hagyományos sugárterápiája ma is elektron-linacot használ



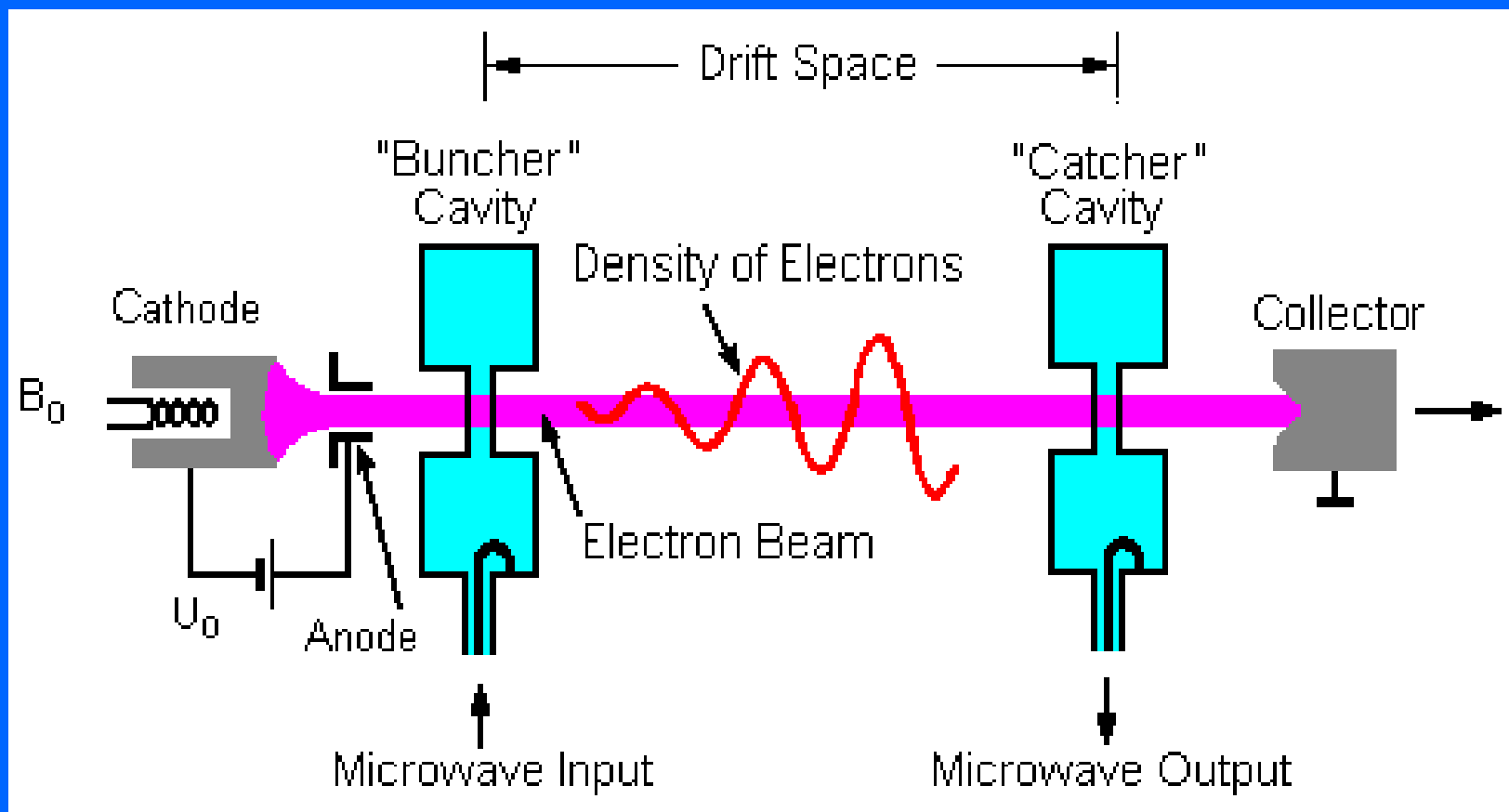
~ 1 m

**1947
első elektron-linac
4.5 MeV and 3 GHz**





Kétüreges klisztron: mikrohullám erősítése



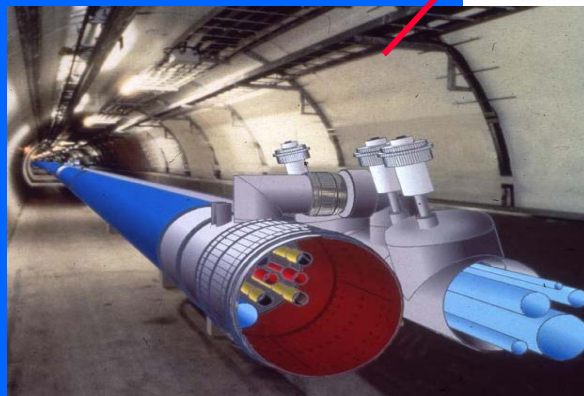
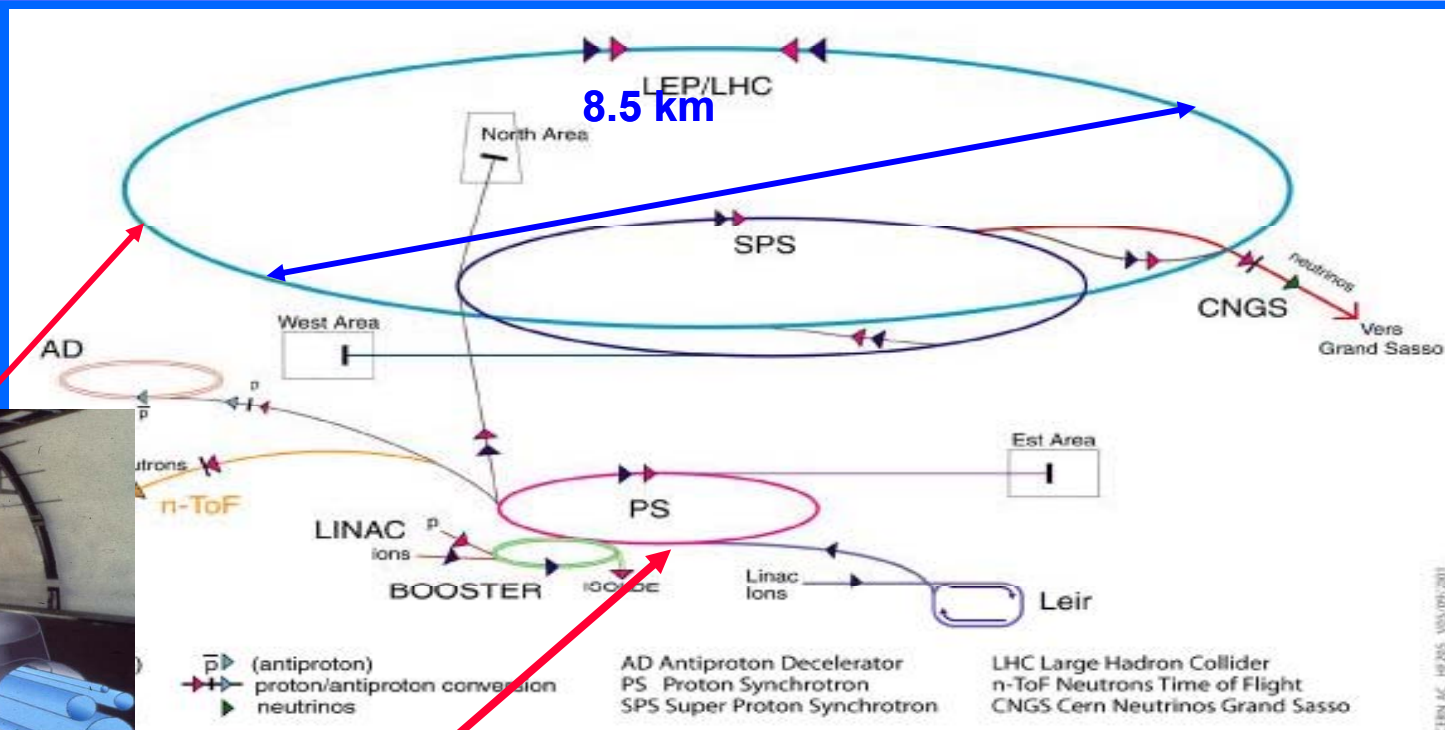
Elektronnyaláb sebességét gyenge mikrohullám modulálja
→ változó elektronsűrűség rezonátorban → intenzív mikrohullám



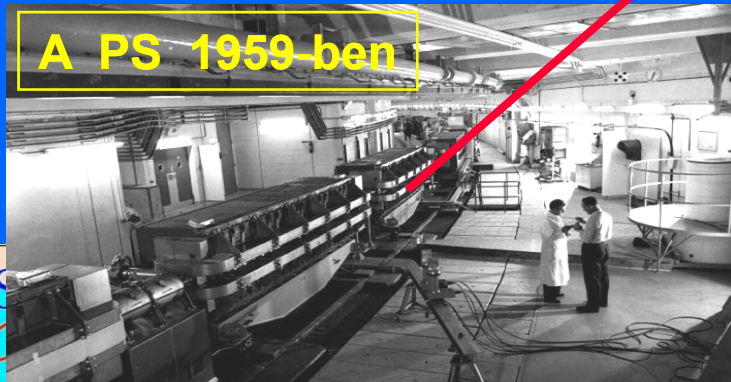


Large
Hadron
Collider
(7+7) TeV

CERN: linac-ok és erős fókuszálású szinkrotronok



A PS 1959-ben



1952: BNL (USA) "erős fókuszálási" módszere a CERN Proton-Szinkrotronában (PS)





A világ működő gyorsítói

GYORSÍTÓTÍPUS	HASZNÁLATBAN
Nagyenergiás ($E > 1\text{GeV}$)	(*) ~120
<u>Szinkrotronsugárzó</u>	<u>>100</u>
<u>Rádoizotópok készítése orvosi célra</u>	<u>~200</u>
<u>Sugárterápiás gyorsító</u>	<u>> 7500</u>
Kutatógyorsítók orvosi kutatásokra	~1000
Ipari alkalmazású gyorsítók	~1500
Ion implanterek, felületkezelésre szolgálók	>7000
TOTAL	<u>> 17500</u>

(*) W. Maciszewski and W. Scharf: Int. J. of Radiation Oncology, 2004



- A fele orvosi alkalmazásokat szolgál

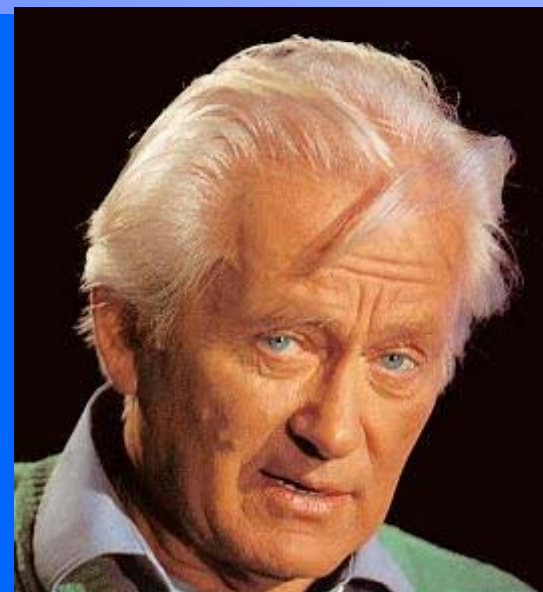


- A részecskefizikusok "szeme"
- Impresszív fejlődés az utóbbi néhány évtizedben
 - Geiger -Müller számláló → ATLAS és CMS !
- Létfontosságú sok orvosi alkalmazásban





Példa: sokszálas proporcionális számláló.



**Georges Charpak,
CERN-i fizikus 1959 óta,
Nobel-díj: 1992**

- Elkészült 1968-ban, elindította a tisztán elektronikus részecskeészlelést
- A biológiai kutatások alkalmazzák; nemsokára helyettesítheti a radiobiológiát
- A megnövekedett adatrögzítési sebesség gyorsabb képalkotást jelen.





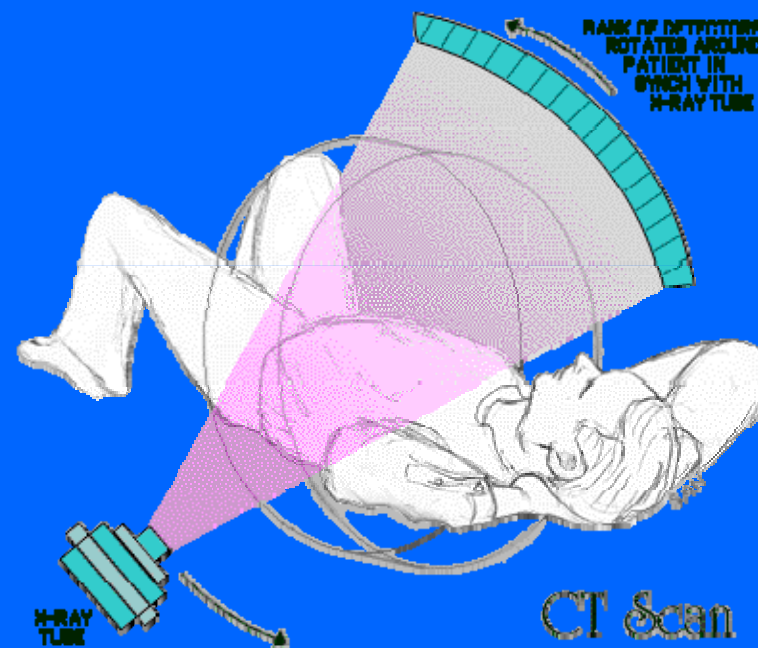
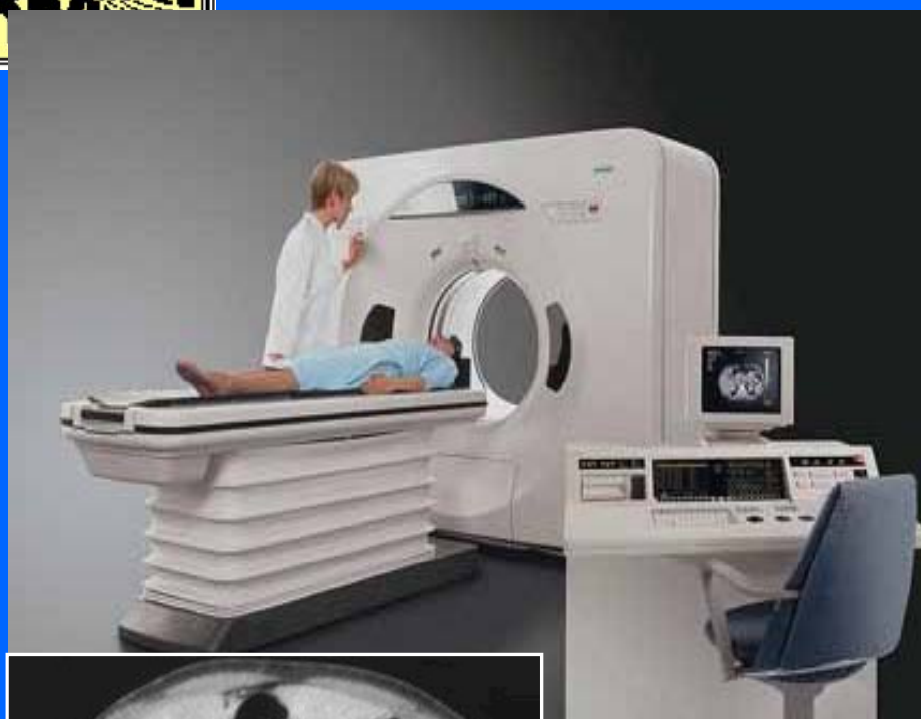
Orvosdiagnosztikai alkalmazások





A diagnosztika lényeges!

Computer Tomography (CT)



- A elektronsűrűség mérése
- Morfológiai (alaktan) információ



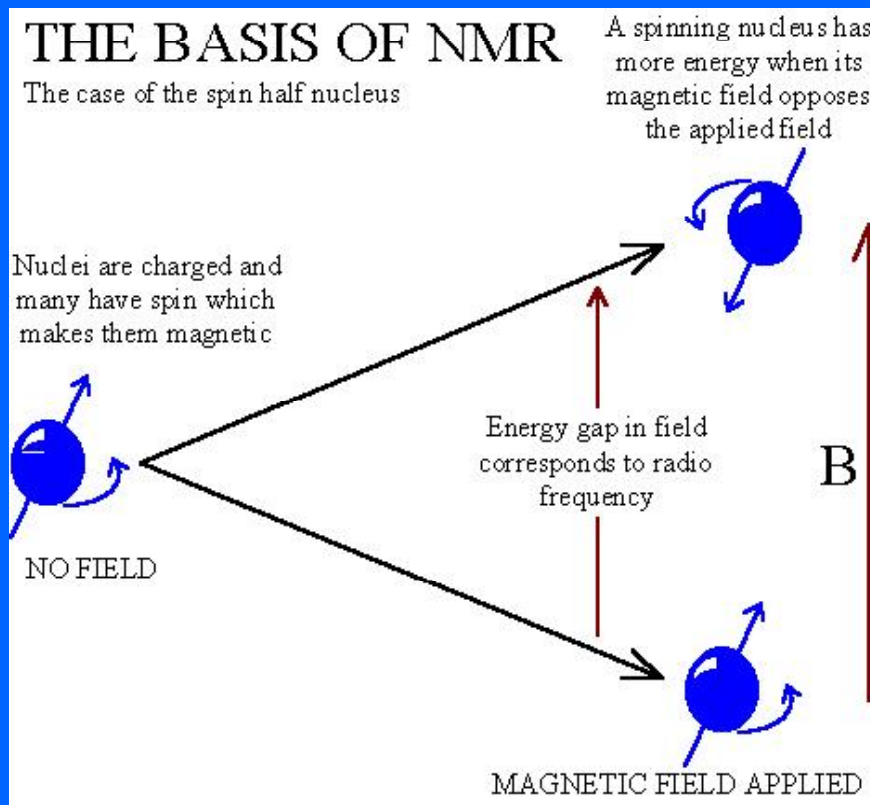
Ágyék



Magmágneses rezonancia (NMR)

1938-1945:

Felix Bloch és Edward Purcell
kidolgozza az NMR-t



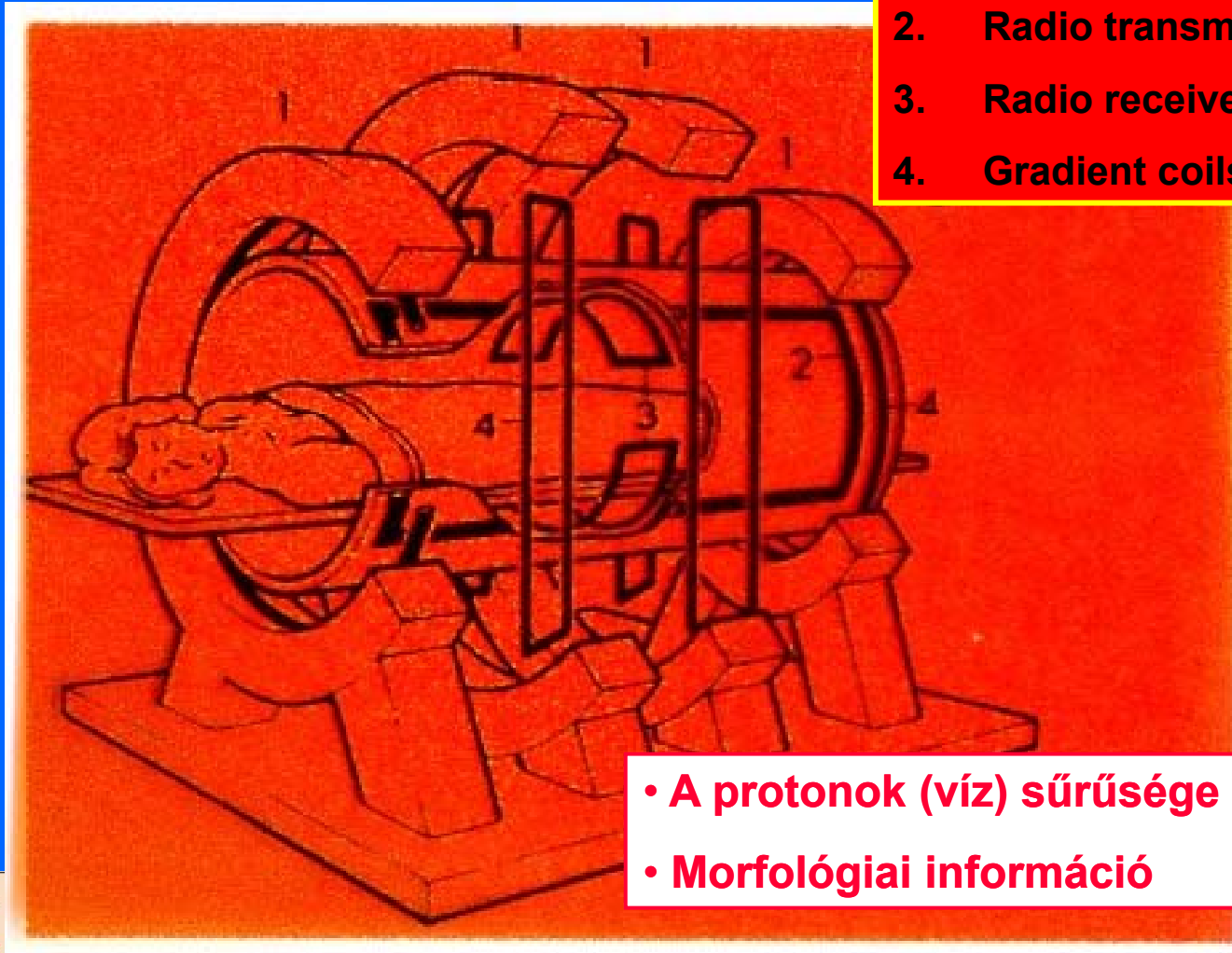
1954: Felix Bloch lett
a CERN első főigazgatója





MRI = Magnetic Resonance Imaging

1. Main magnet (0.5-1 T)
2. Radio transmitter coil
3. Radio receiver coil
4. Gradient coils

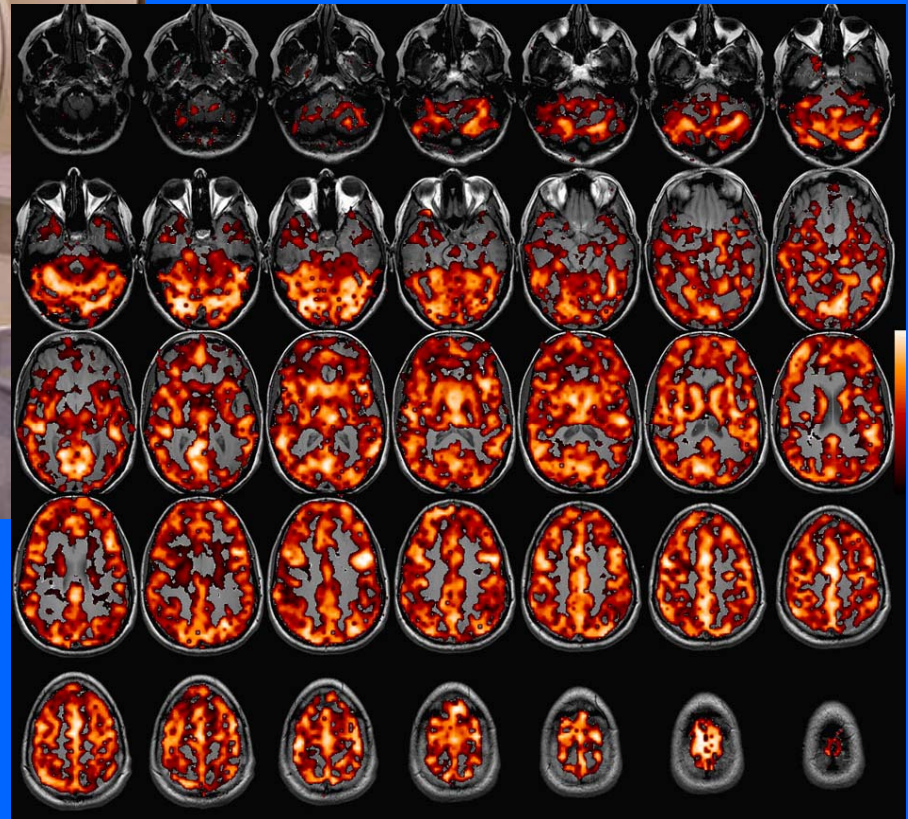


- A protonok (víz) sűrűsége szövetekben
- Morfológiai információ



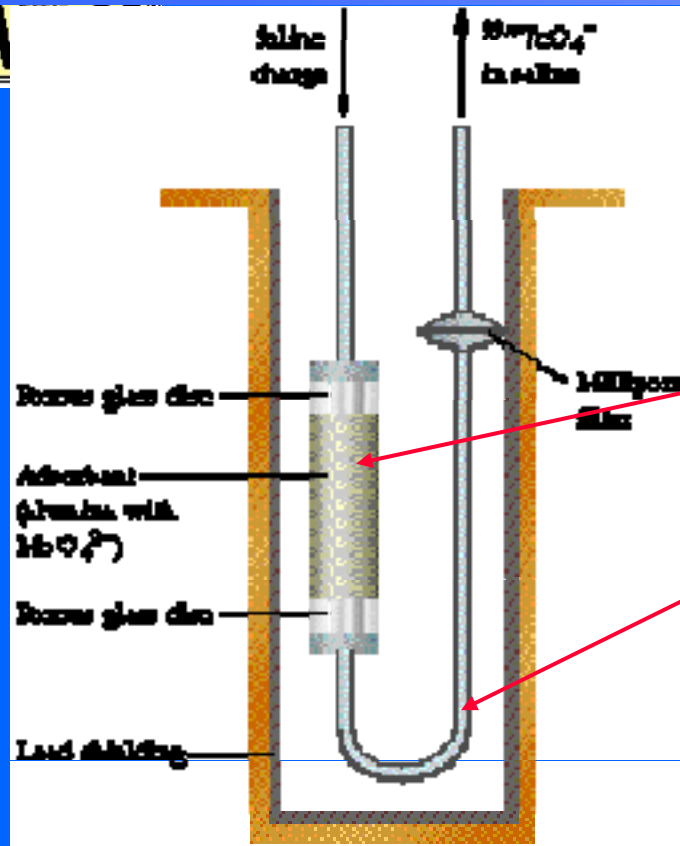


Az MRI-szkenner

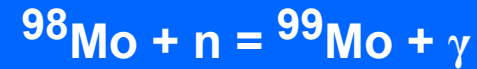


SPECT = Single Photon Emission Computer Tomography

KN



Reaktor lassú neutronjaival



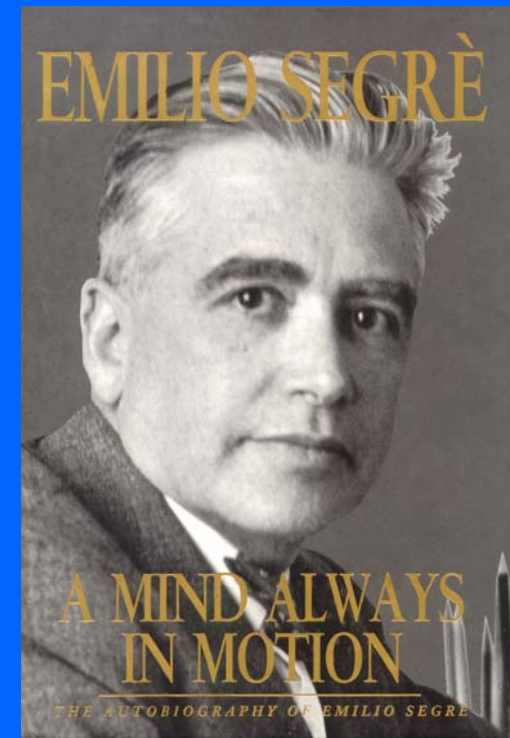
0.14 MeV-es gamma

Emilio Segrè

1937: A "Technetium" elem felfedezése ^{97}Tc (2.6 My)



1938: A $^{99\text{m}}\text{Tc}$ felfedezése E. McMillan-nal



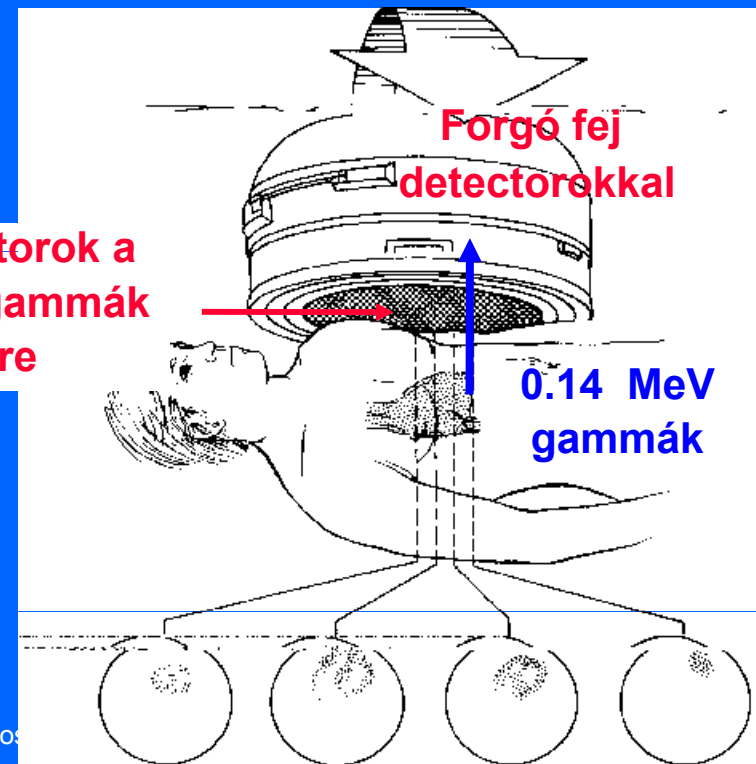
SPECT scanner

A nukleáris orvosi vizsgálatok
85%-a a reaktorok lassú
neutronjaival előállított
technéciumot használja

- A technéciumot tartalmazó molekulák sűrűségének mérése
- Morfológia és/vagy metabolizmus

... máj
tüdő
csont ...

Ólom kollimátorok a
0.14 MeV-es gammák
terelésére



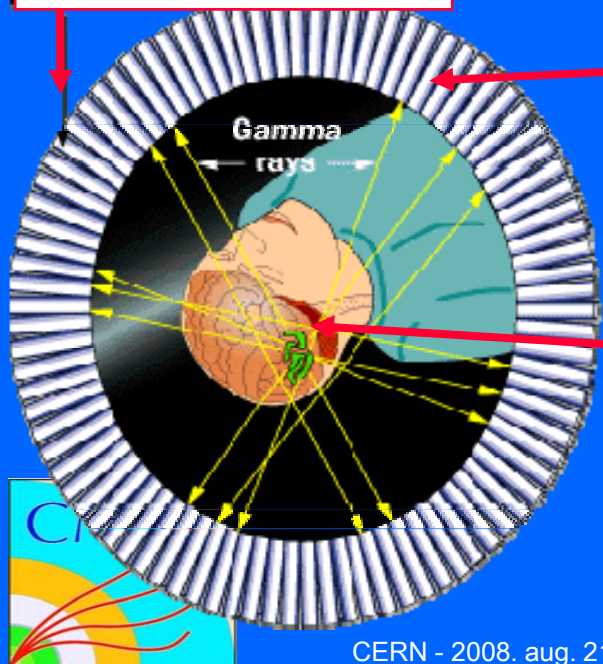


Pozitron-Emissziós Tomográfia (PET)

- ^{18}F -al jelzett FDG a leggyakoribb anyag (felezési idő 110 perc)
- A ^{18}F megosztásának mérése 180-fokban szórt fotonokkal
- Információ: metabolizmus

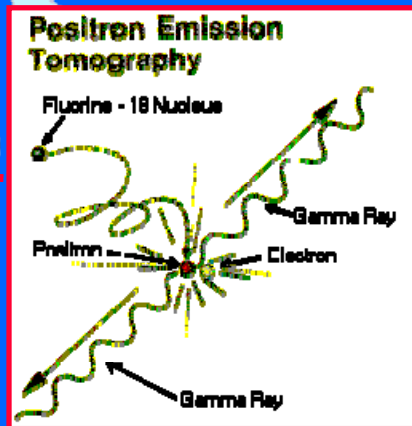


Gamma-detektorok
(PI. BGO kristályok)

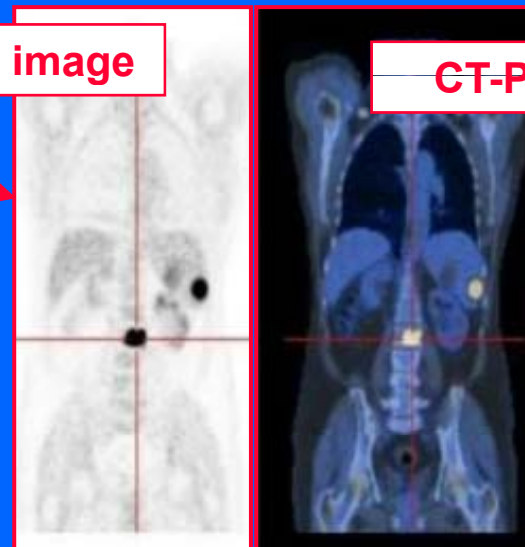


PET tomograph

Ciklotron



PET image

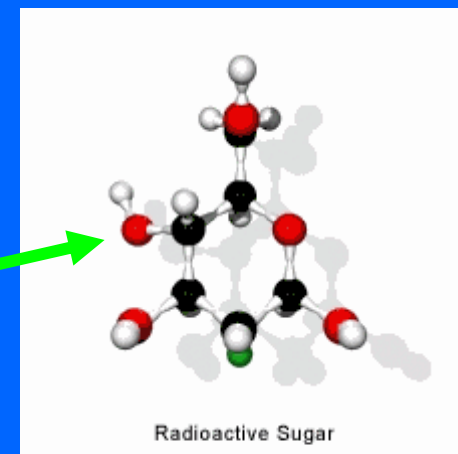
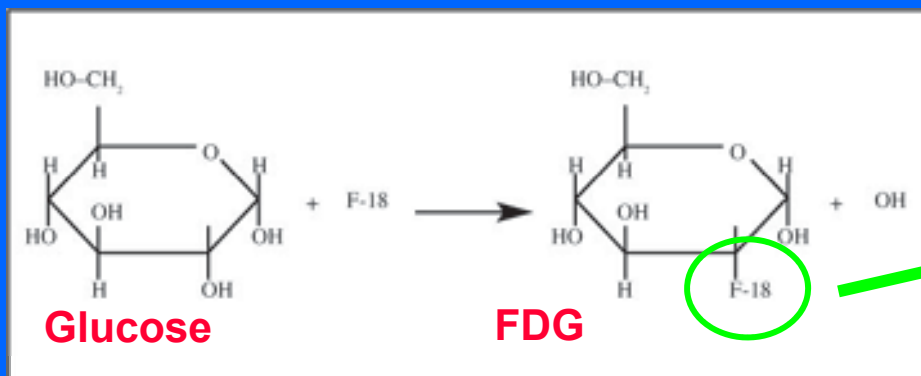


CT-PET



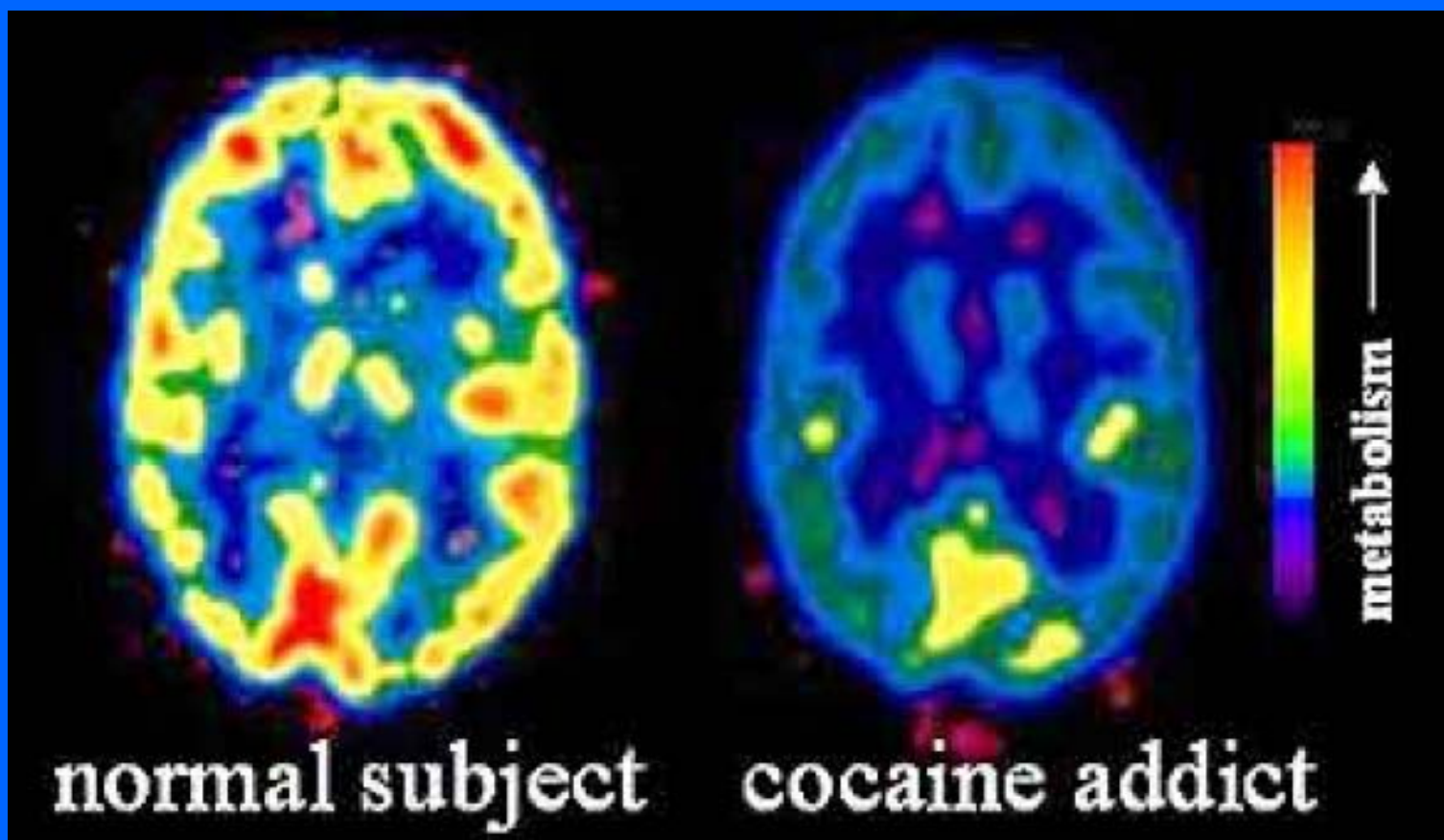
Hogyan működik?

- H_2^{18}O vizet bombázunk protonnal ^{18}F keltésére
- Fluoro-Deoxy-D-Glucose (FDG) szintézise



- FDG-t a kórházban szállítják
- FDG -t beadják a betegek
- FDG csapdába esik a sejtekben, amelyek metabolizálni próbálják.
- A koncentrációja a glükóz-metabolizmus sebességével arányos
- A tumorok glükóz-metabolizmusa igen aktív, "forró foltok" a PET-képeken.





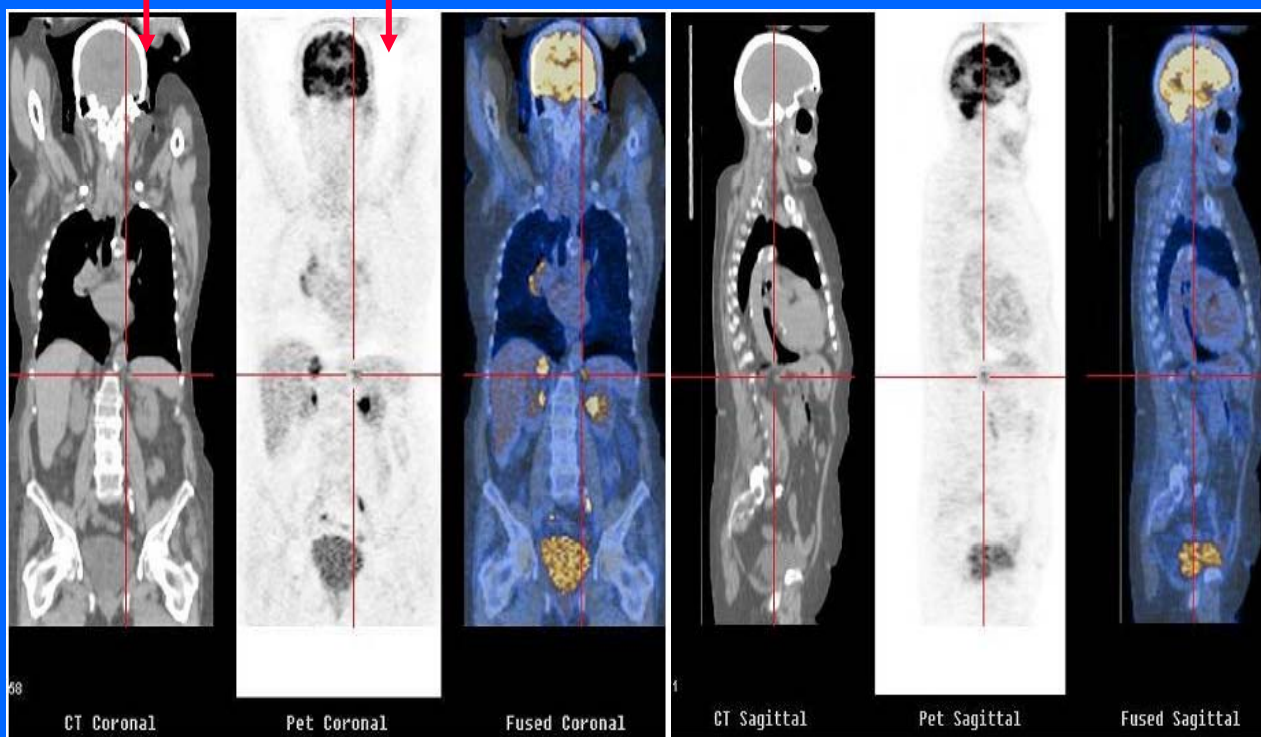
- A kokainfüggő agya passzívabb



Új diagnosztika: CT/PET

morfológia

metabolizmus



David Townsend

CERN: 1970-78

és

Ronald Nutt

(CTS – CTI)





Alkalmazás sugárzásos rákkezelésben

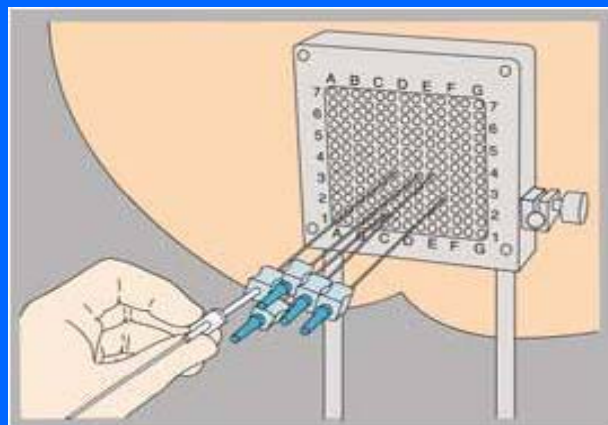




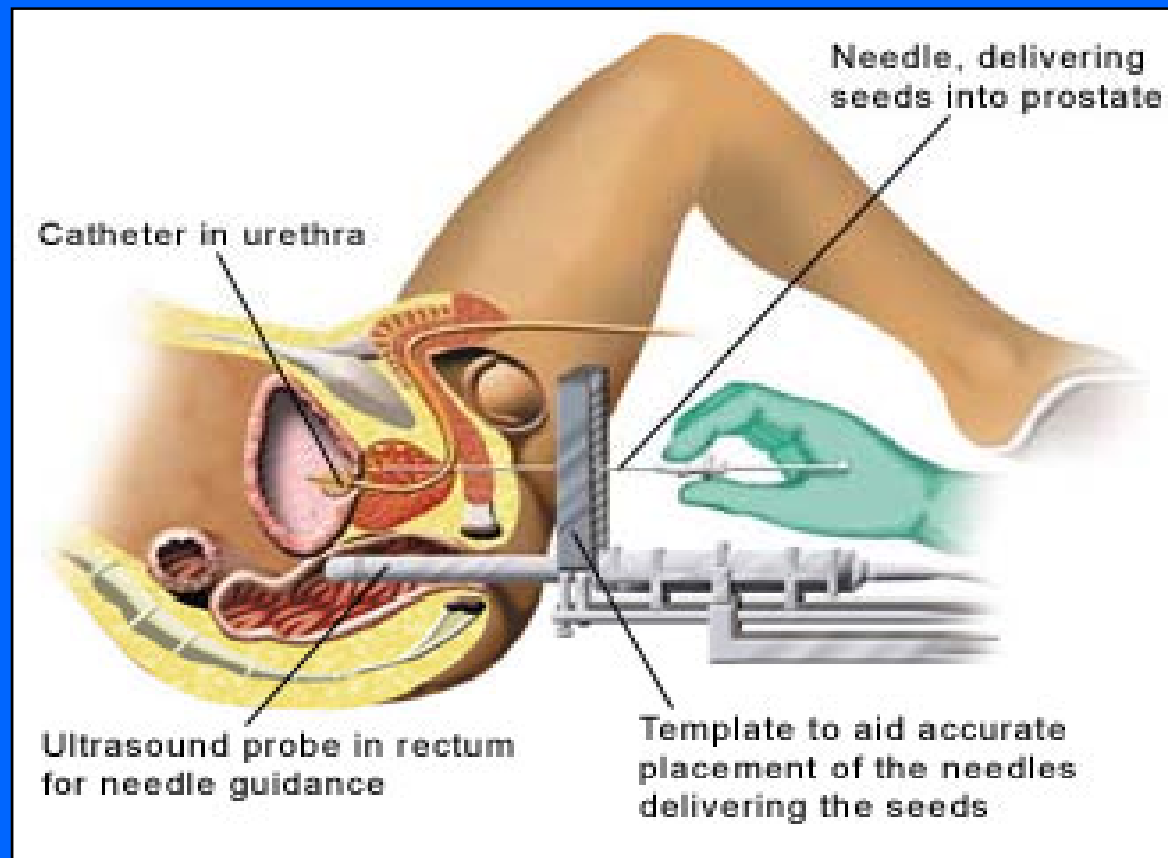
Módszerek: brachiterápia

- Teleterápia: Tumor bombázása külső forrású sugárzással
- Brachiterápia: Sugárforrás elhelyezése a testben
- Radio-immunoterápia: Az izotópot szelektív vektor hordozza

Magok
bevétel
előtt



70...150 mag bevitele





Radioaktivitás a rák kezelésében

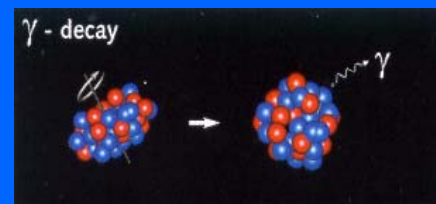
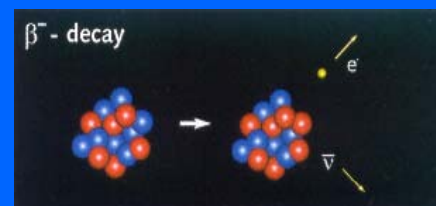
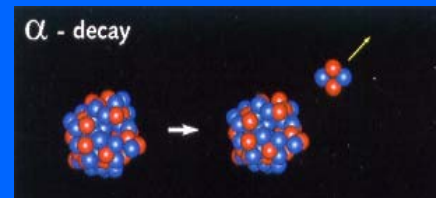
célzott radio-immunoterápia

α részecskék Bismuth-213-ből leukémiára

β részecskék Yttrium-90-ből glioblastomára
(agytumor-fajta)

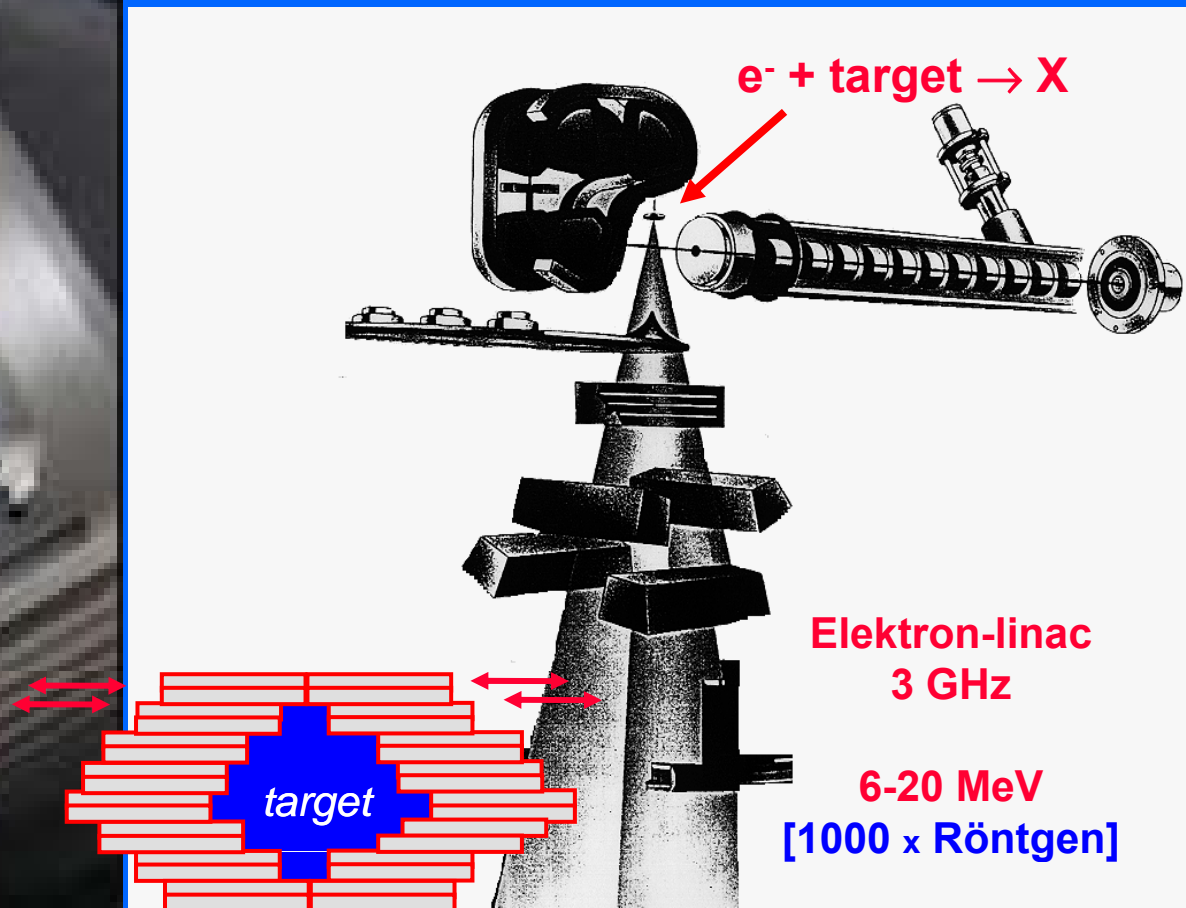
teleterápia

gamma Cobalt-60-ból mély tumorra



Cobalt-60
(1 MeV-es gamma)
atomreaktorban
lassú neutronokkal

Teleterápia röntgensugárral



- Elektron-linac kelt gamma -sugárzást
- 20'000 páciens/év/10 millió lakos

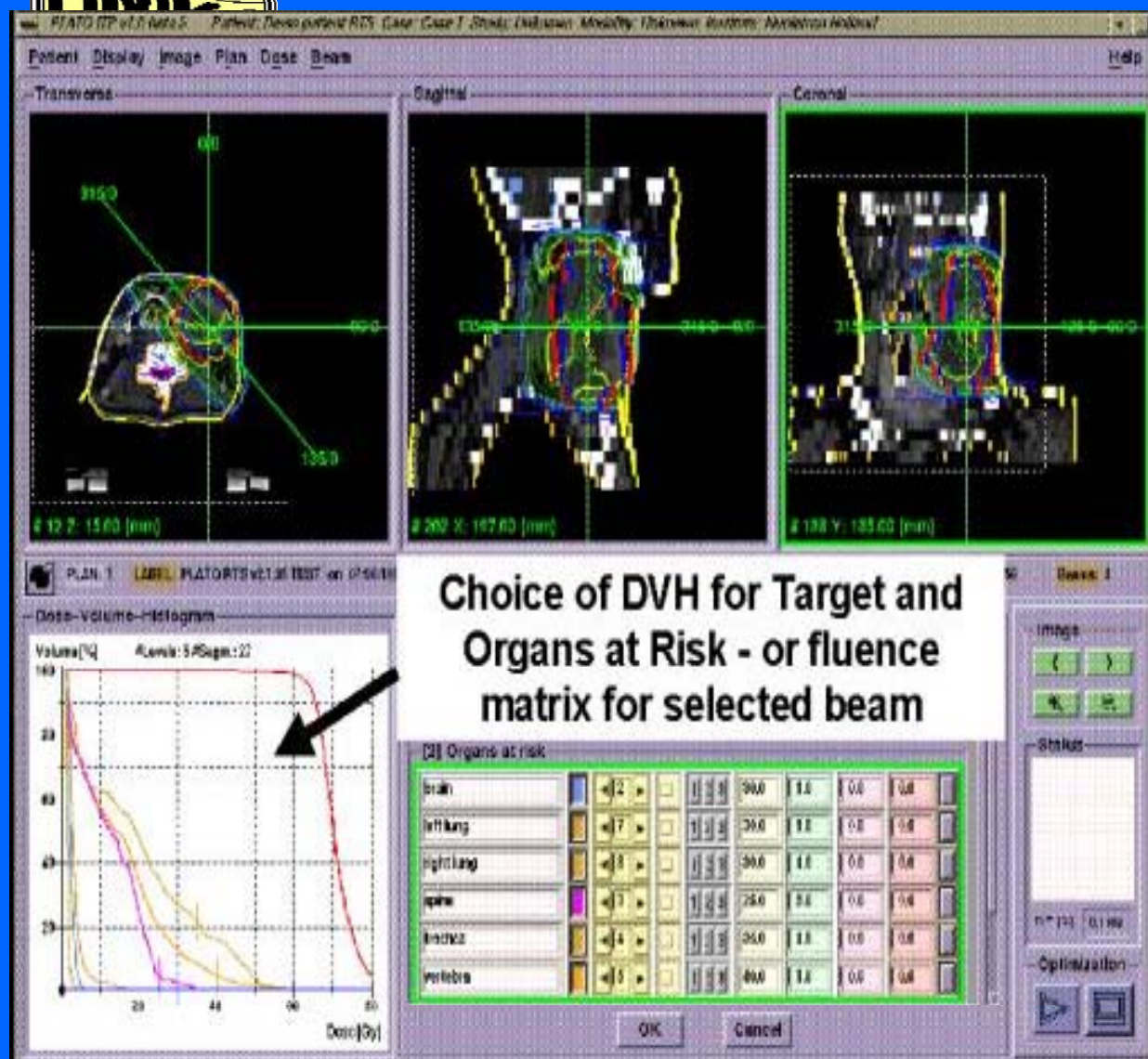


Elektron-linac orvosi célra





Computerized Treatment Planning System (TPS)



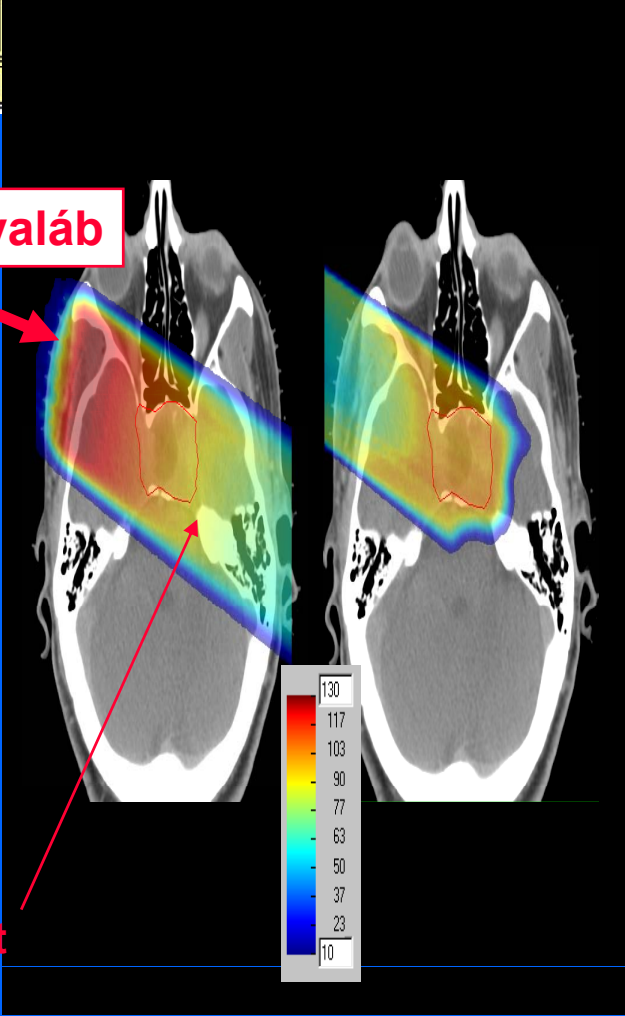
- CT szken alapján:
 - tervezik besugárzandó térfogatot
 - megválasztják a sugárzási teret
 - kiszámítják a target és az egészséges szövet dózisát
- A számolt dózist 30-40 (cca. 2 Grays) adagban adják.



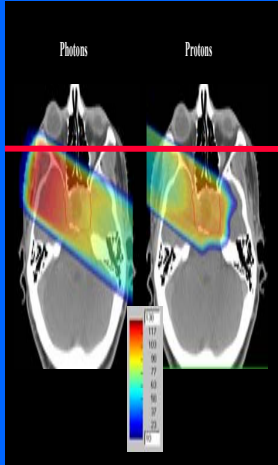


A röntgenterápia problémája

Röntgennyaláb



Target



Dózisszint

Az ép sejteket is roncsolja
Nem szelektív

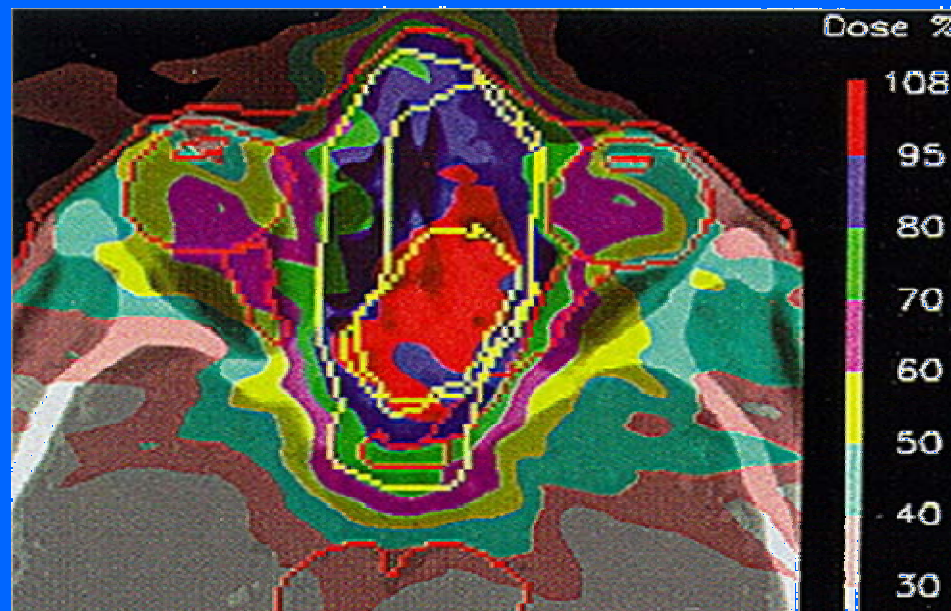




A röntgenterápia problémája

Megoldás:

- Sok keresztezett nyaláb
- Intensity Modulation Radiation Therapy (IMRT)



9 különböző fotonnyaláb

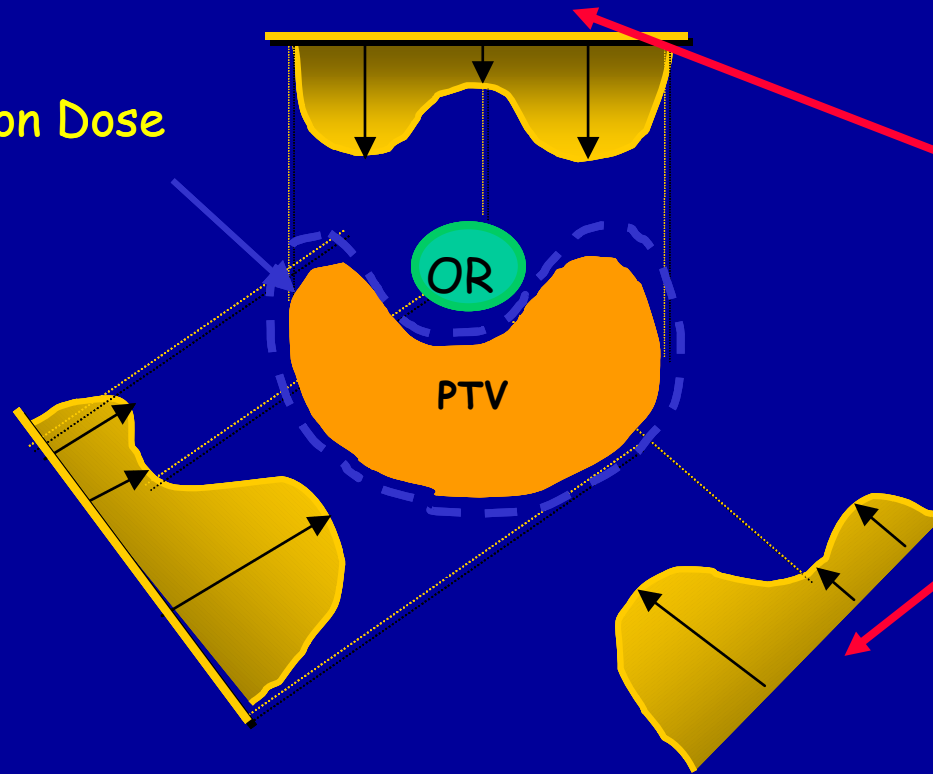
Az egészséges szövetbe vitt dózis limitál!

**Főleg a közeli szervek veszélyben
(OAR: Organs At Risk)**



3-fields IMRT

Prescription Dose

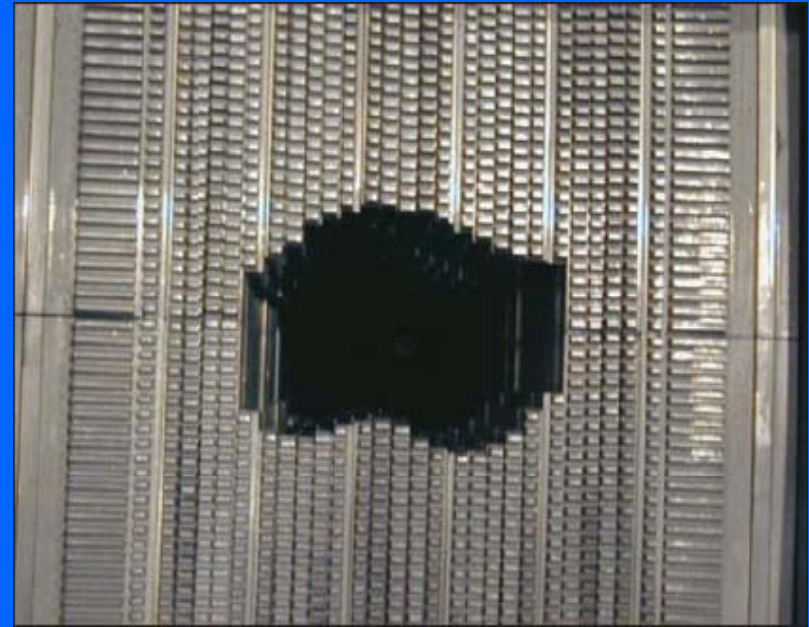
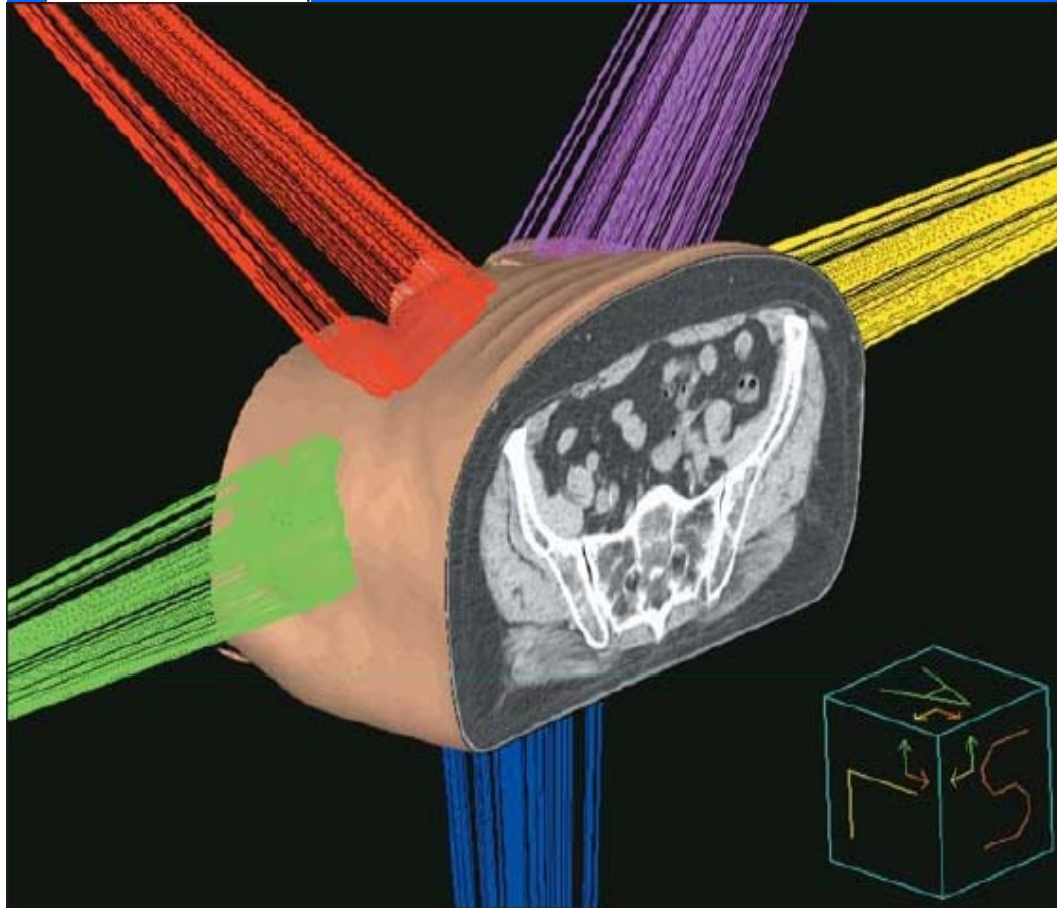


Többrétegű kollimátor, amely mozog besugárzás alatt

- Konkáv dózistérfogat is elérhető
- Időigényes (bizonyos esetekben használják)



Prosztatarák kezelése: szimuláció



Sokszeletes kollimátor

Prosztatarák kezelésének előkészítése szimulációval



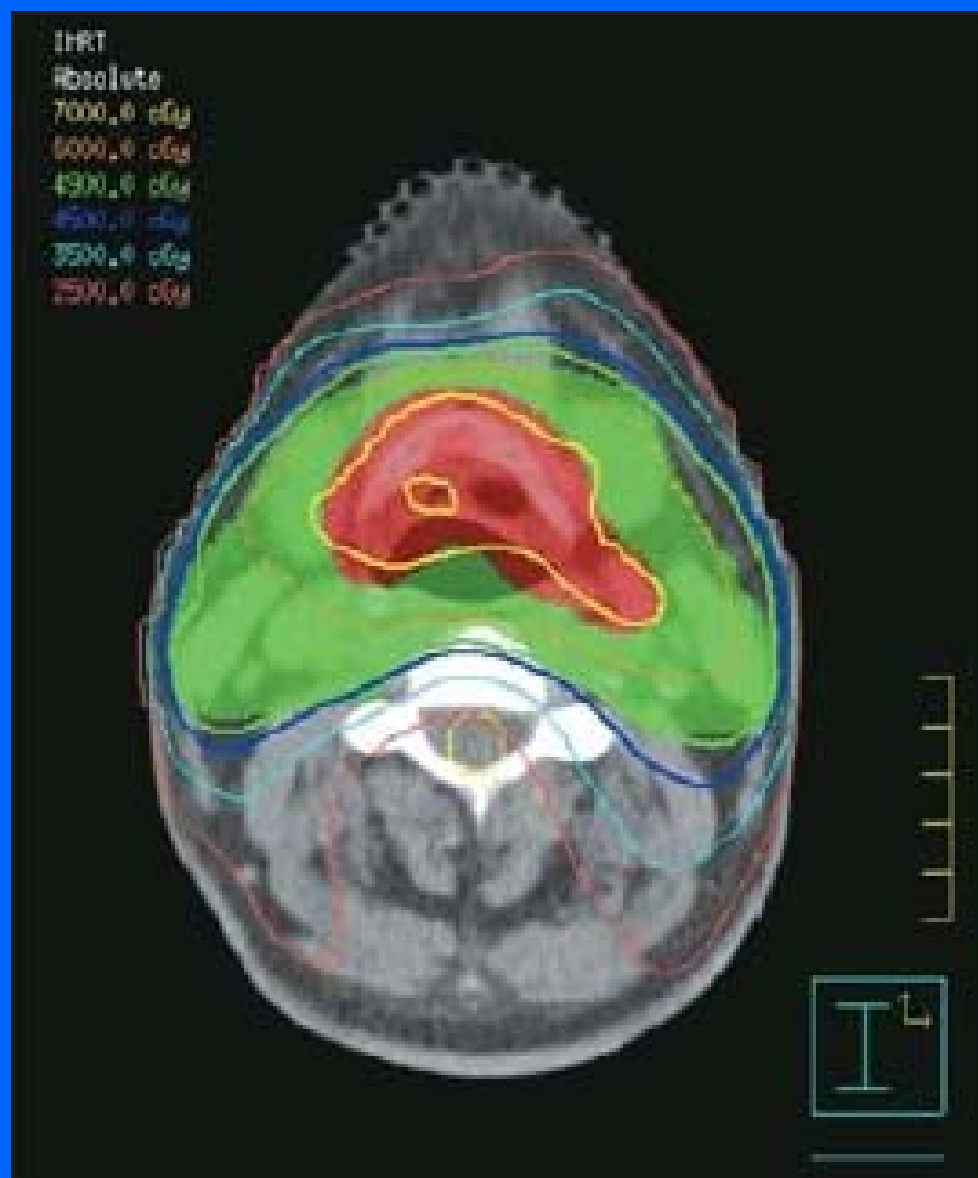


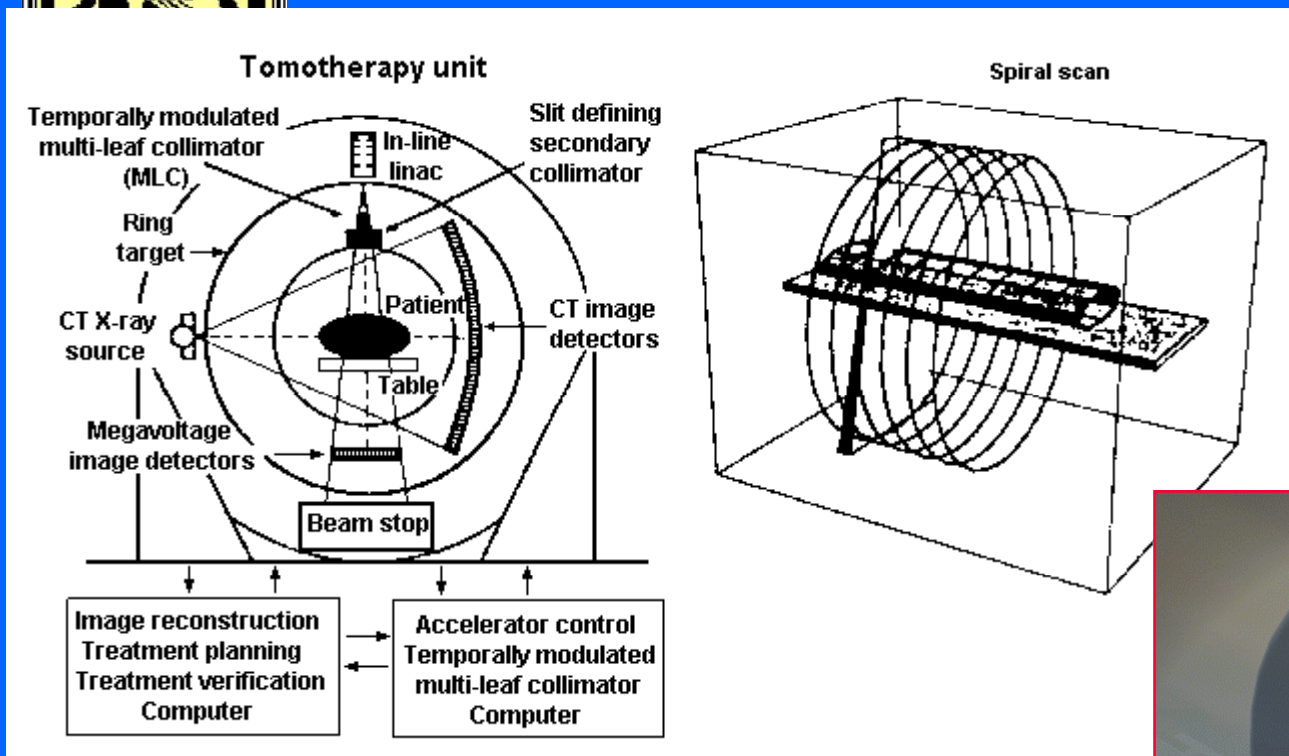
Konformális dóziseloszlás IMRT-vel

Daganat: 70 Gy

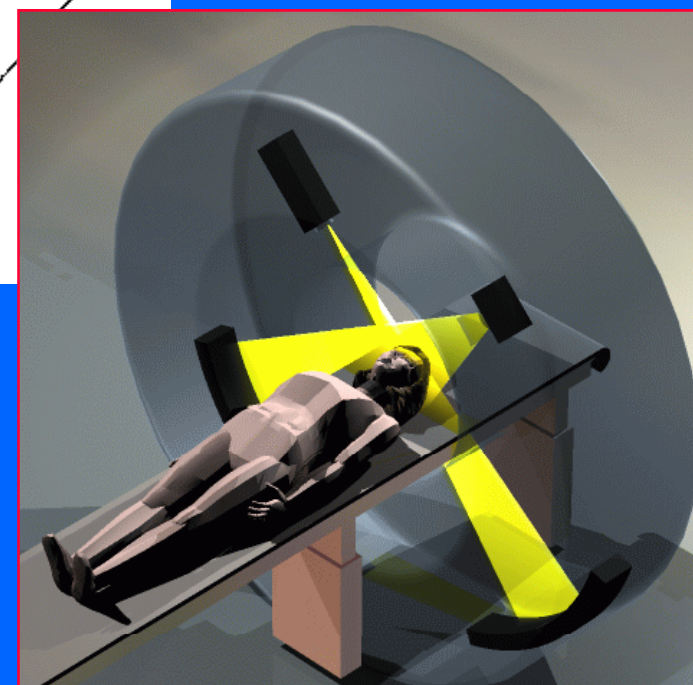
Terjedési régió: 50 Gy

Gerincvelő: < 25 Gy





- A tumort forgó gyorsítóból, mozgatott beteggel, spirálisan sugározzák be.
- Az intenzitást többretegű kollimátorral szabályozzák
- CT-képalkotás az apparátusban





Lineáris gyorsító + röntgen-CT





A "gamma-kés"

- Lars Leksell (idegsebész) és Borje Larsson (fizikus) javasolta 1967-ben (Karolinska Institutet, Stockholm)
- Bizonyos agytumороk, érsebészeti esetek, agyvelváltozások kezelésére
- Kis térfogatú szövődmények (pl. agyban) egy menetben történő kezelése ("stereo-tactic radio-surgery")
- Ma már több, mint 30000 betegre évente



Lars Leksell poses with his Gamma Knife head frame



The original 1967 Leksell Gamma Knife



Today's Leksell Gamma Knife



201 db ^{60}Co sugárforrás





A "kiber-kés"

- Könnyű 6 MV-os röntgen-linac robotkarra szerelve
- Kezelés alatti átvilágítással ellenőrzik a sérülés helyét és a kezelés folyamatát
- Több részletben végezhető
- Kis térfogatú tumorok kezelésére (Agy, fej-nyak, tüdő, hátgerinc, lágyék, ágyék)





Cyberknife: lineáris gyorsító robotkaron

Pontos célzás

Sokmezős
besugárzás





Intra Operative Radiation Therapy (IORT)



**Elektronbesugárzás
operáció alatt**

Elektronenergia: 3 – 9 MeV

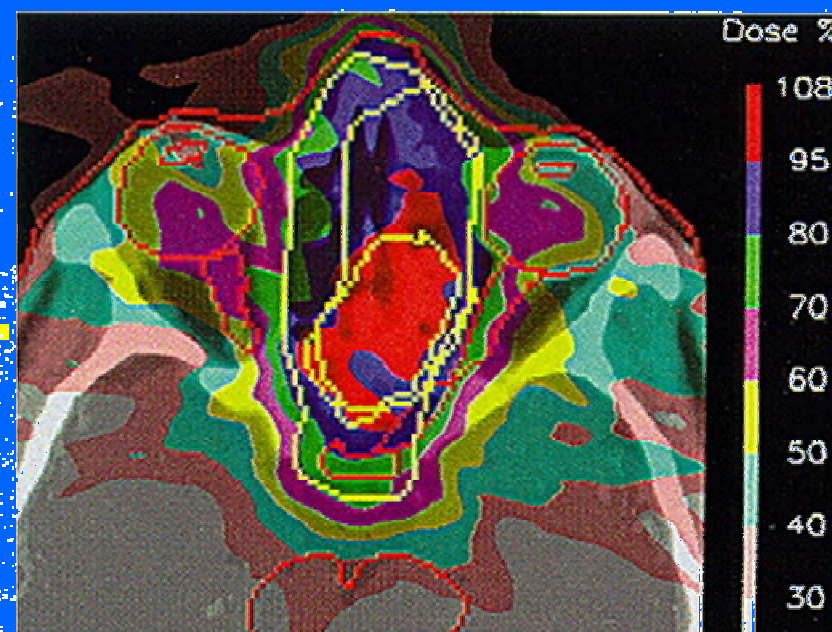
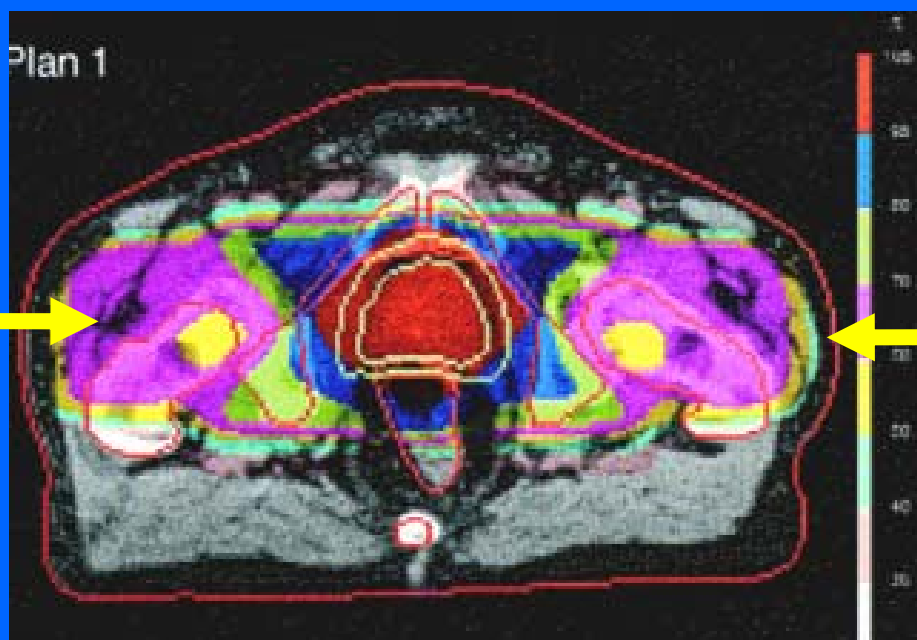
Dózisterhelés: 6 – 30 Gy/min

Besugárzási idő (21 Gy):
0.7 – 3.5 min



2 X ray beams

9 X ray beams (IMRT)



A részecskefizikus kérdése:

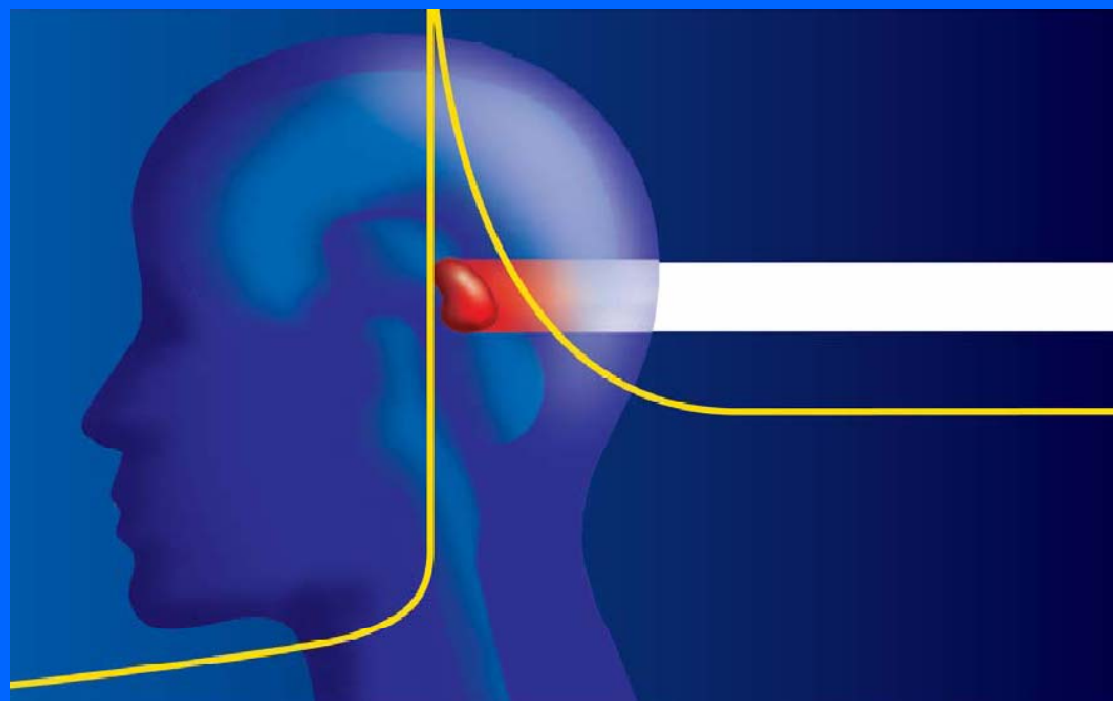
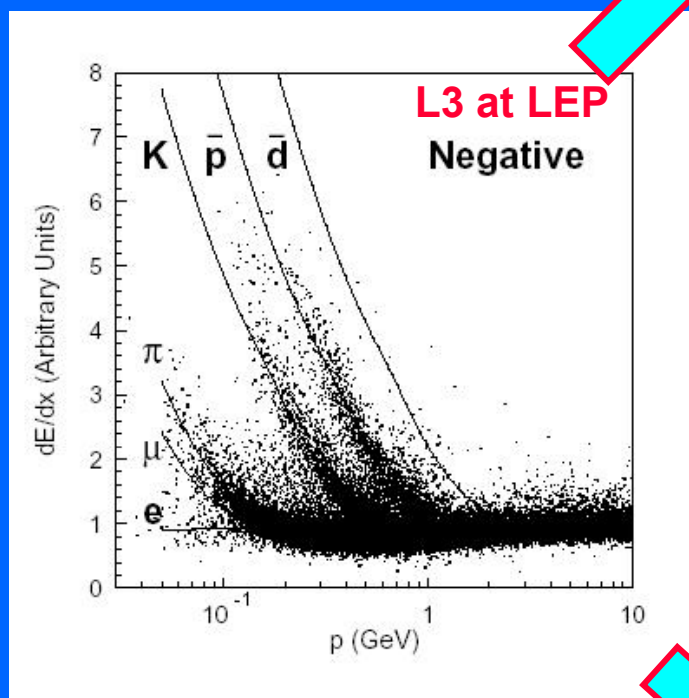
Van-e jobb módszer a beteg szövet besugárzására és az egészséges kímélésére?

Válasz : Igen, a töltött hadronnyaláb!



**Fizikai alap kutatás:
részecskék azonosítása**

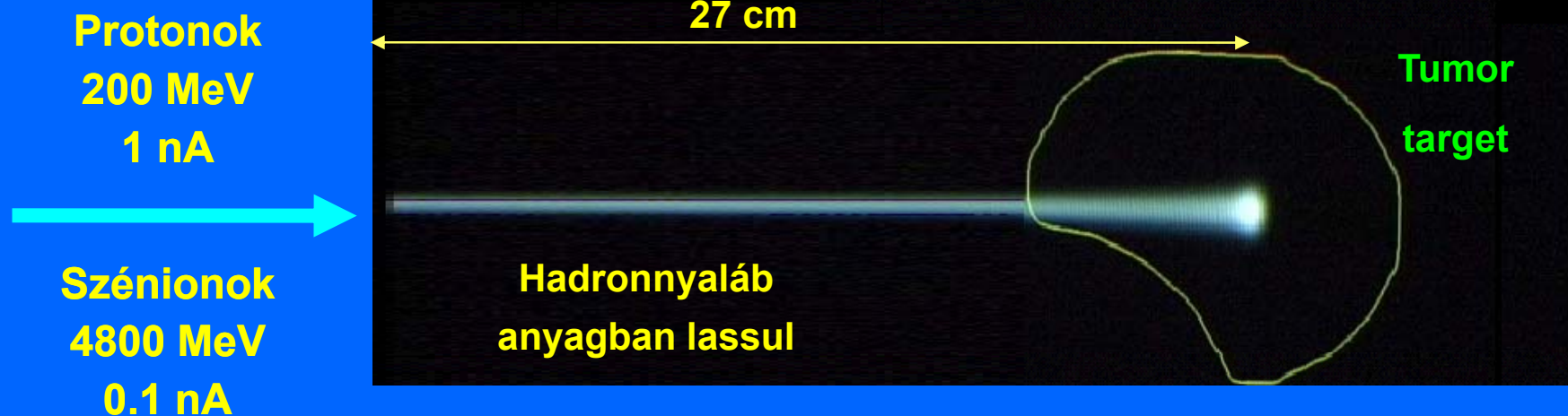
Leadott energia: Bragg-csúcs



**Orvosi alkalmazás
rák kezelés hadronokkal**



A hadronterápia alapelve



- Bragg-csúcs: maximális energiavesztés tumorban
- Jobb igazítás a tumor alakjához → ép szövet kímélése
- Töltött hadronok jól terelhetők
- Nehéz ionok biológiai hatása nagyobb

Találós kérdés: miért éppen proton és szénion?

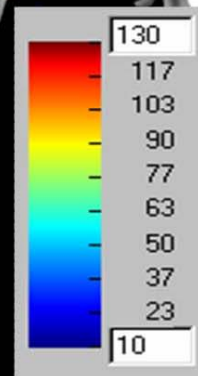
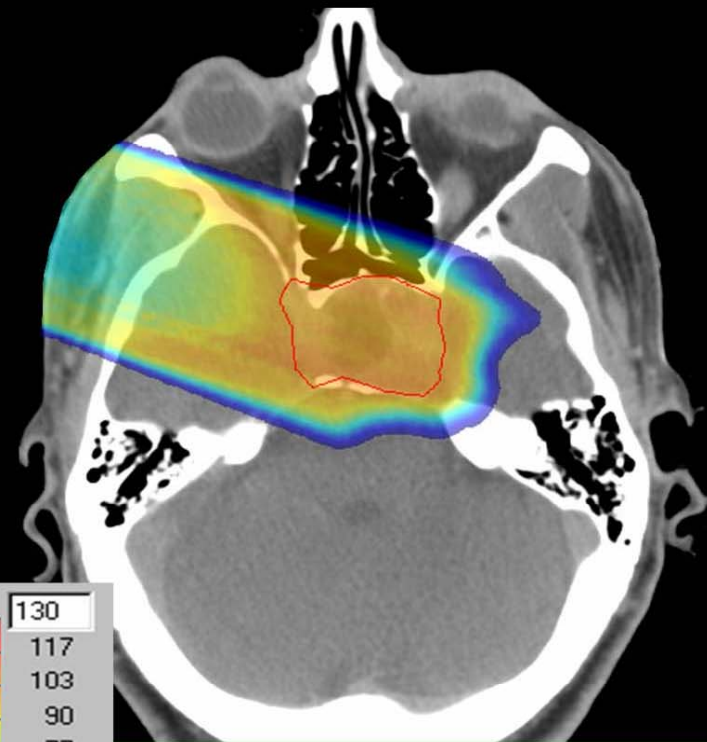
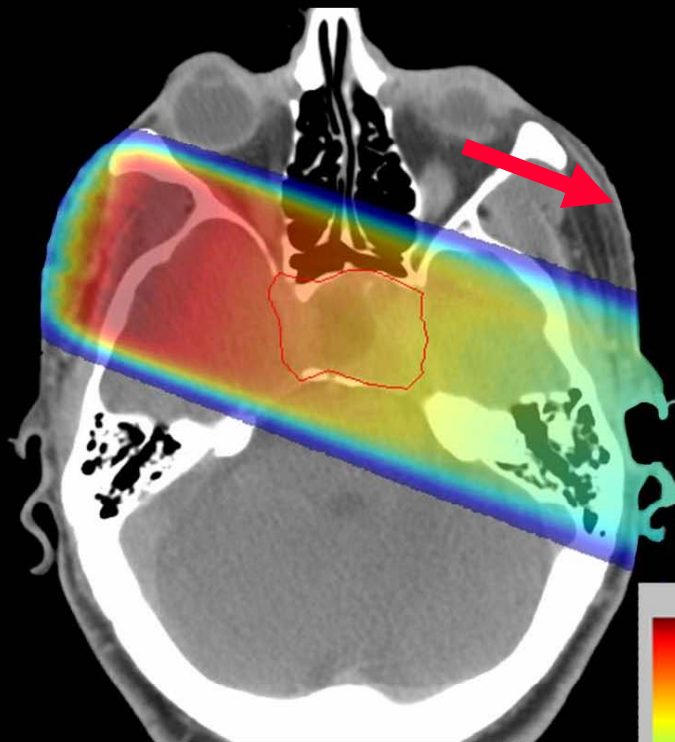




Röntgen- és hadronnyaláb

Röntgen

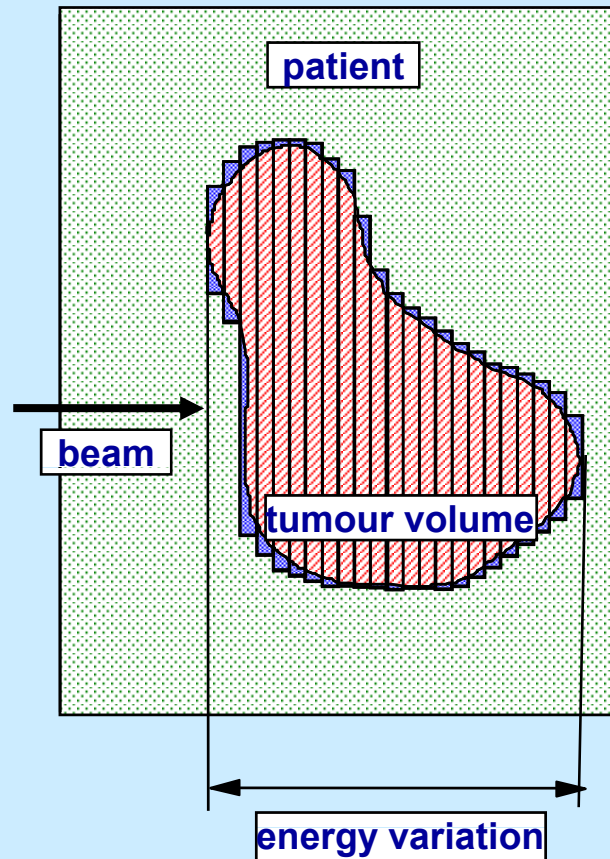
Proton vagy szénion



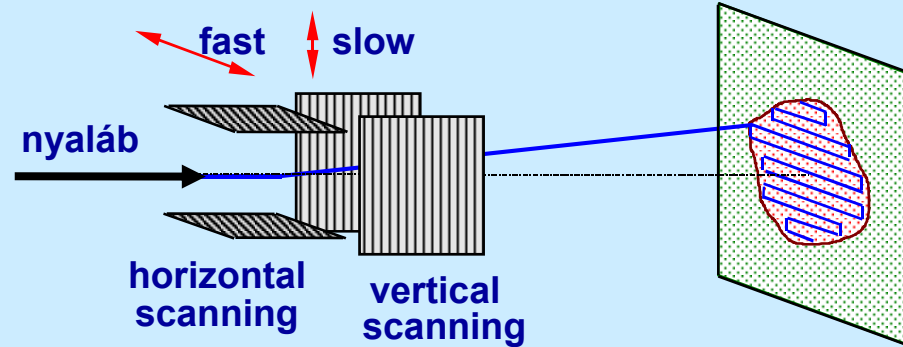


Dóziseloszlás: aktív söpörtetés

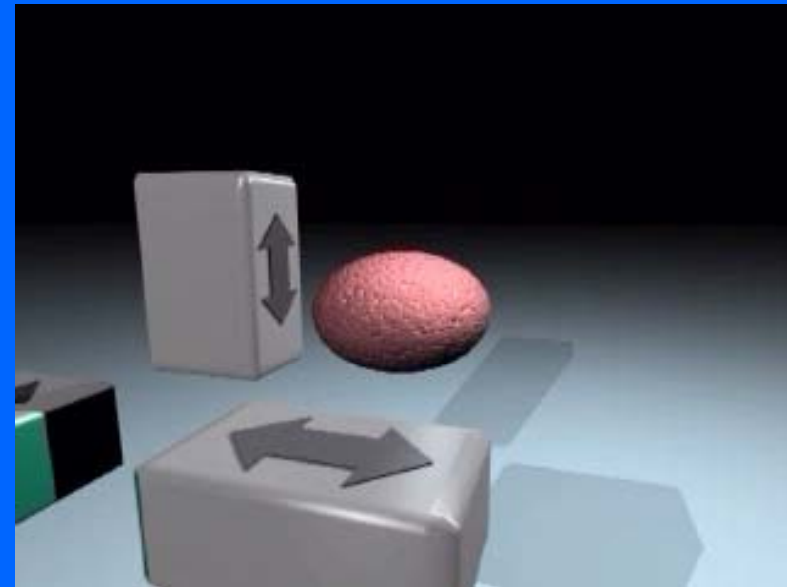
Longitudinális sík



Transverzális sík



Új technika, jórászt a GSI-
ben és PSI-ben fejlesztve





Protonterápiás állvány





**Potenciális betegek száma
10 millió lakosra**



Study by AIRO, 2003
Italian Association for Oncological Radiotherapy

10 M lakosra

Röntgenterápia: 20'000 beteg/év

Protonterápia: Röntgenkezeltek 12%-a = 2400 beteg/év

Szénion-kezelés radio-rezisztens tumorra:

Röntgenkezeltek 3%-a = 600 beteg/év

TOTÁL cca. 3000 beteg/év

50 M lakosra

Protonterápia: 4-5 centrum

Szénion-terápia: 1 centrum





- **Proton-terápia “nagyon megy”** (PTCOG, www.ptcog.com)
 - Kísérleti központok: Orsay, PSI, INFN-Catania, ...
 - Kórházi központok: 3 USÁ-ban, 4 Japánban és sok épül (USA, Japán, Németország, Kína, Korea, Olaszország, ...)
 - Piacon megvehető “kulcsrakész” központok (ár: 50-60 M Euro)

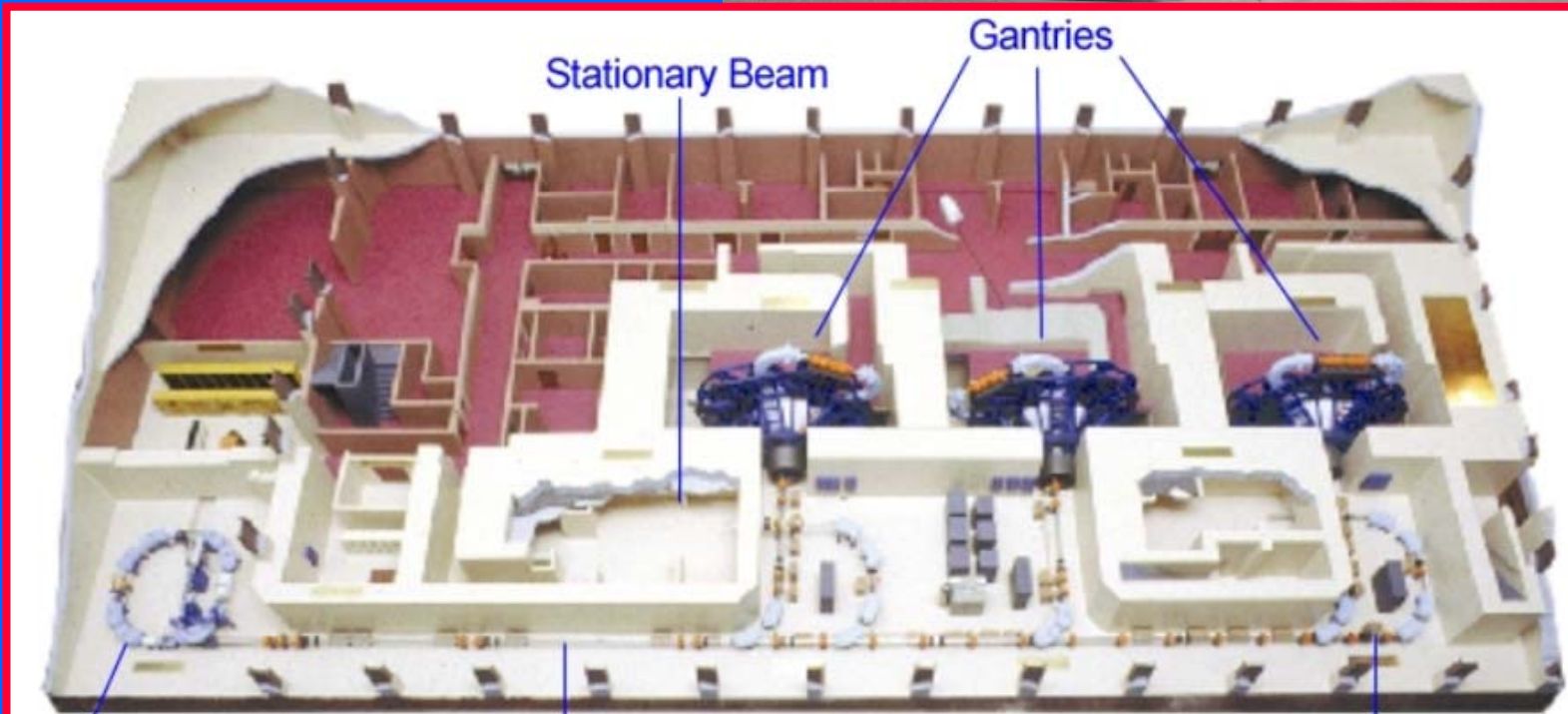
- **Szénion-terápia**
 - 2 kórházi központ Japánban
 - Kísérleti központ GSI-ben
 - 2 kórházi központ épül Németországban és Olaszországban
 - 2 jóváhagyott terv (Franciaország és Ausztria)
 - Európai hálózat: ENLIGHT





The Loma Linda University Medical Center (USA)

- Az első kórházi proton-terápiás centrum, 1993-ban épült
- napi ~160 kezelés
- ~1000 beteg/év





Japán: 4 proton- és 2 szénion-terápiás centrum

WAKASA BAY PROJECT
 by Wakasa-Bay Energy Research Center
 Fukui (2002)
 protons (≤ 200 MeV) synchrotron
 (Hitachi)
 1 h beam + 1 v beam + 1 gantry

TSUKUBA CENTRE
 Ibaraki (2001)
 protons (≤ 270 MeV)
 synchrotron (Hitachi)
 2 gantries
 2 beams for research

HYOGO MED CENTRE
 Hyogo (2001)
 protons (≤ 230 MeV) - He and C ions (≤ 320 MeV/u)
 Mitsubishi synchrotron
 2 p gantries + 2 fixed p beam + 2 ion rooms

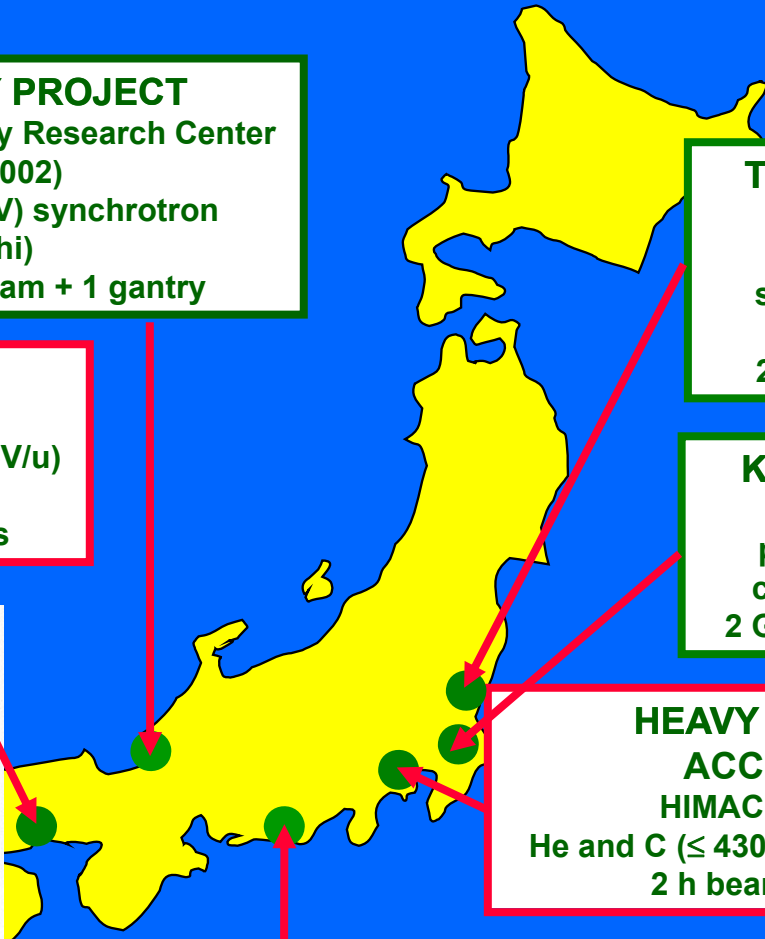
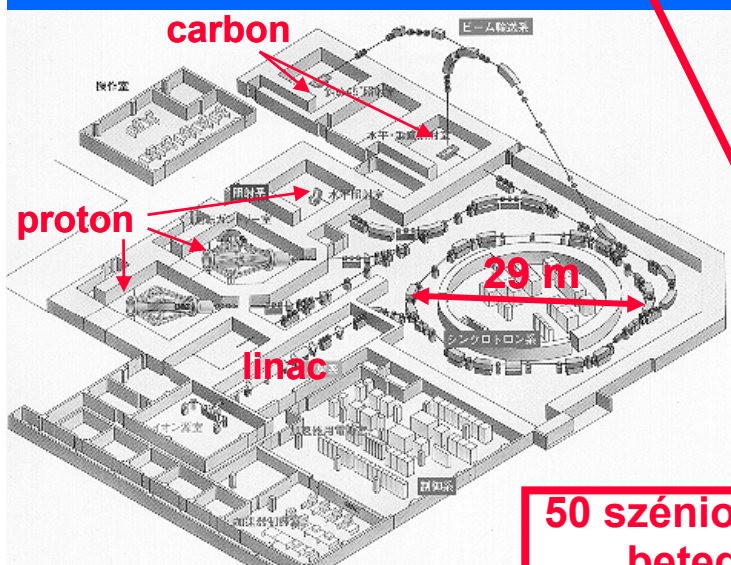
KASHIWA CENTER
 Chiba (1998)
 protons (≤ 235 MeV)
 cyclotron (IBA - SHI)
 2 Gantries + 1 hor. beam

HEAVY ION MEDICAL ACCELERATOR
 HIMAC of NIRS (1995)
 He and C (≤ 430 MeV/u) 2 synchrotrons
 2 h beams + 2 v beams

2000 szénionos beteg

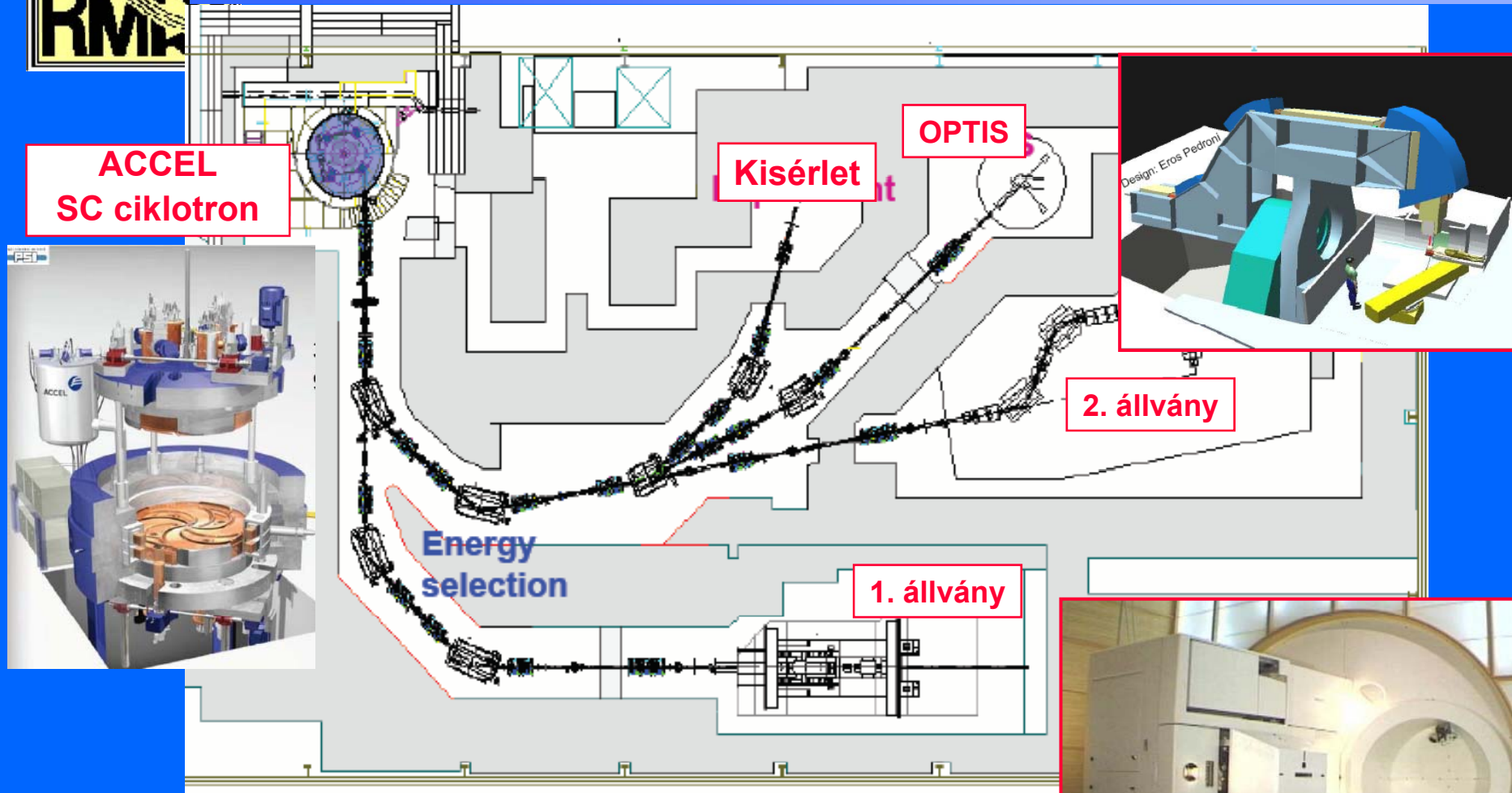
SHIZUOKA FACILITY
 Shizuoka (2002)
 Proton synchrotron
 2 gantries + 1 h beam

50 szénionos beteg





PROSCAN (PSI)



- SC 250 MeV proton-ciklotron
- Új protonos állvány





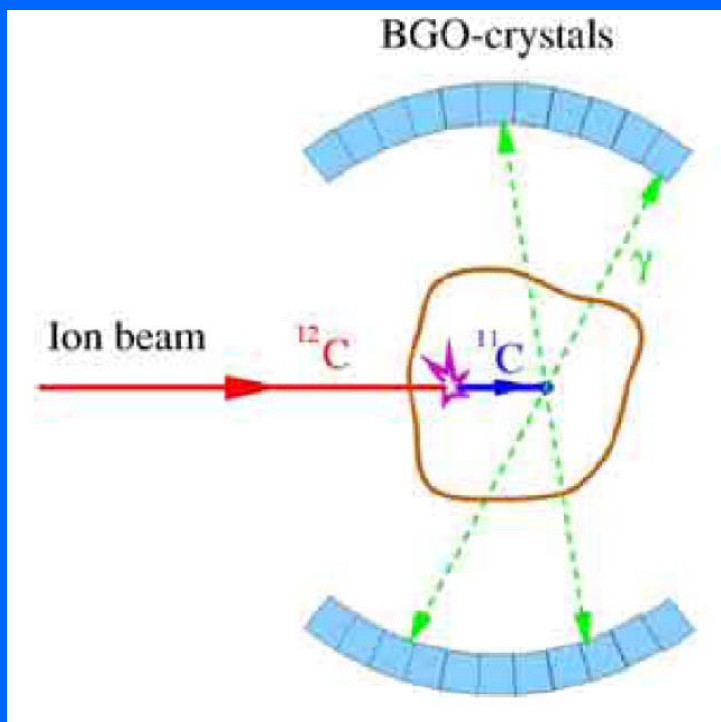
Szénion-terápia Európában

1998: kísérleti projekt
(GSI, G. Kraft)
200 beteg kezelése
szénionnal

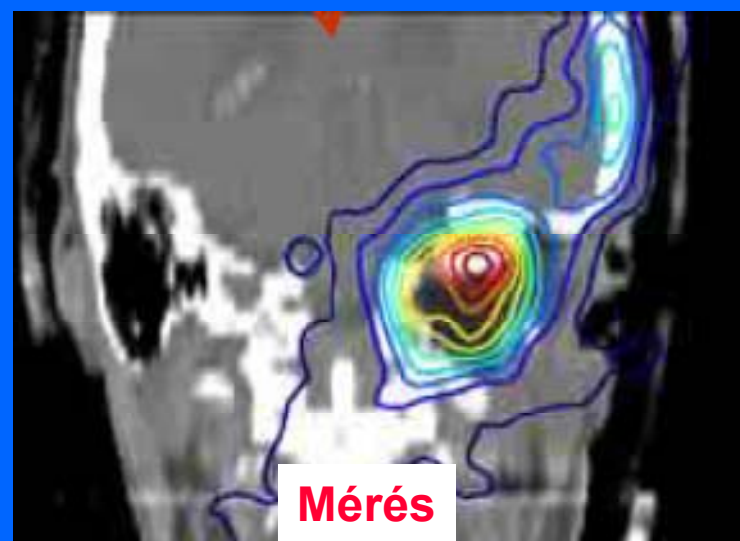
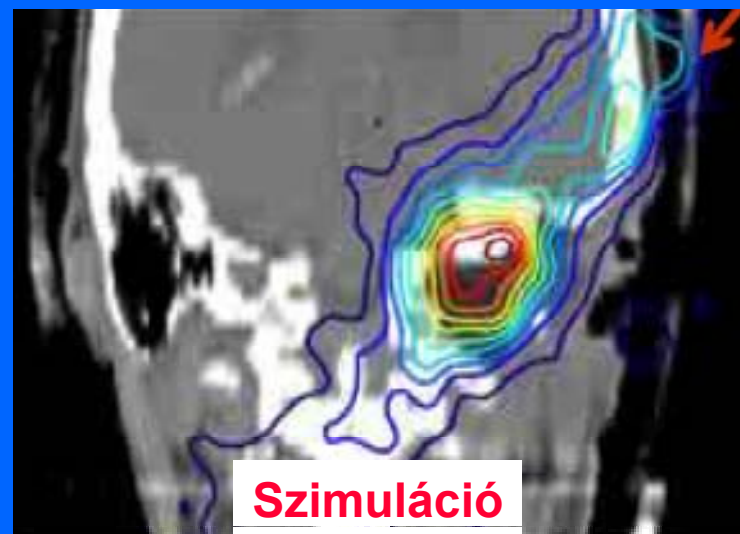


CERN - 2008. aug. 21.

Horváth Dezső: Orvosi alkalmazások
PET on-beam



A beteggel között "valódi"
dózis mérés





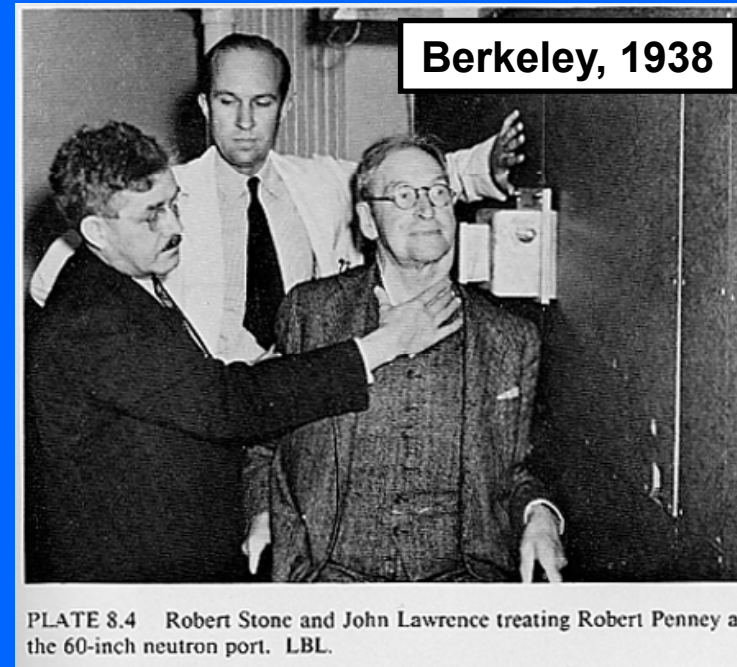
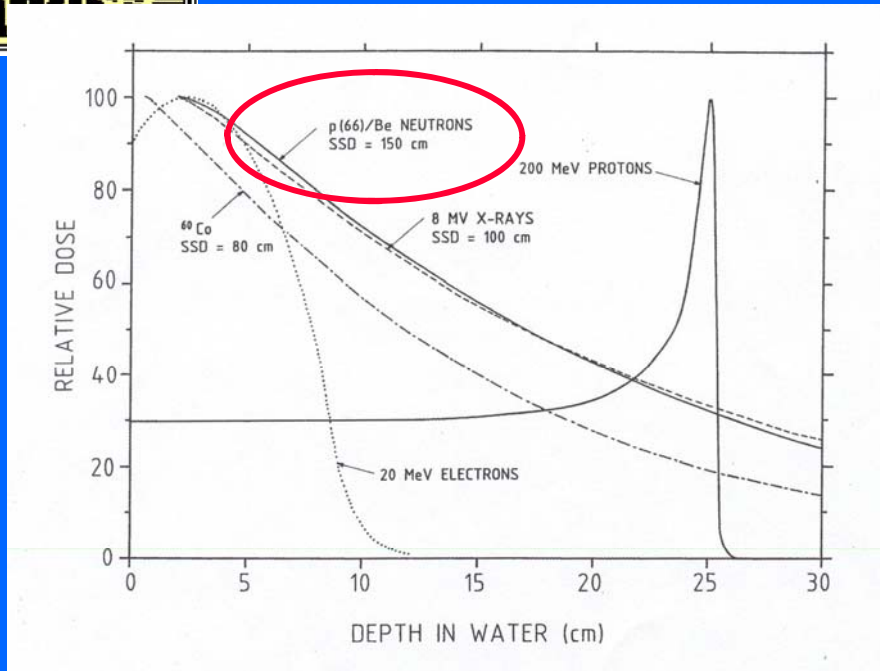
Kompakt szupravezető szinkrotron terve

- 9.5 T SC mágnes → ~50 cm átmérőn 250 MeV-es protonok
- Innovatív terítési technika: kétszeres szórás könnyű és nehéz folyadékokban
- Célja: egy állvány - egy szoba
- Bonyolult, de skálaváltozáshoz vezet
- MIT és Still River dolgozik rajta



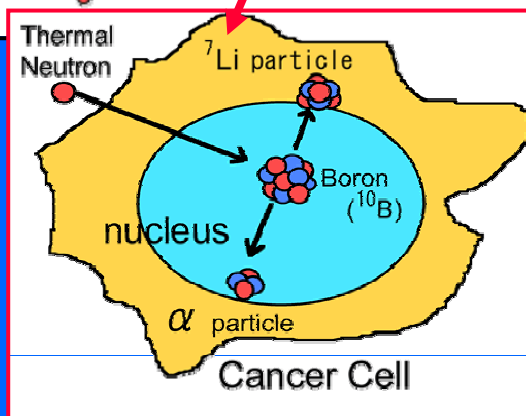
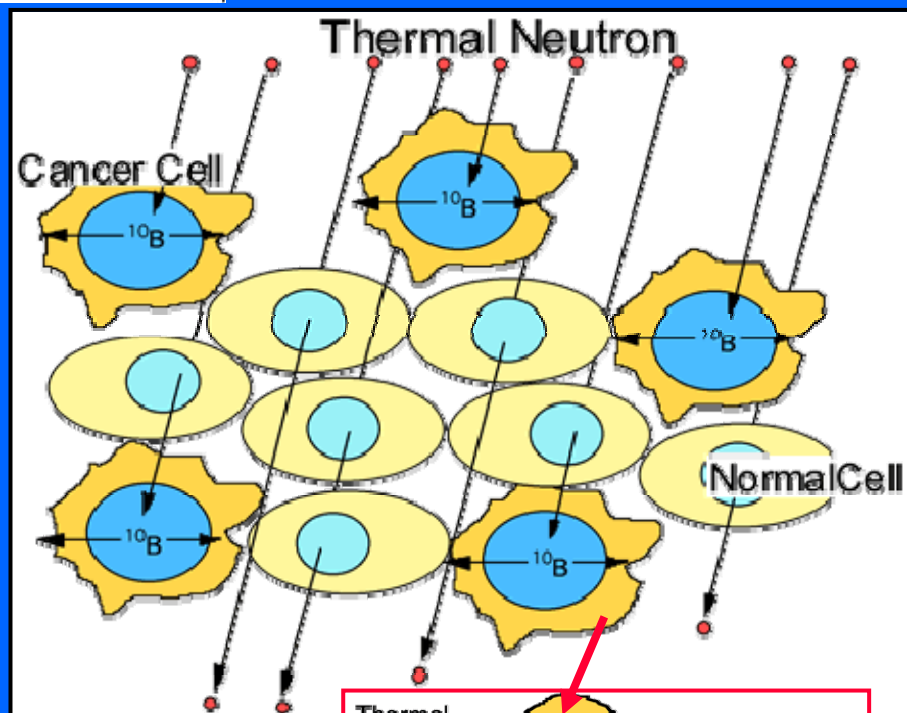


Hadronterápia gyors neutronokkal



- Neutron semleges → nincs Bragg-csúcs
- MeV-es neutronok ciklotronnal ($p + Be$ reaction)
- MeV-es neutronokkal magreakció → nagy helyi sugárterhelés
- Radio-rezisztens tumouokra (nyálmirigy, nyelv, agy)
- 9 központban [pl. Orleans (F), Fermilab (USA)]





- G.L. Locher javaslata, 1936 (4 évvel a neutron felfedezése után!)
- Olyan magot vinni a ráksejtbe, amely neutronbefogásra nehéz fragmentumokra hasad és így sok lokális energiát szabadít fel.
- ^{10}B izotóp a legjobb:
 - Van bőven (természetes B 20%-a)
 - Fragmentumai gyorsan lefékeződnek (egy sejten belül)
 - Jól ismert a kémiája

Nehézség:

Nehéz elérni szelektív lokalizációt a tumorban!



- A részecskefizika hatékony eszközöket kínál a többi tudománynak, az orvostudománynak is.
- Betegségek vizsgálata, diagnosztikája és gyógyítása.
- A megfelelő fejlesztéshez fizikusnak és orvosnak együtt kell dolgoznia.
- A hadronterápia nagyon gyorsan fejlődik:
 - Protonterápia népszerű és sokan csinálják
 - Szénion-terápia: több helyen elkezdték vagy tervezik
- A részecskefizika nemcsak szép, hasznos is.

