

Lézer-plazma gyorsított elektronnyaláb
dozimetriai jellemzése
valamint egy
az FBX típusú kémiai doziméter
továbbfejlesztése

Polanek Róbert

Témavezető:
Dr. Hideghéty Katalin

PhD értekezés tézisei



Szegedi Tudományegyetem
Klinikai Orvostudományi Doktori Iskola
Szeged
2020

1. Bevezetés

A rosszindulatú daganatos betegségek világviszonylatban a második vezető halálok. Az esetek számának folyamatos növekedése miatt a jelenség komoly szociális és gazdasági problémát jelent szerte a világban. Ezért a rákos betegségek kutatása, a korai felismerésükhöz valamint kezelésükhöz szükséges technológiák fejlesztése nagy jelentőséggel bír minden nemzet esetében.

Kezelésükre, hagyományosan háromféle eljárást alkalmaznak: sebészeti beavatkozásokat, szisztémás terápiát és sugárterápiát. A ma elérhető hatékony sugárterápiás kezelési módszereknek és technológiáknak köszönhetően a sugárterápia szinte az összes rákos megbetegedés kezelésénél használható. A kezelések száma folyamatosan növekszik és ebben gyakorlatilag csak a szükséges infrastruktúra és a kezelések ára szab határt.

Manapság a klinikumban használt foton és elektronnyalábokat rádiófrekvenciás elektron gyorsítókkal (LINAC) hozzák létre. A relativisztikus sebességekre gyorsított elektronok felhasználhatóak terápiás kezelésekre vagy ütköztetéssel foton sugárzás hozható létre. A fejlett és költséghatékony technológiai megoldásoknak, a gyorsító kompakt kivitelezésének és a technológia biztosította hatékony besugarazási lehetőségeknek Köszönhetően ma a LINAC alapú sugárkezelések szerte a világban elérhetővé váltak. Ezekkel a sugárforrásokkal képesek vagyunk háromdimenziós konformális besugarazásra (3DCRT), intenzitás modulált sugárterápiára (IMRT) vagy kép-vezérelt sugárterápiára (IGRT).

Ugyanakkor ezekkel a gyorsítókkal elérhető maximális nyalábenergia korlátozott. A gyorsító szerkezeti felépítésétől függően pár tíz MV/m gyorsítófeszültség felett elektrosztatikus kisülés jön létre ezért ennél nagyobb feszültség alkalmazása nem lehetséges. A klinikai gyorsítókkal elérhető maximális nyalábenergia általában 20-26 MeV. Ennél nagyobb energiák már csak speciális és méretükben sokkal nagyobb gyorsítókkal érhető el.

Napjainkban a sugárterápiás kezelésekből több mint 90 %-a nagy energiájú foton nyalábbal történik. Ezek áthaladó képessége jelentős, így alkalmazásukkal a mélyen fekvő daganatok kezelése is lehetséges. Ezzel ellentétben az elektron nyalábok áthaladó képessége kicsi, ezért ezek főleg felületi vagy kis mélységben fekvő

daganatok kezelésére használhatóak. Mindemellett a kis áthaladó képesség kedvező is lehet olyan esetekben, ahol a daganat mögötti egészséges szövetek megóvása különösen fontos. Az elektronnyaláb energiájának megfelelő megválasztásával szabályozhatjuk azt a mélységet, ahol még kifejti terápiás hatását, a mélyebben fekvő, egészséges szöveteket megóvva. Ezt a kedvező tulajdonságot mélyebben fekvő daganatok esetében intraoperatív besugarazási technikákkal használhatjuk ki.

Ugyanakkor elméleti kutatások kimutatták, hogy a nagyon nagy energiájú elektronnyalábok (60-100 MeV fölötti kinetikus energiával rendelkező elektronnyalábok) sokkal előnyösebb dóziseloszlást hoznak létre mint amelyet korszerű fotontechnikákkal el lehet érni. Nagy hátrányuk viszont az, hogy a klinikumban jelenleg használt rádiófrekvenciás gyorsítókkal, jelentős méretnövekedés nélkül ekkora energiájú nyalábokat nem lehet létrehozni.

Az utóbbi pár év kutatási eredményei egy új fajta gyorsítási technológia klinikai alkalmazását vetítik előre. Ez a gyorsítási technológia nagy teljesítményű lézer rendszereket használ elektronok vagy nehezebb részecskék gyorsítására. A lézeres technológia alkalmazásának köszönhetően a gyorsítók méretének és költségeinek jelentős csökkenése várható. Megvalósulásuk és klinikai alkalmazásuk hatalmas áttörést jelentene a sugárterápia területén. Speciális tulajdonságuknak köszönhetően a lézer gyorsítással elérhetővé válhat a nagyon nagy energiájú elektron (VHEE) terápia, vagy az extrém nagy dózisteljesítménynek köszönhetően a FLASH terápia.

Kísérleti szinten ma lézeres gyorsítással olyan elektronnyalábok hozhatók létre melyek már alkalmasak lehetnek sugárterápiás kezelésekhez. Megfelelő nyalábenergia és dózisteljesítmény érhető el, illetve óriási előrelépés történt a rendszerek stabilitását illetően is. Ezek a kísérleti berendezések kiváló lehetőséget nyújtanak a fejlesztésekhez és preklinikai kísérletekhez. Ugyanakkor rengeteg munka szükséges még a tényleges klinikai alkalmazásig.

A sugárterápia sikere attól is függ, hogy a szükséges terápiás sugárdózist mennyire pontosan tudjuk eljuttatni a céltérfogatra úgy, hogy a körülötte lévő egészséges szövet ne károsítsuk. Ehhez nagy pontossággal ismerni kell az alkalmazott sugárnyaláb fizikai és dozimetriai jellemzőit. Ebben fontos szerepe van a dozimet-

riának, melynek két fő feladata van a sugárterápiában: megfelelő dozimetriai adatokat szolgáltatni a sugárterápiás kezelések tervezéséhez, valamint a megtervezett sugárterápiás kezelések mérés ellenőrzése. Mindkét feladathoz egy megfelelő, helyesen és következetesen használt, kalibrált dozimetriai rendszer szükséges, mely klinikai feltételek mellett is képes nagy pontossággal és megbízhatóan mérni az elnyelt dózist.

Az elnyelt dózis valós értékének mérése nem egy triviális feladat. Különösképp igaz ez klinikai környezetben, ahol a doziméter kalibrálásánál használt referencia feltételek csak nehezen, vagy sok esetben egyáltalán nem teljesíthetőek. A sugárdózis abszolút értékének meghatározása általában csak laboratóriumi körülmények közt lehetséges, ezért a klinikai gyakorlatban nemzetközi szakmai szervezetek által meghatározott dozimetriai protokollok alkalmazása mellett történik a mérés.

Tézisemben a dozimetriai mérésekhez az IAEA 398-as ajánlását követem. Az ajánlásban leírt mérési protokoll alapja egy abszolút mérési módszerrel végzett, vízre vonatkoztatott kalibráció. A doziméterek kalibrálásához hagyományosan háromféle mérési módszer elfogadott: ionizációs kamra, kalorimetria és kémiai dozimetria. Az elsődleges kalibráló laboratóriumok általában az ionizációs kamrát használják, a kiváló reprodukálhatóságnak és stabilitásának köszönhetően.

Ugyanakkor a kémiai doziméterek rendelkeznek pár olyan előnyös tulajdonsággal, melyek lehetővé teszik alkalmazásukat olyan esetben ahol más módszer korlátozva vagy egyáltalán nem alkalmazható.

Ilyen például a lézer gyorsította részecske nyalábok. Ezek egyedi fizikai tulajdonságai (igen nagy dózisteljesítmény, rendkívül rövid impulzushossz stb.) megnehezítik a hagyományos eszközökkel végzett dozimetriai méréseket. Egyelőre nincs olyan dozimetriai módszer, protokoll, mely alkalmas lehet lézer gyorsította részecskenyalábok abszolút dozimetriai mérésére. Munkám során az volt a célom, hogy előkészítsem a technikai feltételeket egy lehetséges alternatív mérési módszerhez, mely alkalmas lehet akár a lézer gyorsította nyalábok dozimetriai méréséhez is.

2. Az értekezés célja

Értekezésemben egy 1 kHz ismétlési frekvenciájú lézer gyorsította elektron nyaláb dozimetriai jellemzőit vizsgáltam. Nagy ismétlési frekvenciájú impulzus üzemi elektron nyaláb előállítására mára már kommerciálisan is kapható 1 kHz-es lézer rendszerrel is lehetséges. Egy ilyen lézerrendszer üzemel az ELI-ALPS kutatóközpontban is.

Tézisemben PIC és Monte Carlo szimulációs technikákat használva a következő állításokat igazoltam:

1. Egy, az ELI-ALPS kutatóintézetben működő 1 kHz-es lézer rendszer paramétereivel megegyező lézernyalábbal meghajtott LWFA elektron nyaláb megfelelő lehet sugárterápiás alkalmazásokhoz.
2. Az ilyen LWFA gyorsítóval elérhető dózisteljesítmény és dóziseloszlás lehetőséget biztosít különböző sugárterápiás technikák kivitelezéséhez (pld. intenzitás és/vagy energia moduláció akár egyidejű alkalmazása).
3. A rendszerre jellemző nagy ismétlési frekvenciának köszönhetően a jelenleg elérhető lézeres gyorsítási technikákra jellemző nagy impulzusonkénti energia illetve töltés ingadozás kiküszöbölhető.

Kísérletes munkám fő célja egy olyan dozimetriai eszköz kifejlesztése, mely alkalmazható olyan esetekben is, ahol más dozimetriai eszközök nem, vagy csak korlátozottan használhatóak. Ehhez a következő állításokból indultam ki:

1. Az FBX kémiai doziméter összetételének megfelelő megváltoztatásával annak érzékenysége, mérési pontossága és megbízhatósága tovább növelhető.
2. A továbbfejlesztett FBX doziméter teljes körű jellemzése, a referencia körülmények biztosításához szükséges megfelelő eszközök és módszerek alkalmazása, valamint a megfelelő mérési protokoll biztosítása mellett a továbbfejlesztett FBX doziméter alkalmas lehet abszolút dozimetriai mérések

elvégzésére a sugárterápiában alkalmazott dózistartományokban.

3. Módszerek

3.1. Egy lehetséges, 1 kHz ismétlési frekvenciájú LWFA elektron nyaláb dozimetriai vizsgálata

A dozimetriai jellemzők meghatározásához Monte Carlo szimulációkat végeztem. A szimulációs program fejlesztéséhez a Geant4 fejlesztői környezetet használtam. A feltételezett elektronforrás jellemzőit, előzőleg elvégzett 3D particle-in-cell (PIC) szimulációval határoztam meg, melyhez az EPOCH nyílt forráskódú szimulációs programot használtam. A PIC szimulációk elvégzéséhez az ELI-ALPS-nál működő SYLOS II lézer rendszer paramétereit vettem alapul.

A szimulációk során figyelembe vettem minden olyan releváns részletet, mely a nyalábparamétereket befolyásolhatja. Az elektronok kiindulási helyzetét, kinetikus energiáját és mozgásirányát a 3D PIC szimuláció során kapott adatfájlból nyertük ki.

A dóziseloszlást a teljes céltérfogatot lefedő 3D-s hisztogrammal számoltam, melynek minden egyes osztálya egy 1 mm^3 voxelt képeztek. Ezen kívül végeztem szimulációkat Marcus típusú ionizációs kamrát, illetve Gafchromic EBT2 típusú dozimetriai filmet modellezve is.

3.2. Dozimetriai rendszer fejlesztése

A dozimetriai rendszer fejlesztéséhez a kémiai dozimetria módszerei közül választottam. Ezek nagy pontosságú, abszolút méréseket tesznek lehetővé, változatos alkalmazási feltételek mellett.

Kiindulási alapnak az FBX típusú dozimétert választottam, melynek összetétele benzooesav, Mohr só és xylenol orange kénsavas oldata. A magasabb radiokémiai hozam elérése érdekében oly módon változtattam az összetételén, hogy az oldat lineáris dózisválasza megmaradjon. Ehhez úgy a benzooesav, mint a Mohr

só koncentrációját megnőveltem, valamint a xylenol orange festékanyagot a spektrofotométeres mérések előtt adtam az oldathoz. A dozimetriai mérésekhez a használt dozimetriai oldatot előre elkészített törzsoldatokból kevertem, így az oldat előállítása gyors és megbízhatóan reprodukálható. A dozimetriai oldat végső összetétele: 1 mM Morh só, 16 mM benzooesav és 0.25 mM xylenol orange 25 mM kénsavas oldata.

A különböző sugárminőségekkel végzett besugarazásokat referencia körülmények közt végeztem, egy erre a célra készített PMMA fantomot használva. A 6 MeV és 15 MeV foton besugarazásokhoz ($SSD = 100$ cm, mezőméret 15 cm \times 15 cm) valamint a 6 MeV és 12 MeV elektron besugarazásokhoz hagyományos LINAC gyorsítót, míg a 250 kVp röntgen sugarazáshoz egy sejt és kisállat besugárzó készüléket használtam (Xstrahl, RS320 type self-contained X-Ray irradiator, 250 kVp röntgensugárzás, $HVL = 1.53$ mm Cu ekvivalens).

A spektrofotometriai mérésekhez egy Lambda 35 típusú (Perkin Elmer) kétutas UV-VIS típusú spektrofotométerrel végeztem.

4. Eredmények és tárgyalás

4.1. Az 1 kHz ismétlési frekvenciájú LWFA elektronnyaláb dozimetriai vizsgálata

Valós sugárterápiás alkalmazásokhoz legalább 6 MeV energiájú elektronnyalábra van szükség. A PIC szimulációk eredményei alapján ilyen energiájú elektronnyalábot egy, az ELI-ALPS-nál működő SYLOS II paramétereivel rendelkező, 1 kHz ismétlési frekvenciájú lézerrendszerrel is előállítható.

A PIC szimulációk eredményei alapján a várható átlagos nyalábergia 35.73 MeV. A várható impulzustöltés átlag 3 pC, de akár 10 pC impulzustöltés is lehetséges.

A Monte Carlo szimulációk fő eredményeit a 1-es táblázat tartalmazza. $SSD=100$ cm távolságra a vízben mért mélydózisgörbe maximuma 1.9 cm mélyen van. 1 pC impulzus-töltésre számolva az elérhető impulzusonkénti dózis maximuma 1.9 cm mélyen 97.1 μ Gy.

Lézer impulzus hossza (FWHM)	8 fs
Csúcsteljesítmény	4 TW
Ismétlési sebesség	1 kHz
Fókuszpont átmérője (FWHM)	2.2 μm
Csúcs intenzitás	$2 \cdot 10^{19} \text{ Wcm}^{-2}$
Céltárgy	He gas jet
Max. e- sűrűség	$4 \cdot 10^{19} \text{ cm}^{-3}$
e- impulzus várt töltése	3–10 pC
Átlagos kinetikus energia	35.97 MeV
Szögeloszlása (FWHM)	1.13 °
Várt dózisteljesítmény SSD=100 cm	6 Gy/min/pC
Pillanatnyi dózisteljesítmény	$3.9 \cdot 10^6 \text{ Gy/s/pC}$
Dózismaximum helye, vízre számítva	1.9 cm

1. táblázat

Figyelembe véve a várható 3 pC impulzustöltést, ez az érték $\sim 0.3 \text{ mGy}$. Az 1 kHz ismétlési frekvenciának köszönhetően a várható dózisteljesítmény 0.3 Gy/s azaz 18 Gy/perc. A lézer paraméterek megfelelő hangolásával akár 10 pC impulzustöltés is lehetséges. Ilyen készletfeltöltések mellett az elérhető dózisteljesítmény meghaladja a LINAC-kal elérhető dózisteljesítményeket.

Ugyanakkor számolni kell a ténnyel is, hogy a lézeres gyorsítás rendkívül érzékeny a lézer rendszer stabilitására, ami elsősorban az impulzus töltésre van hatással. A nagy ismétlési frekvenciának és a kis impulzusonkénti dózisonak köszönhetően ez a hatás nagy hatékonysággal minimalizálható. Számításaimmal igazoltam, hogy egy 30 %-os töltés ingadozás mellett 1 Gy dózis leadása 0.30 % bizonytalansággal lehetséges, ami figyelemre méltó eredmény.

Továbbá kimutattam, hogy 1 pC impulzus töltéssel számolva, egy 20 cm \times 20 cm-es sugármező létrehozására az aktív szkennelési

módszer valós lehetőség lehet. Az elméletileg előjelzett dózisteljesítmény ebben az esetben 4.95 Gy/perc (3 pC-os impulzus töltéssel számolva).

4.2. Továbbfejlesztett FBX dozimetriai rendszer

Az FBX típusú doziméter radiokémiai hozamának növeléséhez módosítottam annak összetételét. Irodalmi adatokból kiindulva, valamint saját kísérleti mérésekre támaszkodva növeltem a benzoesav koncentrációját, illetve a xylenol orange festékoldatot a besugarazást követően, közvetlenül a spektrofotométeres koncentráció mérés előtt adtam az oldathoz.

16 mM benzooesav koncentrációt és FB oldatot használva az FBX oldat helyett a radiokémiai hozam a $6.89 \cdot 10^{-6}$ mol/J irodalmi értékről $9.08 \cdot 10^{-6}$ mol/J-ra növekedett, mely egy 24 %-os javulást jelent. Ugyanakkor a radiokémiai hozam növekedésével az oldat dóziszválasza nemlineáris lett. Elméleti megfontolásokból kiindulva ezt a nemlineáris viselkedést a Morh só koncentrációjának növelésével küszöböltem ki.

Az dozimetriai oldat használatához egy standardizált mérési protokollt dolgoztam ki. A Fricke típusú kémiai doziméter gyakorlati használatát leíró ISO szabványból kiindulva egy könnyen használható mérési módszert hoztam létre, mely biztosítja a mérések pontosságát és reprodukálhatóságát. A mérési protokoll kiterjed a dozimetriai oldat előállításának menetére, a mérések elvégzésének módjára és a mérési adatok kiértékelésére is.

A különböző sugárminőségekkel kimért radiokémiai hozamokat a 2-es táblázat tartalmazza. A 3-as táblázatban a rendszer bizonytalansági vizsgálatának eredményeit foglaltam össze, melyet az IAEA ajánlásai szerint végeztem. Ennek alapján a rendszer kombinált standard bizonytalansága 1.12 %, melyet 1 %-ra csökkenthetünk, ha kiküszöböljük a hőmérsékletfüggésből eredő B típusú bizonytalanságot is.

Nyaláb	$G(\text{Fe}^{3+})$ molJ^{-1}
6 MV foton	$9.08 \pm 0.17 \cdot 10^{-6}$
15 MV foton	$9.10 \pm 0.17 \cdot 10^{-6}$
6 MeV e^-	$8.98 \pm 0.15 \cdot 10^{-6}$
9 MeV e^-	$9.03 \pm 0.08 \cdot 10^{-6}$
12 MeV e^-	$8.97 \pm 0.26 \cdot 10^{-6}$
250 kVp Röntgen	$6.46 \pm 0.08 \cdot 10^{-6}$

2. táblázat. Az eFBX timpusú kémiai doziméter radiokémiai hozama különböző sugárminőségekre.

5. Konklúzió és új tudományos eredmények

A lézer-plazma gyorsítás gyakorlati alkalmazása nagy előrelépést jelenthet az új sugárterápiás alkalmazások fejlesztésében. A jelenleg elérhető lézeres elektronnyalábok lehetővé teszik a sugárterápiás alkalmazhatóság tanulmányok elvégzését.

Monte Carlo szimulációkkal sikerült kimutatnom, hogy egy 1 kHz ismétlési frekvenciájú lézer rendszerrel gyorsított elektronnyaláb valós alternatívát jelenthet a hagyományos technikákkal szemben. Eredményeim alapján egy ilyen lézer rendszerrel elérhető nyalábenergia 35.97 MeV mellyel 18 Gy/perc dózisteljesítmény érhető el (3 pC impulzustöltést feltételezve). A kis impulzusonkénti dózisznak és a nagy ismétlési frekvenciának köszönhetően a dózisleadás nagy pontossággal kivitelezhető.

A nyaláb energiája a gáz-céltérfogat hosszával változtatható, míg az elérhető impulzus töltés a gáznyomás növelésével lehetséges. Ez lehetővé tenné intenzitás és energia modulált sugárterápiás technikák fejlesztését.

Ugyanakkor további kutatások szükségesek a megfelelő nyalábmező méret létrehozásához alkalmas módszer kidolgozásához. A speciális tulajdonságoknak köszönhetően újszerű módszerek ki-

A bizonytalanság forrása	Relatív standard bizonytalanság (%)	
	A	B
<i>Referencia dózisteljesítmény</i>		
N_k másodlagos standard	—	0.20
Pozicionálás	—	0.02
Hőmérséklet és nyomás korrekció	0.03	0.10
Áramerősség mérés	0.05	0.10
<i>A kémiai doziméter kalibrációja</i>		
Pozicionálás	—	0.02
N_{pw} plexi-víz konverzió	0.20	—
Spektrofotométeres és térfogat mérés	0.35	0.61
G értékének meghatározása	0.6	—
ϵ meghatározása	0.2	—
Hőmérséklet korrekció	—	0.50
Négyzetes összeg	0.75	0.83
Kombinált standard bizonytalanság		1.12
Kiterjesztett bizonytalanság (k=2)		2.24

3. táblázat. A dozimetriai rendszer bizonytalansági vizsgálata.

dolgozása is lehetséges, mint amilyen a mikro-beam vagy FLASH technológia.

Tézisemben vizsgáltam az FBX típusú kémiai doziméter egyes tulajdonságait. A fő motiváció egy megfelelő dozimetriai módszer kidolgozása volt mely képes nagy dózisteljesítmény mellett is meg-

felelő pontossággal mérni.

Új tudományos eredmények

1. A PIC szimulációk alapján kimutattam, hogy a vizsgált lézeres elektron nyaláb képes nagy energiájú elektron nyaláb létrehozására (35.97 MeVV, 1 kHz ismétlési frekvencián).
2. Monte Carlo szimulációk alapján igazoltam, hogy az elérhető dózisteljesítmény elegendő sugárbiológiai és sugárterápiás alkalmazásokhoz (18 Gy).
3. Bizonyítottam, hogy a nagy ismétlési frekvenciának köszönhetően a dózisleadás nagy pontossággal végezhető (0.3%).
4. A gáz céltárgy paramétereinek megfelelő ellenőrzése mellett lehetséges a nyaláb energia illetve intenzitás modulálása.
5. Felvázoltam azokat a problémákat, melyek még megoldásra várnak a klinikai alkalmazások előtt.
6. Elvégeztem az FBX dozimetriai oldat teljes körű dozimetriai vizsgálatát.
7. A benzoésav koncentrációjának növelésével, illetve a xylenol orange utólagos hozzáadásával sikerült megnövelnem az oldat radiokémiai hozamát.
8. Elméleti megfontolásból kiindulva a dóziszválasz nemlineáris viselkedését a Morh só koncentrációjának növelésével értem el.
9. Adaptáltam a radiokémiai folyamatokat leíró modellt az oldat új összetételére.
10. A radiokémiai hozam meghatározásához referencia méréseket végeztem, melyhez egy speciális PMMA fantomot terveztem.
11. Létrehoztam egy standardizált mérési protokollt mely biztosítja a mérések megbízhatóságát és reprodukálhatóságát.