



**Célzott alfa-béta nukleáris terápiás beavatkozás  
tumoros betegségeknel**

**alfa ( $\alpha$ )-béta( $\beta$ ) „kés”  
(brachyterápia jellegű lokális nukleáris és  
intraoperatív technika)**



PR/B99SZM0615T0012MD004

Szacsky Mihály



Az alfa ( $\alpha$ ), béta ( $\beta$ ) kés olyan műtéti eszköz (szike, kés, spatula stb.), amelyet elsősorban onkológiai megbetegedéseknél alkalmazhatnak, és magába foglalja a mechanikai és a nukleáris terápiás lehetőségeket. Az eszköz felülete olyan radiokatív izotóppal van bevonva, amely előre számítható szöveti távolságon belül a műtéti eszköz „vágási-metszési” hatását megelőzi nagy energiájú  $\alpha$  és (vagy)  $\beta$  korpuszkuláris kinetikai hatást kiváltó részecskék behatolásával.

A választott radiokatív izotópok behatolási távolsága számítható  $\alpha$  részecskék (He magok) esetében 14  $\mu$ , míg  $\beta^-$  hatás esetében humán légyszövet esetében 4 mm távolságig.

Az  $\alpha$  és  $\beta$  eszközökben formai különbség csak kismértékben ábrázolódik. Az eszközök nukleáris hatása viszont jelenetős mértékben eltér.

**Az  $\alpha$  eszköz** esetében a választott radioaktív izotóp (mesterséges radioaktív elem) rendszáma ..., a leghosszabb felezési idejű  $\alpha$  bomló izotópja a ...-as ... év, míg a választott ...  $\alpha$  bomló izotópja ... év felezési idővel bír. A kilépő  $\alpha$  energia optimálisan 5,49 MeV, ami azt jelenti, hogy a He magok – 80–90% víztérrel számolva – humán légyszöveti részecskébe történő behatolási távolsága maximum 14 mikron. Az ismert és számított nagyenergiájú  $\alpha$  részecskék  $E_{kin}$  érték ismert matematikai számítása alapján  $1.5 \times 10^7$  m/s sebességgel lépnek ki a forrásból, ami kb. 10 000 km/h sebességet jelenthet. Ismerve a He magok tömegét és a sebességét, a sejtekbe történő behatolás determinisztikus sejtmembrán pusztulást (nekrotizálást) okoz. Az onkológiai sebészeti beavatkozás elsődleges célja, hogy a mutáns onkogén sejteket az esetlegesen kapcsolódó nodi-lymphoticus képletekkel együtt eltávolítsák a testből, lehetőleg úgy, hogy a keringésbe tumorsejt, massa ne kerüljön. A postoperatív szakaszban alkalmazott irradiációs kezeléseknél az a céljuk, hogy az esetlegesen még a szövetekben maradt tumorsejteket fotonos besugárással nekrotizálják, és hegszövetet hozzanak létre. Az  $\alpha$  intraoperatív eszköz lehetőséget ad arra, hogy a műtéti program idejében izolálja a tumoros területet, teljes mértékben elzárja mindazoktól a csatornáktól, amelyeken még szállíthatják a mutáns sejteket. Az  $\alpha$  műtéti eszköz egyesíti magában a mechanikai és a nukleáris terápiás eszközöket, úgy, hogy csak és kizárólagosan az érintett területen fejt ki hatását. Az  $\alpha$  eszközök  $40 \text{ MBq/cm}^2$  ... forrás esetében, 5,49 MeV/részecske esetében 14  $\mu\text{m}$  behatolási távolságon fejtik ki hatásukat. A számított elnyelt dózis a fenti szövetrétegben RBE-vel korrigálva 25.3 Gy/s-t képvisel. A tervezhető maximális szöveti dózis az un. D50 érték kétszerese (az érintett sejtek 50 %-át nekrotizáló dózis a brachyterápis



gyakorlatban), kb. 120 Gy. Ezeknek megfelelően 120 Gy eléréséhez szükséges **kontaktidő: 8 másodperc.**

A számítások és kísérletek bizonyították, hogy több négyzetcentiméteres 40 MBq/cm<sup>2</sup> aktivitású radioaktív, nem fedett kontaktizotóp hatásra, 14 µm távolságon belül, 8 sec kontaktidővel számolva ép sejtmembrán nem maradhat. Ez alapján a nukliddal bevont műtéti eszközök a közvetlen élő szervezetre nem sztochasztikus, hanem determinisztikus hatást gyakorolnak. Fizikai szempontból az „azonnali” hatás a vissza nem fordíthatóval azonos, tehát amikor egy golyó lefelé gördül egy lejtőn, a kiinduló pillanat már egyértelműen meghatározza a leérkezését, bármikor is következik az be, ha közben nem alkalmazunk más beavatkozást. A módszer esetében az ... izotóppal bevont műtéti eszközök 1 cm<sup>2</sup> 40 MBq aktivitás esetében azt jelenti, hogy a végig simított felület nekrotizálja, a keringést a szöveti struktúra belsejében megszünteti és életképtelenné teszi. (120Gy/8sec kontakt). A változatos eszközök kialakítása lehetőséget teremt arra, hogy a klf. méretű, kiterjedésű és vascularizált képletet az eszköz határán „életképtelenné” tegye. Nagyobb képlet esetében az eszköz mechanikus bevezetésével elkülönülő blokkokat lehet kialakítani, ezzel mintegy lehetőséget teremtve arra, hogy a β<sup>-</sup> műtéti eszköz irányítottan és számított távolságon belül determinisztikusan nekrotizálja a képletet.

Az α eszköz (kés, szike, trokár stb.) választott izotópja alfa bomlását γ fotonos sugárzás kíséri. A módszerben megfogalmazott eszköz használja az ... izotóp 59.5 keV γ sugárzását. A számítások alapján a felezési réteg vastagsága 27 mm. Az eszközök felületén csak meghatározottan, a műtétek programjainak megfelelően van felhordva a radioaktív izotóp. Ennek megfelelően viszonylagosan kollimálni lehet a γ sugárzást, azaz az irányát mérsékelt szórással meghatározott irányba lehet sugározni. Az ismert 59.5 keV energia értékű sugárzás – számítás alapján – az operátor kezénél (árnyékoló esetében), valamint a biztonsági és un. bevezetési fokozatnál kisebb mint 20 µ Sv/h. Ez azt jelenti, hogy az operátort, de magát a páciens sem érheti olyan foton sugárzás, ami kvantumbiológiai jelenséget – azaz – ionizációt hozhat létre. Az eszköz ... radioaktív izotóp sugárzása viszont elég jelet ad a lágygamma sugarakat (20-300 keV) érzékelő mátrix detektoroknak, gammakamerának. Ezt a jelenséget kihasználva az α eszköz (szike, kés stb.) fedett műtéteknél is jól vezérelhető és pozícionálható. Az alfa eszköz esetében azért került kiválasztásra a választott ... radiokatív izotóp, mert minden tulajdonságában ideális az onkológiai jellegű lokális mechanikai és nukleáris sebészet ellátására. Kivitelezhető az, hogy a nuklid tetszőleges sebészeti eszközön meghatározott ideig stabilan rögzüljön, így kontaktálisan érintkezzen az ellátásra szoruló képlettel, és gammasugárzása révén az eszköz vezérlését és irányítását fedett műtétek alatt is



lehetővé tegye. Az izotóp felezési ideje ... év,  $\alpha$  -energiája: 5.49 MeV/részecske,  $\gamma$  sugárzása 59.5 keV.

Az alfa intraoperatív műtéti eszközöknél természetesen szóba jöhet különleges más radioaktív izotópok alkalmazása is, amelyek  $\alpha$  kinetikus energiájukban különbözhetnek, mint pl. Pu 238, Ra 226, Po210, Pt19, Sm146, Gd 150,152, Bi210 stb.

### **$\beta$ lokális determinisztikus eszköz**

Az alfa részecskék kinetikus hatása csak akkor jöhet létre, ha az eszköz közvetlenül (kontaktálisan) érintkezik az érintett képlettel. Az alfa részecskék viszonylagosan nagy tömege és nagy „kilépési” sebessége azt eredményezi, hogy rövid távon belül lefékeződik a kilépő részecske (He mag), és energiája rövid távon belül elhal. Az alfa sugárzás karakterisztikája azt mutatja, hogy a számított távolságon belül (14  $\mu$ m) mindent mechanikusan szétzúz. A távolsági határon túl hirtelen veszít energiájából, és gyakorlatilag a behatolási távolságon túl az ép szöveti részekre nem hat. Példaként említhető, hogy a fotonos sugárzásra építő terápiák esetében a gamma és röntgensugárzás kölcsönhatásai az atomokkal kialakíthatnak fotoelektromos, Comptont, vagy párképződést.

A fotonos sugárzás esetében az ionizáló sugárzás hatására létrejövő direkt és indirekt hatásokat célszerű kiemelni. A DNS molekulák esetében az indirekt hatás az  $e^-$  fotonosugárzás hatására az oxigén egyvegyértékű reakciója során  $O_2(e^-) \rightarrow O_2^-(e^-) \rightarrow H_2O_2(e^-) \rightarrow OH$  folyamat jön létre. A direkt hatás esetében pl.  $\gamma$  foton  $e^-$  hatás 10 Å határon belül a DNS spirálját lehasíthatja. A fotonos sugárzás példájának említésénél fontos megjegyezni, hogy a gamma és röntgen fotonok ott adják le legnagyobb energiájukat, ahol az abszorpció a test sűrűségével találkozik. Téves eszmei megközelítés, hogy a fotonos sugárzást csak és kizárólagosan a célzott területre lehet „fókuszálni”. A gamma és röntgen fotonok nem fókuszálhatóak. A testbe történő behatolásnál adja le a legnagyobb energiát, a térben elhelyezkedő képlet direkt és indirekt hatása fotonenergiával számítható, de nem veszik figyelembe, hogy a gyengült foton nem képes a célterületre leadni minden energiáját, és gyengülve, de tovább halad a testen belül, és elnyelődik, vagy kilép a testből. A célzott vizsgálatok bizonyították, hogy az irradiációs terápiában részesített páciensek frontális besugárzása esetében a háti (dorsalis) oldalon is jól ábrázolódik a fotonnyalábok át- és kivetülése, illetve a kilépés helye. Példaként említhető, hogy a sugárzási energia átvitele során a primer részecske-energia a termodinamika 2. főtétele értelmében nem alakulhat át 100%-ban ionizációs energiává. Az adott sugárzási energia és



elnyelési viszonyok mellett mintegy 70%-a gerjesztésre, azaz fizikai értelemben termikus energiává konvertálódik. A „termikus hatás” nem azonos az orvosi értelemben vett „égési sérülés”-sel, ilyen sérülést a fizikai szempontból ionizációs hatás éppúgy eredményezhet, mint a gerjesztés. Maga az égési sérülés – mint sugárhatás – természetesen determinisztikus, tehát küszöbvel rendelkezik, míg a „termikus energia” növekedése dózistól természetesen független. A példát jól szemlélteti a gamma kések műtéti alkalmazásának technológiái.

A fedetten lévő, általában agyi képletek nekrotizálására gamma foton besugárzását alkalmazzák. Az ismert gamma kések közül alkalmaznak pl. Co 60 sugárforrást. A kialakított sugárforrásokat magukba foglaló fejbe (egyik típusnál) 214 forrást nyitnak meg egyszerre úgy, hogy a kollimáció fókusza a célterületen halad át. A Co 60  $\gamma$  energiája 1,17 ill. 1,33 MeV. A fotonos besugárzás ennek megfelelően egyszerre hoz létre sztochasztikus és determinisztikus hatást. A fotonos sugárzás hátránya, hogy az ép részek kímélete érdekében a determinisztikus hatást kifejtő energiát egyszerre nem lehet leadni, mivel az ép részek károsodása az átvétel miatt igen nagy kockázatot jelent. A radioterápiában egy időszak alatt ezért fotonos besugárzás esetében 2–2,5 Gy energiát adnak. A kezeléseket periodikusan ismétlik, és így érik el a terápia végére a 30–60 Gy értéket. Kvantumbiológiai számítások azt mutatják, hogy viszonylag kis dózisek okozta találatok 8  $\mu$ m sejtek esetében Co 60, gammafotonok esetében 0,3 mGy esetében 10 találat alatt, 3 mGy esetében 100 találat felett, 30 mGy esetében ezres nagyságrendet képvisel. Az elméleti számítás figyelembe veszi a LET értéket, és azt, hogy a példa statikus állapotra vezethető. A biológiai rendszerekben a sejtek mozgása rendkívül dinamikus, ezért a transzmissziós sugárterápiák hatása csak sztochasztikusan értékelhető. A Gamma kések esetében a valószínűsített necrotizált képletek hatását a kezelés után 2 hónappal tudják képalkotó diagnosztikával nyomon követni, értékelni. A gammakések esetében egy példa sem említi az ellenoldali fotonok kilépésének energialeadási problematikáját. A fotonos sugárzásoknál a dózistartományokat a biológiai rendszerekben abszorbeálódott dózisek expozíciós ideje szerint csoportosítják. Négy típus ismert: I. 10 Gy/xt, II. 10–20 Gy/xt, III. 20 Gy/xt amelyek acut dózisek felelnek meg (természetesen függ attól, hogy a test hány százalékában oszlik meg az elnyelt sugárzás), a IV. típus néhányszor 10 Gy/xt, ami akár lehet tartósan 1 cGy/d. Mindezek a példák azt mutatják, hogy a transzmissziós és radiogyógyszerek hatása kvantumbiológiai szempontból számos kérdést vet fel.

Az  $\alpha$  kés, szike egyben valósítja meg a klasszikus sebészeti eszközt és a nukleáris terápiát úgy, hogy csak a célterületeket éri a nukleáris (korpuszkuláris) kinetikai hatás. Az  $\alpha$  eszköz ennek megfelelően kisméretű tumorok teljes nekrotizálására, illetve térben meghatározható tumorok felszíni nekrotizálására (kérgesítésére) használható.



A  $\beta$  eszköz hatásmechanizmusát tekintve az  $\alpha$  eszközzel azonos biológiai hatást, azaz determinisztikus célzott behatolási mélységben történő nekrotizálást idéz elő. A  $\beta$  eszköz választott radioaktív izotópja egy kettős izotóp, ahol a ... radioaktív izotóp generátor funkciót tölt be, még a leányelem... radioaktív izotóp a nagy energiájú  $\beta^-$  energiát adja je. A ... izotóp természetes  $\beta^-$  energiája 546.8 keV, míg a ... radioaktív izotóp  $\beta^-$  energiája 2318.968 keV. Ismerve a béta sugárzás tulajdonságait és viselkedését az emberi szervezetben, a  $\beta^-$  eszköz kialakítása úgy történik, hogy lehetőség szerint kollimációt hozzon létre (irány béta sugárzás). A műtéti eszköz kialakítása úgy történik, hogy a képletbe történő bevezetésnél egy vékony rétegű tokozás a nagy energiát elnyeli. A tokozás (béta árnyékolás) elvétele esetében irányítottan plasztikusabb karakterisztikával a  $\beta^-$  abszorbeálódik .

### **A tudomány jelenlegi állása:**

Az onkológiai ellátásban jelenleg két fő nukleáris jellegű terápiás ellátást alkalmaznak. Ismert fotonos sugárzás pl. a Co 60 irradiációs sugárkezeléseknél a brachyterápia.

A perkután besugárzás mellett a sugárterapeuta számára a másik lehetőség az intracavitalis vagy interstitialis kezelés, amikor a sugárzó anyagot közvetlenül a tumorszövetbe helyezik. Ez a módszer az 1900-as évektől kezdve ismert volt a rádium alkalmazhatóvá válását követően. Előnye, hogy a tumorban a környező szövetekhez képest igen nagy dózis érhető el, a dózisesés meredek.

Régebben rádiummal és kobalttal végezték, ma inkább iridium izotóppal és speciális, a kezelőszemélyzet dózisterhelését csökkentő, ún. after loading készülékkel végzik. Bejuttathatunk radionuclidokat szolúció formájában a hasüregbe is, hogy az ascites kialakulását gátoljuk (arany 198, foszfor 32).

A pajzsmirigyrákok radiojód kezelése is a brachyterápia egyik formája. Egyre inkább terjedőben van a stroncium-izotóp terápia csontmetasztázisokban, és sok helyen használnak arany tűket a prosztatatumorok kezelésére. A brachyterápia ma is fejlődő ága az orvostudománynak, különösen a méhnyak, az endometrium és a szájüregi tumorok kezelésében van nagy hagyománya. Újabban oesophagus, prostata, szemdaganatok és – sztereotaktikus technikával – szolid agyi áttétek palliatív kezelésére is használják.

Az emlőtumorok sebészi ellátásának kevésbé radikális irányba való fejlődése, az emlőmegtartó műtéti technikák terjedése új teret nyitott a brachyterápiának a tumorágy tűzdelése, és ezáltal a lokálrecidívák számának csökkentése révén.



*A sugárkezelés célja* lehet egyrészt kuratív, másrészt palliatív.

*Kuratív* sugárkezelésről beszélünk, ha az elsődleges kezelés reális célja a daganatszövet teljes elpusztítása, mint például Hodgkin-kór, cervix rák, bőrrák stb. esetén.

*Palliatív* sugárkezelés esetén a daganat kiterjedése, elhelyezkedése, vagy sugártűrő képessége miatt csak a tünetek enyhítésére, a tumorvolumen csökkentésére lehet reális esély. A palliatív irradiáció jelentősége egyáltalán nem lebecsülendő, hiszen akár évekre is lényegesen javíthatja a beteg *életminőségét*. Csökkentheti a csont vagy viscerális metasztázis okozta fájdalmat, megakadályozhatja a fenyegető fraktúrát, vena cava superior szindrómában átmenetileg életmentő lehet.

### **Az irradiáció szerepe az egyes daganatfajták kezelésében**

*Fej-nyaki tumorok:* a kis kiterjedésű gége és szájüregi laphámrákok esetén a sugárkezelés ugyanolyan jó gyógyulási eredményeket hozhat, mint a műtéti megoldás, sokszor jobb kozmetikai eredménnyel, vagy lehetővé teszi a gége megtartását is. A kiterjedtebb, de operabilis rákok műtétjét követően minden esetben indokolt az irradiáció, mert igen magas a recidiva arány, és ezek a daganattípusok kemoterápiával csak kevésbé befolyásolhatók. Miután ezek a tumorok csak korai stádiumban kezelhetők jó eséllyel, különösen fontos a korai felismerés.

*Bőrdaganatok:* az utóbbi évtizedben a bőrrákok egyre gyakoribb előfordulását tapasztalhatjuk, amit elsősorban a fokozódó napsugárzásnak tulajdonítanak. A basalsejtes és a planocelluláris bőrrákok műtéttel általában jól gyógyíthatók, de ha az anatómiai elhelyezkedés nem teszi ezt lehetővé, vagy a kimetszés nem az épben történik, szükség van az irradiációra, amit általában lágy röntgensugárzás formájában végeznek. Habár legtöbbször a bőrön fordul elő, mégsem bőrdaganat a melanoma malignum, mely a melanocytaból keletkezik, és kifejlődhet a szemben, légzőtraktusban, gastroenterálisan, vagy a genitourinális szervekben. Csak kissé érzékeny a sugárkezelésre, de a nyirokcsomó disszekció helye vagy a metasztázisok palliatív irradiációja indokolt lehet.

*Tüdőtumorok:* Az összes tüdőrákos betegeknek sajnos csak néhány százaléka gyógyul meg. A nem operabilis tumoroknál a sugárkezelés csak palliatív lehet. Más elbírálás alá esik a mikrocelluláris tüdőrák, melynek sejtjei igen sugárérzékenyek, és az irradiáció és kemoterápia kombinált alkalmazásával jó effektus érhető el. Az endobronchialis tumoroknál a lumenbe időlegesen behelyezett sugárforrás segítségével átmeneti atelectasia csökkenés érhető el.



*Az emésztőtraktus daganatainak* gyógyítása elsősorban sebészi. A nyelőcső daganatok postoperatív és palliatív is besugarazandók. Endoszkópos brachyterápiával jó átmeneti tumorregresszió érhető el.

A colorectalis tumorok postoperatív irradiációja leginkább pozitív nyirokcsomó vagy a környező zsírszövet infiltrációja esetén indokolt, és csökkenti a helyi kiújulások számát, valamint megnyújtja a tünetmentes időszakot. A rectum tumorok esetén általánosan elfogadott a műtét előtti, preoperatív irradiáció, mely szignifikánsan javítja a túlélést. Az anális carcinoma eltérő szövettani szerkezete és biológiai viselkedése miatt teljes dózisu besugárzást igényel.

*Emlőrák:* A leggyakoribb női daganatos betegség mortalitása az utóbbi években a korszerű, új kemo- és hormonterápiás szerek alkalmazása ellenére alig csökkent. Bebizonyosodott azonban, hogy a kevésbé radikális, szervmegtartó, „organ sparing” műtéti eljárások modern sugárterápiával kiegészítve ugyanolyan gyógyulási eredményeket biztosítanak, mint a mastectomia. Az emlő és a hozzá tartozó nyirokrégiók percután irradiációja, valamint a kiegészítő brachyterápia jó kozmetikai eredménnyel is 15–20 %-kal csökkenti a helyi kiújulások számát.

*A női nemi szervek tumorainak* kezelésében az irradiáció igen nagy szerephez jut. Az Ia-tól IIb stádiumig terjedő nagyságú méhnyakrákok kombinált, műtéti és sugárkezelésével 50–98 %-os 5 éves tünetmentesség érhető el. Az inoperabilis collumcarcinoma is jól kezelhető egyedüli, definitív sugárkezeléssel. A méhtestdaganatok minden esetben praeoperatív besugarazandók ún. after loading technikával, majd a műtéti preparátumban fellelhető mélységi infiltráció fokától függően állítható fel a további sugárterápiás terv. Az ovariumtumorok elsősorban kemoterápiára valók, de a kemorezisztens, vagy a maradék tumorok irradiációja indokolt. A vulva és a vaginatumorok igen ritkák, postoperatív vagy definitív sugárkezelésük indokolt.

*Idegrendszeri daganatok:* Az agytumorok elsődleges ellátása sebészi, melyet követhet az irradiáció sugárérzékeny tumorok esetén a recidiva kialakulásának megakadályozása céljából. Az inoperabilis szolid tumorok, vagy egyedüli metasztázisok nagy pontosságú sztereotaktikus sugárkezelése (gamma-knife) jó palliatív effektust eredményezhet. Az agytumorok sugárérzékenysége igen széles skálán mozog, míg pl. a medulloblastoma nagyon érzékeny, addig a jól differenciált gliómák rezisztensek. A gerincvelő daganatainál a sugárkezelés célja a kompressziós tünetek csökkentése. Az agyalapi mirigy hormontermelő adenomái jól gyógyíthatók besugárzással, míg műtét szempontjából nehezen hozzáférhetők.

*Urológiai tumorok:* A veseparenchymából és a vizeletelvezető apparatus urotheliumából kiinduló daganatok közepes sugárérzékenységet mutatnak. Az





irradiáció nagy jelentőségű lehet azért, hogy elkerülhetővé váljék a radikális cystectomy.

A posztoperatív és műtét nélküli sugárkezelés is javítja a túlélési eredményeket. A prosztaták elsősorban hormonálisan kezelendők, de nem reagáló esetekben, vagy vizeletvezetési zavart okozó carcinoma esetén az irradiáció sikeres lehet. A mai modern, többmezős vagy forgó besugárzási technikák révén a környező szervek (rectum, hólyag) dózisterhelése a minimálisra csökkenthető.

A sugárkezelés eredményessége a műtéti megoldásával vetekszik. A hererákok egy része a rendkívül sugárérzékeny daganatok közé tartozik. Az ún. tiszta seminoma esetén viszonylag alacsony dózissal még a metasztatizáló esetekben is magas százalékban érhető el gyógyulás. A sugárkezelés és a kemoterápia együttes alkalmazásával az előrehaladott heredaganatok is gyógyíthatóvá váltak.

*A nyirokrendszer daganatai:* a nyirokszövet rendkívül sugárérzékeny, de miután az emberi test csaknem minden régiójában megtalálható, sikeres kezelését csak a modern, ultrafeszültségű sugárforrások, és a nagymezős, ún. total nodal technika bevezetése tette lehetővé. Hodgkin-lymphoma esetén a betegség első és második stádiumában, amikor a megbetegedett nyirokcsomók csak supra- vagy csak infraphrenikusan vannak jelen, és nincs szervi érintettség, a sugárkezeléssel közel 100 %-os gyógyulás érhető el. A Hodgkin kór előrehaladottabb eseteiben és a non-Hodgkin lymphomák kezelésében a sugárzás és a kemoterápia kiegészítik egymást. Hodgkin kórnál a szomszédos nyirokrégió is mindig kezelendő (extended-field). Non-Hodgkin lymphoma esetén, az ún. involved-field elv alapján, az érintett nyirokrégiót, vagy a lymphomás szervet irradiáljuk. A lymphoid leukémiák esetén akár a megnagyobbodott nyirokcsomók, akár a lép sugárkezelése is indokolt lehet, és beépíthető a kezelési stratégiába. A myeloma a plazmasejtek tumora csaknem mindig disszeminált formában jelentkezik. Nagy fokban radioszenzitív tumor, ezért vannak próbálkozások fél-test és egész-test besugárzásokkal is. Az irradiáció elsődleges célja a fájdalmas vagy fracturával fenyegető csontléziók ellátása.”

#### **A lokális intraoperatív és nukleáris kezelés elmélete:**

Az ismertetett brachyterápiás lehetőségeket jelentős mértékben lehet bővíteni olyan nukleáris és műtéttechnikával, amelyek célzottan 2 mikrontól 14 mm-ig csak a képlet határáig terjedő, nagy energiájú determinisztikus nekrotizáló folyamatot biztosít. A nekrotizált képlet a műtét során teljes mértékben vagy részben eltávolítható. A tervezett program kvantumbiológiai és dozimetriai számítások alapján azt mutatja, hogy a választott nuklidok meghatározott távolságig 5-6 sec alatt 60Gy dózist



adhatnak le, miközben a környezeti sejtek sugárterhelése „0”. A módosított brachyterápiás eljárás az operátor és a páciens összdózis terhelését nem növeli. A módosított brachyterápia alapvető lényege, hogy az általában stochasztikus fotonos sugárzás helyett korpuszkuláris determinisztikus (nekrotizáló, a sejtek membránjainak elpusztítása révén) hatást fejt ki. A módosított brachyterápia egyaránt alkalmazható nyitott intraoperatív eseteknél, és fedetten, pl. laparoskopos, intersticiális esetekben is.

### **$\alpha$ brachyterápiás orvostechnikai eszköz.**

A diagnosztizált daganatos megbetegedések esetében a szövettan elkülöníti a jó- és rosszindulatú tumorokat. Benignus tumoros esetekben az elváltozás méretétől, helyétől, valamint az adott képlet egyedi tulajdonságaitól függően lehet dönteni az invazív beavatkozás szükségességéről. Inoperábilisnek tekinthető az az előrehaladott állapot, amikor a műtéti beavatkozástól semmilyen eredmény nem várható, a páciensre nézve a műtét is közvetlen kockázatot jelent. A rosszindulatú daganatos megbetegedések ellátása és kezelése a jelenlegi gyakorlatot figyelembe véve három fő kezelésre terjedhet ki. Időben felismert „szervspecifikus” daganatok sebészeti eltávolítása jelentheti a gyógyulás első lépését. A sebészeti beavatkozást megelőzheti néhány esetben, pl. nőgyógyászati brachyterápiás beavatkozásoknál, speciális nukleáris kezelés. Néhány onkológiai megbetegedésben a szisztémás érintettség miatt nincs operálható képlet (pl. leukaemiák, lymphomák). Szinte minden rosszindulatú daganat kezelésénél választani lehet kemoterápiás kezelést. Az onkológiai ellátásra jellemző, hogy a daganat típusának, méretének megfelelően kombinált gyógyszeres, illetve megfelelő sorrendiségben alkalmazott választott egyéb kezelés együttes hatásával lehet az optimális terápiás célt elérni. A sebészeti beavatkozást megelőzve, illetve azt követően az onkoradiológiai kezelések hatása képes nagyban elősegíteni a gyógyulási folyamatot.

Terápiás célból transzmissziós eljárással általában tumoros megbetegedés estében célzottan 20-60 Gy foton besugárzást alkalmaznak. Minden ember folyamatos és szakadatlan sugárzásban él. A belső sugárzásunkat az élő szervezetben található természetes radioizotópok alkotják, pl. a Kálium 40-Radiokarbon (C-14), Trícium (H3), Rubídium (Rb87), de nem felejtethjük ki a Radont sem. A természetben zajló külső nukleáris folyamatok, mint háttérsugárzás érnek bennünket, ami egészségünkben kimutatható károsodást nem idéz elő. Magyarországon ennek átlagos, éves összdózisa 2,5 mSv. Az ismert adatokat figyelembe véve ennek a sugárterhelésnek az orvosi diagnosztikából és sugárterápiás kezelésből származó hányada kb. 20 %. Ez átlagolt statisztikai szám. Természetesen évente több röntgen, CT, szcintigráfias vizsgálat, irradiatio után az átlag statisztikát felborító évi összdózist (túldozírozást) tapasztalhatunk.



Néhány tumoros megbetegedés kezelésénél sajátos sugárterápiát alkalmaznak. A brachyterápiás, intersticiális nukleáris kezeléseknél a befűzött drain-be meghatározott radioizotópot juttatnak, és meghatározott időszakon keresztül fotonos vagy  $\beta$  sugárzásnak teszik ki az érintett területet, ezzel igyekeznek korlátozni a sugárzások esetleges károsító hatásait. Ismert alkalmazott izotópok pl. az Ir 194 vagy Cs 134. Az idegsebészet és bizonyos szemtumorerő esetében az Y 90  $\beta^-$  2,25 MeV energiáját használják ki. Ezeknél az alkalmazott izotópoknál a fajlagos aktivitás alacsony. Minden leírt és jelenleg alkalmazott nukleáris terápiás ellátás célja egy olyan folyamat elindítása, amit csak sztochasztikus élettani folyamatként foghatunk fel.

**Az  $\alpha$  (radioaktív orvostechnikai eszköz)** alkalmazhatósága akkor vetődött fel, amikor a multiképződés komplexitása érdekében olyan radioizotóp kiválasztására került sor, amelynek rendkívül kedvező, stabil  $\gamma$ -sugárzása van. Az emlőtumorerő célzott vizsgálatánál merült fel, hogy az infraemissziót célszerű kiegészíteni kis energiájú transzmissziós  $\gamma$  CT eljárással. A transzmissziós és az emissziós hatások együttes előnyeként felmerült, hogy a hisztológiai vizsgálatokhoz szükséges mintavételezések esetében a mintavevő eszköz felülete is sugározzon lágy gamma tartományon belül. Ezzel mintegy körbejárható a vizsgált képlet, és az eszköz képes önmagát pozícionálni. Mivel a választott nuklid elsősorban nagy energiájú  $\alpha$  bomló, itt szembesültünk azzal a ténnyel, hogy az onkoradiológiai diagnosztika és terápia elsősorban a fotonos sugárzásra építi hatásmechanizmusát. Az brachyterápiában alkalmazott  $\beta$  sugárzás is ún. sztochasztikus hatásokra épít. A nagy energiájú korpuszkuláris sugárzások determinisztikus hatását ezidáig nem, vagy csak másodlagosan használták ki.

Ahhoz hogy az  $\alpha$ -eszköz összetett hatásmechanizmusát értelmezni tudjuk, meg kell ismernünk a radioizotópok  $\alpha$  „sugárzását”. Az  $\alpha$  bomló radioizotópokat az ólomnál nagyobb rendszámú elemek között találhatjuk meg. Az alfa részecske 2 protonból és 2 neutronból áll, tehát hélium atommag. Az  $\alpha$  bomlás során a mag rendszáma 2-vel, a tömegszáma 4-gyel csökken.

Az adott radioizotópból az  $\alpha$  részecskék nagy kinetikus energiával (4-6 MeV) lépnek ki. A nagy energia ellenére hatótávolságuk viszonylag kicsi. Normál levegőben néhány cm távolságra jutnak, vízben, élő szervezetben néhány 10–14  $\mu\text{m}$  távolságra hatolnak el. Minden  $\alpha$  bomló izotópnak meghatározott energiája és hatótávolsága van.

A módosított brachyterápiás eszköz ötvözi a hagyományos sebészeti műszert és a nukleáris terápiát biztosító eszközt, azzal a tulajdonsággal jellemezve, hogy a lágy



kis energiájú  $\gamma$  sugárzásával képes az eszköz önmagát pozícionálni akár fedett műtétek esetében is .

A módosított brachyterápiás műtéti eszköz választott radioizotópja az .... A felvitt izotóp akkor fejt ki determinisztikus hatását meghatározott távolságon belül, ha az aktivitása  $40 \text{ MBq/cm}^2$ . Az  $\alpha$  eszköz ebben az esetben a mechanikus (pl. metszés) hatáson túl kb. 4–28 vagy 3–14  $\mu\text{m}$  távolságra rendkívül nagy kinetikus energiát közöl. Ez számítások alapján  $10 \text{ Gy/sec}$  dózis. Az  $\alpha$  sugárzás energia karakterisztikája a legnagyobb hatótávolság határán meredeken zuhan, ami azt eredményezi, hogy az eszközt igen precíz mikrosebészeti beavatkozásokra is használni lehet. Elméletileg akár egyetlen sejtre is koncentrálhatjuk az  $\alpha$  kinetikus energiát.

Az  $\alpha$  eszköz (eszközök) használatával előre meghatározott távolságon belül minden sejtet akár külön-külön nekrotizálni lehet úgy, hogy az ép területek semmilyen másodlagos sugárterhelésnek nincsenek kitéve. A kés közben a mechanikai feladatát is képes elvégezni, úgy, hogy az  $\alpha$  energia megelőzi a kés mechanikai hatását, ezzel előkészíti a célterületet. Hatása kissé hasonlít a fókuszált lézerekéhez, vagy a kauterhez, de az abszorpciós hőhatás nem éri el a víz forráspontját, sőt, számítások alapján, a közvetlen környezetben belül az  $1 \text{ }^\circ\text{C}$  értéket sem lépi át. Így nagyobb képletek esetében a gőzhatás okozta „képletrobbanásokat” meg lehet akadályozni. Durva példával azt is lehet mondani, hogy az  $\alpha$  kés egy olyan mechanikai műtéti eszköz, amelyik az éllel történő metszés energiáját egy  $1,6 \text{ M/sec/cm}^2$  számú részecske kinetikus energiájával egészíti ki, amelyek folyamatosan bombázzák az adott 3–14  $\mu\text{m}$  vastagságú teret a kés éle előtt. Ebben a távolságban, az adott kinetikus energiát figyelembe véve, sejt nem marad életben. Előkísérletek alapján ezzel a technikával elméletileg ezeknél a műtéttípusoknál a „vértelen” ellátást is biztosítani lehet.

Potenciálisan a radioaktív  $\alpha$  eszközök, és egyéb nukleáris műtéti eszközök változatos instrumentáriumát lehet elkészíteni. Célszerű lapka, kés, trokár, hengeres test (Kischner dót jellegű), hegyben, nyársban végződő, fókuszált kanál, menetes csavar formátumú eszközöket készíteni. Más és más eszközre van szükség pl. egy nagy felület „kérgesítésére”, vagy egy fészekben lévő gömb jellegű tumoros képletbe való behatolásnál. Az első esetben a lapka jelleg, míg a másodiknál a nagy fajlagos felület, pl. a facsavarhoz hasonlító „lágyrész  $\alpha$  csavar” alkalmazása vezethet célra.

Az  $\alpha$  kés alkalmazása akkor vezethet célra, ha az ellátásra szánt képlet jól lokalizálható, diffúzan nem terjed szét. Előzetes számítások szerint a becsült sejtszám 70%-ot képes lehet életképtelené tenni. A kiemelésre szánt tumorok esetében a „kérgesítésnek” az a célja, hogy a képlet minden betáplálása heges felülete alkosson, és ezzel a kiemelés vértelen módja valósítható meg.



Számos hatás felsorolható, ami az  $\alpha$  kés használhatóságát erősíti. Megemlíthető pl. az is, hogy egy nyitott, vagy fedett sebészeti ellátással egyidőben biztosítani lehet pl. az onkoradiológiai utókezeléseket úgy, hogy az ép anatómiai régiók érintetlenek maradnak, ezzel nem romboljuk a páciens immun-, hormon-, vérképzési stb. háztartását.

Az  $\alpha$  műtéti eszközök alkalmazása azért is fontos lehet, mert kizárólag csak a patológiás területek ellátását szolgálják. Nagyobb tumoros képletek esetében az  $\alpha$  intraoperatív eszköz feladata az, hogy előkészítse és kockázatmentessé tegye a  $\beta$  eszközök alkalmazását. Több centiméteres tumorok esetében az  $\alpha$  sugárzás kinetikus hatása kétoldali bevonat esetében is jószerivel csak 28  $\mu\text{m}$  sávban fejt ki hatását.

**Összefoglaló:** Az  $\alpha$  kinetikus hatásra épülő módosított brachyterápiás nukleáris eszköz alapja lehet bármilyen sebészeten alkalmazott, műtőkés, trokár, tenotom, catlin jellegű kétélű, Perthes féle árszerű eszköz, Volkmann féle kanál típusok, Lambotte féle lapos hajlított eszköz, Stille féle „véső” profil, Balock-horog stb. valamint egyedi tervezésű eszköz is. A műtételnél használt eszközök felszínére felhordott ... radioaktív izotóp nagy aktivitású 40 MBq/cm<sup>2</sup>, nagy energiájú 5,2 MeV  $\alpha$  bomló radioizotóp. A nuklid kis energiájú  $\gamma$  fotonokat is (59,6 Kev) emittál, ami a felhordott felületről sugároz. Az eszközök kettős tokba helyezhetők. A tároló tokozatból kivéve a védőtokozat feladata, hogy a bevezetés folyamán az ép lágyrészek védelmét biztosítsa, ezzel mintegy „leárnyékolja” a folyamatosan kilépő korpuzkuláris részecskéket (He magok). A célképletnél a védőtokozat visszahúzásával az eszköz 4, max 14  $\mu\text{m}$  távolságban kinetikus energiájánál fogva teljes sejtpusztítást végez. A jelzett távolságokon belül (H<sub>2</sub>O, C és N –re számolva) a leadott 10 Gy/sec energia teljes hegesedést és necrotizált képleteket produkál. A lágyrész képletek „betáplálásának” útjait is képes elhegesíteni. A  $\alpha$ - eszközzel hagyományos műtéttechnika is végezhető, azzal a többletlehetőséggel, hogy a metszést a  $\alpha$  részecskék mindig 3-14  $\mu\text{m}$  távolsággal megelőzik (előmetszést végeznek úgy, hogy minden biológiai folyamatot azonnal megszüntetnek). A választott radioizotóp  $\alpha$  bomló, de rendelkezik kis energiájú  $\gamma$  sugárzással. Ennek sugárzási hatása elhanyagolható, ionizációt és sztochasztikus hatást nem gyakorol a környezetre, viszont megfelelő  $\gamma$  detektorral folyamatosan nyomon lehet követni az eszköz térbeli helyzetét.



### **$\beta$ módosított brachyterápiás eszköz:**

Az onkológiai kezeléseknél, a nem fotonos onkoterápiáknál ritka esetekben  $\beta$  bomló radioizotópokat alkalmaztak. Az elv az volt, hogy alacsony aktivitású, csak  $\beta$  bomló izotópot vékonyfalú tokba helyezik el, azt beépítik pl. az agy fehérállományában kialakult tumor centrális területére, és azt a felezési idő ismerete alapján bent hagyják. A  $\beta$  sugárzás korpuzkuláris energiájával fékezik a sejtek szaporodását.

A  $\beta$  bomlásnál tudni kell, hogy létezik (-) és (+) bomlás. A (-) bomlásnál elektron a (+) bomlásnál pozitron hagyja el a magot. Ennek megfelelően az atommagban végbemenő belső folyamat során egy neutron egy protonná és egy elektronná, illetve egy proton egy neutronná és pozitronná alakul át (Adott izotóp  $\beta$  sugárzás energia eloszlása folytonos.) Az izotóptáblázatokból a  $\beta$ - sugárzásra a maximális energiát ( $E_{\max}$ ) adják meg. A  $\beta$  bomló izotópok relatív intenzitása és energiakarakterisztikája az  $\alpha$ -hoz képest más képet mutat. Az energiavesztés nem mutat éles törést, hanem exponenciálisan gyengülő energiaértéket mutat. Azok az izotópok, amelyek  $\beta^-$  bomlásúak, és a humán terápiában szóba jöhetnek, 0,155 és 2,29 MeV maximum részecske energiával rendelkeznek.

A nagy energiájú részecskék pl. lágyszöveti közegben való áthaladás közben különböző kölcsönhatások révén fékeződnek le. A kölcsönhatások a következők lehetnek:

- a) ionizáció
- b) atomok, molekulák gerjesztése
- c) elektromágneses sugárzás keletkezése (fékezési RTG, ill. Cserenkov)
- d) magreakció

A fajlagos energiaátadás a részecske egységnyi úthosszán leadott energia, amit LET-nek neveznek (linear energy transfer). A lineáris ionsűrűség számításával a hatótávolság ( $R_{\max}$ ) is kiszámítható. Az  $R_{\max}$  tehát az a távolság, amit a részecske teljes lefékeződéséig az adott közegben megtesz.  $\beta$  sugárzás esetében az emberi testben ez néhány mm nagyságrendű távolságot jelent.

A  $\beta$  intraoperatív eszköz alkalmazása azért célszerű, mert kiegészíti az  $\alpha$ -kés kinetikus hatását, terjedési távolsága sokszorososa az  $\alpha$  részecskéknek, pontosan tervezhető a hatótávolsága, megbízható korpuzkuláris hatást produkál. Az alkalmazott  $\beta$ -terápiás eszközök sztochasztikus hatásától eltérően determinisztikus kinetikus hatást képes produkálni.

A  $\beta$  sebészeti eszközök profilja változatos formát mutathat. A hengeres, gömb alakok, a homorú és domború felületekkel a  $\beta$  sugárzás energiaterjedését



határozhatjuk meg. A  $\beta$  energiával történő műtéteknél tervezhetők a kintről-befelé és a belülről-kifelé történő energia-leadások. Optimálisan a bentről kifelé ható  $\beta$  energiák esetében megfontolás tárgyát képezheti az  $\alpha$  eszközzel történő felületi nekrotizálás (kérgesítés).

A választott ...  $\beta$  bomló radioizotóp aktivitását  $1 \text{ GBq/cm}^2$  értékre kell beállítani, amely segítségével  $1 \text{ Gy/sec}$  dózist lehet biztosítani megfelelő kollimációval. A nekrotizáló távolság számítható (3–4 mm), kétoldali vagy „gömb” tokozat esetében 6-8 mm távolsáig terjed a determinisztikus hatás.

Nagyméretű tumorok esetében az  $\alpha$ - és a  $\beta$ -intraoperatív eszközökkel a tumor állományát elméletileg  $3/4$  környéki, esetenként azt meghaladó mértékben is nekrotizálni lehet. Az  $1/4$  környéki bizonytalanság azoknál az eseteknél lehet, ahol a tumorhoz közvetlenül tapadó létfontosságú képletek megkímélése érdekében biztonsági zónát kell hagyni. A módosított brachyterápiás  $\alpha$ - $\beta$  eszközök mikrosebészeti alkalmazásra is felhasználhatók. A jelzett létfontosságú szervekhez közeli sejtek "Brachyterápiás mikrosebészeti" nekrotizálása is jó eredménnyel végezhető. Az ily módon megoperált képletek a lehetőségeknek megfelelően – mint hegképletek – a műtét végeztével bent hagyhatók illetve eltávolíthatók.

### **Összefoglaló:**

A nagyenergiájú  $\beta$  intraoperatív eszköz az  $\alpha$ -módosított brachyterápiás intraoperatív eszköz kiegészítő egysége. A radioizotópok használatát az  $\alpha$  és a  $\beta$  korpuszkuláris sugárzások kinetikai hatásának alkalmazásával lehet teljessé tenni. A  $\beta$  eszközt akkor ajánlatos használni, amikor az ellátásra szoruló képlet több centiméteres méretű. A  $\beta$  (-) elektron vagy (+) pozitron nagyobb távolságra képes behatolni az emberi sejtek, szövetek közé. Ez a távolság számítható, változtatható, de megállapítható az, hogy  $1 \text{ GBq/cm}^2$  aktivitású, kettős  $\beta$  energiával rendelkező (választott) nuklid esetében  $1 \text{ Gy/sec}$  energiát képes leadni maximum 3–8 mm-es távolságra. Ez azt jelenti, hogy a  $\beta$  intraoperatív eszköz egy oldalon maximum 4 mm-re képes „megelőzni” a mechanikai hatást. A választott nuklid az orvosi gyakorlatban sem ismeretlen izotóp. A ... radioaktív izotóp folyamatos bomlása során csak  $\beta$  bomló. Az energiája 2,25 MeV-100 %.

A  $\beta$  eszközök a kollimátorok segítségével csak egyfelé sugároznak. Itt vetődött fel, hogy az  $\alpha$  és a  $\beta$  nuklidok ötvözésével bizonyos tumoros megbetegedések esetében kettős korpuszkuláris hatással operáló eszközt lehet kifejleszteni. A kombinált eszközöknek nagy jelentőséget lehet tulajdonítani, igaz, hogy azt mindig típusos elváltozások ellátására kell tervezni.

Megjegyzések:



Az  $\alpha$  és  $\beta$  intraoperatív műszerek biztonsági rendszereinek használatával a páciens sugárterhelése minimálisan csökkenthető. Az operátor terhelése a háttér sugárzásával közel azonos mértékű.

A tervezett műtételnél (a képlet nagyságát figyelembe véve) a feltárás előtt szükséges az  $\alpha$  és a  $\beta$  módosított brachyterápiás eszköz használatát meghatározni. Fedett műtétek esetében a kombinált módszer egyszerűen használható. A feltárt képlet látható felszínét az  $\alpha$  eszköz nagy fajlagos felületével célszerű nekrotizálni „kérgesíteni”. A nagy fajlagos felszín és a nagy aktivitás a capillarissokat is nekrotizálja (ezzel a műtéti terület vérzékenysége is csökkenthető). A szike jellegű  $\alpha$  eszközzel a képletet „kamra jellegűen” is képes lezárni, és „cellákká” átalakítani. A cellák közti ép tumorsejteket a nagy aktivitású speciális  $\beta$  kollimált sugárával mért és számított távolságra nagy pontossággal lehet rövid idő alatt nekrotizálni. A tokozott eszköznél a kollimáció változtatható. A  $\beta$  behatolási távolsága a zárófoliák alkalmazásával szabályozható.

## Szakirodalom (válogatás)

- Györgyi, Krasznai: Orvosi izotóptechnika, Medicina 1985
- Vincze János: Biofizika sorozat 1-36 kötet. ISBN-963 206 399 6 NDP kiadó.
- Köteles György: Sugár-egészségtan, Medicina 2002
- Hasnain.S: The effects of lead- resistant Pseudomonads ont he growth of Tricium aestivum seedlings under lead stress , Environ 1993
- W.J. Price: Atomabszorpciós spektrometria, Műszaki 1977
- Melnik M, Van Lier: Analyses of Structural Data of Technetium Compounds, Coordination Chemistry Reviews 1987
- Griffiths-Thomas: Fizikai kémiai számítások, Műszaki 1979
- Aleksander Sieron: Mágneses terek alkalmazása az orvostudományban, ISBN 83-88778-25-0
- Péter Mózes: Radiológia, Medicina 1998
- Martin, Harbison: Anintroduction to radiation protection.Third editon Chapman and Hall, 1986
- Hoefnagel C.A: Radionuclide Therapy Revisted : Nuklear Medicine, 1991
- Molnár Péter: CT és MR metszeti anatómia, Medition 2003





- Ratkóczy Nándor: Radiológia, Medicina 1959
- Szilvási István: A nukleáris medicina tankönyve, B+V kiad.2002
- Nagy Lajos: Radiokémia és izotóptechnika, Tankönyv k. 1970
- Benninghoven, Rüdenauer, Werner: Secondary ion Mass Spectrometry,  
John Wiley-Sons 1987
- Köves, Péley: Intraoperatív izotópdiaosztika a daganatsebészetben, Springer  
2003
- Erwin Schrödinger: A hullámmechanika alapgondolata. Nobel 1933.
- Moulder, J.F, Stickle, Sobol, Bomben: Handbook of X-ray Photoelectron,  
Spectroscopy, Perkin-Elmer Corporation 1992
- K.N. Muhin: Magfizika, Műszaki 1975
- Haws, Hill, Mowthorpe: A protonmágneses magrezonanciaspektrumok  
értékelése. Műszaki 1973
- Kroó, Quittner: Radiatív izotópok gyakorlati alkalmazása, Gondolat 1969
- Környei József: A nukleáris medicina fizikai, kémiai alapjai, Kossuth Egyetemi  
Kiadó 1997
- Pais István: A mikroelemek jelentősége az életben, Mezőgazda 1999
- Mátay, Zombory: A rádiófrekvenciás sugárzás élettani hatásai és orvosi biológiai  
alkalmazásai, Műegyetemi K. 2000
- Kiss, Vértes: Magkémia, Akadémia 1979