Медицинские ускорители

Anna Vnuchenko (CERN, BE-ABP)

Ukrainian Teacher Programme 26/01/2022

Введение

- **Обзор существующих ускорителей**
- **Методы лечения рака**
- **Основные типы медицинских ускорителей**
  - Линейные ускорители
  - Циклические ускорители
- **Существующие протонные центры**
- **Перспективные направления и будущие проекты**

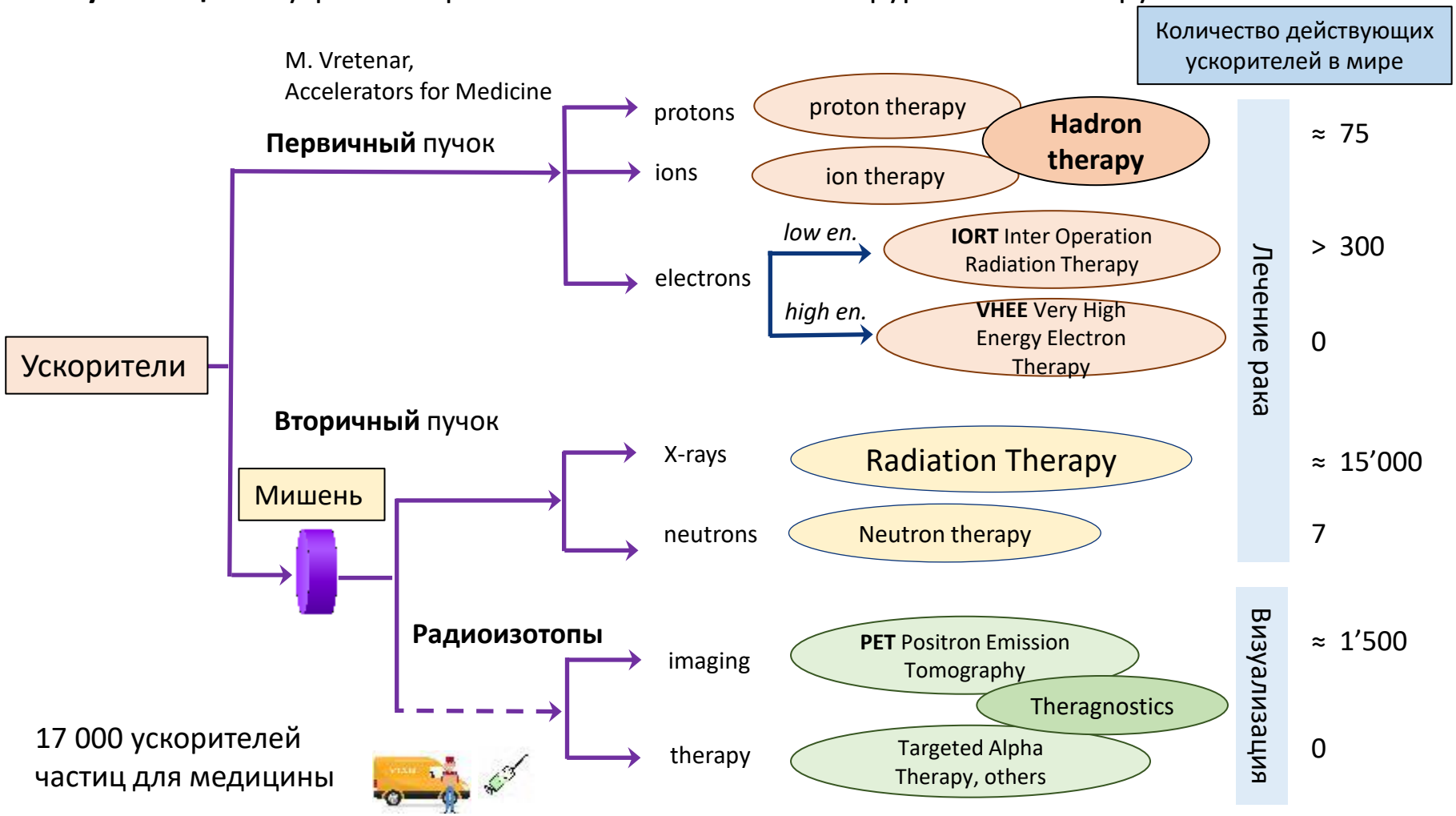
Существующие ускорители

В мире существует более 40 000 ускорителей частиц.

Исследования		**6%**
	Физика частиц	0,5%
	Ядерная физика, твердое тело, материалы	0,2 а 0,9%
	биология	5%
Медицинские приложения		**35%**
	Диагностика / лечение рентгеном или электронами	33%
	Производство радиоизотопов	2%
	Протонная и ионная обработка	0,1%
Промышленные применения		**60%**
	Ионная имплантация	34%
	Резка и электронная сварка	16%
	Полимеризация, ...	7%
	Нейтронное лечение	3.5%
	Неразрушающие испытания	2,3%

Ускорители для медицины

Медицинские ускорители - это способ **бескровной хирургии** для лечения заболеваний и **визуализации** внутренних органов без использования хирургических инструментов.

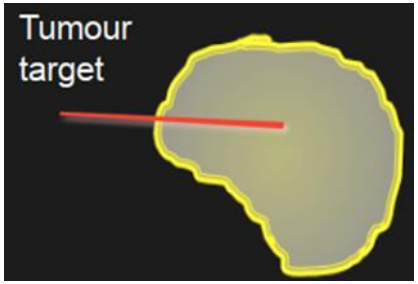


- Ускорители являются источниками как пучков первичных ускоренных заряженных частиц, так и пучков вторичных частиц, получаемых при взаимодействии первичных частиц с веществом.

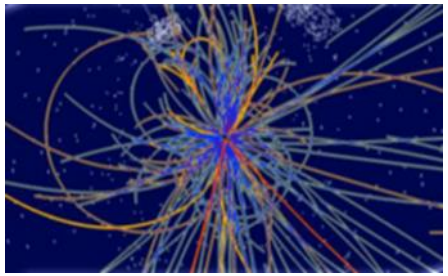
Трансфер технологий

Ускорение пучков частиц

Адронная терапия



Детекторы частиц



Медицинская визуализация

Крупномасштабные вычисления (Grid)

Вычисления для управления и анализа медицинских данных

Медицинские ускорители в ЦЕРНе - PIMMS

- **ЦЕРН** имеет многолетний вклад в разработку медицинских ускорителей:
  - **Medicyc** 1982-1990, **Eulima** 1985-1989 → Циклотроны в Centre Lacassagne, Ницца.
  - **LIBO** (Linac Booster) 1998–2001 → LIGHT создается компанией ADAM/AVO.
  - **PIMMS** (Proton Ion Medical Machine Study) 1996-2000 → Протонно-ионные синхротроны CNAO и MedAustron.

- Перерыв в исследованиях из-за концентрации ресурсов CERN на **LHC** с 2002 года.
- 16 лет спустя CERN с дополнительной поддержкой со стороны руководства возобновил деятельность по усовершенствованию медицинскых ускорителей.
- **Куда идти дальше?** Адронная терапия добилась огромного прогресса за последние 20 лет.

Возможности ускорителей для медицины

- **Бескровная хирургия и визуализация**:

  проникновение в организм человека для лечения заболеваний и наблюдение за внутренними органами без использования хирургических инструментов.

- Точная **доставка** большого количества **энергии** в небольшие **объемы** на глубину с помощью пучков частиц (отличные от лазеров) и **взаимодействия с клетками**, молекулами и атомами (электронами и ядрами).

- **Активация ядер**, генерирующих излучение, которое может разрушать раковые клетки или может быть обнаружено снаружи.

В зависимости от типа используемых частиц различают:

- **Ядерная медицина:**

  Применение радиоактивных веществ в диагностике и лечении заболеваний.

- **Лучевая терапия:**

  Терапия с использованием ионизирующего излучения для удаления рака: контроль или уничтожение злокачественных клеток.

История медицинских ускорителей

- Идея использования ускорителей для лечения болезней почти так же стара, как ускорители!

1928 - Рольф Видероэ изобрел современный **радиочастотный ускоритель** в Аахене, Германия.

1929 - Эрнест О. Лоуренс разработал **циклотрон** производящий протоны с энергией 1,1 МэВ.

1936 - 37-дюймовый циклотрон производил **изотопы**, с 1937 введение **радиоизотопов** для лечения **лейкемии** (Беркли).

1938 - начинается прямое **облучение пациентов нейтронами** от 60-дюймового циклотрона.

1957 - Проведено лечение первого пациента с помощью **линейного ускорителя** (radiation therapy). Гордон Айзекс, первый пациент получивший лечение, сейчас живет в Калифорнии, и его зрение облученным глазом в норме.

Расцвет терапии частицами

1957 - первое экспериментальное лечение, Беркли.

1993 - запущена первая установка протонной терапии на базе больницы (Лома Линда, США).

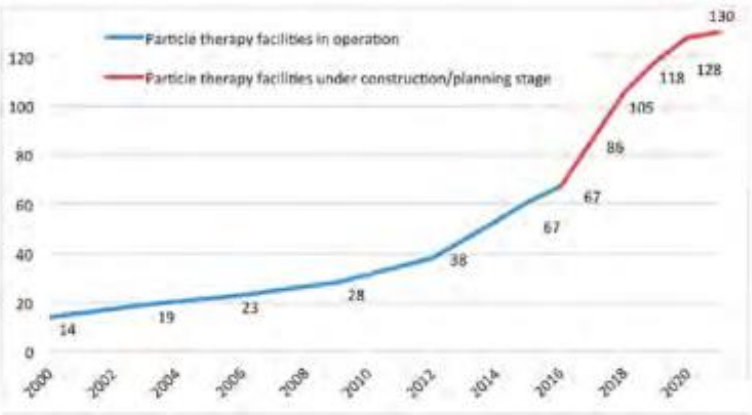
1994 - первая установка с ионами углерода. (HIMAC, Япония).

конец 90-х - лечение в Европе на физических установках.

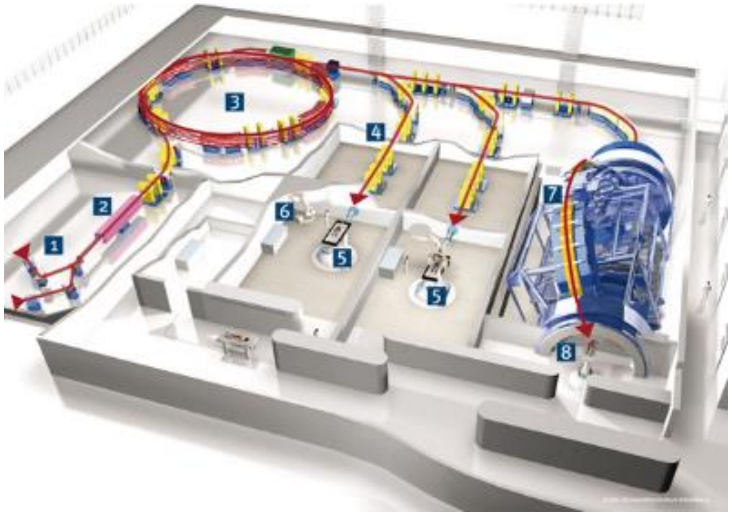
2009 - первая **специализированная установка** для **протонов** и **ионов углерода** (Гейдельберг).

С 2006 появляются коммерческие **циклотроны** для протонной терапии.

- В настоящее время 3 конкурирующих поставщика для циклотронов.
- В ближайшее время планируется открытие дополнительных центров.



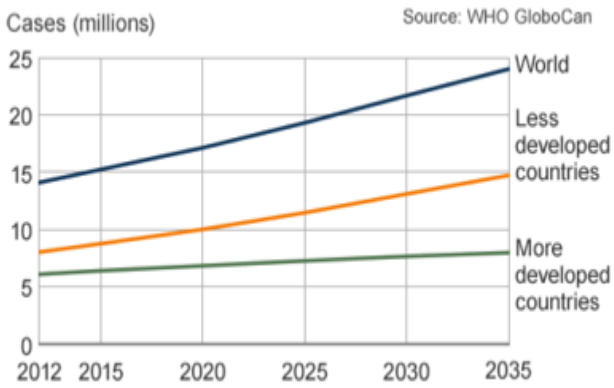
Количество установок для адронотерапии



Heidelberg Ion-Beam Therapy Center

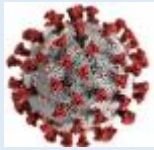
Борьба с раком

- **Рак** является **второй** из основных причин заболеваемости и смертности в мире.
- Основная причина смерти в возрасте от 45 до 65 лет в Европе, Канаде и США.
- Около 70% случаев происходит в странах с низким и средним уровнем дохода.



Рак и Covid19 в Европе :

- От **Covid19** зарегистрировано **5,570,000** смертей на 20.01.2022.
- От **рака** около **1,900,000** случаев смерти ежегодно.



→ **Фактор 1.5**!

Увеличение случаев рака из-за:

- Ухудшение условий окружающей среды и жизни в развивающихся странах;
- Увеличение возраста населения

<u>Варианты лечения рака:</u>

Хирургия

Первичная опухоль

Лучевая терапия

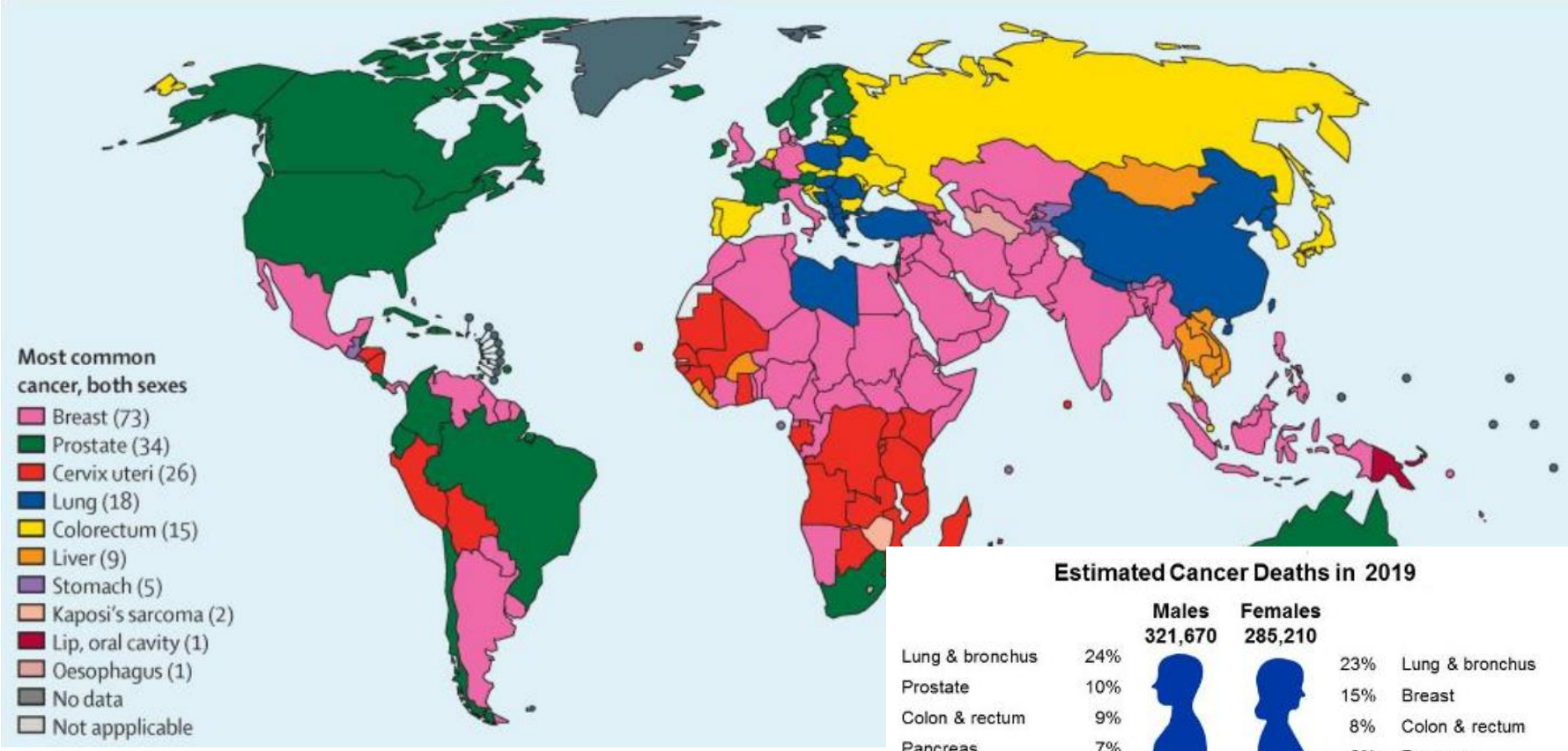
Рентген, IMRT
Адронная терапия

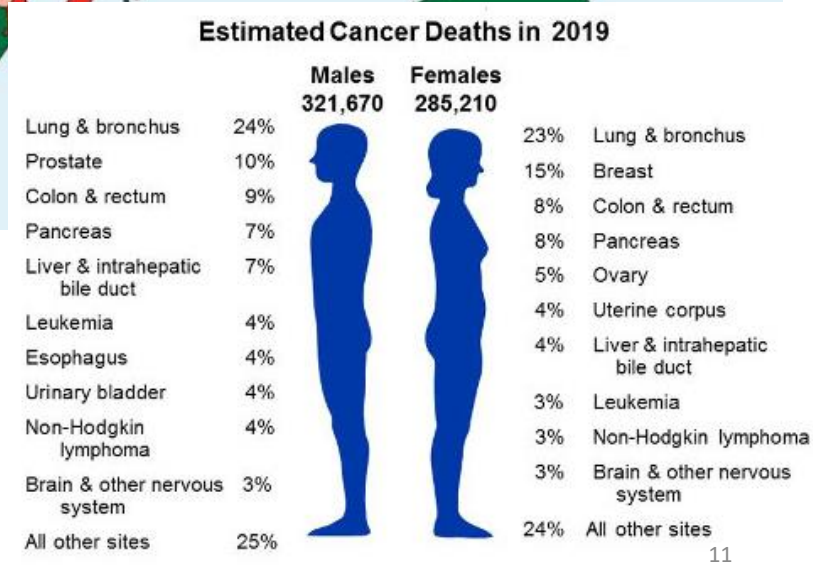
Другие процедуры

Метастазы

химиотерапия, генетическое лечение, гормоны, иммунотерапия...

Наиболее распространенный тип рака



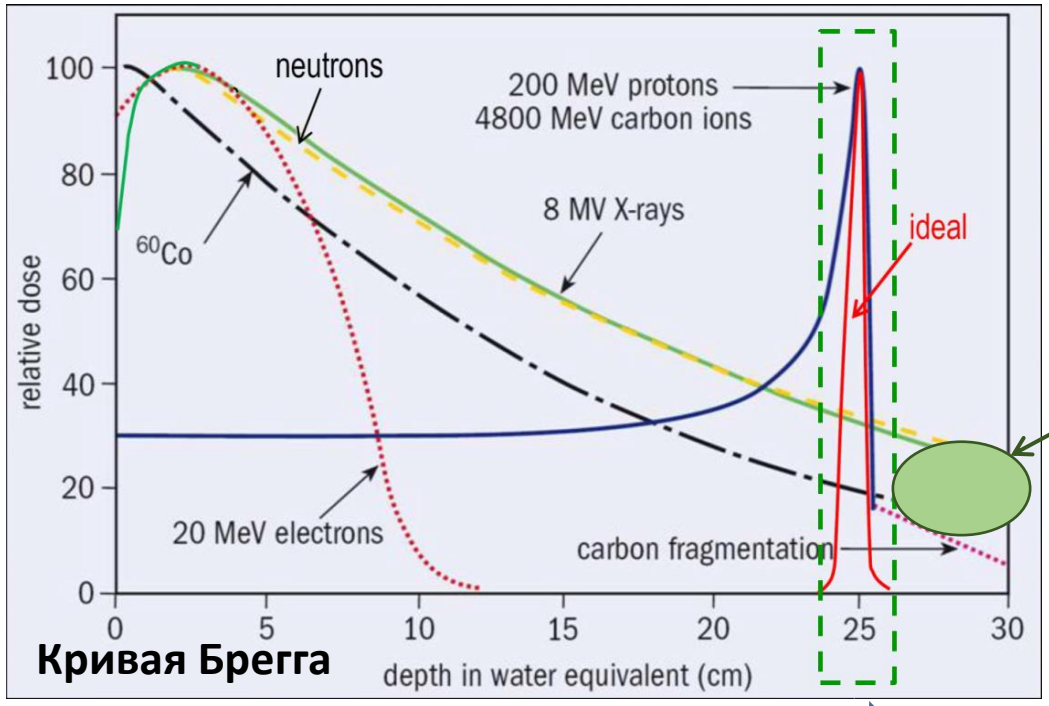


184 страны

- (n) количество стран, в которых этот рак является наиболее распространенным
- Данные из GLOBOCAN, IARC (Лион, Франция)

Потеря энергии в тканях

- Эффективность **адронотерапии** зависит от типа пучков используемых частиц.
- **Протонная терапия** является наиболее распространенным видом адронотерапии.
- График зависимости потери энергии частицы от глубины проникновения в вещество:



Критический орган

Beam direction in the patient body

Tumour position

Преимущества адронов: точность, снижение повреждений здоровых тканей.

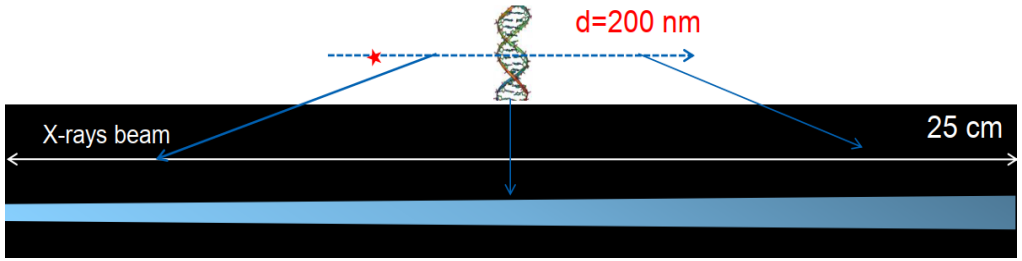
- Требуемая энергия для протонов около **230 мэВ**, что соответствует 33 см в воде.
- Небольшие токи: **10 nA** для типичной дозы 1 Gy до 1 литра в 1 минуту.

Адронная терапия против классической лучевой терапии

Основной эффект: повреждение ДНК опухолевых клеток высокоэнергетическими пучками.

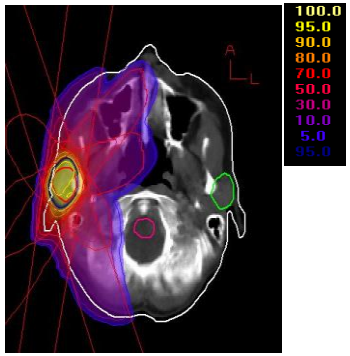
Требование: высокий профиль дозы при опухоли, низкая доза на критические органы

Рентген: разбросанный ущерб и косвенные эффекты

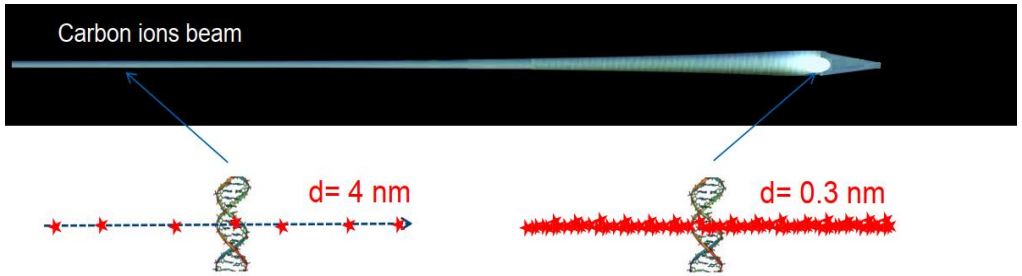


✓ Повреждение ДНК легко устраняется.

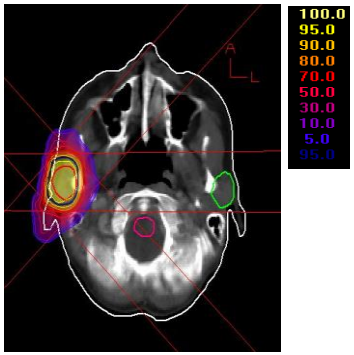
photons



Ионы углерода: кластерное повреждение опухоли



protons



✓ **Повышенная радиобиологическая эффективность** = ДНК опухолевых клеток разрушается в результате нескольких попаданий.

✓ Высокая доза облучения на пике Брэгга.

- ❑ Опухоли, расположенные рядом с критическим органом. IMRT
- ❑ Опухоли у детей;
- ❑ Радиоустойчивые опухоли.

Требования к ускорителю для лечения рака

Требования к медицинскому ускорителю отличаются от требований к научному ускорителю:

- **Стабильность** и **надежность** луча для планирования и обеспечения требуемой дозы.
- Соблюдение строгих процедур чистоты, стерильности, и т.д..

- Низкие **эксплуатационные** расходы и **простота** в использовании.
- Низкое воздействие нейтронов на персонал / **низкая активация** оборудования.
- Небольшой “**foot print**” для размещения в клиниках и для вращения вокруг пациента.

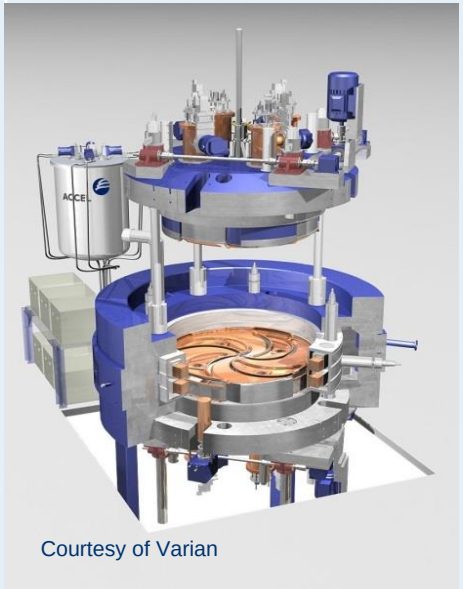
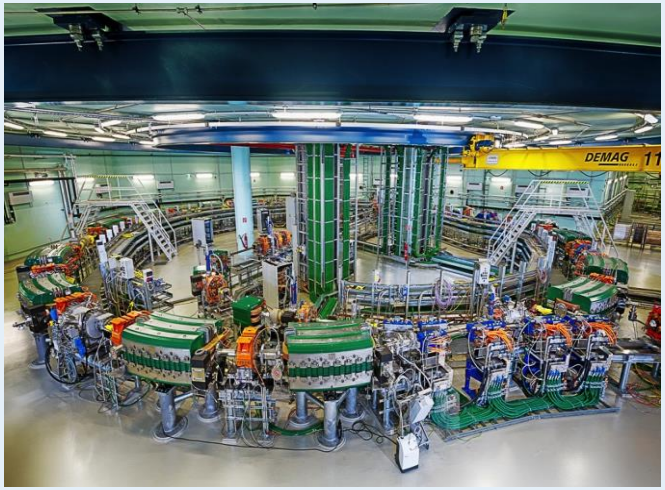
Энергетический диапазон:	**70-230 МэВ** для протонов, 100-430 МэВ/amu - C^{6+}
Доза:	от **1 до 2 Gray** в мин. на литр ткани
Быстрые изменения энергии пучка:	**E <5 МэВ** в течение 1-2 с
Малая излучательная способность:	**1–3 π мм-мрад**
Низкое энергопотребление:	**100 до 300 кВт**

Производители оборудования

Следующие фирмы в настоящее время **поставляют** или **разрабатывают** оборудование для протонной терапии:

- **IBA Proton Therapy** (Бельгия) - деятельность от **новатора** до **мирового лидера** в области протонной терапии, радиофармацевтики, ускорителей частиц для промышленности и дозиметрии.
- Still River Systems (США)
- Optivus Proton Therapy (США)
- **Hitachi** (Япония)
- Sumitomo Heavy Industries, (Япония)
- **Varian** (США -Германия)
- Mitsubishi Electric, (Япония)
- ЗАО «ПРОТОМ» (Россия)
- ООО «Particle Engineering Solutions»(Россия).

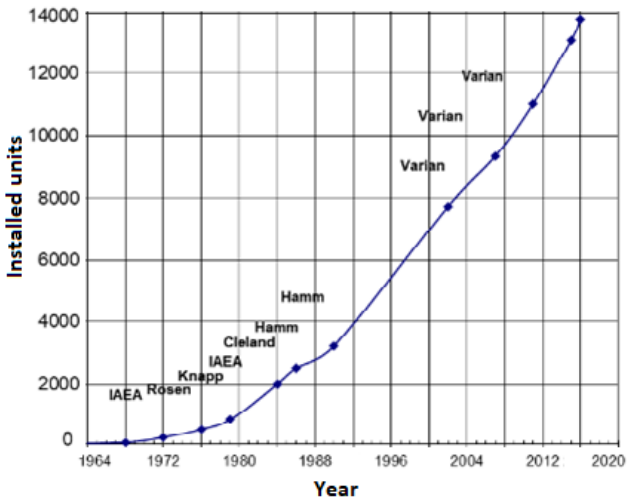
Основные типи медицинских ускорителей

	Лучевая терапия	Протонная терапия	Ионная терапия
Тип ускорителя	**Электронный Linac**	**Циклотрон** 	**Синхротрон** 
Частицы	Электрон, протон	Протоны	Ионы (протоны, углерод)
# в мире	14 000	~ 70	11

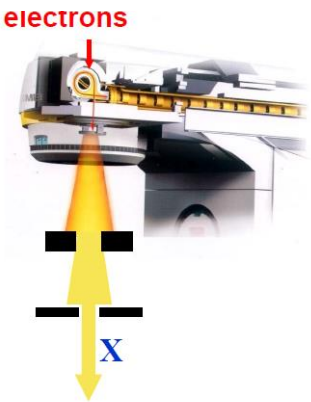
✓ **Протонный Linac может быть использован в протонной терапии**

Самый распространенный ускоритель

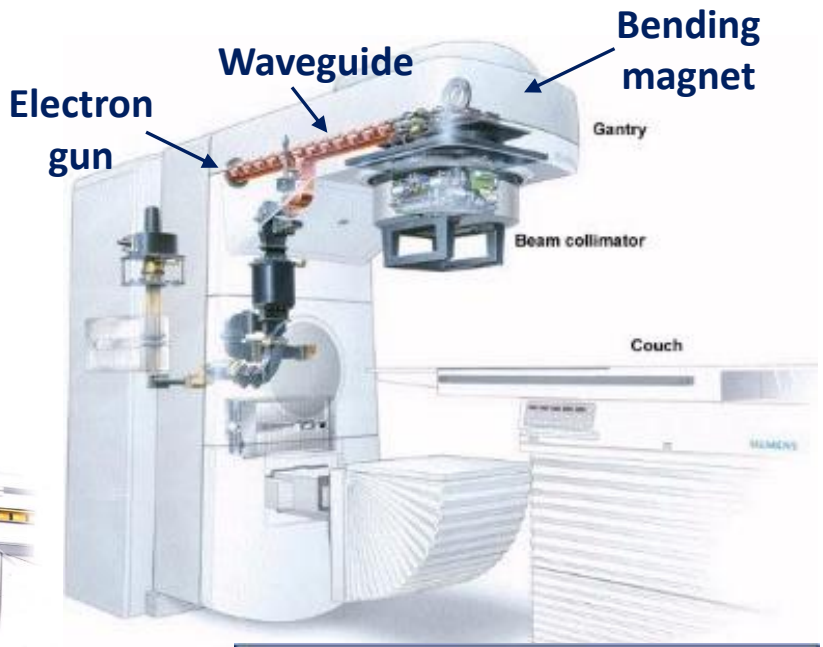
Electron Linac (линейный ускоритель) для **лучевой терапии** (X-ray treatment) - более 60% случаев.

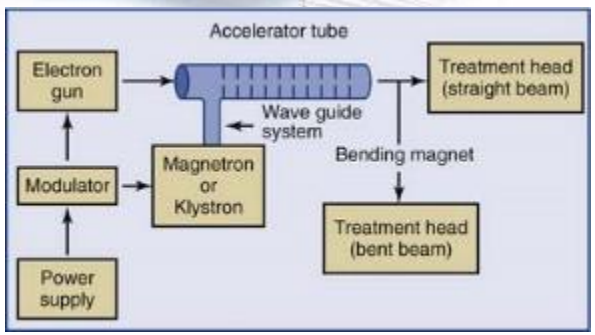


14,000 in operation worldwide!



5 - 25 MeV e-beam
Tungsten target

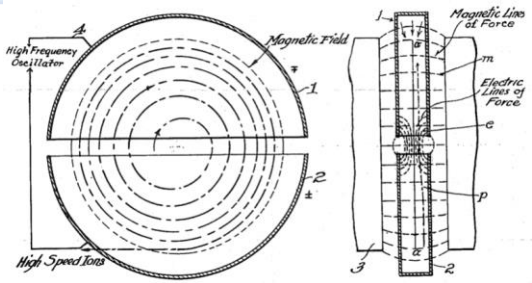




- **прямое** использование **электронов;**
- **рентгеновские лучи** («тормозное излучение» при остановке e-beam в мишени).

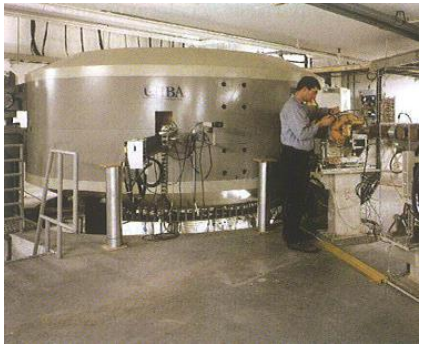
Циклотроны для протонной терапии

- В настоящее время циклотрон является **лучшим ускорителем** для протонной терапии:
  - ✓ Стабильность;
  - ✓ Непрерывность пучка с энергией до 235 МеВ;
  - ✓ Низкая цена.

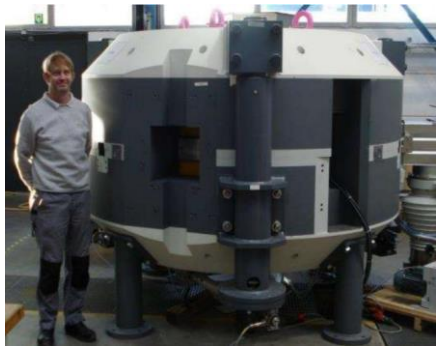


B = const, E (ω = const)

Недостатки:
- ❑ Ток постоянный;
- ❑ Большое **экранирование**;
- ❑ **Деградеры** для модуляция энергии (регулировка глубины и сканирование опухоли) работают медленно и остаются активными.



IBA C230
- 230 MeV protons
- 4.3 m Diameter
- Normal conducting
- Magnet: 200 kW
- RF: 60 kW



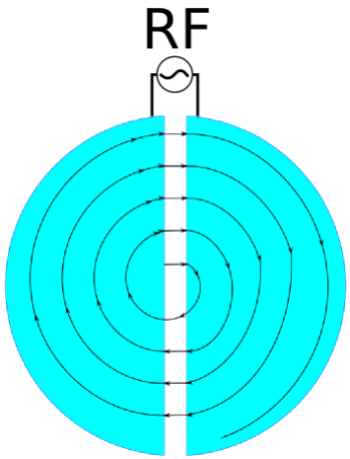
IBA S2C2
- MeV protons
- 2.2 m Diameter
- Rep. rate: 1 kHz
- Superconducting (NbTi)
- RF: 11 kW

Mevion SC250
- 250 MeV protons
- ~1.5 m Diameter + shield
- Superconducting (Nb_3Sn)

Varian-Accel Probeam
- 250 MeV protons
- 3.1 m Diameter
- Superconducting (NbTi)
- Magnet: 40 kW
- RF: 115 kW

Синхроциклотрон

- циклический ускоритель (протонов, дейтронов, ионов и др.), в котором **магнитное** поле **однородно** и постоянно во времени, а **частота** ускоряющего **электрического** поля **меняется**.



- ➢ Ускорение зависит от частоты, работа **импульсная**.
- ➢ Сильные электрические поля для создания большого ускорения не требуются.
- ✓ SC медицинский циклотрон при 250 МэВ диаметром ~ 1 м

Энергия модуляции: шаг 2 МэВ для протонов.

Недостатки:

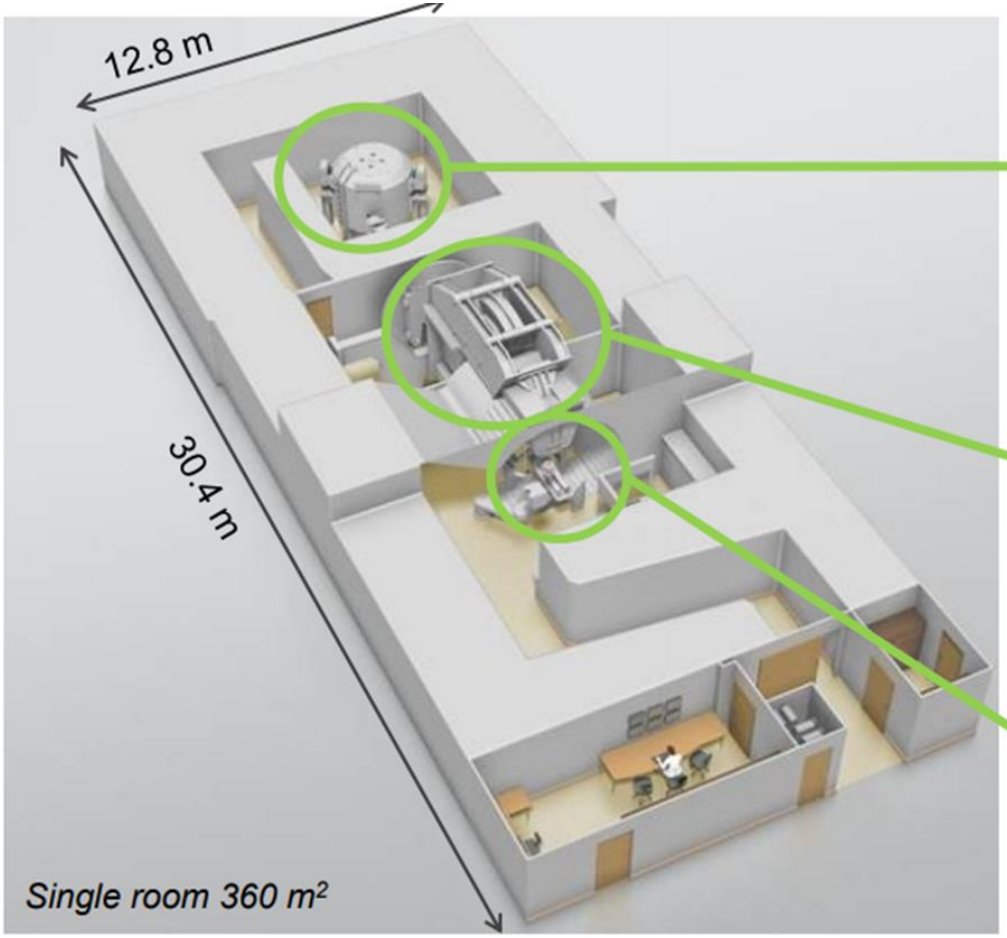
- ❑ Наличие слабой **фокусировки**,
- ❑ ВЧ генераторы и цепи теряют эффективность с ростом частоты,
- ❑ производит ионы с низкой интенсивностью.
- ❑ Проблемы сверхпроводимости (SC):

  изготовление катушек; криогенная установка (криоохладители или гелиевые ванны).

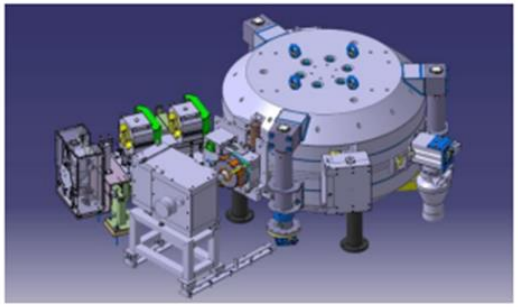
- RF: 10 - 100 kW
- частота: 100 - 400 Гц

Синхроциклотрон

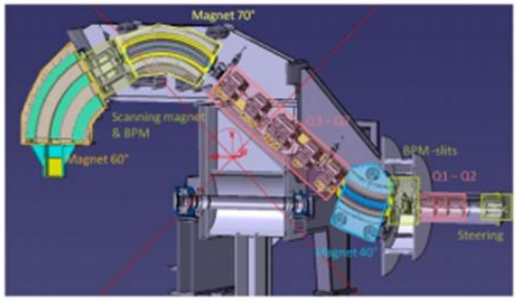
ProteusONE Smart-scaled, single-room IMPT



1.



2.



3.

1. Синхроциклотрон со сверхпроводящей катушкой: S2C2
2. Новый Компактный Gantry for pencil beam scanning
3. Комната для лечения пациентов

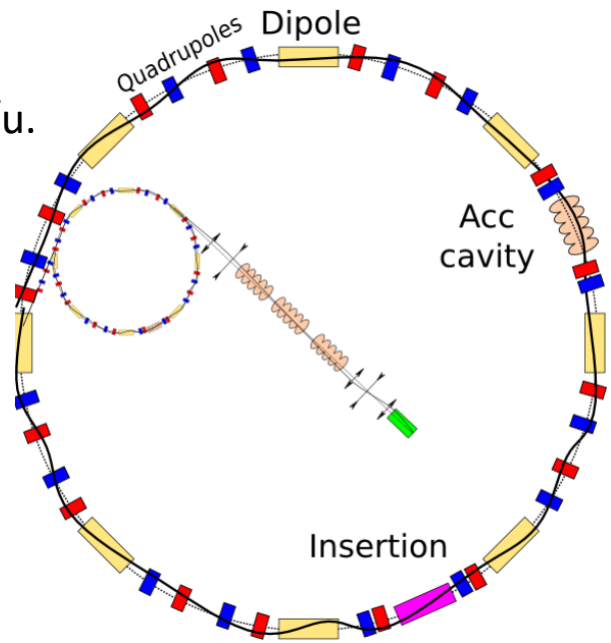
Синхротрон

Синхротрон - это циклический ускоритель частиц, в котором пучок ускоряющих частиц движется по фиксированной замкнутой траектории.

- Ускорение пучков до желаемой энергии извлечения;
- Энергия протонов: 60-250 МэВ, Углерод - 120 - 400 МэВ/u.
- Выбор активной энергии: 255 шагов (шаг 1-2 мм).
- Скорость разгона: от 0,5 с до макс. энергии.
- Время экстракции: 1 - 10 с.
- Окружность:
  - RT синхротрон: ~ 75 м;
  - сверхпроводящий (SC) синхротрон: ~ 27 м.
    - Меньшие размеры;
    - Пониженное энергопотребление;
    - Более низкая стоимость строительства и эксплуатации.

Потребность:

3 - 4 T магниты с линейной скоростью 1 T/c.



R - постоянная , B и RF - варьируются

Отклонение траектории от прямолинейнои:

- Поворотный диполь;
- Электромагнит.

Синхротрон

- ✓ Протоны и ионы C
- ✓ Регулируемый заряд

Недостатки :

- ➢ размер
- ➢ стоимость
- ➢ 1 Гц

MedAustron, Вена, Австрия

- ➢ **Carbon Ion Center Worldwide** is 11;
- ➢ HIT Heidelberg, MIT Marburg, CNAO Pavia, MedAustron are in Europe.

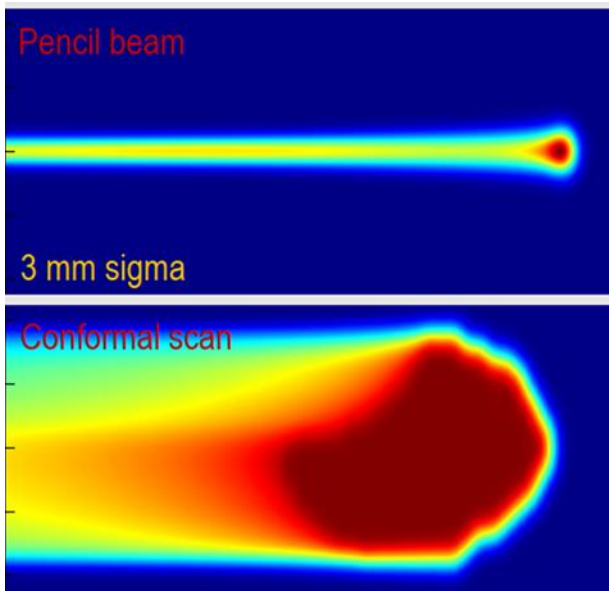
Сканирование: Pencil beam scanning (PBS)

IMPT - сканирование опухоли маленьким лучом для максимального снижения дозы на окружающие органы.

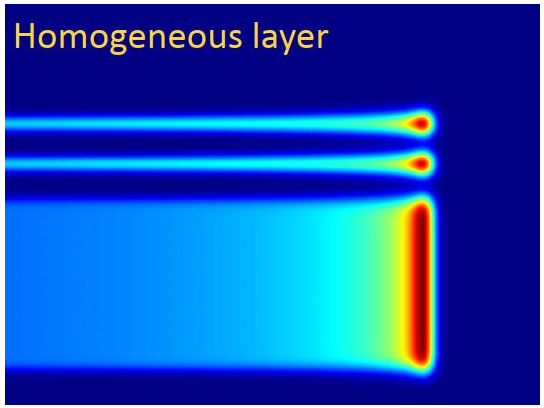
Типичные параметры пучка:
$\Delta x = \pm 3$ mm, $\Delta\theta = \pm 10$ mrad, $\Delta p/p = \pm 0.5\%$

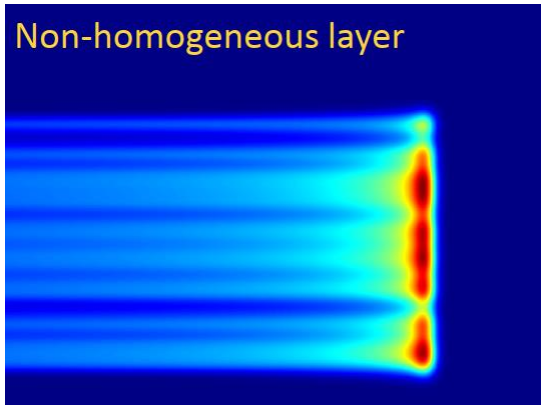
Преимущества:

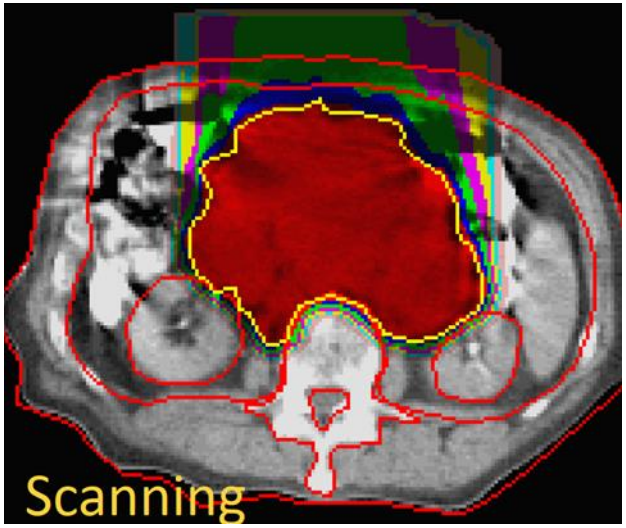
- ✓ неоднородные энергетические слои;
- ✓ модуляция интенсивности: x, p, N_протонов;
- ✓ формирование дозы в пределах цели (organ motion errors)



David Meer :Center for Proton Therapy : PSI





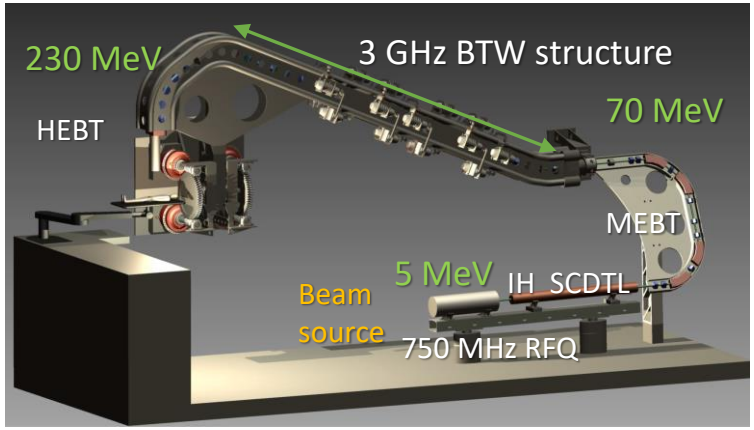


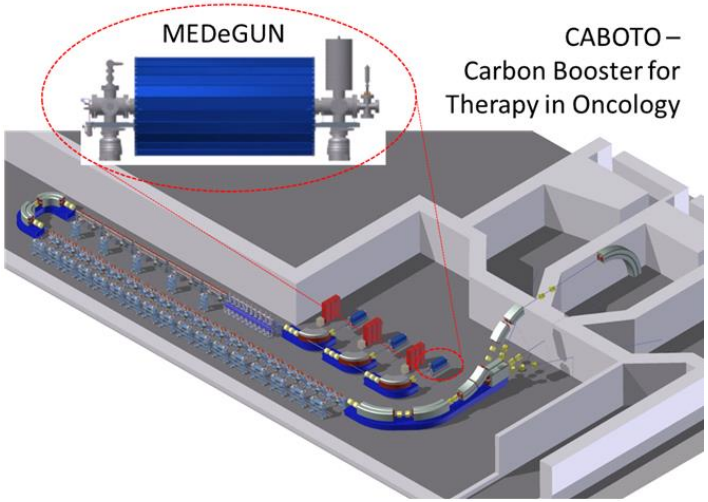
Альтернативное решение: линейный ускоритель

Линейный ускоритель (**Linac**) выглядит как наиболее перспективный вариант с точки зрения размеров, сложности и эффективности.

Преимущества:

- ✓ изменение активной энергии (от импульса к импульсу),
- ✓ время обработки (высокая частота повторения).





TULIP: Single-room proton therapy

Преимущества: footprint (200 m2, 70 ton), shielding

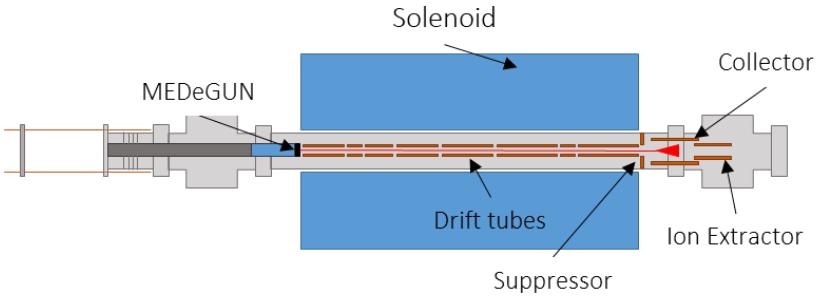
CABOTO: CArbon BOoster for Therapy in Oncology

Преимущества: ток пучка, потребляемая мощность

Ключевые компоненты линейного ускорителя

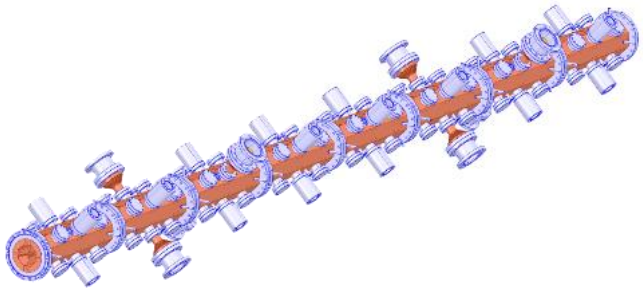
Источники частиц:

- ❑ Электроны (термоэмиссия, фотоэмиссия)
- ❑ Протоны - ионизация водорода
- ❑ Ионы - плазменные источники ионов



- Stable reproducible operation above nominal current
- Energy decreased to the lower theoretical limit
- Minimized losses (<1.5 mA)
- Calculation of expected ion current

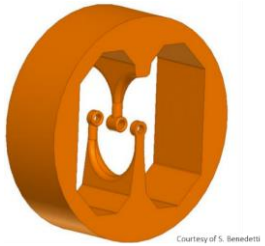
Radio Frequency Quadrupole (RFQ):



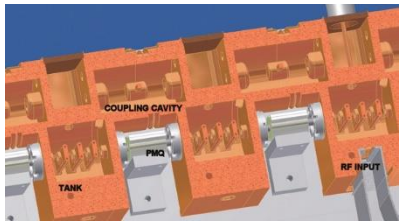
Parameter	Value
Frequency	750 MHz
Energy	0.015-5 MeV/u
Length	4.5 m

Ускорительные структуры:

Interdigital-H

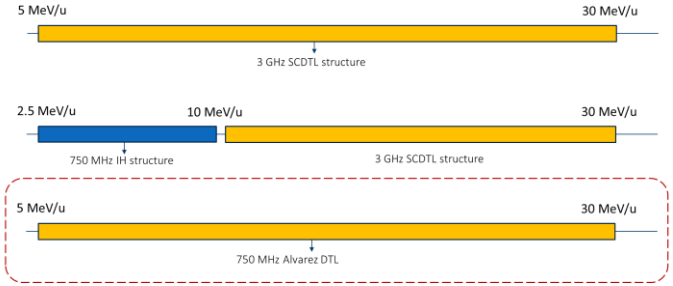


Side-Coupled DTL



QuasiAlvarez

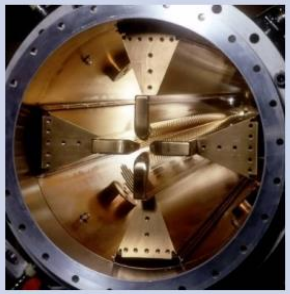
Alternatives



RFQ

Радио-частотный квадруполь – резонансная ускорительная структура

- ✓ Ускоряет
- ✓ Фокусирует в поперечной плоскости
- ✓ Формирует продольные сгустки частиц, продольная фокусировка

1988-92 Linac2 RFQ2 202 MHz 0.5 MeV /m Weight : 1000 kg/m Ext. diameter : 45 cm	2008-13 LINAC4 RFQ 352 MHz 1MeV/m Weight : 400kg/m Ext. diameter : 29 cm	2014-16 HF-RFQ 750MHz 2.5MeV/m Weight : 100 kg/m Ext. diameter : 13 cm
		

200 MHz → 350 MHz → 750 MHz

Высокие пиковые E поля увеличивают производительность RFQ в областях:

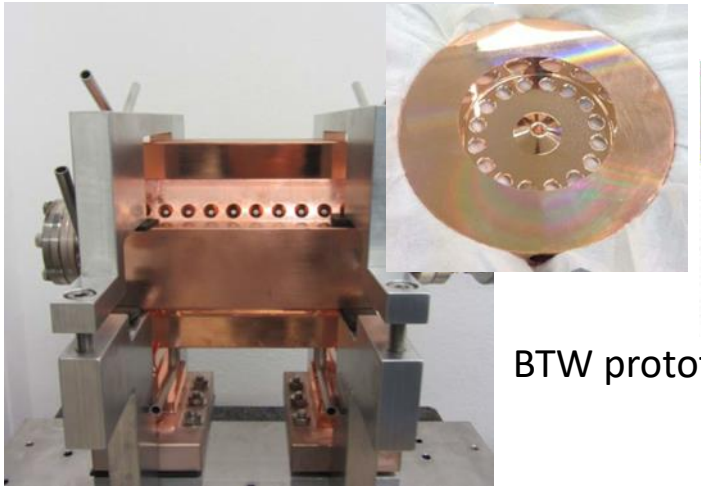
- Higher acceptance (larger emittance beams)
- допустимость большого пространственного заряда
- Прием **тяжелых** ионов с более низким зарядом
- Более короткие RFQ

но также имеют эффект на:

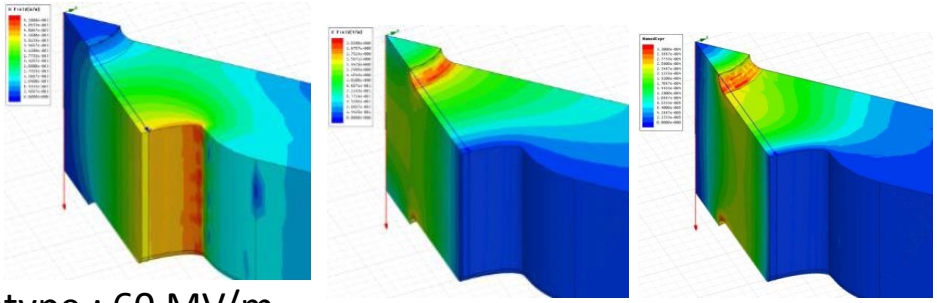
- Повышенная вероятность пробоев
- Требуется больше ВЧ- мощности
- Более жесткие допуски на обработку и выравнивание (machining and alignment tolerances)

Ускорительные структуры

- **Структура на бегущей волне**
  - Фазовая скорость согласована со скоростью ускоряемых частиц

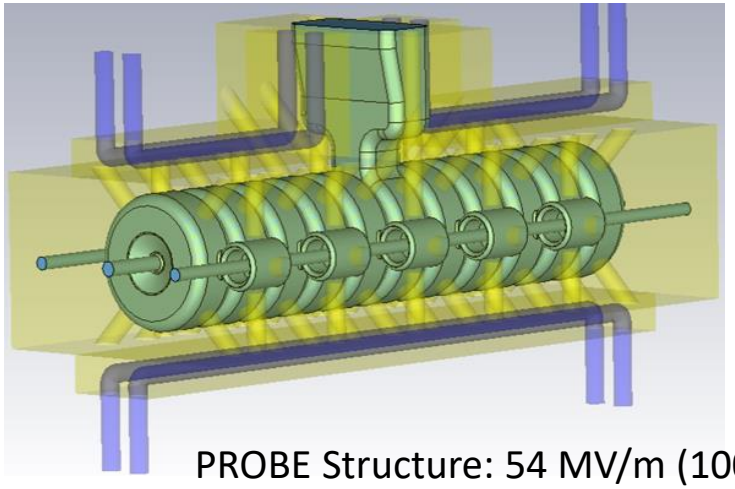


BTW prototype : 60 MV/m

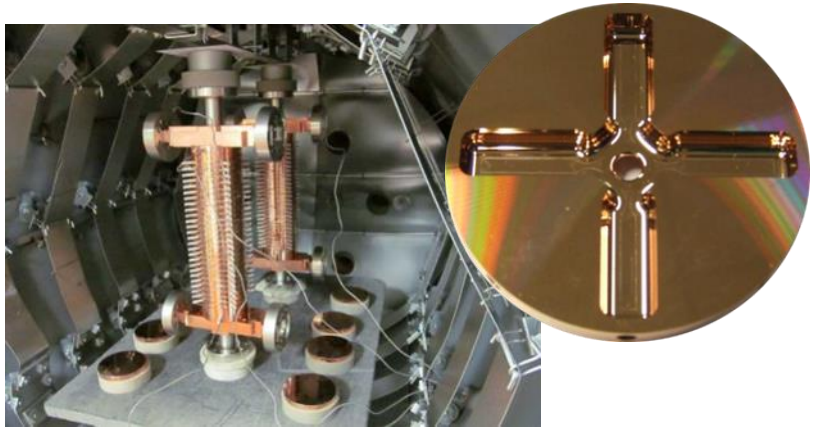


rf design methodology

- **Структура на стоячей волне**



PROBE Structure: 54 MV/m (100 MeV in 2m)



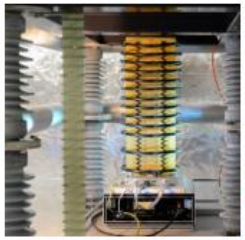
Fabrication technology

Инфраструктура ускорителя

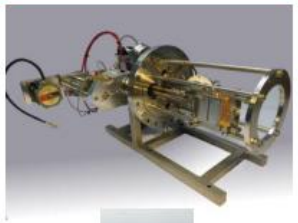
Power supplies

C&C system and software

Laser, RF system, HV etc.



Beam diagnostics



Interlock & safety systems

Cooling system

Vacuum system

Plasma diagnostics

Синхронизация, Силовые преобразователи, Диагностика, Управление, Радиационная защита….

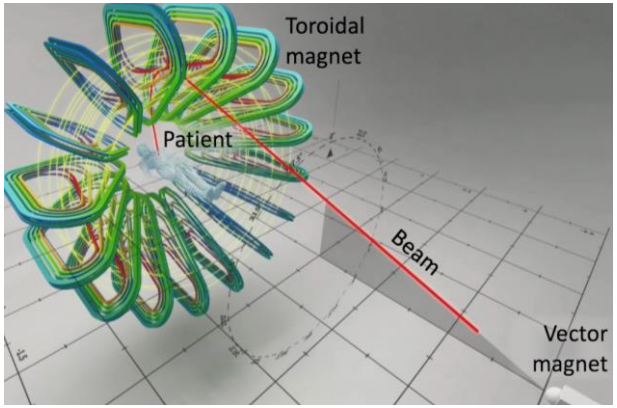
The gantry

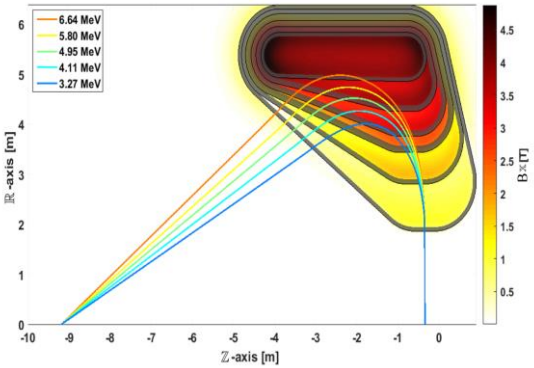
Гентри - вращающаяся линия луча, направляющая луч в точные положения на пациенте.

Требуется разработка следующих компонентов: **магниты, лучевая оптика, механика**.

Усовершенствованный дизайн двух вариантов:

- Вращательный
- Тороидальный





Одиночные частицы с разными энергиями сходятся в изоцентре.

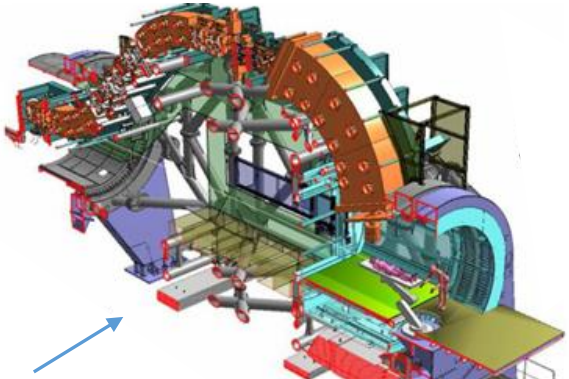
Вращательный:

Основной проблемой для ускорения ионов является **магнитная жесткость (Br)** при энергии воздействия:

2.27 Tm for protons (220 MeV)

6.63 Tm for carbon ions (430 MeV/u)

- **factor 2.9**



HIT carbon ion gantry (RT magnets):
L=25 m, F = 13 m, 600 tons

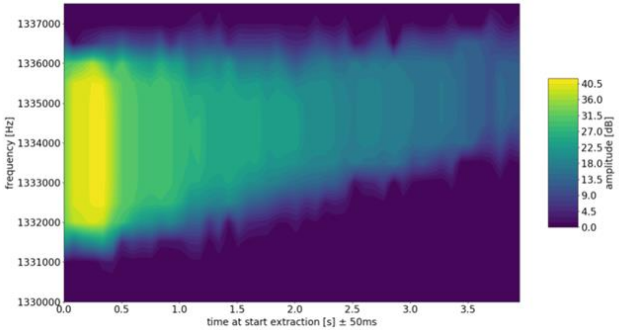
Диагностика пучка

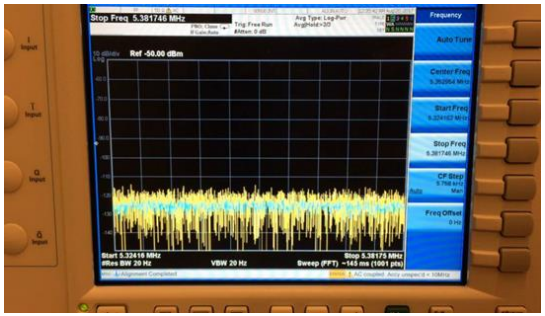
Наиболее важными устройствами для **диагностики** луча являются:

- **трансформаторы тока** для онлайн-диагностики (неразрушающего контроля)
- **профильные мониторы** для ежедневной диагностики.

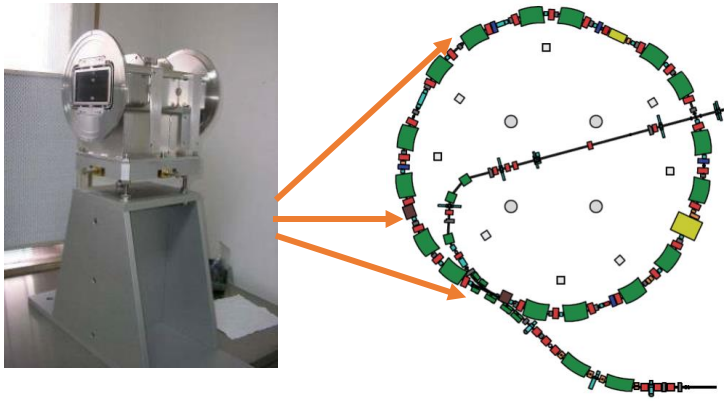
Основные параметры: положение луча, интенсивность, ток луча, потеря энергии.

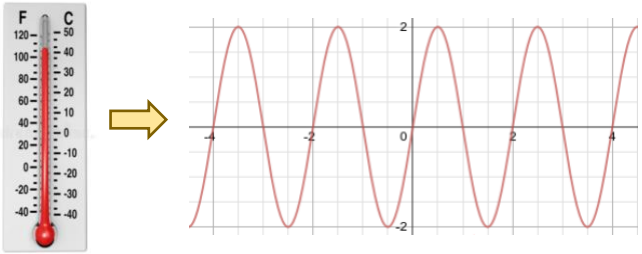
Momentum distribution: Schottky





Position of pickups in the ring



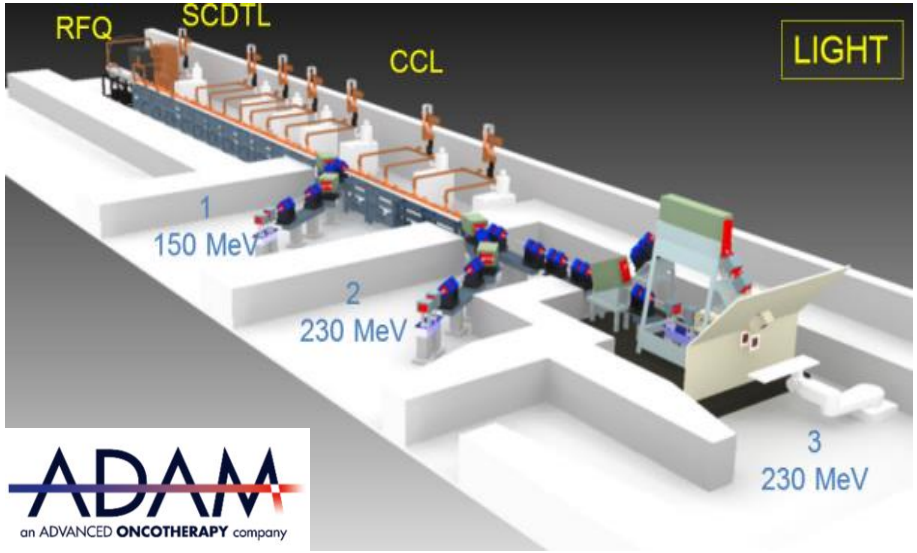


1 year

Стратегия развития и производства

Может ли решение на основе линейного ускорителя быть конкурентоспособным?

LIGHT (Linac for Image Guided Hadron Therapy)



Современный и лидер рынка:

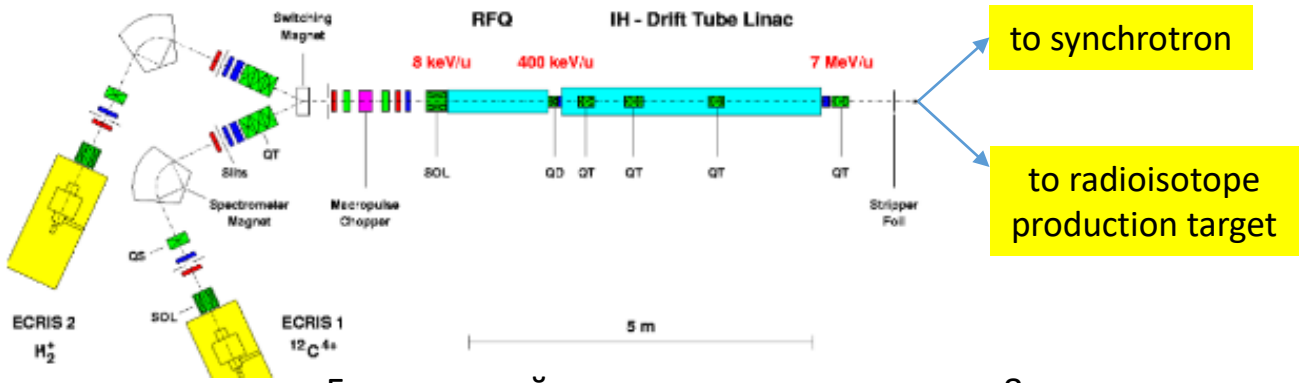
IBA сверхпроводящий синхроциклотрон (веб-сайт IBA).

Обладает явными **преимуществами**:

- ✓ Быстрая вариация энергии и заряда
  заполнение доз произвольно поперек и по глубине объёма
- ✓ Модульная конструкция
- ✓ Отслеживает движения тела

Новый терапевтический центр - SEEIIST

South East European International Institute for Sustainable Technologies - международное партнерство, целью которого является создание новой исследовательской инфраструктуры для исследований и лечения рака в Юго-Восточной Европе (8 стран-членов, 2 наблюдателя).



Установка будет основываться на линейном ускорителе, в качестве инжектора: 10 МэВ/нуклон.

Генеральный план строительства через 8 лет

Планировка объекта SEEIIST

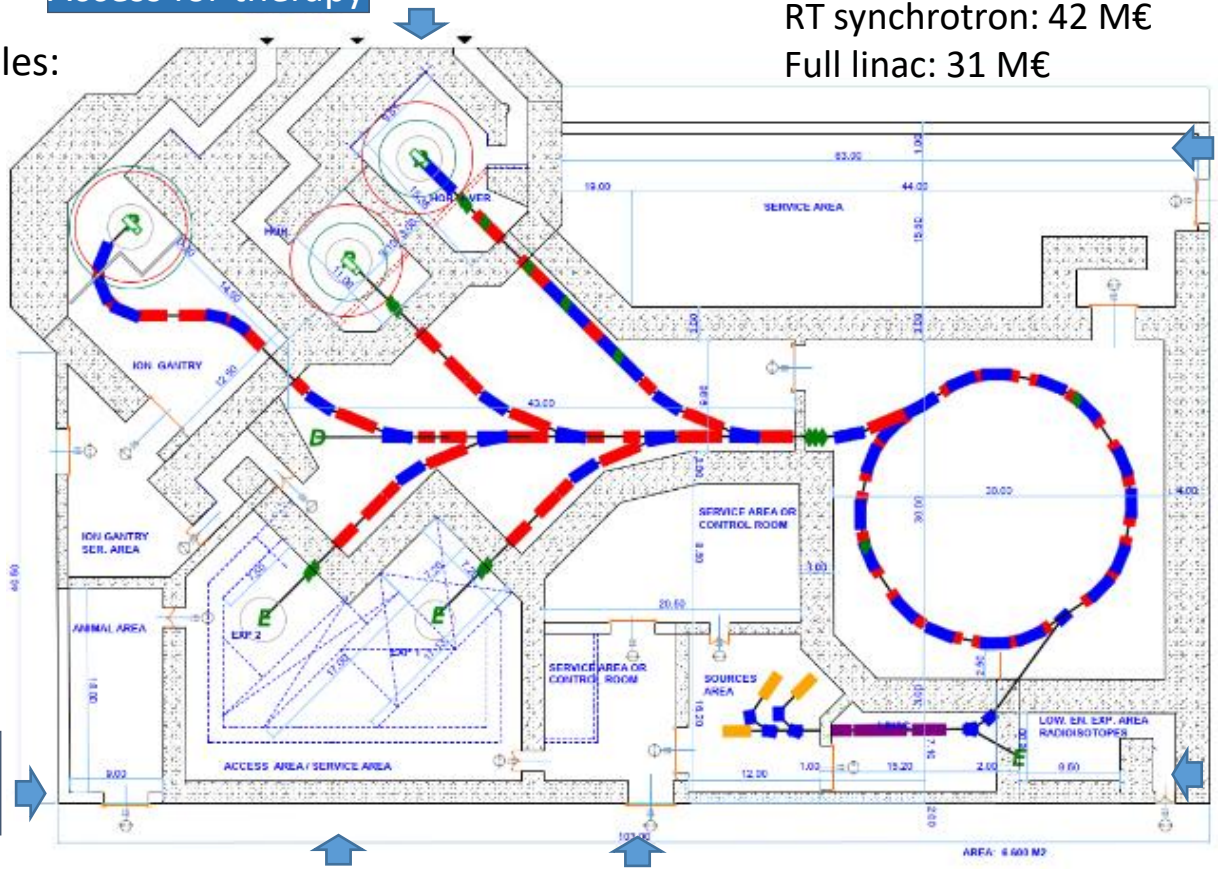
SEEIIST получил предварительное финансирование от ЕС на разработку проекта установки в сотрудничестве с ЦЕРН.

Research and Therapy Facility: 50% daily beam time for research, 50% for therapy.

Estimated acc. cost:
RT synchrotron: 42 M€
Full linac: 31 M€

- Multiple particles: **p, He, C, O**

Total 6,600 m^2



CHUV-CERN: строительство установки для FLASH-терапии

- **FLASH radiation therapy** основана на наблюдении, что лучевая терапия меньше повреждает здоровые ткани и опухолевые ткани в равной степени, если полное лечение проводится в масштабах времени **менее секунды**.

CHUV (Centre Hospatilier Universitaire Vaudois, Lausanne) - мировой лидер в изучении и разработке FLASH.

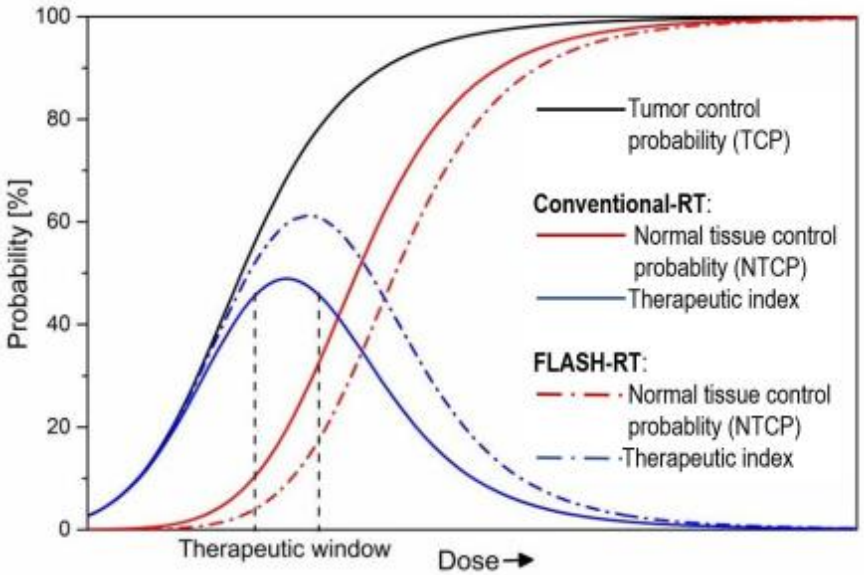


Иллюстрация **эффекта Flash-RT** на свинье:

- значительное снижение побочных эффектов радиации.

Vozenin et al Clinical Cancer Research, 2018

Contents lists available at ScienceDirect

Radiotherapy and Oncology

journal homepage: www.thegreenjournal.com

Original Article

Treatment of a first patient with FLASH-radiotherapy

Jean Bourhis [a,b,*], Wendy Jeanneret Sozzi [a], Patrik Gonçalves Jorge [a,b,c], Olivier Gaide [d], Claude Bailat [c], Fréderic Duclos [a], David Patin [a], Mahmut Ozsahin [a], François Bochud [c], Jean-François Germond [c], Raphaël Moeckli [c,1], Marie-Catherine Vozenin [a,b,1]

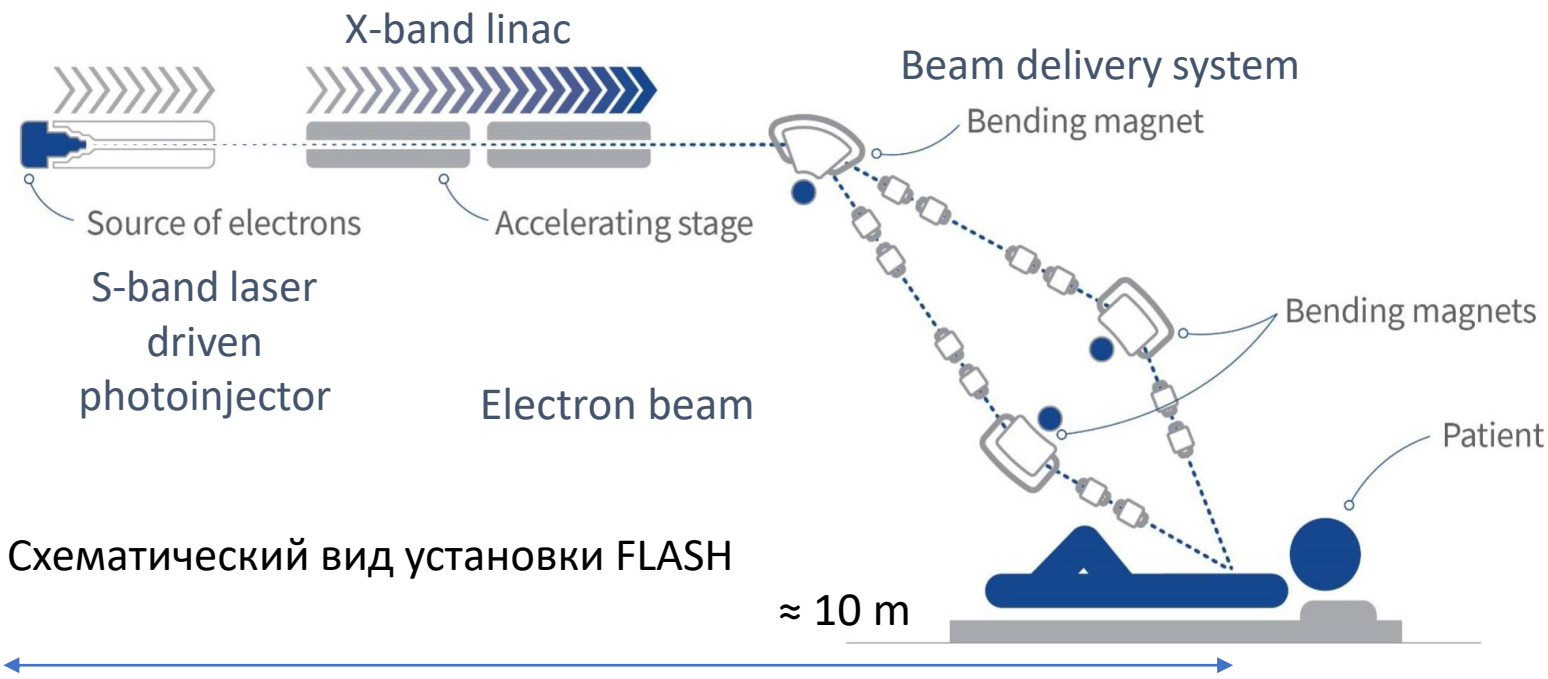
[a] Department of Radiation Oncology, Lausanne University Hospital and University of Lausanne; [b] Radiation Oncology Laboratory, Department of Radiation Oncology, Lausanne University Hospital and University of Lausanne; [c] Institute of Radiation Physics, Lausanne University Hospital and University of Lausanne; and [d] Department of Dermatology, Lausanne University Hospital and University of Lausanne, Switzerland

Первый пациент - лечение рака кожи электронами с энергией 10 МэВ.

CHUV-CERN: строительство установки для FLASH-терапии

Прогресс огромен, но необходимо лечить глубоко расположенные опухоли:

- Энергия пучка **5-10 МэВ**, поэтому лечение ограничивается **околоповерхностным**.
- Для достижения глубоко расположенных опухолей, требуется энергия **100 МэВ**.
- Существует возможность реализовать проект за счет использования **CLIC технологий**:
  - Ток пучка составляет **1 А** (средний ток во время лечения > **100 мкА**).
  - Компактность за счет **высокоградиентного** ускорения;
  - Время лечения < 500 мс.
- **Критический момент**: обеспечить изменение углов облучения менее **100 мс**.



Схематический вид установки FLASH

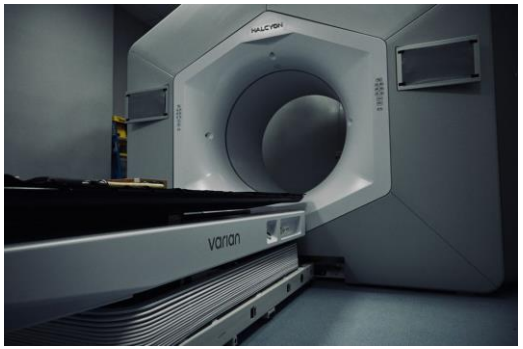
Современное онколечение в Украине

- На сегодня в Украине используется **133** установки для **гамма-терапии**, **24** ускорителя **электронов**, работает 2 ПЭТ-КТ центра.
- Стремительно возрастает количество линейных ускорителей: больше **30 установок** для **фотонотерапии** и **2-е** для **адронной терапии** (электроны).

Установки произведены 4 торговыми марками: **Varian, Elekta, Siemens и Accuray**.

Clinac Varian

- ✓ **Elekta Synergy** и система **TomoTherapy**, работающий по-принципу **IMRT** (лучевая терапия с визуальным контролем и изображением) со встроенным компьютерным томографом (TomoClinic, Киев).
- ✓ **Clinac 2100C Varian:** электроны и фотоныи (6 и 15 МВ) (Клиника ИННОВАЦИЯ, Киев):
  - 3D-конформная лучевая терапия с элементами модуляции интенсивности (аналог IMRT);
  - IGRT – лучевая терапия с визуальным контролем и изображением.
- ✓ **Halcyon (Varian):** генерирует фотоны энергией 6 МэВ с максимальной мощностью 800 мониторных единиц в минуту (процедура 5-8 минут).



- ✓ **TrueBeam STx (Varian)** (Универсальная клиника “Оберег”): IGRT, IMRT, RapidArc.

фотоны: 4-20 МВ, электроны: 6 - 22 МэВ; ΔE=2-3 МэВ; макс. мощность дозы 2400 МЕ/мин.

Future challenges and restrictions

❖ Основные трудности:

Стоимость:

- стоимость оборудования
  - однокомнатная система протонной терапии от 30 мил. евро;
  - 2-3 мил. системы рентгенотерапии;
  - центр протонной и ионной терапии : 150-200 мил. евро;
- эксплуатационные расходы;
- централизация медицины в крупных городах.

Неопределенность диапазона:

- Рентгенотерапия (X-ray therapy) может сочетаться с on-line диагностикой.
- Адронную терапию трудно откалибровать (потеря энергии зависит от тканей), on-line -сканирование невозможно -> требуется доп. оборудование.

❖ Основные визивы:

- ➢ Минимизирование потерь пучка;
- ➢ Сокращение затрат;
- ➢ Уменьшение размеров;
- ➢ Повышение энергии до **350 МэВ.**

❖ Перспективные направления:

- ➢ линейные ускорители
- ➢ синхротроны;
- ➢ сверхпроводящие синхроциклотроны + ахроматические гантри.

Выводы

- ✓ Ионная терапия занимает четко определенную и значимую позицию в качестве средста борьбы с раком.
- ✓ Многие технологии требуют усовершествования.
- ✓ Однако ускоритель — это лишь малая часть крупных объектов, предназначенных для доставки лекарств пациентам. Чтобы добиться успеха, **вся последовательность действий** от источника ионов до пациента должна быть **оптимизирована**.

the MedAUSTRON hall

Спасибо за внимание!

e-mail: anna.vnuchenko@cern.ch