



Медичні прискорювачі



Anna Vnuchenko (CERN, SEEIIST)

1st ONLINE Ukrainian Student Programme 02/02/2023

Вступ

- ❑ **Огляд існуючих прискорювачів**
- ❑ **Методи лікування раку**
- ❑ **Основні типи медичних прискорювачів**
 - Лінійні прискорювачі
 - Циклічні прискорювачі
- ❑ **Перспективні напрямки та майбутні проекти**

Коротка біографія



- ❑ **2005-2010** Sumy State Pedagogical University named after A.S. Makarenka: physics and mathematics.
- ❑ **2010-2015** Research Physicist, Institute of Applied Physics (IAP), NASU Ukraine: Department of Nuclear and physical research.

- ❑ **2015-2016** Student fellowship, CEA-Saclay / University Paris-Saclay: Design of Ionization Profile Monitor for European Spallation Source.
- ❑ **2016-2019** PhD, Marie Curie Fellow, Valencia University – CERN, ITN: Optimization of Medical Accelerators.
- ❑ **2019-2022** Senior Fellow, CERN: Optimization of ion source for CERN's Linac4.
- ❑ **2022-2023** Beam physicist, CERN - SEEIIST (The South East European International Institute for Sustainable Technologies): Design of the injector for medical accelerators.

Існуючі прискорювачі

Прискорювачі - пристрій для отримання заряджених частинок (електронів, протонів, антипротонів, іонів) високих енергій (від keV до TeV).

У світі існує понад 40 тисяч прискорювачів (2018).

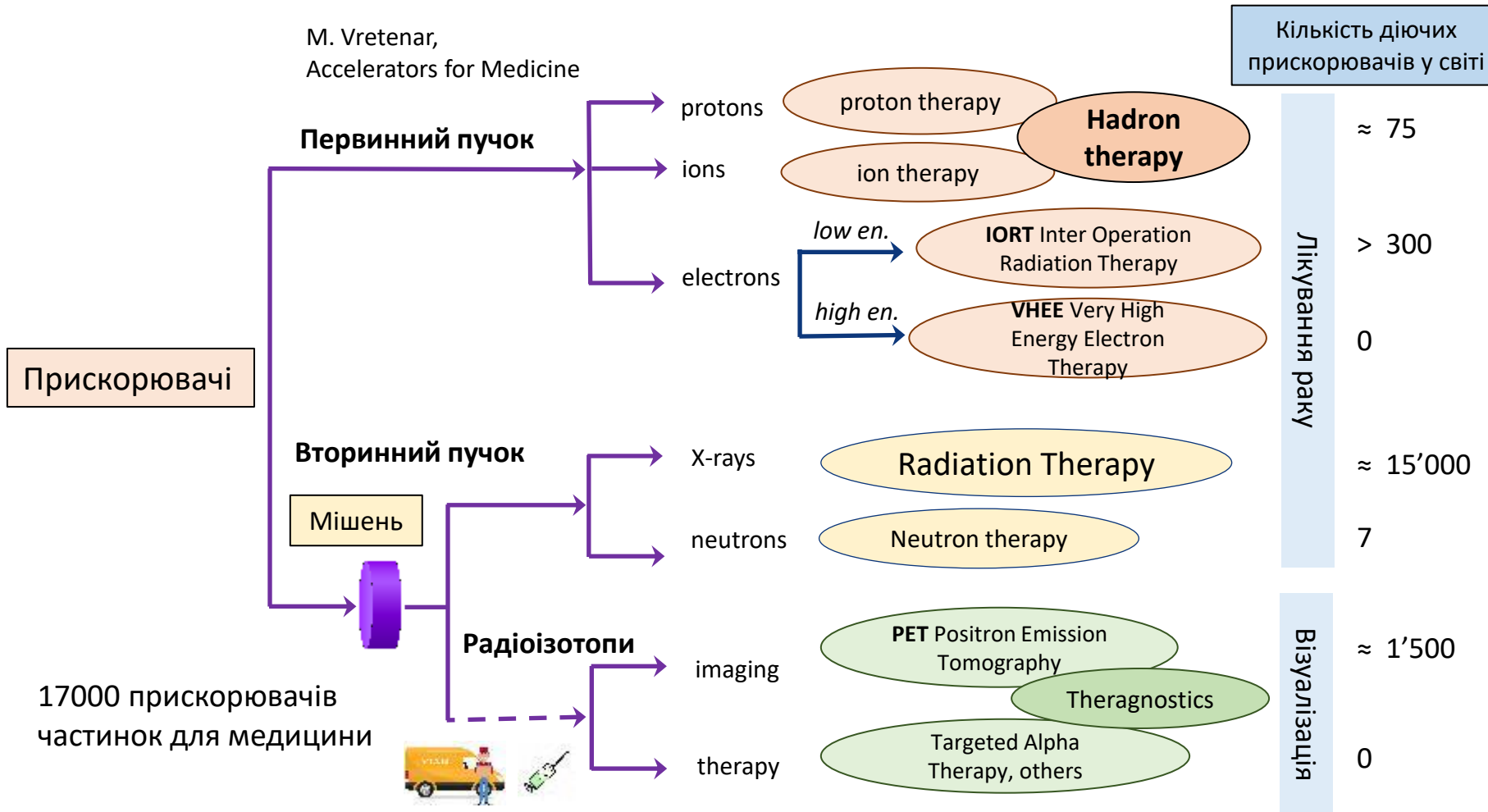
Наукові дослідження		6%
	Фізика частинок	0,5%
	Ядерна фізика, фізика твердого тіла, отримання нуклідів	0,9%
	Біологія	5%
Медицина		35%
	Діагностика / лікування рентгеном або електронами	33%
	Виробництво радіоізотопів	2%
	Протонна та іонна обробка	0,1%
Промисловість		60%
	Іонна імплантація	34%
	Різання та електронне зварювання	16%
	Полімеризація	7%
	Стерилізація продуктів харчування	3,5%
	Радіаційна обробка матеріалів	2,3%

Медичні прискорювачі

Медичні прискорювачі - це спосіб **безкровної хірургії** для лікування захворювань та **візуалізації внутрішніх органів** без використання хірургічних інструментів.

M. Vretenar,
Accelerators for Medicine

Кількість діючих прискорювачів у світі



- **Прискорювачі** є джерелами як пучків **первинних** прискорених заряджених частинок, і пучків **вторинних** частинок, одержуваних при взаємодії первинних частинок з речовиною.

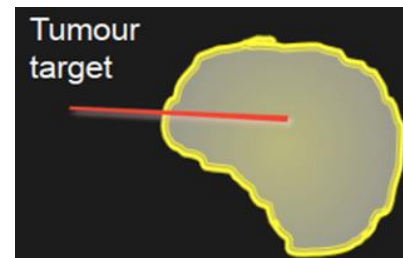
Трансфер технологій від фізики високих енергій до медицини

- Технології, що лежать в основі фізики високих енергій, історично зробили внесок в охорону здоров'я: постійний процес передачі знань із фізики у медицину та їх застосування.

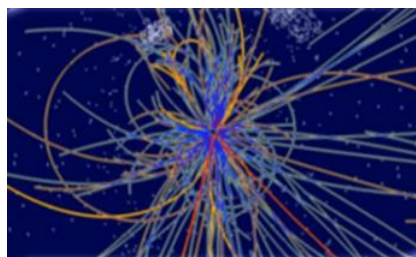
Прискорення пучків частинок



Адронна терапія



Детектори частинок



Медична візуалізація



Великомасштабні обчислення (Grid)



Обчислення та аналізу лікувальних протоколів



Медичні прискорювачі в ЦЕРН

CERN має довгостроковий внесок у розвиток медичних прискорювачів:

- **Medicysc** 1982-1990, **Eulima** 1985-1989 → Циклотрони в Centre Lacassagne, Nice.
- **LIBO** (Linac Booster) 1998–2001 → LIGHT, ADAM/AVO.
- **PIMMS** (Proton Ion Medical Machine Study) 1996-2000 → Протонно-іонні синхротрони CNAO и MedAustron.



- Перерва в дослідженнях через концентрацію ресурсів CERN на **LHC** з 2002 року.
- З 2018 CERN за додаткової підтримки керівництва відновив свої зусилля щодо **вдосконалення медичних прискорювачів**.

Адронна терапія досягла величезного прогресу за останні 20 років.

Куди рухатися далі?



Історія медичних прискорювачів

- Ідея використання прискорювачів для лікування хвороб майже така ж стара, як і прискорювачі!

1928 - Рольф Відерое винайшов надсучасний RF-прискорювач в Аахені, Німеччина.

1929 - Ернест О. Лоуренс розробив циклотрон, що виробляє **протони** з енергією 1,1 МеВ.

1936 - перше виробництво **ізоотопів** циклотроном, з 1937 року вводяться радіоізотопи для лікування лейкемії (Берклі).

1938 - починається пряме опромінення пацієнтів **нейтронами** з 60-дюймового циклотрона.

1957 - лікування першого пацієнта **лінійним прискорювачем** (променева терапія). Гордон Айзекс, перший пацієнт, який отримав лікування, зараз живе в Каліфорнії, і його опромінений зір очей в нормі.



Розквіт протонної терапії

1957 - перше експериментальне лікування, Берклі.

1993 – перша установка протонної терапії в лікарні (Лома Лінда, США).

1994 - Перша установка з іонами вуглецю (НІМАС, Японія).

Кінець 90-х - лікування в Європі на фізичних установках.

2009 - перша спеціалізована установка для протонів та іонів вуглецю (Гейдельберг).

З 2006 з'являються комерційні циклотрони для протонної терапії.



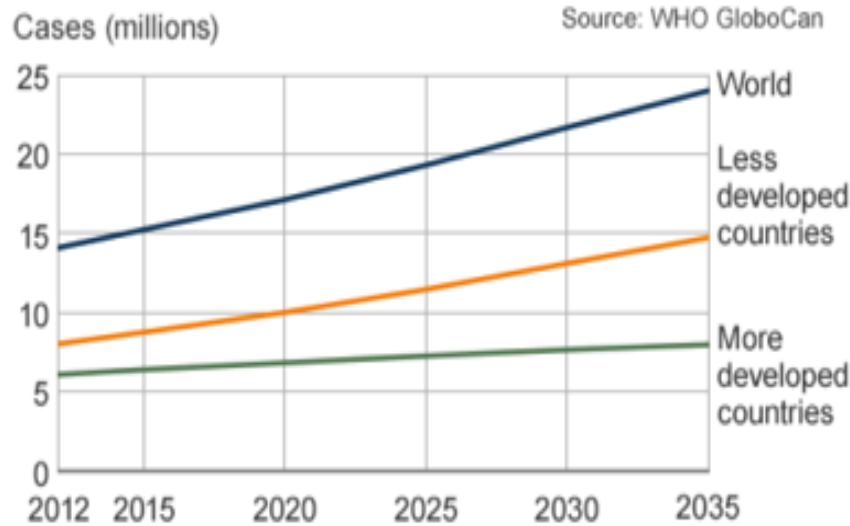
Количество установок для адронотерапии



Heidelberg Ion-Beam Therapy Center

Боротьба з раком

- **Рак** є другою провідною причиною захворюваності та **смертності** у світі.
- Провідна причина смерті у віці від 45 до 65 років в Європі, Канаді та США.
- Близько 70% випадків припадає на країни з низьким і середнім рівнем доходу.



Збільшення випадків раку через:

- Погіршення екологічних умов в країнах, що розвиваються;
- Продовження середньої тривалості життя населення.

Варіанти лікування раку:

Хірургія

Первинна пухлина

Променева терапія

Рентген, IMRT
адронна терапія

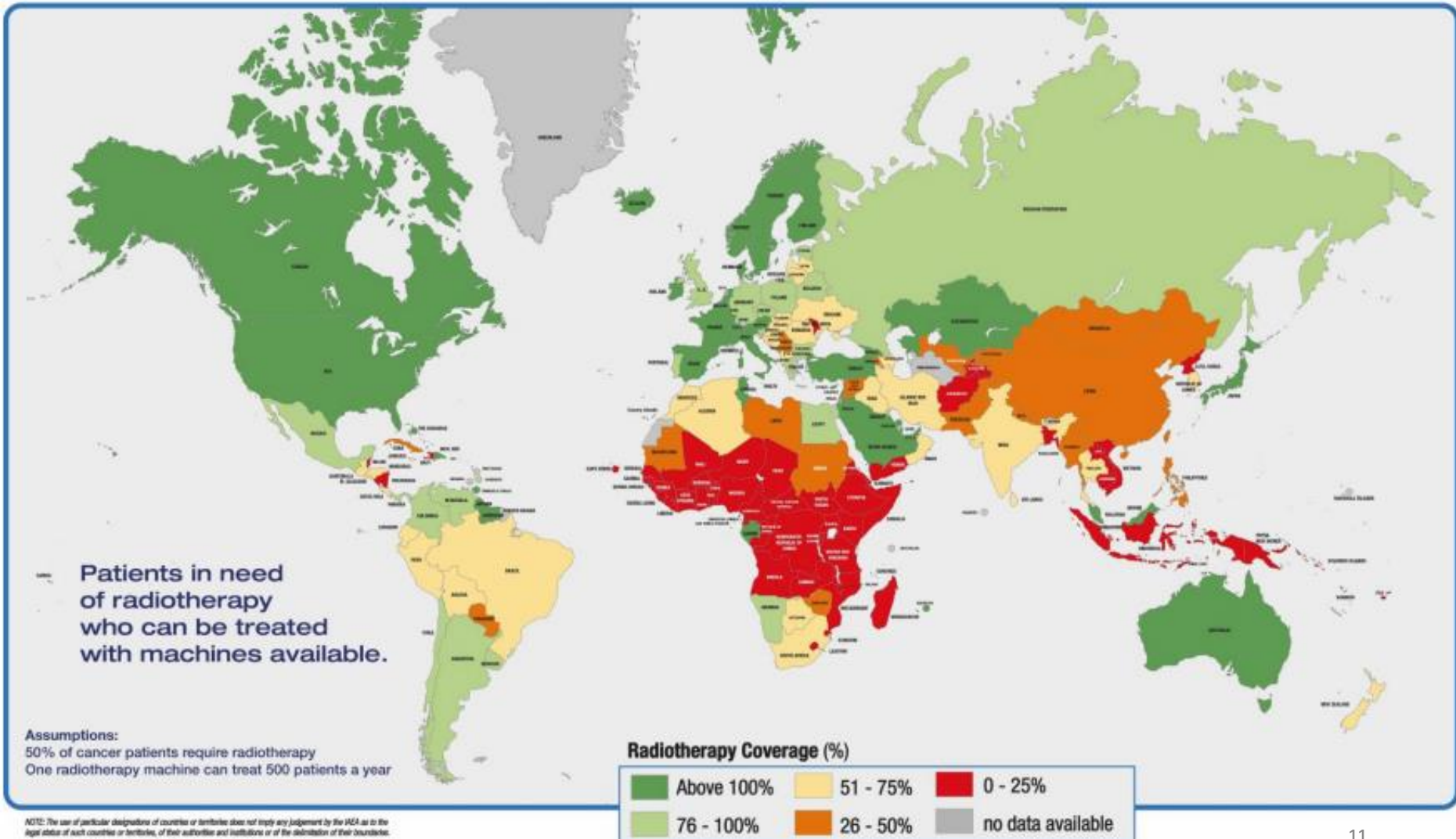
Інші методи лікування

Метастази

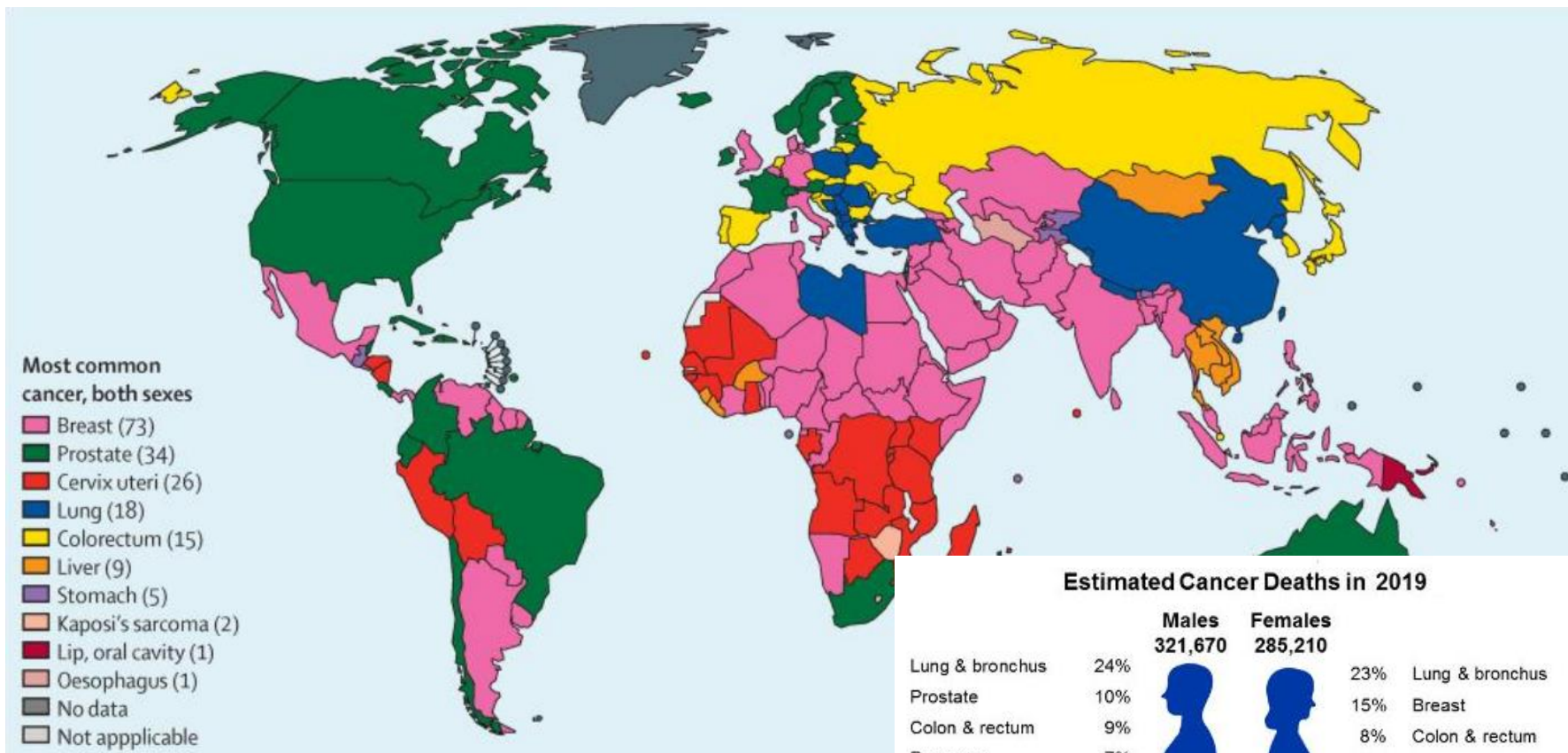
хіміотерапія, гормони,
імунотерапія...

Забезпеченість прискорювачами для лікування в світі

GLOBAL RADIOTHERAPY COVERAGE



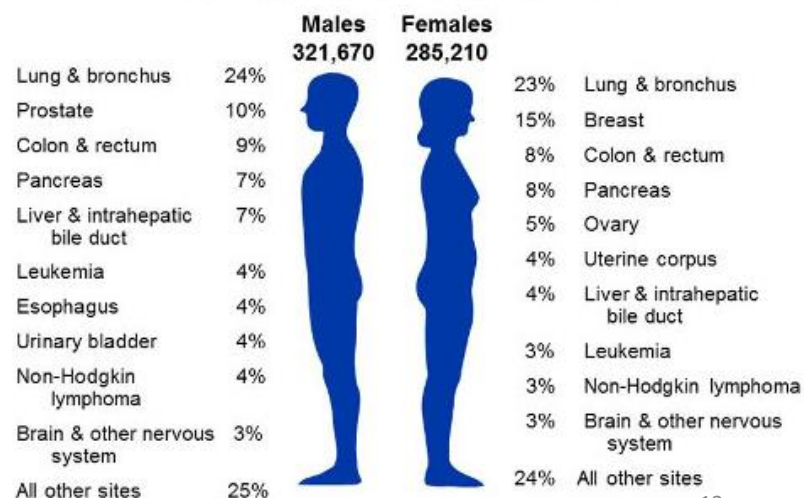
Найпоширеніший вид раку



184 країни

- (n) кількість країн, в яких цей рак є найпоширенішим
- Дані з GLOBOCAN, IARC (Ліон, Франція)

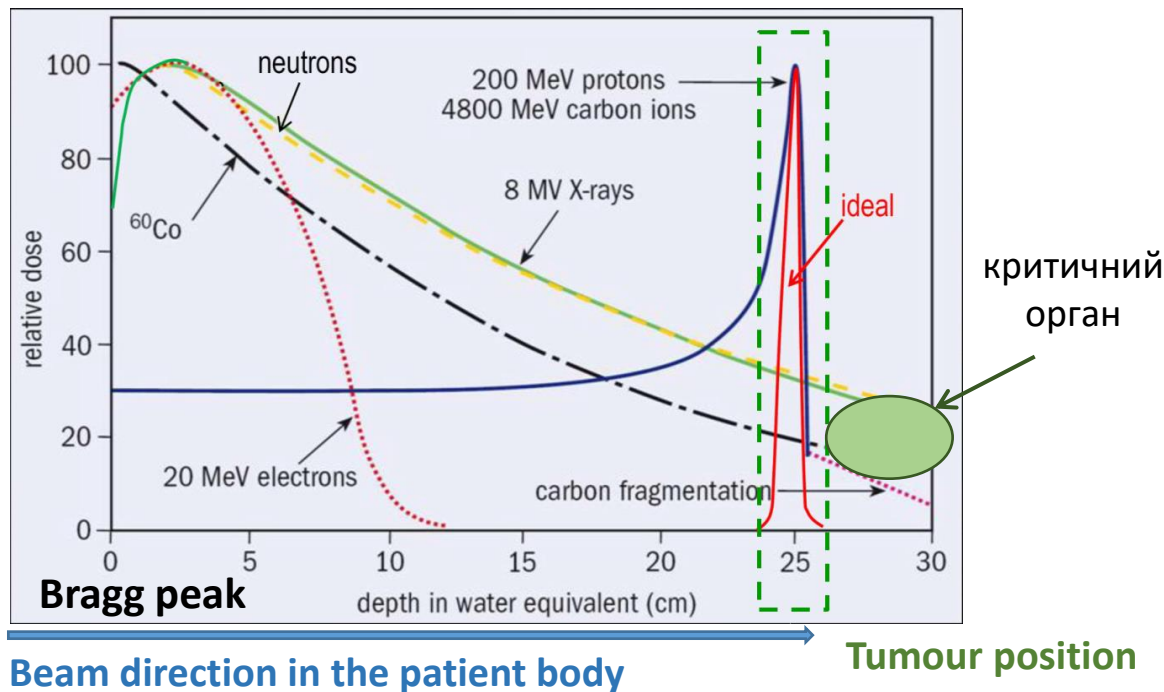
Estimated Cancer Deaths in 2019



Втрата енергії в тканинах

- Ефективність **адронотерапії** залежить від типу використовуваних пучків частинок.
- **Протонна терапія** є найпоширенішим видом адронної терапії.
- ☐ Графік залежності втрати енергії частинки від глибини проникнення в речовину:

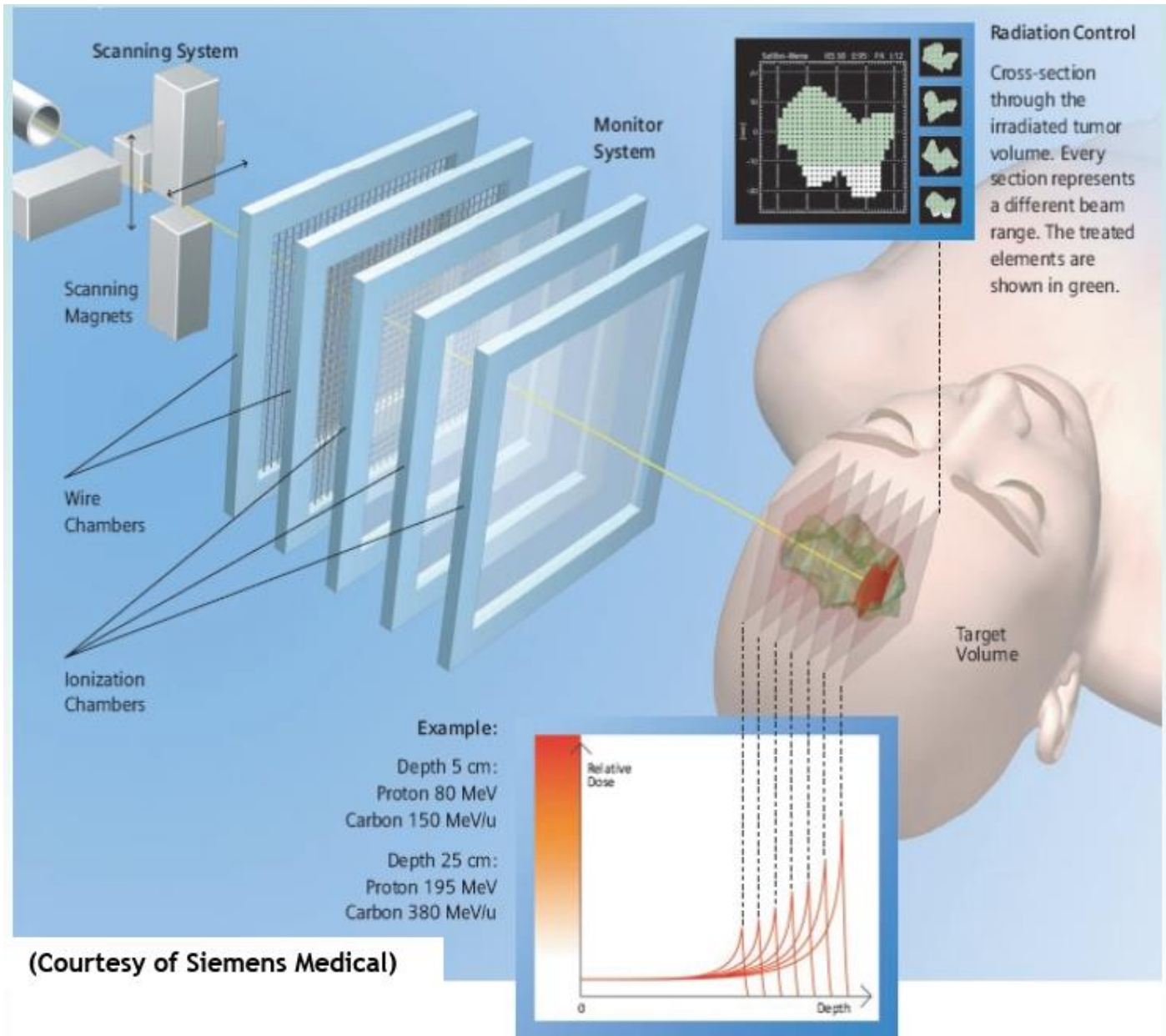
- **Електрон**
- **Рентген**
- **Нейтрон**
- **Протон**
- **Вуглець**



Переваги адронів: точність, зменшення пошкоджень здорових тканин.

- ☐ Необхідна енергія для протонів становить близько **230 меВ**, що відповідає **33 см** у воді.
- ☐ Малі струми: 10 нА для типової дози від 1 Гр до 1 л за 1 хвилину.

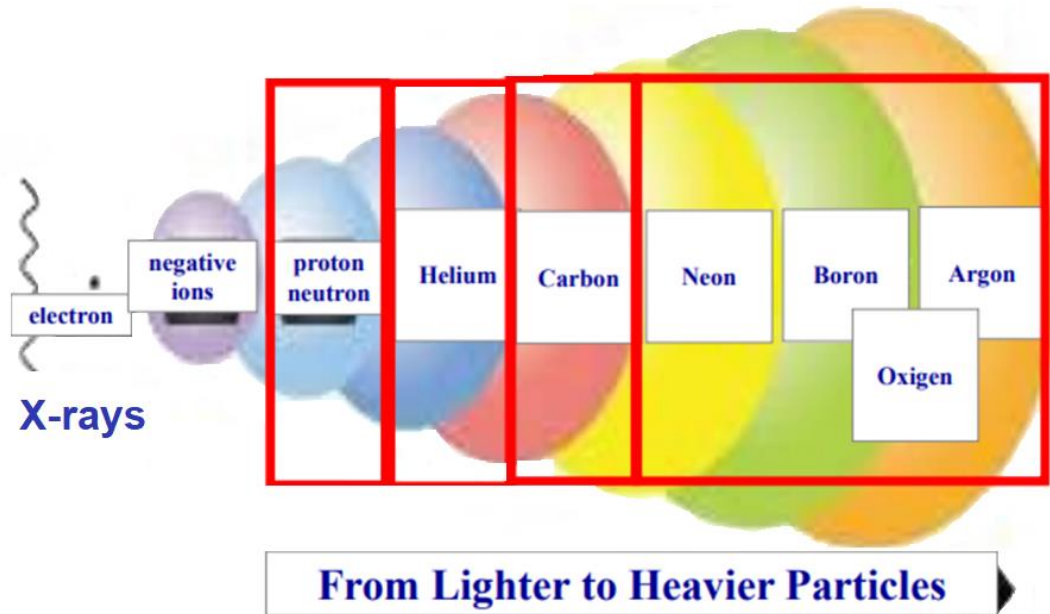
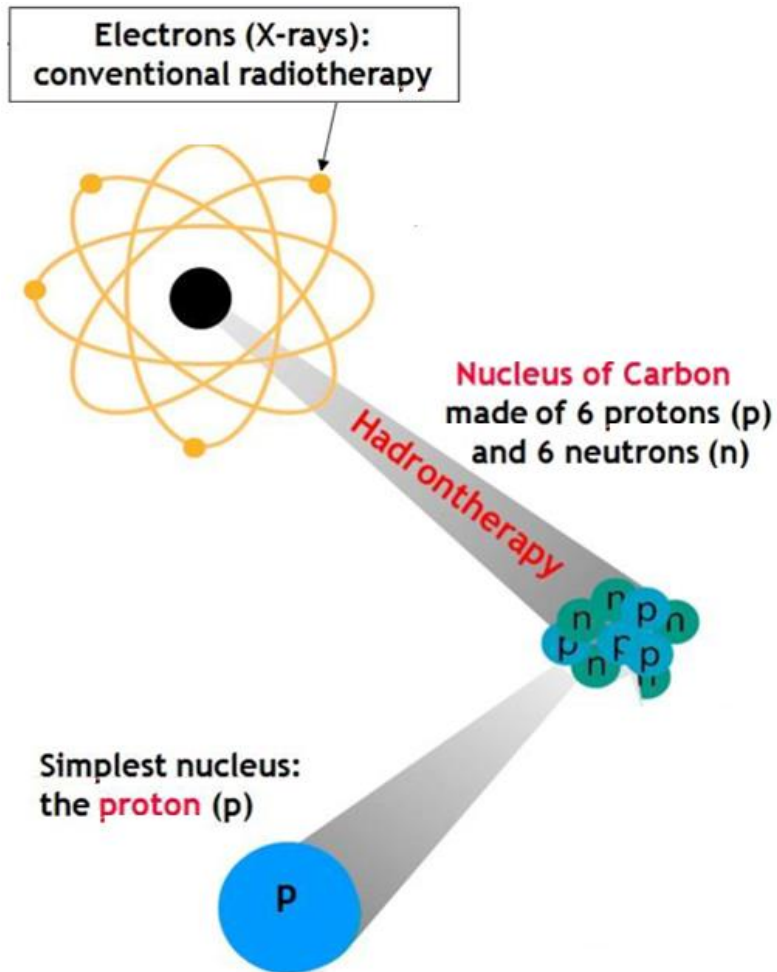
Адронна терапія



(Courtesy of Siemens Medical)

Адронна терапія

- **променева** терапія, яка використовує пучки енергетичних **протонів, нейтронів** або **позитивних іонів** для лікування раку.



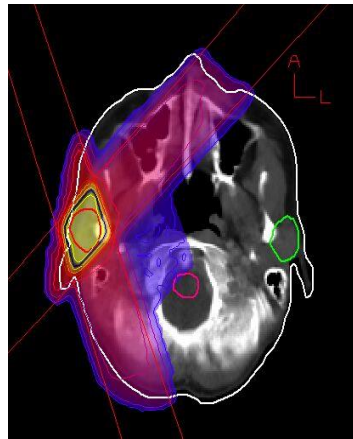
- ❖ Іон вуглецю C^{6+} в 12x2000 рази важче електрона.
- ❖ Протон в 2000 рази важче електрона.

Адронна терапія проти класичної променевої терапії

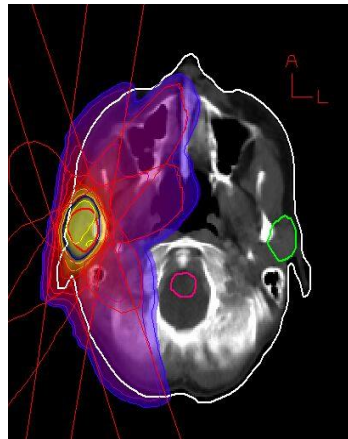
Основний ефект: пошкодження ДНК пухлинних клітин високоенергетичними пучками.

Вимога: високий профіль дози для пухлин, низькі дози до критичних органів.

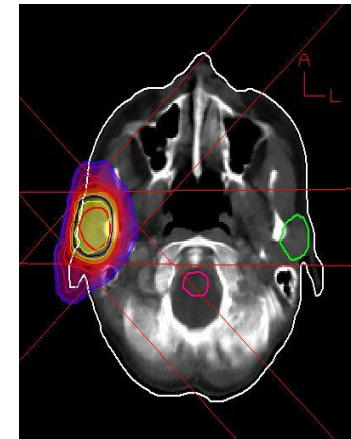
Рентгенівські промені: ✓ Пошкодження ДНК легко відновлюються.



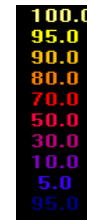
2 fields photons



5 fields photons



3 fields protons

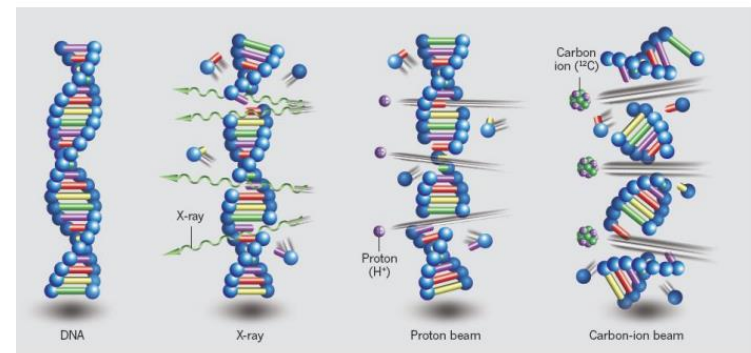


Universitätskliniken
Wien & Innsbruck

Иони вуглецю: кластерне пошкодження пухлини

- ✓ Підвищення радіобіологічної ефективності = ДНК пухлинних клітин руйнується в результаті декількох влучень.
- ✓ Висока доза радіації на піку Брегга.

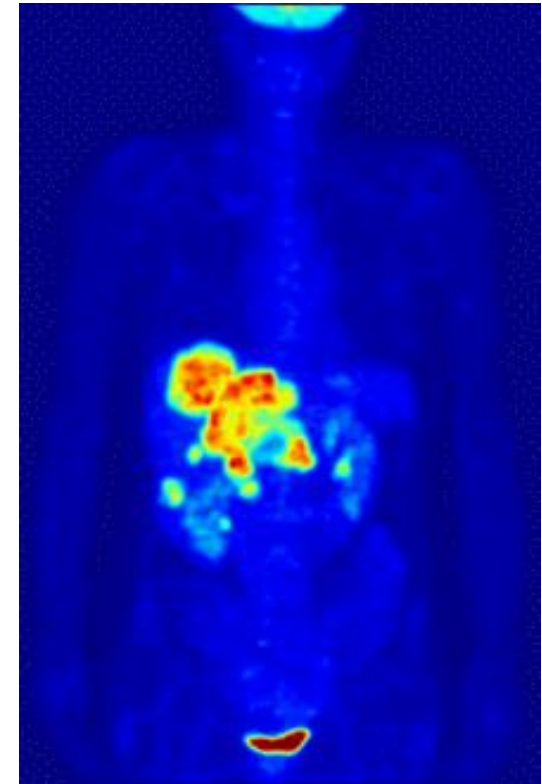
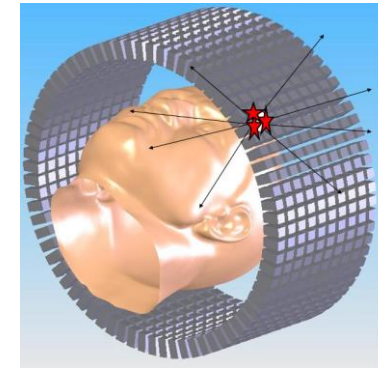
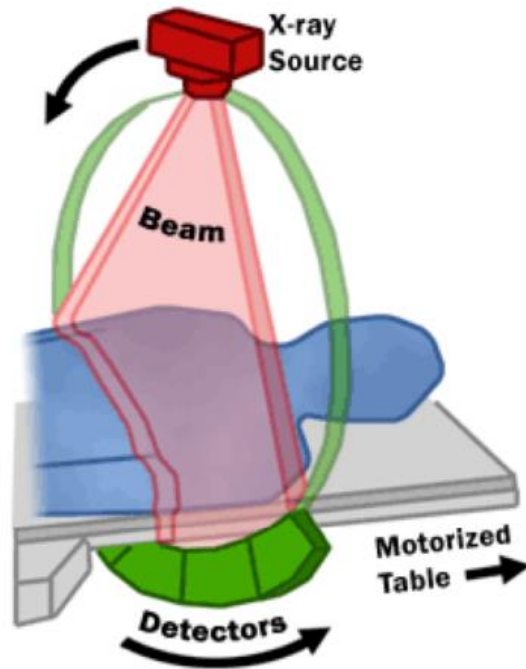
DNA X-rays Protons Carbon ions



Позитронно-емісійна томографія (ПЕТ)

- для **діагностики** та для **контролю** при опроміненні:
розподіл в організмі біологічно активних сполук,
мічених позитронно-випромінюючими радіоізотопами

Ніякого лікування без виявлення локалізації раку!

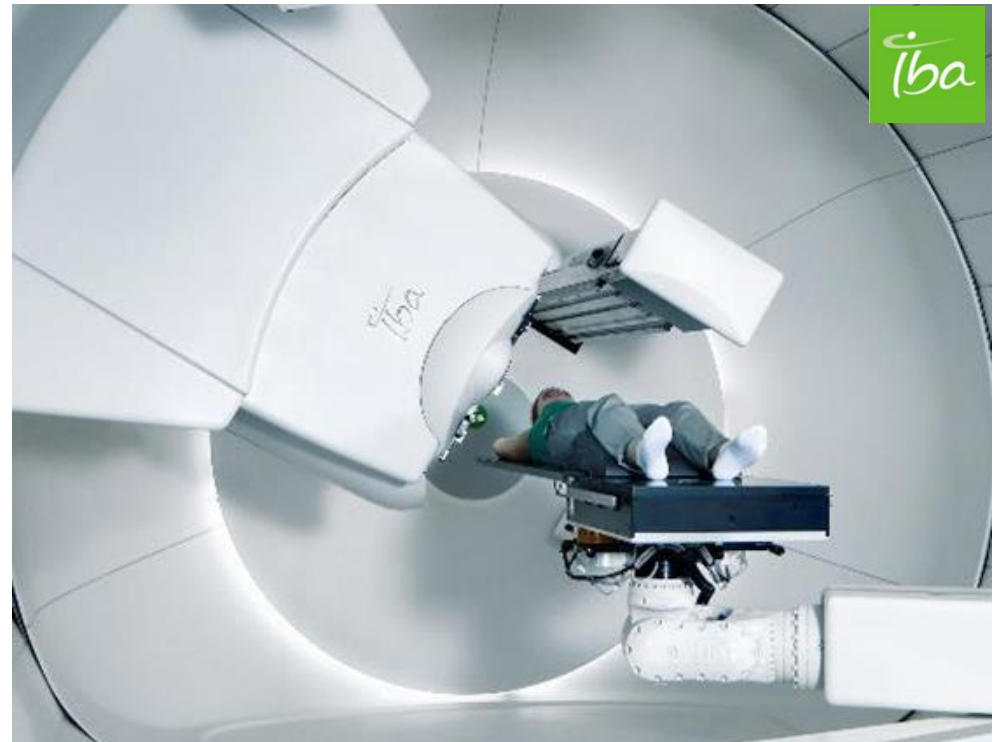


Візуалізація зображення : X-ray, CT, PET, MRI

ПЕТ механізм: аннігіляція позитрона в тканинах організму, з одним з електронів середовища генерує два гамма-кванти з енергією 511 кЕв, що летять під кутом 180°.

Вимоги до прискорювача для лікування раку

- ❑ Вимоги до медичного прискорювача відрізняються від вимог до наукового прискорювача:
 - **Стабільність і надійність** променя для забезпечення необхідної **дози опромінення**.
 - **Вартість** і простота у використанні.
 - Низький вплив нейтронів на персонал: низька **активація** обладнання.
 - Дотримання строгих процедур чистоти, **стерильності** і т.д.
 - Не великий **“foot print”** для розміщення в поліклініках і для ротації навколо пацієнта.



Основні види медичних прискорювачів

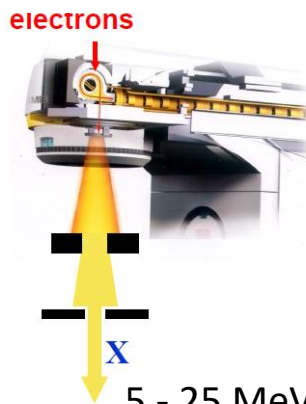
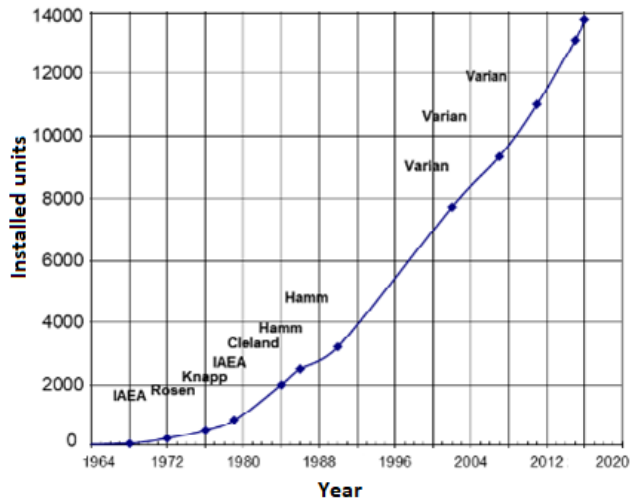
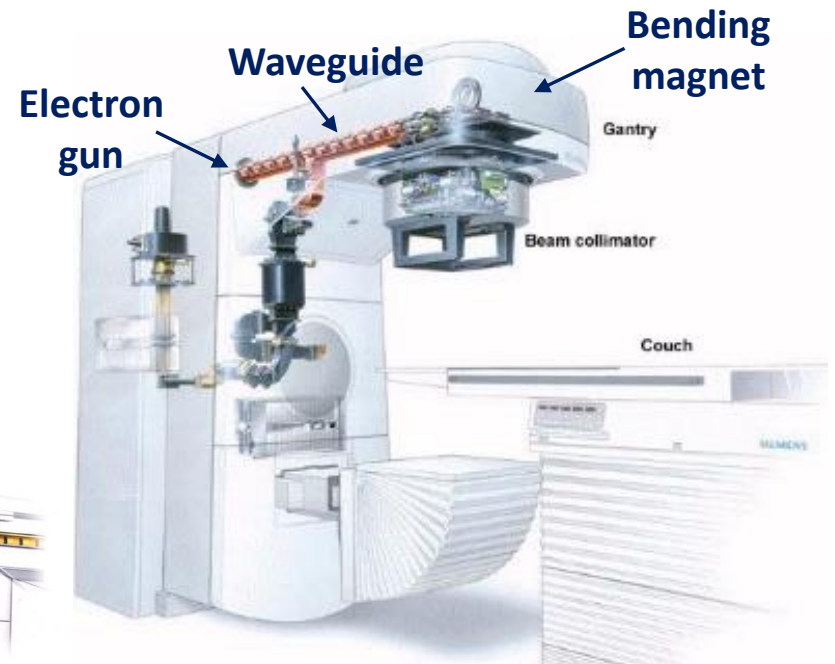
	Променева терапія	Протонна терапія	Іонна терапія
Тип прискорювача	Електронний Лінас  <p>Courtesy of Varian</p>	Циклотрон  <p>Courtesy of Varian</p>	Синхротрон 
Частинки	Електрони, протони	Протони	Іони (протони, вуглець)
# у світі	14 000	~ 70	11

✓ Протонний Лінас може використовуватися в протонній терапії

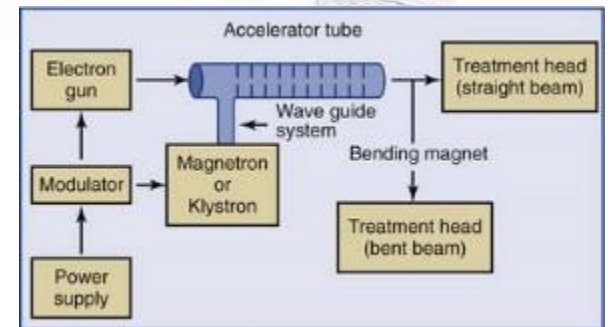
Найпоширеніший прискорювач



Electron Linac (лінійний прискорювач) для променевої терапії (X-ray treatment) - більше 60%.



5 - 25 MeV e-beam
Tungsten target



14,000 in operation worldwide!

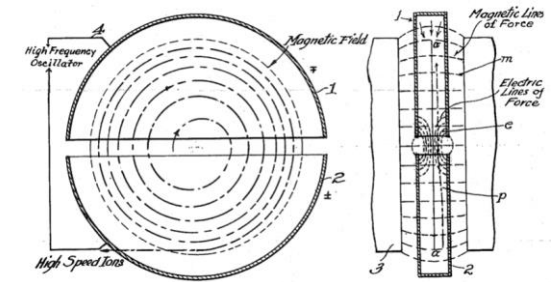
- ❑ безпосереднє використання **електронів**;
- ❑ **Рентгенівські промені** («гальмівне випромінювання», коли електронний промінь зупиняється на цілі).

Циклотрони для протонної терапії

- установка для прискорення колового руху заряджених частинок, які рухаються в **постійному магнітному полі** по спіралі та **прискорюються електричним полем**, яке швидко змінюється.

Переваги:

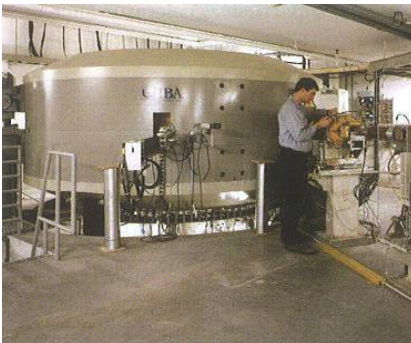
- ✓ **Стабільність;**
- ✓ **Безперервність** променя з енергією **до 235 MeV;**
- ✓ **Низька ціна.**



$$B = \text{const}, \quad E (\omega = \text{const})$$

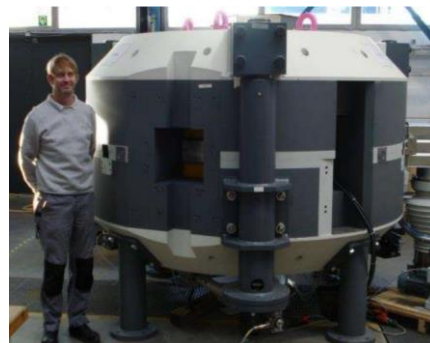
Недоліки:

- Постійний струм; Велике екранування;
- Деградатори модуляції енергії (регулювання глибини і сканування пухлини) повільні і залишаються активними.



IBA C230

- 230 MeV protons
- 4.3 m Diameter
- Normal conducting



IBA S2C2

- MeV protons
- 2.2 m Diameter
- Superconducting



Mevion SC250

- 250 MeV protons
- ~1.5 m + shield
- Superconducting



Varian-Accel Probeam

- 250 MeV protons
- 3.1 m Diameter
- Superconducting

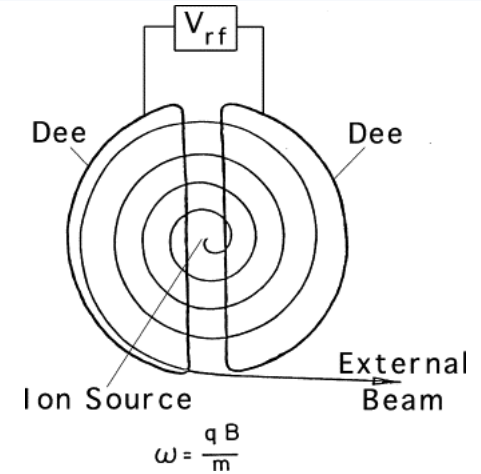
Синхроциклотрон

- циклічний прискорювач (протони, дейтрони, іони та ін.), в якому **магнітне** поле однорідне і **постійне** в часі, а **частота** прискорюється електричного поля **змінюється**.

- Прискорення залежить від частоти пучка.
- Сильні електричні поля не потрібні для створення великого прискорення.
- SC медичний циклотрон при 250 MeV діаметром ~ 1 м.

Недоліки:

- Наявність слабого **фокусування**,
- ВЧ-генератори і ланцюги втрачають свою ефективність зі збільшенням частоти,
- виробляє іони з низькою **інтенсивністю**.
- Проблеми надпровідності (СК): виробництво котушок; криогенна установка.



$B = \text{const}$, $E (\omega \neq \text{const})$

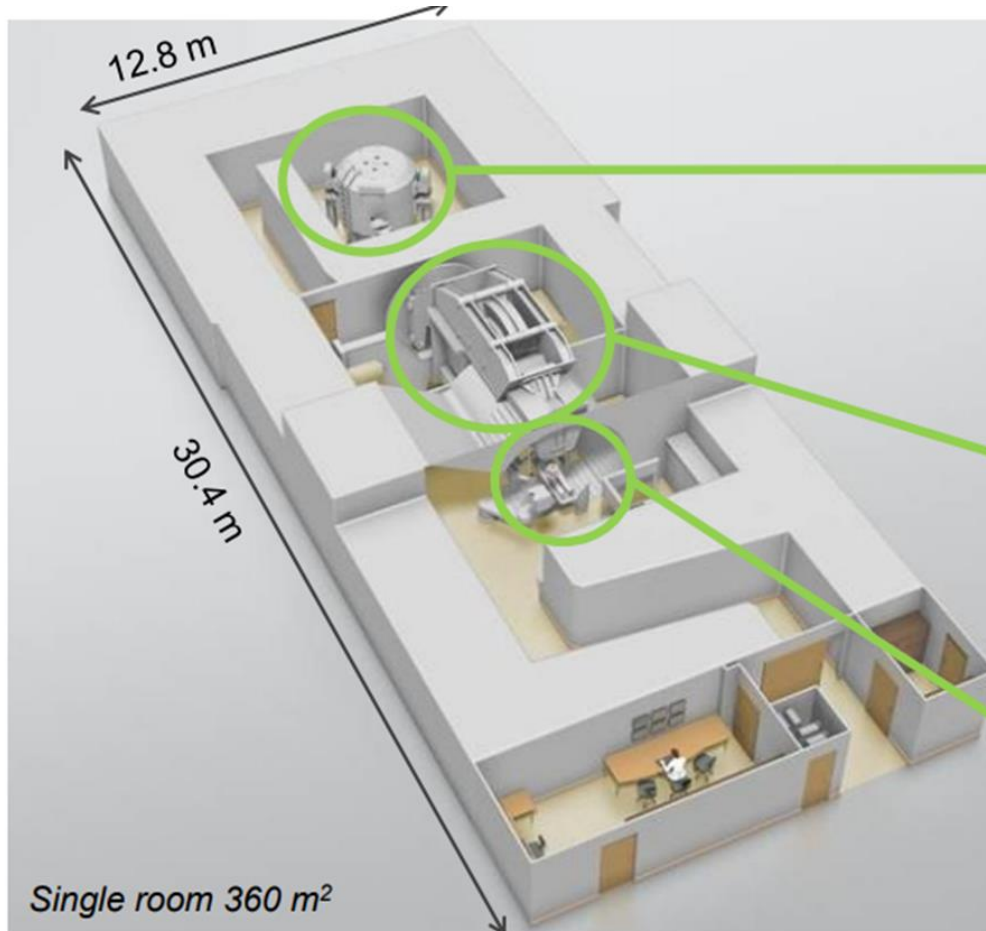


- RF: 10 - 100 kW
- частота: 100 - 400 Гц

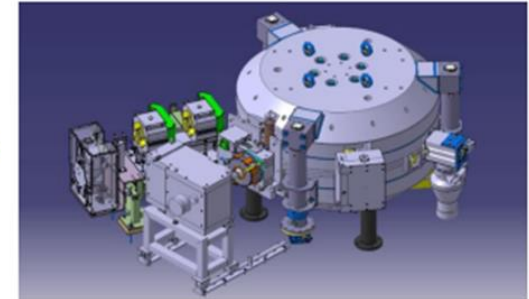
Синхроциклотрон



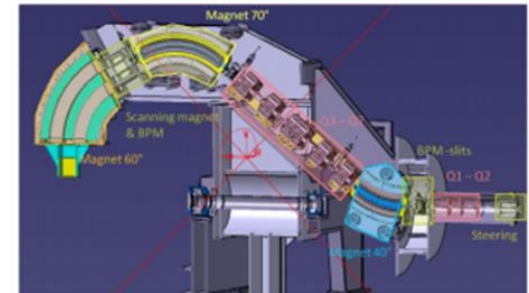
ProteusONE Smart-scaled, single-room IMPT



1.



2.



3.



1. Синхроциклотрон з надпровідною котушкою: S2C2
2. Новый Компактный Генри для сканування “pencil beam”
3. Процедурний кабінет пацієнта

Синхротрон

- циклічний прискорювач частинок, в якому пучок частинок, що прискорюються, рухається по фіксованій замкнутій траєкторії ($r = \text{const}$), а провідне **магнітне поле** поворотних магнітів, що визначає цей радіус, **зростає** у часі .

❑ Відхилення від прямолінійної траєкторії: **поворотний диполь; електромагніт.**

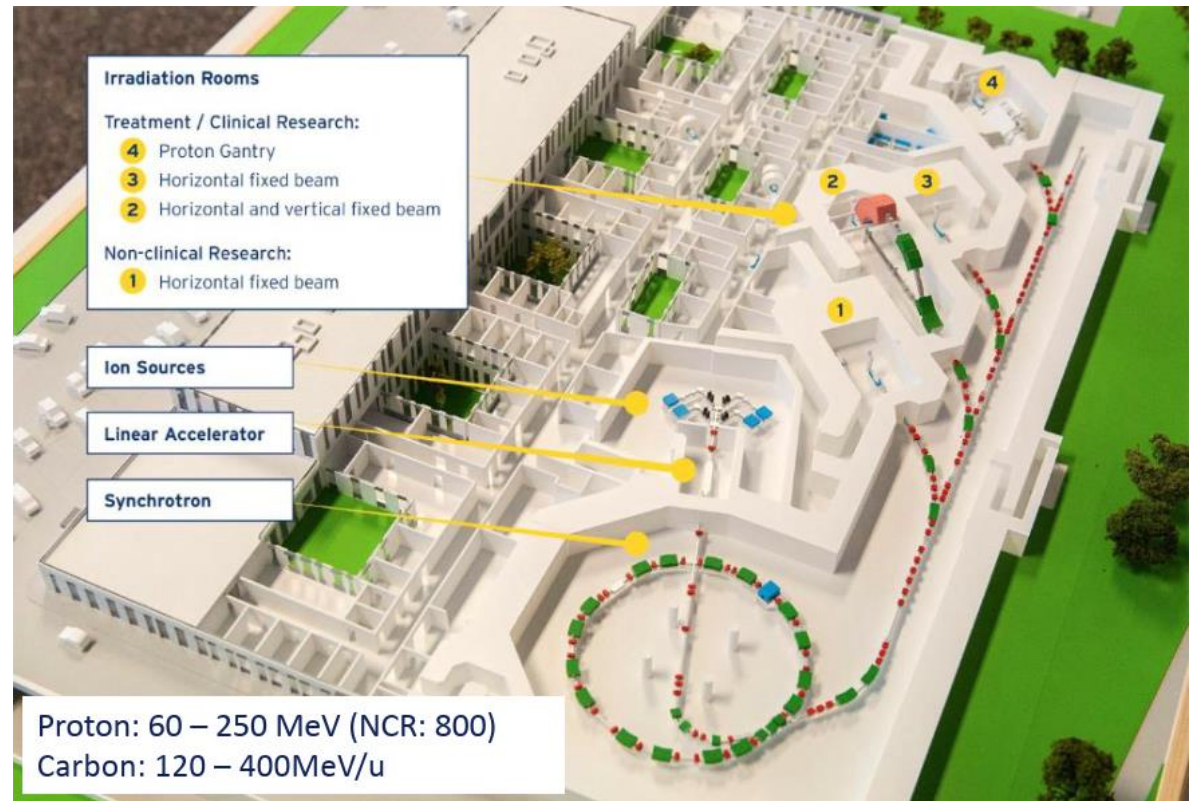
✓ Прискорення пучків до потрібної **енергії**:

протон: 60 - 250 MeV,

вуглець: 120 - 400 MeV/u.

Недоліки:

- розмір
- вартість
- 1 Гц



➤ **Carbon Ion Center Worldwide** is 11;

MedAustron, Австрія

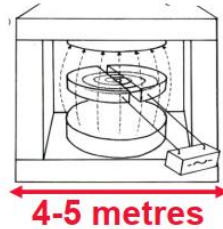
➤ HIT Heidelberg, MIT Marburg, CNAO Pavia, MedAustron are in Europe.

Основні види медичних прискорювачів

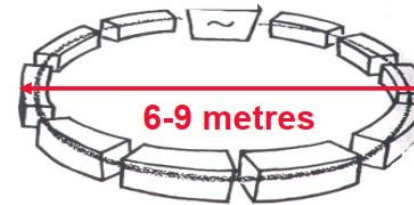
- Прискорювачі, які сьогодні використовуються в адротерапії є **циклічними**.
- Кожен з них має свої **переваги і недоліки**: ефективність, вартість, розмір, і тд.

Teletherapy with protons (200-250 MeV)

CYCLOTRONS (Normal or SC)

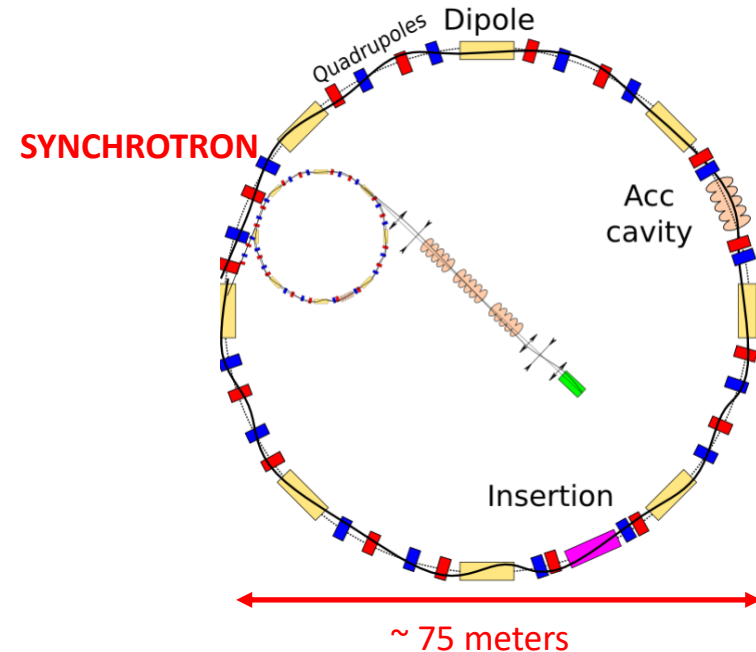
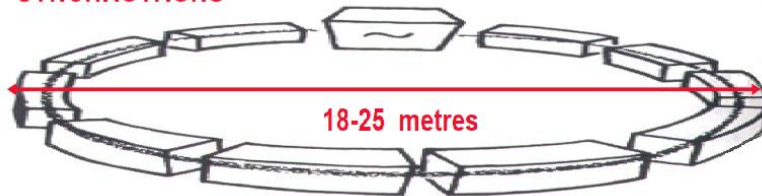


SYNCHROTRONS



Teletherapy with carbon ions (4800 MeV = 400 MeV/u)

SYNCHROTRONS

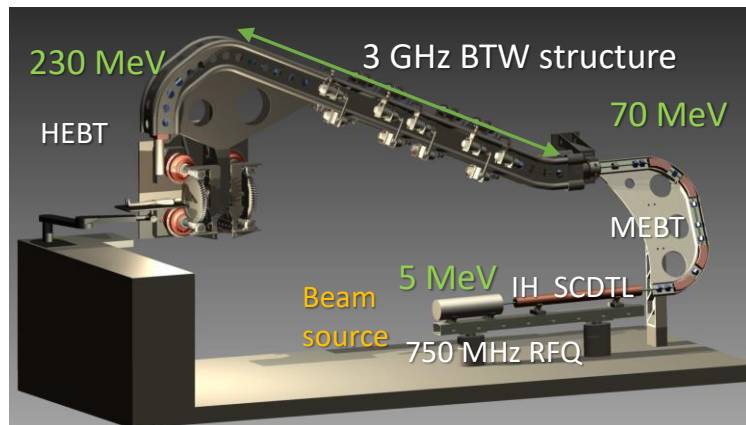


Альтернативне рішення: лінійний прискорювач

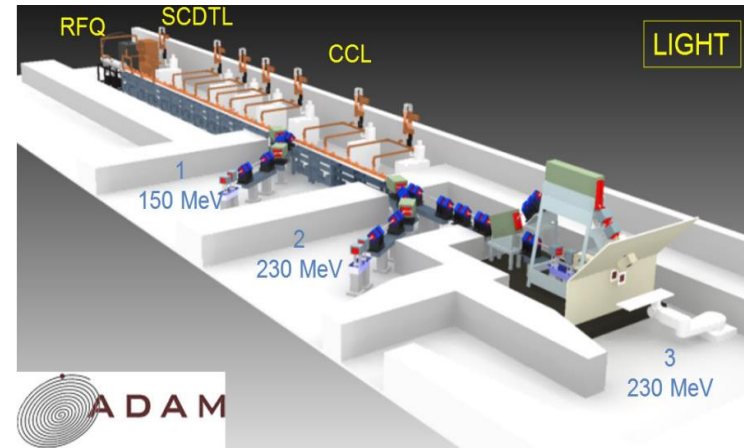
Лінійний прискорювач (Linac) виглядає найбільш перспективним варіантом з точки зору розмірів, складності та ефективності.

Переваги:

- ✓ зміна енергії від імпульсу до імпульсу;
- ✓ час обробки (висока швидкість повторень);
- ✓ footprint (200 m², 70 ton), shielding

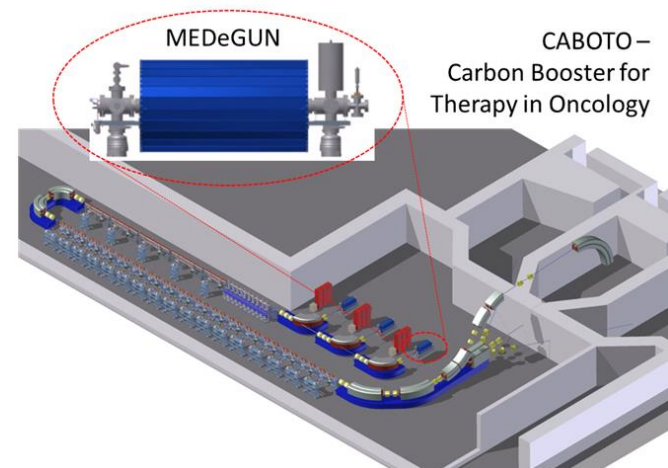


TULIP: Single-room proton therapy



AVO-ADAM: LIGHT

це перший в історії лінійний прискорювач протонів, який генерує пучок при **230 MeV!** (2022)

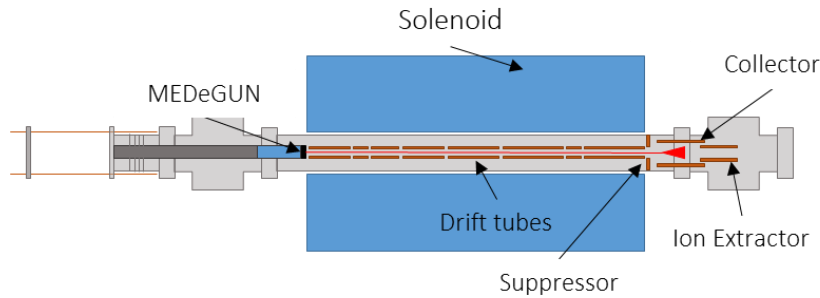


CABOTO: CARbon BOoster for Therapy in Oncology

Ключові компоненти лінійного прискорювача

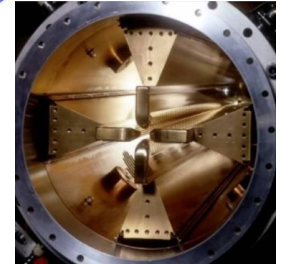
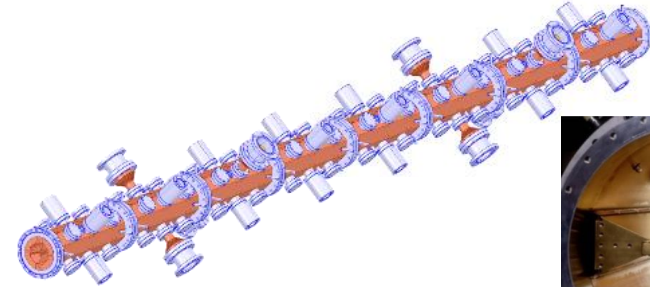
Джерела частинок:

- Електрони (термоемісія, фотоемісія)
- Протони - іонізація водню
- Іони - плазмові джерела іонів



- 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

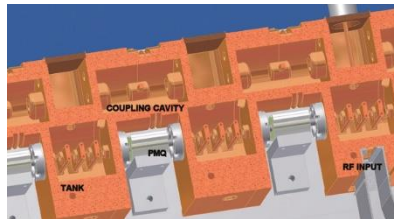
Прискорювальні структури:

Interdigital-H



Courtesy of S. Benedetto

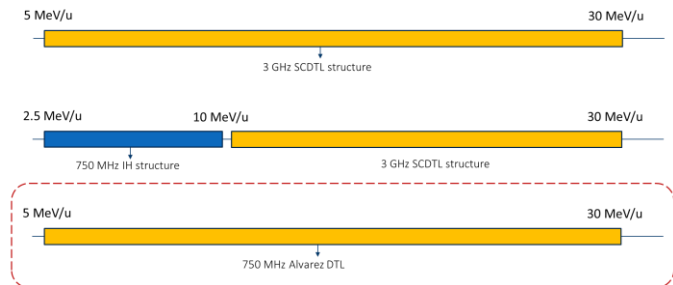
Side-Coupled DTL



QuasiAlvarez



Alternatives

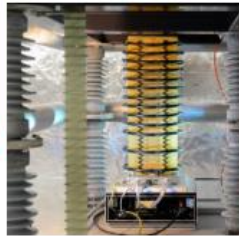


Інфраструктура прискорювача

Power supplies



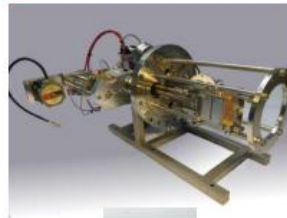
Laser, RF system, HV etc.



C&C system and software



Beam diagnostics



Interlock & safety systems



Cooling system



Vacuum system



Plasma diagnostics



Синхронізація, перетворювачі потужності, діагностика, контроль, радіаційний захист....

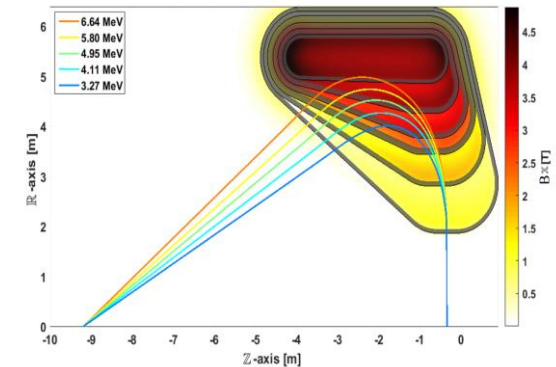
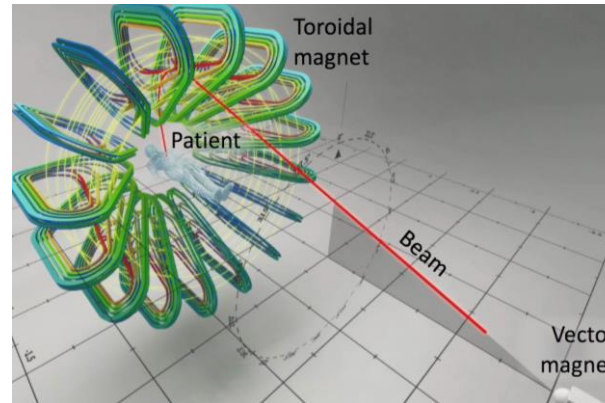
The gantry

Гентри - пристрій, що направляє промінь в точні положення на пацієнті.

❑ Необхідна розробка наступних компонентів: **магнітів, променевої оптики, механіки.**

Конструкція двох варіантів:

- Поворотний
- Тороїдальний



Поодинокі частинки з різною енергією сходяться в ізоцентрі.

Поворотні:

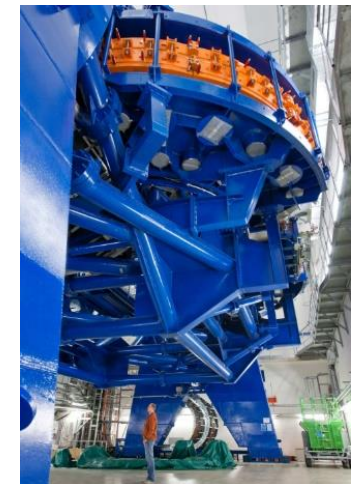
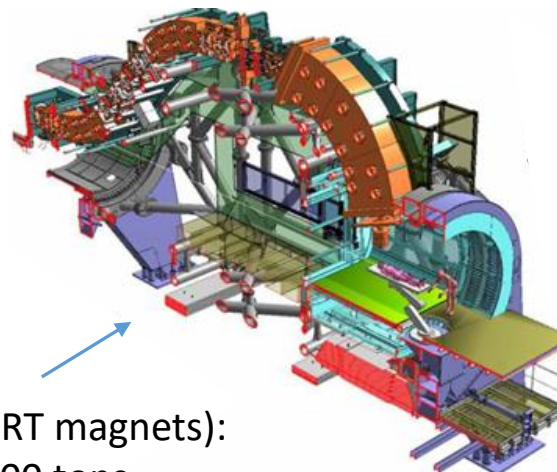
Основною проблемою для прискорення іонів є магнітна жорсткість енергії впливу:

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



HIT - Heidelberg

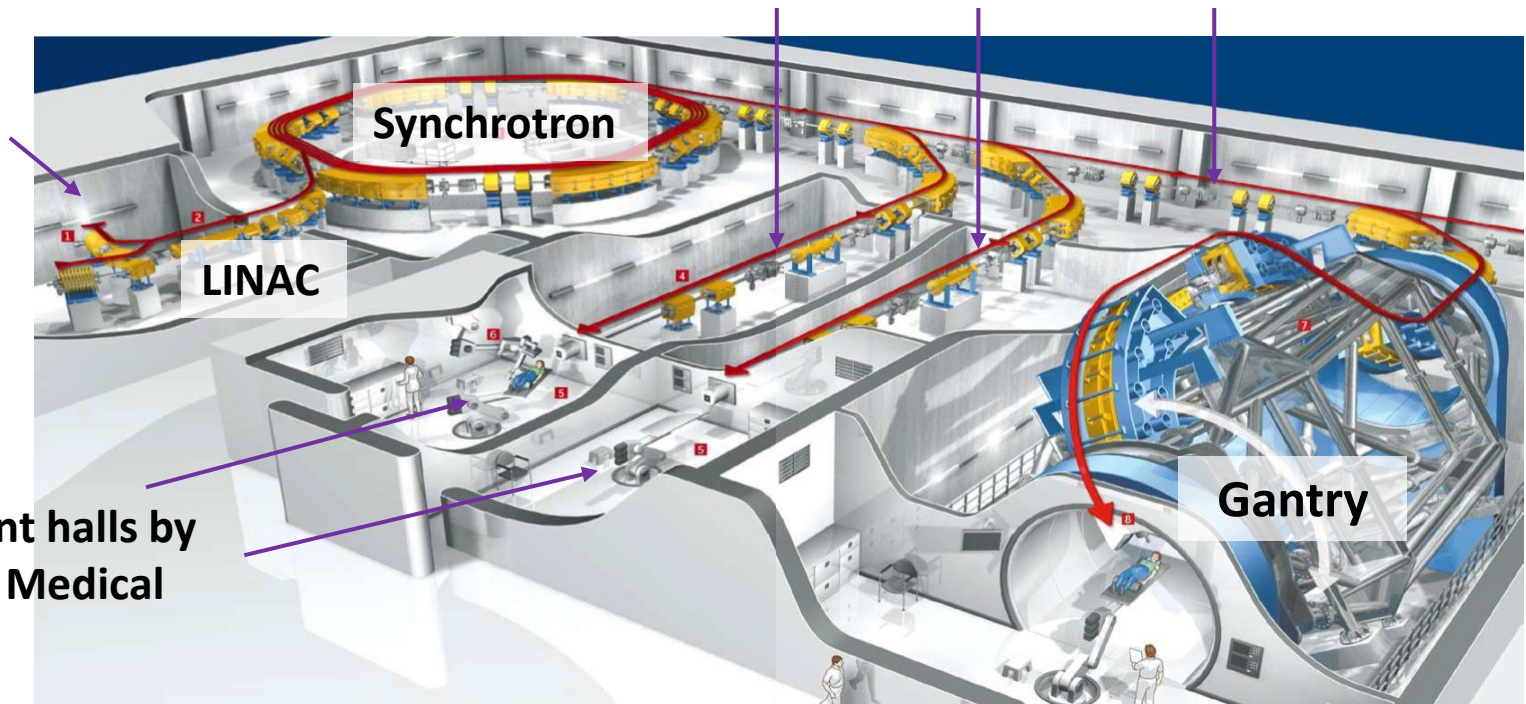


Центр адронной терапии в Германии (HIT) (2010):

- протони
- іони вуглецю

High Energy Beam Transport Line

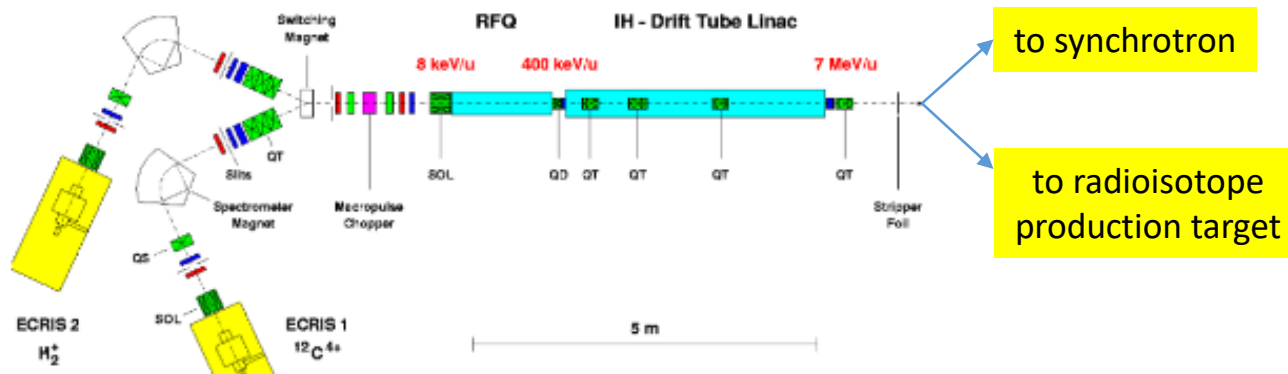
Ion-Sources



Treatment halls by
Siemens Medical

Новий терапевтичний центр - SEEIIST

South East European International Institute for Sustainable Technologies - міжнародне партнерство, спрямоване на створення нової дослідницької інфраструктури для дослідження та лікування раку в Південно-Східній Європі (8 країн-членів, 2 спостерігачі).



Установка буде базуватися на **лінійному** прискорювачі: **10 MeV/ нуклон.**

Генеральний план будівництва через 8 років

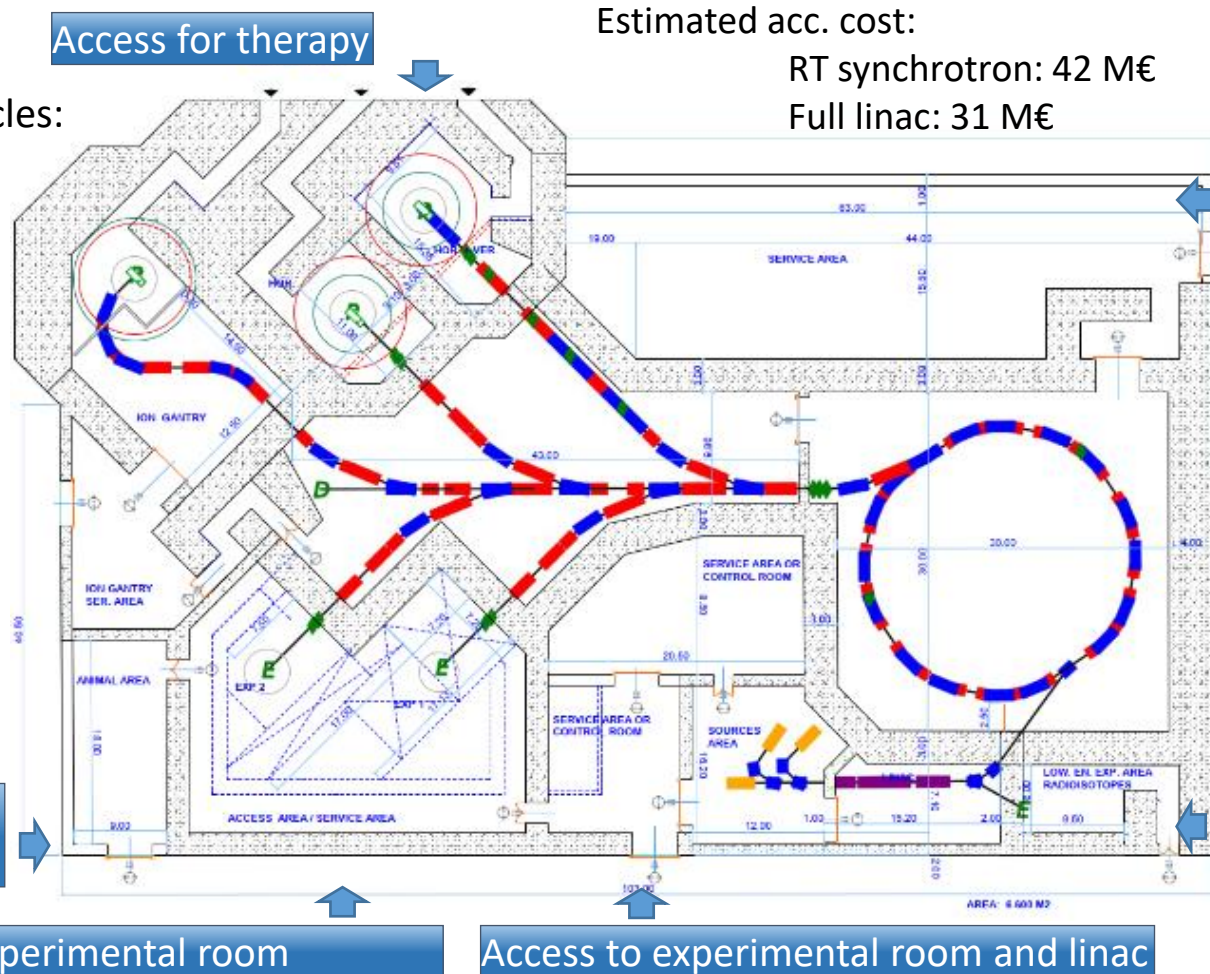


Планування SEEIIST

SEEIIST отримав попереднє фінансування від ЕС на розробку проекту у співпраці з ЦЕРН.

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

- Multiple particles:
p, He, C, O



Estimated acc. cost:

RT synchrotron: 42 M€

Full linac: 31 M€

Equipment room and access to synchrotron

Total 6,600 m²

Access for animal testing

Target for isotope production

Reconfigurable experimental room

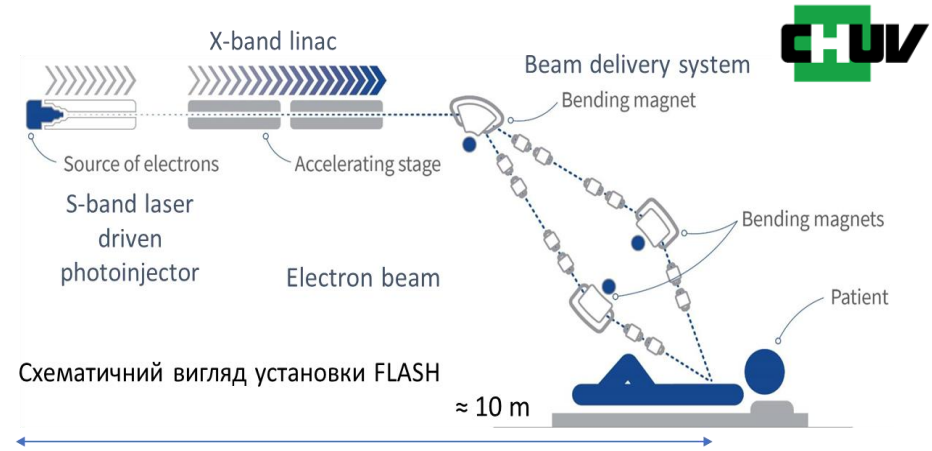
Access to experimental room and linac

CHUV-CERN: будівництво Установки для FLASH-терапії

➤ **FLASH radiation therapy** - це нова техніка, що передбачає лікування пухлин електронами надвисокими потужностями дози, яка фактично зменшує пошкодження нормальних тканин навколо пухлини.

➤ Час лікування: менш ніж за секунду.

Проект між **CERN** та **CHUV**
(Centre Hospitalier Universitaire
Vaudois, Lausanne)



Ілюстрація ефекту на свині:

➤ значне зниження побічних ефектів радіації.



Vozenin et al Clinical Cancer Research, 2018

Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

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, Frédéric 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}

^aDepartment of Radiation Oncology, Lausanne University Hospital and University of Lausanne; ^bRadiation Oncology Laboratory, Department of Radiation Oncology, Lausanne University Hospital and University of Lausanne; ^cInstitute of Radiation Physics, Lausanne University Hospital and University of Lausanne; and ^dDepartment of Dermatology, Lausanne University Hospital and University of Lausanne, Switzerland

➤ **Перший пацієнт** - лікування **раку шкіри** електронами з енергією **10 Мев**.

Висновки

- ✓ Прискорювачі є одними з найважливіших інструментів у науці, медицині та промисловості.
- ✓ Адронна терапія займає чітко визначене і значуще положення як засіб боротьби з онкологічними захворюваннями.
- ✓ Багато технологій потребують вдосконалення: від джерела іонів до дози опромінювання пацієнта.
- ❖ **Перспективні напрямки:**
 - лінійні прискорювачі
 - синхротрони;
 - надпровідні синхроциклотрони;
 - ахроматичні гентрі.



the MedAUSTRON hall



Дякую за увагу!

e-mail: anna.vnuchenko@cern.ch