

Medical applications of the accelerators

Vnuchenko Anna

Instituto de Física Corpuscular
(IFIC, CSIC -UV)

Введение

- ❑ **Обзор существующих ускорителей**
- ❑ **Методы лечения рака**
- ❑ **Особенности использования различных видов частиц для лечения**
- ❑ **Основные типы медицинских ускорителей**
 - **Линейные ускорители**
 - **Циклические ускорители**
- ❑ **Существующие протонные центры**

Короткая биография



- **2005-2010** СДПУ им. Макаренка, физико математический факультет.
- **2010-2015 Исследователь** в Институте прикладной физики (**IAP-NASU**):
 - Изучение местоположения примесных атомов в монокристаллах методом каналирования ионов.
- **2015-2016 Мастер 2** Grands Instruments, Университет Париж-Сакле, Франция:
 - Разработка дизайна неинвазивных профильных мониторов для линейного ускорителя ESS (**CEA-Saclay**).
- **2016 -2019 PhD** студент в рамках проекта Марии Кюри - ITN-ОМА «Оптимизация медицинских ускорителей» в Институте корпускулярной физики (**CSIC-UV**) (Валенсия, Испания).
 - Применение высокоградиентных технологии в ускорителях адронной терапии.

OMA as ETN

MARIE SKŁODOWSKA-CURIE ACTIONS :
H2020-MSCA-ITN-2015

- **15 исследователей ранней стадии**, работающие над специализированными исследовательскими проектами в течение 3 лет.
- более чем **30 партнерских организаций**: университеты, исследовательские центры, лечебные центры и частные компании.
- R&D на стыке физики и наук о жизни.



Существующие ускорители

В мире существует более 17 000 ускорителей частиц (с энергией более 1 МэВ)

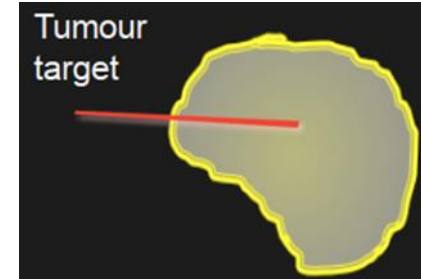
Исследования		6%
	Физика частиц	0,5%
	Ядерная физика, твердое тело, материалы	0,2 а 0,9%
	биология	5%
Медицинские приложения		35%
	Диагностика / лечение рентгеном или электронами	33%
	Производство радиоизотопов	2%
	Протонная и ионная обработка	0,1%
Промышленные применения		60%
	Ионная имплантация	34%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

Трансфер технологий

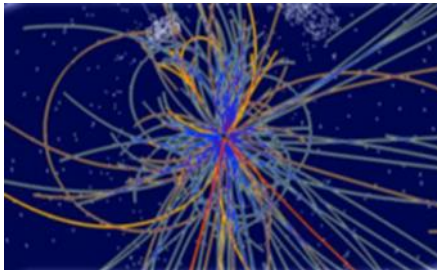
Ускорение пучков частиц



Адронная терапия



Детекторы частиц



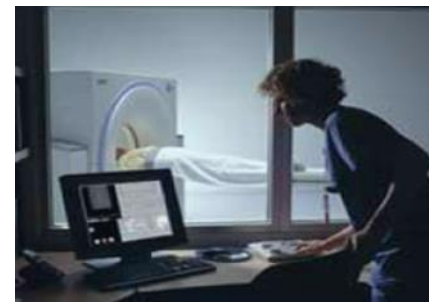
Медицинская визуализация



Крупномасштабные вычисления (Grid)



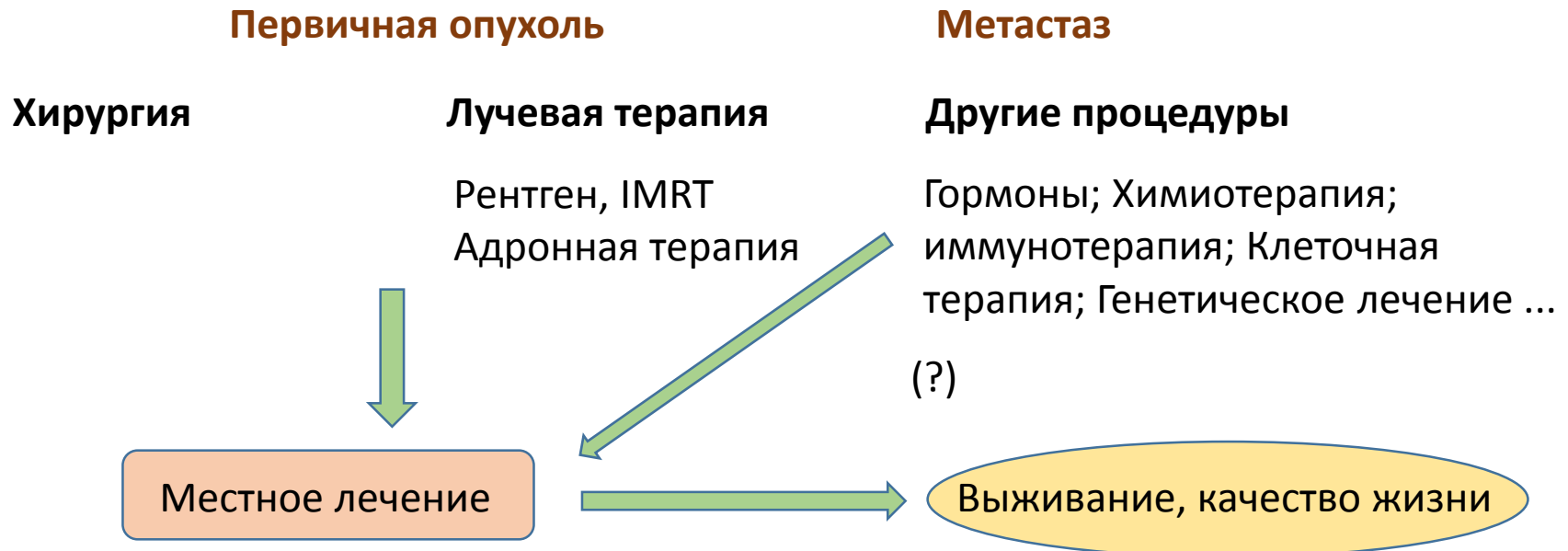
Grid-вычисления для управления и анализа медицинских данных



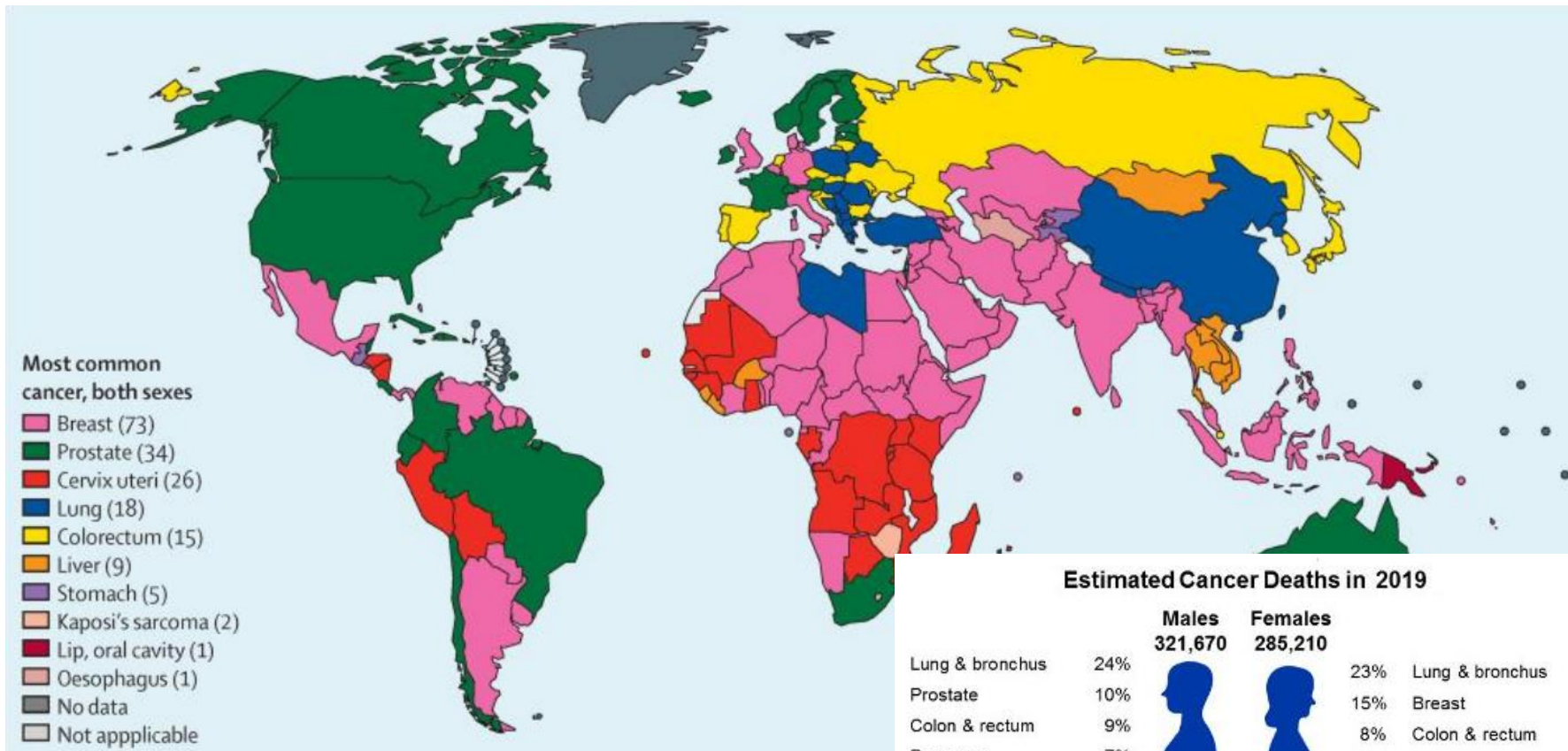
Методы лечения

- Каждый год миллионы новых случаев во всем мире;
- Число пациентов, нуждающихся в лечении, увеличивается в ближайшие годы;
- Основная причина смерти в возрасте от 45 до 65 лет в Европе, Канаде и США.

Варианты лечения



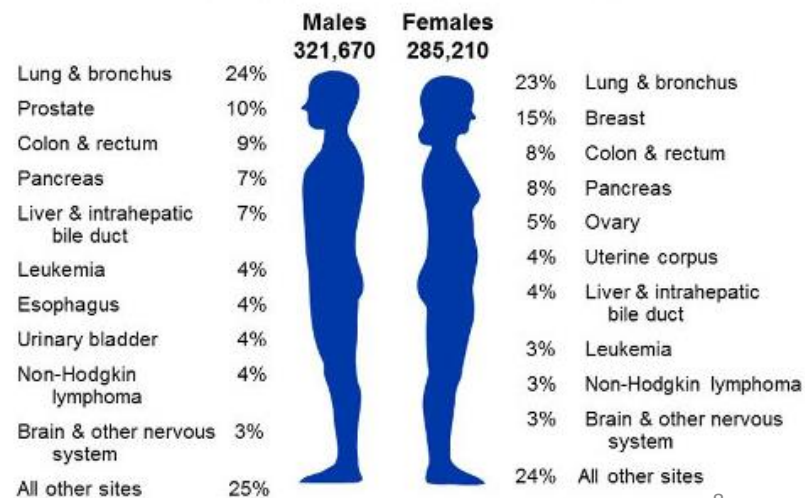
Наиболее распространенный тип рака



184 страны

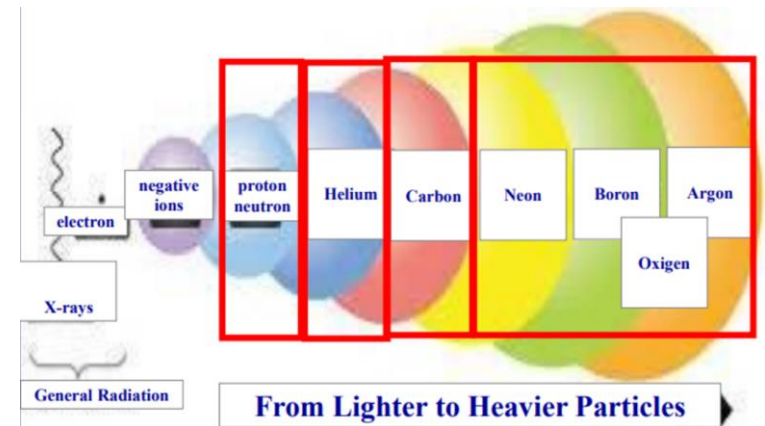
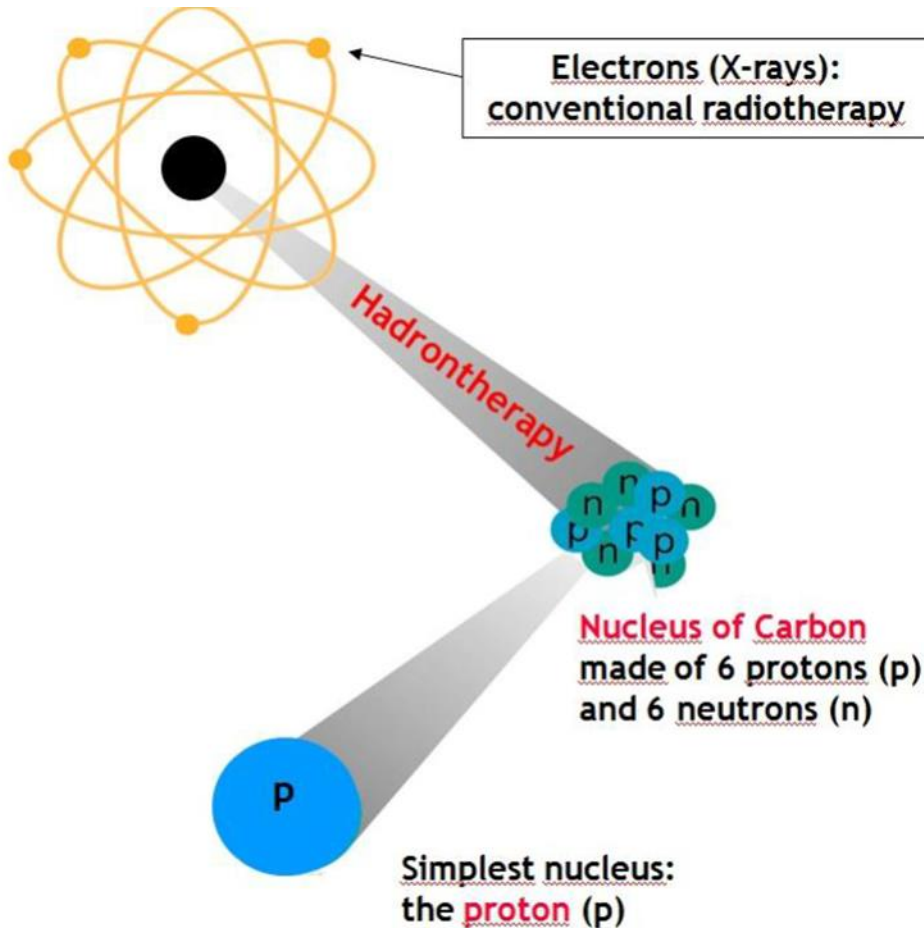
- (n) количество стран, в которых этот рак является наиболее распространенным
- Данные из GLOBOCAN, IARC (Лион, Франция)

Estimated Cancer Deaths in 2019



Адронотерапия

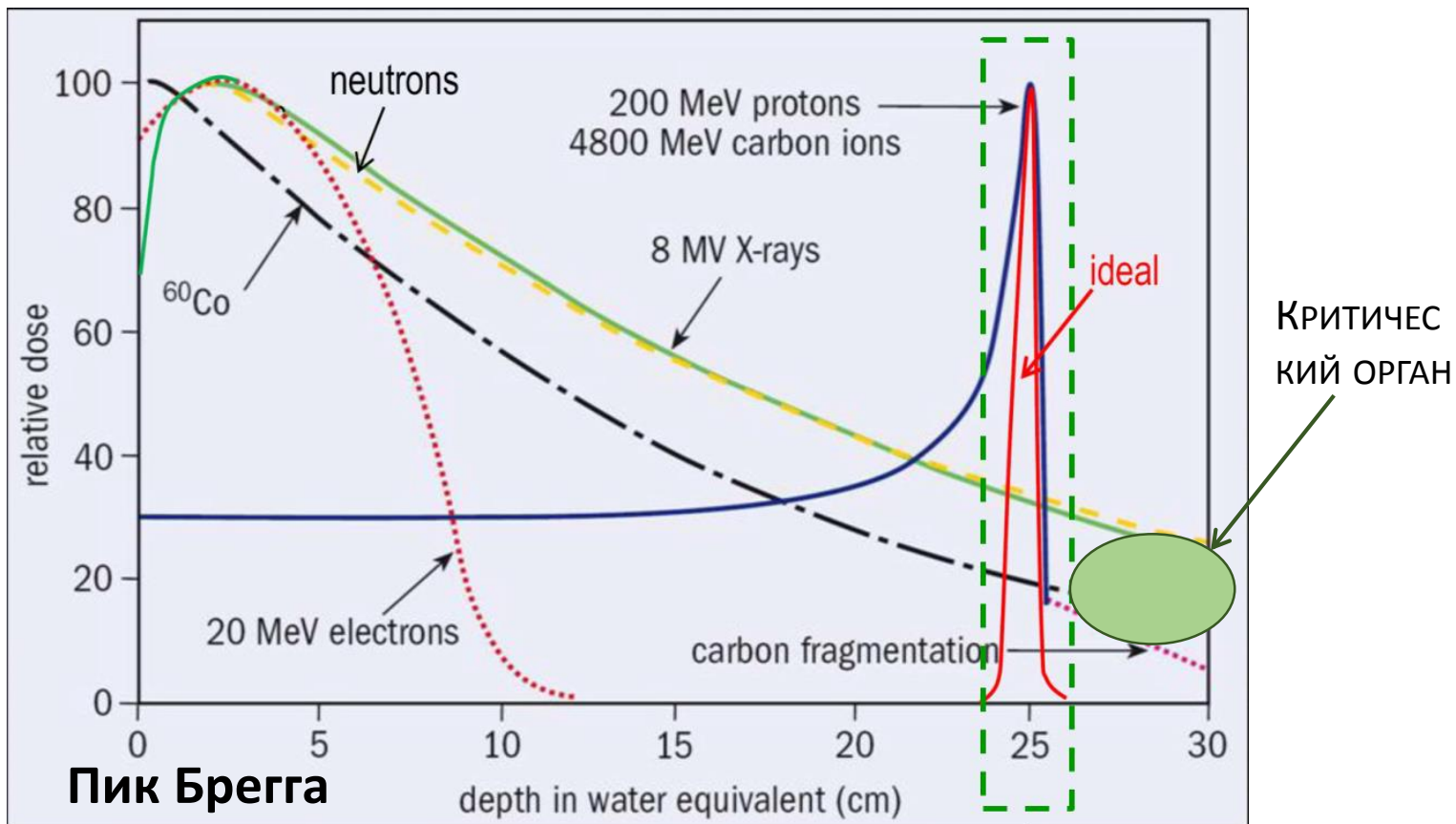
- лучевая терапия, использующая пучки энергичных **протонов, нейтронов** или положительных **ионов** для лечения рака.



Ион углерода C^{6+} в 12x2000 раз тяжелее электрона

Протон в 2000 раз тяжелее электрона

Потеря энергии в тканях



Beam direction in the patient body

Преимущества
у адронов?



- ТОЧНОСТЬ
- снижение повреждений здоровых тканей

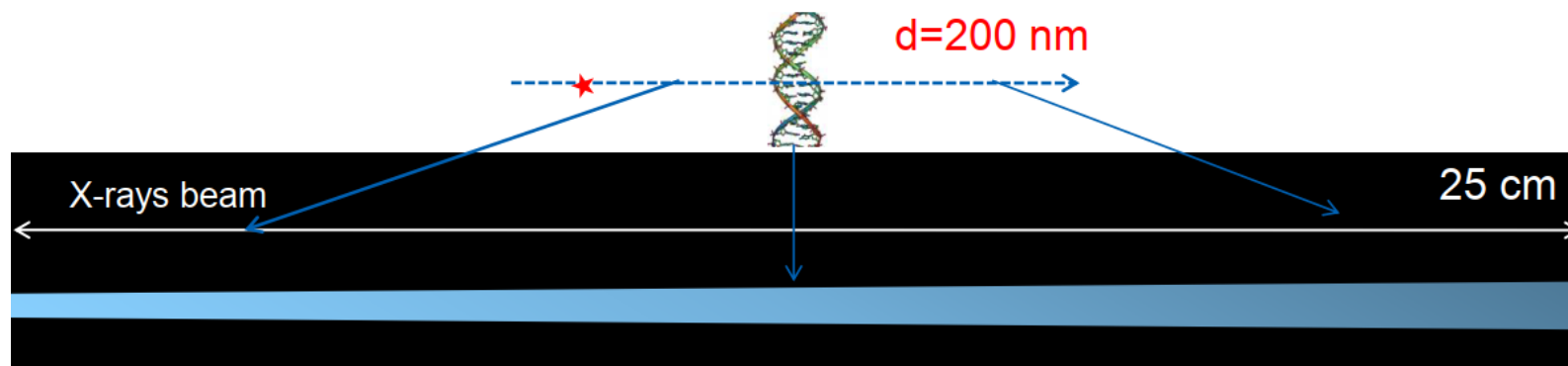
Адронная терапия против классической лучевой терапии

Преимущества
у адронов:

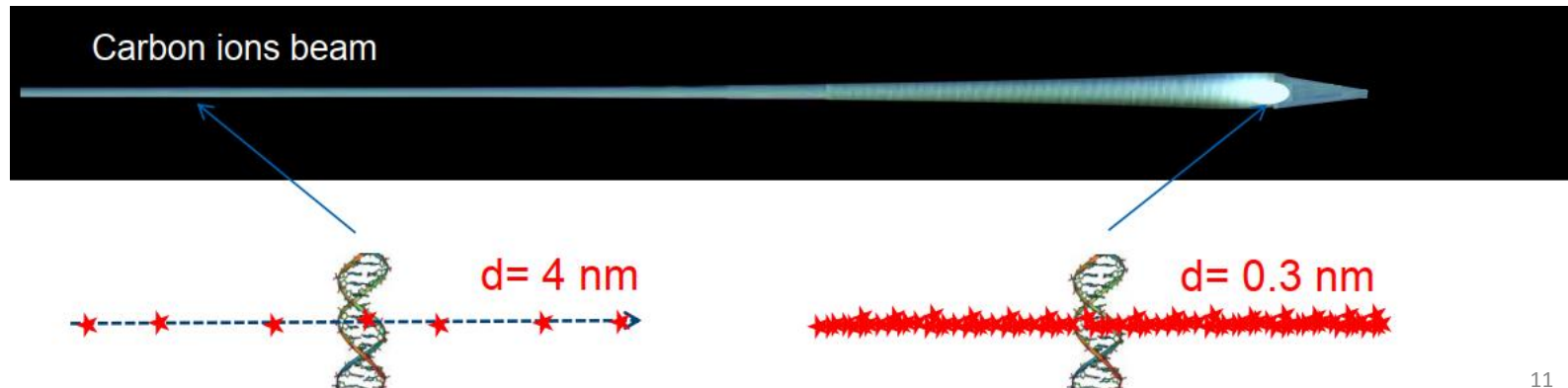


- Повышенная радиобиологическая **эффективность** ионов углерода (= ДНК опухолевых клеток, разрушенных в результате нескольких попаданий)

Рентген: разбросанный ущерб и косвенные эффекты

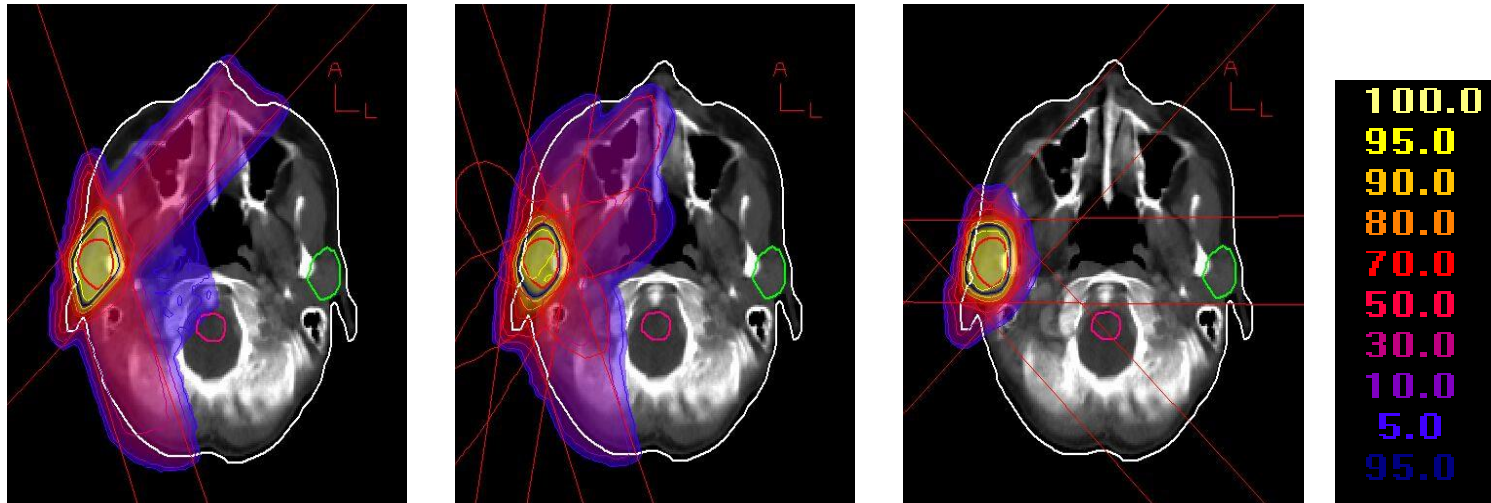


Ионы углерода: кластерное повреждение опухоли и прямой эффект



Сравнение фотонов и протонов

План лечения для протонов и рентгеновских лучей by Universitätskliniken Wien & Innsbruck



2 fields photons

5 fields photons

3 fields protons

IMRT (MedAustron)

Пример: фотоны (2 поля и 5 полей) и протоны (3 поля)

Адронотерапия или рентгенотерапия (radiotherapy)

- ✓ RT - самый дешевый метод лечения рака
- ✓ Количество пациентов, получающих лечение от РТ, увеличивается
- ❑ 30% пациентов все еще терпят неудачу локально после РТ

Адронная терапия против классической лучевой терапии

Фотоны и электроны

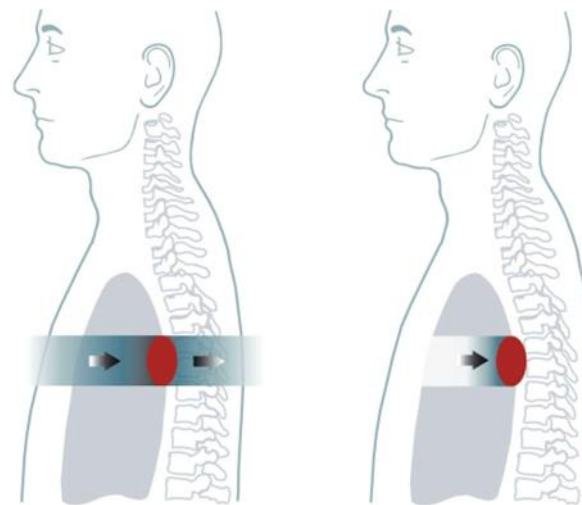
- Физическая доза высокая у поверхности
- Повреждение ДНК легко устраняется
- Биологический эффект ниже
- Нужно присутствие кислорода
- Эффект не локализован

=====

Адроны

- Доза самая высокая на пике Брэгга
- Повреждение ДНК не устранено
- Биологический эффект высокий
- Не нужен кислород
- Эффект локализован

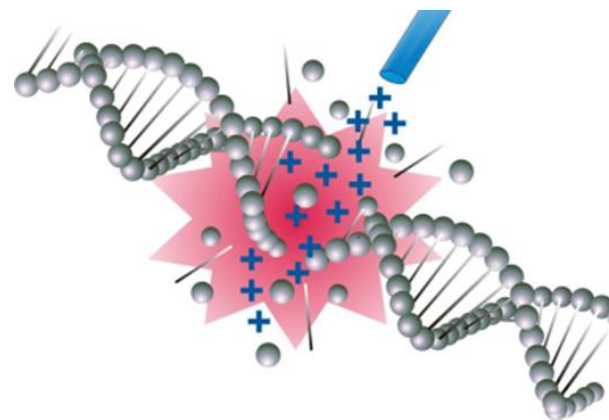
- Опухоли, близкие к критическим органам
- Опухоли у детей
- Радиоустойчивые опухоли



X rays

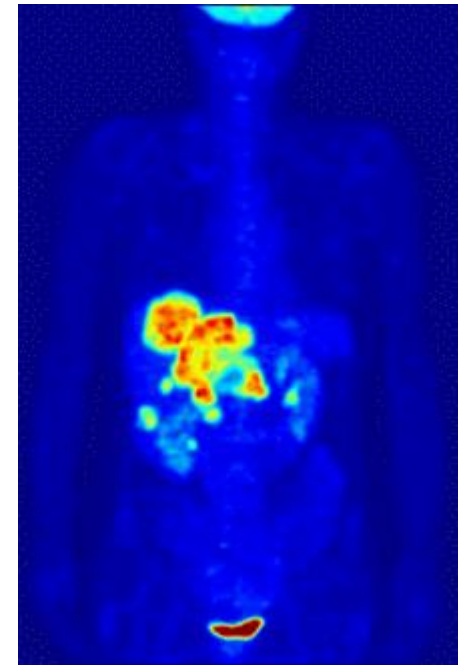
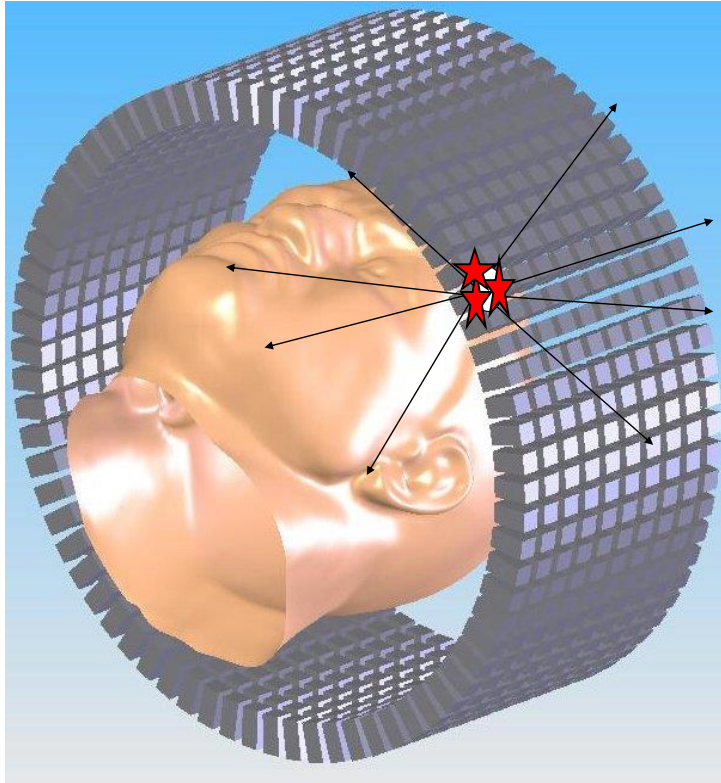
Protons

Image courtesy: MedAustron



Позитрон-эмиссионная томография (ПЭТ)

для **диагностики** и для **контроля** во время облучения: распределение в организме биологически активных соединений, меченных позитрон-излучающими радиоизотопами



Аннигиляция позитрона, остановившегося в ткани организма, с одним из электронов среды порождает два **гамма-кванта** с **энергией 511 кЭв**, разлетающихся под углом 180°.

- [углерод-11](#) ($T_{1/2} = 20,4$ мин)
- [азот-13](#) ($T_{1/2} = 9,96$ мин)
- [кислород-15](#) ($T_{1/2} = 2,03$ мин)
- [фтор-18](#) ($T_{1/2} = 109,8$ мин)

Требования к ускорителю для лечения рака

- Заряженные частицы: Протоны, легкие ионы (He^{2+} , C^{6+} , O^{8+})
- Энергетический диапазон: **70-230 МэВ** для протонов, **100-430 МэВ /amu** - C^{6+}
- Доза: от **1 до 2 Gray** в минуту на литр ткани
- Быстрые изменения энергии пучка: **$E < 5$ МэВ** в течение 1-2 с
- Малая излучательная способность: **1–3 п мм-мрад**
- Низкое энергопотребление : **100 до 300 кВт**
- Низкие эксплуатационные расходы и простота в использовании.
- Небольшой “**foot print**” для размещения в клиниках.
- Низкое воздействие нейтронов на персонал/**низкая активация** оборудования.
- Достаточно маленький размер, чтобы вращаться вокруг пациента.



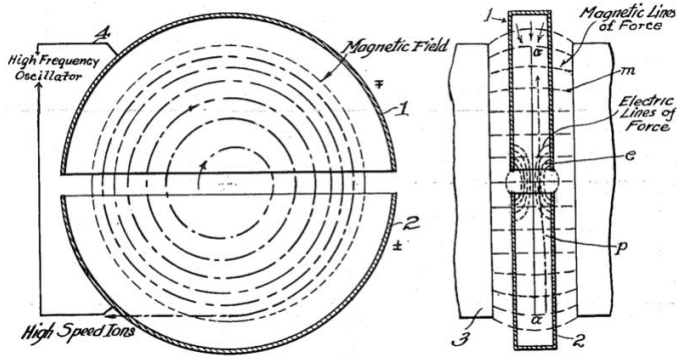
Основные типы медицинских ускорителей

	Лучевая терапия	Протонная терапия	Ионная терапия
Тип ускорителя	Электронный Linac  <p>Courtesy of Varian</p>	Циклотрон  <p>Courtesy of Varian</p>	Синхротрон 
Частицы	Электрон, протон	Протоны	Ионы (протоны, углерод)
# в мире	40 000	~ 60	6

✓ Протонный Linac может быть использован в протонной терапии

Протонный Циклотрон

ускоритель протонов (ионов), в котором частицы двигаются в **постоянном магнитном поле с высокочастотным электрическим полем неизменной частоты.**



IBA C230

- 230 MeV protons
- 4.3 m Diameter
- CW beam
- Normal conducting
- Magnet: 200 kW
- RF: 60 kW

235 МэВ

- ✓ Может лечить рак взрослых с протонами
- ✓ Стабильность
- ✓ Непрерывный пучок

Стоимость системы ~ 100 М\$, 20 М\$/год

Недостатки:

- Энергия постоянна (дегрейдер, модулятор)
- Ток постоянный



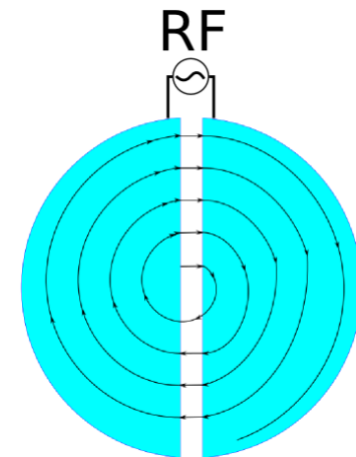
Mevion SC250

- 250 MeV protons
- ~1.5 m Diameter (shield)
- Superconducting (Nb₃Sn)

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 высокой энергии, но относительно низкой интенсивностью.

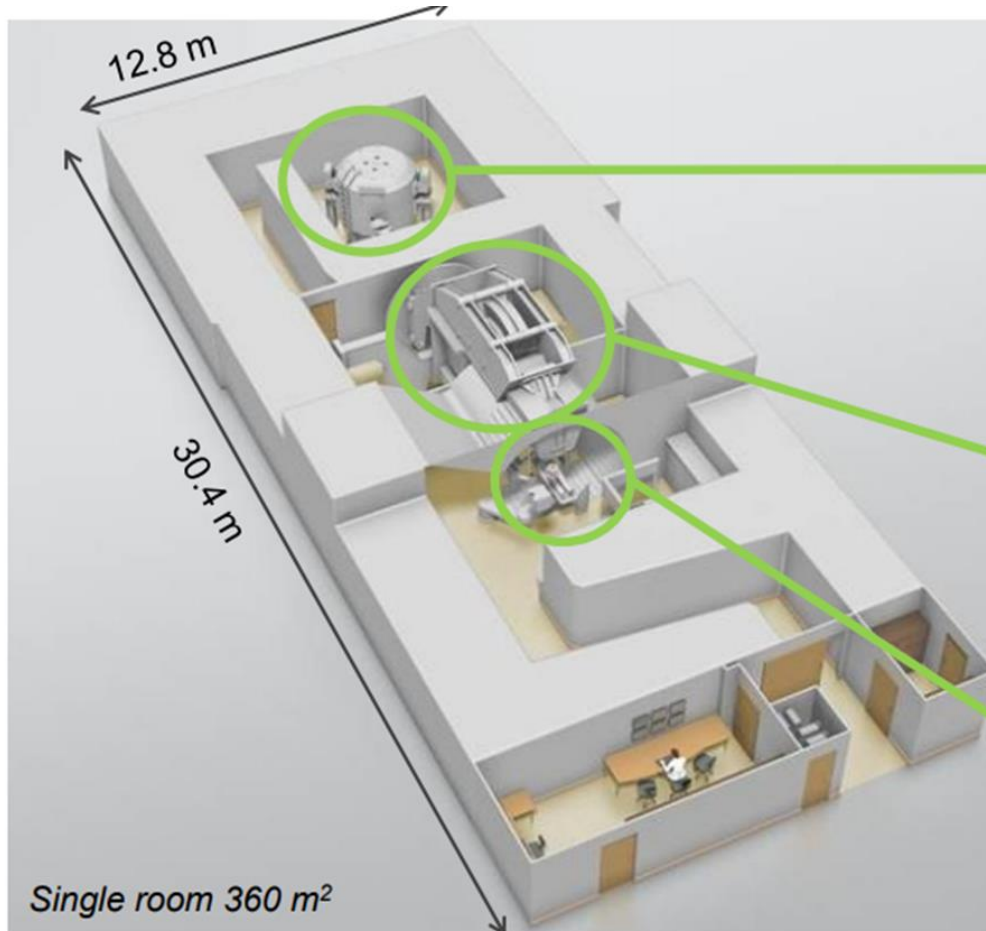


- ускоряющее напряжение ~ 20 кВ
- ВЧ мощность 10 - 100 кВт
- частота повторений 100 - 400 Гц

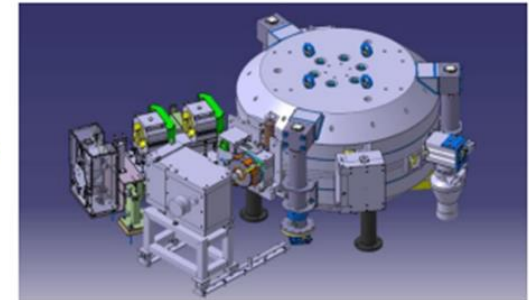
Синхроциклотрон



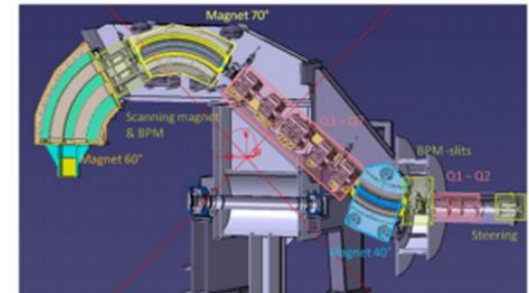
ProteusONE Smart-scaled, single-room IMPT



1.



2.



3.



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

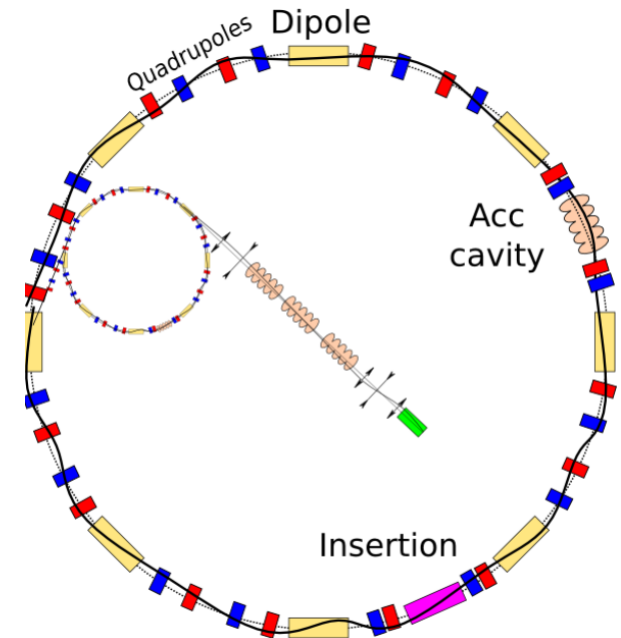
Синхротрон

- Ускорение пучков до желаемой энергии извлечения
- Выбор активной энергии:
- 255 шагов выбора энергии (с шагом 1 - 2 мм)
- протон: 60-250 МэВ (NCR: 800 МэВ)
- Углерод: 120 - 400 МэВ / и
- Скорость разгона: от 0,5 с до максимальной энергии
- Время экстракции: 1 - 10 с

Отклонение траектории от прямолинейной:

- Поворотный диполь
- Электромагнит

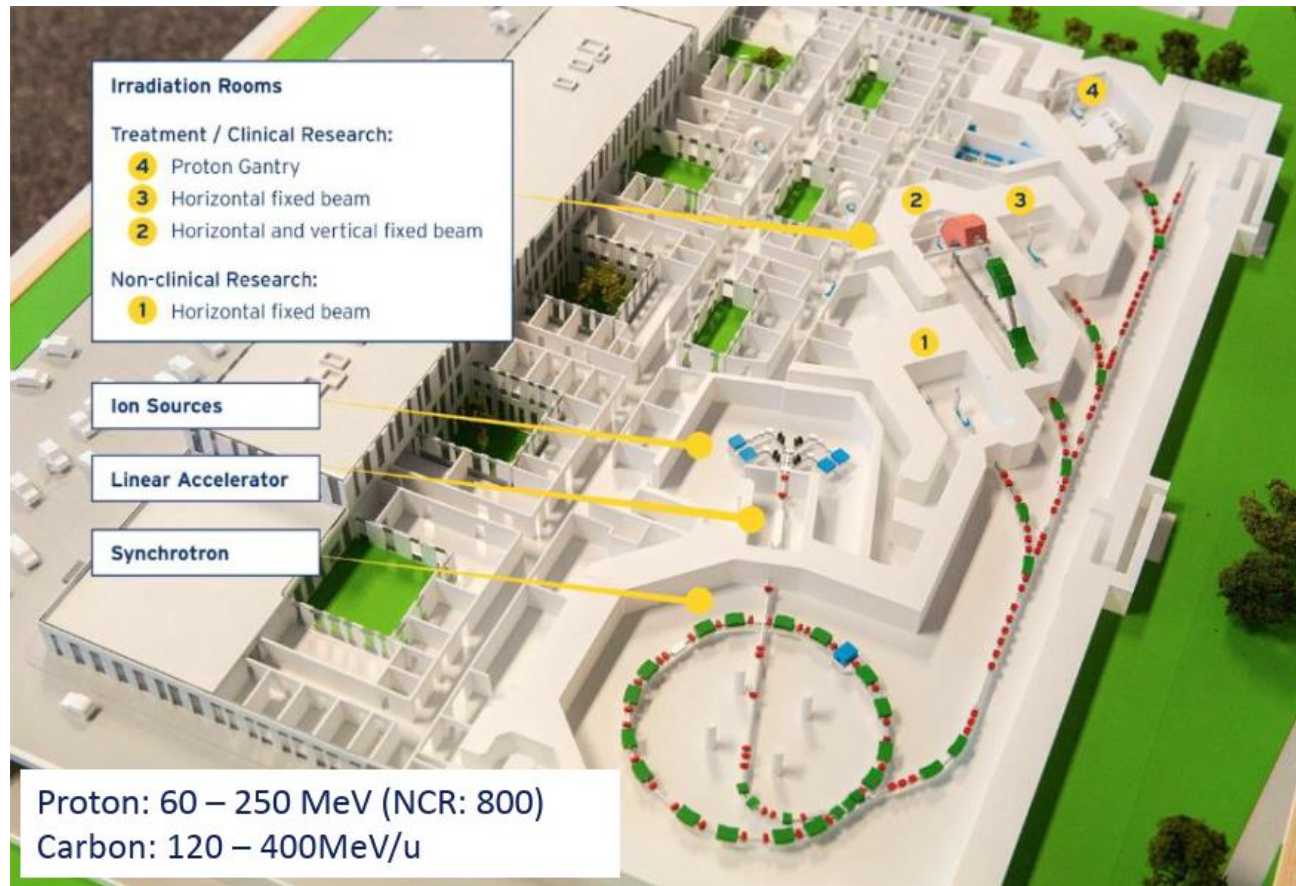
R - постоянная , B и RF - варьируются



Синхротрон

- ✓ Протоны и ионы C
- ✓ Медленная вариация энергии
- ✓ Регулируемый заряд

- Недостатки :
- размер
 - стоимость
 - 1 Гц



MedAustron, Вена, Австрия

Сканирование: Pencil beam scanning

Брэгговский пик протонного пучка с

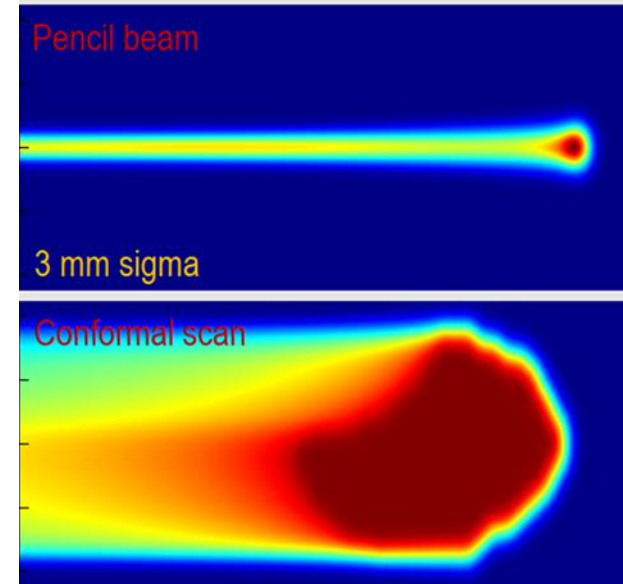
- заданным начальным положением (x)
- энергией (E)
- импульсом (p)

Типичные параметры пучка:

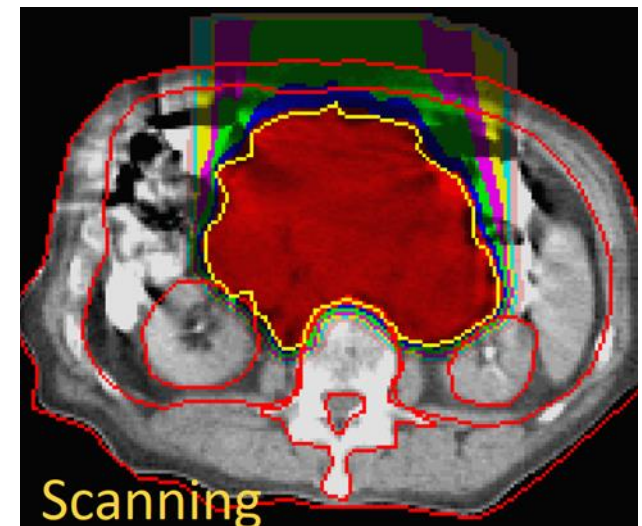
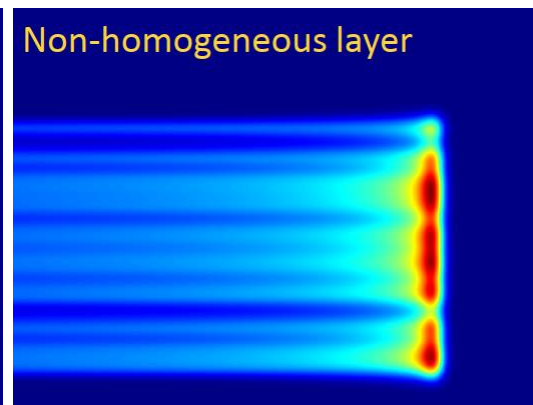
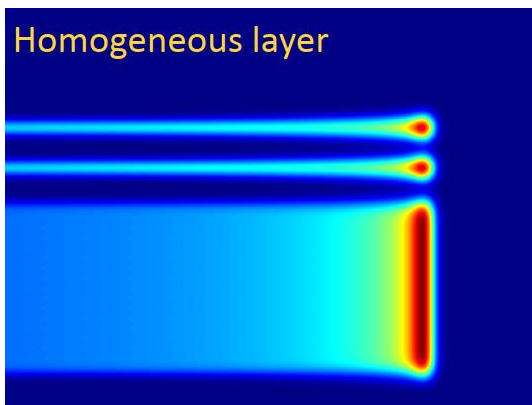
$$\Delta x = \pm 3 \text{ mm}, \Delta \theta = \pm 10 \text{ mrad}, \Delta p/p = \pm 0.5\%$$

Преимущества:

- ✓ неоднородные энергетические слои;
- ✓ модуляция интенсивности: x , p , $N_{\text{протонов}}$;
- ✓ формирование дозы в пределах цели (organ motion errors)

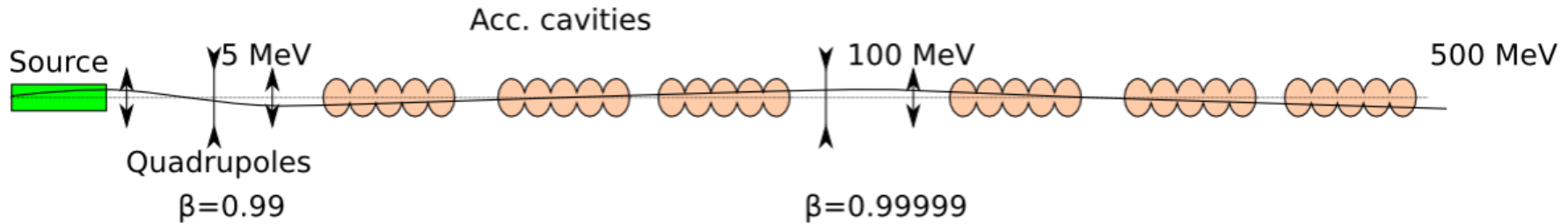


David Meer :Center for Proton Therapy : PSI



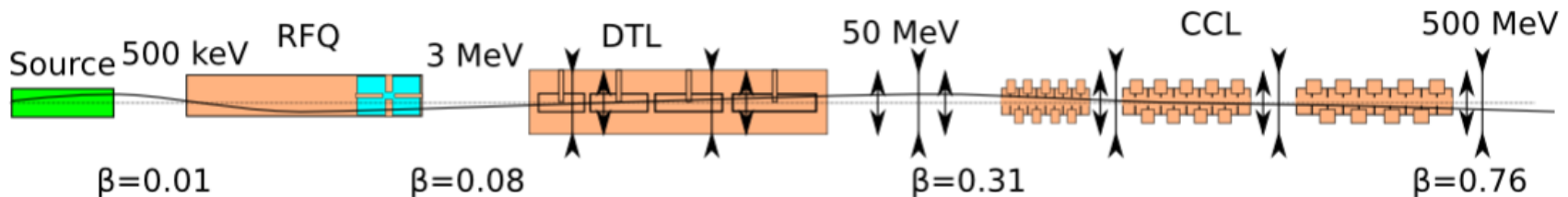
Линейные ускорители

Electron linac



- **прямое использование электронов** или протонов
- **рентгеновские лучи:** электроны генерирующие коллимированные пучки рентгеновского излучения через «тормозное излучение» при остановке во внутренней мишени

Proton linac



- ✓ **Компактность**
- ✓ **Относительная доступность**

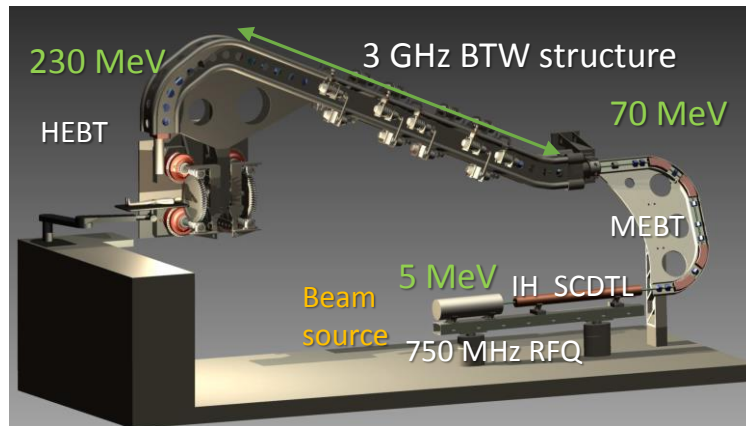
Е. Иванисенко, 2018

Почему линейный ускоритель?

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

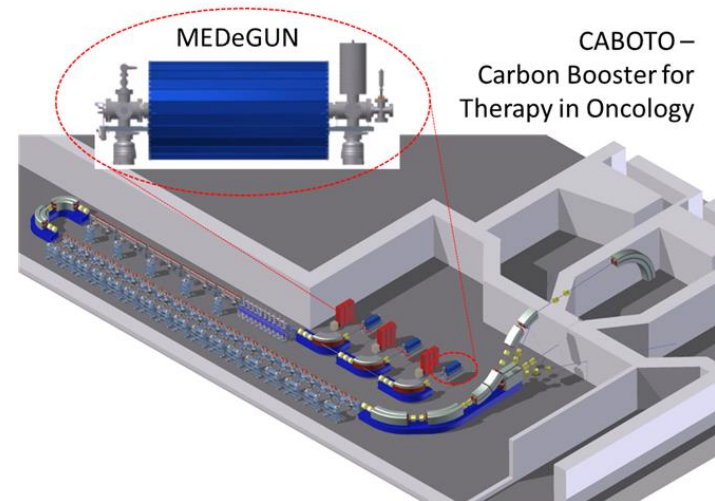
Преимущества:

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



TULIP: Single-room proton therapy

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



CABOTO: CARbon BOoster for Therapy in Oncology

Преимущества: ток пучка, потребляемая мощность

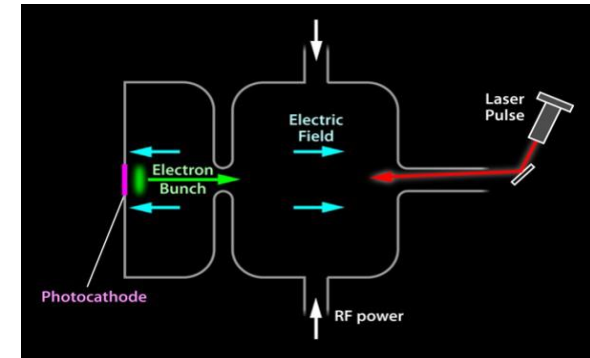
Источники частиц

☐ Электроны

- Термо-эмиссия
- Фото-эмиссия
- Авто-эмиссия

☐ Протоны – Ионизация водорода

☐ Ионы – Плазменные источники ионов



Транспортировка пучка от источника ионов к ускорителю:

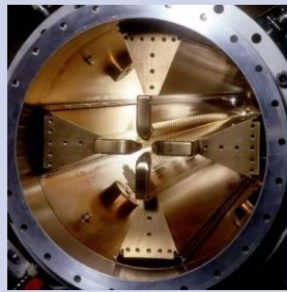
- Только **циклотроны** могут принимать луч при энергии извлечения (~ 10 кэВ).
- **Синхротронам** требуется минимальная энергия (~ 7 МэВ), чтобы соответствовать минимальной частоте вращения (частоте ВЧ).
- У линейных ускорителей есть проблема с высоким пространственным зарядом перед ускорением.

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

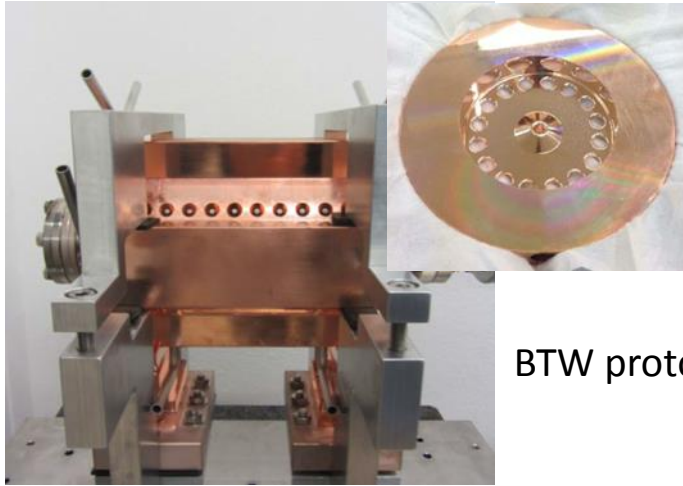
но также имеют эффект на:

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

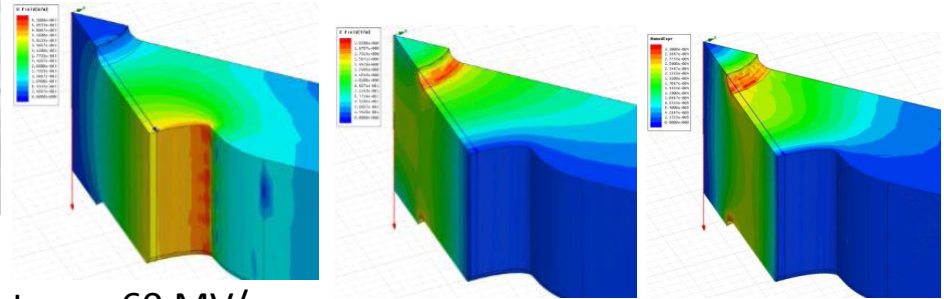
Ускорительные структуры

■ Структура на бегущей волне

- Фазовая скорость согласована со скоростью ускоряемых частиц

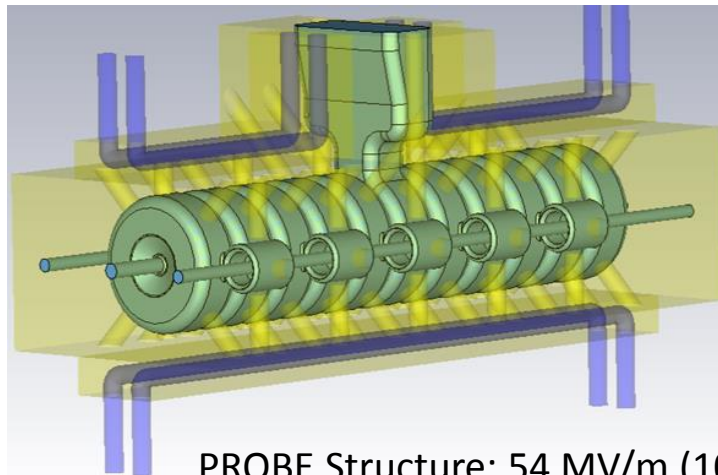


BTW prototype : 60 MV/m

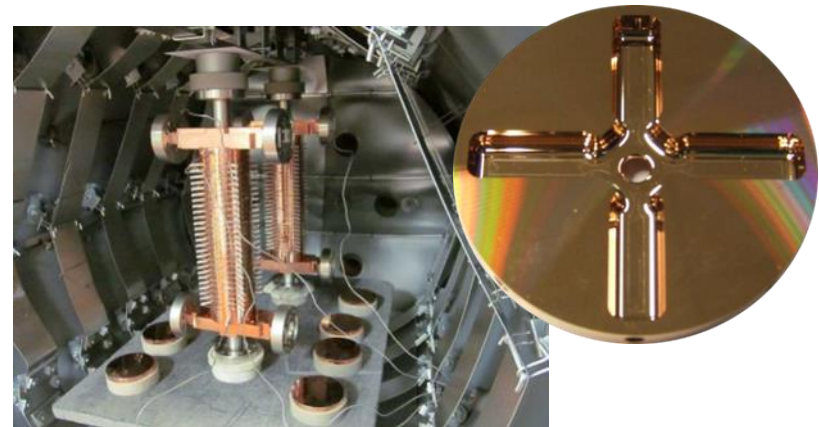


rf design methodology

■ Структура на стоячей волне

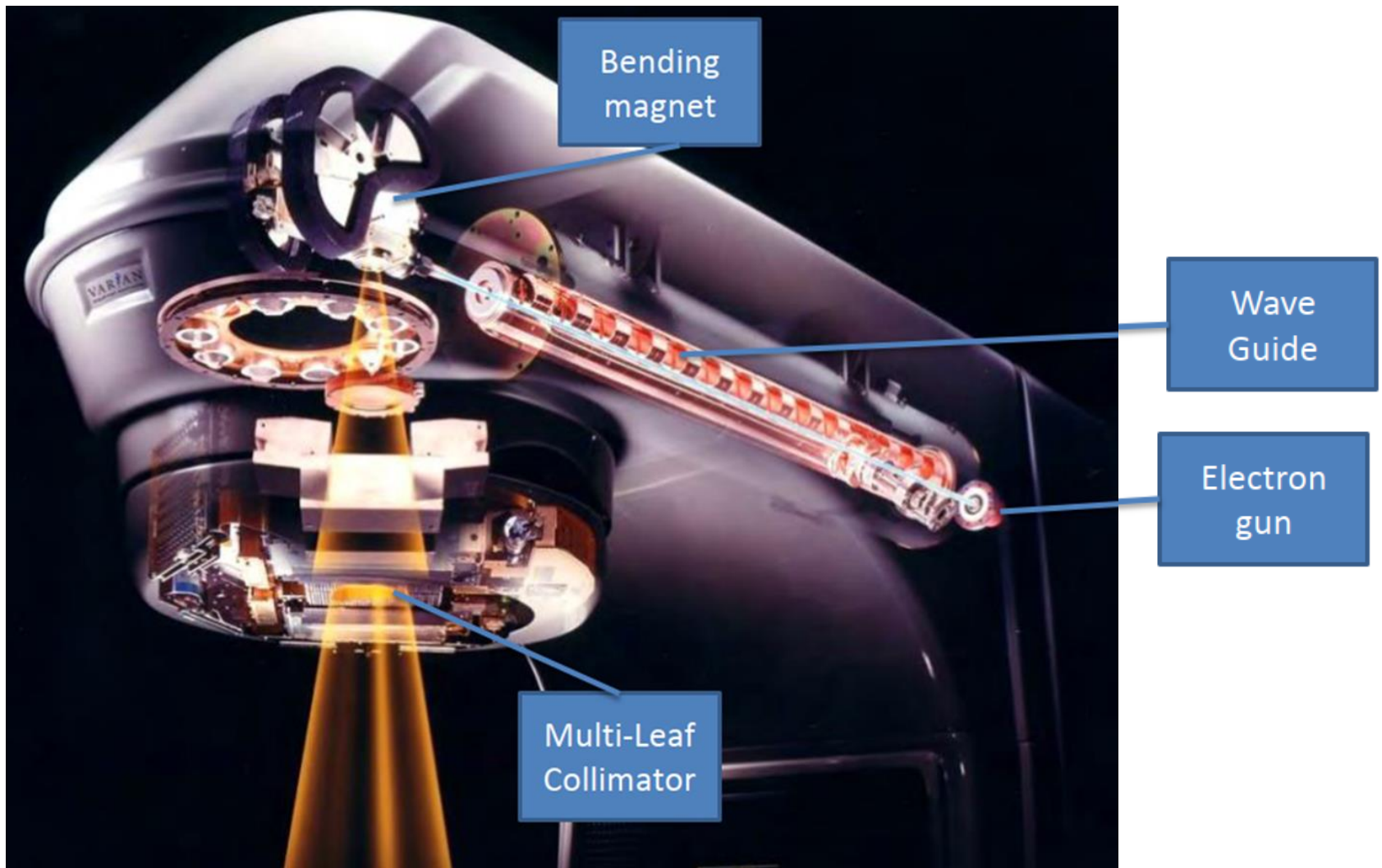


PROBE Structure: 54 MV/m (100 MeV in 2m)



Fabrication technology

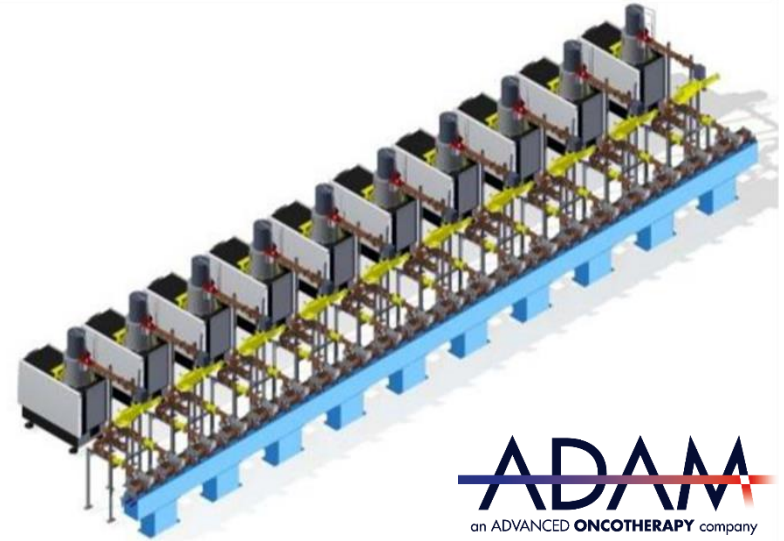
Современный линейный ускоритель



Стратегия развития и производства



Может ли решение на основе линейного ускорителя быть конкурентоспособным?



Современный и лидер рынка:

IBA сверхпроводящий синхроциклотрон (веб-сайт IBA).

Обладает явными **преимуществами**:

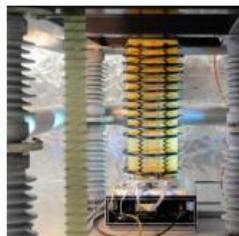
- ✓ Быстрая вариация энергии и заряда
заполнение доз произвольно
поперек и по глубине объёма
- ✓ Модульная конструкция
- ✓ отслеживает движения тела
- ✓ 200 Гц
- ✓ ~40 M\$

Инфраструктура ускорителя

Power supplies



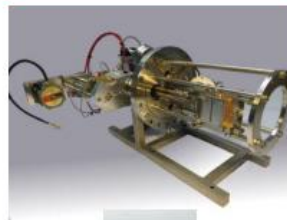
Laser, RF system, HV etc.



C&C system and software



Beam diagnostics



Interlock & safety systems



Cooling system



Vacuum system



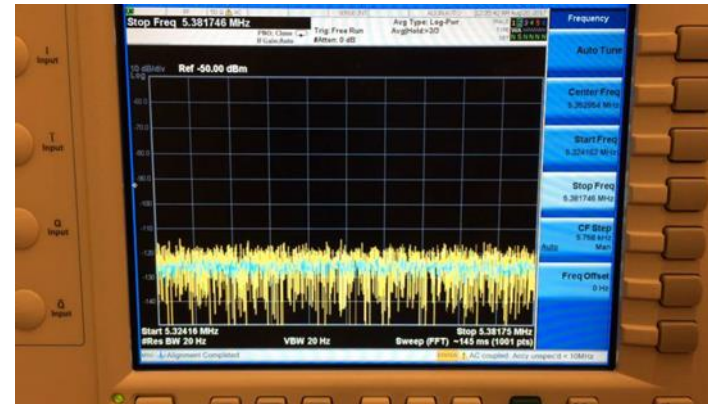
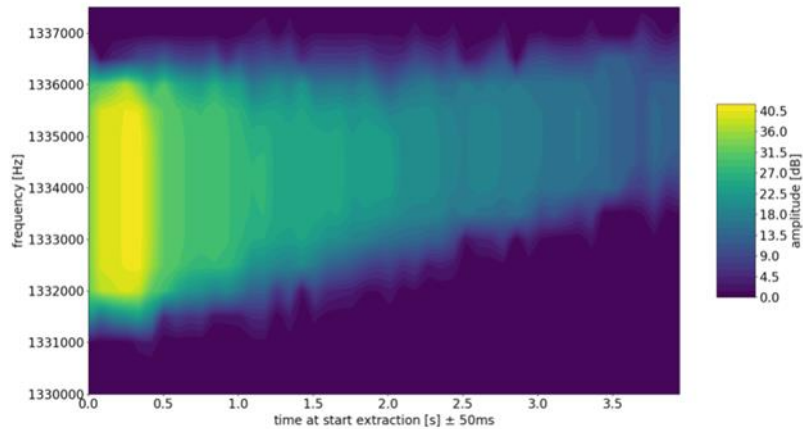
Plasma diagnostics



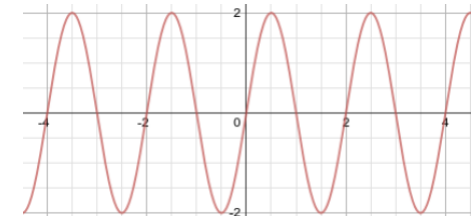
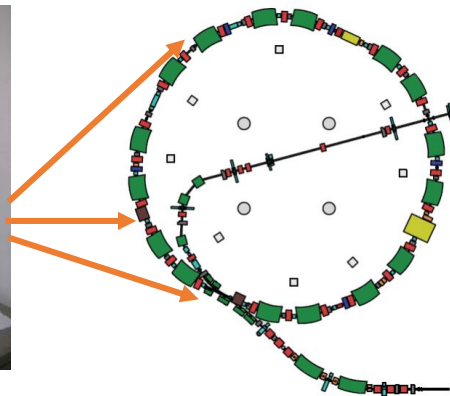
Синхронизация, Силовые преобразователи, Диагностика, Управление, Радиационная защита....

Диагностика пучка

Momentum distribution: Schottky



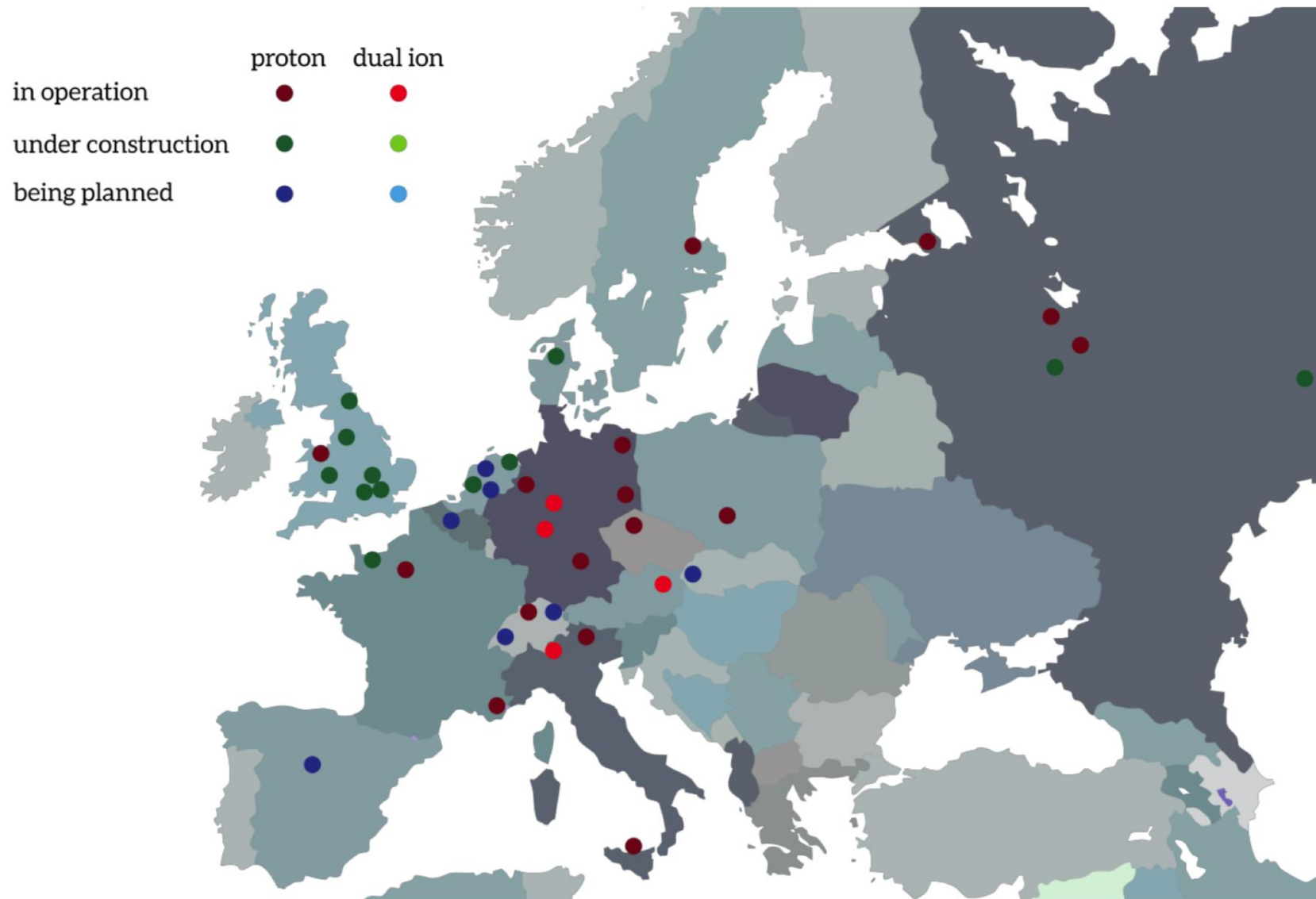
Position in the ring Pick up



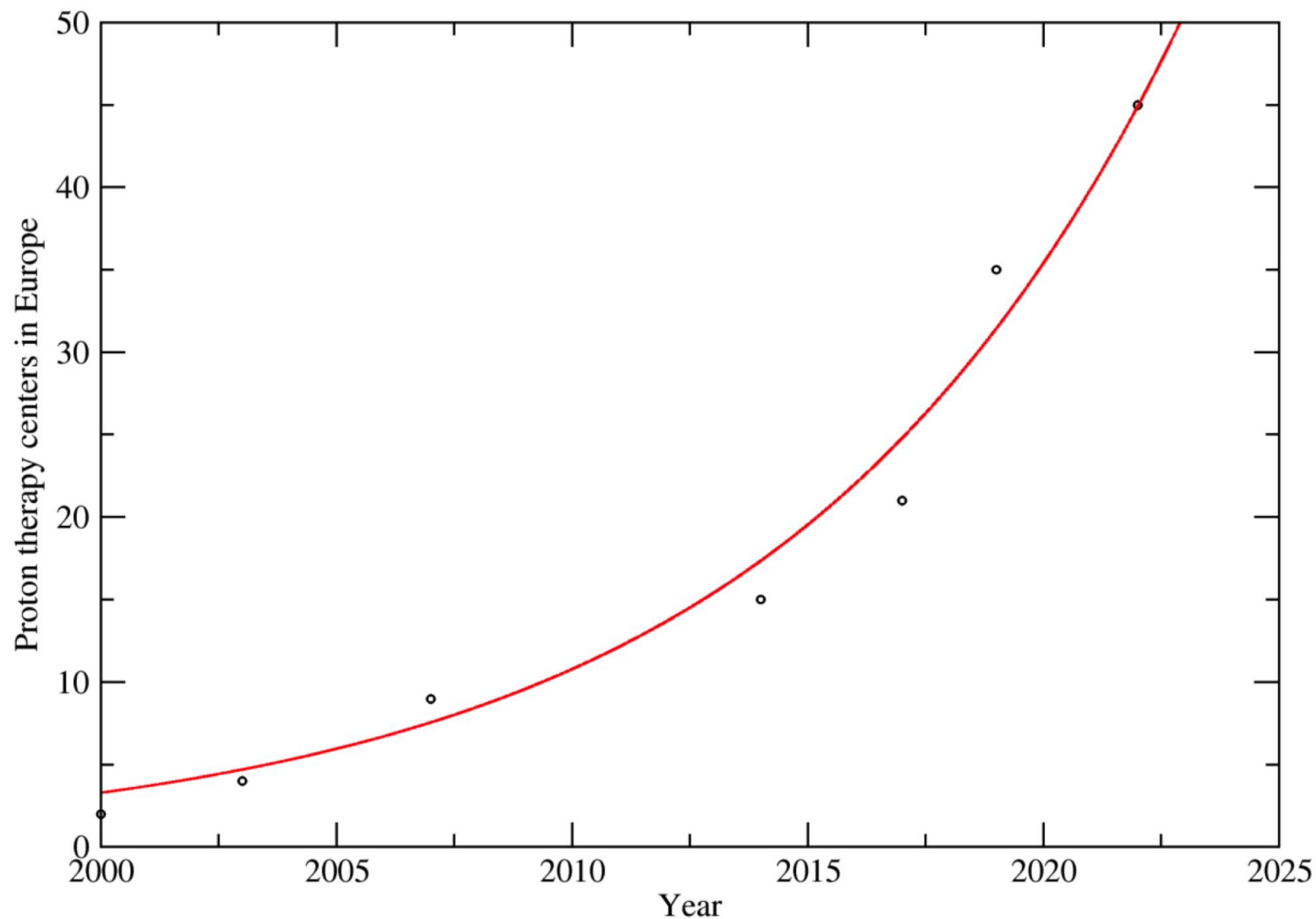
1year

Протонные установки в Европе

(существующие / планируемые)



Количество протонных объектов в Европе



Количество карбонных объектов в Европе

Carbon Ion Centers Worldwide: 11

(in operation by April 2018)

4

Europe
HIT Heidelberg
MIT Marburg
CNAO Pavia
MedAustron

7

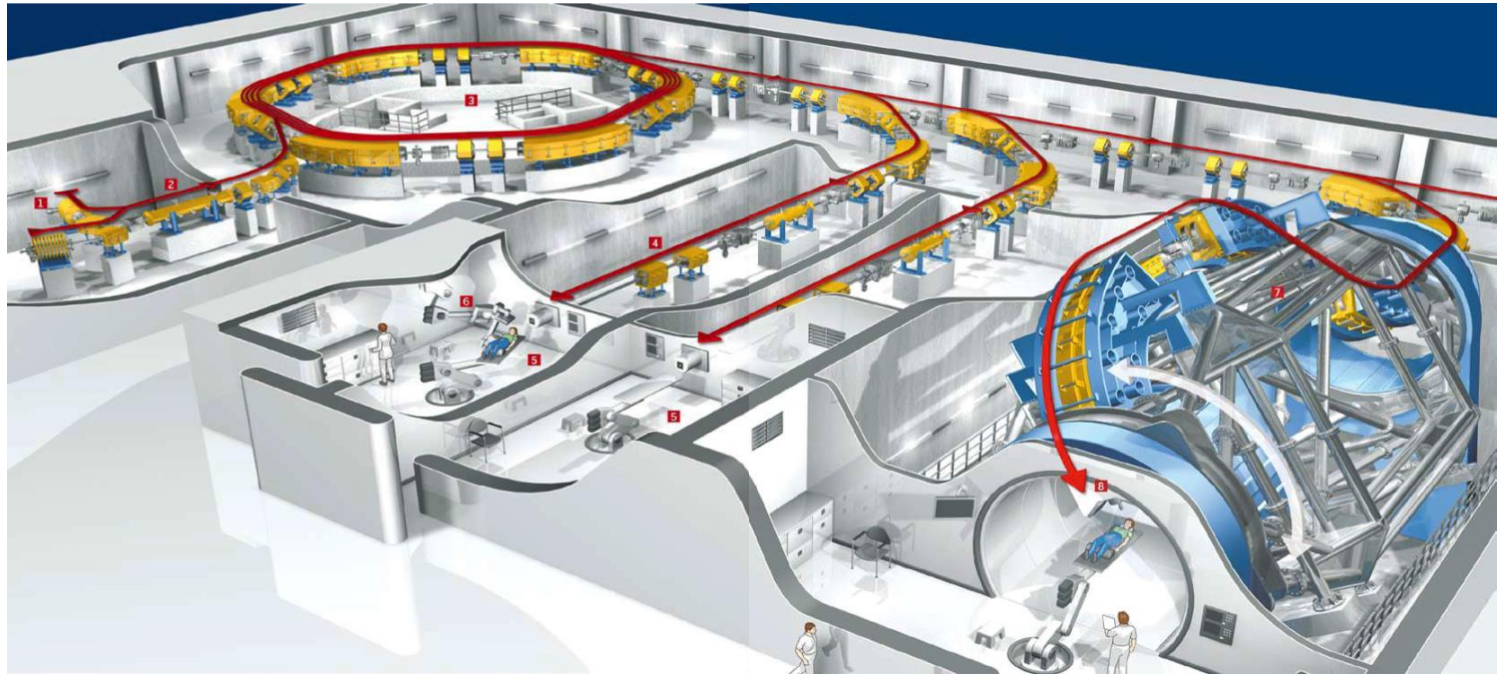
Asia



HIT - Heidelberg

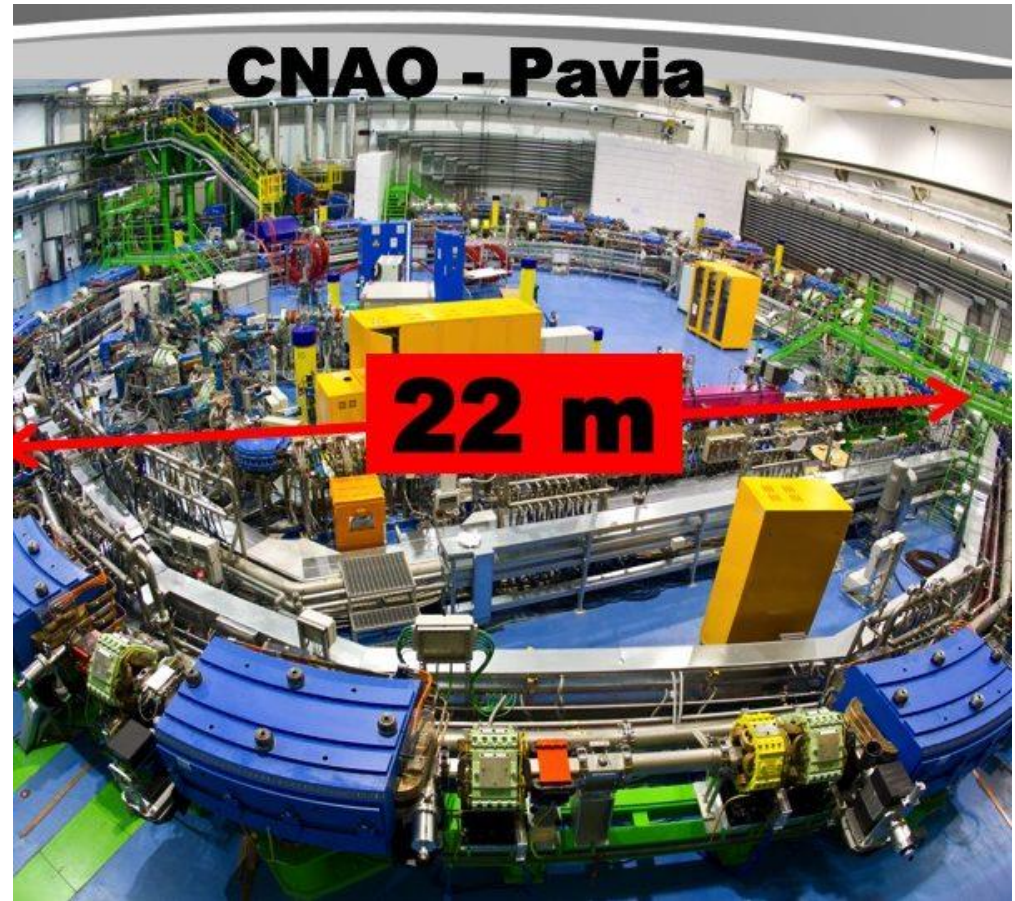
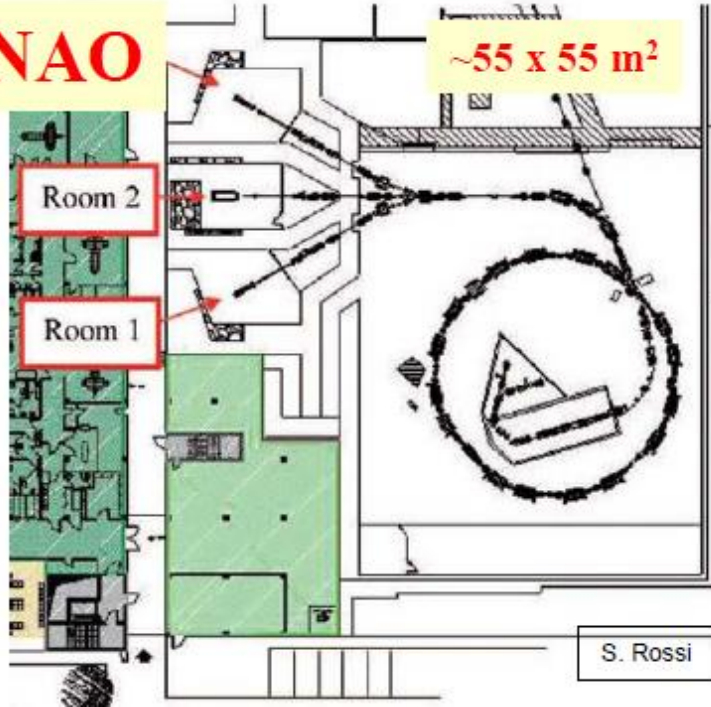


Центр адронной терапии в Германии (HIT) (2010)



Центр адронной терапии в Италии - CNAO

CNAO



Новый терапевтический центр

Basic concept for a
SOUTH-EAST EURUPE
INTERNATIONAL INSTITUTE FOR
SUSTAINABLE TECHNOLOGIES
(SEEIIST)



January 15, 2018

Ионы углерода лучше, чем протоны?

✓ Целевая доза /входная доза выше по сравнению с протонами.



Низкое повреждение здоровых тканей

✓ **Более четкие границы дозы /** соответствие дозы в мишени, чем у протонов.

- лечение опухоли легких с помощью **2–3 обработок углерода** по сравнению с 10 или 20 протонами.

❑ Только **10 000** пациентов прошли курс лечения ионами углерода по сравнению со **100 000 протонов / 10 миллионов пациентов** с рентгеновским излучением.

❑ Углерод имеет в 3 раза большую жесткость протонов для того же диапазона в ткани, следовательно, имеет больший размер,

- **ускоритель диаметром 20 метров в отличие от 6 -7 м для протонов;**
- трудно сделать гентри;
- **Без разрешения FDA:** не соответствуют современным стандартам безопасности, эффективности, качества и маркировки.

Выводы

- ✓ Возможность формирования узких направленных пучков ионов (диаметром 3 – 10 мм);
- ✓ Возможность вариации положения пика Брега по глубине за счет изменения энергии ионов (Spread Out Bragg Peak);
- ✓ Пренебрежимо малое облучение критических органов и здоровых биологических тканей.

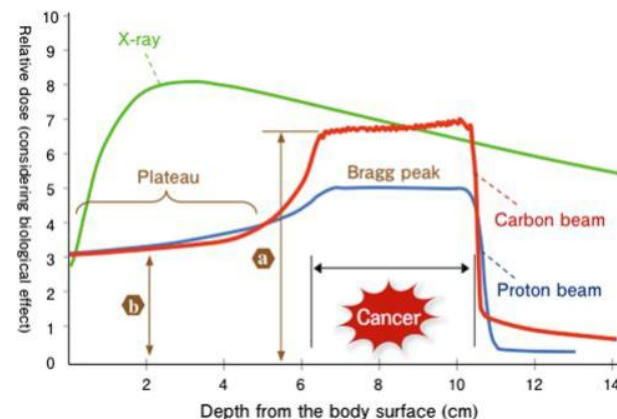
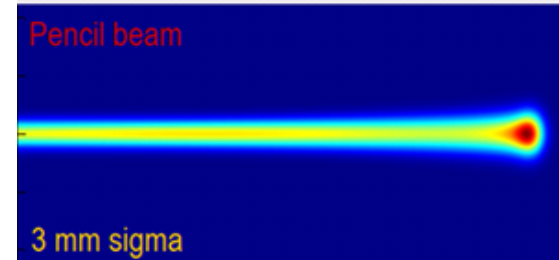
Открытые вопросы:

Как добраться до 350 МэВ?

- Синхротроны (медленные)
- Линейные ускорители (быстрые, но большие)
- Циклотроны (ограничено ~ 250 МэВ)

Ионы углерода лучше, чем протоны?

- ускоритель диаметром **20 м** в отличие от **6 -7 м** для протонов;
- трудно сделать гентри;
- Без разрешения FDA: не соответствуют современным стандартам безопасности.



Спасибо за внимание!



