

БОР-НЕЙТРОНОЗАХВАТНАЯ ТЕРАПИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ: ОСНОВЫ, ИСТОРИЯ И ТЕКУЩЕЕ СОСТОЯНИЕ

С.Ю. Таскаев^{1,2}

1. Институт ядерной физики им. Г.И. Будкера СО РАН, Новосибирск. E-mail: taskaev@inp.nsk.su

2. Новосибирский государственный университет, Новосибирск

Реферат

Рассмотрены основы бор-нейтронозахватной терапии злокачественных опухолей, представлена краткая история ее развития и приведен аналитический обзор современного состояния бор-нейтронозахватной терапии в области разработки источников эпитепловых нейтронов на основе ускорителей заряженных частиц.

Ключевые слова: бор-нейтронозахватная терапия, злокачественные опухоли, эпитепловые нейтроны, ускорители заряженных частиц, ядерные реакторы

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения, распространенность онкологических заболеваний и, как следствие, смертность от них неуклонно растут. Так, в США, Японии и других развитых странах злокачественные опухоли являются непосредственной причиной смерти в более чем 25 % случаев, в то время как 70 лет назад – менее 10 %. В России в 2016 г. разные виды рака стали причиной смерти в 15,6 % случаев. Разработка лекарств и методов лечения злокачественных опухолей – важная и до сих пор не решенная научная задача.

Одной из перспективных методик лечения злокачественных опухолей является бор-нейтронозахватная терапия (БНЗТ) [1, 2] – избирательное уничтожение клеток опухоли путем накопления в них стабильного изотопа бор-10 и последующего облучения эпитепловыми нейтронами. В результате поглощения нейтрона бором происходит ядерная реакция с большим выделением энергии именно в той клетке, которая содержит ядро бора, что приводит к ее гибели.

В работе рассмотрены основы БНЗТ, этапы ее развития и современное состояние создания источников нейтронов и клиник для проведения БНЗТ. С медицинскими, химическими и биологическими аспектами методики, в том числе с препаратами адресной доставки бора, можно ознакомиться в отдельных главах монографий [1, 2].

Основы БНЗТ

Бор-нейтронозахватная терапия (БНЗТ) является формой бинарной лучевой терапии, в которой используется уникально высокая способность нерадиоактивного ядра бор-10 поглощать тепловой нейтрон. Сечение реакции поглощения нейтрона, записываемой как $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$, приведено на рис. 1; оно составляет величину 3835 барн для тепловых нейтронов и уменьшается обратно пропорционально увеличению скорости нейтронов. Поглощение нейтрона ядром бора приводит к мгновенной ядерной реакции с выделением энергии 2,79 МэВ. В 6,1 % случаев энергия распределяется только между ядром лития и α -частицей, в 93,9 % случаев ядро лития вылетает в возбужденном состоянии и испускает γ -квант с энергией 0,48 МэВ. Схематическое изображение реакции $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ приведено на рис. 2. Продукты ядерной реакции (ядро лития с энергией 0,84 МэВ и α -частица с энергией 1,47 МэВ) характеризуются высоким темпом торможения (средние значения 162 и 196 кэВ мкм⁻¹ соответственно) и малым пробегом этих частиц в воде или в ткани организма – 5,2 и 7,5 мкм (характерный размер клеток млекопитающих). Проникающая способность γ -кванта существенно выше, средняя длина его свободного пробега в воде составляет 10 см. Следовательно, выделение основной части энергии ядерной реакции $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$, а именно 84 %, ограничивается размером одной клетки. Таким образом, селективное накопление бора-10 внутри клеток

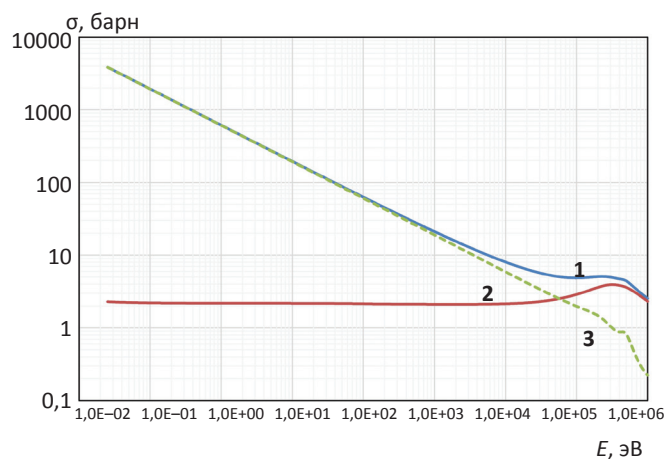


Рис. 1. Зависимость полного сечения взаимодействия нейтрона с ядром бор-10 (1) σ , в том числе упругого рассеяния (2) и реакции $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ (3), от энергии нейтрона E (база данных ENDFB-VII.1)

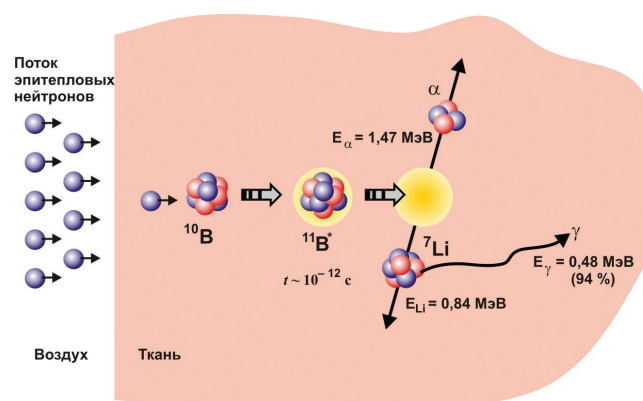


Рис. 2. Схематическое изображение реакции $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$

опухоли и последующее облучение нейтронами должны приводить к разрушению клеток опухоли с относительно малыми повреждениями окружающих здоровых клеток. Эта основная идея БНЗТ была сформулирована американским рентгенологом Г. Лочером еще в 1936 г. [3], вскоре после открытия сэром Дж. Чадвиком нейтрона в 1932 г. [4] и описания Н. Тэйлором и М. Голдхабером реакции $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ [5].

Следует отметить, что еще ряд ядер характеризуется большим сечением поглощения тепловых нейтронов (табл. 1). Однако поглощение нейтронов большей частью из них – ^{113}Cd , ^{135}Xe , ^{149}Sm , ^{151}Eu , ^{155}Gd , ^{157}Gd , ^{147}Hf , ^{199}Hg – ведет к (n,γ) -реакции, которая не обеспечивает локальности выделения энергии из-за низкого ослабления γ -квантов. Пристальное внимание ряда исследователей было приковано к гадолинию-157. На первый взгляд, применение этого изотопа гадолиния кажется более привлекательным, чем применение изотопа бор-10, из-за почти в 67 раз большей вероятности поглощения нейтронов,

плотных нейтронов (табл. 1). Однако поглощение нейтронов большей частью из них – ^{113}Cd , ^{135}Xe , ^{149}Sm , ^{151}Eu , ^{155}Gd , ^{157}Gd , ^{147}Hf , ^{199}Hg – ведет к (n,γ) -реакции, которая не обеспечивает локальности выделения энергии из-за низкого ослабления γ -квантов. Пристальное внимание ряда исследователей было приковано к гадолинию-157. На первый взгляд, применение этого изотопа гадолиния кажется более привлекательным, чем применение изотопа бор-10, из-за почти в 67 раз большей вероятности поглощения нейтронов,

Таблица 1

Нуклиды с сечением поглощения тепловых нейтронов более 500 барн

Изотоп	Распространенность, %	Период полураспада	Вид реакции	Сечение, барн
^3He	0,000013	–	(n,p)	5333
^6Li	7,4	–	(n, α)	940
^{10}B	20	–	(n, α)	3835
^{113}Cd	12	–	(n, γ)	20600
^{135}Xe	–	9,14 ч	(n, γ)	2720000
^{149}Sm	14	–	(n, γ)	42080
^{151}Eu	48	–	(n, γ)	9200
^{155}Gd	15	–	(n, γ)	61100
^{157}Gd	15	–	(n, γ)	259000
^{174}Hf	0,16	$2 \cdot 10^{15}$ лет	(n, γ)	561
^{199}Hg	17	–	(n, γ)	2150
^{235}U	–	$7 \cdot 10^8$ лет	(n,f)	681
^{241}Pu	–	13,2 года	(n,f)	1380
^{242}Am	–	16 ч	(n,f)	8000

в 2,8 раза большего выделения энергии и того, что препараты с гадолинием широко используются в качестве парамагнитного контрастного вещества в магнитно-резонансной томографии. Однако из всей суммарной энергии распада в 7,937 МэВ только 63 кэВ от конверсионных и Оже-электронов выделяется на расстояниях менее 50 мкм. Основным же продуктом распада является жесткое γ -излучение [6] со средним свободным пробегом в биологической ткани порядка 40 см. Таким образом, гадолиний-нейтронозахватная терапия не обеспечивает локальность выделения энергии – она обеспечивает только однородность дозы в достаточно большом объеме. Хотя в ряде проведенных предклинических исследований с применением гадолиния и отмечаются положительные результаты [6–12], реальная польза такого подхода для терапии злокачественных опухолей не показана.

Локальность могут обеспечить несколько (n, α)- и (n, f)-реакций вследствие быстрого торможения образующихся α -частиц или продуктов деления ядер. Но применение этих реакций практически не изучалось в силу высокой токсичности лития или радиоактивности урана, плутония и америция. Поэтому основные экспериментальные работы и клиническое применение в нейтронозахватной терапии базируются на использовании бора.

Основное требование, которое предъявляют к терапевтическому пучку нейтронов, часто формулируют следующим образом: плотность потока эпитепловых нейтронов должна быть выше $10^9 \text{ см}^{-2} \text{ с}^{-1}$ с тем, чтобы длительность сеанса терапии была менее 1 ч. Под эпитепловыми понимаются нейтроны с энергиями в интервале от 0,5 эВ до 10 кэВ. Использование эпитепловых нейтронов обусловлено необходимостью получить максимальную плотность тепловых нейтронов на глубине расположения опухоли. В терапевтическом пучке могут присутствовать потоки медленных (тепловых) нейтронов, быстрых нейтронов и γ -излучения. Тепловые нейтроны приводят к дополнительной нелокализованной дозе в результате поглощения их азотом или водородом с испусканием протона и γ -кванта соответственно. Быстрые нейтроны в результате упругого рассеяния преимущественно на ядрах водорода вызывают генерацию про-

тонов отдачи и вносят заметный вклад в дозу на поверхности. Так как совсем избавиться от быстрых нейтронов и γ -излучения невозможно, рекомендуют ограничить их вклады в дозу величиной 2×10^{-13} Гр на эпитепловой нейтрон.

За последнее десятилетие достигнут существенный прогресс в развитии ускорительной концепции БНЗТ, в частности, в оптимизации систем формирования пучка, и получено лучшее понимание того, что требуется. Стало ясно, что термин «эпитепловые нейтроны» нуждается в уточнении. Слишком широк диапазон энергий нейтронов, чтобы все они были оптимальны для БНЗТ. Данное осознание нашло отражение в монографии по нейтронозахватной терапии [1]. А. Крейнер в главе об ускорителях повторяет утверждение необходимости использования эпитепловых нейтронов, но уточняет, что «идеальным является спектр, центрированный недалеко от верхней границы диапазона», т.е. 10 кэВ [1, стр. 43]. В следующей главе этой же книги К. Леунг делает подобное утверждение, но несколько другими словами – идеальными для БНЗТ являются нейтроны с энергиями от 1 до 30 кэВ [1, рис. 4.11 на стр. 65]. Таким образом, в настоящее время идеальными для БНЗТ считаются нейтроны с энергиями от 1 до 30 кэВ [1]. Сами по себе спектр и плотность потока нейтронов не являются конечной целью. Для терапии важны мощность дозы, терапевтическое отношение и глубина терапии, которые зависят не только от параметров пучка, но и от концентрации бора в опухоли и в нормальных тканях. Именно эти параметры могут определять качество лечения.

История развития БНЗТ

Первое облучение нейтронами фрагментов опухоли с борной кислотой было проведено П. Крюгером в 1940 г. [13]. В 1951 г. важный результат был получен проф. В. Свитом – обеспечено селективное накопление бора в опухолевых клетках пациента [14, 15]. С этого времени началось клиническое применение БНЗТ. В развитии методики БНЗТ выделяют четыре периода [1].

Первый период связан с ранними клиническими испытаниями, проведенными проф. Л. Фарроми и проф. В. Свитом в США с 1951 по

1961 гг. на исследовательских ядерных реакторах в Брукхейвенской национальной лаборатории и в Массачусетском технологическом институте [16, 17]. Эти испытания не продемонстрировали терапевтическую эффективность метода [18, 19]. Причина заключалась в слабой селективности и низкой концентрации бора, из-за чего «фоновое» облучение протонами отдачи и γ -квантами в результате реакций $^{14}\text{N}(n, p)^{14}\text{C}$ и $^1\text{H}(n, \gamma)^2\text{H}$ было достаточно велико.

Второй период определили пионерские работы доктора Х. Хатанака с сотрудниками, проведенные в Японии с 1968 по конец 1980-х гг. Хатанака стал применять внутриаартериальную инъекцию боркаптата натрия (BSH), синтезированного А. Соловэй [20], и проводить открытое облучение опухоли после хирургии. Он добился впечатляющих результатов – 5-летняя выживаемость составила 58 % для группы пациентов со злокачественными глиомами 3 и 4 степеней [21]. В 1987 г. доктор Ю. Мисима осуществил лечение поверхностной злокачественной меланомы, применив борфенилаланин (BPA) [22].

Эти результаты дали толчок третьему периоду развития нейтронозахватной терапии – клиническим испытаниям по облучению глубоко локализованных внутримозговых опухолей с применением пучков эпитепловых нейтронов от ядерных реакторов. Терапия таких пациентов была проведена в США [23, 24], в Голландии [25], Финляндии [26], Швеции [27], Чехии [28], Японии [29], Аргентине [30] и Тайване [31]. БНЗТ была распространена и на другие заболевания, такие как опухоли головы и шеи [32, 33], менингиома [34], мезотелиома плевры [35] и гепатоцеллюлярная карцинома [36]. Несмотря на положительные результаты клинических исследований на всех установках, за исключением реактора Института реакторных исследований Университета Киото (Япония), Национального университета Цинхуа (Тайвань) и атомного центра Барилоче (Аргентина), проведение терапии было прекращено. Основная причина закрытия ядерных реакторов была связана с фобией после аварий на Чернобыльской атомной электростанции и на атомной электростанции Фукусима, а также как результат проведенных в ряде стран референдумов за отказ от атомной энергетики. Возможно, дополнительными фак-

торами закрытия ядерных реакторов для БНЗТ послужили два обстоятельства: 1) с применением ускорителей заряженных частиц можно сформировать пучок эпитепловых нейтронов, лучше удовлетворяющий требованиям БНЗТ, чем тот, что можно получить на ядерных реакторах, 2) ускорительный источник нейтронов можно поставить в клинику, а реактор – нет.

В настоящее время исследования по БНЗТ неизбежно переходят в следующий период, связанный с использованием ускорителей заряженных частиц для получения пучков эпитепловых нейтронов. Проф. В. Зауэрвайн в заключении вводной статьи книги [1] подчеркивает: «Ключевой фактор для успеха БНЗТ в первую очередь заключается в сотрудничестве специалистов различных дисциплин: ядерной физики, хирургии, химии, радиационной онкологии, математики, радиобиологии. ... Второй важный аспект состоит в наличии надежного источника нейтронов, размещаемого в клинике. До тех пор, пока технические проблемы не будут решены, не будет реального прогресса в БНЗТ. Аспект лекарственных препаратов, который раньше часто казался узким местом БНЗТ, менее важен. Два препарата, которые уже использовались в клинических испытаниях, а именно, BSH¹ и BPA², обеспечивают очень хороший градиент бора между некоторыми опухолями и окружающими нормальными клетками, чтобы планировать и продолжать клинические испытания»³.

Реакторные источники нейтронов

Традиционным источником нейтронов являются ядерные реакторы, в которых осуществляется управляемая самоподдерживающаяся цепная реакция деления ядер, сопровождаемая выделением энергии и нейтронов. При проведении клинических испытаний БНЗТ в качестве источников нейтронов применялись ядерные реакторы на тепловых нейтронах, в которых деление ядер ^{235}U индуцируется тепловыми нейтронами. Энергетический спектр испускаемых

¹ Обогащенный изотопом бора-10 боркаптат натрия. Химическая формула: $\text{Na}_2^{10}\text{B}_{12}\text{H}^{11}\text{SH}$.

² Обогащенный изотопом бор-10 борфенилаланин в оптически изомерной форме L. Химическая формула: $(\text{HO})_2^{10}\text{B}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CO}_2\text{H}$.

³ Перевод автора.

нейтронов хорошо описывается распределением: $F(E) = 0,77E \exp(-0,775E)$. Спектр нейтронов простирается до 10 МэВ и имеет среднюю энергию около 2 МэВ.

Для самых первых испытаний методики были специально спроектированы и построены исследовательские ядерные реакторы: VMRR в Брукхейвенской национальной лаборатории (США) [37] и MITR в Массачусетском технологическом институте (Бостон, США) [38]. Заметим, что впоследствии не было прецедентов строительства реакторов для БНЗТ⁴ – исследования проводились на имеющихся. На этих двух специализированных реакторах были получены нейтроны с низкой энергией, потому что такие пучки относительно просто создать. Однако тепловые нейтроны не обладают достаточной энергией, чтобы проникать глубоко в ткань, и поглощенная доза, таким образом, максимальна на поверхности. По причине неглубокого проникновения нейтронов проф. В. Свитом было применено интраоперационное лечение мультиформной глиобластомы: сначала после трепанации черепа осуществлялось хирургическое удаление большей части опухоли, а затем проводилось облучение нейтронами [16, 18]. Впоследствии такой подход был применен, и вполне успешно, его учеником доктором Х. Хатанака на ряде реакторов в Японии [39].

Основной задачей получения нейтронного пучка является создание однородного распределения тепловых нейтронов в опухоли, включая область вокруг опухоли и участки с подозрением на онкологию. При этом суммарная очаговая доза может быть значительно больше по сравнению с традиционной лучевой терапией. Это связано с тем, что поглощенная доза в здоровой ткани гораздо меньше, чем в опухоли, содержащей бор. Кроме того, нейтронные пучки требуют наличия коллиматоров для предотвращения облучения органов и тканей, которые могут оказаться чувствительными к радиации или содержать некоторое количество введенного ранее бора. При этом побочное излучение от взаимодействия нейтронов с веществом здоровой ткани или с бором, накопившимся в этой ткани, также должно быть ограничено как изнутри, так

и снаружи. При этих условиях разумный выбор характеристик пучка нейтронов помогает выполнить многие из этих задач. Однако в клинических условиях планирование расчетов было направлено на подбор опухолевых доз, ограниченных предельно допустимыми дозами для здоровой ткани, путем моделирования защиты, размера диаметра пучка, а также вариантов его фильтрации. Поэтому нет ничего удивительного в том, что доклинические испытания в БНЗТ до сих пор были направлены на исследование безопасности и осуществимости этого экспериментального метода лечения. Результаты этих исследований не позволяют заключить, что имеющихся клинических данных достаточно для полной оптимизации доставки пучка. Таким образом, хотя некоторые характеристики нейтронного пучка известны, желательно, чтобы лучевые установки были универсальны и имели возможность адаптироваться к необходимым характеристикам пучка в процессе накопления клинического опыта. Общие требования к терапевтическому пучку нейтронов изложены в работе [41], реакторные источники критически рассмотрены в [42].

Осознав преимущества, которые дает облучение глубоко расположенных опухолей без необходимости их хирургического обнажения, исследователи начали поиск нейтронных пучков с большей энергией, позволяющих достичь желаемого увеличения количества тепловых нейтронов в толще ткани. Начиная с 1990-х гг., было модифицировано значительное количество исследовательских и экспериментальных реакторов для получения эпитепловых нейтронных пучков. В табл. 2 перечислены все реакторы, на которых осуществлялась БНЗТ, с указанием количества облученных пациентов к маю 2015 г. Из таблицы видно, что наибольшее количество пациентов было облучено в Японии на таких комплексах, как реактор Института реакторных исследований Университета Киото, на котором и по сей день продолжают проводить облучение 60–80 пациентов в год, реактор Японского научно-исследовательского института по атомной энергии и др.

В табл. 3 приведены характеристики большинства эпитепловых нейтронных пучков, которые были использованы в клинических испы-

⁴ Исключением можно считать проект реактора на 30 кВт для пекинской больницы [40].

Таблица 2

Список реакторов, на которых проводились клинические испытания метода БНЗТ

Реактор	Организация, город, страна	Годы проведения терапии	Количество пациентов
BMRR	Брукхейвенская национальная лаборатория Брукхейвен, США	1951–1961, 1994–1999	42
MITR MIT-FCB	Массачусетский технологический институт, Бостон, США	1959–1961, 1994–2003	99
KUR	Институт реакторных исследований Университета Киото, Куматори, Япония	1974, 1987, 1990–2006, 2009– по наст. время	563
JRR-3 JRR-2 JRR-4	Японский научно-исследовательский институт по атомной энергии, Токай, Япония	1969 1990–1996 1999–2015	1 33 105
HTR	Учебный реактор Хиташи, Токай, Япония	1968–1974	13
MuITR	Институт технологических исследований Мусаши, Токио, Япония	1977–1989	108
FiR1	Хельсинки, Финляндия	1991–2011	314
HFR	Петтен, Голландия	1997–2004	30
LVR-15	Рез, Чехия	2000	2
R2-0	Студсвик, Швеция	2001–2005	22
TAPIO	ENEA, Рим, Италия	2002, 2004	2
THOR	Синьчжу, Тайвань	2010–2015	34
RA-6	Барилоче, Аргентина	2003–2015	7

таниях. Данные взяты из экспериментального исследования, в котором сравнивались семь различных клинических эпителиальных нейтронных пучков [43], а также из опубликованных отчетов о производительности и особенностях установок для облучения [18, 44, 45].

Глубина облучения определяется как глубина, до которой поглощенная доза в опухоли, там расположенной, превосходит максимальную

дозу в здоровой ткани. Она должна превышать 8 см. Фильтр толщиной 8–10 мм из чистого ${}^6\text{Li}$, как в случае пучков реакторов в Студсвике и Бостоне, обеспечивает значительное увеличение этого параметра, тем самым улучшая покрытие дозой самых глубоко расположенных опухолей [46]. Литиевый фильтр, однако, уменьшает плотность потока пучка примерно на 50 %, что увеличивает продолжительность лечения. Поэтому

Таблица 3

Характеристики пучков ядерных реакторов

	MIT-FCB	MIT-FCB*	R2-0	FiR1	BMRR	LVR	HFR	KUR	JRR-4
Глубина облучения, см	9,3	9,9	9,7	9,0	9,3	8,6	9,7	8,0	–
Терапевтическое отношение	6,0	5,7	5,6	5,8	6,0	4,2	5,4	5,7	–
Время достижения 12,5 Гр, мин	6,7	12,5	19	28	38	24	66	44	–
$\Phi_{\text{epi}}, 10^9 \text{ см}^{-2} \text{ с}^{-1}$	6,4	3,0	1,4	1,2	1,1	0,60	0,33	0,46	2,2
Вклад фотонов, $10^{-13} \text{ Гр см}^{-2}$	3,6	4,6	12,6	0,9	1,5	10,8	3,8	2,8	2,6
Вклад быстрых нейтронов, $10^{-13} \text{ Гр см}^{-2}$	1,4	2,3	8,3	3,3	2,6	16,9	12,1	6,2	3,1
Диаметр пучка, см	12		14×10 (прям.)	14	12	12	12	12	15
Медицинская зона, м ²	14		–	6,4	20	8,8	12,2	7,8	27

Примечание: * – с литиевым фильтром

фильтрацию ${}^6\text{Li}$ лучше всего использовать в качестве варианта для более глубоких опухолей в пучках с наибольшей плотностью потока нейтронов, где сниженная мощность дозы не приводит к чрезмерно длительному облучению.

Терапевтическое отношение – отношение дозы в опухоли к максимальной дозе в нормальной ткани. Оно варьирует между значениями 5 и 6 в большинстве пучков при использовании ВРА, что означает 5–6-кратное превышение дозы в опухоли по сравнению со здоровыми тканями.

Высокая плотность потока нейтронов очень важна для минимизации количества сеансов терапии. Непродолжительные по длительности облучения более комфортны для пациента и обслуживающего персонала и снижают влияние ослабления терапевтического отношения, которое возникает в процессе выведения введенного препарата из опухоли.

Облучение головного мозга предусматривает наличие апертуры круглой формы с диаметром от 12 до 16 см. Апертуры с изменяемым диаметром использованы в нескольких учреждениях, и это полезно в плане минимизации побочного облучения и облучения опухоли соответствующей дозой без лишнего риска для других органов.

Коллимированные нейтронные пучки также помогают минимизировать облучение нормальной ткани и улучшают воздействие на глубоко расположенные опухоли [43]. Хорошая коллимация облегчает позиционирование пациента и минимизирует погрешности, связанные с ослаблением дозы. На установке в Бостоне плотность потока эпитепловых нейтронов снижается с расстоянием как $0,7\% \text{ мм}^{-1}$, и обычно применяемый воздушный зазор в 3 см умеренно снижает флюенс пучка примерно на 20 % [47]. Поэтому погрешность при позиционировании в 5 мм дает неопределенность в подведенной дозе до 3,5 %, что сопоставимо с погрешностями от других источников. Еще больший воздушный зазор между пациентом и апертурой использован в Петтене, где коллимация пучка чрезвычайно высока и его плотность потока уменьшается меньше, чем на 20 % на расстоянии более 30 см от апертуры. Полная ширина на половине максимума поперечного сечения пучка нейтронов, измеренная в воздухе на расстоянии 30 см

от коллиматора, только на 10 % шире, чем номинальная апертура пучка. Поэтому пациенты могут быть расположены на таком расстоянии, при котором погрешность осевого позиционирования слабо влияет на точность облучения [48].

Коллиматор, который выступает в пространство процедурного помещения, помогает комфортно расположить пациента, особенно при облучении опухолей головы и шеи, когда мешают плечи пациента. С появлением относительно интенсивных и чистых пучков эпитепловых нейтронов больше внимания стало уделяться эксплуатационным характеристикам, например, в Финляндии установка была изменена с целью улучшения позиционирования пациента [49]. Длинный выступающий коллиматор, который доступен изнутри процедурного помещения, может быть легко адаптирован для изменения размеров и форм апертуры, что дает большую гибкость в планировании лечения и облегчает размещение пациента при различно расположенных опухолях. Помещение для облучения площадью примерно 9 м^2 с центром вокруг пучка достаточно велико для того, чтобы разместить пациента с каждой стороны при проведении боковых облучений головного мозга. Некоторые из установок, представленные в табл. 2, больше и имеют достаточно места для размещения пациента и необходимого для мониторинга оборудования. Однако расположение поля облучения все еще может быть затруднено геометрией помещения, которое ограничено углами вокруг центра пучка. В качестве примера может служить такая комната в JRR-4, хотя и вместительная, но длинная и узкая возле отверстия пучка, так что возможные изменения в размещении пациента относительно ограничены.

Некоторые установки имеют возможность изменения энергетического спектра нейтронов. Добавление на пути пучка резервуара с тяжелой водой смягчает спектр нейтронов практически без потерь [27, 45, 50]. Добавление же кассеты с твердым металлическим литием делает энергетический спектр нейтронов более жестким [27, 43]. Поэтому пучки, полученные на установках на основе реактора, могут содержать нейтроны, охватывающие весь спектр энергетического интереса в БНЗТ от тепловых до $\sim 10 \text{ кэВ}$, и это может оказаться выгодно, потому что нейтроны

одной энергии не могут быть оптимальны для опухолей на всех глубинах в тканях.

Таким образом, установки на основе реакторов в целом соответствуют требованиям, предъявляемым к клиническому использованию бор-нейтронозахватной терапии. Пучки эпитепловых нейтронов могут быть оптимизированы на основе накопленного к настоящему времени опыта. Новые установки для БНЗТ на основе реакторов могут быть построены, если это необходимо.

Ускорительные источники нейтронов

Для получения нейтронов с помощью пучков заряженных частиц обычно используют ядерные реакции, в которых участвуют ядра со слабосвязанными нейтронами. С энергетической точки зрения есть два типа реакции. Экзотермические не требуют минимальной кинетической энергии частиц. Типичным примером является $d-d$ -реакция, в результате которой образуются ядро трития и нейтрон. Энергетический выход реакции, т. е. разность энергий покоя частиц до и после реакции, составляет 3,265 МэВ. Это означает, что образующийся нейтрон имеет энергию 2,451 МэВ, если

пренебрегать энергией дейтрона, и больше, если не пренебрегать. Видно, что энергия нейтронов здесь больше, чем средняя энергия нейтронов деления ядер. Другой тип реакции называется эндотермическим и требует минимальной пороговой энергии частиц. Вблизи порога энергия нейтронов очень мала, так что использование этих нейтронов для БНЗТ очень эффективно.

Основные реакции генерации нейтронов и графики их сечений представлены в работе [51]. Основные параметры этих реакций представлены в работах [52, 53] и приведены в табл. 4.

В работе [52] было отмечено, что наибольшее внимание сосредоточено на следующих четырех реакциях: ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$, ${}^9\text{Be}(p,n){}^9\text{B}$, ${}^9\text{Be}(d,n){}^{10}\text{B}$, ${}^{13}\text{C}(d,n){}^{14}\text{N}$, из которых наилучшей признавалась ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$ из-за максимального выхода и минимальной энергии нейтронов. Однако создание литиевой мишени казалось проблематичным из-за низкой температуры плавления, низкой теплопроводности, высокой химической активности лития и из-за наработки радиоактивного изотопа ${}^7\text{Be}$. По прошествии 10 лет проф. А. Крейнер в обзоре по ускорительным источникам нейтронов [1] подчеркивает, что рассматривать следует только три реакции, которые обеспечивают генерацию нейтронов с энергиями

Таблица 4

Основные параметры реакций генерации нейтронов

Реакция	Энергия порога, МэВ	Энергия частиц, МэВ	Выход, н/(мА×с)	Энергия нейтронов, кэВ	
				max	min
${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$	1,880	1,880	0	30	30
		1,890	$6,3 \times 10^9$	67	0,2
		2,500	$9,3 \times 10^{11}$	787	60
		2,800	$1,4 \times 10^{12}$	1100	395
${}^9\text{Be}(p,n){}^9\text{B}$	2,057	2,057	0	20	20
		2,500	$3,9 \times 10^{10}$	573	193
		4,000	1×10^{12}	2120	–
${}^9\text{Be}(d,n){}^{10}\text{B}$	0	0	0	3962	3962
		1,500	$3,3 \times 10^{11}$	4279	3874
${}^{13}\text{C}(d,n){}^{14}\text{N}$	0	0	0	4974	4974
		1,500	$1,9 \times 10^{11}$	6772	5616
${}^{12}\text{C}(d,n){}^{13}\text{N}$	0,327	0,327	0	4	4
		1,500	6×10^{10}	1188	707
$d(d,n){}^3\text{He}$	0	0	0	2451	2451
		0,120	3×10^8	2898	2123
		0,200	$1,1 \times 10^9$	3054	2047
$t(d,n){}^4\text{He}$	0	0	0	14050	14050
		0,150	$4,5 \times 10^{10}$	14961	13305

ниже, чем получается на ядерных реакторах. Речь идет о пороговых реакциях ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$, ${}^9\text{Be}(p,n){}^9\text{B}$ и ${}^{12}\text{C}(d,n){}^{13}\text{N}$. Последняя из этих трех фактически не рассматривается из-за низкого выхода нейтронов.

Энергия генерируемых нейтронов в любом случае больше требуемой для БНЗТ, и потому требуется их торможение в результате упругого и неупругого рассеяния на ядрах материала замедлителя. Этот процесс носит вероятностный характер. Движение нейтрона в замедлителе похоже на движение броуновской частицы. По этой причине чем меньше изначальная энергия нейтронов, тем будет более узким энергетический спектр нейтронов, что требуется для БНЗТ.

Задача создать ускорительный источник нейтронов для клиники БНЗТ была поставлена 30 лет назад [54–56], и с тех пор было предложено множество разнообразных проектов. В проектах рассматривались как различные типы ускорителей заряженных частиц, от высоковольтных электростатических прямого действия, или тандемных, до радиочастотных линаков или циклотронов, так и различные мишени для генерации нейтронов: дейтериевая, тритиевая, литиевая, бериллиевая или углеродная. Со временем, по мере достижения успехов в разработке сильноточных ускорителей заряженных частиц, выбор среди реакций свелся к двум: ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$ или ${}^9\text{Be}(p,n){}^9\text{B}$, поскольку их реализация может обеспечить наилучшее качество терапевтического пучка нейтронов за счет низкой энергии генерируемых нейтронов [1, 52].

Ускоритель заряженных частиц — это класс устройств для получения заряженных частиц высоких энергий. В основе работы ускорителя заложено взаимодействие заряженных частиц с электрическим и магнитным полями. Электрическое поле напрямую совершает работу над частицей, то есть увеличивает ее энергию. Магнитное поле, создавая силу Лоренца, только отклоняет частицу, не изменяя ее энергии, и задает орбиту, по которой движутся частицы. Конструктивно ускорители разделяют на две большие группы: линейные ускорители, где пучок частиц однократно проходит ускоряющие промежутки, и циклические ускорители, в которых пучки движутся по окружностям, проходя ускоряющие промежутки по многу раз.

Идеологически наиболее простым ускорителем заряженных частиц является высоковольтный (ускоритель прямого действия). Частицы ускоряются постоянным электрическим полем и движутся прямолинейно в вакуумной камере, вдоль которой расположены ускоряющие электроды. Ускорение заряженных частиц осуществляется электрическим полем, неизменным или слабо меняющимся в течение всего времени ускорения частиц. Важное преимущество высоковольтного ускорителя по сравнению с другими типами ускорителей – возможность получения малого разброса по энергии частиц, ускоряемых в постоянном во времени и однородном электрическом поле. Ускорители разделяют по типу генераторов, создающих высокое напряжение. Так, в ускорителе Ван де Граафа ускоряющее напряжение создается генератором Ван де Граафа, основанным на механическом переносе заряда диэлектрической лентой. Ускоряющее напряжение также можно создать каскадным генератором, например, генератором Кокрофта–Уолтона, который создает постоянное высокое напряжение, преобразуя низкое переменное напряжение по схеме диодного умножителя.

В линейном резонансном ускорителе, часто называемом линаком (сокращение от LINear ACcelerator), ускорение сгустка заряженных частиц осуществляется переменным электрическим полем высокочастотных резонаторов, когда сгусток частиц проходит в нужной фазе вблизи максимума электрического поля. Такие ускорители, раньше называемые линейными ускорителями Альвареса, представляют собой длинную вакуумную трубу, в которой расположен целый ряд металлических дрейфовых трубок. Каждая трубка последовательно соединена с высокочастотным генератором через длинную линию, вдоль которой бежит волна ускоряющего напряжения. Заряженные частицы ускоряются в промежутках между трубками и дрейфуют, т.е. двигаются с постоянной скоростью, внутри трубок. В настоящее время такие ускорители называют ускорителями с дрейфовыми трубками (DTL – drift tube linac). Широкое развитие получили ускорители, в которых для удержания частиц вблизи оси используют квадрупольные линзы. Такие ускорители получили название RFQ – radio frequency quadrupole.

Примером циклического ускорителя является циклотрон, в котором частицы двигаются в постоянном и однородном магнитном поле, а для их ускорения используется высокочастотное электрическое поле неизменной частоты. Первый циклотрон был создан в 1930 г. американскими физиками Эрнестом Лоуренсом и Стэнли Ливингстоном. В циклотроне ускоряемые частицы инжектируются в камеру вблизи ее центра. После этого они движутся внутри полости двух чуть раздвинутых полуцилиндров (дуантов), помещенных в вакуумную камеру между полюсами сильного электромагнита. Однородное магнитное поле этого электромагнита искривляет траекторию частиц. Ускорение движущихся частиц происходит в тот момент, когда они оказываются в зазоре между дуантами. В этом месте на них действует электрическое поле, создаваемое генератором высокой частоты, которая совпадает с частотой обращения частиц внутри циклотрона. При не слишком больших (нерелятивистских) скоростях эта частота не зависит от энергии частиц, так что в зазор между дуантами частицы попадают всегда через один и тот же момент времени. Получая каждый раз при этом некоторое приращение скорости, они продолжают свое движение дальше по окружности все большего радиуса, и траектория их движения образует плоскую раскручивающуюся спираль. На последнем витке этой спирали включается дополнительно отклоняющее поле, и пучок ускоренных частиц выводится наружу.

Проекты ускорительных источников нейтронов для БНЗТ были предложены в конце 80-х гг., и в 1994 г. состоялся первый международный семинар “Основанные на ускорителе источники нейтронов для БНЗТ” [57], на котором подробно обсуждались эти проекты и достигнутые результаты. Несмотря на предпринятые усилия, все предложения того времени не были реализованы, главным образом из-за сложности задачи. В 2003 г. Томасом Блю и Жаклин Янч была опубликована наиболее полная обзорная статья об ускорителях для БНЗТ того времени [52].

Существенный прогресс в разработке ускорителей заряженных частиц для БНЗТ произошёл буквально совсем недавно – в течение последних шести лет. Пяти командам исследователей на разрабатываемых ими ускорительных

источниках нейтронов удалось получить параметры пучков протонов и нейтронов, близкие к требуемым для БНЗТ. Эти успехи послужили тому, что сейчас в мире строятся пять клиник БНЗТ, оснащаемых разными типами ускорителей заряженных частиц и разными вариантами мишеней.

Первая клиника БНЗТ построена на территории клиники Южного Тохоку (префектура Фукусима, Япония). Для этой клиники японская компания Sumitomo Heavy Industries (SHI) изготовила и установила циклотрон на энергию 30 МэВ и ток 1 мА с бериллиевой мишенью [58]. Этот источник нейтронов подобен тому [59–61], что они же изготовили и ввели в эксплуатацию на площадке Института реакторных технологий Университета Киото (KURRI) в Куматори в 2009 г. На этом источнике SHI совместно с компанией Stella Pharma Corp. в сотрудничестве с KURRI, Медицинским колледжем Осака и Медицинской школой Кавасаки с 2012 по 2016 гг. успешно провела первую фазу клинических испытаний БНЗТ опухолей головного мозга и рака головы и шеи. Затем эти же организации и присоединившиеся к ним больница Южного Тохоку и Национальный онкологический центр Японии инициировали в 2016 г. вторую фазу [62]. В течение 2016–2018 гг. проведено облучение 21 больного раком головы и шеи и 24 с опухолями головного мозга. В 2020 г. после наблюдения за состоянием всех пациентов результаты исследований будут направлены в Министерство здравоохранения, труда и социального обеспечения Японии для получения лицензии на проведение БНЗТ.

Вторая клиника БНЗТ практически уже построена в г. Токай (префектура Ибараки, Япония), недалеко от JAERI – Японского НИИ атомной энергии. Для этой клиники Университет Цукубы (Япония) совместно с компанией Mitsubishi Heavy Industries Ltd. и научными организациями КЕК (Организация по изучению высокоэнергетических ускорителей, Цукуба, Япония) и JAERI изготовили и запустили в эксплуатацию линак на 8 МэВ с проектным током 5 мА, оснащенный бериллиевой мишенью [63, 64]. К настоящему времени достигнут ток протонного пучка 2 мА. Они планируют в конце 2019 г. приступить к лечению меланомы, на что

получено разрешение от Министерства здравоохранения, труда и социального обеспечения Японии.

Третья клиника БНЗТ также практически построена на территории Национального онкологического центра в Токио. Здесь используются линак на 2,5 МэВ с током 20 мА [65], изготовленный дочерним предприятием Hitachi – компанией AccSysTechnology, Inc. (Калифорния, США), и литиевая мишень [66], изготовленная компанией LinacSystems (США). К настоящему времени получен протонный пучок с током 11 мА, и, как и центр в Токае, они планируют с 2019 г. приступить к лечению меланомы.

Четвертая клиника БНЗТ строится на территории клиники Университета Хельсинки (Финляндия) [68]. Для этой клиники компания Neutron Therapeutics (Данверс, Массачусетс, США) изготовила 2,6 МэВ 30 мА электростатический ускоритель прямого действия Hyperion™ [67, 69] с вращающейся литиевой мишенью и с осени 2018 г. приступила к его монтажу.

Пятая клиника БНЗТ строится в г. Сямынь (провинция Фуцзянь, Китай). Для этой клиники по заказу компании Neuboron Medtech Ltd. (Нанкин, Китай) компания TAE Life Science (Калифорния, США), совместно с Институтом ядерной физики СО РАН, приступила к изготовлению ускорителя-тандема на 2,5 МэВ и 10 мА с вакуумной изоляцией и литиевой мишени, про-

тотипы которых были предложены [70] и разработаны в ИЯФ СО РАН [51, 71]. В следующей главе будут рассмотрены в деталях ускоритель и мишень, работающие в ИЯФ СО РАН.

Ускорительный источник эпитепловых нейтронов Института ядерной физики СО РАН

В 1998 г. был предложен проект ускорительного источника нейтронов для БНЗТ, основанный на трех новых идеях [70] (рис. 3). Первая состояла в том, что для получения сильноточного протонного пучка необходимо создать новый тип ускорителя – ускоритель-тандем с вакуумной изоляцией. Вторая касалась выбора реакции генерации нейтронов – поскольку реакция ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$ является наилучшей для получения эпитепловых нейтронов, именно ее следует использовать, несмотря на низкую температуру плавления, низкую теплопроводность и высокую химическую активность лития. Третья идея состояла в попытке применить для терапии режим припороговой генерации нейтронов, когда из-за кинематической коллимации генерируемые нейтроны летят преимущественно вперед и имеют относительно низкую энергию – около 40 кэВ.

Первые две идеи себя полностью оправдали – в компактном ускорителе получен про-

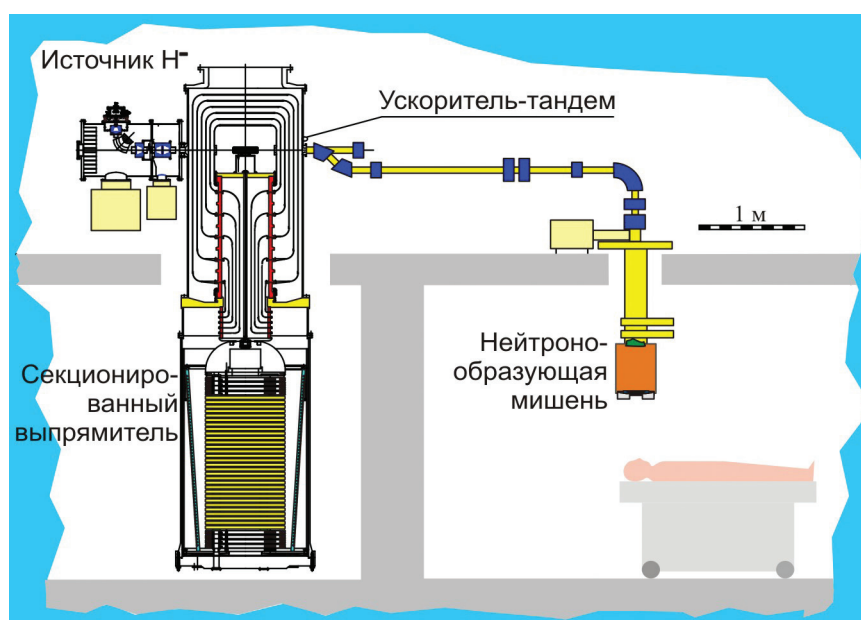


Рис. 3. Схема источника нейтронов на основе ускорителя-тандема с вакуумной изоляцией

тонный пучок с энергией до 2,3 МэВ и током до 9 мА. Третья идея несколько трансформировалась – выяснилось, что оптимальной энергией протонов является не совсем припороговая, а энергия в районе 2,3 МэВ [72, 73].

На рис. 4 представлены фотография и схема ускорителя-тандема с вакуумной изоляцией. Пучок отрицательных ионов водорода с энергией 21–23 кэВ, генерируемый источником 1, поворачивается на угол 15° магнитным полем источника, фокусируется магнитными линзами 2 на вход в ускоритель 3 и ускоряется в нем до энергии 1,15 МэВ. В газовой обдирочной мишени 7, установленной внутри высоковольтного электрода 6, отрицательные ионы водорода превращаются в протоны, которые затем тем же потенциалом 1,15 МВ ускоряются до энергии 2,3 МэВ и транспортируются до нейтроногенерирующей мишени. Потенциал на высоковольтный электрод 6 и пять промежуточных электродов 5 подается от высоковольтного источника питания 9 (секционированный выпрямитель, большая часть не показана) через проходной изолятор 8 с резистивным делителем. Откачка газа осуществляется турбомолекулярными насосами 10, установленными у источника ионов, на входе и

на выходе ускорителя, и криогенным насосом 4 через жалюзи электродов.

Выходящий из ускорителя протонный пучок поворотным магнитом направляется вниз на нейтроногенерирующую мишень. Для генерации нейтронов используется стационарная мишень, обеспечивающая оптимальное качество терапевтического пучка нейтронов. При ее изготовлении учитывались следующие факторы.

1. Литиевый нейтроногенерирующий слой должен быть тонким, таким, чтобы протоны тормозились в нем до порога генерации нейтронов. Это позволит существенно уменьшить сопутствующий поток γ -квантов с энергией 0,478 МэВ и уменьшить температуру на поверхности лития.
2. Литиевый слой должен быть из чистого лития для максимального выхода нейтронов. Выход нейтронов из гидрида, оксида и фторида лития меньше, чем из чистого лития, в 1,43, 2 и 3,3 раза соответственно.
3. Литиевый слой должен быть в твердом состоянии для предотвращения распространения по установке паров лития и образующегося радиоактивного изотопа бериллий-7.
4. Подложка, на которую напыляется литиевый слой, должна быть тонкой. Это позволит по-

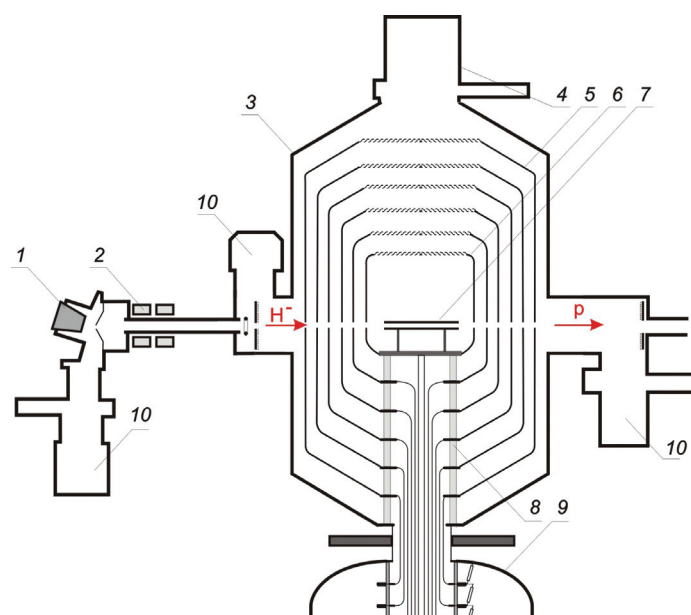


Рис. 4. Ускоритель-тандем с вакуумной изоляцией: общий вид (слева), схема (справа):
 1 – H^- -источник, 2 – магнитные линзы, 3 – ускоритель, 4 – криогенный насос, 5 – промежуточные электроды, 6 – высоковольтный электрод, 7 – газовая обдирочная мишень, 8 – проходной изолятор, 9 – высоковольтный источник питания, 10 – турбомолекулярные насосы. Стрелки показывают направление распространения отрицательных ионов водорода (H^-) и протонов (p)

местить оптимальный замедлитель максимально близко к месту генерации нейтронов и сформировать лучший по качеству терапевтический пучок нейтронов.

5. Подложка должна быть интенсивно охлаждаемой, чтобы поддерживать литиевый слой в твердом состоянии при ее нагреве мощным протонным пучком.
6. Подложка должна быть стойкой к радиационным повреждениям.
7. Подложка должна быть простой в изготовлении.
8. Подложка должна быть легкоъемной для ее утилизации после активации.

В работе [51] представлено подробное описание ускорителя и мишени, а также результаты проведенных у тому времени научных исследований. Ниже представим результаты исследований, проведенных за последние четыре года.

Один из основных результатов состоит в том, что ток протонного пучка удалось существенно увеличить – с 1,6 до 9 мА. В основном это было достигнуто за счет подавления вторичных заряженных частиц в ускорительных зазорах путем модернизации ускорителя [74]. Немаловажный вклад в увеличение тока и улучшение стабильности работы ускорителя внесли исследования, в которых было выявлено влияние пространственного заряда и сферической аберрации магнитных линз на фазовый портрет пучка ионов, инжектируемых в ускоритель [75].

Для разработки нейтроногенерирующей мишени проведены два важных исследования. Во-первых, на ускорителе было проведено облучение протонным пучком образцов, изготовленных из лития, графита, фторида магния, фторида бария, алюминия, кремния, титана, ванадия, нержавеющей стали, меди, молибдена и тантала. Измерены мощность дозы и спектр рентгеновского и γ -излучения, мощность дозы нейтронного излучения при поглощении протонов с энергией 2 МэВ в материалах и спектр излучения остаточной активности [76]. Определено, что поглощение протонов с энергией 2 МэВ в молибдене или тантале сопровождается минимальным уровнем мощности дозы рентгеновского и γ -излучения и не приводит к генерации быстрых нейтронов и к остаточной активности. Следовательно, для уменьшения нежелательно-

го сопутствующего γ -излучения подложка нейтронной мишени с тонким слоем лития должна быть изготовлена из молибдена или тантала.

Во-вторых, с применением CCD-камеры и удаленного микроскопа Infinity K2 совместно с Институтом науки и технологий Окинавы (Япония) впервые осуществлено *in situ* наблюдение блистеринга образцов, изготовленных из меди и тантала, при их облучении пучком протонов энергией 2 МэВ [77]. Термосопротивлением, пирометром и инфракрасной камерой измерена температура образца в процессе облучения. С применением рентгеновского дифрактометра, лазерного и электронных микроскопов проведено исследование поверхности облученных образцов. Установлено, что порог образования блистеров на поверхности меди зависит от чистоты меди, в более чистой меди он больше. Максимальное значение порога составляет величину 3×10^{19} см⁻², минимальное – в семь раз меньше. Определено, что образцы, изготовленные по четырем разным технологиям нанесения тантала на медь, – сварка взрывом, диффузионная сварка, пайка и плазменное дуговое нанесение порошков тантала и меди, – механически устойчивы к стационарной и импульсной тепловой нагрузке до 1 кВт/см². Тантал значительно более устойчив к образованию блистеров, чем медь. Порог образования блистеров при температуре 160–200 °С превышает $6,7 \times 10^{20}$ см⁻². При флюенсе протонов $3,6 \times 10^{20}$ см⁻² наблюдается модификация поверхности тантала в виде рельефа (сетки) с размером ячеек порядка 1 мкм.

Результаты этих исследований привели к тому, что в марте 2018 г. мишень, конструкция которой описана в работе [78], была заменена на новую, выполненную в виде набора тонких танталовых трубочек [79]. Фотографии мишеней приведены на рис. 5.

При получении терапевтического пучка нейтронов для БНЗТ на ускорительных источниках нейтронов применяют систему формирования пучка, состоящую из замедлителя, отражателя, поглотителя и фильтров. Нами впервые предложено использовать составной замедлитель (фторид магния – вблизи нейтроногенерирующей мишени, и фторид алюминия – вблизи выхода), составной отражатель (графит – в передней полусфере и свинец – в задней), и осуществ-



Рис. 5. Нейтроногенерирующая мишень: слева – использованная в 2008–2018 гг., справа – новая

влять генерацию нейтронов в результате реакции ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$ при энергии протонного пучка 2,3 МэВ. Методом численного моделирования переноса нейтронов и γ -излучения показано, что предложенные решения позволяют сформировать терапевтический пучок нейтронов, в наибольшей степени удовлетворяющий требованиям БНЗТ [72, 73].

Для подтверждения требуемого качества пучка нейтронов на установке совместно с сотрудниками Университета Цукубы (Япония) были проведены облучения клеточных культур, инкубированных в среде с бором. Результаты получились вполне ожидаемые [80]: чем выше концентрация бора, тем меньше выживаемость клеток; чем больше время облучения, тем меньше выживаемость клеток (рис. 6).

Еще более наглядный результат получился в экспериментах по облучению мышей с привитой опухолью, проведенных совместно с Институтом цитологии и генетики СО РАН. В экспериментах использовали три группы мышей SCID с ортотопической трансплантацией клеток глиобластомы человека U87MG. Первую группу животных через 4 ч после инъекции борфенилаланина наркотизировали и помещали в термостабильный контейнер под пучок нейтронов на 60 мин. Второй группе животных делали инъекцию борфенилаланина, но не облучали. В качестве интактного контроля использовали животных, у которых опухоль не подвергалась какому-либо воздействию. Всем животным внутричерепную трансплантацию клеток U87MG проводили в один и тот же день за 32 дня до облучения. Для этого на голове в каудально-

краниальном направлении делали надрез кожи 3–4 мм длиной в районе брегмы и через отверстие в черепной коробке вводили 5 мкл суспензии, содержащей 0,5 млн клеток U87MG. В день облучения у всех животных на сверхвысокопольном магнитно-резонансном томографе BioSpec 117/16 USR (Bruker, Германия) были измерены объемы опухолей, и экспериментальные группы были составлены таким образом, чтобы средние значения достоверно не отличались; среднее значения объемов опухоли составили величину 25 ± 7 мкл. Результаты проведенного эксперимента представлены на рис. 7. Как видно, все мыши, не подвергнутые облучению, умерли достаточно скоро. Из тех пяти мышей, что были подвергнуты облучению, три выздоровели. У них на четвертый день после облучения

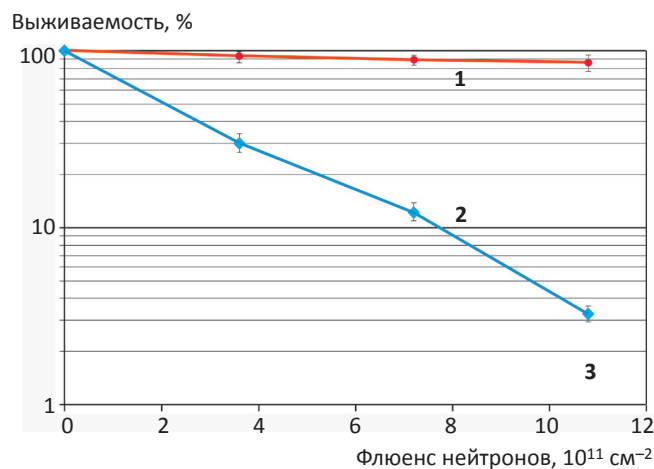


Рис. 6. Зависимость выживаемости клеток U87MG от флюенса нейтронов без бора (1) и с бором в концентрации 40 ppm (2)

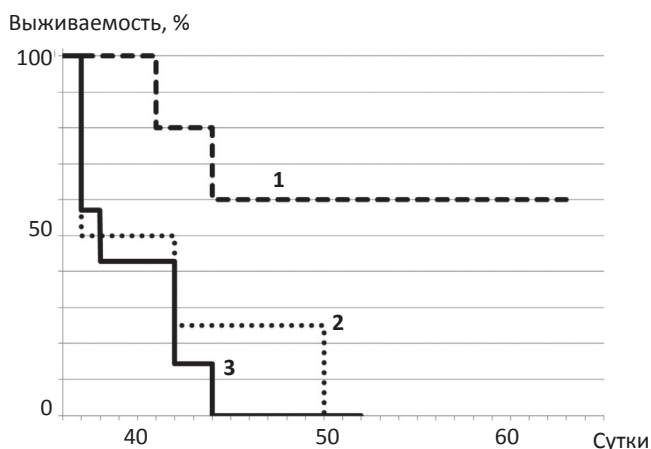


Рис. 7. График Каплана–Мейера: 1 – группа облученных мышей, 2 – группа мышей с введенным борфенилаланином, но не облученная, 3 – интактный контроль

снижился объем опухоли, а на седьмой день опухоль не обнаруживалась. Эти мыши были усыплены через 92 сут после трансплантации опухоли без признаков заболеваний. Те две мыши, что были облучены, но не выздоровели, имели в группе наибольшие объемы опухоли. Излечение мышей с глиобластомой можно считать очень успешным экспериментом еще по той причине, что из-за малости размера мыши ее приходилось облучать всю, в то время как у человека область облучения будет локализована. Как было выяснено с применением атомно-эмиссионного спектрометра, бор накапливается не только в опухоли, но и в других органах мыши (табл. 5), что приводит к выделению в этих органах заметной поглощенной дозы.

Существенный прогресс в разработке ускорительного источника нейтронов и возможность проведения *in vitro* и *in vivo* исследований были обусловлены в значительной степени поддержкой Российского научного фонда, когда

Таблица 5

Концентрация бора (мкг/г массы тела)

Время после инъекции, ч	Глиома	Мозг	Кровь	Печень	Почка	Кожа
1	24	5	30	14	86	34
2,5	20	6	14	5	28	17
5	12	3	4	2	8	5

в 2014 г. была создана временная лаборатория БНЗТ, которая просуществовала до конца 2018 г. В марте 2019 г. Российский научный фонд в рамках объявленного конкурса проведения исследований научными лабораториями мирового уровня поддержал заявку на продолжение работ по БНЗТ на четыре года с возможным продлением еще на три года. Целью работ является подготовка ускорительного источника эпитепловых нейтронов в Институте ядерной физики СО РАН к проведению терапии и проведение БНЗТ на ней в 2022 г.

Заключение

Перспективным методом лечения многих злокачественных опухолей, особенно неизлечимых опухолей головного мозга, рассматривается бор-нейтронозахватная терапия, чрезвычайно привлекательная из-за избирательного воздействия излучения непосредственно на опухолевые клетки. Особый интерес к ней в настоящее время обусловлен тем обстоятельством, что рядом исследовательских групп решена сложная научно-техническая проблема создания компактного источника эпитепловых нейтронов на основе ускорителя заряженных частиц, и в мире строятся пять клиник БНЗТ, в которых уже с конца 2019 г. должны начаться клинические испытания методики БНЗТ. Положительные результаты этих клинических испытаний, на которые надеются не только разработчики, но и все сообщество исследователей в области БНЗТ, положат начало широкому внедрению этой методики в клиническую практику и дадут импульс разработке новых препаратов адресной доставки бора, обеспечивших лучшее качество терапии.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект №19-72-30005) при поддержке Института ядерной физики СО РАН.

Список литературы

1. Sauerwein W., Wittig A., Moss R., Nakagawa Y. (editors). Neutron Capture Therapy: Principles and Applications. – Springer, 2012. 553 p.

2. Таскаев С. Ю., Каныгин В. В. Бор-нейтронозахватная терапия. – Новосибирск: Издательство СО РАН, 2016. 216 с.
3. Locher G.L. Biological effects and therapeutic possibilities of neutrons // Amer. J. Roentgenol. Radium Ther. 1936. Vol. 36. № 1. P. 1–13.
4. Chadwick J. The existence of a neutron // Proc. R. Soc. London. 1932. Vol. A 136. P. 692–708.
5. Taylor H.J., Goldhaber M. Detection of nuclear disintegration in a photographic emulsion // Nature (London). 1935. Vol. 135. P. 341–348.
6. Sheino I., Khokhlov V., Kulakov V., Zaitsev K. Estimation of neutron kerma in biological tissue containing boron and gadolinium compounds for neutron capture therapy // In: Proc. Intern. Symposium on Boron Neutron Capture Therapy. S. Taskaev (ed.). July 7–9, 2004, Novosibirsk, Russia. 2004. P. 99–110.
7. Matsumoto T. Transport calculations of depth-dose distributions for gadolinium neutron capture therapy // Phys. Med. Biol. 1992. Vol. 37. P. 155–162.
8. Khokhlov V., Yashkin P., Silin D. et al. Neutron capture therapy with gadopentetate dimeglumine: experiments on tumor-bearing rats // Acad. Radiol. 1995. Vol. 2. № 5. P. 392–398.
9. Takahashi K., Nakamura H., Furumoto S. et al. Synthesis and *in vivo* biodistribution of BPA-Gd-DTPA complex as a potential MRI contrast carrier for neutron capture therapy // Bioorg. Med. Chem. 2005. Vol. 13. № 3. P. 735–743.
10. Stalpers L., Stecher-Rasmussen F., Kok T. et al. Radiobiology of gadolinium neutron capture therapy // In: Research and development in neutron capture therapy. Sauerwein W., Moss R., Wittig A. (eds.). Monduzzi Editore, Bologna. 2002. P. 825–830.
11. Cerullo N., Bufalino D., Daquino G. Progress in the use of gadolinium for NCT // Appl. Radiat. Isot. 2009. Vol. 67. № 7–9. P. S157–S160.
12. Zaitsev K., Portnov A., Sakharov V. et al. NCT at the MEFH reactor // In: Proc. Intern. Symposium on Boron Neutron Capture Therapy. S. Taskaev (ed.). July 7–9, 2004, Novosibirsk, Russia. 2004. P. 82–98.
13. Kruger P. Some biological effects of nuclear disintegration products on neoplastic tissue // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1940. Vol. 26. P. 181–192.
14. Sweet W. The uses of nuclear disintegration in the diagnosis and treatment of brain tumor // Nucl. Engl. J. Med. 1951. Vol. 245. P. 875–878.
15. Sweet W., Javid M. The possible use of slow neutrons plus boron-10 in the therapy of intracranial tumors // Trans. Amer. Neurol. Assoc. 1951. Vol. 76. P. 60–63.
16. Farr L., Sweet W., Robertson J. et al. Neutron capture therapy with boron in the treatment of glioblastoma multiforme // Amer. J. Roeng. Ther. Nucl. Med. 1954. Vol. 71. P. 279–293.
17. Goldwin J., Farr L., Sweet W., Robertson J. Pathology study of eight patients with glioblastoma multiforme treated by neutron capture therapy using boron-10 // Cancer. 1955. Vol. 8. P. 601–615.
18. Slatkin D. A history of boron neutron capture therapy of brain tumours // Brain. 1991. Vol. 114. P. 1609–1629.
19. Sauerwein W. Principles and history of neutron capture therapy // Strahlenther. Onkol. 1993. Vol. 169. № 1. P. 1–6.
20. Soloway A., Hatanaka H., Davis M. Penetration of brain and brain tumor. VII. Tumor binding sulfhydryl boron compounds // J. Med. Chem. 1967. Vol. 10. P. 714–717.
21. Hatanaka H. Clinical results of boron neutron capture therapy // Basic Life Sci. 1990. Vol. 54. № 15. P. 15–21.
22. Mishima Y., Ichihashi M., Hatta S. et al. Selective thermal neutron capture therapy and diagnosis of malignant melanoma: from basic studies to first clinical treatment // Basic Life Sci. 1989. Vol. 50. P. 251–260.
23. Chanana A., Capala J., Chadha M. et al. Boron neutron capture therapy for glioblastoma multiforme: interim results from the phase I/II dose-escalation studies // Neurosurgery. 1999. Vol. 44. № 6. P. 1182–1193.
24. Busse P., Harling O., Palmer M. et al. A critical examination of the results from the Harvard-MIT NCT program phase I clinical trials of neutron capture therapy for intracranial disease // J. Neuro-Oncol. 2003. Vol. 62. № 1–2. P. 111–121.
25. Sauerwein W., Zurlo A. The EORTC boron neutron capture therapy (BNCT) group: achievements and future projects // Eur. J. Cancer. 2002. Vol. 38. Suppl. 4. P. S31–S34.
26. Joensuu H., Kankaanranta L., Seppala T. et al. Boron neutron capture therapy of brain tumors: clinical trials at the finish facility using boronophenylalanine // J. Neuro-Oncol. 2003. Vol. 62. № 1–2. P. 123–134.
27. Capala J., Stenstam B., Sköld K. et al. Boron neutron capture therapy for glioblastoma multiforme: clinical studies in Sweden // J. Neuro-Oncol. 2003. Vol. 62. № 1–2. P. 135–144.
28. Dbaly V., Tovarýs F., Honova H. et al. Contemporary state of neutron capture therapy in Czech Republic (part 2) // Čes. a Slov. Neurol. Neurochir. 2002. Vol. 66/99. № 1. P. 60–63.
29. Nakagawa Y., Pooh K., Kobayashi T. et al. Clinical review of the Japanese experience with boron neutron capture therapy and proposed strategy using epithermal neutron beams // J. Neuro-Oncol. 2003. Vol. 62. № 1–2. P. 87–99.
30. González S., Bonomi M., Santa Cruz G. et al. First BNCT treatment of a skin melanoma in Argentina: dosimetric analysis and clinical outcome // Appl. Radiat. Isot. 2004. Vol. 61. № 5. P. 1101–1105.
31. Liu Y.-W., Huang T., Jiang S., Liu H. Renovation of epithermal neutron beam for BNCT at THOR // Appl. Radiat. Isot. 2004. Vol. 61. № 5. P. 1039–1043.
32. Kato I., Ono K., Sakurai Y. et al. Effectiveness of BNCT for recurrent head and neck malignancies // Appl. Radiat. Isot. 2004. Vol. 61. № 5. P. 1069–1073.
33. Kankaanranta L., Seppala T., Koivunoro H. et al. Boron neutron capture therapy in the treatment of locally recurred head and neck cancer // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2007. Vol. 69. № 2. P. 475–482.
34. Tamura Y., Miyatake S., Nonoguchi N. et al. Boron neutron capture therapy for recurrent malignant melanoma. Case report // J. Neurosurg. 2006. Vol. 105. № 6. P. 898–903.

35. Suzuki M., Endo K., Satoh H. et al. A novel concept of treatment of diffuse or multiple pleural tumors by boron neutron capture therapy (BNCT) // *Radiother. Oncol.* 2008. Vol. 88. № 2. P. 192–195.
36. Suzuki M., Sakurai Y., Hagiwara S. et al. First attempt of boron neutron capture therapy (BNCT) for hepatocellular carcinoma // *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 37. № 5. P. 376–381.
37. Liu H., Brugger R., Rorer D. et al. Design of a high-flux epithermal neutron beam using ^{235}U fission plates at the Brookhaven Medical Research Reactor // *Med. Phys.* 1994. Vol. 21. P. 1627–1631.
38. Rogus R., Harling O., Yanch J. Mixed field dosimetry of epithermal neutron beams for boron neutron capture therapy at the MITR-II research reactor // *Med. Phys.* 1994. Vol. 21. P. 1611–1625.
39. Hatanaka H. A revised boron-neutron capture therapy for malignant brain tumors. II. Interim clinical result with the patients excluding previous treatments // *J. Neurol.* 1975. Vol. 209. P. 81–94.
40. Ke G., Sun Z., Shen F. et al. The study of physics and thermal characteristics for in hospital neutron irradiator (IHNI) // *Appl. Radiat. Isot.* 2009. Vol. 67. №. 7–8. P. S234–S237.
41. Moss R., Stecher-Rasmussen F., Ravensberg K. et al. Design, construction and installation of an epithermal neutron beam for BNCT at the high flux reactor Petten // In: *Progress in Neutron Capture Therapy for Cancer.* Allen B., et al. (eds.). Plenum Press, New York. 1992. P. 63–66.
42. Harling O., Riley K. Fission reactor neutron sources for neutron capture therapy – a critical review // *J. Neuro-Oncol.* 2003. Vol. 62. P. 7–17.
43. Binns P., Riley K., Harling O. Epithermal neutron beams for clinical studies of boron neutron capture therapy: a dosimetric comparison of seven beams // *Radiat. Res.* 2005. Vol. 164. № 2. P. 212–220.
44. Akutsu H., Yamamoto T., Matsumura A. et al. Medical setup of intraoperative BNCT at JRR-4 // *Proc. 9th Int. Symp. Neutron Capture Therapy*, October 2–6, 2000, Osaka, Japan. 2000. P. 199–200.
45. Sakurai Y., Kobayashi T. The medical-irradiation characteristics for neutron capture therapy at the heavy water neutron irradiation facility of Kyoto University Research Reactor // *Med. Phys.* 2009. Vol. 29. P. 2328–2337.
46. Binns P., Riley K., Ostrovsky Y. et al. Improved dose targeting for a clinical epithermal neutron capture beam using optional ^6Li filtration // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007. Vol. 67. P. 1484–1491.
47. Riley K., Binns P., Harling O. The design, construction and performance of a variable collimator for epithermal neutron capture therapy beams // *Phys. Med. Biol.* 2004. Vol. 49. P. 2015–2028.
48. Raaijmakers C., Konijnenberg M., Mijneer B. Clinical dosimetry of an epithermal neutron beam for neutron capture therapy: dose distributions under reference conditions // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1997. Vol. 37. P. 941–951.
49. Auterinen I., Kotiluoto P., Hippeläinen E. et al. Design and construction of shoulder recesses into the beam aperture shields for improved patient positioning at the FiR1 BNCT facility // *Appl. Radiat. Isot.* 2004. Vol. 61. №. 5. P. 799–803.
50. Yamamoto Y., Matsumura A., Shibata Y. et al. Radiobiological characterization of epithermal and mixed thermal-epithermal beams at JRR-4 // *Proc. 9th Intern. Symp. Neutron Capture Therapy*, October 2–6, 2000, Osaka, Japan. 2000. P. 205–206.
51. Таскаев С.Ю. Ускорительный источник эпитепловых нейтронов // *Физика элементарных частиц и атомного ядра.* 2015. Т. 46. № 6. С. 1770–1830.
52. Blue T., Yanch J. Accelerator-based epithermal neutron sources for boron neutron capture therapy of brain tumors // *J. Neuro-Oncol.* 2003. Vol. 62. P. 19–31.
53. Lee C., Zhou X. Thick target neutron yields for the $^7\text{Li}(p,n)^7\text{Be}$ reaction near threshold // *Nucl. Instrum. Meth. B.* 1999. Vol. 152. P. 1–11.
54. Wang C., Blue T., Gabauer R. A neutronic study of an accelerator-based neutron irradiation facility for boron neutron capture therapy // *Nucl. Technol.* 1989. Vol. 84. P. 93–107.
55. Yanch J., Zhou X., Shefer R., Klinkowstein R. Accelerator-based epithermal neutron beam design for neutron capture therapy // *Med. Phys.* 1992. Vol. 19. P. 709–721.
56. Anderson O., Alpen E., Kwan J. et al. ESQ-focused 2.5 MeV dc accelerator for BNCT // *Proc. 4th Europ. Particle Accelerator Conf.*, June 27 – July 21, 1994, London. 1994. P. 2619–2621.
57. *Proc. 1st International Workshop on Accelerator-based Neutron Sources for BNCT.* Jackson, WN, USA. CONF-940976, 1994.
58. Kato T., Hirose K., Tanaka H. et al. Quality assurance of an accelerator-based boron neutron capture therapy system: Dosimetric and mechanical aspects based on initial experience // *Abstract Book of the 18th Int. Cong. Neutron Capture Therapy*, October 28 – November 2, 2018, Taipei, Taiwan. 2018. P. 217–219.
59. Tahara Y., Abe S., Akiyama Y. et al. A BNCT neutron generator using a 30 MeV proton beam // *Advanced in Neutron Capture Therapy 2006. Proc. 12th Int. Cong. Neutron Capture Therapy*. October 9–13, 2006. Takamatsu, Kagawa, Japan. 2006. P. 327–330.
60. Tanaka H., Sakurai Y., Suzuki M. et al. Experimental verification of beam characteristics for cyclotron-based epithermal neutron source (C-BENS) // *Appl. Radiat. Isot.* 2011. Vol. 69. № 12. P. 1642–1645.
61. Mitsumoto T., Yajiima S., Tsutsui H. et al. Cyclotron-based neutron source for BNCT // *Proc. XIV Int. Cong. Neutron Capture Therapy*, October 25–29, 2010, Buenos Aires, Argentina. 2010. P. 510–522.
62. Masui S., Asano T. Current Status of BNCT Clinical Trials in Japan // *Abstract Book of the 18th Int. Cong. Neutron Capture Therapy*, October 28 – November 2, 2018, Taipei, Taiwan. 2018. P. 93–94.
63. Kumada H., Matsumura A., Sakurai H. et al. Project for the development of the linac based NCT facility in University of Tsukuba // *Appl. Radiat. Isot.* 2014. Vol. 88. P. 211–215.

64. Kumada H., Kurihara H., Yoshioka M. et al. Development of beryllium-based neutron target system with three-layer structure for accelerator-based neutron source for boron neutron capture therapy // *Appl. Radiat. Isot.* 2015. Vol. 106. P. 78–83.
65. Abe Y., Fuse M., Fujii R. et al. Hospital-based boron neutron capture therapy in National Cancer Center. An installation design for the accelerator-based epithermal neutron source // *Abstracts of 15th Int. Cong. Neutron Capture Therapy*, 10–14 Sept. 2012, Tsukuba, Japan. 2012. P. 109–110.
66. Willis C., Lenz J., Swenson D. High-power lithium target for accelerator-based BNCT // *Proc. XXIV Linear Accelerator Conf.*, 29 Sept. – 3 Oct. 2008, Victoria, British Columbia, Canada. 2008. P. 223–225.
67. Smick T., Ryding G., Farrell P. et al. Hyperion™ Accelerator Technology for Boron Neutron Capture Therapy // *Book of abstracts of the 16th Int. Cong. Neutron Capture Therapy*, June 14–19, 2014, Helsinki, Finland. 2014. P. 138–139.
68. Porra L., Seppala T., Vaalavirta L. et al. Commissioning of the nuBeam BNCT neutron source at Helsinki University Hospital Cancer Center // *Abstract Book of the 18th Int. Cong. Neutron Capture Therapy*, Oct. 28 – Nov. 2, 2018, Taipei, Taiwan. 2018. P. 72–73.
69. Smick N., Park W. Hyperion Accelerator Technology for BNCT // *Book of Abstracts of the Workshop on Accelerator Based Neutron Production*, April 14–15, 2014, Padova, Italy. 2015. P. 14.
70. Bayanov B., Belov V., Bender E. et al. Accelerator based neutron source for the neutron-capture and fast neutron therapy at hospital // *Nucl. Instr. Methods Phys. Res. A.* 1998. Vol. 413. P. 397–426.
71. Таскаев С. Ю. Ускорительный источник эпитепловых нейтронов – Новосибирск: Дисс. докт. физ. -мат. наук. 2014. 295 с.
72. Зайди Л., Кашаева Е. А., Лежнин С. И. и соавт. Система формирования пучка нейтронов для бор-нейтронозахватной терапии // *Ядерная физика.* 2017. Т. 80. № 1. С. 63–69.
73. Zaidi L., Belgaid M., Taskaev S., Khelifi R. Beam Shaping Assembly Design of ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$ Neutron Source for Boron Neutron Capture Therapy of Deep-seated Tumor // *Appl. Radiat. Isot.* 2018. Vol. 139. P. 316–324.
74. Ivanov A., Kasatov D., Koshkarev A. et al. Suppression of an unwanted flow of charged particles in a tandem accelerator with vacuum insulation // *JINST.* 2016. Vol. 11. P04018.
75. Быков Т. А., Касатов Д. А., Колесников Я. А. и соавт. Измерение проволочным сканером пучка отрицательных ионов водорода, инжектируемого в ускоритель-тандем с вакуумной изоляцией // *Приборы и техника эксперимента.* 2018. № 5. С. 90–95.
76. Касатов Д. А., Макаров А. Н., Таскаев С. Ю., Щудло И. М. Излучение при поглощении протонов с энергией 2 МэВ в различных материалах // *Ядерная физика.* 2015. Т. 78. № 11. С. 963–969.
77. Badrutdinov A., Bykov T., Gromilov S. et al. *In situ* Observations of Blistering of a Metal Irradiated with 2-MeV Protons // *Metals.* 2017. Vol. 7. № 12. 558.
78. Bayanov B., Belov V., Taskaev S. Neutron producing target for accelerator based neutron capture therapy // *J. Phys.: Conf. Series.* 2006. Vol. 41. P. 460–465.
79. Таскаев С.Ю., Баянов Б.Ф. Нейтроногенерирующая мишень // Патент РФ на изобретение № 2610301 от 09.02.2017.
80. Sato E., Zaboronok A., Yamamoto T. et al. Radiobiological response of U251MG, CHO-K1 and V79 cell lines to accelerator-based boron neutron capture therapy // *J. Radiat. Res.* 2018. Vol. 59. № 2. P. 101–107.

Boron Neutron Capture Therapy of Malignant Tumors: Basics, History and Status

S.Yu. Taskaev^{1,2}

1. G.I. Budker Institute of Nuclear Physics, Novosibirsk, Russia. E-mail: taskaev@inp.nsk.su

2. Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

Abstract

The basics of boron neutron capture therapy of malignant tumors are presented, a brief history of its development is presented, and an analytical review of the status of boron neutron capture therapy in the field of developing sources of epithermal neutrons based on charged particle accelerators is presented.

Key words: boron neutron capture therapy, malignant tumors, epithermal neutrons, charged particle accelerators, nuclear reactors