

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
Ордена Ленина Сибирское отделение
ИНСТИТУТ ЯДЕРНОЙ ФИЗИКИ им. Г.И. Будкера

С.Ю. Таскаев

УСКОРИТЕЛЬНАЯ КОНЦЕПЦИЯ
НЕЙТРОНОЗАХВАТНОЙ ТЕРАПИИ.
I. УСКОРИТЕЛИ (ОБЗОР).

ИЯФ 2011-15

Новосибирск
2011

Ускорительная концепция нейтронозахватной терапии.

I. Ускорители (обзор).

С.Ю. Таскаев

Институт ядерной физики им. Г.И. Будкера СО РАН
630090, Новосибирск, Россия

В настоящее время в качестве перспективного подхода в лечении ряда злокачественных опухолей рассматривается нейтронозахватная терапия. Проведенные клинические испытания методики на ядерных реакторах продемонстрировали её эффективность в лечении целого ряда опухолей, однако широкое внедрение методики в клиническую практику требует компактных безопасных относительно недорогих источников надтепловых нейтронов. Для таких генераторов нейтронов могут использоваться ускорители заряженных частиц.

В обзоре описываются предложенные за последние два десятилетия ускорительные источники нейтронов для нейтронозахватной терапии с указанием характеристик и особенностей, обсуждается их применимость, формулируются основные требования к ускорителям и даётся прогноз развития.

© *Институт ядерной физики им. Г.И.Будкера СО РАН*

Бор-нейтронозахватная терапия (БНЗТ) – наиболее перспективный подход в лечении ряда злокачественных опухолей, в первую очередь, трудноизлечимых опухолей головного мозга и меланом. Метод основан на селективном накоплении нерадиоактивного нетоксичного изотопа бора-10 в опухоли и последующем облучении потоком надтепловых нейтронов. В результате поглощения нейтрона бором происходит ядерная реакция $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ с большим выделением энергии именно в той клетке, которая содержала ядро бора, что приводит к ее гибели. Практическая реализация метода обеспечивается большой величиной сечения захвата тепловых нейтроном бором, малой длиной пробега продуктов ядерной реакции и избирательным накоплением раковыми клетками содержащих бор фармпрепаратов. Проведенные клинические испытания методики на ядерных реакторах в Японии, Европе, США продемонстрировали её эффективность в лечении целого ряда опухолей, однако широкое внедрение методики в клиническую практику требует компактных безопасных относительно недорогих источников надтепловых нейтронов. Для таких генераторов нейтронов могут использоваться ускорители заряженных частиц.

В обзоре описаны предложенные за последние два десятилетия ускорительные источники нейтронов с указанием характеристик и особенностей, обсуждается их применимость для нейтронозахватной терапии, формулируются основные требования к ускорителям и дается прогноз развития.

Основные требования

Для нейтронзахватной терапии опухолей требуется поток надтепловых нейтронов (0,5 эВ – 10 кэВ) с плотностью $10^9 \text{ см}^{-2} \text{ с}^{-1}$. Использование надтепловых нейтронов обусловлено необходимостью получить максимальную плотность тепловых нейтронов в месте расположения опухоли. Достаточно жесткое требование к плотности потока нейтронов вытекает из того, что из-за кинетики накопления фармпрепарата и его стоимости облучение предполагается одноразовым длительностью не более 1 часа.

В терапевтическом пучке сопутствующие потоки медленных нейтронов, быстрых нейтронов и гамма-излучения не должны вносить значительный вклад в поглощенную дозу. Медленные нейтроны приводят к дополнительной нелокализованной дозе в результате поглощения их азотом или водородом с испусканием протона и гамма-кванта соответственно. Быстрые нейтроны в результате упругого рассеяния вносят заметный вклад в дозу на поверхности.

Генерация нейтронов реализуется путем сброса протонного или дейтронного пучка на мишень из лития, бериллия, углерода и т.п. Обзор нейтроногенерирующих мишеней предполагается осуществить во II части обсуждения ускорительной концепции нейтронзахватной терапии. В данной части только укажем, что наилучшей реакцией для генерации эпитепловых нейтронов считается реакция ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$, и для ее реализации оптимальным считается стационарный 10 мА протонный пучок с энергией 2 – 2,5 МэВ. Использование других реакций влечёт за собой необходимость применения ещё более мощных пучков.

Ускорители 90-х годов

Первые обсуждения и предложения ускорительных источников для БНЗТ приходятся на конец 80-х – начало 90-х гг. [1 – 5] вслед за достигнутым прогрессом методики в клинических испытаниях на ядерных реакторах [6, 7]. Были предложены такие ускорительные системы как электростатические квадрупольные (*ESQ*), тандемные каскадные (*TCA*) и высокочастотные квадрупольные (*RFQ*), способные ускорять пучки заряженных частиц с током в единицы миллиампер до энергий в единицы мегаэлектронвольт. В 1994 г. в Джексоне (США) состоялся 1-й и пока единственный международный семинар “Основанные на ускорителе источники нейтронов для БНЗТ” [8], на котором подробно обсуждались эти проекты и достигнутые результаты. Несмотря на предпринятые усилия, все предложения того времени не были реализованы, в том числе из-за сложности задачи.

В 2003 г. Томасом Блю и Жаклин Янч была опубликована наиболее полная обзорная статья об ускорителях для БНЗТ [9]. Вначале они отметили то обстоятельство, что лишь небольшое количество типов ускорителей были предложены в качестве потенциальных для использования в БНЗТ. В то же время, несмотря на сложность задачи, большинство инженеров и физиков считают, что нет технических проблем, препятствующих созданию в обозримом будущем ускорителей с необходимым током, и проблемы здесь скорее финансовые, чем технические.

Все ускорители можно разделить на два класса: рециркулирующие (циклотроны) и линейные (электростатические и радиочастотные).

Циклотроны отличаются компактностью и эффективностью ускорения, поскольку заряженные частицы проходят через ускоряющую систему много раз. Однако циклотроны, в общем, характеризуются меньшим током, чем линейные ускорители. Также магнитная система циклотрона может быть большой и дорогой, а вывод пучка затруднительным. В настоящее время циклотроны используются в клиниках для терапии быстрыми нейтронами и для получения короткоживущих изотопов с целью проведения позитронно-эмиссионной томографии. В обоих этих приложениях используется пучок с большей энергией и с меньшим током, чем требуется для БНЗТ. Другими словами, требуемые для БНЗТ параметры далеки от обычного режима работы циклотронов. Поэтому циклотрон вряд ли может рассматриваться как потенциальный кандидат для БНЗТ, за исключением разве что терапии быстрыми нейтронами, улучшенной за счет БНЗТ.

Электростатические линейные ускорители широко применяются в физических исследованиях, поскольку позволяют ускорять частицы различной массы и зарядов до различных энергий. Примером линейных ускорителей является ускоритель Ван-дер-Граафа. В Массачусетском институте технологий (Бостон, США) для исследований по БНЗТ был сооружен ускоритель LAVA [10]. Ускоритель построен в тандемной конфигурации, что означает, что сначала отрицательные ионы из источника (который находится под земляным потенциалом) ускоряются до обдирочной фольги, находящейся под положительным потенциалом. В обдирочной фольге ионы теряют электроны, и на выходе получается протонный пучок, который тем же потенциалом еще раз ускоряется и с энергией, равной удвоенному потенциалу, попадает на мишень, которая находится под земляным потенциалом. На ускорителе был получен 1 мА 1,5 МэВ протонный пучок [11]. Безусловно, тандемная конфигурация обладает тем преимуществом, что одним и тем же потенциалом заряженные частицы ускоряются дважды, и источник и мишень находятся под земляным потенциалом. Недостатком ускорителя LAVA является малое время жизни обдирочной фольги – несколько миллиампер-часов. Общим недостатком электростатических систем является тот, что они страдают от электрических пробоев, которые для протонных ускорителей усугубляются наличием потока электронов.

Для решения проблем с пробоями при увеличении тока возможно использовать схему с электростатическими квадруполями. Такой проект был предложен в лаборатории Беркли (США) [12]. Поскольку такой ускоритель уже не является тандемным и для него не



Рис. 1. Фотография первичной обмотки ускорительной трубки.

требуется обдирочная мишень, то он становится пригодным для долговременной работы. Однако предложенный ускоритель с током десятка миллиампер несколько велик: диаметр ускорительной бочки 2,4 м, длина – 6,1 м. Так, на рис. 1 представлена фотография первичной обмотки ускорительной трубки [13].

Потенциальным линейным ускорителем для БНЗТ может быть Динамитрон, подобный тому, что работает в Университете Бирмингема (Англия) при энергии до 2,8 МэВ с током до 1,25 мА [14].

В радиочастотных ускорителях заряженные частицы ускоряются наведенным электрическим полем, переменным в пространстве и во времени. Ускорители конструируются таким образом, чтобы пространственно-временное поведение электрического поля всегда приводило к ускорению сгустка заряженных частиц. Следовательно, радиочастотные линейные ускорители (линаки) не могут быть пригодны для исследований применимости различных реакций для БНЗТ, но могут быть пригодны для клинических целей, когда тип заряженных частиц и их энергия будут точно определены. Протонным линаком, который был первым рассмотрен с точки зрения пригодности для БНЗТ, был квадрупольный [15], на котором в импульсном режиме был достигнут ток 10 мА. Изучение возможности работы RFQ в непрерывном режиме со средним током более 10 мА было предложено только в нескольких исследовательских проектах, но ни один из них не может рассматриваться в качестве коммерческого, пригодного для размещения в клинике [16, 17].

Тандемный ускоритель на основе ускорительных трубок был предложен компанией HVEE (High Voltage Engineering Eurgora), которая с 1959 г. поставила более трех сотен ускорителей от 400 кэВ типа Ван-де-Граафа до 20 МэВ Тандетронов. Версия на 2,5 МэВ 1 мА протонный пучок представлена на рис. 2.

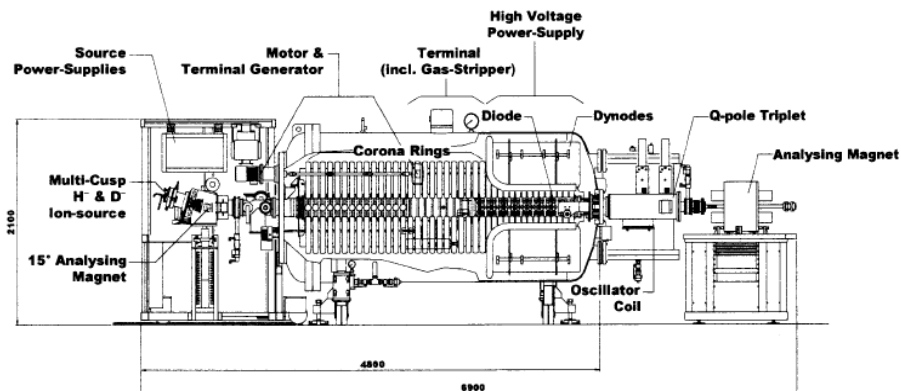


Рис. 2. 2,5 МэВ 1 мА Тандетрон™.

Ускорители 2000-х годов

Среди проектов первого десятилетия XXI в. необходимо отметить следующие: 1) продвижение проекта в Аргентине, 2) сооружение ускорителя в Линьяро (Италия), 3) приспособление ускорителя в Обнинске, 4) начало трёх проектов в Японии и 5) запуск в эксплуатацию ускорителя в Новосибирске. В этой же последовательности опишем их ниже.

В Институте науки и технологий, Сан Мартин (Аргентина) развивается проект электростатического квадрупольного ускорителя-тандема для БНЗТ с надеждой получить 2,5 МэВ протонный пучок с током 20-30 мА [21, 22]. Схема проекта представлена на рис. 3. В настоящее время закончен дизайн ускорителя на полное напряжений 1,2 МВ и прототипа на половинное напряжение [23] и ведутся исследования на прототипе электростатического квадруполя.

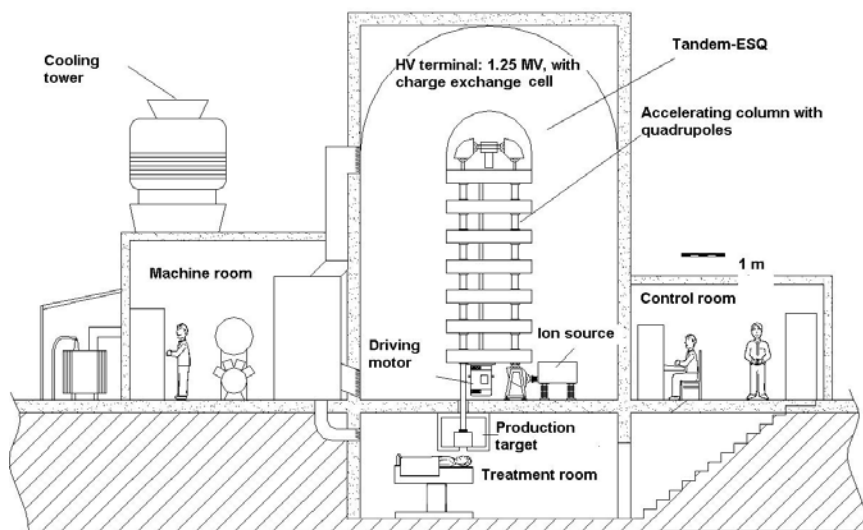


Рис. 3. Схема разрабатываемого в Аргентине электростатического квадрупольного ускорителя-тандема.

В Линьяро (Италия) развивается гигантский проект по получению экзотических радиоактивных ионных пучков путем облучения ^{238}U быстрыми нейтронами, получаемых при сбросе 100 МэВ 1 мА протонного пучка на бериллиевую мишень (рис. 4). Предполагается в ускорительном тракте сделать ответвление и использовать 5 МэВ 30 мА протонный пучок для разных приложений, в том числе и для БНЗТ [24]. В качестве мишени, генерирующей большой поток быстрых нейтронов, используется бериллиевая. Для замедления нейтронов предполагается использовать модератор размером $156 \times 171 \times 187$ см. Прототип бериллиевой мишени был изготовлен и успешно испытан [25].

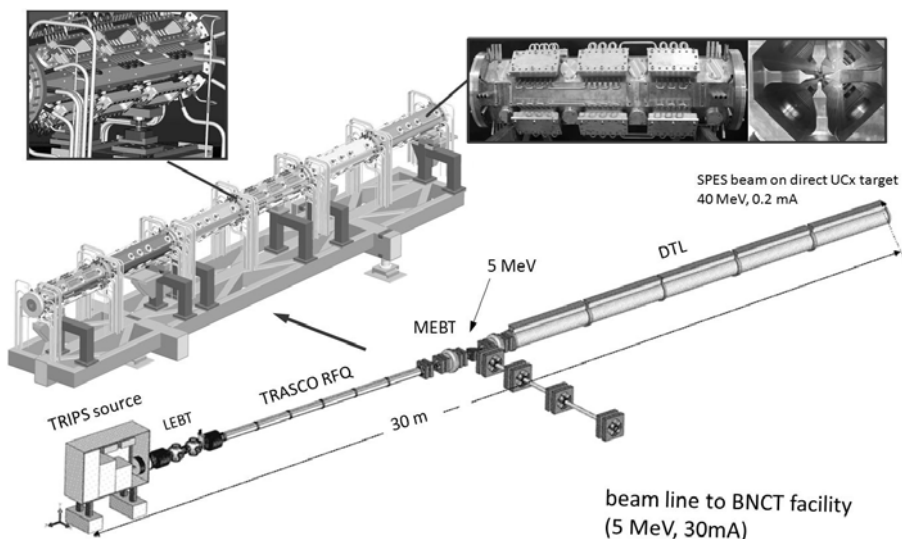


Рис. 4. Схема установки SPES-1.

В Обнинске в Физико-энергетическом институте работает каскадный ускоритель КГ-2,5 – прямоточный ускоритель типа Кокрофта–Валтона. Ускоритель был разработан и изготовлен Научно-исследовательским институтом электрофизической аппаратуры им. Д.Е.Ефремова (Санкт-Петербург) в 1970 г. [18] и многие годы используется для проведения физических экспериментов. Источник высокого напряжения, ускорительная трубка и ионный источник расположены внутри ускорительного бака, заполненного газом N_2/CO_2 при давлении 0,8 МПа (рис. 5). Диаметр отверстий электродов в ускорительной трубке – от 150 до 60 мм. Для подавления электронного тока используются постоянные магниты. Ионный источник радиочастотного типа расположен в высоковольтном терминале и рассчитан на генерацию тока до 2 мА. Ускоритель оснащен системой вакуумной откачки, системами контроля и фокусировки пучка, магнитным анализатором (рис. 6). Стабильность энергии – до 0,1%.

На ускорителе предполагается установить толстую бериллиевую мишень для генерации в результате экзотермической реакции ${}^9\text{Be}(d,n){}^{10}\text{B}$ нейтронов с энергией от 0,5 МэВ до 6 МэВ для проведения терапии быстрыми нейтронами. Терапевтический нейтронный пучок окружен защитой и коллиматорной сборкой (железо и полистилен) толщиной 50 – 70 см. При увеличении тока дейтронов до 4 мА плотность потока нейтронов на выходе из коллиматора должна быть достигнута $6 \cdot 10^8 \text{ см}^{-2} \text{ с}^{-1}$, что в 2 раза больше плотности потока терапевтического пучка нейтронов на реакторе БР-10 в ФЭИ, который успешно использовался в течение 20 лет сотрудниками Обнинского Медицинского радиологического научного центра РАМН для терапии быстрыми нейтронами.

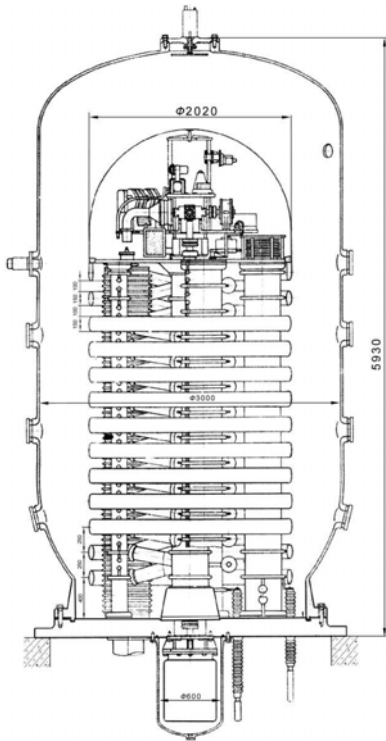


Рис. 5. Высоковольтная структура ускорителя КГ-2,5.

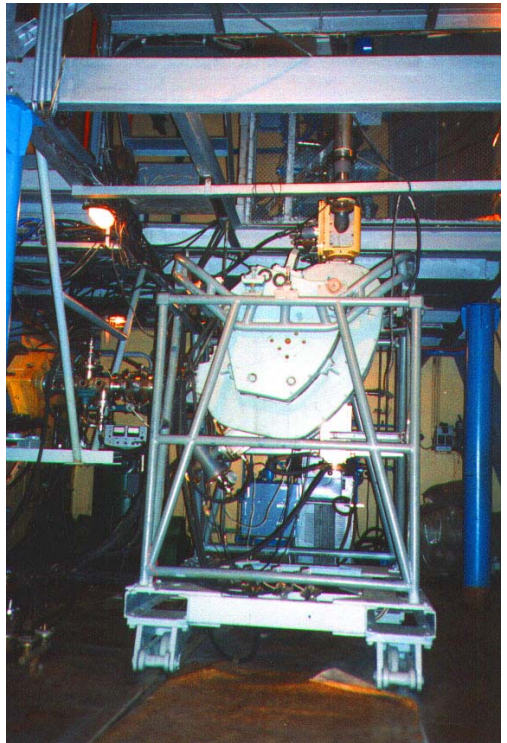


Рис. 6. Электромагнитный масс-анализатор.

На установке также планируется генерация нейтронов со средней энергией 0,7 МэВ в результате сброса 2,4 МэВ протонного пучка на толстую литиевую мишень. Для терапии быстрыми нейтронами будут использоваться полиэтиленовая защита и коллиматор, а для нейтронозахватной терапии – замедлитель из тяжелой воды или $Al\ AlF_3$. Мощность дозы при токе 4 мА будет в районе 1 Гр/мин, что, по мнению разработчиков, приемлемо для проведения нейтронозахватной терапии опухолей головного мозга.

В Японии с 2005 г. начинались три ускорительных проекта для БНЗТ.

Во-первых, в марте 2005 г. компания Ichigaya TRS (Япония) подписала контракт на 2 года с компанией Ion Beam Application (IBA, Бельгия) на изготовление и запуск, как анонсировалось, первого в мире ускорительного источника эпитепловых нейтронов (рис. 7). В соответствии с контрактом центр должен был заработать в Осака (Япония) в 2007 г. Компания IBA, известная как мировой производитель циклотронов для наработки короткоживущих изотопов для позитронно-эмиссионной томографии, в качестве ускорителя предложила использовать Динамитрон, который изготавливается компанией RDI (ставшей впоследствии отделением IBA) в США и должен будет производить 20 мА 2,8 МэВ протонный пучок. В качестве нейтроногенерирующей мишени после консультаций с сотрудниками ИЯФ СО РАН была выбрана тонкая металлическая литиевая мишень, подобная разработанной в Новосибирске [26, 27]. При сооружении ускорителя возникли затруднения, и выполнение контракта по взаимному согласию сторон было остановлено. Но, несмотря на прекращение контракта, исследования на Динамитроне продолжают [28]. В частности, вопреки ожиданию, обнаружено, что температура лития и деформации в медной подложке больше для 100 мкм литиевого слоя, чем для 230 мкм. Также было выяснено, что пучок без развертки прожигает подложку за 34 мс, и потому необходима возможность выключения пучка за 20 мс.

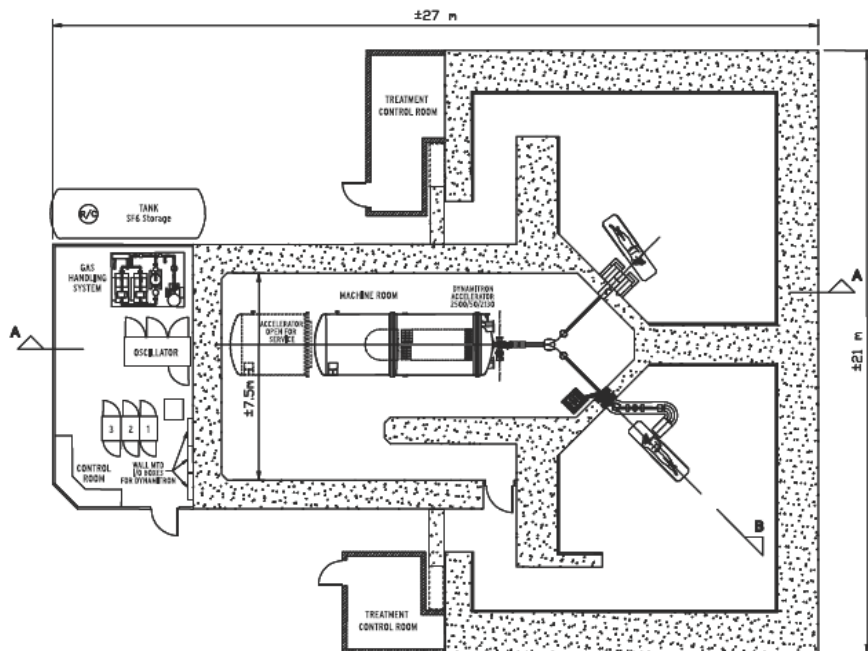


Рис. 7. Ускорительный центр для БНЗТ, предложенный компанией IBA.

Вторым проектом в Японии, финансируемым с мая 2005 по март 2008, был ERIT (energy/emittance recovery internal target) – кольцевой накопитель с энергией протонов 10 МэВ, током 70 мА с внутренней бериллиевой мишенью [29]. Схема предложенного ускорителя представлена на рис. 8 и 9. В работе [30] описан анализ траекторий заряженных частиц и показано, что требуемый поперечный акцептанс 1000 π мм мрад достижим. В настоящее время сооружение установки в университете Киото (Япония) близко к завершению (рис. 10) [31].

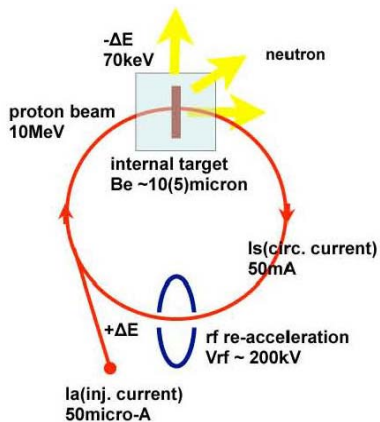


Рис. 8. Идея установки ERIT.

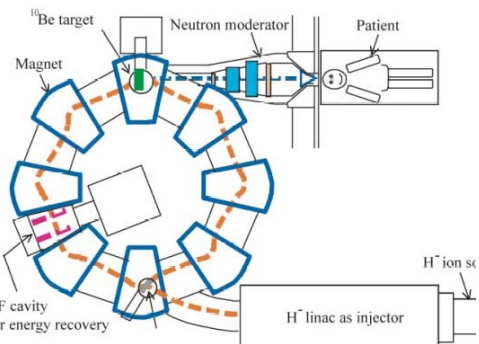


Рис. 9. Схема установки ERIT.



Рис. 10. Фотография установки FFAG-ERIT.

Наиболее успешным является третий проект в Японии, начатый в июле 2007 г. в Институте реакторных исследований университета Киото (KURRI). Компанией Sumitomo Heavy Industries, Ltd. был разработан, изготовлен, установлен в KURRI и запущен циклотрон NM-30 (рис. 11) [32, 33] с системой формирования пучка (рис. 12). На циклотроне весом 60 т получен 30 МэВ протонный пучок с проектным током 1,1 мА [33]. В результате сброса пучка на внешнюю бериллиевую мишень излучаются нейтроны с энергией до 28 МэВ. Терапевтический пучок формируется с помощью замедлителя-отражателя из свинца и железа и формирователя из алюминия и фтористого кальция, имеющих малое сечение рассеяния нейтронов в области нескольких десятков килоэлектронвольт. Интенсивность потока эпитепловых нейтронов получена $1,2 \cdot 10^9 \text{ см}^{-2} \text{ с}^{-1}$, что в два раза больше, чем на ранее работавшем реакторе в университете Киото, на котором было проведено 275 клинических испытаний [34]. С 17 июля 2009 г. на установке приступили к подготовке проведения предклинических исследований на клетках и мышах.



Рис. 11. Фотография циклотрона NM-30 в KURRI.



Рис. 12. Фотография терапевтического помещения.

В 1998 г. сотрудниками Института ядерной физики СО РАН (Новосибирск) и Физико-энергетического института (Обнинск) был предложен источник эпитепловых нейтронов на основе ускорителя-тандема с вакуумной изоляцией и генерации нейтронов в результате реакции ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$ [35] (рис. 13).

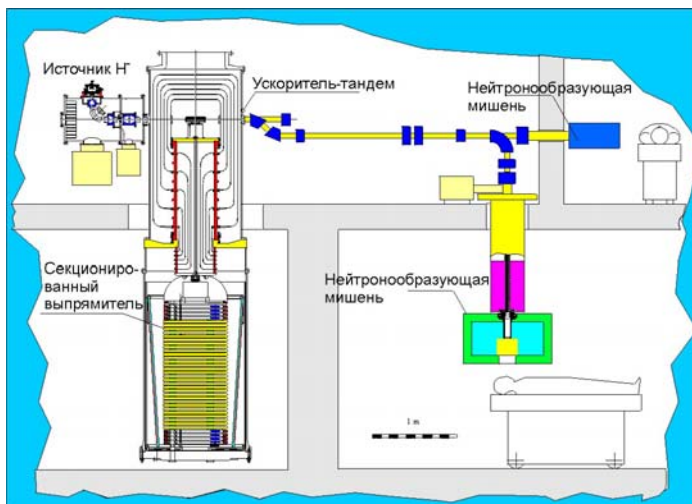


Рис. 13. Схема установки для БНЗТ, предложенная для реализации в Новосибирске.

Выбор нового типа ускорителя, а именно ускорителя-тандема с вакуумной изоляцией, был обусловлен желанием сделать компактный ускоритель, который можно было бы ставить в клинику, и пониманием того, что на протонных ускорителях прямого действия возникают проблемы, не позволяющие получить ток выше 3 мА (вполне возможно, проблемы связаны с откачкой газа через объем ускорительных трубок и близостью вакуумной поверхности изоляторов трубок к тракту ускорения). Схема предложенной установки приведена на рис. 13: отрицательные ионы водорода ускоряются до 1 МэВ, превращаются в протоны в газовой обдирочной мишени, затем протоны ускоряются до 2 МэВ тем же потенциалом и сбрасываются на литиевую мишень, из которой в результате пороговой реакции ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$ генерируются нейтроны. В таком тандемном электростатическом ускорителе с вакуумной изоляцией ускорительные трубки как таковые отсутствуют – изолятор отнесен от тракта ускорения пучка на значительное расстояние, газ откачивается по пути вне изолятора, и такой ускоритель позволяет обеспечить высокую стабильность и монохроматичность энергии протонного пучка. Однако в ускорителе-тандеме с вакуумной изоляцией электроды, поскольку крепятся на удаленном изоляторе, имеют большую площадь и между ними запасена большая энергия, которая при неизбежных пробоях может портить поверхность электродов до такой степени, что невозможно будет вновь вернуться к прежнему напряжению. Казалось, именно это обстоятельство препятствует реализации такого ускорителя. В

Новосибирске с участием российской и зарубежных организаций ускоритель-тандем был сооружен к концу 2007 г. (рис. 14), и было выяснено, что достигнутый запас энергии до 50 Дж не портит электрическую прочность 45 мм вакуумного зазора. После этого был получен протонный пучок с энергией 2 МэВ и током до 2,8 мА и осуществлена генерация нейтронов в припороговом режиме [36].

В настоящее время на ускорителе ведутся работы по обеспечению длительной генерации нейтронов. Планируется увеличить ток протонного пучка до 5 мА путём оптимизации прохождения пучка и до 10 мА после модернизации ряда элементов установки. Отличительной особенностью пучка является достигнутая высокая монохроматичность и стабильность энергии пучка в 0,1%, что характерно для электростатических ускорителей и позволяет реализовать режим припороговой генерации нейтронов. Этот режим привлекателен возможностью предъявления существенно более слабых требований к радиационно-защищенному помещению по сравнению с традиционно рассматриваемым режимом при энергии протонного пучка 2,5 МэВ. Методом численного моделирования проведен расчёт поглощенной дозы в модифицированном фантоме Снайдера [37, 38] для припорогового режима генерации с использованием тонкого фильтра-замедлителя, и показана возможность применения данного режима для терапии [39]. На установке проведены первые *in vitro* исследования влияния излучения на жизнеспособность клеток [40].



Рис. 14. Общий вид ускорителя VITA в Новосибирске.

В заключение обзора можно отметить следующее обстоятельство, характеризующее возрастающий интерес к ускорительным источникам нейтронов: в 2010 г. на секции «Ускорительные источники нейтронов» Международного конгресса по нейтронозахватной терапии [41] было представлено в два раза больше докладов, чем 10 лет назад [42]. Сейчас реализация ускорительных проектов входит в завершающую стадию, и в ближайшее время должны начать работать как минимум два ускорительных центра – в KURRI и в ИЯФ СО РАН. Эффект от создания этих центров для нейтронозахватной терапии может быть подобен эффекту от создания в 90-х гг. центра в Чибэ (Япония) для тяжелоионной терапии. На недавно прошедшем в Буэнос-Айресе XIV Международном конгрессе по нейтронозахватной терапии была также отмечена необходимость сохранения реактора FIR1 в Эспо (Финляндия) в качестве референс-установки до конца 2023 г., когда должно произойти широкое внедрение методики нейтронозахватной терапии в клиническую практику при использовании ускорительных источников нейтронов.

Заключение

В обзоре описаны предложенные за последние два десятилетия ускорители для генерации нейтронов с целью проведения нейтронозахватной терапии злокачественных опухолей. Указаны их основные характеристики, особенности, и обсуждена их применимость. Сформулированы основные требования к ускорителям и дан прогноз развития ускорительной концепции нейтронозахватной терапии.

Автор благодарен профессорам Andres Kreiner и Toru Kobayashi за обсуждения ускорительной концепции нейтронозахватной терапии и за предоставленную информацию.

Литература

1. K. Wang, T. E. Blue, R. A. Gahbauer, Nucl. Technol. 84 (1989) 93.
2. J. Yanch, X. Zhou, R. Shefer, R. Klinkowstein, Medical Physics 19 (1992) 709.
3. O. Anderson, et al. Proc. 4th Europ. Particle Accelerator Conf., London, June 27 – July 21, 1994.
4. Advances in Neutron Capture Therapy. v. 1, Medicine and Physics. Ed. By B.Larsson, Elseiver, 1997.
5. Application of Accelerators in Research and Industry. Ed. By J.L.Duggan. AIP Conf. Proc. 392, NY, 1997.
6. H. Hatanaka, Clinical results of boron neutron capture therapy. Basic Life Sci. 54 (1990) 15-21.
7. H. Hatanaka, Y. Nakagawa, Clinical results of long-surviving Brain Tumor Patients who underwent boron neutron capture therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 28 (1994) 1061-1066.
8. Proc. 1st Int. Workshop on Accelerator-based Neutron Sources for BNCT. Jackson, WN, USA. CONF-940976, 1994.
9. T. Blue and J. Yanch. Accelerator-based epithermal neutron sources for boron neutron capture therapy of brain tumors. Journal of Neuro-Oncology 62 (2003) 19-31.
10. J. Yanch, et al. Reserch in boron neutron capture therapy at MIT LABA. In: Duggan JL, Morgan IL (ed) Application of Accelerators in Research and Industry. AIP Press, Woodbury, New York, Part Two, 1996, pp 1281-1284.

11. D.P. Gierga: Neutron Delivery for Boron Neutron Capture Synovectomy, Ph.D. Thesis, Massachusetts Institute of Technology, 2001.
12. B. Ludewigt, W. Chu, R. Donahue, et al. An epithermal neutron source for BNCT based on an ESQ-accelerator. Proc. Topical Meeting on Nuclear Applications of Accelerator Technology, Albuquerque, New Mexico, November 16-20, 1997.
13. L. Reginato, W. Chu, J. Galvin, et al. Conversion of the 2.5 MV super hilac injector power supply from 5 mA to 50mA for boron neutron capture therapy. Proceedings of the 1999 Particle Accelerator Conference, New York, 1999, pp. 2537-2539.
14. T. Beynon, K.S. Forcey, S. Green, G. Cruickshank, N. James. Status of the Birmingham accelerator based BNCT facility. In: M.W. Sauerwein, R. Moss and A. Wittig, editors. Research and Development in Neutron Capture Therapy, Bologna: Monduzzi Editore, International Proceedings Division; 2002. p. 225–228.
15. T.P. Wangler, J.E. Stovall, T.S. Bhatia, et al. Conceptual design of an RFQ accelerator-based neutron source for boron neutron capture therapy. Los Alamos National Laboratory article LAUR89-912, 1989: Particle Accelerator Conference, Chicago, IL, March 20-23, 1989.
16. W.D. Cornelius. CW Operation of the FMIT RFQ accelerator. Nucl. Instrum. Meth. B 10/11 (1985) 859.
17. G.E. McMichael, T.J. Yule, X-L. Zhou. The Argonne ACWL, A Potential Accelerator-Based Neutron Source for BNC. Nucl. Inst. Meth. Phys. Res. B 99 (1995) 847.
18. Б.И. Альбертинский, И.В. Курицына, О.Ф. Николаев, О.Б. Овчинников. Источники высокого напряжения для ускорителей ионов и электронов на 2 МэВ. Приборы и техника экспериментов 3 (1971) 43-46.
19. V. Kononov, M. Bokhovko, O. Kononov. Accelerator based neutron sources for medicine. Proceedings of International Symposium on Boron Neutron Capture Therapy, Sergey Yu. Taskaev, Ed., July 7-9, 2004, Novosibirsk, Russia, p. 62-68.
20. C. Lee, X. Zhou. Thick target neutron yields for the ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$ reaction near threshold. NIM B 152 (1999) 1-11.
21. A. Kreiner, H. Paolo, A. Burton, et al. Development of a Tandem-Electrostatic-Quadrupole for Accelerator-based Boron Neutron Capture Therapy. Proc. 8 Intern. Topical Meeting on Nuclear Applications and Utilization of Accelerators, Pocatello, Idaho, July 29 – August 2, 2007, pp. 373-379.
22. A.J. Kreiner, V. Thatar Vento, P. Levinas, et al. Development of a tandem-electrostatic-quadrupole accelerator facility for BNCT. Applied Radiation and Isotopes, Volume 67, Issues 7-8, Supplement 1, July 2009, Pages S266-S269.
23. V. Thatar Vento, W. Castell, J. Bergueiro, et al. Electrostatic Design and Beam Transport for a Tandem-Electrostatic-Quadrupole for Accelerator-Based Boron Neutron Capture Therapy. Applied Radiation and Isotopes (2011) (принято для публикации).
24. J. Esposito, P. Colautti, A. Pisent, et al. The accelerator driven SPES-BNCT project at INFN Legnaro LABS. Proc. 8 Intern. Topical Meeting on Nuclear Applications and Utilization of Accelerators, Pocatello, Idaho, July 29 – August 2, 2007, pp. 380-387.
25. J. Esposito, P. Colautti, S. Fabritsiev, et al. Be target development for the accelerator-based SPES-BNCT facility at INFN Legnaro. Applied Radiation and Isotopes, Volume 67, Issues 7-8, Supplement 1, July 2009, pages S270-S273.
26. B. Bayanov, V. Belov, V. Kindyuk, E. Oparin, S. Taskaev. Lithium neutron producing target for BINP accelerator-based neutron source. Applied Radiation and Isotopes 61 (2004) 817-821.

27. B. Bayanov, V. Belov, and S. Taskaev. Neutron producing target for accelerator based neutron capture therapy. *Journal of Physics* **41** (2006) 460-465.
28. E. Forton, F. Stichelbaut, A. Cambriani, et al. Overview of the IBA accelerator-based BNCT system. *Applied Radiation and Isotopes*, Volume 67, Issues 7-8, Supplement 1, July 2009, pages S262-S265.
29. Y. Mori, M. Muto. Neutron Source with FFAg-ERIT. *Advances in Neutron Capture Therapy 2006*, p. 360-363.
30. K. Okabe, M. Muto, Y. Mori. Development of FFAg-ERIT ring. *Proceedings of EPAC 2006*, Edinburgh, Scotland, pp. 1675-1677.
31. Y. Mori, Y. Ishi, Y. Kuriyama, et al. Neutron source with emittance recovery internal target. *Proceedings of the 23rd Particle Accelerator Conference*, 4 – 8 May 2009, Vancouver, Canada.
32. Y. Tahara, S. Abe, Y. Akiyama, et al. A BNCT Neutron Generator using a 30MeV Proton Beam. *Advances in Neutron Capture Therapy 2006*, p. 327-330. *Applied Radiation and Isotopes*, Volume 67, Issues 7-8, Suppl. 1, July 2009, p. S258-S261.
33. T. Mitsumoto, S. Yajima, H. Tsutsui, et al. Cyclotron-Based Neutron Source for BNCT. *Applied Radiation and Isotopes* (2011) (принято для публикации).
34. H. Tanaka, Y. Sakurai, M. Suzuki, et al. Experimental Demonstration of Beam Characteristics for Cyclotron-Based Epithermal Neutron Source (C-BENS). *Proc. XIV International Congress on Neutron Capture Therapy*, October 25-29, 2010, Buenos Aires, Argentina, p. 447-450.
35. B. Bayanov, V. Belov, E. Bender, et al. Accelerator based neutron source for the neutron-capture and fast neutron therapy at hospital. *Nuclear Instr. and Methods in Physics Research A* 413/2-3 (1998) 397-426.
36. А.С. Кузнецов, Г.Н. Малышкин, А.Н. Макаров и др. Первые эксперименты по регистрации нейтронов на ускорительном источнике для бор-нейтронозахватной терапии. *Письма в ЖТФ*, 2009, том 35, выпуск 8, стр. 1-6.
37. W.S. Snyder, M.R. Ford, G.G. Warner, and H.L. Fisher, Jr. Estimates of Absorbed Fraction for Monoenergetic Photon Sources Uniformly Distributed in Various Organs of a Heterogeneous Phantom. *MIRD, J. Nucl. Med. Suppl. No. 3, Pamphlet 5* (revised), 5-27 (1978).
38. O.K. Harling, K.A. Roberts, D.J. Moulin, and R.D. Rogus. Head phantoms for neutron capture therapy. *Med. Phys.* 22 (1995) 579-583.
39. Ya. Kandiev, E. Kashaeva, G. Malyshkin, B. Bayanov, S. Taskaev. Optimization of the target of an accelerator-driven neutron source through Monte Carlo numerical simulation of neutron and gamma transport by the PRIZMA code. *Applied Radiation and Isotopes* (2011) (принято для публикации).
40. Л.А. Мостович, Н.В. Губанова, О.С. Куценко и др. Исследование влияния эпителиальных нейтронов на жизнеспособность опухолевых клеток глиобластомы *in vitro*. *Бюллетень Экспериментальной Биологии и Биофизики* (2011) (принято для публикации).
41. *Proc. XIV International Congress on Neutron Capture Therapy*, October 25-29, 2010, Buenos Aires, Argentina, 570 p.
42. *Program and Abstracts IX International Symposium on Neutron Capture Therapy*, October 2-6, 2000, Osaka, Japan, 334 p.