

## БОР-НЕЙТРОНОЗАХВАТНАЯ ТЕРАПИЯ

© 2021 г. С. Ю. Таскаев<sup>1), 2)</sup>\*

Поступила в редакцию 13.04.2020 г.; после доработки 13.04.2020 г.; принята к публикации 13.04.2020 г.

Приведены основы бор-нейтронозахватной терапии злокачественных опухолей, представлен обзор современного состояния разработки источников эпитепловых нейтронов на основе ускорителей заряженных частиц. Дополнительное внимание уделено источнику нейтронов на основе нового типа ускорителя заряженных частиц — ускорителя-тандема с вакуумной изоляцией и литиевой мишени.

DOI: 10.31857/S0044002721010219

По данным Всемирной организации здравоохранения онкологическая заболеваемость неуклонно растет и приводит к значительной смертности. Разработка лекарств и методов лечения злокачественных опухолей является важной и до сих пор не решенной научной задачей. В качестве перспективного подхода в лечении ряда злокачественных опухолей, в первую очередь трудноизлечимых опухолей головного мозга, рассматривается бор-нейтронозахватная терапия (БНЗТ), чрезвычайно привлекательная избирательным воздействием непосредственно на клетки злокачественных опухолей [1, 2].

БНЗТ является формой бинарной радиотерапии, использующей высокую способность нерадиоактивного ядра бор-10 поглощать тепловой нейтрон. Сечение этой реакции поглощения составляет 3837 бн. Поглощение нейтрона ядром  $^{10}\text{B}$  приводит к мгновенной ядерной реакции  $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$  с выделением энергии 2.79 МэВ. В 6.1% случаев энергия распределяется только между ядрами лития и  $\alpha$ -частицей, в 93.9% случаев ядро лития вылетает в возбужденном состоянии и испускает  $\gamma$ -квант с энергией 0.48 МэВ. Продукты ядерной реакции (ядро лития с энергией 0.84 МэВ и  $\alpha$ -частица с энергией 1.47 МэВ) характеризуются высоким темпом торможения и малым пробегом этих частиц в воде или в ткани организма — 5.2 и 7.5  $\mu\text{м}$ , сравнимым с характерным размером клеток млекопитающих. Темп торможения  $\gamma$ -кванта существенно ниже. 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 опухоли и последующее облучение нейтронами должны приводить к разрушению клеток опухоли с относительно малыми повреждениями окружающих нормальных клеток.

Требование, которое предъявляют к терапевтическому пучку нейтронов, формулируют следующим образом: плотность потока нейтронов эпитеплогового диапазона энергий (от 0.5 эВ до 10 кэВ) выше  $10^9 \text{ см}^{-2} \text{ с}^{-1}$ ; вклады в поглощенную дозу от быстрых нейтронов и гамма-излучения — менее  $2 \times 10^{13} \text{ Гр см}^2$  на эпитепловой нейтрон [3].

Клинические испытания методики БНЗТ проведены на ядерных реакторах, и получены положительные результаты в лечении глиобластомы, меланомы, опухоли шеи, менингиомы, мезотелиомы плевры и гепатоцеллюлярной карциномы [1].

Широкое внедрение методики в клиническую практику связано с применением ускорителей заряженных частиц из-за их безопасности и возможности формирования терапевтического пучка нейтронов лучшего качества. Наибольшее внимание сосредоточено на двух пороговых реакциях:  $^7\text{Li}(p, n)^7\text{Be}$  и  $^9\text{Be}(p, n)^9\text{B}$ , из которых наилучшей признается  $^7\text{Li}(p, n)^7\text{Be}$  из-за максимального выхода и минимальной энергии нейтронов [4].

Нескольким группам исследователей удалось решить проблему создания ускорительного источника нейтронов эпитеплогового диапазона энергий, и в настоящее время в мире сооружаются первые пять клиник БНЗТ — везде разными командами с разными техническими решениями.

1. В клинике Южного Тохоку (префектура Фукусима, Япония) установлены 30-МэВ циклотрон с током 1 мА и бериллиевая мишень, разработанные компанией Sumitomo Heavy Industries (Япония). В марте 2020 г. они сообщили о получении разрешения на изготовление, эксплуатацию и продажу

<sup>1)</sup>Институт ядерной физики им. Г. И. Будкера СО РАН, Новосибирск, Россия.

<sup>2)</sup>Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия.

\*E-mail: taskaev@inp.nsk.su

установок такого типа [5], и о получении разрешения на использование стеборонина [6], нового препарата адресной доставки бора (ранее в клинических испытаниях на ядерных реакторах применяли борфенилаланин и боркапнат).

2. Университет Цукубы (Япония) совместно с компанией Mitsubishi Heavy Industries и научными организациями КЕК и JAERI установили и запустили 8 МэВ линак с расчетным током 5 мА и бериллиевую мишень. К настоящему времени получен протонный пучок с током 2.8 мА.

3. Компания AccSys Technology, Inc. (США), дочернее предприятие Hitachi, изготовила 2.5 МэВ линак на ток 20 мА для Национального онкологического центра в Токио. Для генерации нейтронов используют литиевую мишень, разработанную компанией Linac Systems. К настоящему времени получен протонный пучок с током 11 мА.

4. Компания Neutron Therapeutics (США) изготовила и запустила 2.6 МэВ 30 мА электростатический ускоритель прямого действия в клинике Университета Хельсинки (Финляндия). Для генерации нейтронов используют вращающуюся литиевую мишень.

5. Компания TAE Life Sciences (Калифорния, США) по заказу Neutron Medtech (Нанкин, Китай) изготовила 2.5 МэВ 10 мА тандемный ускоритель и литиевую мишень для клиники в г. Сямынь (Китай). Прототипами послужили ускоритель-тандем с вакуумной изоляцией и литиевая мишень, предложенные и разработанные в Институте ядерной физики СО РАН, о которых подробнее пойдет речь ниже.

Все пять центров БНЗТ планируют в 2020 г. приступить к лечению больных. Подробное описание этих технических решений приведено в монографии [2] и работе [7], содержащих ссылки на оригинальные работы.

Схема ускорительного источника нейтронов Института ядерной физики СО РАН представлена на рис. 1.

Для получения стационарного пучка протонов низкой энергии предложен новый тип ускорителя заряженных частиц [8], к которому со временем прижилось название — ускоритель-тандем с вакуумной изоляцией 5. Ускоритель является тандемным, что означает, что сначала электрическим полем ускоряют отрицательные ионы водорода, а затем после обдирки электронов в газовой обдирочной мишени 7 тем же потенциалом ускоряют положительные ионы. В отличие от традиционных тандемных ускорителей в данном ускорителе нет ускорительных трубок — электроды 6 крепят на единственный проходной изолятор 17 так, как показано на рис. 1. Это изменение было предложено для реализации главной идеи нового ускорителя —

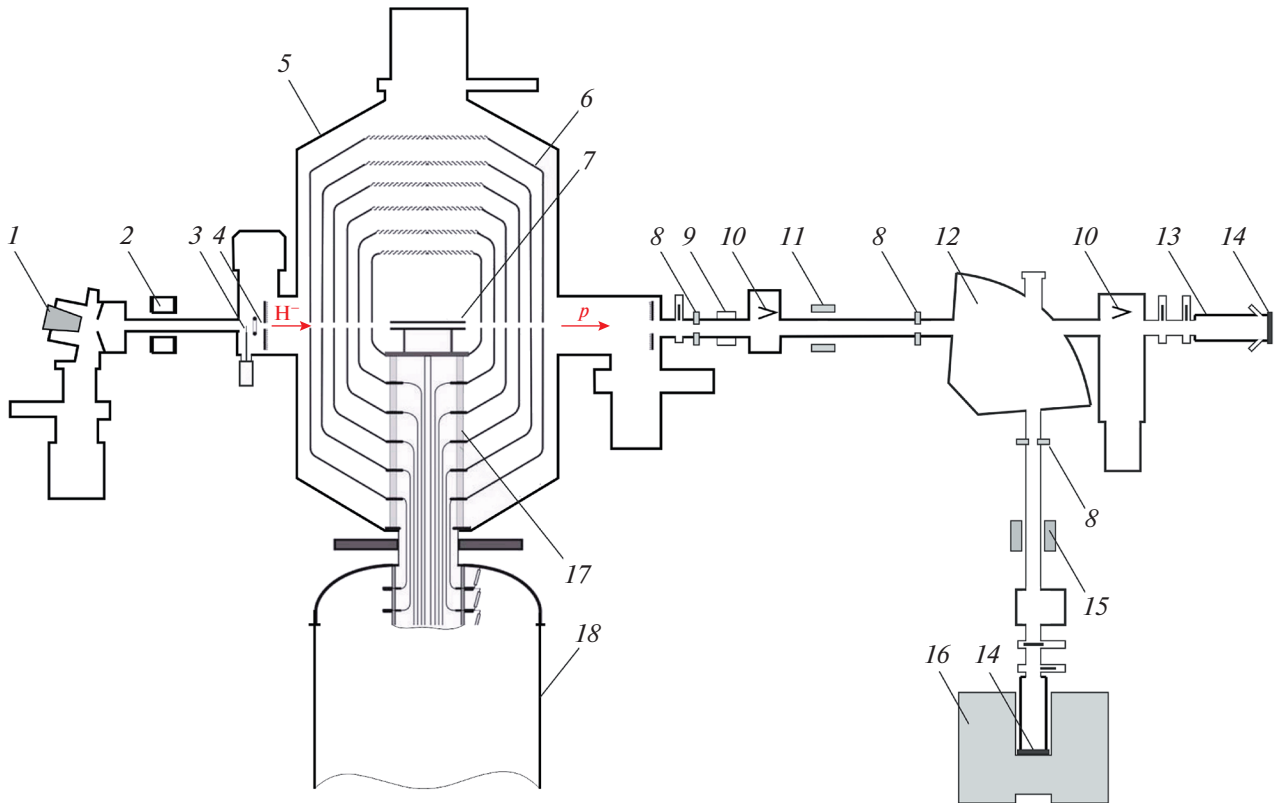
отнести изолятор как можно дальше от ускорительного канала, что позволит уменьшить попадание на изолятор вторичных заряженных частиц и ультрафиолетового излучения, возникающих при взаимодействии пучка ионов с остаточным и обдирочным газом, и, как следствие, позволит увеличить ток протонного пучка.

Ускоритель-тандем с вакуумной изоляцией отличается компактностью (высота 2 м, диаметр 1.4 м) и, как следствие, высокий темп ускорения ионов — до 25 кэВ/см широкий диапазон энергии ионов — от 0.6 до 2.3 МэВ, широкий диапазон тока — от 0.5 до 9 мА, высокая стабильность и монохроматичность энергии (0.1%), высокая стабильность тока (0.5%); возможность получения не только пучка протонов, но и дейтронов [9].

Специфические проблемы ускорителя связаны с большой площадью электродов и быстрым темпом ускорения ионов. Из-за большой площади электродов большая энергия запасена в ускоряющих зазорах и для предотвращения снижения их высоковольтной прочности при пробоях требуется тренировка зазоров темновым током ограниченной величины. Изготовление проходного изолятора 17 из керамических колец с ребристой наружной поверхностью позволило избавиться от пробоев по вакуумной поверхности изолятора и обеспечить устойчивое получение пучка протонов. Из-за быстрого темпа ускорения ионов входная электростатическая линза ускорителя сильная. Это требует перефокусировать инжектируемый пучок отрицательных ионов водорода перед входной линзой ускорителя. Контролируемый ввод пучка ионов при влиянии пространственного заряда в тракте транспортировки обеспечивают проволочным сканером 3, установленным перед входной диафрагмой ускорителя 4 [10].

В ускорителе обнаружены потоки вторичных заряженных частиц, обусловленные ионизацией пучком ионов остаточного и обдирочного газа, проникновением электронов из тракта транспортировки в ускоряющие зазоры и эмиссией электронов со стенок вакуумного бака при их облучении вторичными положительными ионами. За счет установки на входе в ускоритель охлаждаемой диафрагмы, кольца под отрицательным потенциалом, дополнительного вакуумного насоса, и благодаря покрытию части стенок вакуумного бака металлической сеткой под отрицательным потенциалом достигнуто почти 10-кратное подавление тока вторичных заряженных частиц в ускорительных зазорах: с начальных 60% от тока пучка ионов до уровня менее 8% [11].

Вместе с тем ионизация пучком ионов остаточного и обдирочного газа, приводящая к видимому излучению, позволяет его визуализировать, что



**Рис. 1.** Ускорительный источник нейтронов: 1 —  $\text{H}^-$ -источник, 2 — магнитная линза, 3 — проволочный сканер, 4 — входная диафрагма, 5 — ускоритель-тандем с вакуумной изоляцией, 6 — электроды, 7 — газовая обдирочная мишень, 8 — охлаждаемые медные диафрагмы, 9 — бесконтактный датчик тока, 10 — выдвижной цилиндр Фарадея, 11 — корректор, 12 — поворотный магнит, 13 — мишенный узел, 14 — литиевая мишень, 15 — сканер, 16 — система формирования пучка нейтронов, 17 — проходной изолятор, 18 — высоковольтный секционированный выпрямитель. Стрелки показывают направление распространения отрицательных ионов водорода ( $\text{H}^-$ ) и протонов ( $p$ ).

использовано для контроля положения и размера пучка ионов.

Для транспортировки пучка протонов до нейтроногенерирующей мишени используют тракт транспортировки пучка. Он оснащен корректором для направления распространения пучка протонов 11, поворотным магнитом 12 для поворота протонов вниз на угол  $90^\circ$ , сканером 15 для развертки пучка протонов по поверхности мишени, тремя охлаждаемыми медными диафрагмами 8 с термопарами для измерения положения пучка протонов и для предотвращения прожигания пучком вакуумной камеры, двумя вводимыми цилиндрами Фарадея 10 с термопарами для контроля тока и положения пучка протонов и бесконтактным датчиком тока NPCT-CF4 (Bergoz Instr., Франция) 9 для непрерывного измерения тока пучка протонов. Мишень 14 в вертикальной части тракта используют для получения пучка нейтронов для БНЗТ, а в горизонтальной — для других приложений.

Генерацию нейтронов осуществляют в результате пороговой реакции  ${}^7\text{Li}(p, n){}^7\text{Be}$ . Литиевая мишень 14 трехслойная: тонкий слой чистого лития

кристаллической плотности, напыленный в вакууме термическим способом [12], для генерации нейтронов; тонкий слой материала, стойкий к радиационному блистерингу, для поглощения протонов; и тонкая медная подложка для эффективного отвода тепла [13]. Мишень отличают простота, минимально возможный уровень нежелательного сопутствующего гамма-излучения и беспрецедентно длительный срок эксплуатации.

Подавление гамма-излучения в результате реакции  ${}^7\text{Li}(p, p'\gamma){}^7\text{Li}$  обеспечено выбором толщины литиевого слоя, равного длине пробега протона с начальной энергией до энергии 1.882 МэВ — порога реакции  ${}^7\text{Li}(p, n){}^7\text{Be}$ . При этом на установке в начале 2020 г. измерено сечение реакции  ${}^7\text{Li}(p, p'\gamma){}^7\text{Li}$  и выход гамма-квантов из толстой литиевой мишени при энергии протонов от 0.7 до 1.85 МэВ с точностью и достоверностью, лучшей, чем у данных, приведенных в литературных источниках и базе данных EXFOR.

Беспрецедентно длительный срок эксплуатации мишени обеспечен выбором материала второго

слоя после проведения *in-situ* наблюдения блистеринга образцов металлов при их облучении пучком протонов [14], а затем и мишени с литиевым слоем. Нами впервые экспериментально установлено, что в разработанной мишени радиационный блистеринг не приводит к снижению выхода нейтронов. Этот факт изменяет сложившееся представление о влиянии блистеринга на срок эксплуатации мишени и позволяет увеличить его, что важно при проведении лечения в клинике.

Для получения терапевтического пучка нейтронов для БНЗТ на ускорительных источниках нейтронов применяют систему формирования пучка, состоящую из замедлителя, отражателя, поглотителя и фильтров. В разработанной нами системе формирования пучка нейтронов (16 на рис. 1) фторид магния использован как замедлитель и применен составной отражатель: графит — в передней полусфере и свинец — в задней. Методом численного моделирования переноса нейтронов и гамма-излучения показано, что предложенные решения при энергии протонов 2.3 МэВ позволяют сформировать терапевтический пучок нейтронов, в наибольшей степени удовлетворяющий требованиям БНЗТ [15, 16].

В результате проведенных на установке исследований установлено, что облучение нейтронами опухолевых клеток глиомы человека U251 и глиобластомы человека T98G, предварительно инкубированных в среде с бором, ведет к значительному подавлению их жизнеспособности [17, 18]. Облучение мышей с привитой опухолью глиобластомы человека, которым предварительно введен обогащенный изотопом  $^{10}\text{B}$  борфенилаланин, приводит к их полному излечению [19].

На установке проводят следующие перспективные исследования. 1) Для измерения поглощенной дозы предложен новый способ, когда препарат адресной доставки бора маркируют атомным ядром, активируемым под действием нейтронов. 2) Для уменьшения габаритов источника нейтронов и большей стабильности потенциала промежуточных электродов ускорителя предложено [20] и реализовано в установке для Китая размещение нижней части проходного изолятора внутри высоковольтного секционированного выпрямителя. 3) Предложена система формирования пучка нейтронов, в которой пучок нейтронов ортогонален протонному. Возможность поворота системы формирования пучка или ее части, содержащей замедлитель, относительно оси распространения пучка протонов позволяет направлять нейтроны на пациента под тем углом, под которым проведение терапии каждой конкретной опухоли дает максимальный эффект [21]. 4) Для измерения “борной” дозы разработан детектор нейтронов с полистирольным сцинтиллятором, обогащенным бором [22]. 5) Для

визуализации бора методом мгновенной гамма-спектроскопии предложен и реализован способ получения пучка нейтронов исключительно эпитеплогового диапазона энергий.

Источник нейтронов был использован для измерения содержания опасных примесей в образцах карбида бора, разработанных для ИТЭР [23] и планируется к использованию для радиационного тестирования оптических кабелей системы лазерной калибровки модернизированного электромагнитного детектора CMS для работы Большого адронного коллайдера (ЦЕРН) в режиме высокой светимости [9]. Созданная установка со специализированными мишенями позволяет генерировать монохроматические гамма-кванты, резонансные гамма-кванты для развития методики оперативного обнаружения взрывчатых веществ [24],  $\alpha$ -частицы для исследования перспективной безнейтронной термоядерной реакции  $^{11}\text{B}(p, \alpha)\alpha$  и позитроны в реакции  $^{19}\text{F}(p, \alpha e^+ e^-)^{16}\text{O}$ .

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Перспективным методом лечения многих злокачественных опухолей, особенно неизлечимых опухолей головного мозга, рассматривается бор-нейтронозахватная терапия, чрезвычайно привлекательная из-за избирательного воздействия непосредственно на опухолевые клетки. Ожидается, что вскоре в первых пяти клиниках БНЗТ, оснащаемых ускорительными источниками эпитепловых нейтронов, начнется лечение больных. Прототипом одного из таких источников нейтронов стали ускоритель-тандем с вакуумной изоляцией и литиевая мишень, разработанные в Институте ядерной физики СО РАН. В ускорителе получен стационарный пучок протонов с энергией до 2.3 МэВ и током до 9 мА, на литиевой мишени обеспечена стабильная генерация нейтронов, пригодных для БНЗТ.

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Neutron Capture Therapy: Principles and Applications*, Ed. by W. Sauerwein, A. Wittig, R. Moss, and Y. Nakagawa (Springer, 2012).
2. С. Ю. Таскаев, В. В. Каныгин, *Бор-нейтронозахватная терапия* (Изд-во СО РАН, Новосибирск, 2016).
3. *Current Status of Neutron Capture Therapy*, IAEA-TECDOC-1223 (Vienna, Austria, 2001).
4. T. Blue and J. Yanch, *J. Neuro-Oncol.* **62**, 19 (2003).
5. <https://www.shi.co.jp/english/info/2019/6kg-psq0000002ji0.html>

6. <https://stella-pharma.co.jp/wp-content/uploads/2020/03/Press-release-Steboronine-approvalENG.pdf>
7. С. Ю. Таскаев, ЭЧАЯ **46**, 1770 (2015) [Phys. Part. Nucl. **46**, 956 (2015)].
8. B. F. Bayanov, V. P. Belov, E. D. Bender, M. V. Bokhovko, G. I. Dimova, V. N. Kononov, O. E. Kononov, N. K. Kuksanov, V. E. Palchikov, V. A. Pivovarov, R. A. Salimov, G. I. Silvestrov, A. N. Skrinisky, N. A. Soloviov, and S. Yu. Taskaev, Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. A **413**, 397 (1998).
9. Д. А. Касатов и др., ПТЭ, № 5, 5 (2020) [Instr. Exper. Techn. **63**, 611 (2020)].
10. Т. А. Быков и др., ПТЭ, № 5, 90 (2018) [Instr. Exper. Techn. **61**, 713 (2018)].
11. A. Ivanov, D. Kasatov, A. Koshkarev, A. Makarov, Yu. Ostreinov, I. Shchudlo, I. Sorokin, and S. Taskaev, JINST **11**, P04018 (2016).
12. Б. Ф. Баянов, Е. В. Журов, С. Ю. Таскаев, ПТЭ, № 1, 160 (2008) [Instr. Exper. Techn. **51**, 147 (2008)].
13. B. Bayanov, V. Belov, and S. Taskaev, J. Phys.: Conf. Ser. **41**, 460 (2006).
14. A. Badrutdinov, T. Bykov, S. Gromilov, Y. Higashi, D. Kasatov, I. Kolesnikov, A. Koshkarev, A. Makarov, T. Miyazawa, I. Shchudlo, E. Sokolova, H. Sugawara, and S. Taskaev, Metals **7**, 558 (2017).
15. Л. Зайди, Е. А. Кашаева, С. И. Лежнин, Г. Н. Малышкин, С. И. Самарин, Т. В. Сычева, С. Ю. Таскаев, С. А. Фролов, ЯФ **80**, 63 (2017) [Phys. At. Nucl. **80**, 60 (2017)].
16. L. Zaidi, M. Belgaid, S. Taskaev, and R. Khelifi, Appl. Radiat. Isot. **139**, 316 (2018).
17. A. Zaboronok, V. A. Byvaltsev, V. V. Kanygin, A. I. Iarullina, A. I. Kichigin, A. V. Taranin, O. Yu. Volkova, L. V. Mechetina, S. Yu. Taskaev, R. A. Muhamadiyarov, E. L. Zavyalov, K. Nakai, E. Sato, T. Yamamoto, B. J. Mathis, and A. Matsumura, New Armen. Med. J. **11**, 6 (2017).
18. E. Sato, A. Zaboronok, T. Yamamoto, K. Nakai, S. Taskaev, O. Volkova, L. Mechetina, A. Taranin, V. Kanygin, T. Isobe, B. Mathis, and A. Matsumura, J. Radiat. Res. **59**, 101 (2018).
19. С. Ю. Таскаев, ЭЧАЯ **50**, 657 (2019) [Phys. Part. Nucl. **50**, 569 (2019)].
20. Е. В. Домаров и др., ПТЭ, № 1, 77 (2017) [Instr. Exper. Techn. **60**, 70 (2017)].
21. V. Aleynik, A. Bashkirtsev, V. Kanygin, D. Kasatov, A. Kuznetsov, A. Makarov, I. Schudlo, I. Sorokin, S. Taskaev, and M. Tiunov, Appl. Radiat. Isot. **88**, 177 (2014).
22. T. Bykov, D. A. Kasatov, A. M. Koshkarev, A. N. Makarov, V. V. Porosev, G. A. Savinov, I. M. Shchudlo, and S. Y. Taskaev, JINST **14**, P12002 (2019).
23. A. Shoshin, A. Burdakov, M. Ivantsivskiy, S. Polosatkin, M. Klimenko, A. Semenov, S. Taskaev, D. Kasatov, I. Shchudlo, A. Makarov, and N. Davydov, IEEE Transact. Plasma Sci. **48**, 1474 (2020).
24. A. Kuznetsov, Yu. I. Belchenko, A. V. Burdakov, V. I. Davydenko, A. S. Donin, A. A. Ivanov, S. G. Konstantinov, A. S. Krivenko, A. M. Kudryavtsev, K. I. Mekler, A. L. Sanin, I. N. Sorokin, Yu. S. Sulyaev, S. Yu. Taskaev, V. V. Shirokov, and Yu. I. Eidelman, Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. A **606**, 238 (2009).

## BORON NEUTRON CAPTURE THERAPY

S. Yu. Taskaev<sup>1),2)</sup>

<sup>1)</sup>*Budker Institute of Nuclear Physics, Novosibirsk*

<sup>2)</sup>*Novosibirsk State University, Novosibirsk*

The fundamentals of boron neutron capture therapy of malignant tumors are presented, and a review of the current state of development of accelerator-based epithermal neutron sources is presented. Special attention is paid to a neutron source based on a new type of charged particle accelerator — a vacuum insulated tandem accelerator, and a lithium target.