

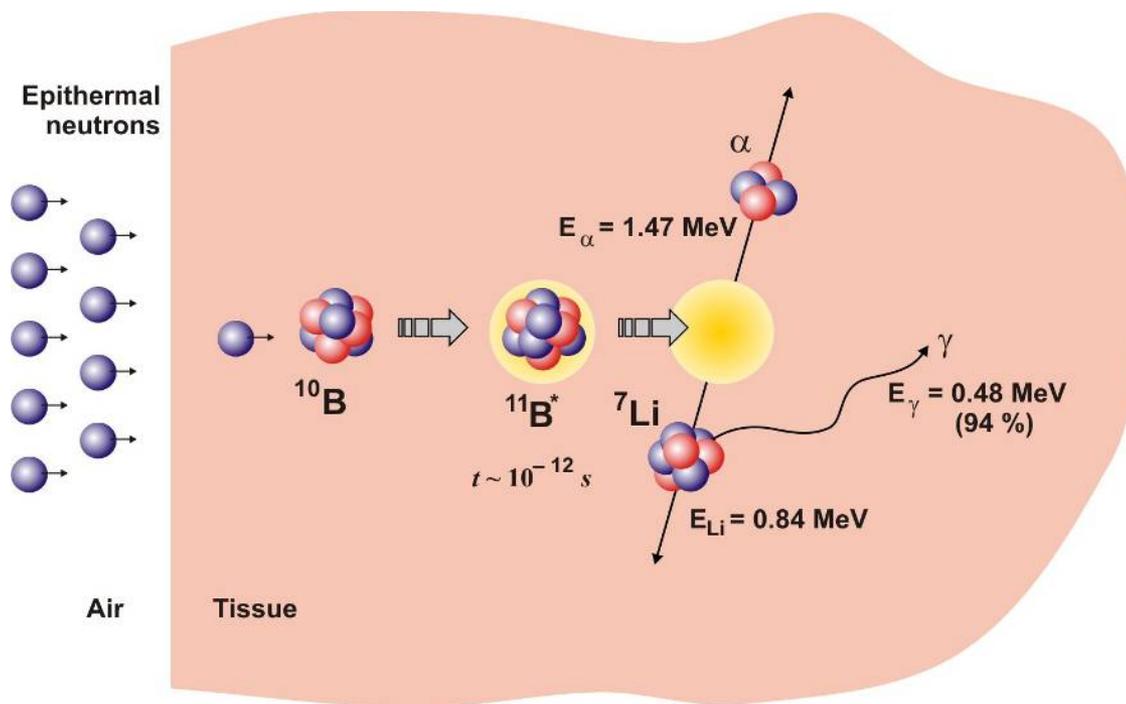
Ускорительный источник нейтронов для бор-нейтронозахватной терапии злокачественных опухолей

**Б.Ф. Баянов, Т.А. Быков, Д.А. Касатов, Я.А. Колесников,
А.М. Кошкарев, А.Н. Макаров, Ю.М. Остринов, Е.О. Соколова,
И.Н. Сорокин, Т.В. Сычева, С.Ю. Таскаев, И.М. Щудло, L. Zaidi,**

Основы БНЗТ

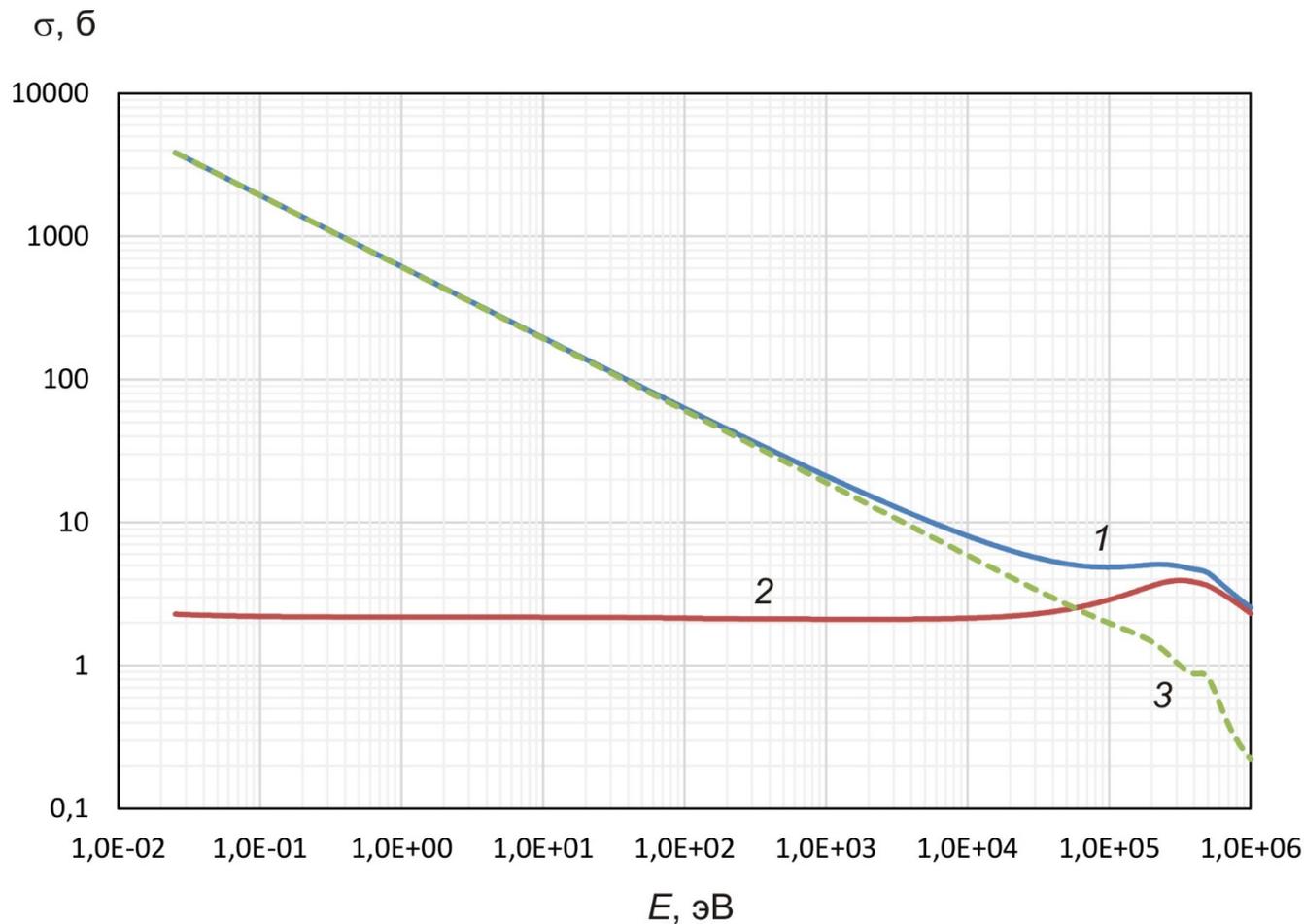
Бор-нейтронозахватная терапия (БНЗТ) – избирательное уничтожение клеток злокачественных опухолей путём накопления в них стабильного изотопа бор-10 и последующего облучения эпитепловыми нейтронами.

БНЗТ – кандидат на методику лечения глиобластомы мозга и др.



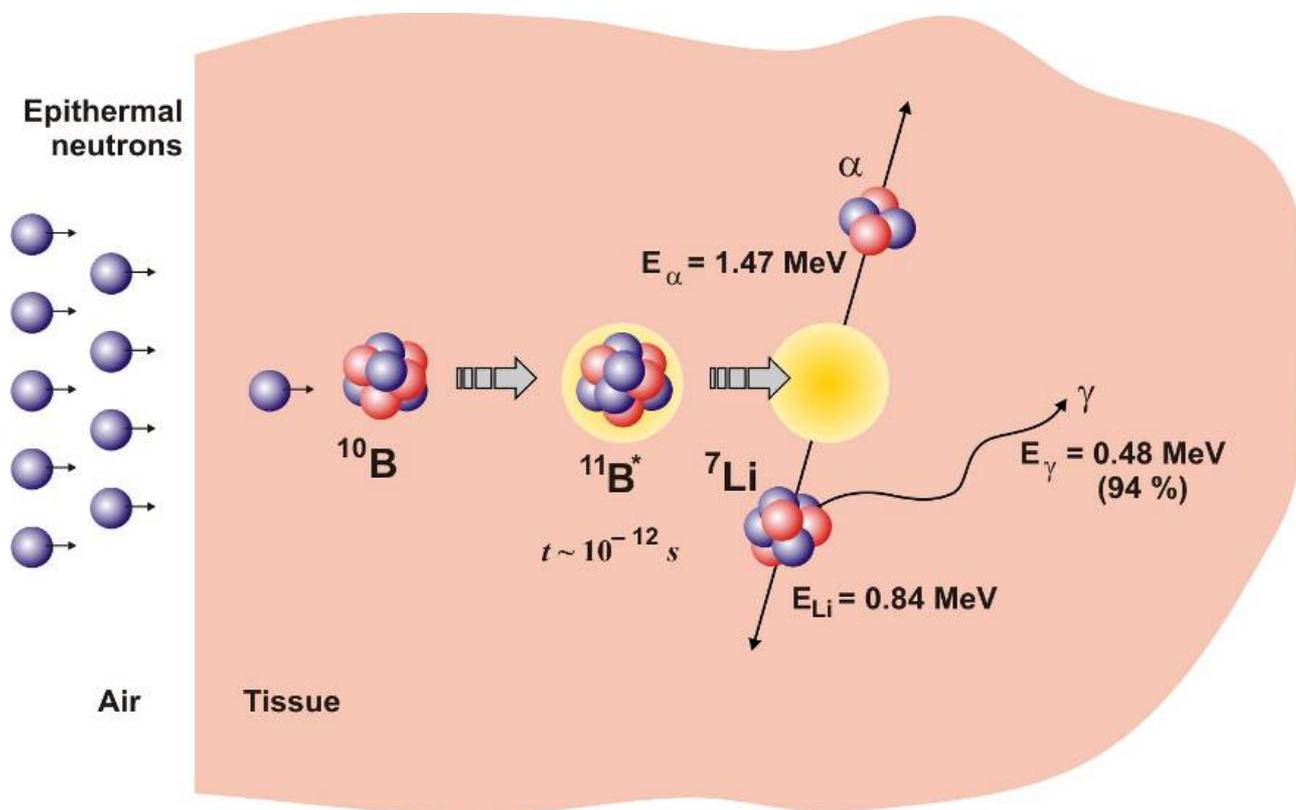
3 свойства $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$:

- 1) сечение поглощения теплового нейтрона = 3 835 б
- 2) 84% энергии распада (2,79 МэВ) – внутри 10 мкм
- 3) бор нерадиоактивен и нетоксичен



3 свойства $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$:

- 1) сечение поглощения теплового нейтрона = 3 835 б
- 2) **84% энергии распада (2,79 МэВ) – внутри 10 мкм**
- 3) бор нерадиоактивен и нетоксичен



$^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$:

6,1% - $\alpha + ^7\text{Li}$

93,9% - $\alpha + ^7\text{Li} + \gamma$

длина пробега:

$\alpha = 7,5 \text{ мкм}$

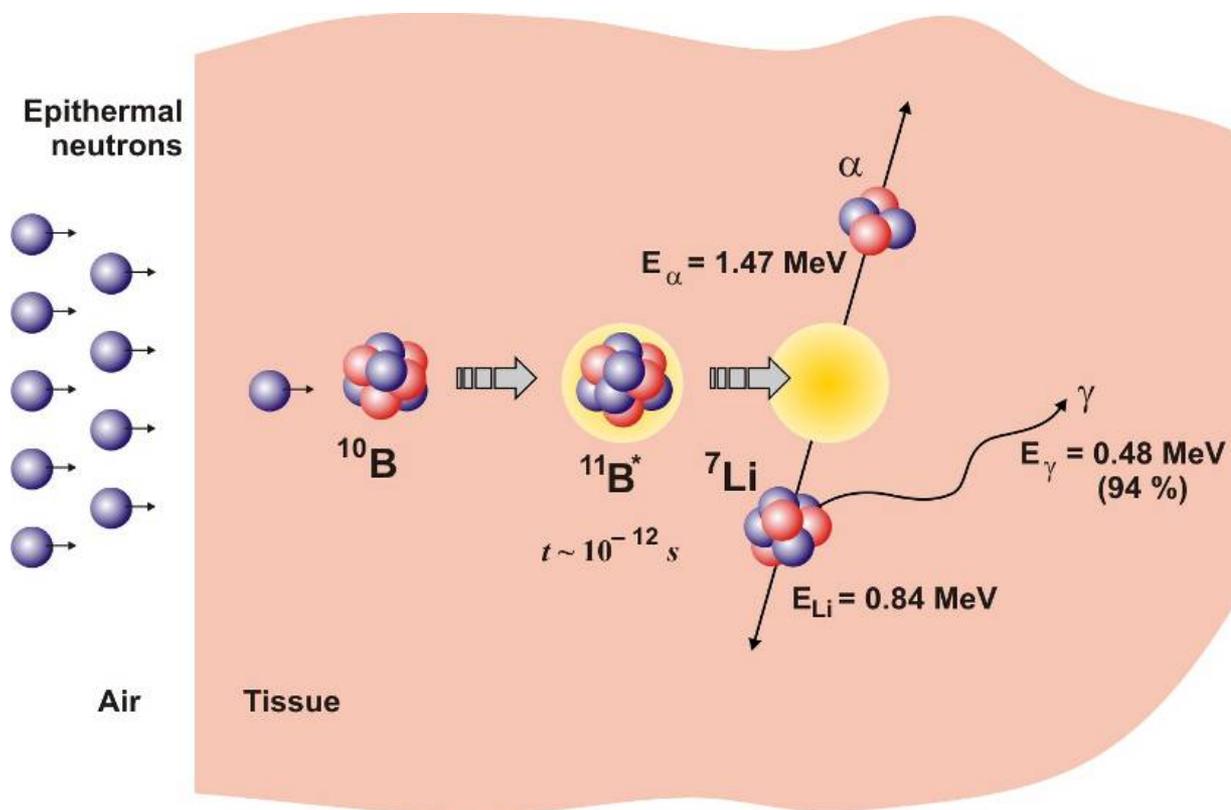
$^7\text{Li} = 5,1 \text{ мкм}$

$\gamma \sim 10 \text{ см}$

84% от 2,79 МэВ
выделяется в
области 10 мкм =
размер клеток
млекопитающих

3 свойства $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$:

- 1) сечение поглощения теплового нейтрона = 3 835 б
- 2) 84% энергии распада (2,79 МэВ) – внутри 10 мкм
- 3) бор нерадиоактивен и нетоксичен



$^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$:

- 6,1% - $\alpha + ^7\text{Li}$
- 93,9% - $\alpha + ^7\text{Li} + \gamma$

длина пробега:

- $\alpha = 7,5 \text{ мкм}$
- $^7\text{Li} = 5,1 \text{ мкм}$
- $\gamma \sim 10 \text{ см}$

84% от 2,79 МэВ
выделяется в
области 10 мкм =
размер клеток
млекопитающих

Что нужно для БНЗТ:

1. Доставить бор-10 в опухолевые клетки
(достаточно 50 ppm, в здоровых клетках – раза в 3 меньше)
2. Облучить потоком эпитепловых нейтронов

Требования на пучок нейтронов:

- 10^9 эпитепловых нейтронов на см^2 в секунду для терапии в течение 1 часа «эпитепловых» – лучше с энергиями от 1 кэВ до 30 кэВ
- минимум гамма-излучения, тепловых нейтронов и быстрых нейтронов

Дозы:

- “борная” доза – от альфа-частицы и ядра лития
- гамма – от поглощения нейтронов бором (478 кэВ) и водородом (2,2 МэВ), от Li мишени (478 кэВ) и пр.
- “быстрых нейтронов” – от рассеяния нейтронов преимущественно на водороде
- протоны отдачи от $^{14}\text{N}(n,p)^{14}\text{C}$ – 580 кэВ

История БНЗТ

1932 – открытие нейтрона – G.Chadwick

1935 – описание реакции $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ – H.Taylor и M.Goldhaber

1936 – предложение БНЗТ – G.Locher

1951 – селективное накопление бора в опухолевых клетках пациента – W.Sweet

I этап (1951 – 1961)

Клинические испытания на специально построенных реакторах в Бостоне (MIT) и Брукхевене – L.Farr and W.Sweet.

II этап (1968 – 1992)

Исследования на реакторах в Японии

С 1968 г. H.Hatanaka стал применять боркапнат натрия BSH, синтезированного A.Soloway, и проводить открытое облучение опухоли после хирургии.

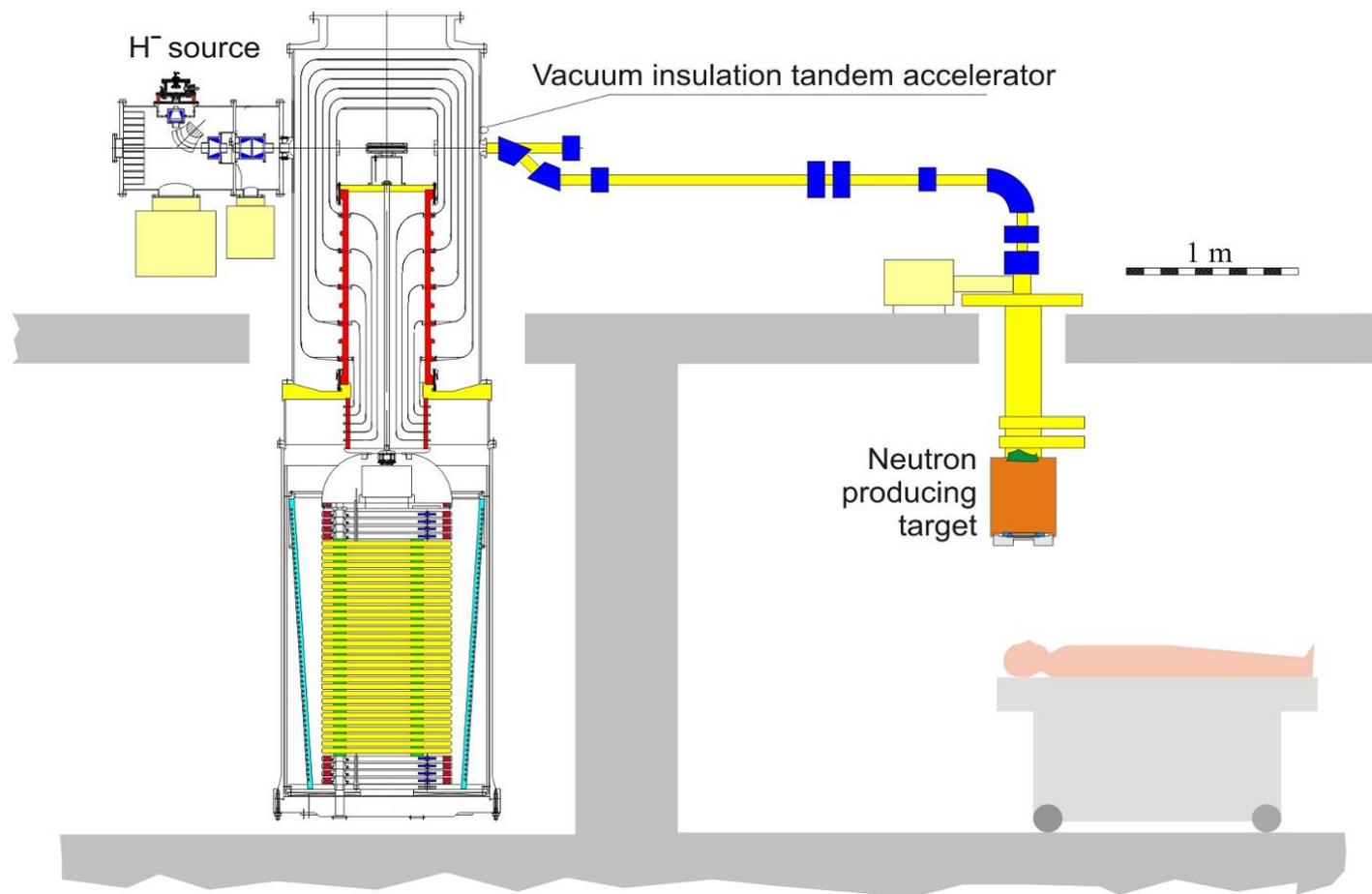
Добился впечатляющих результатов – 5-летняя выживаемость составила 58% для группы пациентов со злокачественными глиомами 3 и 4 градаций

III этап (с начала 90-х гг.) - клинические испытания глубинных внутримозговых опухолей с применением пучков эпитепловых нейтронов от ядерных реакторов – 1500 пациентов

IV этап (сейчас начинается) - использованием ускорителей заряженных частиц для получения пучков эпитепловых нейтронов

1998 – Начало

- 3 идеи: 1) ускоритель-тандем с вакуумной изоляцией (новый тип ускорителей)
2) литевая нейтроногенерирующая мишень
3) припороговый режим генерации



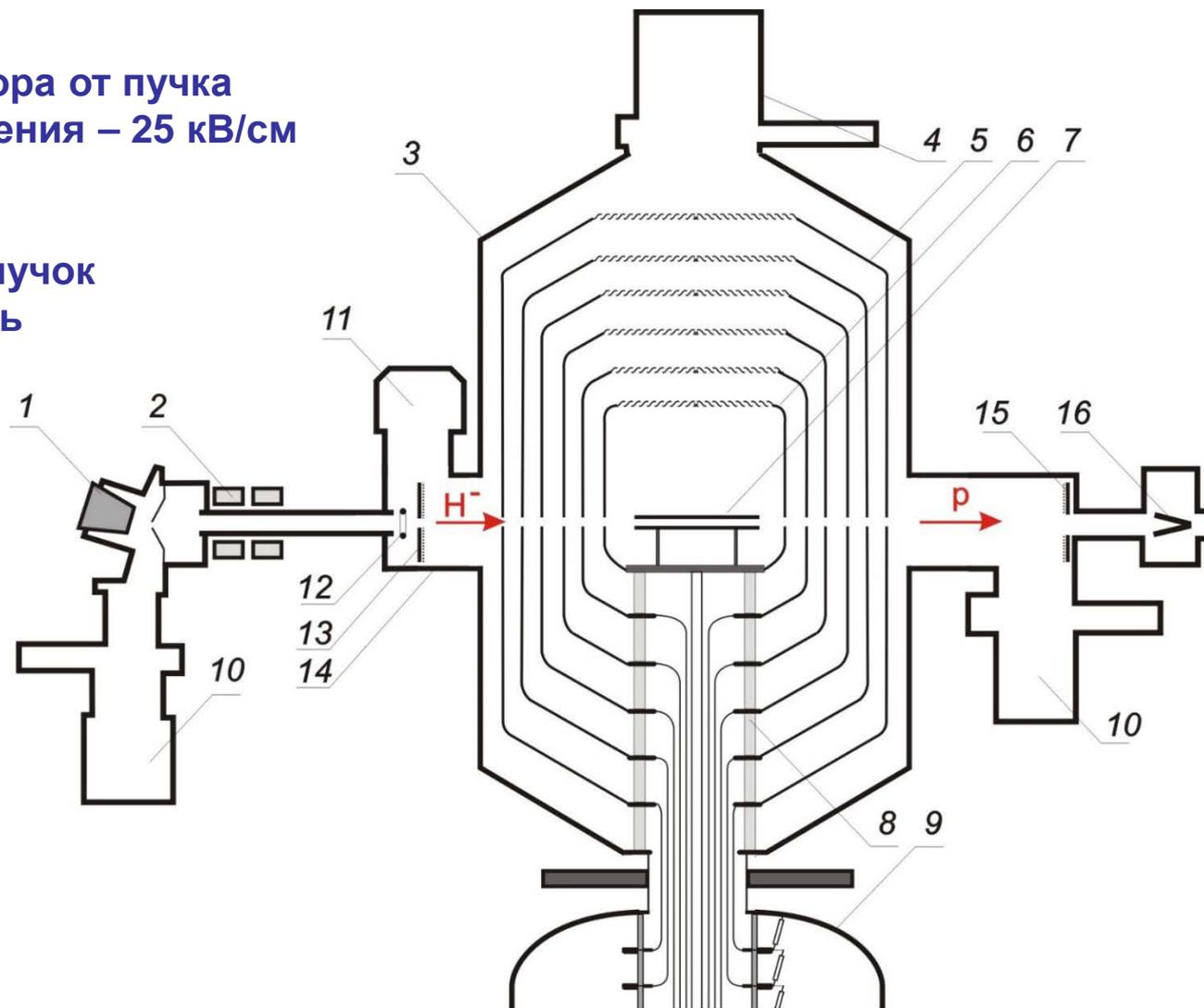
БНЗТ в ИЯФ

Отличия:

- 1) Удаленность изолятора от пучка
- 2) Высокий темп ускорения – 25 кВ/см

Результат:

- 5 мА 2 МэВ протонный пучок
- 0,1% монохроматичность
- 0,5 % стабильность



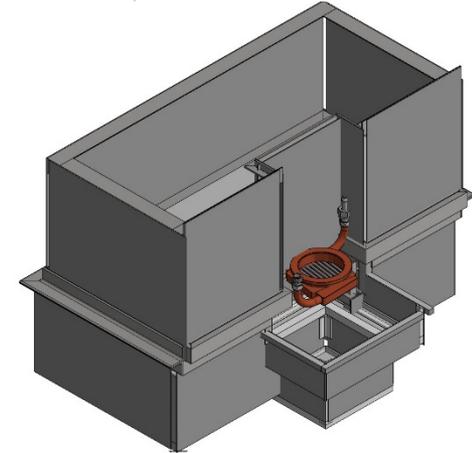
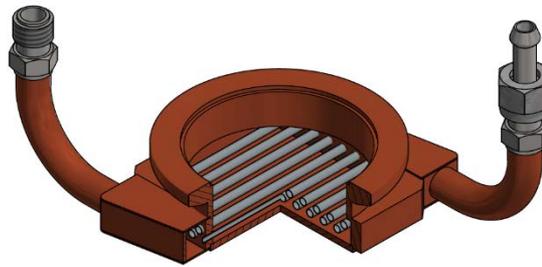
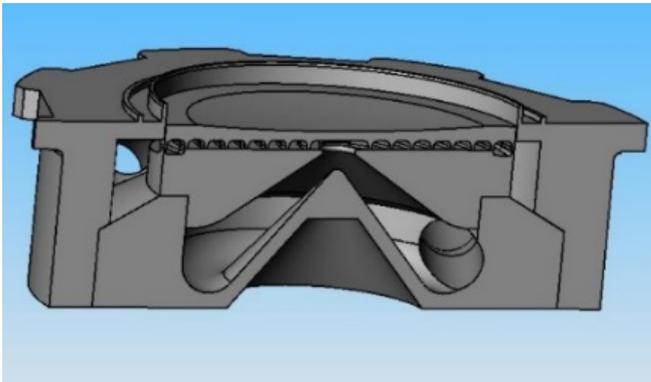
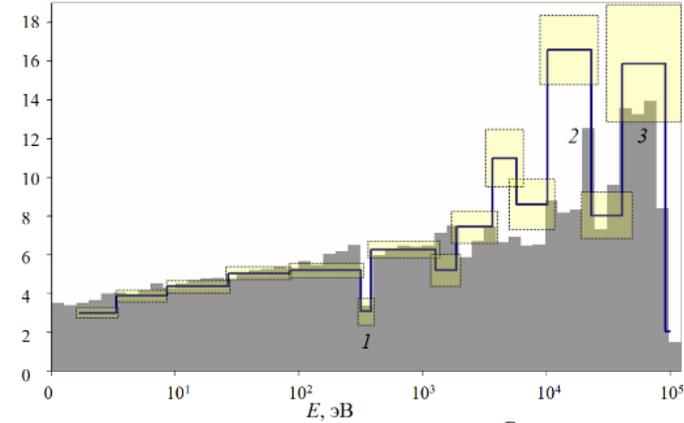
1 – negative hydrogen ion source, 2 – magnetic lenses, 3 – accelerator, 4 – cryogenic pump, 5 – intermediate electrodes, 6 – high-voltage electrode, 7 – gas stripper, 8 – insulator, 9 – high-voltage power supply, 10 – turbomolecular pumps, 11 – cryogenic pump, 12 – ring, 13 – cooled metallic diaphragm and end detector with a grid, 14 – intake vacuum volume, 15 – detector with a grid, 16 – Faraday cup.

БНЗТ в ИЯФ

Литиевая нейтроногенерирующая мишень: тонкий слой металлического лития в твердом состоянии на эффективно охлаждаемой подложке

Система формирования пучка нейтронов – наилучшее для БНЗТ качество нейтронного пучка

$Z, 10^6 / \text{с} \cdot \text{см}^2 \cdot \text{ед. летаргии}$



2 МэВ 5 мА протонный пучок
 $3 \cdot 10^{11}$ нейтронов/с

iBNCT

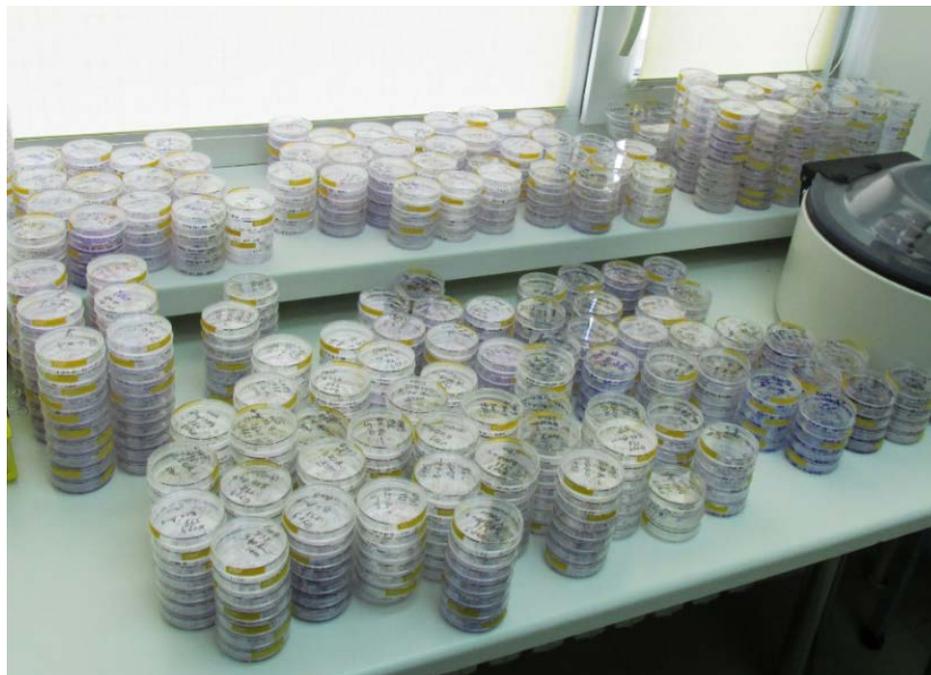
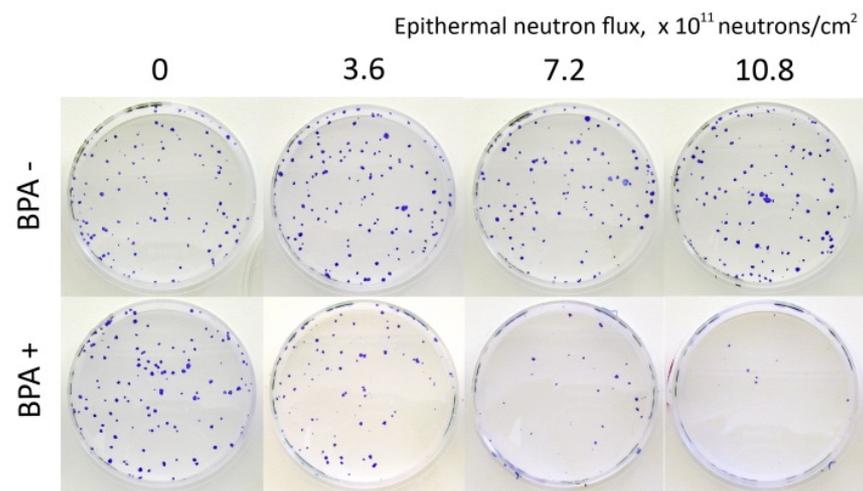




In vitro

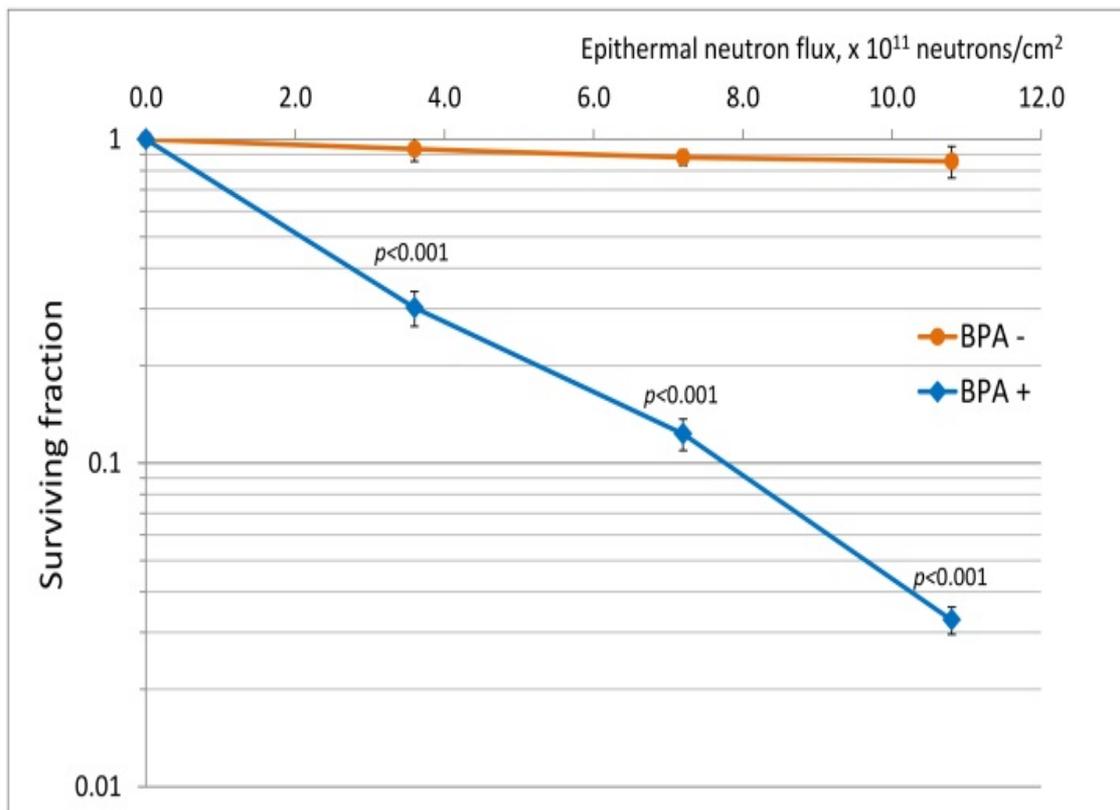
4 сеанса по 1-2 недели с сотрудниками клиники **Университета Цукуба** и **Института молекулярной и клеточной биологии СО РАН** по протоколу, отработанному на JR-4 (Токай) на клеточных культурах из коллекции Института цитологии, С.-Петербург с применением ВРА и BSH (Katchem), а также новых атомно-эмиссионный спектрометр ICPE-9820 (Shimadzu)







In vitro



0,7 % @ 2 10¹²

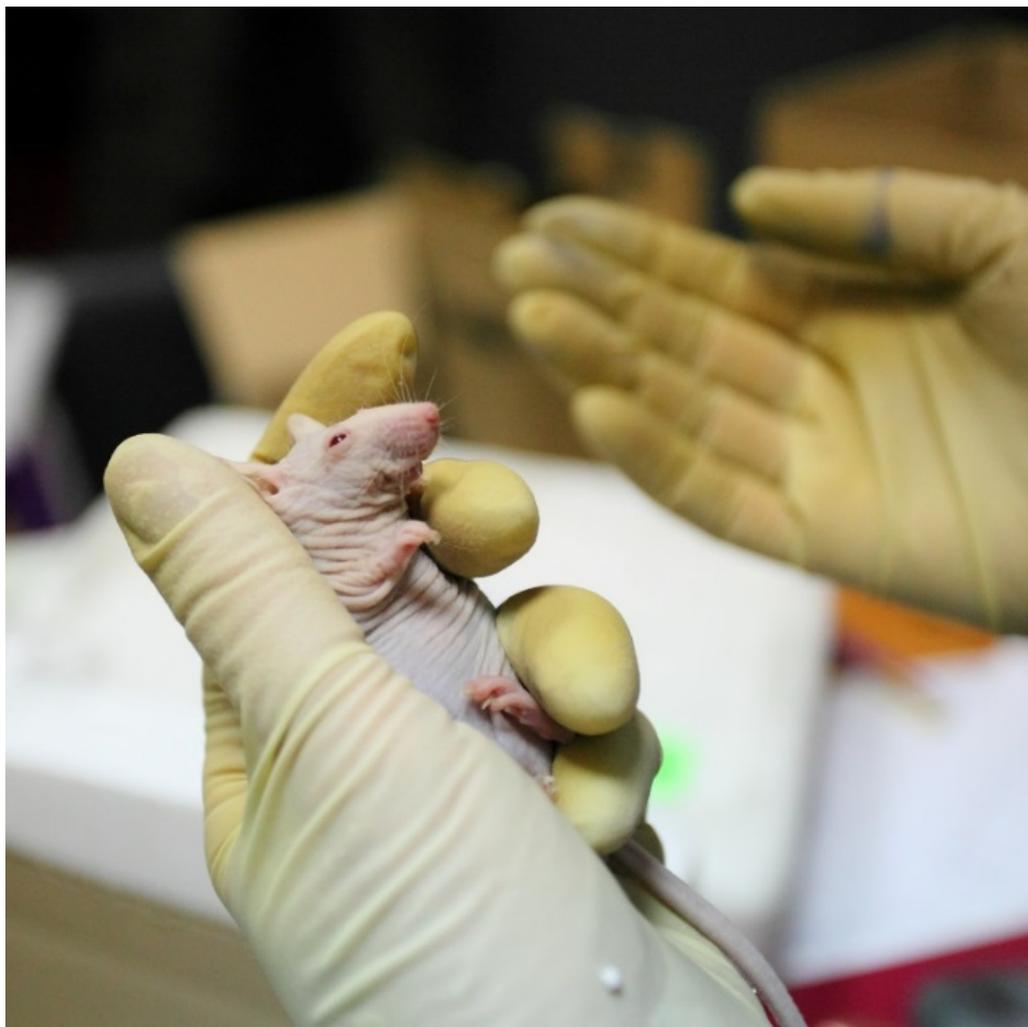


Чем больше бора, тем лучше гибнут клетки
 Чем больше доза, тем лучше гибнут клетки

Качество нейтронного пучка высокое – он пригоден для БНЗТ!

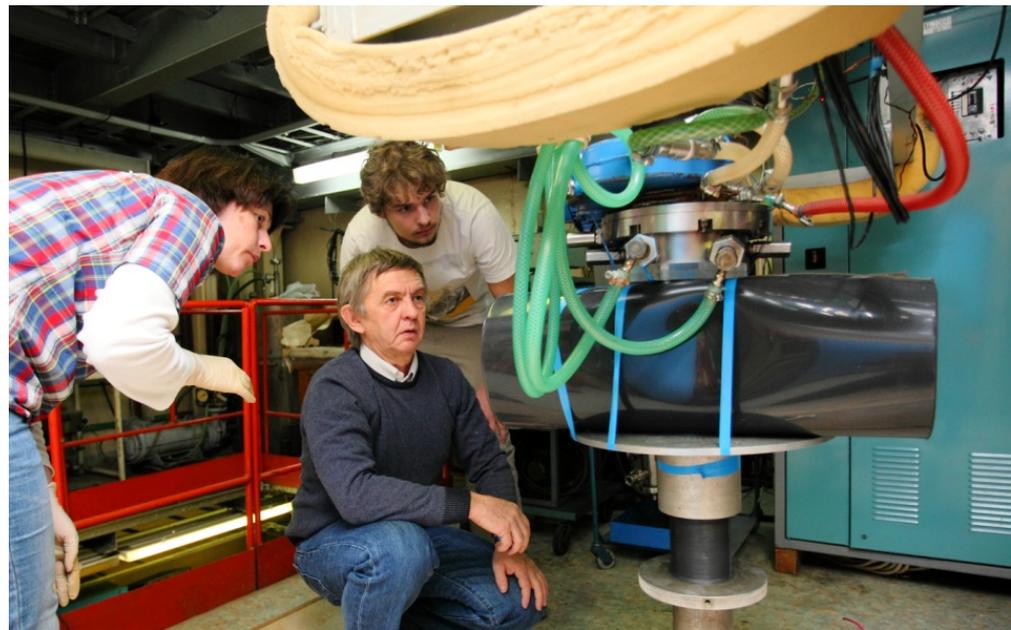
In vivo

**Институт цитологии и генетики СО РАН, SPF-виварий
мышки - самцы линии SCID (иммунодефицитные)**



In vivo

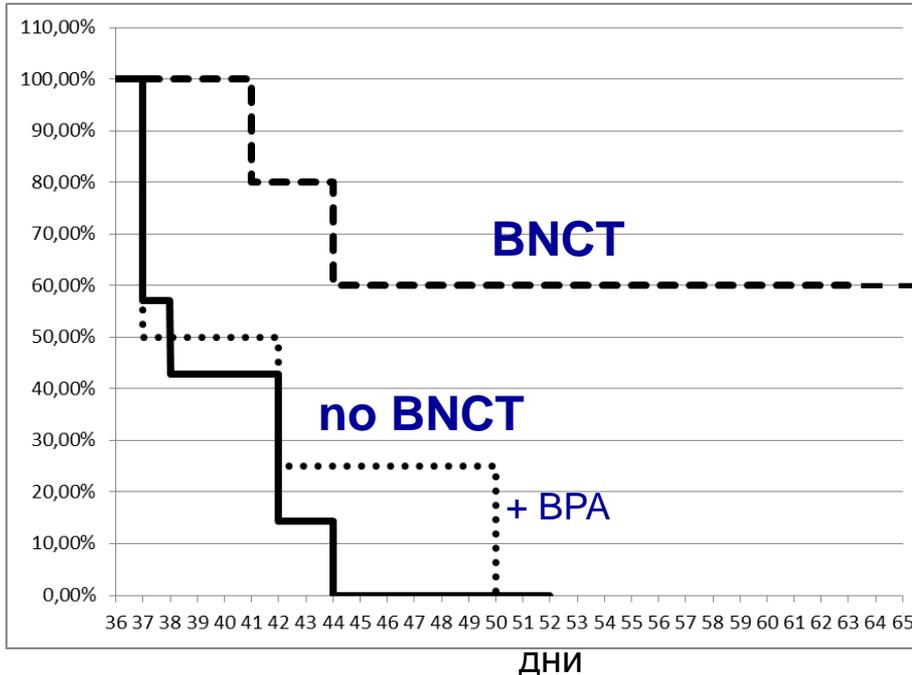
Институт цитологии и генетики СО РАН, SPF-виварий
мышки - самцы линии SCID (иммунодефицитные)
глиобластома человека U87MG
трансплантация ортотопическая, интракраниальная
томограф BioSpec 117/16 USR (Bruker, Германия)
инъекция BPA (Katchem) за 4 часа до облучения
1 час ($6 \cdot 10^{12}$ н см⁻²)



In vivo

Институт цитологии и генетики СО РАН, SPF-виварий
мышки - самцы линии SCID (иммунодефицитные)
глиобластома человека U87MG
трансплантация ортотопическая, интракраниальная
томограф BioSpec 117/16 USR (Bruker, Германия)
инъекция BPA (Katchem) за 4 часа до облучения
1 час ($6 \cdot 10^{12}$ н см⁻²)

Выживаемость, %



**три из пяти мышек
стали здоровыми !!!!!!!!!!!!!**

**Качество нейтронного пучка
высокое – он пригоден для БНЗТ!**

**В ИЯФ СО РАН предложен, создан и работает
ускорительный источник эпитепловых нейтронов –
прототип компактных медицинских установок для БНЗТ в клиниках**

Сформирована команда, способная воплотить БНЗТ в практику

**29 контрактов и грантов, 53 статьи в научных журналах, 14 патентов,
1 монография**



Спасибо за внимание!

