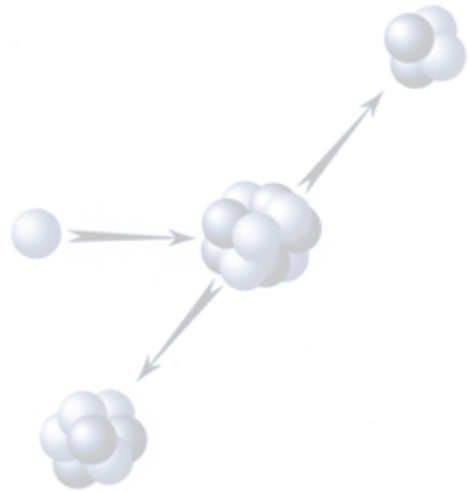
БОР-НЕЙТРОНОЗАХВАТНАЯ ТЕРАПИЯ

Таскаев Сергей Юрьевич



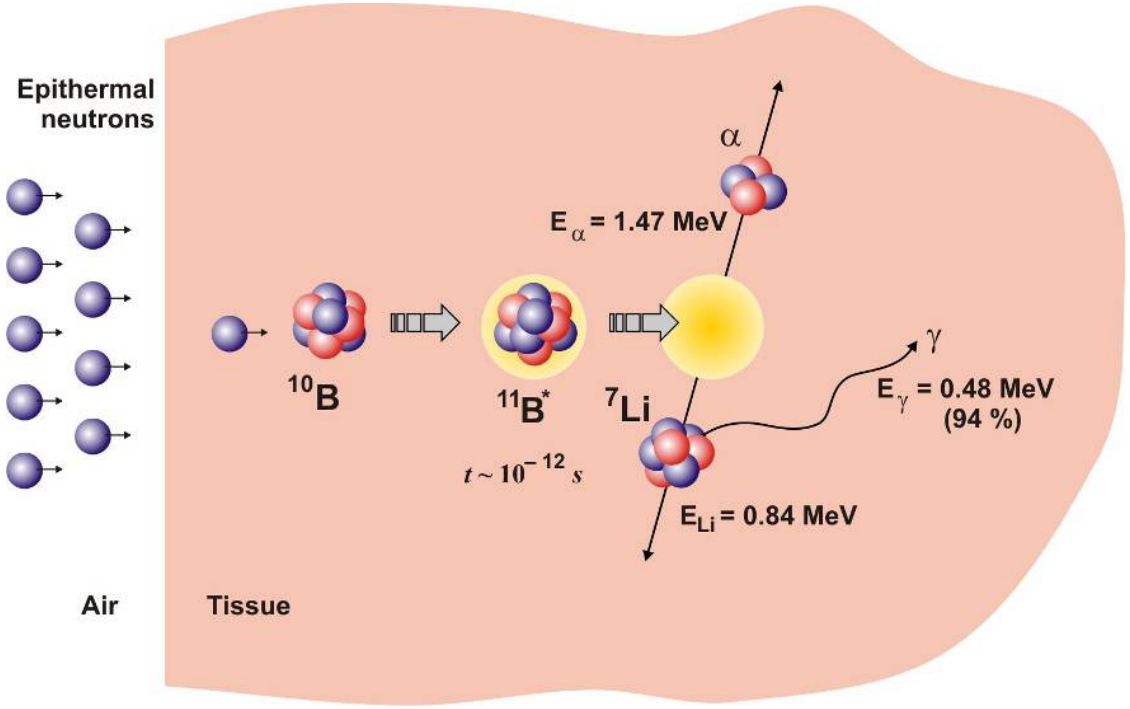
Основы БНЗТ

БНЗТ на ядерных реакторах

Строящиеся клиники БНЗТ в мире

Источник нейтронов ИЯФ СО РАН

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



3 свойства $^{10}B(n,\alpha)^{7}Li$:

1) сечение поглощения теплового нейтрона = 3 835 б

2) 84% энергии распада (2,79 МэВ) – внутри 10 мкм

3) бор нерадиоактивен и нетоксичен

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 $^{14}N(n,p)^{14}C$ – 580 кэВ

Ядерные реакторы

реактор	город, страна	годы проведения терапии	количество пациентов
BMRR	Брукхейвен, США	1951-1961, 1994-1999	42
MITR **MIT-FCB**	MIT, Бостон, США	1959-1961, 1994-2003	99
KUR	Kyoto University Research Reactor Institute, Куматори, Япония	1974, 1987, 1990-2006, 2009- н/в	563 (до мая 2015) + более 300
JRR-3 **JRR-2** **JRR-4**	JAERI, Токай, Япония	1969 1990-1996 1999-2015	1 33 105
HTR	Hitachi Training Reactor, Токай, Япония	1968-1974	13
MuITR	Musashi Institute of Technology Research, Токио, Япония	1977-1989	108
FiR-1	Хельсинки, Финляндия	1991-2011	314
HFR	Петтен, Голландия	1997-2004	30
LVR-15	Рез, Чехия	2000	2
R2-0	Студсвик, Швеция	2001-2005	22
TAPIRO	ENEA, Рим, Италия	2002, 2004	2
THOR	Синьчжу, Тайвань	2010-н/в	34 (до мая 2015) + порядка 40
RA-6	Барилоче, Аргентина	2003-н/в	7 (до мая 2015) + ??

ИТОГО: ~ 1700

Виды злокачественных опухолей, подвергнутых лечению на реакторах:

- глиомы
- меланома
- опухоль шеи
- менингиома
- мезотелиома плевры
- гепатоцеллюлярная карцинома

Ядерные реакторы
KUR (KURRI), Куматори, Осака, Япония

Ядерные реакторы
KUR (KURRI), Куматори, Осака, Япония

Ядерные реакторы
KUR (KURRI), Куматори, Осака, Япония

Before BNCT

Cancer grew aggressively, rupturing the skin and emerging outside.

After BNCT

The tumor disappeared almost entirely. High quality of life (QOL) was achieved.

Head and neck cancer

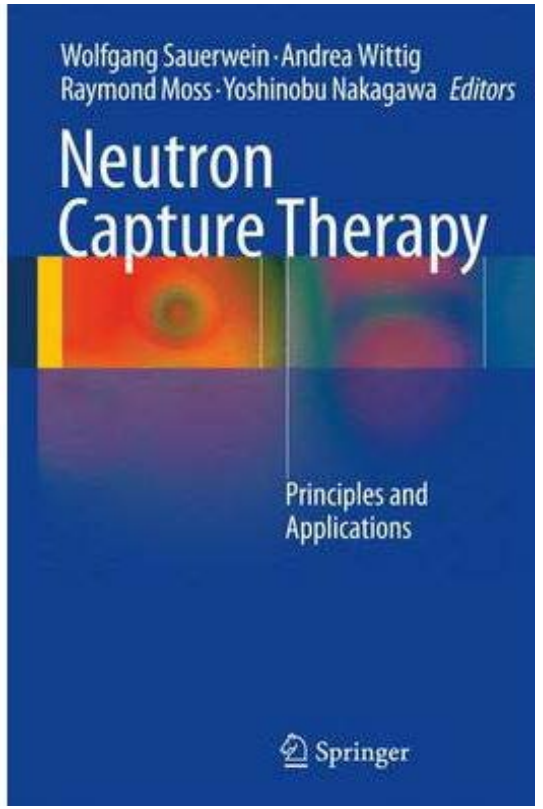
Photo courtesy of
Osaka University

Вольфганг Заурвайн:

“Ключевой фактор для успеха БНЗТ в первую очередь заключается в коллаборации между различными дисциплинами, от ядерной физики до хирургии, от химии до радиационной онкологии, от математики до 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, BSH и BPA, обеспечивают очень хороший градиент бора между некоторыми опухолями и окружающими нормальными клетками, чтобы планировать и продолжать клинические испытания.”

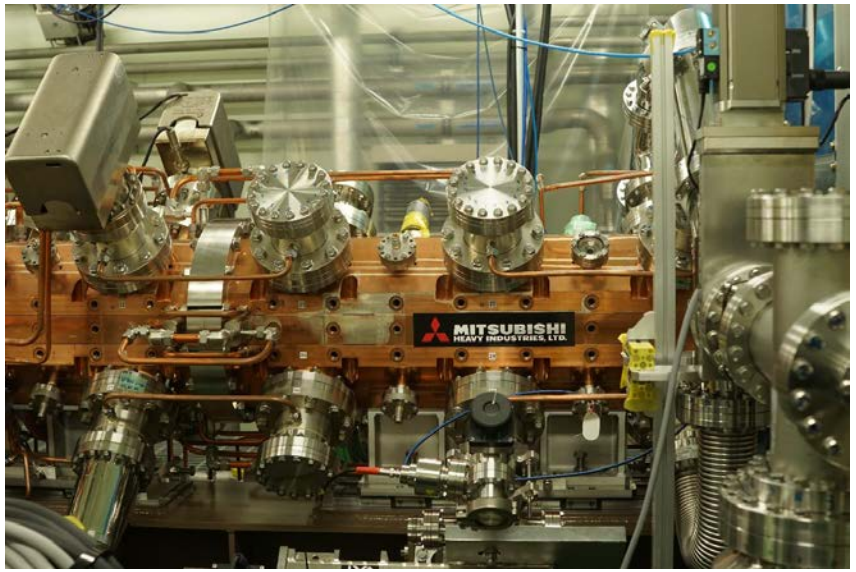


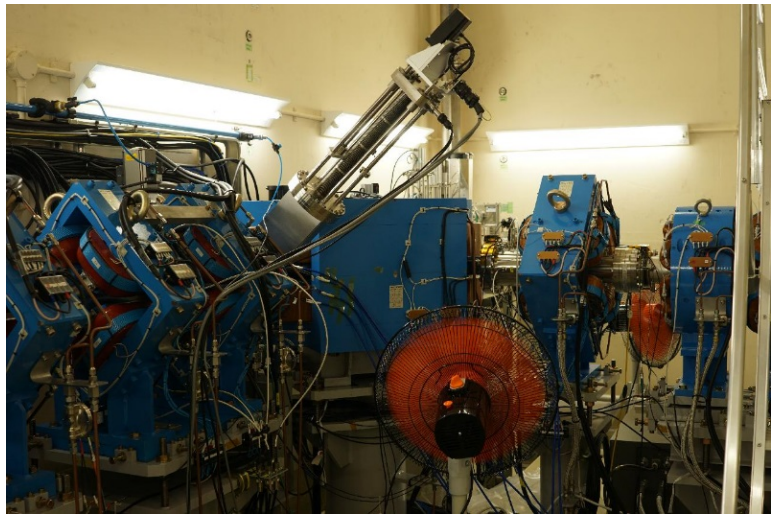
Ускорительные источники нейтронов

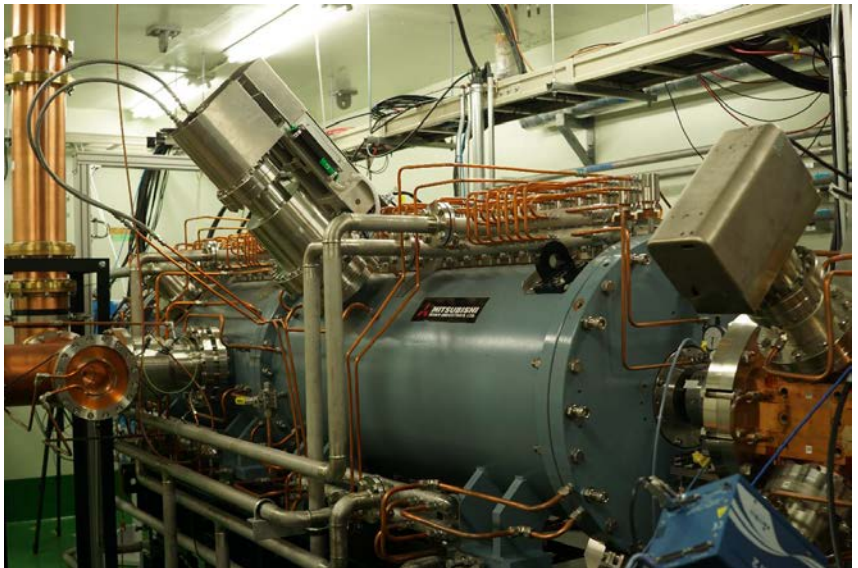
N	название	параметры	тип ускорителя	место	производитель
1	C-BENS	30 МэВ 1 мА p + Be	циклотрон	Корияма, Япония	Sumitomo
2	iBNCT	8 МэВ 5 мА p + Be	RFQ + DTL	Токай, Япония	Mitsubishi + Университет Цукубы, KEK, JAERI
3	nuBeam	2,6 МэВ 30 мА p + Li	электрост.	Хельсинки, Финляндия	Neutron Therapeutics (США)
4	NCC-CICS	2,5 МэВ 15 мА p + Li	RFQ линак	Токио, Япония	Hitachi + Cancer Intelligence Care Systems, AccSys Techn. (США)
5	?? (*i*-BNCT)	2,5 МэВ 10 мА p + Li	VITA	Сямынь, Китай	TAE Life Sciences (США) + ИЯФ СО РАН

Ускорительные источники нейтронов – C-BENS

Ускорительные источники нейтронов - iBNCT

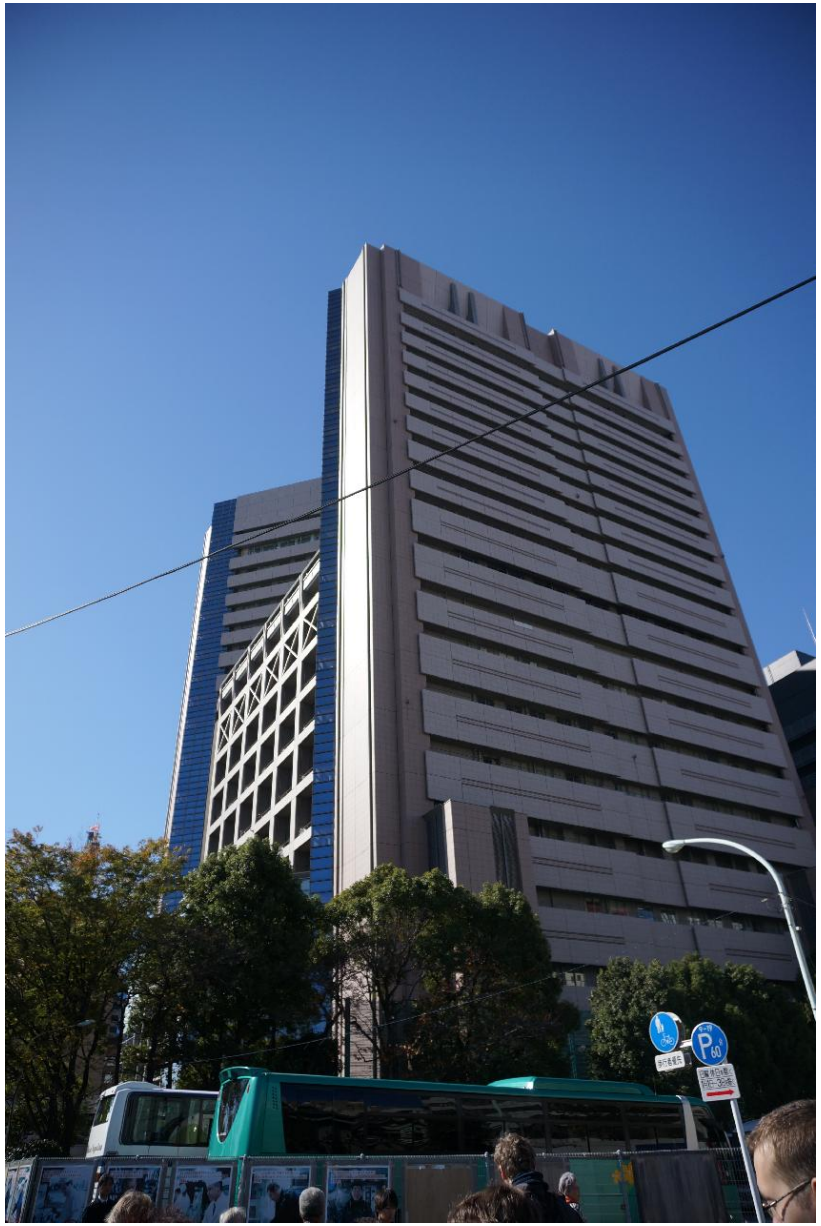


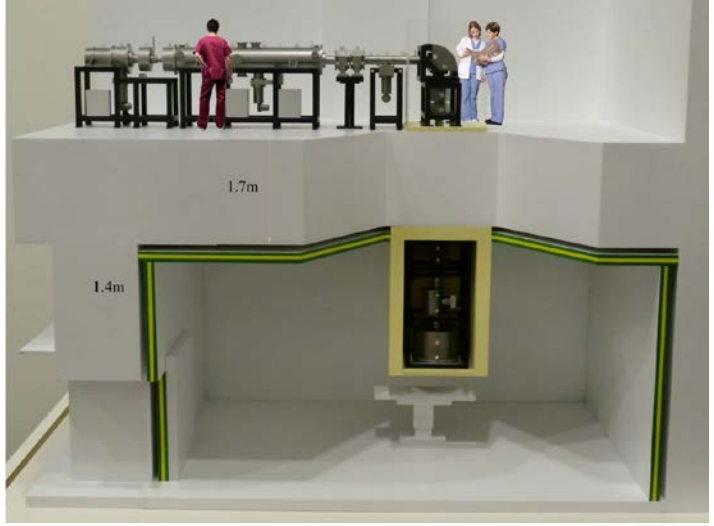


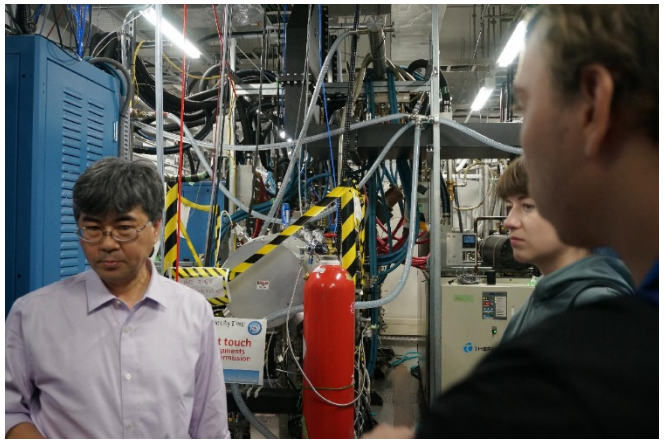


Ускорительные источники нейтронов - nuBeam

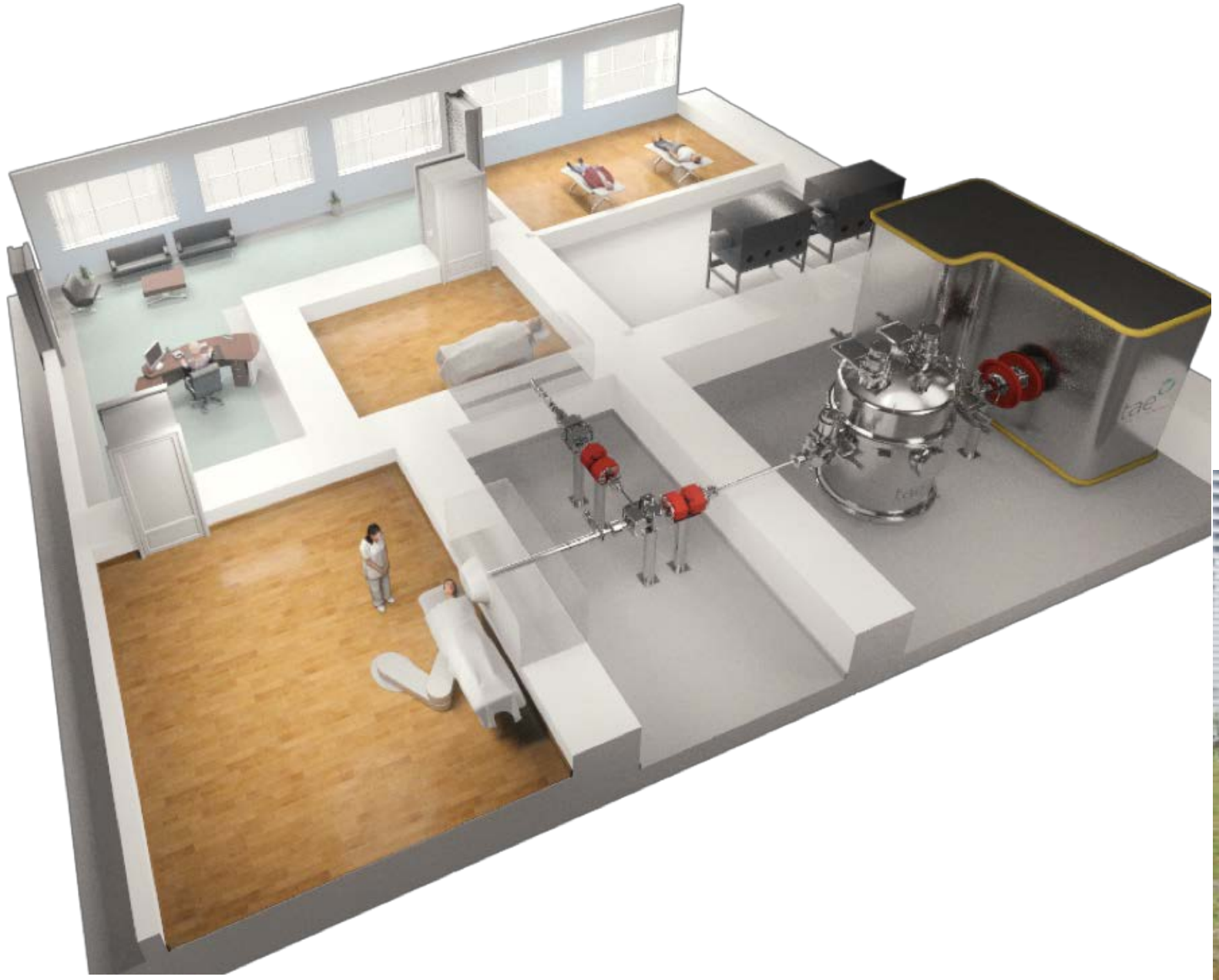
Ускорительные источники нейтронов – NCC-CICS







Ускорительные источники нейтронов - Сямынь



Foundation Laying Ceremony
@ Xiamen Humanity Hospital
May 18, 2019

Ускорительные источники нейтронов - Сямынь

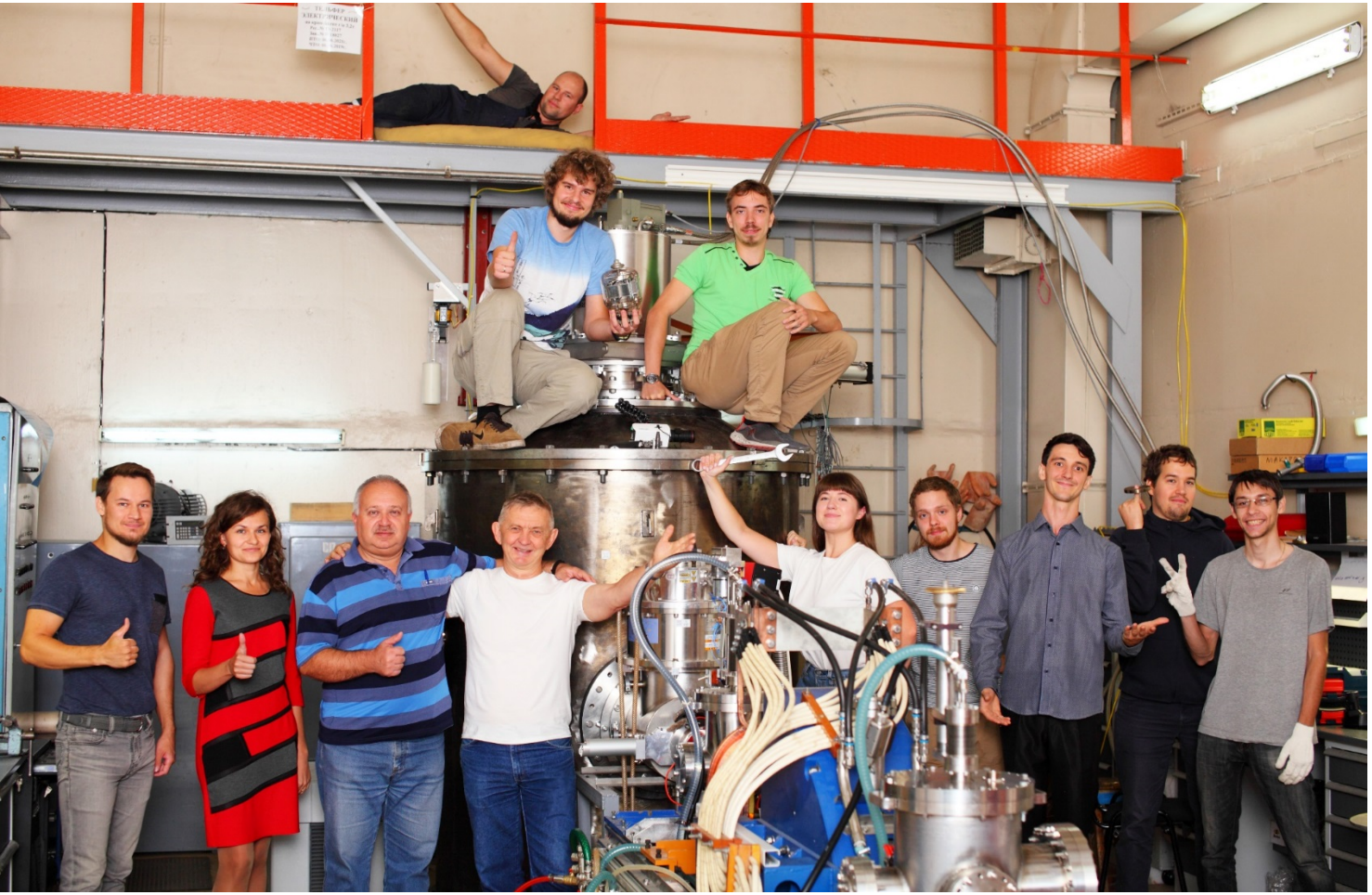
Ускорительный источник нейтронов ИЯФ СО РАН

Ускоритель тандем с вакуумной изоляцией – для получения стационарного пучка протонов

Литиевая мишень с беспрецедентно длительным сроком эксплуатации – для генерации нейтронов

Система формирования пучка эпитепловых нейтронов

Ускорительный источник нейтронов ИЯФ СО РАН



команда БНЗТ

Делаем ускорительный источник эпитепловых нейтронов для бор-нейтронозахватной терапии злокачественных опухолей и проводим на нем исследования совместно с медиками,

Таскаев
Сергей
Юрьевич
руководитель
д.ф.-м.н.

Сорокин
Игорь
Николаевич
снс
к.т.н.

Макаров
Александр
Николаевич
нс
к.ф.-м.н.

Берендеев
Евгений
Андреевич
нс
к.ф.-м.н.

Нуштаева
Анна
Андреевна
нс
к.б.н.

Таскаева
Юлия
Сергеевна
нс
к.м.н.

Заили
Лилия
Ph.D
(Алжир)

Касатов
Дмитрий
Александрович
мнс

Касатова
Анна
Исмагиловна
мнс

Щудло
Иван
Михайлович
мнс

Остреинов
Юрий
Михайлович
мнс

Сычева
Татьяна
Викторовна
инженер

Колесников
Ярослав
Александрович
аспирант

Соколова
Евгения
Олеговна
аспирант

Быков
Тимофей
Александрович
магистрант

Кошкарев
Алексей
Михайлович
магистрант

Бикчурина
Марина
Игоревна
магистрант

Верховод
Глеб
Дмитриевич
магистрант

Шило
Анна
Сергеевна
студентка

Савинов
Сергей
Сергеевич
инженер

Пономарев
Павел
Дмитриевич
лаборант

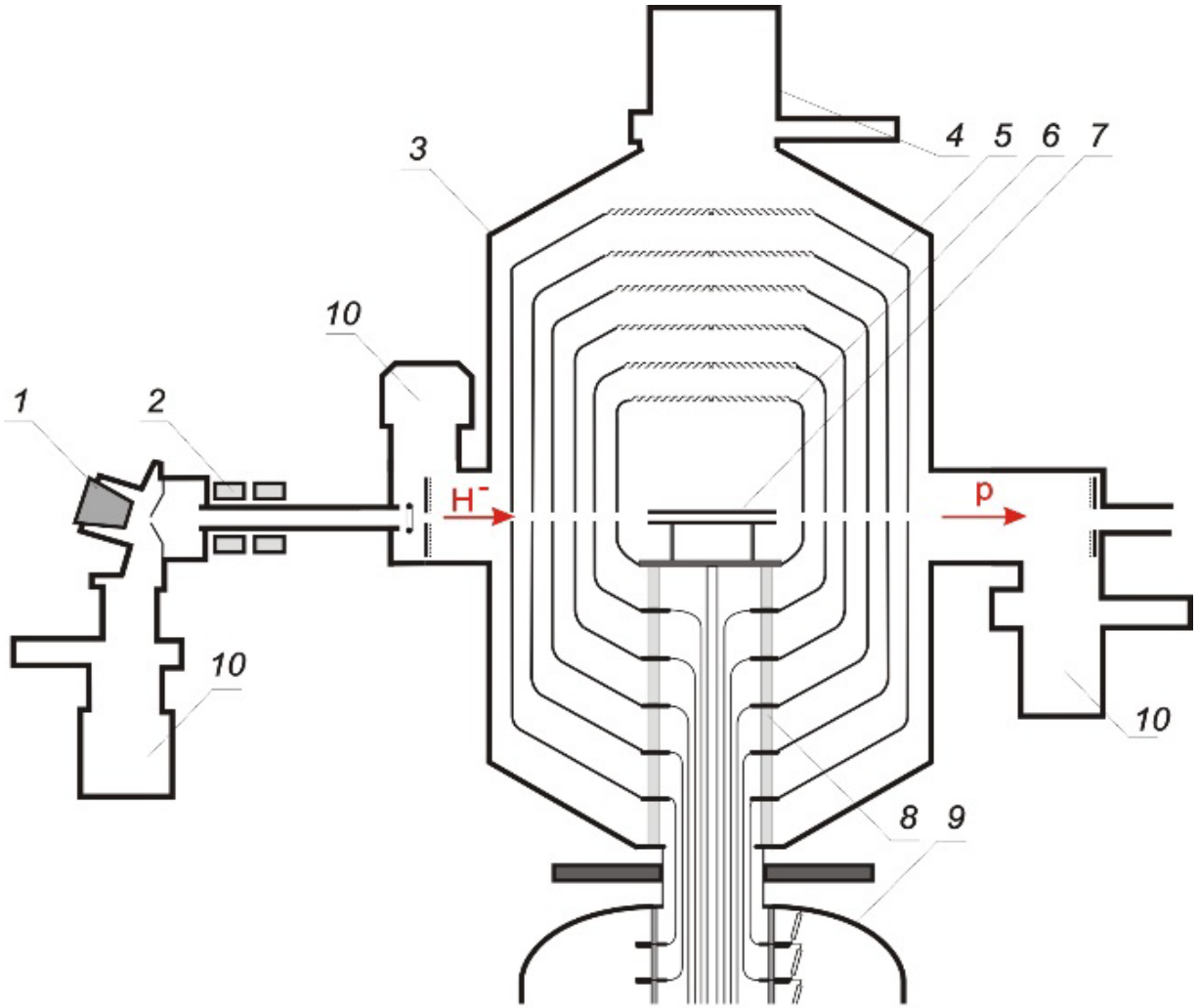
Понедельченко
Алексей
Викторович
лаборант

Эдель
Василий
Иванович
лаборант

Вехи

1998	Идея	NIM A
2000-2010	МНТЦ + DOE	
2007	Создана установка, получено напряжение и протонный пучок (0,1 мА)	
2008	Установлена литиевая мишень и получены нейтроны	
2014	Модернизирован ускоритель и достигнут ток 1,6 мА	
2014-2018	Новая лаборатория БНЗТ (Российский научный фонд) 9 мА, клетки, мышки, установка для клиники	
2019-22 (25)	Лаборатория мирового уровня (Российский научный фонд + 5)	
	цель: подготовить установку для терапии и провести БНЗТ	
	результаты: избавление от в/в пробоев, «вечная» мишень, фундаментальные знания, облучательная комната	

Ускоритель тандем с вакуумной изоляцией VITA - новый тип ускорителя заряженных частиц

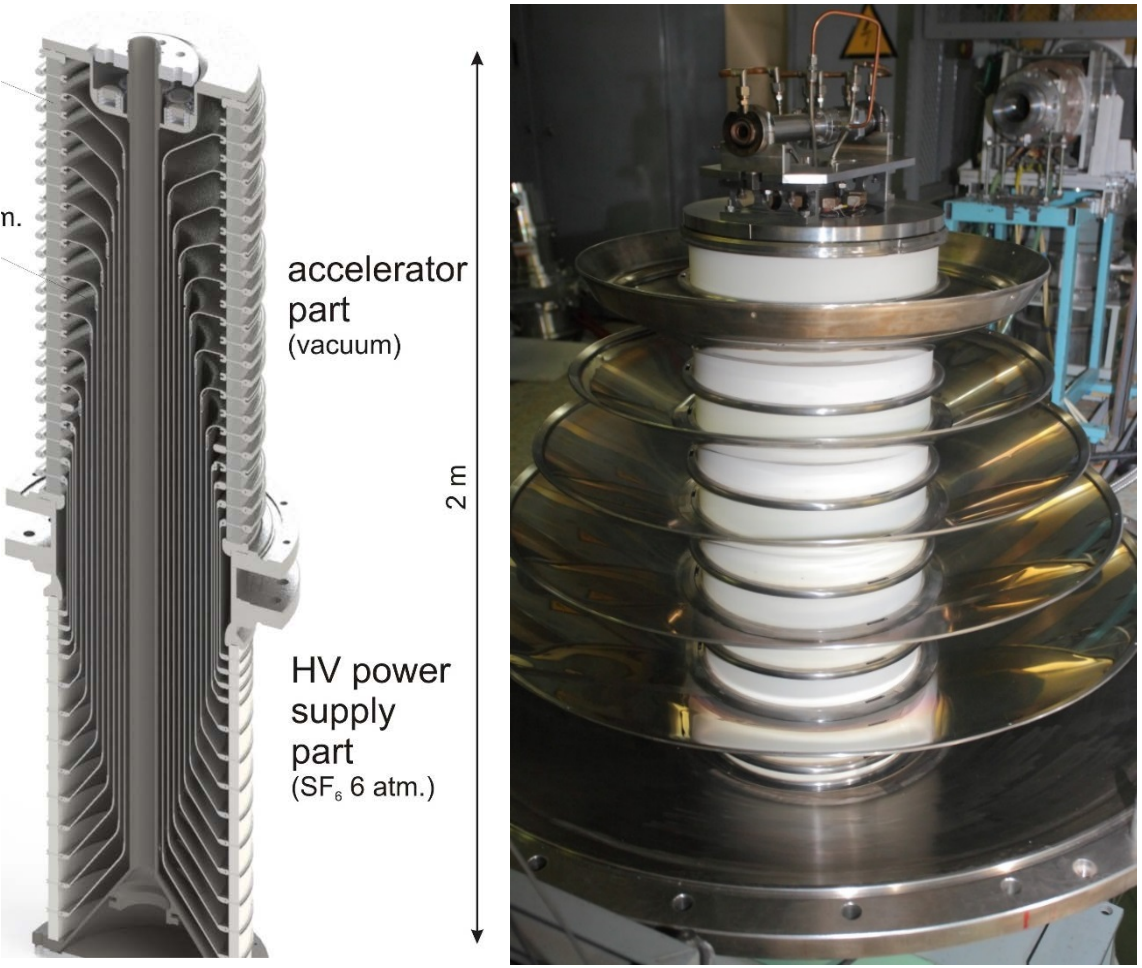


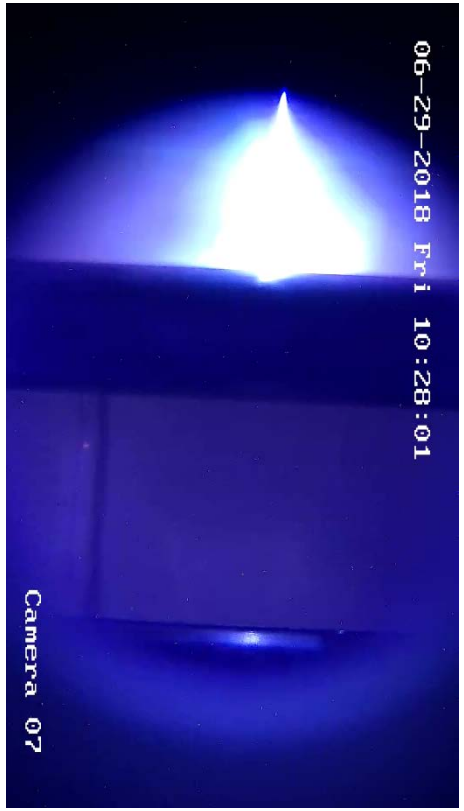
Энергия: от 0,6 до 2,3 МэВ
Ток: от 0,5 до 9 мА

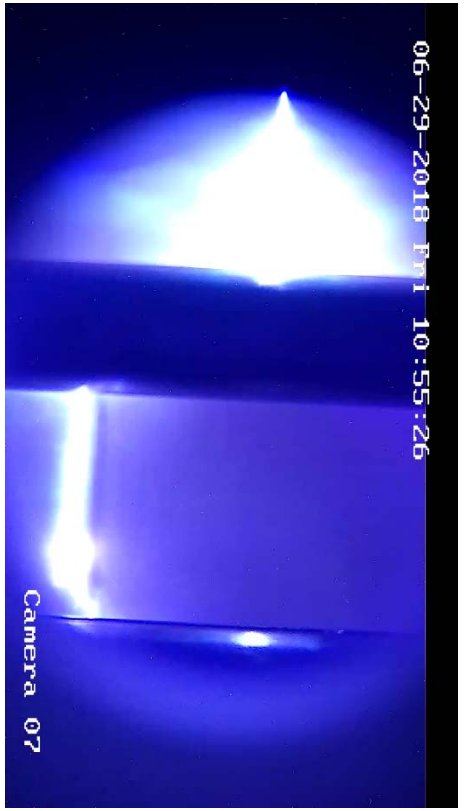
Отсутствие ускорительных трубок
Большая запасенная энергия – 40 Дж
Быстрый темп ускорения – 25 кВ/см
Сильная входная линза

Ускоритель тандем с вакуумной изоляцией VITA

Проходной изолятор (15 кВ/см)

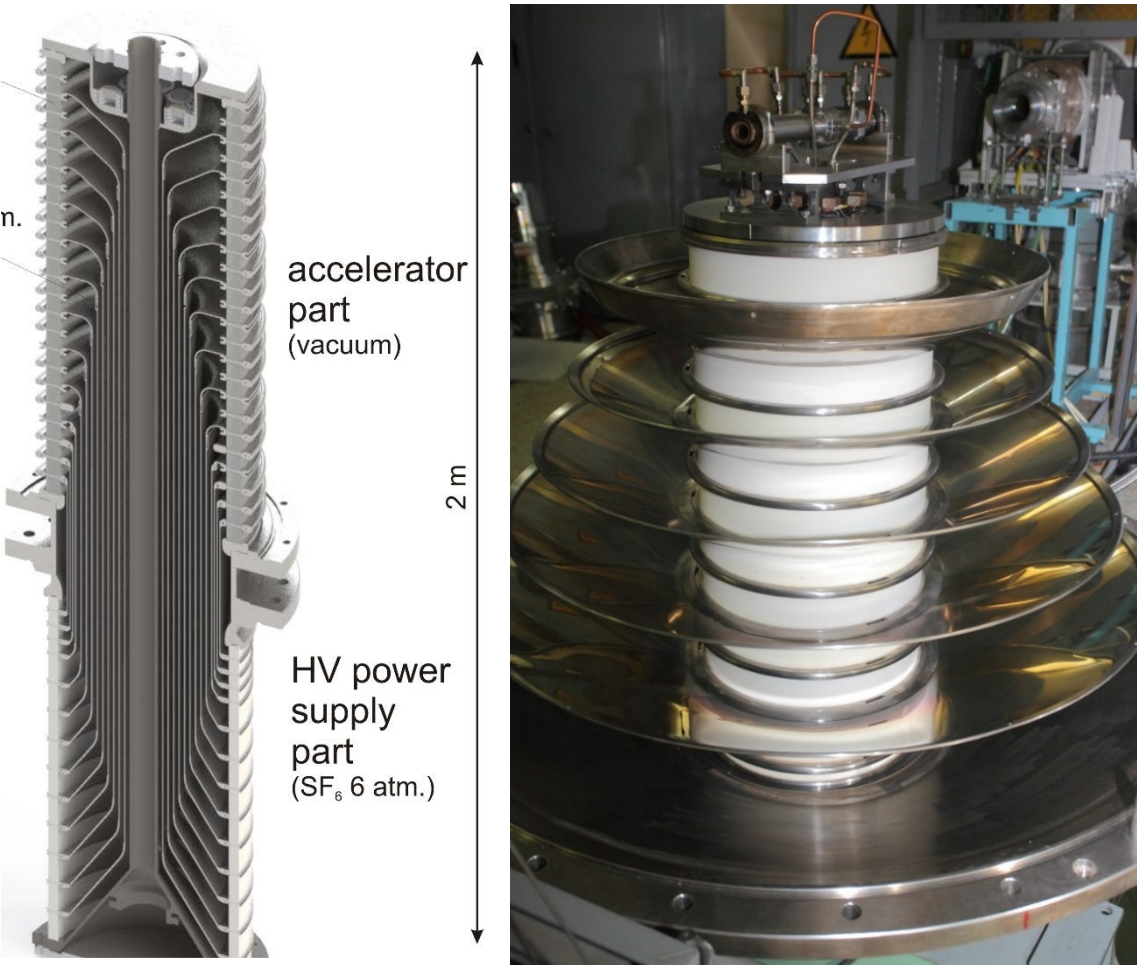






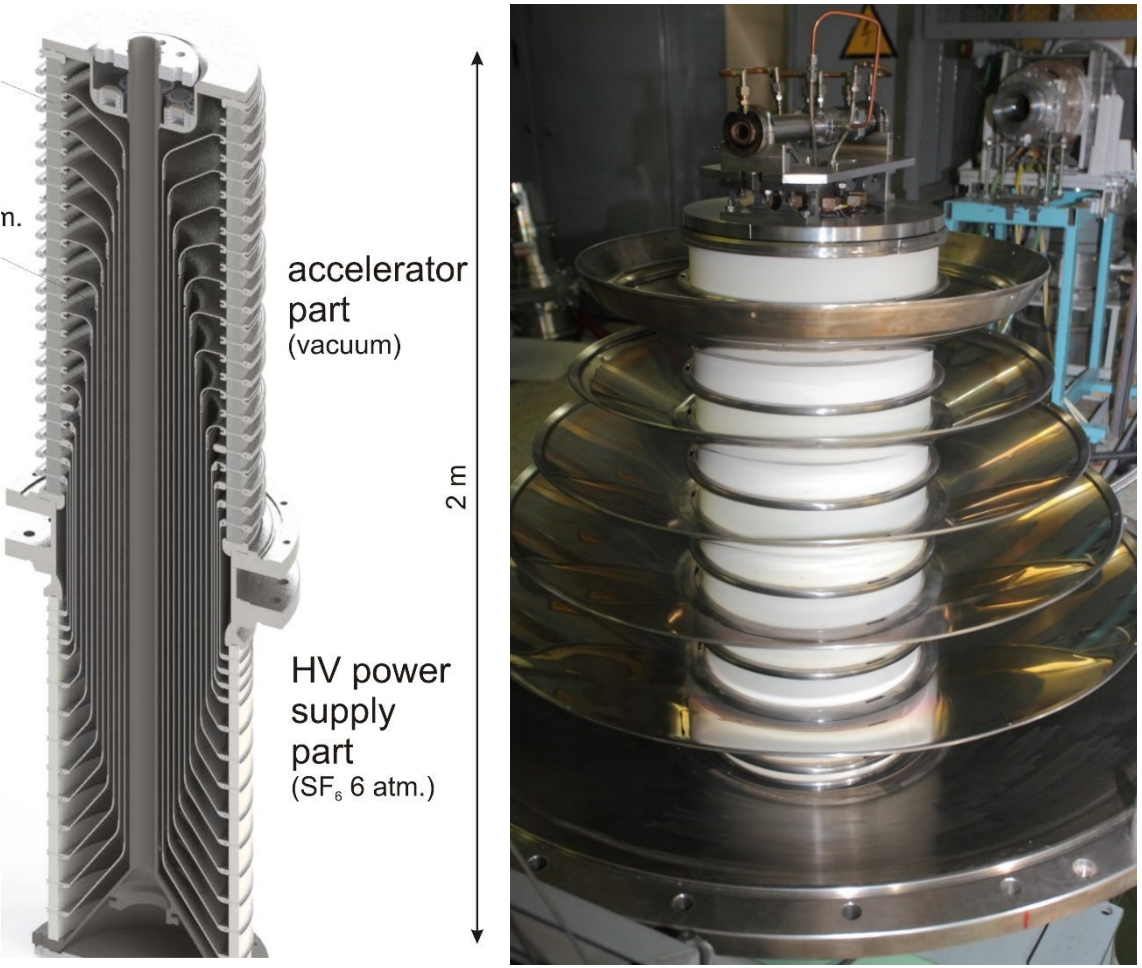
Ускоритель тандем с вакуумной изоляцией VITA

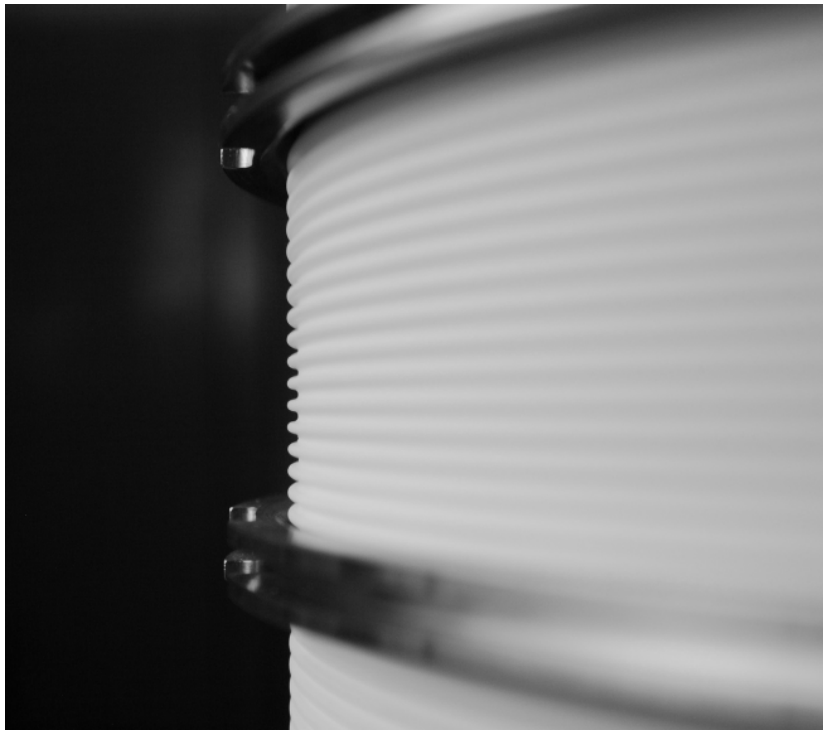
Проходной изолятор (15 кВ/см)



Ускоритель тандем с вакуумной изоляцией VITA

Проходной изолятор (15 кВ/см)



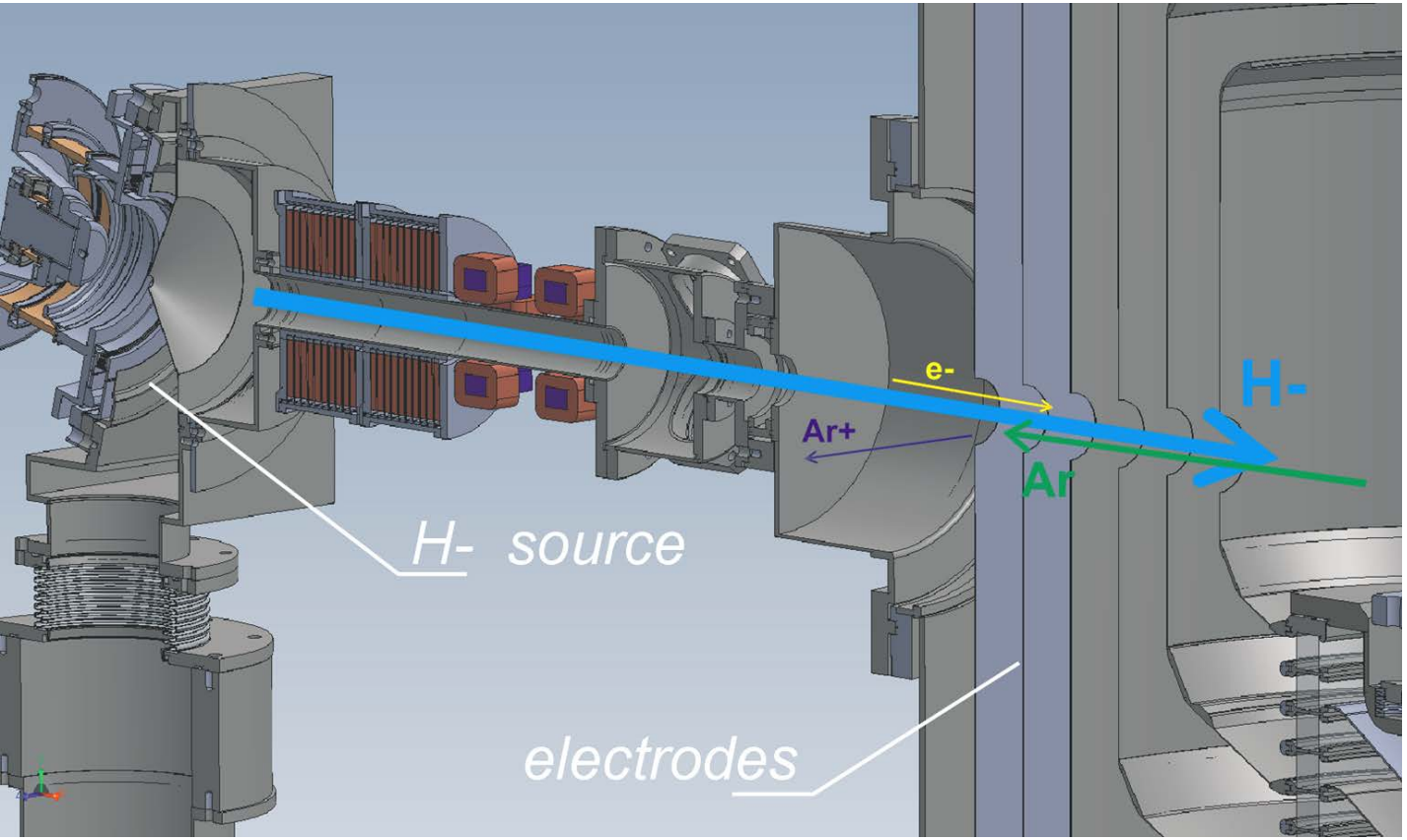


4-я версия проходного изолятора

Отсутствие пробоев (с сентября 2019)

Ускоритель тандем с вакуумной изоляцией VITA

Вторичные заряженные частицы

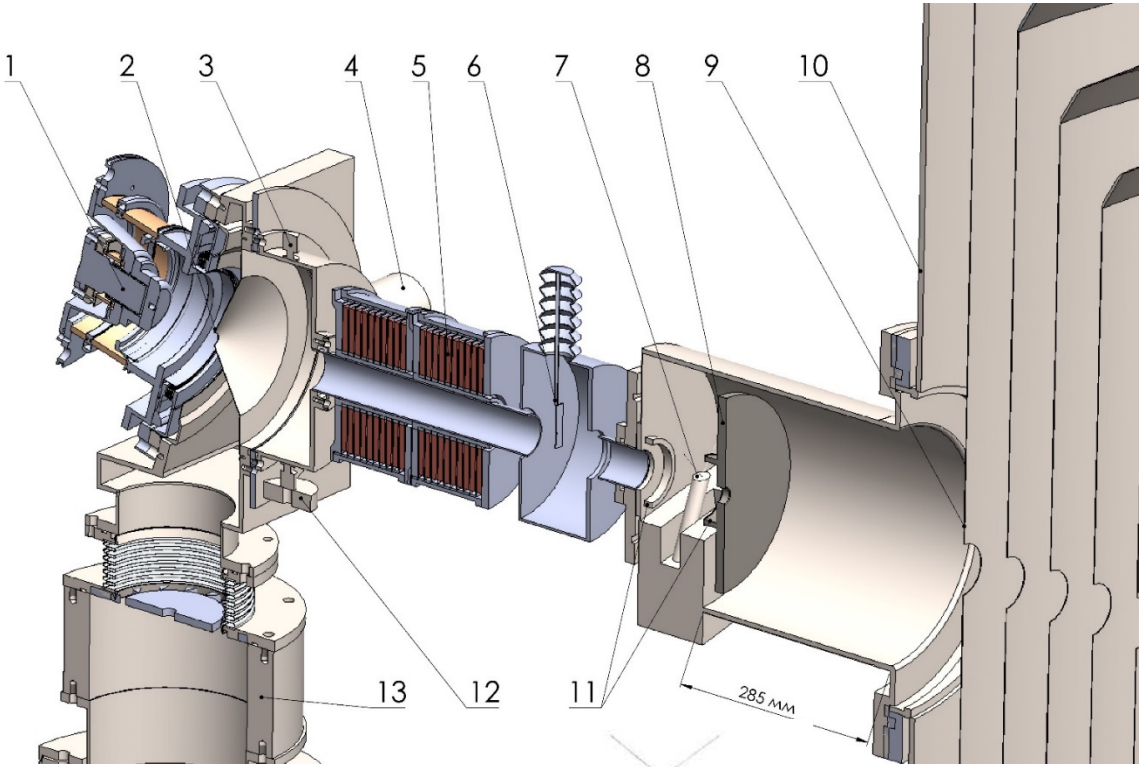


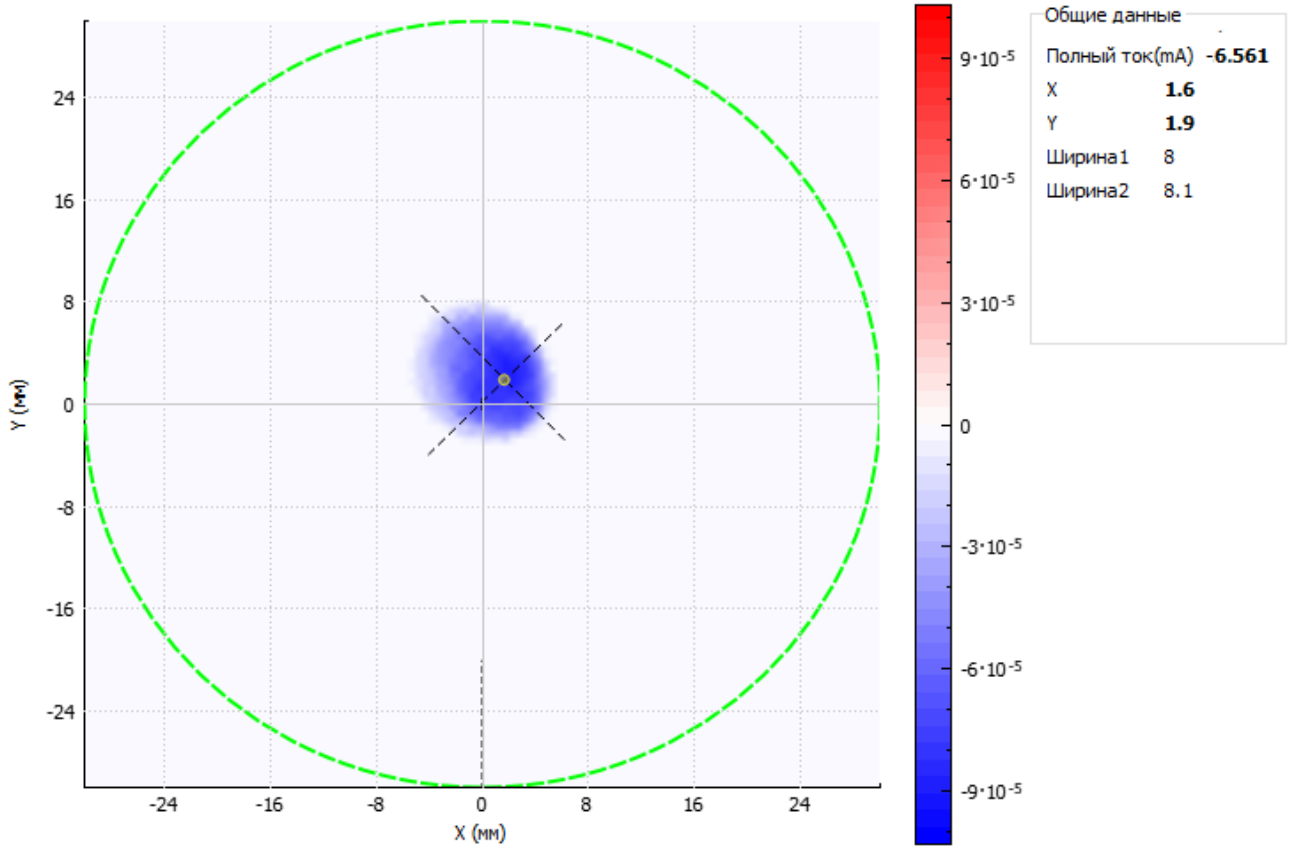
Подавление потоков вторичных заряженных частиц в 10 раз за счет:

- Охлаждаемая диафрагма на входе
- Запирание электронов в транспортном канале
- Дополнительный крионасос
- Сетка под отрицательным потенциалом

Ускоритель тандем с вакуумной изоляцией VITA

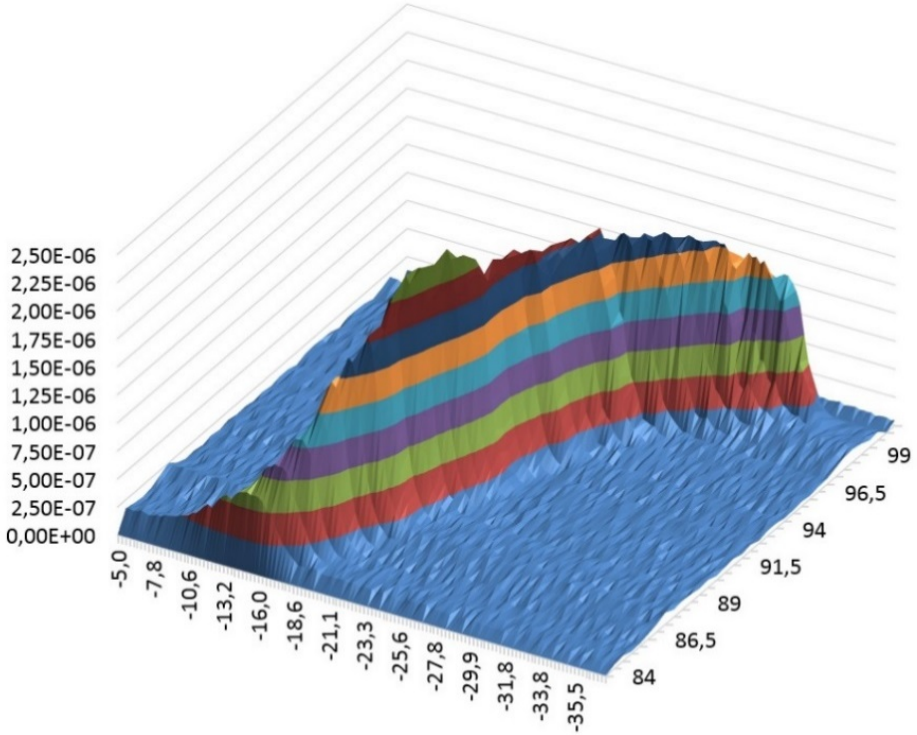
Оптимизация инжекции

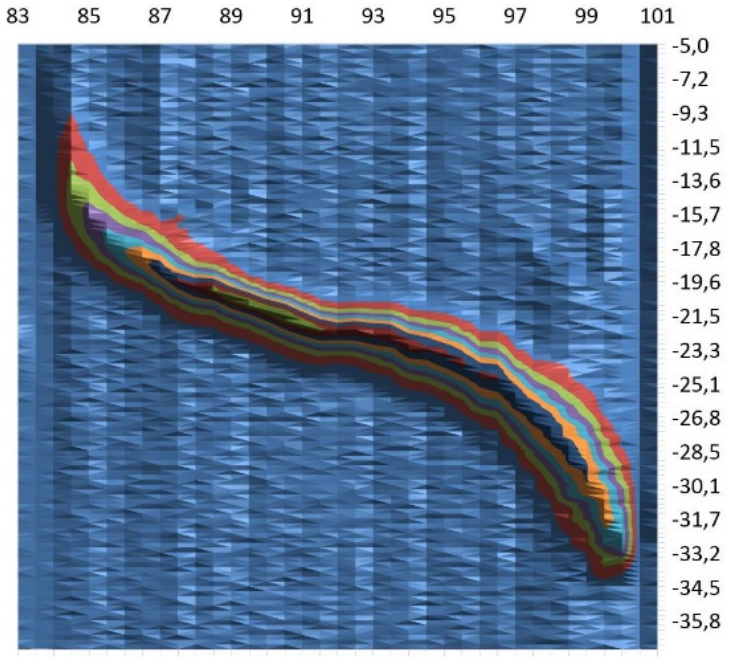


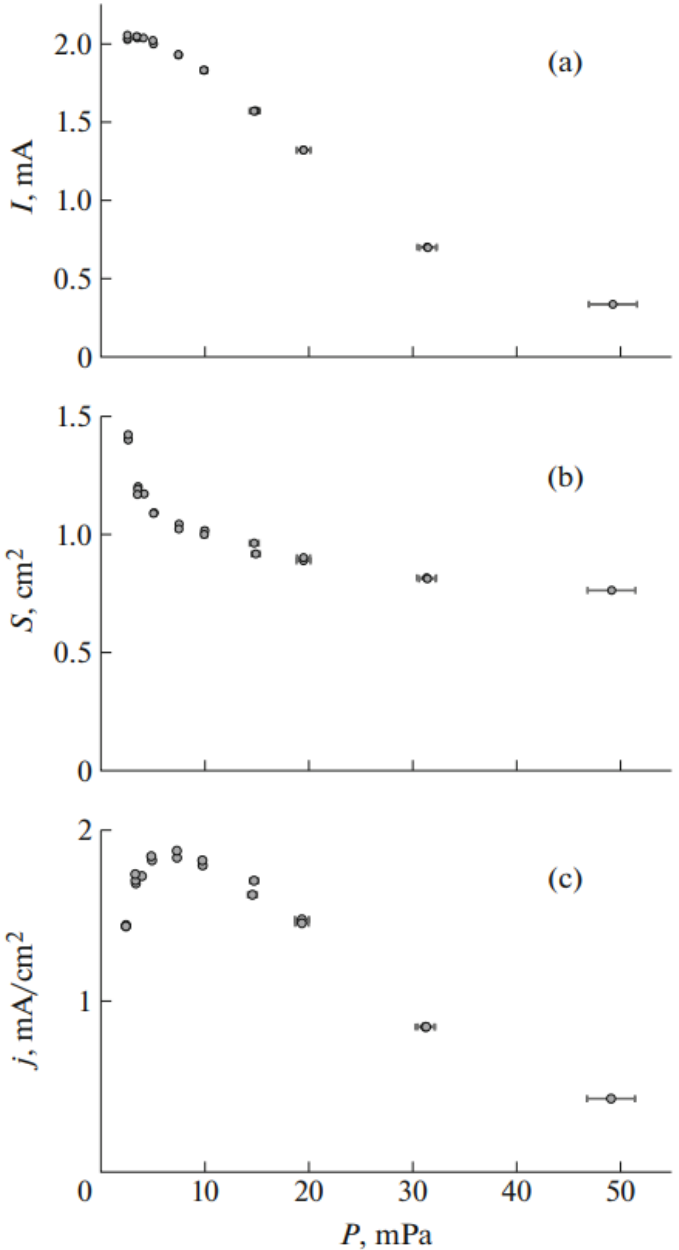


Ускоритель тандем с вакуумной изоляцией VITA

Оптимизация инжекции





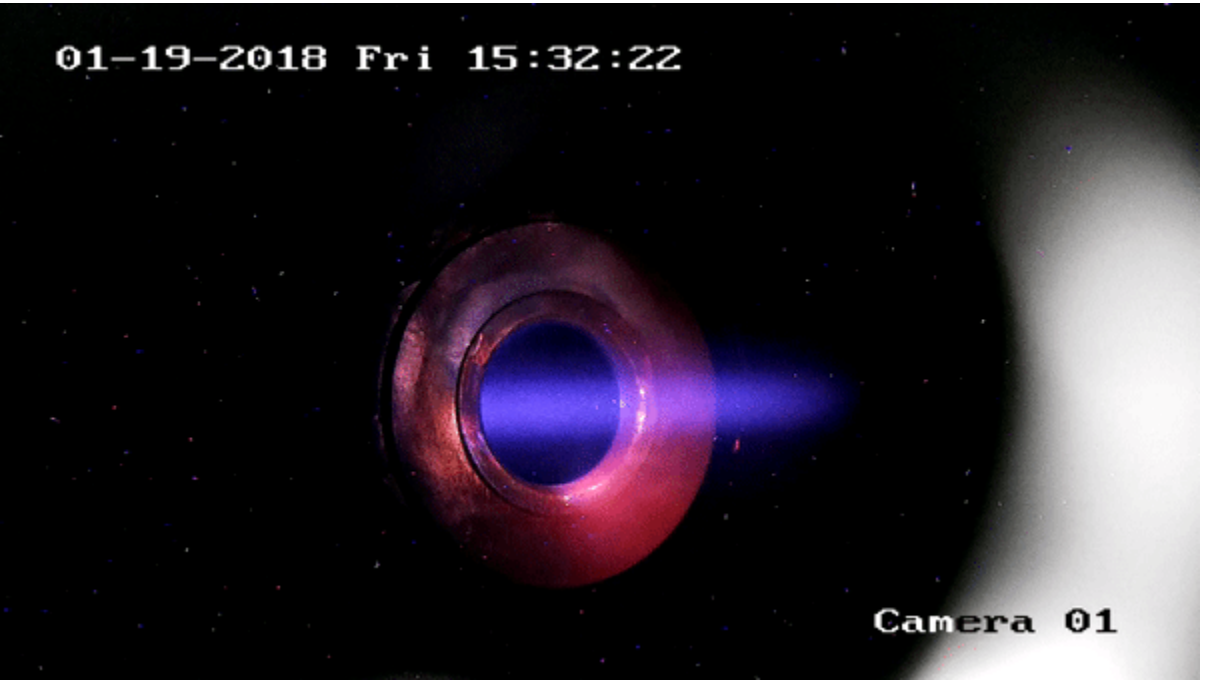


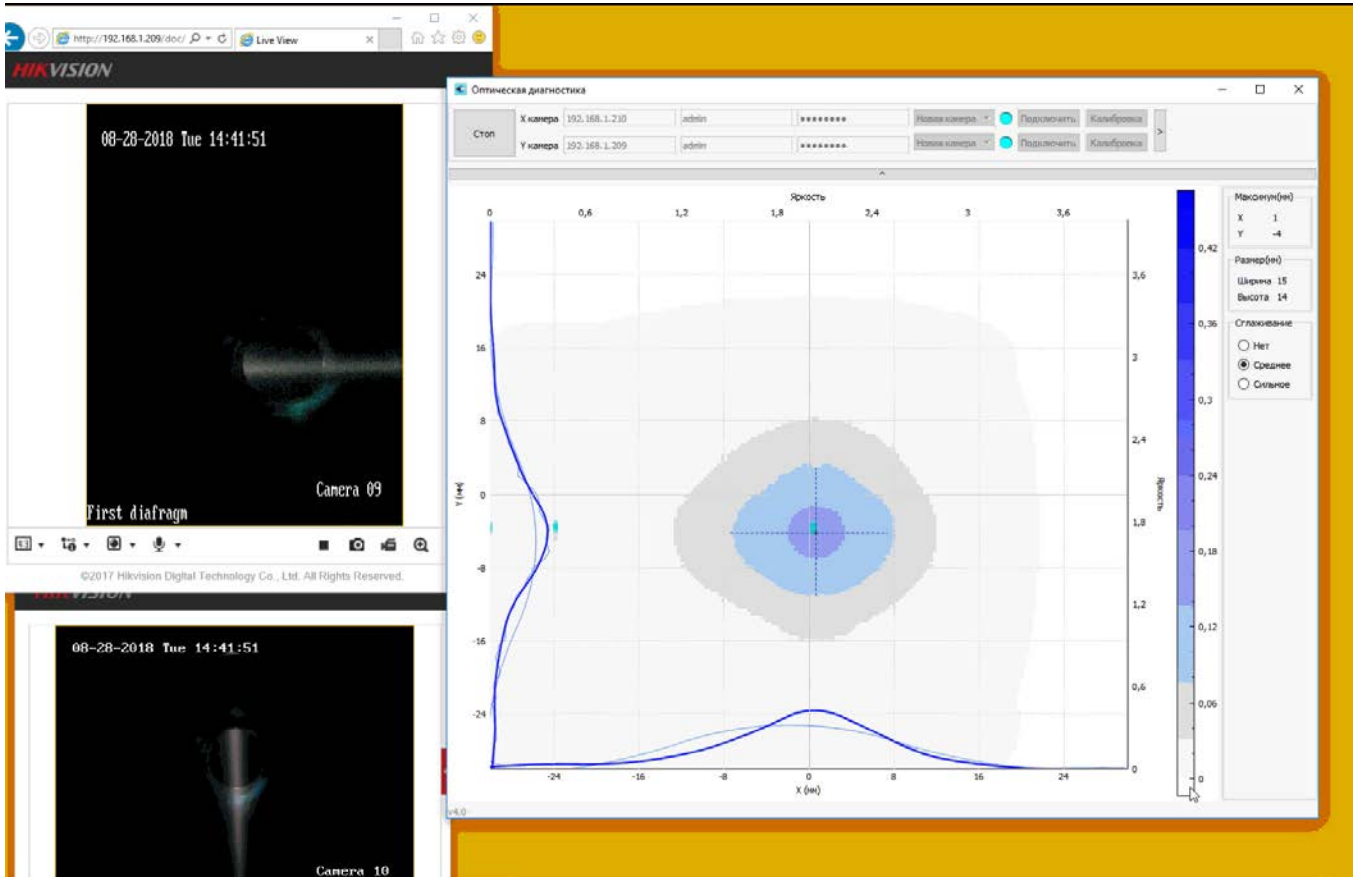
Сферическая аберрация магнитной линзы

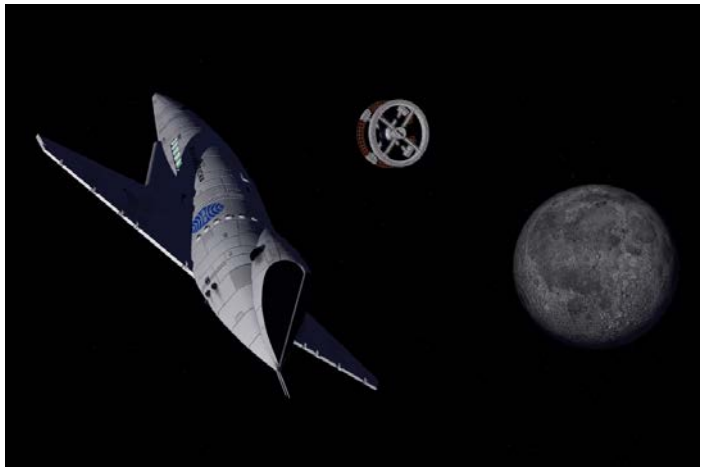
Влияние пространственного заряда

Ускоритель тандем с вакуумной изоляцией VITA

Оптическая диагностика

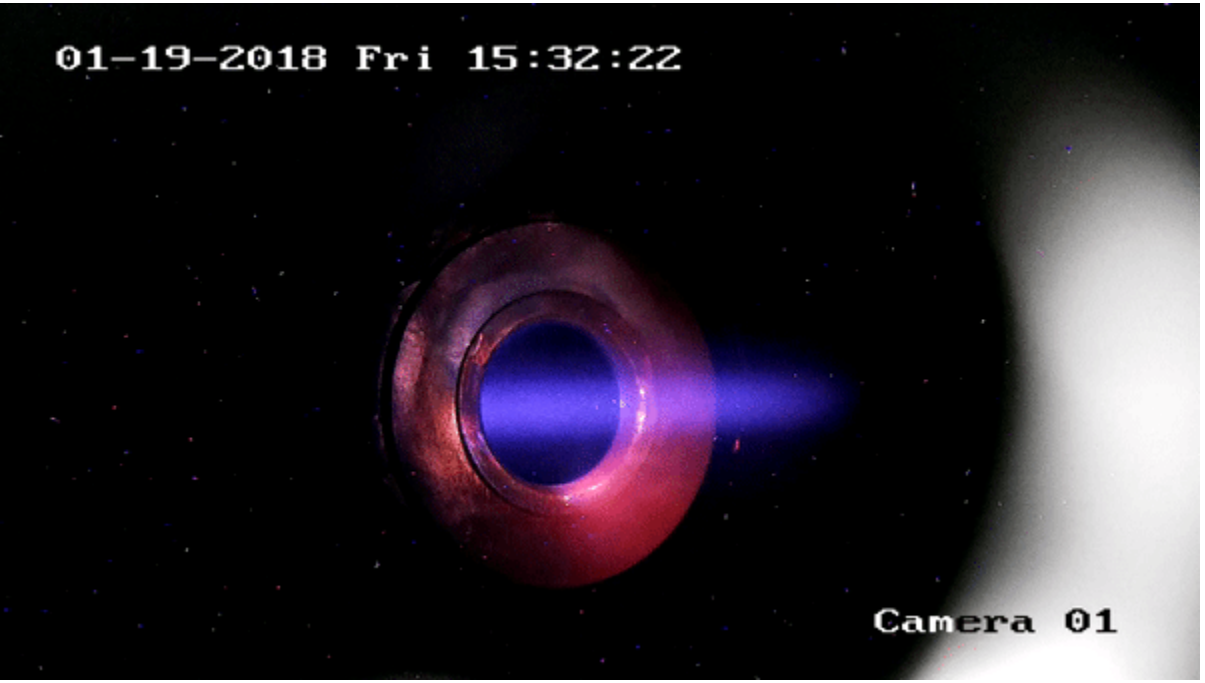


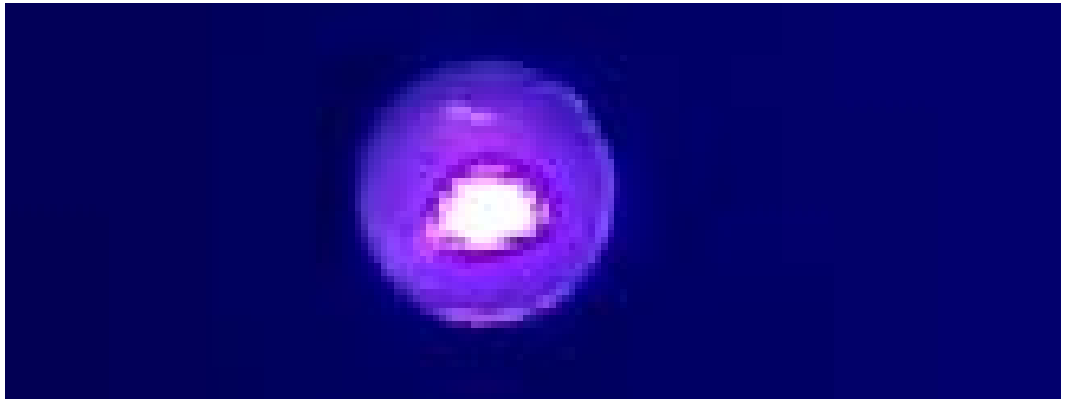


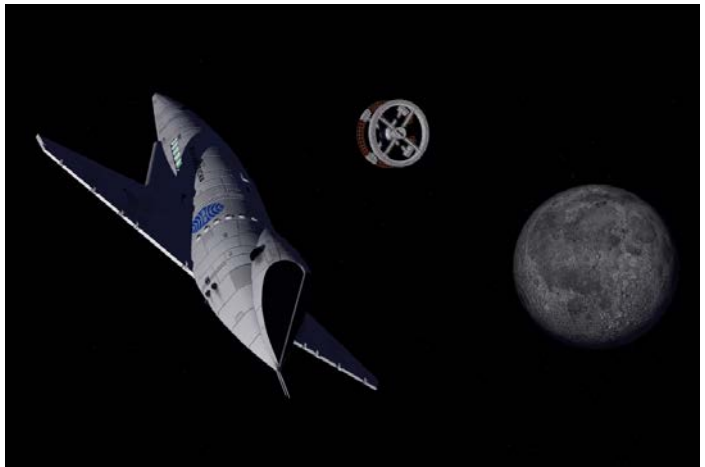


Ускоритель тандем с вакуумной изоляцией VITA

Оптическая диагностика







Литиевая мишень

Реакция $^{7}Li(p,n)^{7}Be$ идеальна для получения нейтронов для БНЗТ,
но у лития низкая температура плавления, низкая теплопроводность, высокая химическая активность и радиоактивный продукт реакции генерации нейтронов.

- "*Unfortunately, while the $^{7}Li(p,n)^{7}Be$ reaction is excellent neutronically, the mechanical, chemical, and thermal properties of lithium metal make it a poor candidate for a target*." - **T. Blue and J. Yanch** (2003)

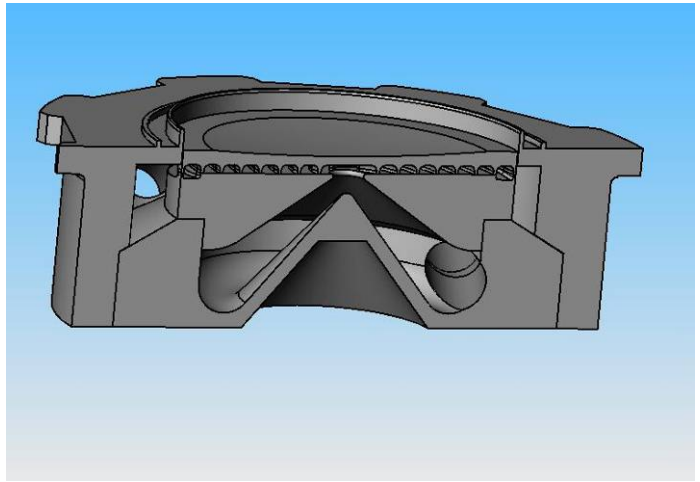
2000 – литиевую мишень сделать практически невозможно

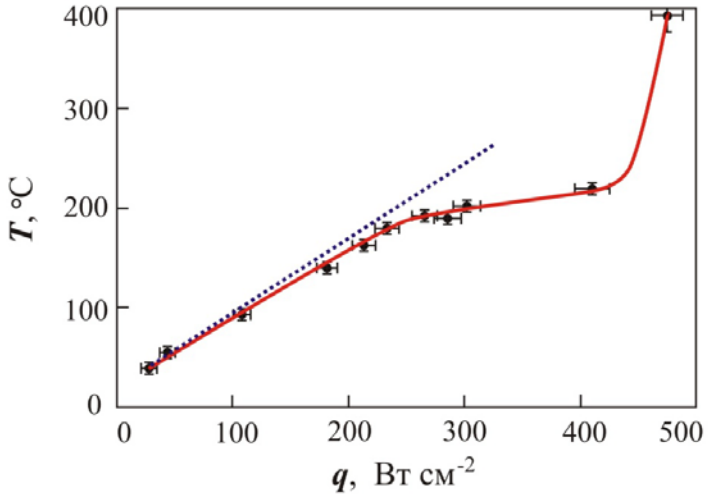
2010 – «один пациент – одна мишень, на память»

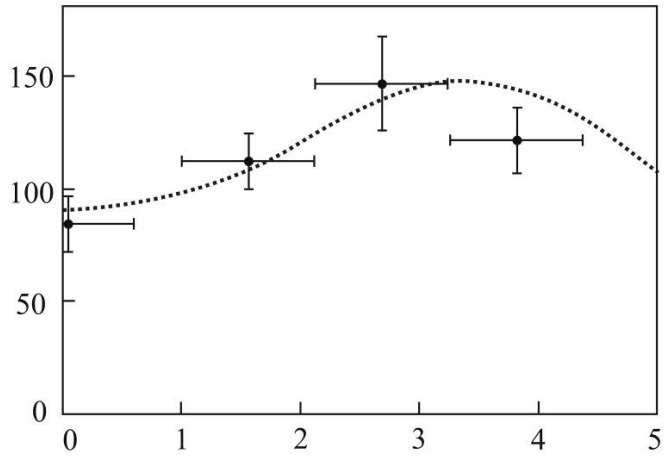
2020 – «вечная» мишень

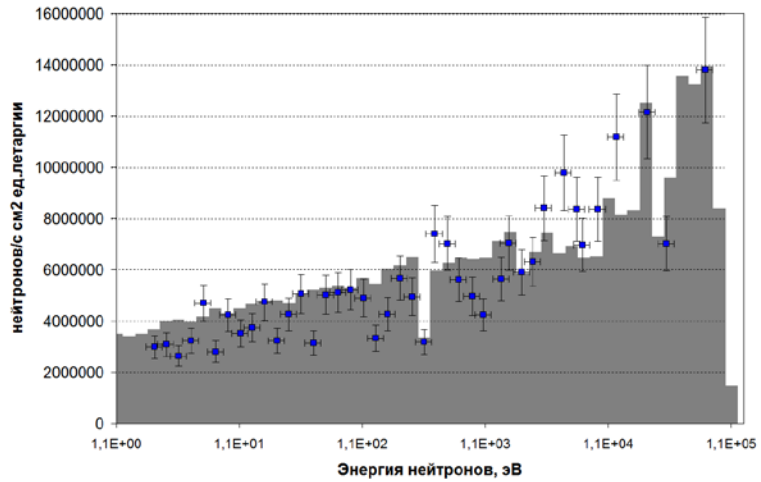
Литиевая мишень

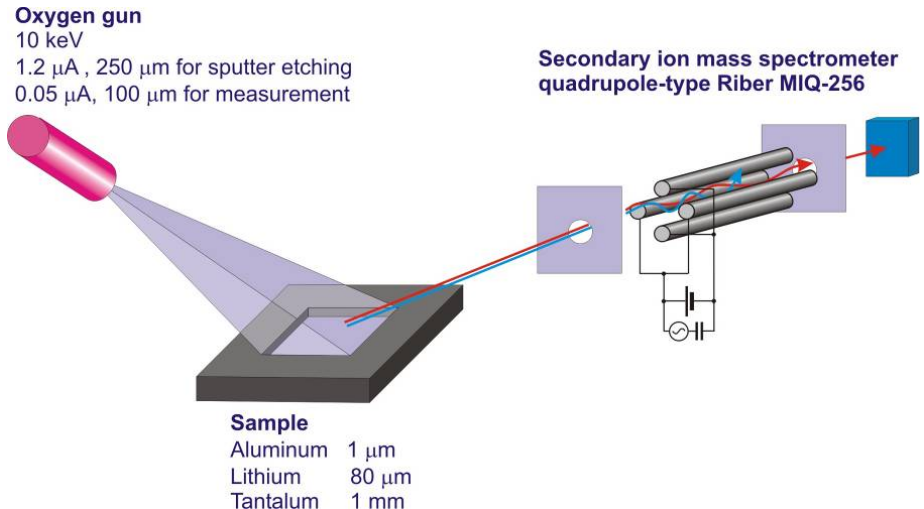
Концепция:
Тонкий твердый чистый литий на тонкой подложке, эффективно охлаждаемой, стойкой к радиационным повреждениям, простой в изготовлении и легкосъемной для утилизации.





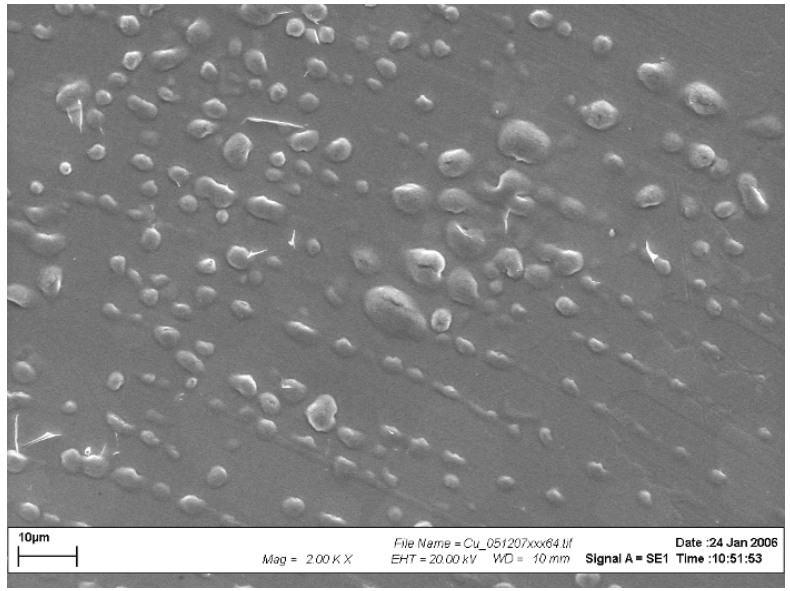


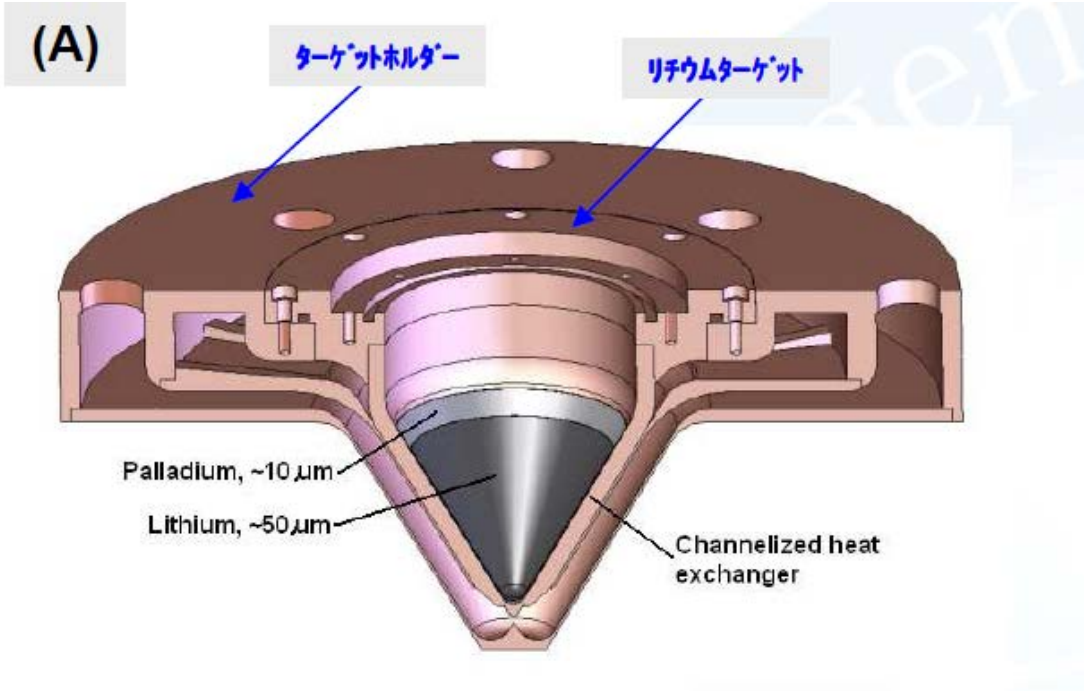




Литиевая мишень

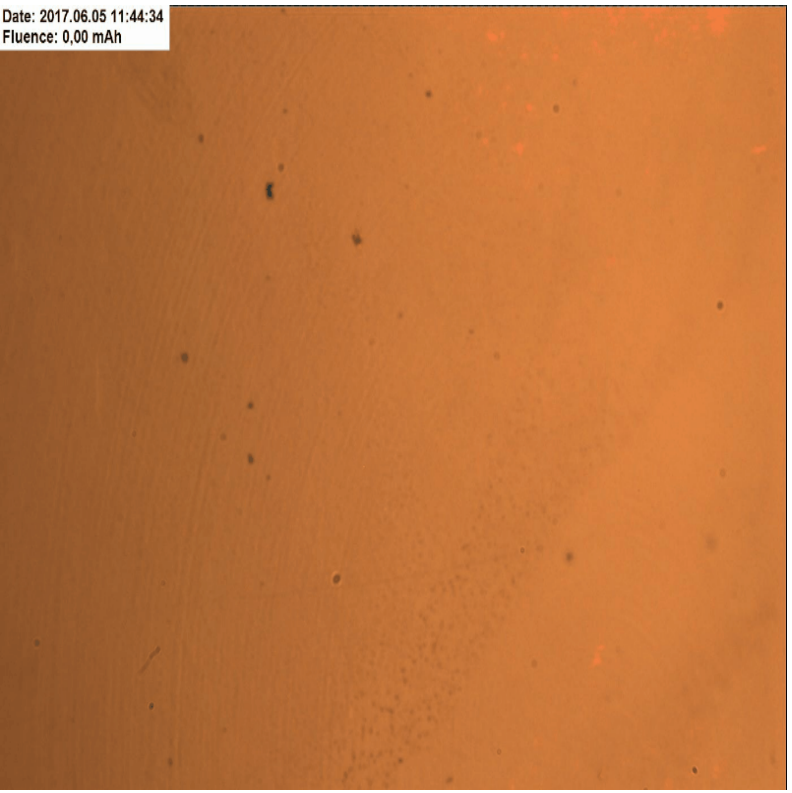
Радиационный блистеринг ограничивает время эксплуатации мишени





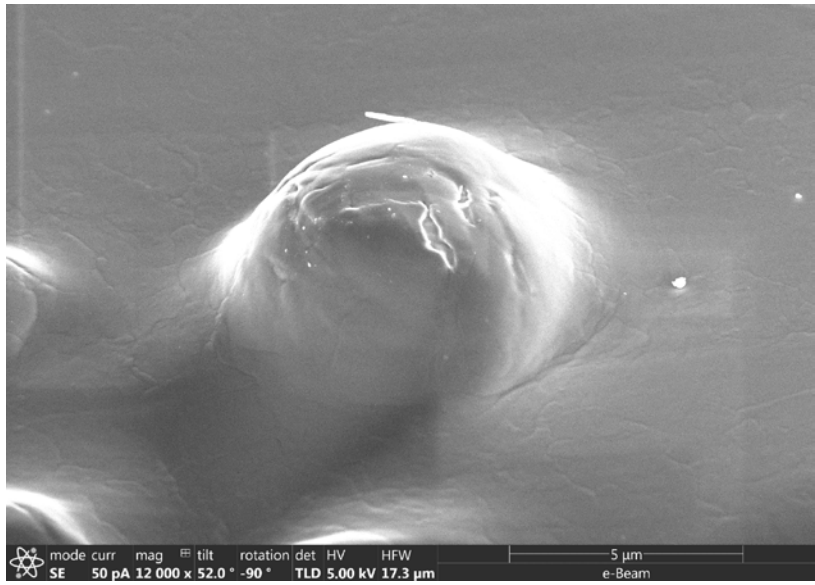
Литиевая мишень

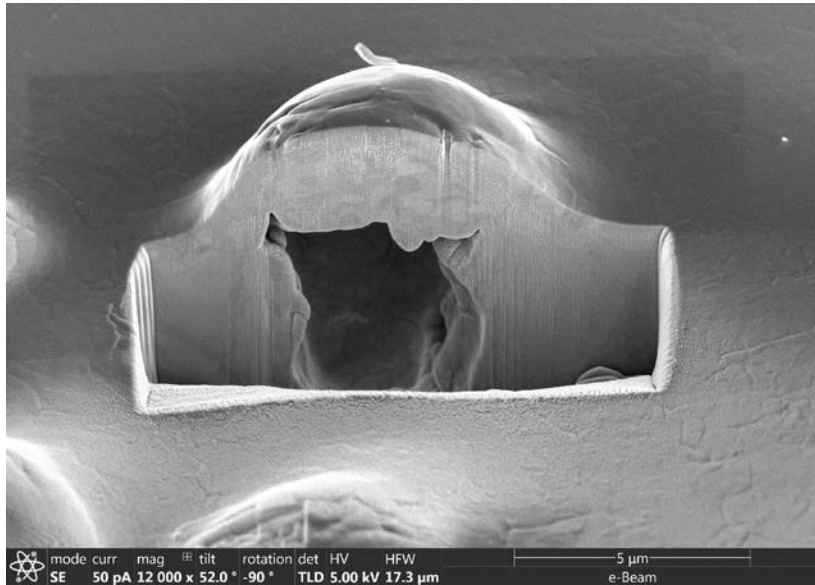
Радиационный блистеринг ограничивает время эксплуатации мишени ?



99.996% fine-grained copper

99.99996% fine-grained copper

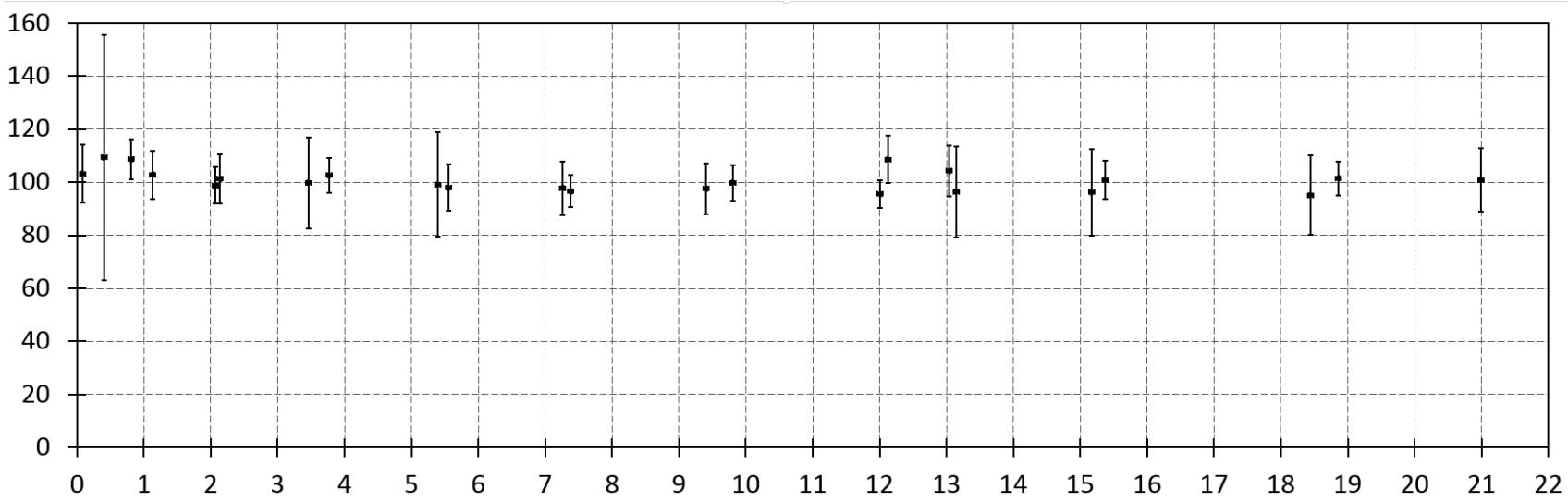




Литиевая мишень

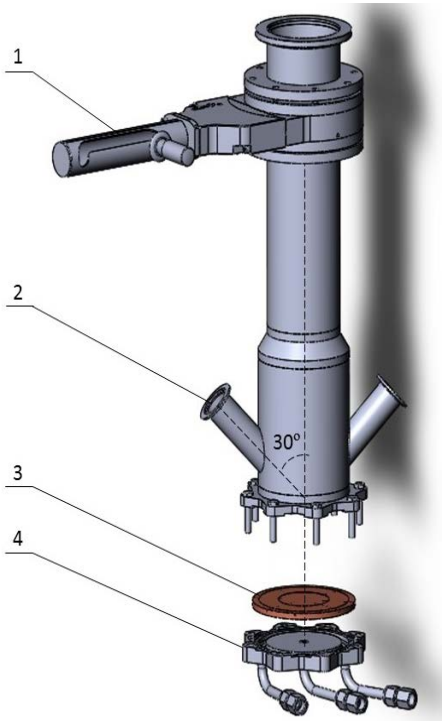
Радиационный блистеринг **НЕ** ограничивает время эксплуатации мишени

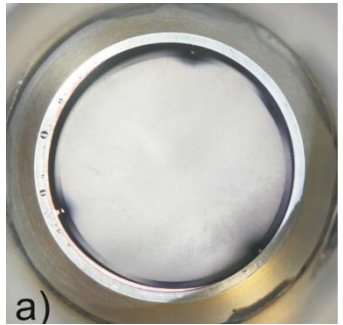
За “время облучения” 340 пациентов (в 200 раз большего времени появления блистеров) выход нейтронов упал на 5 ± 7 %.

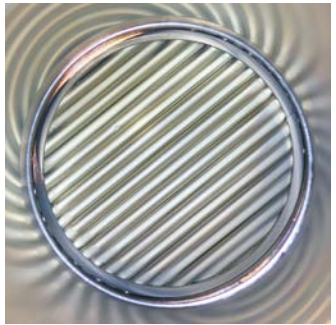


Зависимость выхода нейтронов от флюенса протонов (max = 200 флюенсов образования блистеров)

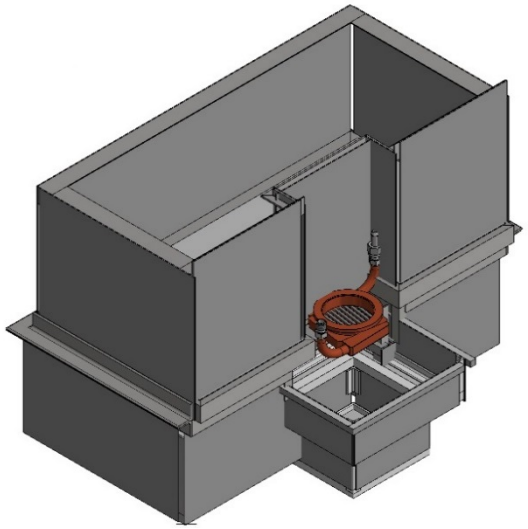
Литиевая мишень

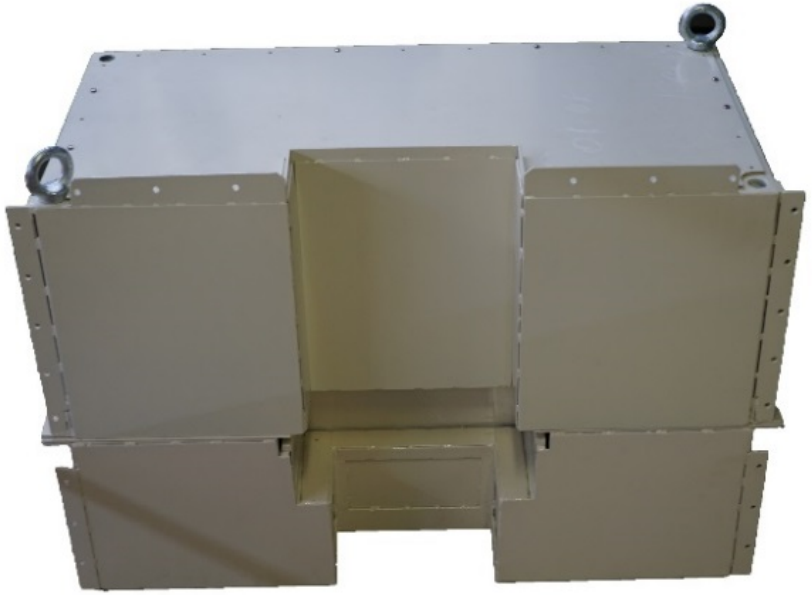


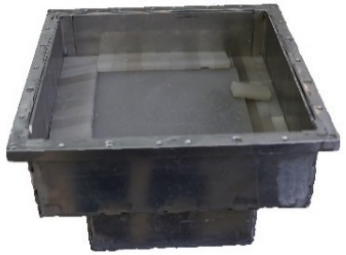




Система формирования пучка нейтронов

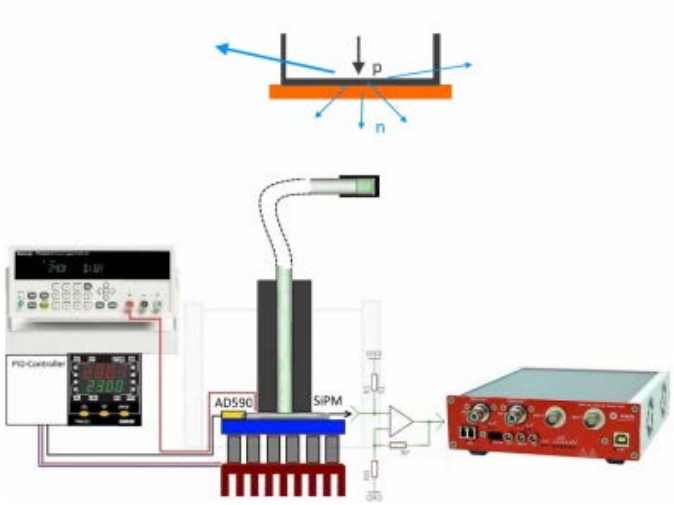


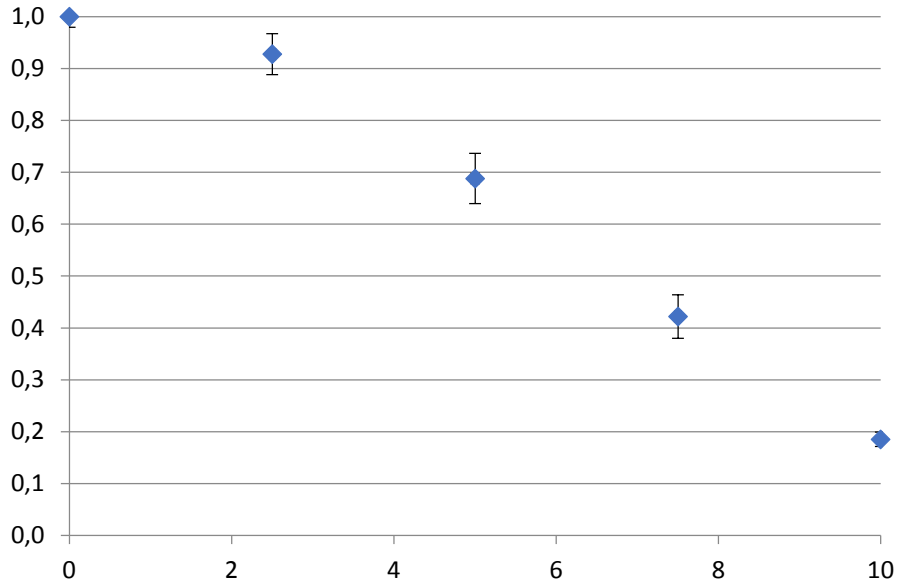




Дозиметрия

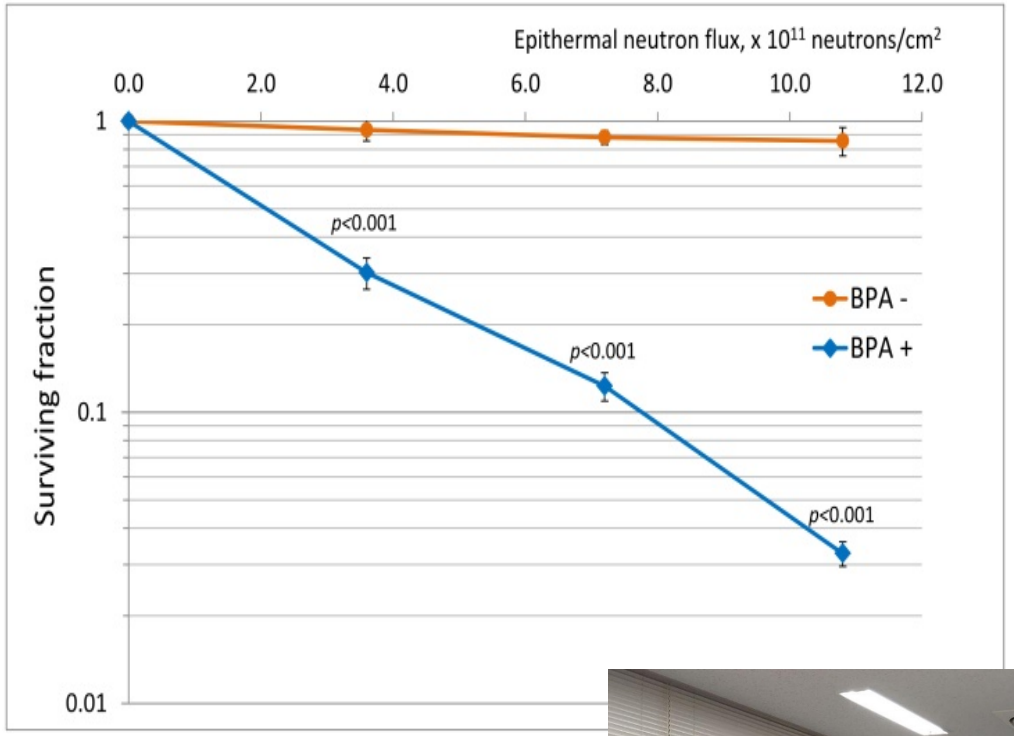
Разработан и применен малогабаритный детектор нейтронов с полистирольным литьевым сцинтиллятором с бором

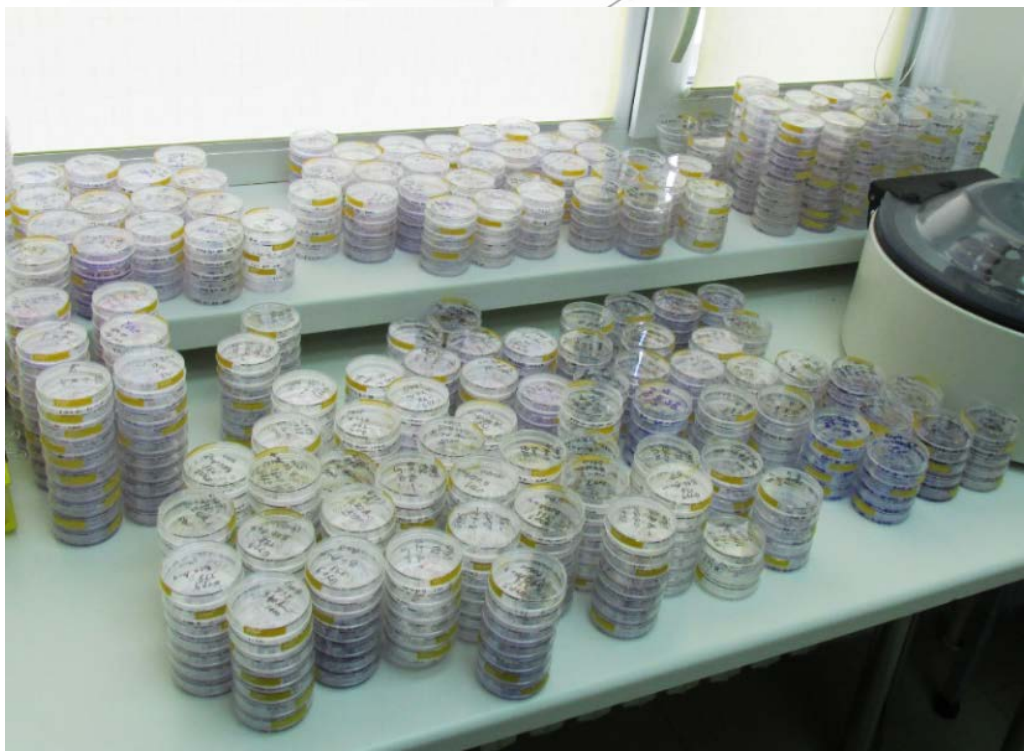




Клеточные культуры

чем больше бора, тем лучше гибнут клетки
чем больше доза, тем лучше гибнут клетки
Пучок нейтронов пригоден для БНЗТ

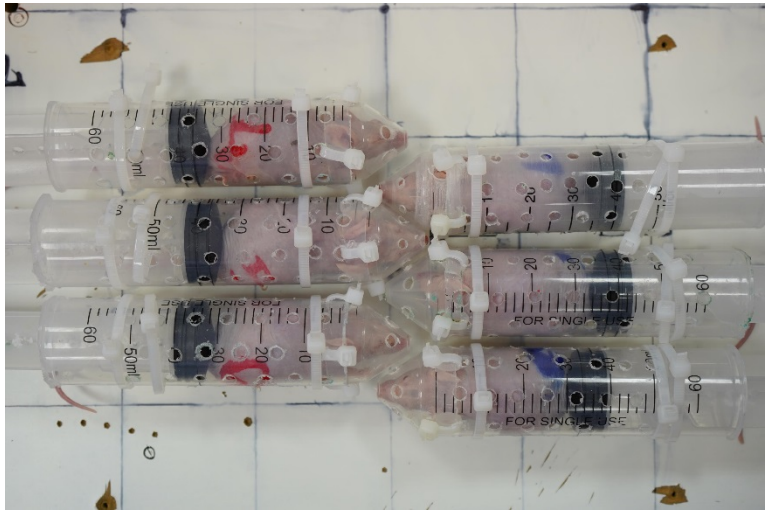




Лабораторные животные

Облучение мышей с привитой опухолью приводит к их излечению

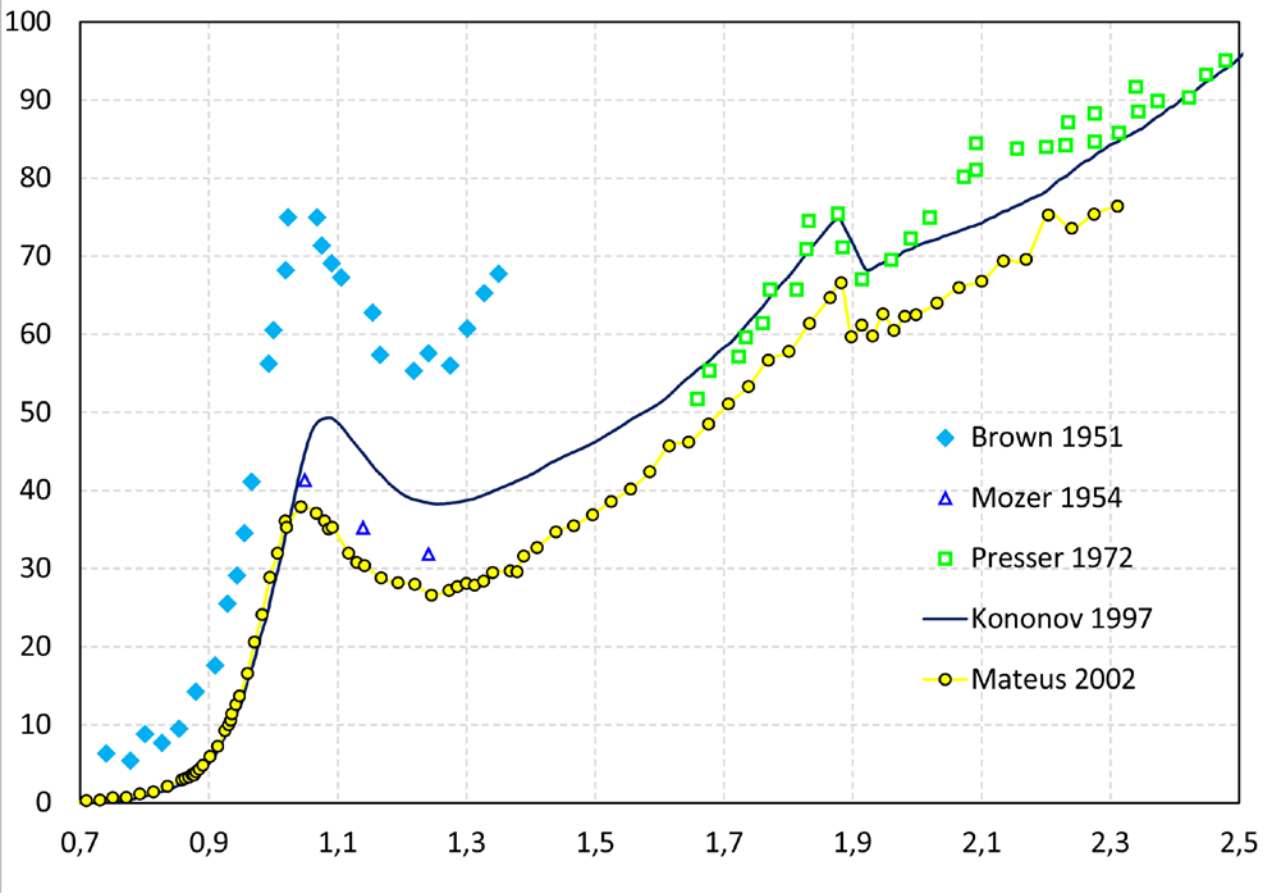
Пучок нейтронов пригоден для БНЗТ



Фундаментальные знания

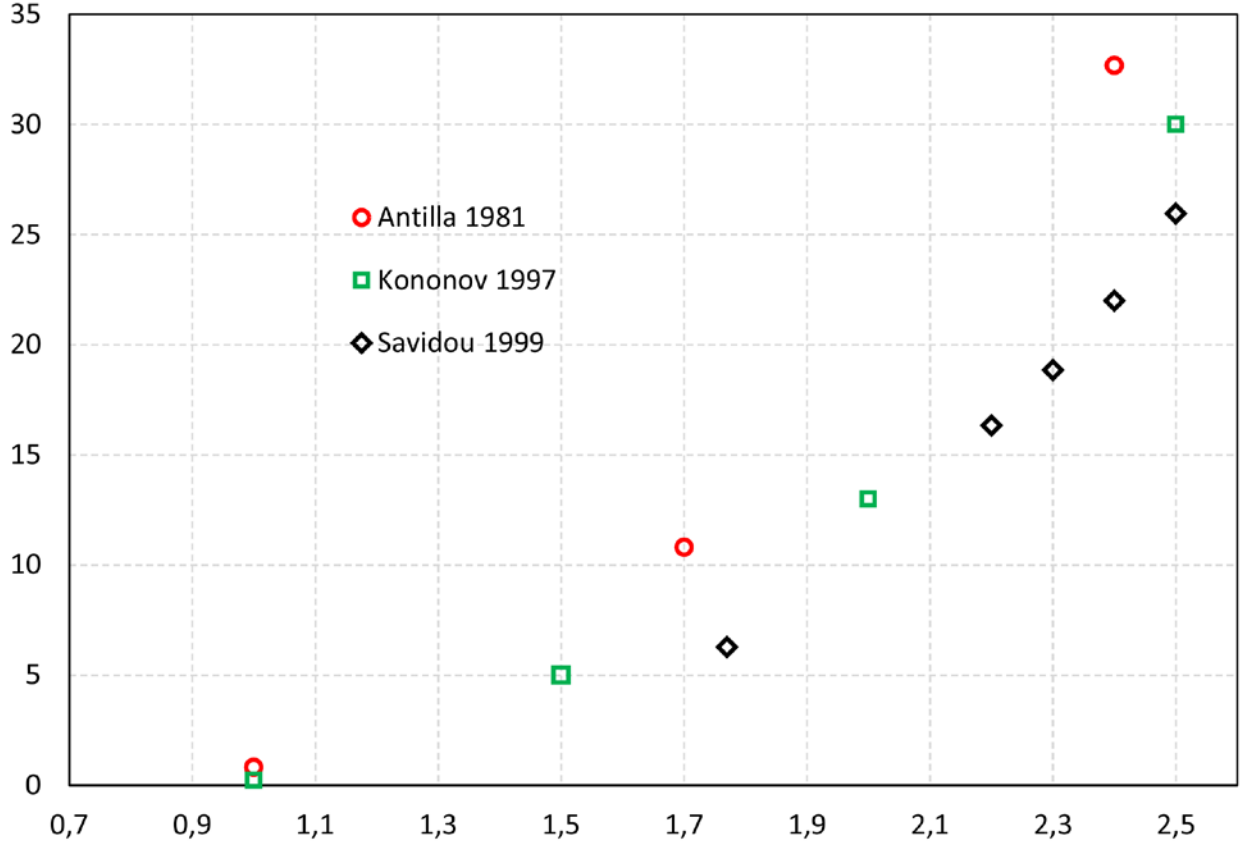
Сечение реакции $^{7}Li(p,p'\gamma)^{7}Li$

σ, мб



E, МэВ

Y, c^{-1}



E, МэВ

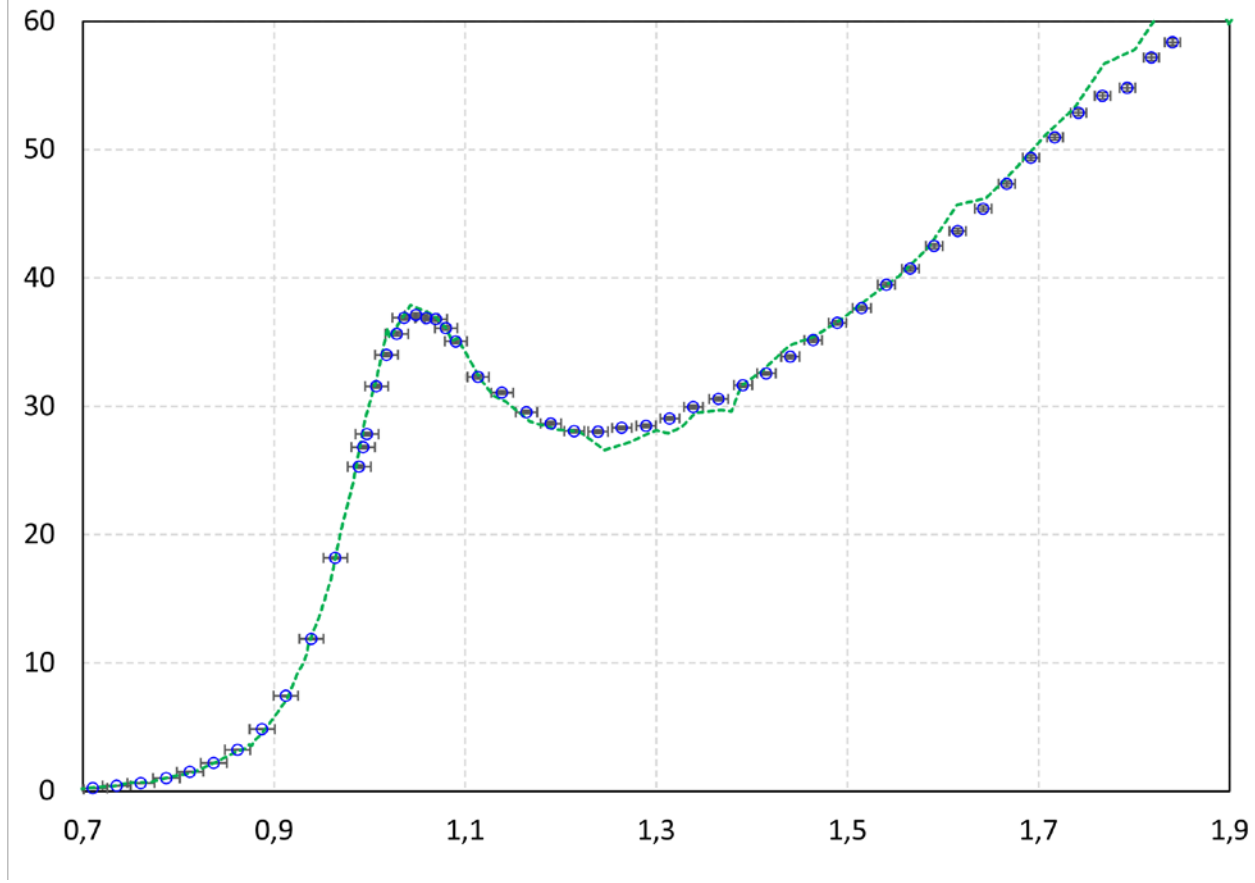
Фундаментальные знания

Сечение реакции $^{7}Li(p,p'\gamma)^{7}Li$

Фундаментальные знания

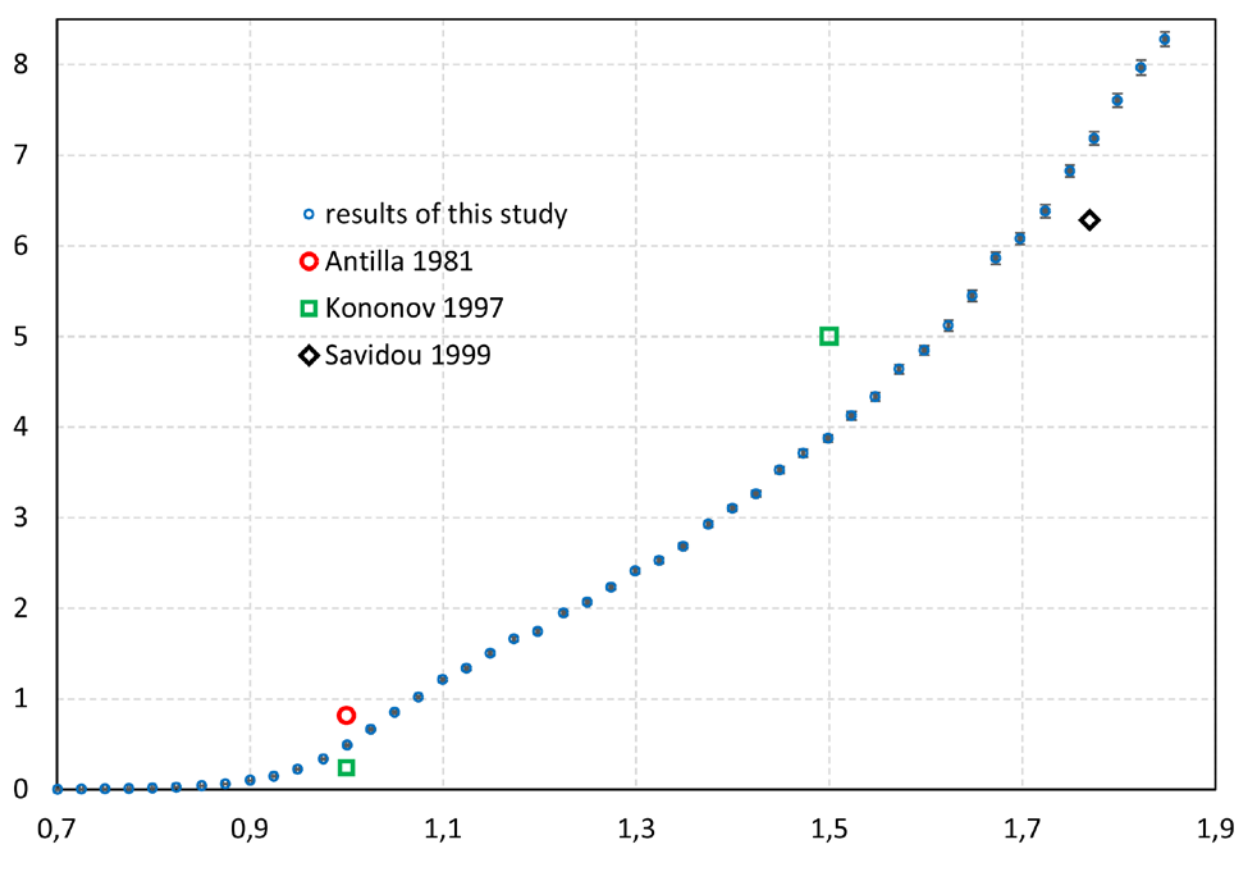
Сечение реакции $^{7}Li(p,p'\gamma)^{7}Li$

σ, мб



E, МэВ

Y, c^{-1}



E, МэВ

Другие приложения

- измерили содержание опасных примесей в образцах карбида бора, разработанных для ИТЭР
- заменив водород на дейтерий получили 2 МэВ 1,1 мА пучок дейтронов и осуществили генерацию быстрых нейтронов (5,7 МэВ) с выходом 1,4 10^{12} $с^{-1}$, равном предельно достижимому на генераторе НГ-12И, длительное время используемом для терапии быстрыми нейтронами
- планируем тестировать оптические кабеля и аппаратуру для работы БАК (ЦЕРН) в режиме высокой светимости
- Предложили новый метод визуализации бора (Sauerwein)

$$^{7}Li + d \rightarrow {}^{8}Be + n + 15.028\ MeV,$$
$$^{7}Li + d \rightarrow 2\ {}^{4}He + n + 15.122\ MeV$$

План работ на 2020

январь	- диагностика эффективности газовой обдирочной мишени (ПТЭ, № 4) сечение $^{7}Li(p,p'\gamma)^{7}Li$ (Annals of Nuclear Energy, EXFOR), люминесценция
февраль	- получили «идеальный» пучок нейтронов (для визуализации бора, Cells) измерили дозные поля с разработанным сцинтилляционным детектором 2-нед. облучение для Университета Цукубы, НГУ, ИХБиФМ, ИНЭОС, ИСПМ
март	- Ягеллонский университет (Краков, Польша) измерение состава пучка, визуализация бора, толщина лития, защитный слой
апрель	- спектр нейтронов (TAE Life Sciences, США)
май	- бериллиевая мишень (KIRAMS, Сеул, Южная Корея)
июнь	- тестирование оптики быстрыми нейтронами (ЦЕРН)
сентябрь	- визуализация бора (Университет Павия, Италия)
октябрь	- 2-я Всероссийская школа молодых ученых по БНЗТ
ноябрь	- 3-недельное облучение для внешних пользователей

Школы

Октябрь 2019 - 1-я Всероссийская конференция и школа молодых ученых по БНЗТ

1st Ru BNCT CONFERENCE

Октябрь 2020 - 2-я Всероссийская школа молодых ученых по БНЗТ

Июль 2021 - Young Member’s Boron Neutron Capture Therapy Meeting (yBNCT11)

Июль 2024 - 21 Международный конгресс по НЗТ (?)

БНЗТ в России

1 июня 2015, Цукуба - Сотрудничество с Университетом Цукубы → Tsukuba Plan

1 марта 2016, Нанкин - TAE Technology (США) + Neuboron (Китай) + ИЯФ СО РАН → Сямынь

С 2015 – проекты НГУ, ИЯФ СО РАН …. для России → 0

18-19 марта, Москва, Совещание по БНЗТ в Минздраве → 0

Заключение

БНЗТ – перспективная методика лечения злокачественных опухолей

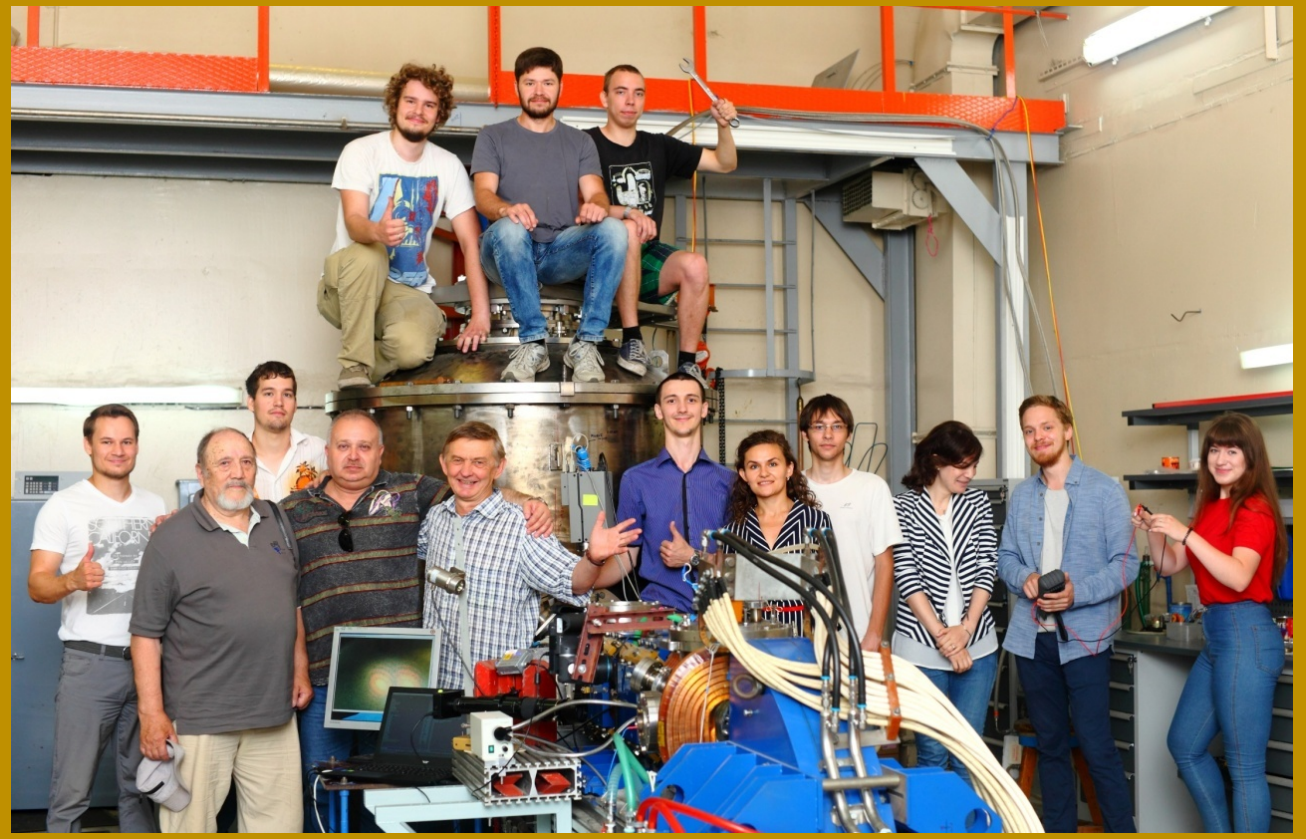
2020 – начинается эра лечения больных методикой БНЗТ в специализированных клиниках БНЗТ
(и мы в этом участвуем, но не в России)

В ИЯФ СО РАН предложен и создан ускорительный источник нейтронов для БНЗТ,
многими считаемый лучшим решением

Источник в ИЯФ СО РАН создан за счет 29 грантов и 6 контрактов.
Опубликовано 70 статей, получено 20 патентов

В ИЯФ СО РАН создана команда БНЗТ и функционирует источник нейтронов,
единственный в мире предоставляющий возможность проведения научных исследований
внешним организациям

Я не теряю надежды на внедрение БНЗТ в России в ближайшее время

БНЗТ идёт!

Спасибо за внимание!