

КОМПАКТНАЯ УСТАНОВКА ДЛЯ БОР-НЕЙТРОНОЗАХВАТНОЙ ТЕРАПИИ РАКА

д.ф.-м.н. Ю. И. Бельченко¹, чл.-корр. РАН Г. И. Димов¹, О. Е. Кононов², д.ф.-м.н. В. Н. Кононов², д.т.н. Н. К. Куксанов¹, к.т.н. Г. С. Крайнов¹, чл.-корр. РАМН Ю. С. Мардынский³, д.ф.-м.н. Р. А. Салимов¹, д.ф.-м.н. Г. И. Сильвестров¹, академик РАН А. Н. Скринский¹, к.т.н. Г. Г. Смирнов⁴, к.м.н. А. С. Сысоев³, к.ф.-м.н. С. Ю. Таскаев¹, к.т.н. В. В. Широков¹

¹Институт ядерной физики, пр. Лаврентьева 11, 630090 Новосибирск, Россия, taskaev@inp.nsk.su

²Физико-энергетический институт, пл. Бондаренко 1, 249020 Обнинск, Калужская обл., Россия

³Медицинский радиологический научный центр, ул. Королева 4, 249020 Обнинск, Калужская обл., Россия

⁴Институт технической физики, п.я. 245, 456770 Снежинск, Челябинская обл., Россия

Концепция нейтронозахватной терапии рака была предложена в 1936 году [1], спустя 4 года после открытия нейтрона. Её физический принцип прост и элегантен. Раствор, содержащий стабильный изотоп бора, вводится в кровь человека и через некоторое время бор сорбируется в клетках. Затем опухоль облучается потоком эпитепловых нейтронов. В результате поглощения нейтрона стабильным изотопом ^{10}B происходит ядерная реакция, и образующиеся энергетичные α -частица и ион ^7Li быстро тормозятся на длине размера клетки и выделяют энергию $\sim 2,3$ МэВ в пределах именно той клетки, которая содержала ядро бора, что приводит к её поражению. Т.о., если обеспечить более высокую концентрацию ^{10}B в раковой клетке по сравнению со здоровой, то бор-нейтронозахватная терапия позволит осуществить избирательное поражение клеток злокачественных опухолей.

В 1951 году было впервые продемонстрировано, что определенные соединения с бором позволяют получить более высокую концентрацию бора в клетках раковой опухоли по сравнению со здоровой клеткой. В течение 1950-х и в начале 1960-х гг. в Брукхевене и Массачусетсе на специально построенных медицинских реакторах были проведены первые клинические испытания. Эти испытания, к сожалению, не продемонстрировали терапевтическую эффективность данного метода и были прекращены. Причина, как выяснилось впоследствии, заключалась в низкой концентрации бора. Дело в том, что нейтроны также упруго рассеиваются и поглощаются ядрами азота и водорода. Поглощение приводит к ядерным реакциям $^{14}\text{N}(n,p)^{14}\text{C}$, $^1\text{H}(n,\gamma)^2\text{H}$ и появлению ядер отдачи и γ -квантов. Хотя сечения взаимодействия нейтронов с водородом и азотом на несколько порядков меньше сечения поглощения нейтрона изотопом ^{10}B , но водород и азот присутствуют в такой большой концентрации, что это дополнительное неизбирательное "фоновое" облучение протонами отдачи и γ -квантами вносило значительный вклад в поглощенную дозу.

Несмотря на неудачу, японский нейрохирург Хатанака, который участвовал в клинических испытаниях в Массачусетсе, вернувшись в Японию в 1968 году продолжил развитие этой методики. Он трепанировал череп, на открытом мозгу проводил хирургическую операцию, а затем облучал опухоль пучком очень медленных нейтронов с энергией ниже комнатной температуры. Такой методикой несколько групп в Японии на различных реакторах пролечили более 200 пациентов с очень обнадеживающими результатами.

Параллельно большой прогресс был достигнут в синтезировании содержащих изотоп ^{10}B фармпрепаратов. Получены препараты, которые создают концентрацию изотопа ^{10}B в опухолевой ткани до 40 мкг/г, что в 3,5 раза больше, чем в здоровой ткани. Такая концентрация позволяет сделать вклад фонового облучения приемлемо малым и действительно обеспечить возможность избирательного поражения раковой опухоли. Ведутся дальнейшие исследования по улучшению препаратов.

Все это привело к тому, что в 1994 году возобновилось лечение пациентов с глиобластомой мозга на реакторах в Брукхевене и Массачусетсе. В 1997 году клинические испытания начались в Голландии, в 1999 году — в Финляндии. Сейчас к этим работам подключились в Англии, Австралии, Аргентине, Италии, Германии, Швеции, в Обнинске. Очень обнадеживающие результаты получены также при терапии меланомы. В стадии изучения находится бор нейтронозахватная терапия рака полости рта, рака щитовидной железы и неонкологическое применение — лечение ревматического артрита.

Целесообразность развития технологии нейтрон-захватной терапии обусловлена тем, что она ориентирована на лечение таких видов злокачественных опухолей, которые практически не поддаются никаким другим методам, — глиобластомы мозга и метастазы меланомы. Так ежегодно примерно 1 человек из каждых 20000 поражаются глиобластомой мозга. Исход всегда фатальный и обычно наступает через полгода. Хирургия или традиционная радиотерапия не останавливает распространение опухоли по всему мозгу и позволяет разве что продлить жизнь на год. Прогресс бор нейтронозахватной терапии в клинических испытаниях на реакторах и потенциальная востребованность привели к интенсивному обсуждению вопроса разработки и создания нейтронного источника на основе компактного и недорогого ускорителя, которым можно было бы оснастить практически каждую онкологическую клинику.

Предлагаемый комплекс

Предлагается основанный на ускорителе источник нейтронов для проведения нейтронозахватной терапии в условиях онкологической клиники. Суть предложения состоит в следующем [2]. Пучок отрицательных ионов водорода инжектируется в электростатический ускоритель-тандем с вакуумной изоляцией и после перезарядки отрицательного иона водорода в протон в перезарядной мишени на выходе из тандема формируется протонный пучок, ускоренный до удвоенного напряжения высоковольтного электрода. При сбросе протонного пучка на литиевую мишень в результате пороговой реакции ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$ генерируется поток нейтронов.

В обычно рассматриваемом режиме работы при энергии протонов 2,5 МэВ образующиеся нейтроны имеют широкий спектр энергий с максимумом при 790 кэВ. Пригодный для бор нейтронозахватной терапии нейтронный пучок формируется с помощью замедлителей, коллиматоров и отражателей. Пациент обычно размещается на расстоянии не менее 1 метра от мишени после защиты.

Наиболее привлекательный режим генерации нейтронов реализуется при энергии протонов 1,9 МэВ, что на 20 кэВ выше порога реакции. В этом случае рожденные нейтроны имеют необходимую для БНЗТ низкую энергию ~30 кэВ, направлены вперед и могут быть прямо использованы для терапии. Из-за очень быстрого роста сечения вблизи порога, что является особенностью этой реакции, и из-за ярко выраженной направленности вперед поток вперед прямоиспользуемых тепловых нейтронов всего на порядок меньше потока нейтронов вперед, рожденных при энергии протонов 2,5 МэВ и имеющих широкий спектр энергий. Возможность размещения пациента на расстоянии 10 см от мишени значительно повышает плотность потока нейтронов или снижает требование на ток. Для использования в клинике требуется протонный пучок током в десятки миллиампер.

В 1998 году предложение было рассмотрено на Президиуме Академии Медицинских Наук, поддержано, включено в межведомственную программу "Создание прогрессивных методов лечения больных злокачественными новообразованиями с использованием нейтронной и нейтрон-захватной лучевой терапии на базе реакторов и ускорителей" и рекомендовано к финансированию.

Осенью 1999 года предложение было одобрено Советом Управляющих Международного Научно-Технического Центра и принято к финансированию. Целью проекта является разработка концептуального проекта основанного на ускорителе источника нейтронов для нейтронозахватной терапии и терапии быстрыми нейтронами в условиях онкологической клиники, пригодного для коммерческого использования.

Текущее состояние

На имеющемся стенде на макете поверхностно-плазменного источника отрицательных ионов с пеннинговской геометрией электродов получен стационарный пучок ионов H^- током 5 мА с требуемым эмиттансом [3]. Параллельно разрабатывается тандемный поверхностно-плазменный источник ионов H^- . Закончена разработка рабочих чертежей генератора плазмы с мультипольными магнитными стенками.

Проводится численное моделирование транспортировки пучка отрицательных ионов водорода H^- от источника до перезарядной мишени в электрических и магнитных полях с учетом теплового разброса поперечных скоростей ионов, неоднородного распределения плотности тока и влияния пространственного заряда с целью создания оптимального оптического тракта, минимально чувствительного к степени компенсации пространственного заряда и обеспечивающего проводку пучка с минимальными потерями. Определено, что транспортировка может быть обеспечена как электростатическими тормозящими линзами так и магнитными. Численно проведен пучок через сильную линзу на входе в тандем. Также предложен "мягкий" ввод в тандем, реализуемый более плавным нарастанием напряженности электрического с пирсовской геометрией электродов.

Подробно рассмотрены различные варианты перезарядной мишени [4]. Определены следующие мишени, пригодные для использования и реализации:

1. Аргоновая газовая мишень с внешней откачкой. Эта мишень привлекательна отсутствием эффектов диссоциации, но требует обеспечить проводку пучка диаметром менее 10 мм на длине более 400 мм.
2. Аргоновая газовая мишень с дифференциальной откачкой турбомолекулярным насосом внутри высоковольтного электрода и с рециркуляцией. Позволяет ослабить требование на проводку пучка и улучшить газовые условия.
3. Мишень с криогенной откачкой азотной ловушкой внутри высоковольтного электрода. Также позволяет ослабить требование на проводку пучка, но ее использование сопровождается эффектами, требующими экспериментальной проверки.

На модернизированном имеющемся 1 МэВ ускорителе-тандеме ведутся эксперименты по изучению высоковольтной прочности вакуумных зазоров с электродами большой площади. Результаты первых экспериментов показали, что пробои вакуумных промежутков наступают при напряженности электрического поля выше 40 кВ/см, идут с частотой, например при 70 кВ/см, раз в час и, что наиболее важно, выделяющаяся в результате пробоя запасенная энергия 10 Дж не приводит к детренировке 4,5 см вакуумного промежутка.

Планируется проведение экспериментов с запасенной энергией 20 Дж, эксперименты по инъекции импульсного пучка Н⁺ и эксперименты с перезарядной мишенью.

Началось проектирование 2,5 МэВ ускорителя-тандема и его изготовление [5]. Определены габариты ускорителя. Напряженность электрического поля в ускоряющем зазоре составляет 32 кВ/см. Энергия, запасенная в отдельных вакуумных зазорах, менее 20 Дж. Определено, что при пробое источника высокого напряжения по полному напряжению или при пробое одного из вакуумных промежутков перенапряжения на остальных зазорах и изоляторах вполне допустимы. Поэтому устанавливать компенсирующий емкостный делитель из высоковольтных конденсаторов, отличающиеся низкой надежностью, нет необходимости, что существенно повышает надежность тандема. Сконструирован проходной изолятор и начато его изготовление. Найдено решение подачи жидкого азота в высоковольтный электрод для криогенной ловушки. Найдено решение съема до 5 кВт тепловой мощности из высоковольтного электрода. Изготовлены стеклянные изоляторы и электроды вакуумной части проходного изолятора. Для сооружения ускорителя выделен 3-х уровневый защищенный зал с необходимой инфраструктурой и подсобными помещениями. Начат монтаж секционированного выпрямителя — источника напряжения 1,25 МВ.

Изготовлен первый образец нейтронообразующей мишени с жидкометаллическим охлаждением [6]. Мишень представляет собой стальной диск диаметром 5 см с каналами интенсивного охлаждения жидкометаллическим теплоносителем, с приваренной диффузионной сваркой молибденовой фольгой, на которую наносится слой лития толщиной несколько микрон. Изготовлен теплообменник с водяным охлаждением, рассчитанный на отвод мощности в несколько десятков киловатт, и насос для прокачки жидкометаллического теплоносителя. Создана вакуумная установка для отработки технологии напыления лития. Проведены первые эксперименты по напылению литиевого слоя на керамическую пластинку.

Другой вариант нейтронообразующей мишени для работы с пучком протонов энергией 2,5 МэВ — струйная литиевая мишень на толщине которой протоны сбрасывают энергию с 2,5 МэВ до порога, 1,88 МэВ. Далее пучок сканируется по большой поверхности поглотителя с простой системой водяного охлаждения. Для терапии используется «ортогональные» нейтронные пучки с более мягким спектром, чем пучки вперед. Создан вакуумный стенд для исследования формирования литиевых струй. Изготовлено устройство с соплом шириной 15 мм и толщиной 100 мкм. Проведено исследование формирования водяных струй со скоростью вытекания из сопла до 15 м/с. Основная проблема состоит во взаимодействии тонкой струи с мощным протонным пучком.

Ведутся расчеты пространственно-энергетического распределения нейтронов источника и сопутствующего γ , пространственного распределения поглощенной дозы и оптимизация физической защиты.

В Обнинске приступили к исследованиям по накоплению введенного бора и к облучению под пучком.

Заключение

В настоящее время в рамках реализации проекта основанного на ускорителе источника нейтронов для БНЗТ ведутся работы по источнику отрицательных ионов водорода, по оптимизации тракта, по перезарядной мишени, по ускорителю-тандему, по нейтронообразующей мишени. Предполагается, что к середине 2002 года будет представлен концептуальный проект оптимального источника нейтронов для БНЗТ и создан ускоритель-тандем на полное напряжение. Предполагается продолжение работ по созданию источника нейтронов на основе созданного ускорителя.

- [1] G. L. Locher, Biological Effects and Therapeutic Possibilities of Neutrons, Am. J. Roentgenol. Radium Ther. **36** (1936) 1.
- [2] V. Bayanov et al. Accelerator based neutron source for the neutron-capture and fast neutron therapy at hospital. Nucl. Inst. And Meth. In Phys. Res. A **413/2-3** (1998) 397-426.
- [3] Ю. И. Бельченко, Е. В. Григорьев. Прототип стационарного источника отрицательных ионов водорода для применения в медицине. Тезисы докладов XXVIII Звенигородской конференции по физике плазмы и УТС. Звенигород, 19-23 февраля 2001, 167.
- [4] Г. Е. Деревянкин и др. Перезарядная мишень 40 мА 2 МэВ ускорителя-тандема. Препринт ИЯФ 2001-23. Новосибирск. 2001.
- [5] V. Bayanov *et al*, High-current electrostatic accelerator-tandem for the neutron therapy facility. Proc. 9th Intern. Symp. on Neutron Capture Therapy for Cancer, October 2-6, 2000, Osaka, Japan, p. 251.
- [6] V. Belov et al, Neutron producing target for neutron capture therapy. Proc. 9th Intern. Symp. on Neutron Capture Therapy for Cancer, October 2-6, 2000, Osaka, Japan, p. 253.