Záchytová neutronová terapie



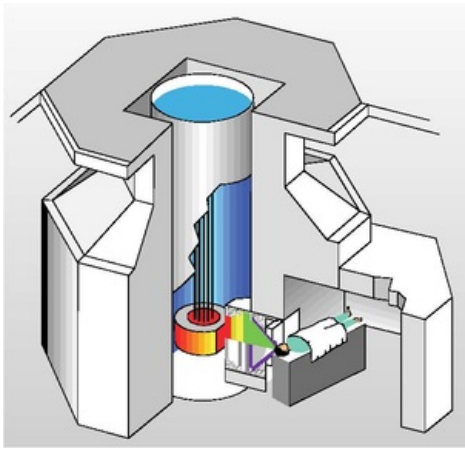
Samostatná práce

Tento článek je editován studenty 2. LF UK v rámci plnění jejich studijních povinností (seminární práce – vypracování zkouškových otázek z biofyziky). Ostatní uživatele prosíme, nezasahujte výrazněji do jeho tvorby až do doby, než bude práce odevzdána (s výjimkou malých editací – opravy překlepů, pomoci s formátováním apod.). Máte-li nějaké náměty či připomínky, uveďte je prosím v diskusi (https://www.wikiskripta.eu/w/Diskuse:Z%C3%A1chytov%C3%A1_neutronov%C3%A1_terapie). V případě potřeby kontaktujte autory stránky – naleznete je v historii (https://www.wikiskripta.eu/index.php?title=Z%C3%A1chytov%C3%A1_neutronov%C3%A1_terapie&action=history).

Stránka byla naposledy aktualizována v pátek 11. 12. 2020 v 15.57.

Záchytná neutronová terapie neboli **NCT** (neutron capture therapy) je neinvazivní terapeutická metoda, určená k léčbě lokálních invazivních maligních nádorů, jako jsou primární nádory mozku (gliomy) a přetrvávající karcinomy krku a hlavy. Jedná se o experimentální formu radioterapie, při níž tok neutronů integruje s molekulami boru, který byl pacientovi předem podán formou sloučeniny obsahující bor 10. V tomto případě se jedná o *borovou záchytnou neutronovou terapii (BNCT)*.

Úvod



BNCT-kaaviokuva

Tato metoda je založena na skutečnosti, že alfa částice i těžší jádra předají svou kinetickou energii tkáni během velmi krátké dráhy a velmi účinně ničí rakovinné buňky. Alfa částice získáme rozpadem jádra boru. Pomocí vhodné sloučeniny je pacientovi bor dopraven do nádoru, poté je tento nádor ozářen neutronovým svazkem vyvedeným z reaktoru a pomocí reakcí neutronů s borem se buňky nádoru ničí.

NCT v praxi

Využití záchytné neutronové terapie je teprve v experimentálním stadiu a zatím ještě nelze odhadnout, kdy se metoda přemění z experimentální na standardní klinickou. V Japonsku proběhlo několik stovek ozařování s docela slibnými výsledky. Problémem je dostat zdroj částic alfa na místo uvnitř organismu. Jednou z možností je dopravení neradioaktivního jádra boru 10 do nádoru. Česká Republika je pátou zemí na světě, která klinicky zkouší NCT, a to v Ústavu jaderného výzkumu a.s. v Řeži s využitím reaktoru LVR-15. První ozařování proběhlo v roce 2000, ale zatím se zde takto léčilo jen málo pacientů.

Historie

Poté co byl v roce 1932 Sirem Jamesem Chadwickem objeven neutron, práce H. J. Taylora z roku 1935 ukázala schopnost boru 10 zachytit tepelné neutrony. Excitované jádro izotopu bor 11 se štěpí na lithium 7 a alfa částice (jádro helia 4). Potenciál tohoto objevu v medicíně si uvědomil v roce 1936 G. L. Locher, vědec Franklinova Institutu v Pensylvánii, který navrhl možnost využít záchyt neutronů v léčbě nádorů. Léčba nádorů musí probíhat jako binární systém. Každá ze dvou komponent je pro buňky samostatně relativně neškodná, zatímco společné působení obou komponent by bylo pro buňky letální. Poprvé navrhl tuto techniku pro léčbu maligních mozkových nádorů v roce 1951 W. H. Sweet a zkušební terapie proti gliomům pomocí boraxu jako borového činidla byl zaznamenán poprvé ve spolupráci mezi Brookhaven National Laboratory a Massachusetts General Hospital v roce 1954. Vývoj záchytné neutronové terapie dále pokračoval výzkumem dalších radioizotopů (např. uran 235). Dodnes se však používá pouze bor 10.

Základní princip

Nejprve je pacientovi nitrožilně podán bor 10, který je chemicky upraven tak, aby se preferenčně vázal na nádorové buňky nebo se hromadil ve tkáni nádoru. V klinických studiích se nyní využívají dvě borová činidla. BPA (boronophenylalanin - $C_9H_{12}BNO_4$, Spojené státy a Evropa) a BSH (Sodium borocaptate - $Na_2B_{12}H_{11}SH$, hlavně Japonsko). Neutrony se v klinických studiích získávají v jaderném reaktoru, ale může být použit i částicový urychlovač, kdy se atomy lithia či berylia bombardují urychlenými protony.

Neutrony procházejí moderátorem, který ohraničí energetické spektrum neutronů tak, aby byly použitelné k NCT. Před vlastním ozařováním pacienta je neutronový paprsek ohraničen kolimátorem. Během průchodu tkáněmi pacienta jsou neutrony dále zpomalovány kolizemi s ostatními částicemi a stávají se tak nízkoenergetickými tepelnými neutrony. Ty reagují s jádry boru 10, složí se do excitovaného jádra izotopu bor 11, které se rychle

rozpadá na lithium 7 a na Alfa částice. Alfa částice a ionty lithia působí ionizačně jen v bezprostřední blízkosti reakce, s rozsahem přibližně 5-9 mikrometrů (zhruba o průměru jedné buňky). Jejich letalita je tak omezena na buňky obsahující bor. Radioaktivně je tedy poškozeno jen blízké okolí a je šetřena zdravá tkáň. Úspěch BNCT závisí na selektivním dodání dostatečného množství boru 10 do nádoru s pouze malým množstvím lokalizovaným v okolních zdravých tkáních. Tak mohou být zdravé tkáně, v případě, že neobsahují bor 10, ušetřeny reakcí jaderného záchytu a štěpení. Po podání BPA nebo BSH intravenózní infuzí je místo nádoru ozářeno neutrony ze zdroje, kterým je speciálně upravený jaderný reaktor. Až do roku 1994 se používaly nízkoenergetické (<0,5 eV) tepelné neutronové paprsky. Používaly se především v Japonsku. Ale vzhledem k tomu, že mají omezenou hloubku pronikání do tkání, začaly se používat kvůli vyšší energii (> 5eV <10 keV) epitermalní neutronové svazky (mají energii mezi tepelnými a rychlými neutrony), které mají větší hloubku průniku. Byly použity v klinických studiích ve Spojených státech, Evropě a později i v Japonsku. Teoreticky je BNCT vysoce selektivní typ radiační terapie, která se zaměřuje na nádor na buněčné úrovni, aniž by došlo k poškození sousedních zdravých buněk a tkání zářením. Nicméně účinnost BNCT je závislá na relativně homogenním rozložení boru 10 v nádoru, a to je jedním z hlavních úskalí úspěchu této metody.

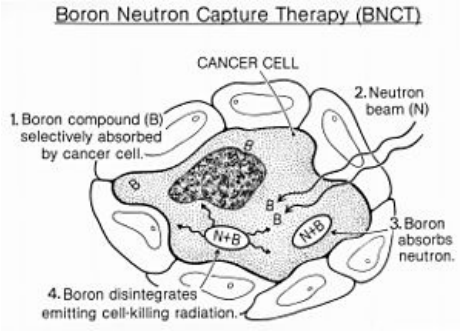


Massachusetská všeobecná nemocnice - místo první zkušební terapie proti gliomům pomocí boraxu

Přínosy pro Radiologii

Dávky radiace, kterým jsou vystavené jak tumory, tak zdravé tkanivo během BNCT, pocházejí z emise energie třech typů přímo ionizující radiace, které se líší v lineárním přenose energie (míra ztráty energie během dráhy letu ionizované částice) - LET (z angl. linear energy transfer). Tyto typy jsou:

- Gama louče s nízkým LET, vycházející primárně ze zachytávání termálních neutronů vodíkovými atomy zdravého tkaniva - [1H(n,γ)2H]
- Protony s vysokým LET, tvořené rozptylem rychlých neutronů a zachytáváním termálních neutronů atomy dusíku - [14N(n,p)14C]
- Těžké, nabité alfa částice (jádra 4He) s vysokým LET a líthium-7 iony, vyzářené jako produkty reakce při zachytávání termálních neutronů a štěpných reakcích s 10B - [10B(n,α)7Li]



Boron neutron capture therapy (bnct) illustration

Základem terapeutické BNCT je skutečnost, že nádor obsahuje vyšší koncentraci 10B, proto absorbuje vyšší dávku radiace jako okolité zdravé tkanivo.

Borová Činidla

Vývoj borových činidel začal přibližně před 50 lety a dodnes je to velmi namáhavá úloha s vysokou prioritou. Množství borových farmaceutik využívajících bor-10 byli již vytvořené na potenciální použití při BNCT. Nejdůležitější předpoklady pro úspěšná borová činidla jsou:

- Nízká toxicita pro lidský organizmus
- Nízký příjem látky zdravým tkanivem a naopak vysoký příjem látky nádorovým tkanivem. Jinými slovy - vysoký poměr příjmu nádor:mozek a nádor:krev (> 3:1)
- Velmi rychlé vyloučení látky z krve a zdravých tkaniv a naopak její schopnost zůstat v nádorovém tkanivu během BNTC

V současnosti neexistuje borové činidlo, které by plnilo všechna tato kritéria. Na základě vývoje nových chemických syntetických technik a zvyšujících se vědomostí biologických a biochemických potřeb pro vytvoření efektivního borového činidla, v současnosti vzniká mnoho nadějných činidel jako je například gadolium.

Gadolinium jako nové záchytné činidlo v NCT (Gd NCT)

Zájem je také o možnost využití gadolinia-157 (Gd 157) jako záchytného činidla pro NCT z následujících důvodů:

- Především jde o jeho velmi velkou plochu průřezu zachycení neutronů.
- Za druhé, sloučeniny gadolinia, jako je například Gd-DTPA (gadopentetate dimeglumin) se běžně používají jako kontrastní činidla pro zobrazování nádorů mozku magnetickou rezonancí (MRI). Prokázaly schopnost vychytávání mozkových nádorových buněk v tkáňové kultuře (in vitro).

Ačkoli gama paprsky mají v porovnání s ostatními typy záření dlouhé dráhy, řádově větších hloubek průniku, jiné produkty gama záření (Augerovy elektrony v případě vnitřní konverze) mají dráhu dlouhou přibližně jednoho průměru buňky a mohou způsobit poškození DNA. Z tohoto důvodu by byla tato metoda velmi výhodná v případě, že by Gd 157 bylo umístěno uvnitř buněčného jádra, aby byla poškozena DNA. Nicméně možnost začlenění gadolinia do biologicky aktivních molekul je velmi omezená a bylo studováno jen málo potenciálních gadoliniových činidel pro Gd NCT. Studie gadolinia v buňkách můžeme porovnat s relativně velkým počtem sloučenin obsahujících bor, které byly syntetizovány a vyhodnoceny na základě pokusů v laboratoři (in vitro) a na pokusných zvířatech (in

vivo). Přestože in vitro byla prokázána aktivita pomocí Gd-obsahujícího kontrastní látky pro MRI jako činidla Gd, existuje jen velmi málo studií, které prokazují účinnost Gd NCT na modelech nádorů u experimentálních zvířat. Metoda Gd NCT doposud nikdy nebyla použita klinicky (tj u lidí).

Zdroje neutronů

Jaderné reaktory

Nyní jsou jako zdroje pro NCT upřednostňovány jaderné reaktory. Reaktory vyzařující neutrony jsou klasifikovány podle jejich energie na tepelné (En <0.5 eV), epitermální (0,5 eV <En <10 keV), nebo rychlé (En> 10 keV). Tepelné neutrony jsou nejdůležitější pro BNCT, protože obvykle zahájí záchytnou reakci. Nicméně kvůli jejich omezené hloubce průniku jsou pro klinické terapie upřednostňovány epitermální neutrony, protože lépe pronikají tkání.

Urychlovače (Akcelerátory)

Akcelerátory na bázi neutronového zdroje (ABNS) mohou být také použity pro výrobu epitermálních neutronů a jsou vyvíjeny v řadě zemí.

Co je potřeba zlepšit aneb problémy NCT

1. Je třeba vyvinout více borových činidel selektujících nádor pro BNCT. Podobný problém je i u Gd-NCT.
2. Lépe odhadnout radiační zátěž vyvinutou na nádor a zdravé tkáně.
3. Hodnocení nově vybudovaných urychlovačů na bázi neutronových zdrojů jako alternativu k jaderným reaktorům.

[zdroj?]

Odkazy

Související články

- Neutron
- Maligní nádory
- Radioterapie
- Gliomy mozku
- Karcinom
- Gama nůž

Externí odkazy

Záchytná neutronová terapie (česká wikipedie) (https://cs.wikipedia.org/wiki/Z%C3%A1chytn%C3%A1_neutronov%C3%A1_terapie%7C) Záchytová neutronová terapie (článek časopisu Vesmír) (https://vesmir.cz/cz/casopis/archiv-casopisu/2005/cislo-3/borova-neutronova-zachytova-terapie-dnes.html%7C)