

Terapia borowo-neutronowa jako alternatywna metoda leczenia nowotworów

*Sabina Rachwalska
Katarzyna Radwan*

Metody leczenia nowotworów

Leczenie onkologiczne w świecie medycyny i nauki jest tematem nieustannie aktualnym. Samych metod zwalczania nowotworów jest niemal tyle, ile typów guzów. Najczęściej w praktyce klinicznej korzysta się z terapii kombinowanej – łączącej kilka spośród sposobów leczenia, tak aby zoptymalizować szanse pacjenta na powrót do zdrowia. Warto wspomnieć o kilku bazowych metodach:

- Operacje chirurgiczne polegające na mechanicznym wycięciu obszaru guza – samego nowotworu lub, w radykalnym przypadku, także obszaru tkanek zdrowych otaczających patologię. Stosowane są one w wypadku miejscowego leczenia i są najbardziej skuteczne dla nowotworów we wczesnym stadium rozwoju. Nie nadają się natomiast do leczenia nowotworów rozsianych [1].
- Chemioterapia, która opiera się na wprowadzeniu do organizmu związków chemicznych (w postaci leków cytostatycznych), mających na celu wywołanie apoptozy (śmierci) komórki poprzez zaburzenie jej podziałów. Chemioterapia jest ukierunkowana na zniszczenie szybko dzielących się komórek, czym charakteryzują się właśnie komórki nowotworowe. Jednakże metoda ta może być niebezpieczna dla komórek zdrowych, które także ulegają wielu podziałom. Takimi komórkami są np.: komórki szpiku kostnego, włosów czy układu pokarmowego. Ich zniszczenie powoduje często bardzo groźne skutki uboczne [1].
- Radioterapia promieniowaniem jonizującym – jest to szeroki zbiór metod, wykorzystujący promieniowanie jonizujące do usunięcia nowotworów trudnych do wyleczenia operacyjnie. W radioterapii wykorzystuje się: promieniowanie γ , promieniowanie rentgenowskie, cząstki α , elektrony, protony i neutrony. Radioterapię możemy podzielić na teleradioterapię, która polega na ekspozycji pacjentów na promieniowanie pochodzące z zewnętrznych źródeł oraz na brachyterapię, polegającą na dostarczeniu źródła promieniowania w pobliżu lub do objętości nowotworu [1].

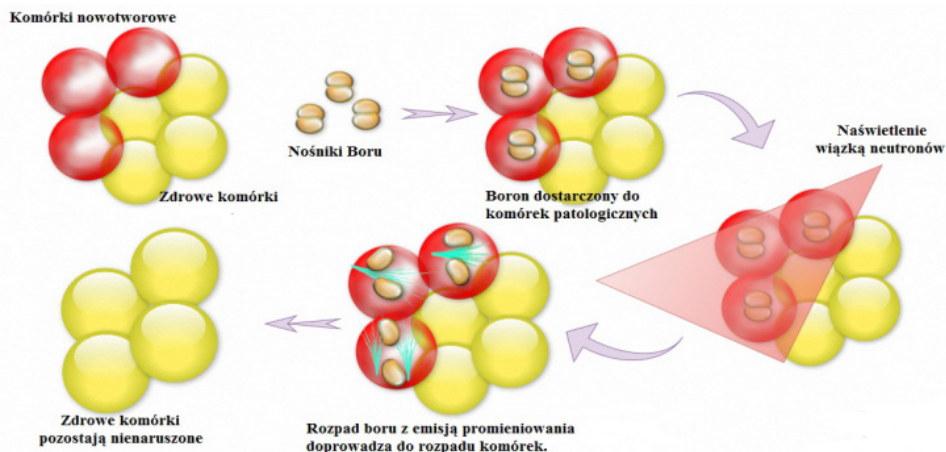
Terapia borowo-neutronowa

Patrząc na systematykę guzów nowotworowych, dostrzec można, iż każda z metod radioterapii staje się optymalna dla innego typu lub lokalizacji patologii. Promieniowanie γ i X dla guzów powierzchniowych, protony dla precyzyjnie zlokalizowanych np. nowotworów gałki ocznej, neutrony natomiast dla nowotworów

mózgu i guzów rozsianych. Jedynie mając możliwość wykorzystania wszystkich spośród powyższych metod, można wielopłaszczyznowo i wydajnie prowadzić leczenie onkologiczne.

Terapia borowo-neutronowa (BNCT), wykorzystywana jest do leczenia nowotworów złośliwych, rozsianych oraz trudnych do usunięcia operacyjnie. Jest wyjątkowa pod względem bezpieczeństwa – ryzyko zniszczenia komórek zdrowych zlokalizowanych w pobliżu guza jest niskie.

Jak już w poprzednim artykule zostało wspomniane, co również przedstawia rys.1, terapia ta polega na iniekcji stabilnego izotopu za pomocą selektywnego nośnika do komórek nowotworowych w ciele pacjenta. Obecnie używany jest w tym celu izotop boru (^{10}B). Gdy pacjent zostaje wystawiony na działanie wiązki neutronów epitermicznych, może nastąpić zjawisko wychwytu neutronu przez jądro izotopu boru. W wyniku tego procesu powstaje metastabilne jądro ^{11}B , które niemal natychmiast rozpada się z emisją jądra Litu (^7Li) oraz cząstki α i kwantu γ o energii 0,48 MeV. Rozpad ten powoduje zniszczenie komórki nowotworowej.



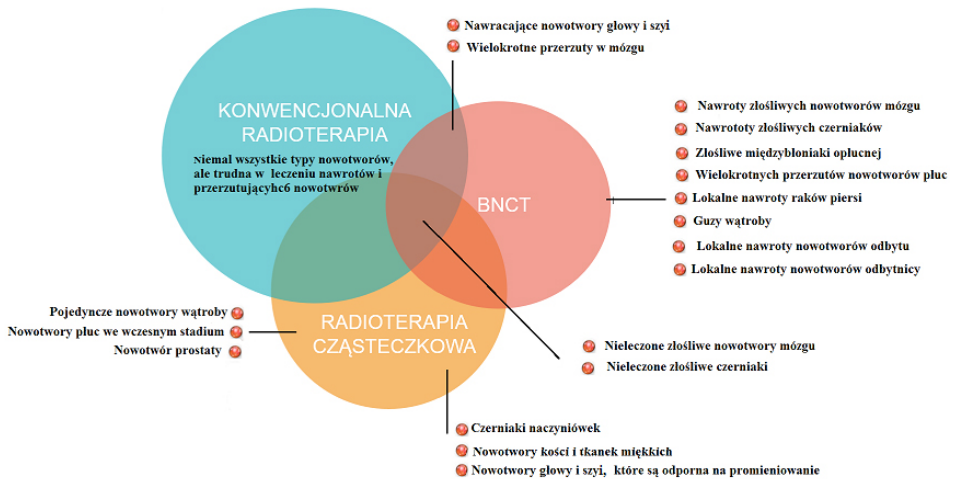
Rys. 1. Schematyczny przebieg terapii borowo-neutronowej na poziomie komórkowym (na podstawie [2])

W trakcie terapii ekspozycji na promieniowanie zostają poddane nie tylko komórki nowotworowe, ale także zdrowe. Większa kumulacja izotopu boru w komórkach nowotworowych zapewnia dostarczenie większej dawki promieniowania do komórek patologicznych niż do prawidłowych. Mimo to pojawia się nieunikniona dawka tła, nawet przy wiązce neutronów o energii idealnie epitermicznej. Poszukiwania nośników boru, coraz to precyzyjniej wiążących się wybiórczo do komórek nowotworowych, zapewniają zmniejszanie dawki tła działającej na narządy zdrowe [3].

Zalecenia do terapii

BNCT znakomicie sprawdza się w leczeniu nowotworów rozlegle rozsianych, trudnych do usunięcia chirurgicznie. Używa się jej najczęściej w terapii przeciw-

ko glejakom wielopostaciowym, które są odporne na inne rodzaje terapii: chemioterapię, radioterapię, immunoterapię i terapię genową. Zalecenia do BNCT na tle innych radioterapii prezentuje rys. 2. Glejaki wielopostaciowe można uznać za patologię dotyczącą całego mózgu, ponieważ rozprzestrzeniają się zarówno na istotę szarą jak i białą. Za pomocą terapii borowo-neutronowej leczone są także przerzuty do mózgu oraz czerniaki w różnych stadiach. Niedawno odkryto również potencjał do leczenia nowotworów wątroby, głowy oraz szyi. BNCT znajduje także zastosowanie w niszczeniu komórek patologicznych rozproszonych w narządach. Badania pokazują dodatkowo skuteczność w leczeniu złośliwych nowotworów płuc, piersi, odbytu, a także międzybłoniaka opłucnej (jednego z najczęstszych nowotworów opłucnej) [3].

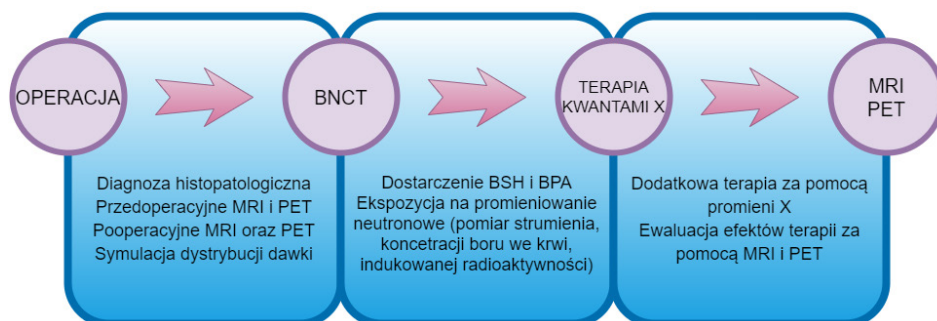


Rys. 2. Zestawienie różnych rodzajów terapii pod względem zastosowania przy danym typie nowotworu (na podstawie [4])

Przygotowanie do terapii

Przykładowe procedury przy leczeniu guza mózgu przebiegają w następujący sposób: od jednego do dwóch tygodni przed terapią pacjenci przechodzą histopatologiczną diagnozę oraz zabieg mający na celu, jeśli to możliwe, częściowe wycięcie guza, aby zminimalizować objętość przyszłej martwicy tkanki po zastosowaniu BNCT. Pacjenci powinni również wystrzegać się chemioterapii, ponieważ żywotność komórek nowotworowych powinna być w nienaruszonym stanie, aby otrzymać odpowiednią koncentrację izotopu boru. Około dwunastu godzin przed terapią zostaje przygotowany i podany nośnik. Miejsce podania zależy od lokalizacji guza. Zawartość izotopu ^{10}B powinna wynosić około 30-50 mg przypadające na kilogram masy ciała pacjenta. W dalszej kolejności następuje naświetlanie pacjenta wiązką neutronów epitermicznych, której źródłem jest np. reaktor lub akcelerator. Czas naświetlania jest zależny od strumienia i energii użytych neutronów, a także od przyjętej metody naświetlań w danym ośrodku. Czas ten może

przykładowo wynosić od 3 do 5 godzin [5]. Na rys.3 przedstawiono procedury podczas terapii borowo–neutronowej z uwzględnieniem wcześniejszych badań lekarskich, kontroli za pomocą tomografii komputerowej (CT – ang. Computed Tomography) oraz magnetycznego rezonansu jądrowego (MRI) i potwierdzenie diagnozy za pomocą FBPA PET – czyli obrazowania pozytonową tomografią emisyjną z użyciem nośnika BPA znaczonego izotopem ^{18}F [6].



Rys. 3. Procedura przebiegu BNCT na przykładzie glejaka mózgu (na podstawie [6])

BNCT w Polsce

Mimo iż początki terapii borowo-neutronowej należy datować na połowę XX w., największe zainteresowanie tą metodą przypada na koniec lat dziewięćdziesiątych. Zaowocowało ono wieloma narodowymi programami w różnych krajach. W wielu państwach (np. Japonia, Finlandia) naświetlania neutronami stały się dostępną metodą kliniczną. Polski program BNCT narodził się w 2001 roku i był prowadzony przez Narodowe Centrum Badań Jądrowych (NCBJ). W ostatnich latach badania zostały wznowione i prowadzone są w ramach Polskiego Konsorcjum na rzecz terapii Borowo-Neutronowej, którego liderem jest NCBJ, natomiast Uniwersytet Jagielloński jest jednym z 14 partnerów. Jest to współpraca mająca na celu zapoczątkowanie BNCT w Polsce [7-8].

Laboratorium do badań z wiązkami neutronów termicznych i epitermicznych znajduje się przy reaktorze jądrowym MARIA. Reaktor ten jest codziennie eksploatowany dla wielu celów m. in. : ekspozycji materiałów w celu produkcji izotopów molibdenu (do produkcji technetu), badania nowych materiałów, szkolenia w zakresie fizyki i technologii reaktorów, a także do modyfikowania materiałów za pomocą neutronów oraz prowadzenia badań neutrono-graficznych. Wraz z powstaniem laboratorium do badań BNCT reaktor MARIA planowo będzie służył do prowadzenia ekspozycji kultur komórkowych, ekspozycji zwierzęcych modeli, prac badawczych z użyciem fantomów, prac nad badaniami dozymetrycznymi BNCT oraz przeprowadzania warsztatów, konferencji i szkoleń. Nie są natomiast na ten moment planowane badania kliniczne na pacjentach [7-8].

W innych miastach Polski również ruszyły programy badawcze, których wspólnym celem jest wprowadzenie BNCT w kraju. Obecnie są prowadzone badania równolegle nad wiązkami neutronów i nośnikami boru. Na naszym Uniwersytecie, na Wydziale Fizyki Astronomii i Informatyki Stosowanej, w Instytucie Fizyki im. Mariana Smoluchowskiego w Zakładzie Fizyki Medycznej oraz Zakładzie Doświadczalnej Fizyki Cząstek i jej Zastosowań, prowadzone są pilotażowe badania, gdzie analizowany jest wpływ promieniowania neutronowego na organizmy żywe [9]. W tym numerze *Fotonu* przedstawiony jest kolejny etap badań, gdzie analizowanymi obiektami są sferoidy autorstwa mgr. Moniki Szczepanek. Do tej pory badania te prowadzone są z wykorzystaniem izotopowego źródła neutronów Am-Be.

Planowane są także badania z wykorzystaniem generatora neutronów zakupionego w ramach projektu SABAT, kierowanego przez dr. Michała Silarskiego, który pozwoli na wykonanie naświetlań wymagających większych intensywności neutronów.

Literatura

- [1] *Chirurgia onkologiczna - chirurgiczne leczenie raka i nowotworów*, onkonet.pl, 2005.
- [2] K. Nedunchezian, N. Aswath, M. Thiruppathy, S. Thirugnanamurthy, *Boron Neutron Capture Therapy - A Literature Review*, *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, DOI: 10.7860/JCDR/2016/19890.9024, 2016.
- [3] R F Barth, A H Soloway, R M Brugger, *Boron Neutron Capture Therapy of Brain Tumors: Past History, Current Status, and Future Potential*, *Cancer Invest* Nr 14, DOI 10.3109/07357909609076899, 1996.
- [4] T. Zhang, M. Fan, S. Wei, S. Chen, F. Yang, *The present situation and the prospect of medical cyclotrons in China*, *Science China: Physics, Mechanics and Astronomy* Nr. 54, DOI: 10.1007/s11433-011-4609-1, 2012.
- [5] H. Hatanaka, Y. Nakagawa, *Clinical results of long-surviving brain tumor patients who underwent boron neutron capture therapy*, *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, Tom 28, 1994.
- [6] Japanese Society of Neutron Capture Therapy, Laboratory for Chemistry and Life Science, Institute of Innovative Research, Tokyo Institute of Technology: <http://www.jsnct.jp/e/index.html>.
- [7] M. A. Gryziński, M. Maciak, M. Wielgosz, *Summary of recent BNCT Polish programme and future plans*, *Applied Radiation and Isotopes*, Tom 106, 2015.
- [8] Ł. Bartosik, *Wysokostrumieniowa wiązka neutronów do badań biomedycznych i materiałowych. Terapia przeciwnowotworowa BNCT*. Laboratorium Pomiarów Dozymetrycznych, Narodowe Centrum Badań Jądrowych, Otwock-Świerk, 2016.
- [9] S. Rachwalska, *Badanie wpływu promieniowania neutronowego na przeżywalność wybranych linii komórkowych czerniaka pod kątem terapii BNCT*, praca magisterska wykonana pod opieką dr Katarzyny Dziedzic-Kocurek, Wydział Fizyki, Astronomii i Informatyki Stosowanej Uniwersytetu Jagiellońskiego, 2020.