



# Badania nad terapią BNCT w Polsce i na świecie

## Research on BNCT in Poland and in the world

Natalia Knake<sup>1</sup>, Maciej Maciak<sup>1</sup>, Kamila Maliszewska-Olejniczak<sup>1</sup>, Katarzyna Tymińska<sup>1</sup>,  
Łukasz Murawski<sup>2</sup>, Gawęł Madejowski<sup>3</sup>, Karolina Wójciuk<sup>3</sup>, Edyta Michaś<sup>1</sup>, Grzegorz Wojtania<sup>2</sup>,  
Michał Kuć<sup>1</sup>, Agnieszka Dróżdź<sup>1</sup>, Michał A. Gryziński<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Zakład Metrologii Radiologicznej i Fizyki Biomedycznej, Narodowe Centrum Badań Jądrowych, ul. Andrzeja Sołtana 7, 05-400 Otwock, tel. 22 273 12 19, e-mail: natalia.knake@ncbj.gov.pl

<sup>2</sup>Zakład Technik Reaktorowych, Narodowe Centrum Badań Jądrowych, ul. Andrzeja Sołtana 7, 05-400 Otwock

<sup>3</sup>Zakład Badań Reaktorowych, Narodowe Centrum Badań Jądrowych, ul. Andrzeja Sołtana 7, 05-400 Otwock

<sup>4</sup>Departament Eksploatacji Obiektów Jądrowych, Narodowe Centrum Badań Jądrowych, ul. Andrzeja Sołtana 7, 05-400 Otwock

### Wprowadzenie

BNCT (*Boron Neutron Capture Therapy*), terapia borowo-neutronowa, to rodzaj hadronoterapii polegającej na wprowadzeniu do organizmu pacjenta farmaceutyku – związku boru zawierającego w swojej strukturze izotop <sup>10</sup>B. Związek ten, poprzez zwiększony metabolizm komórek nowotworowych lub przyłączenie do odpowiednio dobranych struktur chemicznych, gromadzi się głównie w zmienionych komórkach. Następnie zmiany nowotworowe napromienia się wiązką neutronów o odpowiedniej energii, tym wyższej, im głębiej są one zlokalizowane w ciele pacjenta. Neutrony epitermiczne o energii z zakresu 0,5 eV-10 keV,

podczas przenikania przez warstwy tkanek, są spowalniane, osiągając energię z zakresu energii termicznych (< 0,5 eV), w wyniku czego następuje ich wychwyty przez jądra <sup>10</sup>B. W następstwie wychwyty neutronu termicznego przez jądro <sup>10</sup>B w komórce nowotworowej zachodzi reakcja przez jądro złożone <sup>11</sup>B, w wyniku której emitowane są cząstka α oraz jon <sup>7</sup>Li. Procesowi często towarzyszy emisja fotonów γ. Przebieg reakcji z jądrem <sup>10</sup>B, opisywanej jako <sup>10</sup>B(n,α)<sup>7</sup>Li, przedstawiony jest na poniższej ilustracji (Rys. 1) [2, 3].

290

### Streszczenie

Przy Reaktorze MARIA w Narodowym Centrum Badań Jądrowych (NCBJ) powstaje stanowisko do badań nad terapią borowo-neutronową (BNCT). Terapia polega na napromienianiu nowotworu wiązką neutronów o odpowiednich parametrach po uprzednim podaniu pacjentowi związku boru, który w wyniku określonych mechanizmów gromadzi się głównie w komórkach rakowych. W wyniku reakcji <sup>10</sup>B(n,α)<sup>7</sup>Li emitowane są cząstki jonizujące powodujące zniszczenie tylko tych komórek, w których zgromadzony jest bor [1]. Badania kliniczne prowadzone na świecie potwierdzają skuteczność metody, otwierając nowe perspektywy dla jej zastosowania w terapii konwencjonalnej.

**Słowa kluczowe:** BNCT, hadronoterapia, leczenie nowotworów, związki boru, neutrony

### Abstract

The stand for research on *Boron Neutron Capture Therapy* (BNCT) at the MARIA Reactor at the National Centre for Nuclear Research is being created. The therapy consists of irradiation of the tumour with a neutron beam with specific parameters after prior administration of the boron compound to the patient, which accumulates mainly in cancer cells as a result of specific mechanisms. As a result of <sup>10</sup>B(n,α)<sup>7</sup>Li reaction, ionising particles are emitted and destroy only those cells, in which boron is accumulated. Clinical trials conducted in the world show relatively high efficiency of BNCT, opening new perspectives for its use in conventional therapy.

**Key words:** BNCT, hadron therapy, cancer treatment, boron compounds, neutrons

otrzymano / received:

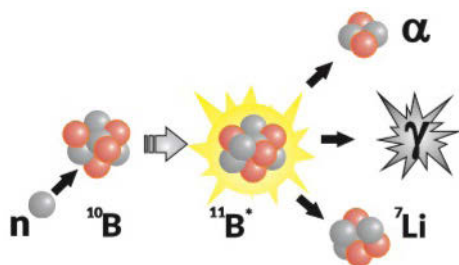
25.06.2019

poprawiono / corrected:

08.07.2019

zaakceptowano / accepted:

13.08.2019



**Rys. 1** Przebieg reakcji  $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ . W następstwie wychwytu neutronu termicznego przez jądrow  $^{10}\text{B}$  w komórce nowotworowej zachodzi reakcja przez jądrow złożone  $^{11}\text{B}$ , w wyniku której emitowane są cząstka  $\alpha$  oraz jon  $^7\text{Li}$ . Przemianie często towarzyszy emisja fotonów  $\gamma$  (94% reakcji)

Źródło: [2-3]

Zasięgi cząstek  $\alpha$  oraz jonów  $^7\text{Li}$  są porównywalne z rozmiarami komórek (i wynoszą do ok. 12  $\mu\text{m}$ ) [2], a ich gęstości jonizacji w ośrodku materialnym są stosunkowo duże (współczynniki LET, *Linear Energy Transfer*, cząstek  $\alpha$  i jonów  $^7\text{Li}$  dla głównej reakcji zachodzącej z prawdopodobieństwem 94% wynoszą odpowiednio 190  $\text{keV}/\mu\text{m}$  oraz 160  $\text{keV}/\mu\text{m}$  [4], dla porównania współczynnik LET protonów o energii 20 MeV wynosi 2,65  $\text{keV}/\mu\text{m}$  [5]), co powoduje, że cząstki te niszczą tylko te komórki, w których zgromadzony jest bor.

Terapia BNCT znalazła zastosowanie m.in. w leczeniu nowotworów mózgu, czerniaka, a także w terapii nowotworów głowy i szyi, płuc, raka wątrobowokomórkowego, ściany klatki piersiowej i raka podstawnomórkowego [6-8]. Prowadzone są badania nad zastosowaniem terapii BNCT również w leczeniu innych nowotworów, w przypadku których klasyczna radioterapia nie jest skuteczna, np. w leczeniu raka okrężnicy czy tarczycy [9-10].

Terapia ta z dużym powodzeniem rozwijana jest m.in. w Japonii oraz na Tajwanie, gdzie obecnie prowadzone są badania kliniczne, a także we Włoszech, Finlandii, w Argentynie, Hiszpanii, USA, Chinach i Rosji [11]. Stanowisko do badań nad BNCT powstaje również w Polsce [12].

Warto zaznaczyć, że w przeszłości badania nad metodą prowadzono także w Holandii [13], Szwecji [14], Wielkiej Brytanii [15] oraz w Czechach [16].

## Bor i związki boru

Kluczowym aspektem terapii jest zastosowanie izotopu o odpowiednim przekroju czynnym na wychwyt neutronów (przekrój czynny na reakcję jest wielkością określającą prawdopodobieństwo jej zajścia), w wyniku którego nastąpi emisja cząstek jonizujących. W terapii BNCT wykorzystuje się izotop  $^{10}\text{B}$  o wysokim przekroju czynnym na wychwyt neutronów termicznych wynoszącym 3835 barnów; dla porównania przekrój czynny dla izotopu tlenu  $^{16}\text{O}$ , który jest głównym składnikiem tkanki, wynosi 0,00019 barna [17-18]. Istotne z punktu widzenia skuteczności terapii jest uzyskanie odpowiedniego stężenia boru w komórkach nowotworowych. W tym celu stosuje się odpowiednio dobrane struktury chemiczne, które w wyniku przyłączenia do związków boru zwiększają zdolności ich selektywnego wychwyty przez

komórki nowotworowe oraz przenikania do wnętrza tych komórek. Stosowanie odpowiedniego związku boru w terapii BNCT powinno spełniać określone kryteria [19]:

- stężenie boru na poziomie 20-35  $\mu\text{g } ^{10}\text{B}/\sim 10^9$  atomów na komórkę (w tkance),
- stężenie boru w tkance nowotworowej w stosunku do tkanki zdrowej na poziomie 3-5:1,
- niska cytotoksyczność.

Pomimo znacznych wysiłków podjętych przez wielu badaczy w ciągu ostatnich 40 lat, nadal istnieją tylko dwa związki chemiczne zawierające bor, które są stosowane klinicznie, L-boronofeniloalanina ( $\text{L-}^{10}\text{BPA}$ ) i borokaptan sodu (BSH), dlatego, dopóki nie zostaną opracowane nowe i bardziej skuteczne związki boru, należy dążyć do poprawy dawkowania i dostarczania BPA i BSH do komórek nowotworowych [20]. Zaobserwowano, że mechanizm przenikania BSH uzależniony jest od mechanizmu działania bariery krew-mózg BBB (*Blood Brain Barrier*) [21], natomiast działanie związku BPA opiera się na procesie transportu błonowego aminokwasów, który zachodzi najintensywniej w komórkach nowotworowych [22-24]. Stosowane w terapii związki boru nie wykazują jednak pożądanych własności, dlatego prowadzi się badania nad uzyskaniem związków boru spełniających wymagane kryteria [25-26]. Dodatkowa przeszkoda w uzyskaniu odpowiedniego związku boru związana jest z trudnością pokonania bariery krew-mózg przez większość związków chemicznych, co jest jednym z głównych wyzwań, jakie stoją przed terapią BNCT w leczeniu nowotworów mózgu [2]. Aby uzyskać silniejszy efekt terapeutyczny, prowadzi się też m.in. badania nad związkami boru zawierającymi w swojej strukturze izotop gadolinu  $^{157}\text{Gd}$  o dużym przekroju czynnym na wychwyt neutronów termicznych (255 000 barnów) i który dzięki własnościom paramagnetycznym umożliwia obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego MR (*Magnetic Resonance*) [18, 22, 27].

Badania nad uzyskaniem odpowiedniego związku boru prowadzone są również w Polsce przez naukowców z Instytutu Biologii Medycznej PAN w Łodzi [27] i Instytutu Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN we Wrocławiu [25].

Z punktu widzenia oceny skuteczności terapii niezbędne jest opracowanie odpowiedniego systemu monitorowania rozkładu boru w organizmie. W tym celu prowadzone są badania m.in. nad zastosowaniem PG-SPECT, który jest kombinacją technik obrazowania metodą PGA (*Prompt Gamma Analysis*) oraz SPECT (*Single Photon Emission Computed Tomography*). W systemie tym wykorzystano zależność liczby zarejestrowanych fotonów  $\gamma$  od stężenia boru  $^{10}\text{B}$ . Naukowcy dążą do opracowania odpowiedniej konstrukcji takiego urządzenia, która uwzględniłaby zastosowanie wielu detektorów półprzewodnikowych o wysokiej rozdzielczości. Takie rozwiązanie umożliwiłoby obrazowanie rozkładu dawki promieniowania  $\gamma$  w zależności od rozkładu boru w 3D w czasie rzeczywistym [28-29].

Prowadzone są również badania nad zastosowaniem m.in. technologii PET (*Positron Emission Tomography*) [7] oraz MR [30], także w ujęciu teranostycznym, czyli łączącym terapię z diagnostyką [22].



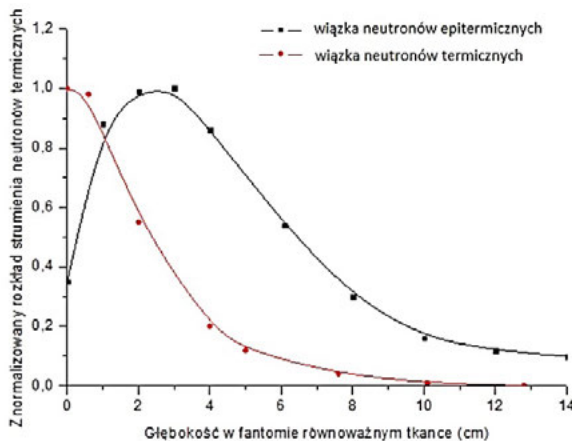
## Wiązka neutronowa stosowana w terapii BNCT

W terapii borowo-neutronowej istotne jest uzyskanie wiązki neutronów o wymaganych parametrach fizycznych. W reakcji rozszczepienia, będącej podstawą działania reaktorów jądrowych, powstają neutrony o wysokiej energii (prędkie). Neutrony te w zderzeniach z jądrami atomowymi materii, przez którą przechodzą, oddają im stopniowo swoją energię, ulegając spowolnieniu. Proces ten nazywany jest moderacją lub termalizacją. Natomiast neutrony epitermiczne to neutrony o energiach pośrednich, na przykład w trakcie moderacji.

Im mniejsza energia neutronów, tym większy przekrój czynny na ich wychwyt (pochłonięcie) przez jądra  $^{10}\text{B}$ , a także przez inne jądra, zwłaszcza przez jądra atomów wodoru i azotu będących głównymi składnikami tkanki. Pochłonięcie neutronów w tkankach wiąże się nie tylko ze zmniejszeniem intensywności wiązki, ale też ze zbędnym narażeniem pacjenta na promieniowanie. W celu uzyskania głębszej penetracji wiązki w tkance, należy zastosować wiązkę o wyższej energii neutronów, które będą stopniowo spowalniane (moderowane) w płytszych warstwach tkanki, przez które przechodzą, osiągając maksymalny przekrój czynny na głębokości guza [31].

Dlatego w terapii nowotworów zlokalizowanych powierzchniowo i na niewielkich głębokościach pod powierzchnią skóry wykorzystuje się neutrony termiczne, natomiast do leczenia nowotworów zlokalizowanych głębiej odpowiednie są neutrony epitermiczne.

Na poniższym rysunku (Rys. 2) przedstawiono znormalizowany rozkład strumienia neutronów termicznych i epitermicznych w funkcji głębokości w fantomie równoważnym tkance – maksimum wartości, jakie osiąga strumień neutronów epitermicznych w tkance, przesunięte względem maksimum wartości strumienia dla wiązki neutronów termicznych w kierunku większych głębokości o ok. 2,5 cm.



**Rys. 2** Znormalizowany rozkład strumienia neutronów termicznych i epitermicznych w funkcji głębokości w fantomie równoważnym tkance. Maksimum wartości, jakie osiąga strumień neutronów epitermicznych w tkance, przesunięte względem maksimum wartości strumienia dla wiązki neutronów termicznych w kierunku większych głębokości o ok. 2,5 cm

Źródło: [2]

Oprócz odpowiedniego zakresu energetycznego neutronów, bardzo istotne są również inne wielkości charakteryzujące wiązkę: udział promieniowania gamma oraz neutronów o innych energiach w wiązce, jej natężenie i kierunkowość:

1. Przekrój (poprzeczny) wiązki mierzony przy wylocie kanału wyprowadzającego warunkowany jest średnicą otworu wylotowego, która powinna być dostosowana do wielkości napromienianych zmian. Do napromieniania nowotworów w warunkach klinicznych rekomendowana jest średnica otworu wylotowego wiązki o wartości 12-14 cm, a w przypadku większych guzów nowotworowych mózgu stosuje się średnicę o wartości powyżej 17 cm.
2. Natężenie (strumień) neutronów w wiązce, warunkujące czas napromieniania, który ze względu na bezpieczeństwo i komfort pacjenta powinien być możliwie krótki. Wartość strumienia neutronów epitermicznych w wiązce dla zastosowania klinicznego rekomendowana jest na poziomie  $10^9 \text{ n}/(\text{cm}^2 \cdot \text{s})$ .
3. Czystość wiązki, tj. udział promieniowania gamma oraz neutronów o innych energiach (neutrony termiczne i neutrony prędkie) w wiązce. Podczas terapii wiązką neutronów epitermicznych w celu osiągnięcia optymalnych warunków leczenia istotne jest uzyskanie jak największej ilości neutronów epitermicznych w wiązce oraz ograniczenia pozostałych komponentów, które wpływają na wzrost dawki pochłoniętej przez pacjenta.
4. Kierunkowość (kolimacja) wiązki, określana przez stosunek prądu  $J$  do strumienia neutronów  $\Phi$ , wartość którego rekomendowana jest na poziomie powyżej 0,7. Odpowiednia kolimacja wiązki neutronów pozwala na głębszą penetrację napromienianych zmian oraz umożliwia napromienienie pola w zasięgu zmian nowotworowych, oszczędzając pozostałe obszary zlokalizowane w ich sąsiedztwie [2].

## Dozymetria

Rekomendacje dotyczące dozymetrii dla BNCT zostały przedstawione m.in. w raporcie Międzynarodowej Agencji Energii Atomowej w raporcie technicznym IAEA TECDOC 1223 i można je podzielić na dwie zasadnicze grupy:

1. Kalibracja wiązki, która zawiera określenie dawki w fantomie oraz określenie współczynnika kalibracji dla monitora wiązki znormalizowanego do mocy źródła (dla źródeł reaktorowych).
2. Pomiar fizycznych rozkładów dawki, które zawierają charakterystykę wiązki przez pomiary rozkładu głębokość-dawka, profile osi itp.

Jak wspomniano wcześniej, efekt terapeutyczny w trakcie leczenia metodą BNCT osiągany jest dzięki reakcji jądrowej zachodzącej między neutronem termicznym a jądrem boru. W wyniku tej reakcji powstają jony  $^4\text{He}$  (cząstki  $\alpha$ ) oraz  $^7\text{Li}$ , które ze względu na wysoką zdolność jonizacji lokalnie deponują energię, generując docelową składową dawki pochłoniętej. Jednak ze względu



na obecność atomów będących składnikami tkanki (wodór, azot, węgiel) i relatywnie wysokie prawdopodobieństwo zajścia reakcji jądrowej tych składników z neutronami (Rys. 3), a także zanieczyszczenie wiązki, podczas określania całkowitej dawki pochłoniętej należy wziąć pod uwagę także inne składowe dawki:

### Dawka fotonowa, $D_\gamma$

Dawka pochodząca od promieniowania gamma będącego składową wiązki neutronowej i kwantów gamma o energii 2,2 MeV powstających w tkance na atomach wodoru w wyniku reakcji  $^1\text{H}(n,\gamma)^2\text{H}$ .

### Dawka od neutronów prędkich, $D_n$

Dawka pochodząca od protonów odrzutu z reakcji neutronów epitermicznych i prędkich z atomami wodoru  $^1\text{H}(n,n')p$ ; inne depozycje energii od reakcji z prędkimi neutronami również są tutaj uwzględnione, np. reakcja  $^{12}\text{C}(n,\alpha)$  dla energii neutronów powyżej 8 MeV.

### Dawka od azotu, $D_N$

Dawka pochodząca od protonu i jądra odrzutu  $^{14}\text{C}$  powstających w wyniku reakcji neutronów termicznych z azotem zawartym w tkance  $^{14}\text{N}(n,p)^{14}\text{C}$ .

### Dawka od boru, $D_B$

Dawka pochodząca od produktów reakcji  $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ , w wyniku której depozycja energii wynosi 2,33 MeV. W 94% przypadków jądro odrzutu  $^7\text{Li}$  jest w stanie wzbudzonym, emitując kwant gamma o energii 477 keV, który jest pomijany z punktu widzenia dawki fotonowej [2].

Zanieczyszczenie wiązki innymi składowymi promieniowania zdefiniowane jest jako maksymalna dawka pochodząca od danego składnika:

1. dawka od neutronów prędkich na poziomie  $2 \cdot 10^{-13} \text{ Gy} \cdot \text{cm}^2$  na neutron epitermiczny;
2. dawka od promieniowania gamma (z wiązki) na poziomie  $2 \cdot 10^{-13} \text{ Gy} \cdot \text{cm}^2$  na neutron epitermiczny.

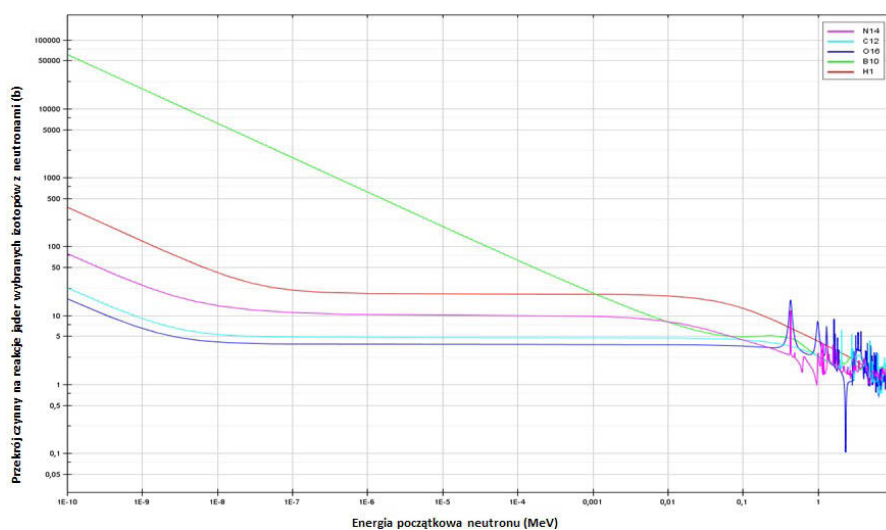
Należy także zwrócić uwagę na stosunek neutronów termicznych do neutronów epitermicznych (dla wiązek epitermicznych), który powinien być nie większy niż 0,05 [2].

Ze względu na duży stopień skomplikowania w określaniu całkowitej dawki pochłoniętej w BNCT, Narodowe Centrum Badań Jądrowych we współpracy z Politechniką Warszawską opracowuje nowe metody określania poszczególnych składowych dawek. Metody oparte są na opracowanych w NCBJ komorach i metodach rekombinacyjnych [32] i polegają na wykorzystaniu wysokociśnieniowych detektorów gazowych: wypełnionych  $\text{BF}_3$  dla składowej  $D_B$ ,  $\text{N}_2$  dla składowej  $D_N$ , a także komory równoważnej tkance oraz komory bezwodnorodnej dla określenia składowych od promieniowania gamma i neutronów [33-34]. Opracowywane metody uzupełnione zostaną o zmodyfikowaną rekombinacyjną metodę mikrodozymetryczną RMM [35].

Do scharakteryzowania wiązki neutronowej, a także do pomiarów środowiskowych w pomieszczeniu badawczym oraz w pomieszczeniach przyległych wykorzystane zostaną zarówno dobrze już znane metody dozymetryczne, takie jak folie aktywacyjne i detektory termoluminescencyjne, ale również metody bazujące na wspomnianych wcześniej komorach rekombinacyjnych.

## System planowania napromieniania wiązki neutronów w terapii BNCT

Głównym założeniem w planowaniu leczenia jest zapewnienie odpowiednio wysokiej dawki promieniowania zdeponowanej



Rys. 3 Całkowity przekrój czyny na reakcje z neutronami dla podstawowych składników tkanki ( $^{14}\text{N}$ ,  $^{12}\text{C}$ ,  $^{16}\text{O}$ ,  $^1\text{H}$ ), a także dla boru  $^{10}\text{B}$ . Należy zwrócić uwagę na skalę logarytmiczną



w miejscu, gdzie występuje guz nowotworowy, przy jednoczesnej ochronie tkanek zdrowych, w szczególności narządów krytycznych. Dąży się również do uzyskania jednorodnego rozkładu dawki pochłoniętej w napromienianych obszarach [36]. Z uwagi na złożony charakter oddziaływań neutronów z materią w celu uzyskania zakładanych efektów leczenia istotne znaczenie ma zastosowanie odpowiedniego systemu planowania terapii BNCT, który powinien składać się z następujących modułów [2]:

1. systemu/modułu dozymetrycznego z zastosowaniem odpowiednich fantomów;
2. systemu planowania opartego na symulacjach Monte Carlo;
3. oprogramowania/systemu do jednoczesnego monitorowania parametrów wiązki, planu terapii oraz rozkładu boru w czasie rzeczywistym [2].

Ze względu na specyfikę oddziaływania neutronów epitermicznych z ciałem ludzkim, w dozymetrii i planowaniu leczenia w BNCT należy uwzględnić cztery komponenty dawki promieniowania, w tym oddziaływanie neutronów z borem zależne od poziomu jego stężenia we krwi w trakcie napromieniania. Stopień skomplikowania tych oddziaływań powoduje, że najbardziej odpowiednim narzędziem w planowaniu terapii BNCT są aplikacje oparte na metodzie Monte Carlo [1].

## Źródła neutronów wykorzystywane w terapii BNCT

Istnieją dwa rodzaje źródeł neutronów wykorzystywanych w terapii BNCT. Jednym z nich są badawcze lub badawczo-przemysłowe reaktory jądrowe, konstrukcję których odpowiednio modyfikuje się w celu uzyskania wiązki o odpowiednich parametrach klinicznych. Wiazkę neutronową z reaktora uzyskuje się z reakcji rozszczepienia izotopu uranu  $^{235}\text{U}$  [2]. Odpowiednim źródłem neutronów do badań nad BNCT w Polsce jest reaktor badawczy MARIA w Narodowym Centrum Badań Jądrowych w Świerku, gdzie rozpoczynają się pierwsze eksperymenty na materiale biologicznym z wykorzystaniem wiązki neutronów termicznych.

Drugim źródłem neutronów wykorzystywanym w terapii BNCT są wyposażone w odpowiednie tarcze generatory neutronowe AB-BNCT (*Accelerator Based Boron Neutron Capture Therapy*), które działają w oparciu o reakcje typu  $(p,n)$  i  $(d,n)$ . Cząstki naładowane, takie jak protony i deuterony przyspieszone do energii rzędu kilkudziesięciu MeV, bombardują tarcze berylowe lub litowe, wybijając z nich neutrony, które podobnie jak w reaktorach jądrowych, są odpowiednio moderowane [37, 38]. Przykładem takiego urządzenia jest cyklotron zainstalowany w Kyoto University Research Reactor Institute (KURRI) w Japonii [37]. Na świecie prowadzone są badania zmierzające do ulepszenia konstrukcji generatorów neutronowych do zastosowania w BNCT [38]. Urządzenia tego typu zainstalowane są obecnie (w 2018 roku) m.in. w Kyoto University Research Reactor Institute w Japonii [37], w Budker Institute of Nuclear Physics w Nowosybirsku w Rosji [39] oraz w Helsinki University Hospital w Finlandii [40].

Badania nad AB-BNCT prowadzone są również m.in. w Hiszpanii, Chinach, Korei Południowej i na Tajwanie [11]. Instalacje generatorów neutronowych planowano też m.in. w szpitalach w Wielkiej Brytanii, Izraelu, Argentynie i we Włoszech [38].

Obecnie dąży się do wykorzystywania w terapii BNCT generatorów neutronów, ponieważ w przeciwieństwie do reaktorów jądrowych, procedury uzyskiwania zezwoleń na ich instalację są znacznie uproszczone, dzięki czemu łatwiej jest otrzymać zgodę na ich uruchomienie w szpitalach [38].

Reaktory jądrowe wciąż jednak stanowią bogate i interesujące zaplecze do badań rozwojowych nad terapią BNCT, przed którą stoi jeszcze wiele wyzwań.

## Historia badań nad BNCT

Pomysł zastosowania wychwytu neutronu przez jądra  $^{10}\text{B}$  w terapii nowotworowej pojawił się zaledwie 4 lata po odkryciu neutronu przez Chadwicka w 1932 roku. Jako pierwszy zastosowanie tego typu reakcji w hadronoterapii zaproponował Locher w 1936 roku [41].

Pierwsze próby kliniczne z zastosowaniem neutronów w leczeniu nowotworów wewnątrzczaszkowych, w tym glejaka wielopostaciowego GBM (*Glioblastoma Multiforme*) przeprowadzone w USA w Brookhaven Medical Research Reactor oraz w Massachusetts Institute of Technology w latach 1959-1961 zakończyły się niepowodzeniem. Główną jego przyczyną była niewystarczająca penetracja wiązki neutronów termicznych w tkance oraz słaba kumulacja boru w komórkach nowotworowych [2]. Późniejsze badania przeprowadzone w roku 1968 przez Hatanakę również nie przyniosły oczekiwanych rezultatów. Zaobserwowano jednak wzrost przeżywalności u pacjentów poddanych terapii BNCT. Jako związek boru Hatanaka zastosował BSH. Do napromieniania wykorzystano wówczas wiązkę neutronów z zakresu energii termicznych. Napromieniano śródoperacyjnie komórki nowotworowe u pacjentów ze zdiagnozowaną postacią glejaka złośliwego [2]. W odpowiedzi na dotychczasowe rezultaty eksperymentów wzrosło powszechne zainteresowanie rozwojem badań nad terapią BNCT na całym świecie, zwłaszcza w zakresie opracowania odpowiedniego związku boru oraz uzyskania wiązki neutronowej o określonych parametrach klinicznych. W roku 1987 w terapii BNCT jako związek boru użyto BPA [42]. Został on wówczas zastosowany w Japonii przez Mishimę w leczeniu zlokalizowanych powierzchwniowo czerniaków [42].

We wczesnych latach 90. XX wieku opracowano pierwsze źródła neutronów epitermicznych do napromieniania głębiej położonych struktur nowotworowych. W rezultacie w roku 1994 powstały stanowiska w Brookhaven i Cambridge oraz w Petten w roku 1996, gdzie przeprowadzono pierwsze badania kliniczne z zastosowaniem wiązki neutronów epitermicznych [3].

Podobne stanowiska powstały też m.in. w Finlandii, Szwecji, Czechach, Japonii i Argentynie [3]. W 2001 roku w Pawii (Włochy) przeprowadzono eksperymentalną terapię nowotworu wątroby, który był skutkiem złośliwych przerzutów z nowotworu



jelita grubego [42]. Wątrobę napromieniono pozaustrojowo wiązką neutronów termicznych na stanowisku przy reaktorze typu TRIGA. Doświadczenie powtórzono w 2003 roku. Napromieniono wówczas pozaustrojowo wątrobę z przerzutami ze złośliwego nowotworu odbytnicy. Eksperymenty te, zakończone pozytywnymi wynikami, stały się motorem dalszych badań nad zastosowaniem terapii BNCT [43]. Badania nad tą metodą są obecnie na etapie I i II fazy badań klinicznych. Mają one na celu wdrożenie terapii BNCT jako standardowej procedury w leczeniu onkologicznym [2].

Prowadzone są również badania zmierzające do opracowania odpowiedniego związku boru oraz nad uzyskaniem większej czystości wiązki neutronów epitermicznych, a także nad systemem dozymetrii wiązki neutronowej oraz nad systemem dozymetrii i planowania leczenia w terapii BNCT.

Poniższa ilustracja (Rys. 4) przedstawia mapę z zaznaczonymi miejscami na świecie, gdzie w przeszłości stosowana była technologia BNCT oraz ośrodki, w których obecnie rozwijane są stanowiska do terapii BNCT.

Od 1983 roku działa stowarzyszenie The International Society for Neutron Capture Therapy (ISNCT), które sukcesywnie co dwa lata organizuje światowy kongres dotyczący terapii borowo-neutronowej ICNCT (*International Congress on Neutron Capture Therapy*). W 2022 roku kongres ten odbędzie się w Polsce.

## BNCT w Narodowym Centrum Badań Jądrowych w Świerku

Przy Reaktorze MARIA w Narodowym Centrum Badań Jądrowych im. Andrzeja Sottana w Świerku powstaje laboratorium do badań nad BNCT. W jego skład wchodzi kompleks pomieszczeń laboratoryjnych ze stanowiskiem do napromieniania wiązki neutronową próbek biologicznych i innych materiałów.

Naukowcy z NCBJ rozpoczęli realizację projektów Miniatura otrzymanych z Narodowego Centrum Nauki: „Badanie efektów biologicznych na poziomie komórki przy terapii BNCT z wykorzystaniem wiązki neutronów dla wybranej linii nowotworowej w reaktorze badawczym Maria” oraz „Zastosowanie związków

polikrystalicznych boru w kontekście badań biologicznych w metodzie BNCT”. Eksperymenty zaplanowane w niniejszych projektach przyczynią się do lepszego poznania mechanizmów uszkodzeń DNA i ich naprawy po zastosowaniu terapii BNCT na modelu *in vitro*. Ponadto pozwolą na poszukiwanie nowych związków boru stosowanych w terapii.

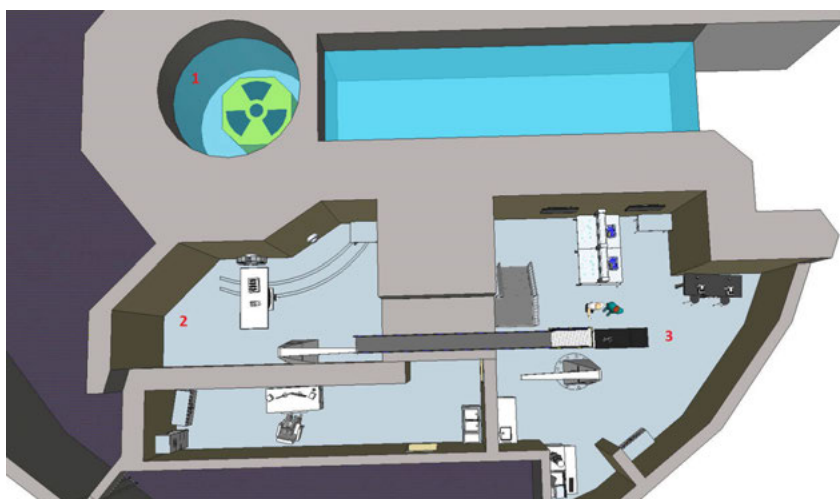
Adaptacja kanału H2 reaktora MARIA zgodnie z założeniami konstrukcyjnymi, umożliwiającymi uzyskanie wiązek neutronów termicznych i epitermicznych o parametrach odpowiednich do zastosowań klinicznych, pozwoli na wykorzystanie jej w eksperymentach *in vitro* na liniach komórkowych, a w kolejnych etapach również na powszechnie stosowanych modelach badawczych *in vivo*, takich jak nicienie (*Caenorhabditis elegans*) czy myszy.

Na poniższej ilustracji (Rys. 5) przedstawiono wizualizację pomieszczeń przy reaktorze MARIA (1): pokój do napromieniania (2) wraz z pomieszczeniem przygotowawczym (3), które służyć będą do przygotowywania i napromieniania próbek biologicznych, fantomów itp.

Kompleksowo wyposażone interdyscyplinarne laboratorium stanowić będzie bazę dla naukowców wielu dziedzin, m.in. fizyki, medycyny, chemii i biologii. W celu skutecznej realizacji prac badawczo-rozwojowych nad terapią BNCT w Polsce powstała sieć naukowa zrzeszająca naukowców z polskich ośrodków badawczych i uczelni wyższych. Platforma NeoBor skupia się na wymianie doświadczeń w zakresie prowadzonych badań nad terapią, wspólnym pozyskiwaniu środków finansowych, a także na promocji terapii w kraju i na świecie.



Rys. 4 Mapa świata z ośrodkami na świecie, w których stosowano terapię BNCT (zaznaczono na niebiesko) oraz z ośrodkami, w których obecnie jest rozwijana terapia BNCT (zaznaczono na zielono)  
Źródło: materiały własne



Rys. 5 Rozkład pomieszczeń laboratoryjnych przy reaktorze MARIA  
Źródło: materiały własne




## Podsumowanie

Terapia BNCT jest w ostatnim czasie intensywnie rozwijana na całym świecie, polega ona na napromienieniu wiązką neutronów termicznych lub epitermicznych (moderowanych w tkance) po poprzednim podaniu pacjentowi związku boru, który poprzez zwiększony metabolizm komórek nowotworowych lub przyłączenie do odpowiednio dobranych struktur chemicznych, gromadzi się głównie w zmienionych komórkach. W wyniku reakcji  $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$  emitowane są cząstki jonizujące o zasięgach porównywalnych z wymiarami komórki. W ten sposób niszczą one tylko te komórki, w których zgromadzony jest bor.

Badania prowadzone w ośrodkach naukowych w wielu przypadkach potwierdziły skuteczność metody oraz otworzyły nowe perspektywy dla zastosowania tego rodzaju leczenia jako rutynowej terapii w praktyce klinicznej. W przeciwieństwie do konwencjonalnej radioterapii, BNCT może być z powodzeniem stosowane w leczeniu nowotworów rozsiażanych oraz nieoperacyjnych.

W celu poprawy jakości leczenia prowadzone są badania nad związkami boru. Konieczne jest również opracowanie odpowiedniego systemu monitorującego rozkład boru, systemu planowania leczenia i systemu dozimetrii oraz poprawa parametrów wiązek neutronów epitermicznych wykorzystywanych w terapii.

Terapia ta stosowana jest obecnie jako terapia eksperymentalna m.in. w Japonii i na Tajwanie. Badania nad BNCT prowadzone są również w wielu innych krajach, także w Polsce przez naukowców z Narodowego Centrum Badań Jądrowych w Świerku we współpracy z ośrodkami naukowymi, uczelniami wyższymi oraz szpitalami onkologicznymi z kraju i ze świata. W NCBJ powstaje nowoczesne laboratorium do badań biomedycznych usytuowane przy reaktorze MARIA, który jest źródłem wysokoenergetycznej wiązki neutronów odpowiednich do terapii BNCT. Rozpoczęto już pierwsze badania *in vitro* na liniach komórkowych napromienianych w polu neutronów termicznych. Planowane są również badania *in vivo* na organizmach modelowych napromienianych w polu neutronów epitermicznych. 

## Literatura

- R.F. Barth et al.: *Current status of boron neutron capture therapy of high grade gliomas and recurrent head and neck cancer*, *Radiat Oncol*, 7, 2012, 146.
- Current status of neutron capture therapy*, IAEA-TECDOC-1223, IAEA, Vienna, 45, 2001, 89-95.
- W. Sauerwein, R. Moss: *Requirements for Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) at a Nuclear Research Reactor*, Luxembourg, Office for Official Publications of the European Communities, 2009, 8-9, 35-39, 95-97.
- B. Smilgys et al.: *Manufacturing of boron thin films for the measurement of the  $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$  reaction in BNCT*, 142, XXXIV edition of the Brazilian Workshop on Nuclear Physics (XXXIV BWNP), 2012.
- T. Schmid et al.: *Low LET protons focused to submicrometer shows enhanced radiobiological effectiveness*, *Phys Med Biol*, 57, 2012, 5889-5907.
- I. Koto et al.: *Effectiveness of BNCT for recurrent head and neck malignancies*, 2004, *Appl Radiat Isot*, 61, 2004, 1069-1073.
- T. Aihara et al.: *First clinical case of boron neutron capture therapy head and neck malignancies using  $^{18}\text{F}$ -BPA PET*, *Head Neck-J Sci Spec*, 28, 2006, 850-855.
- M. Suzuki et al.: *First attempt of boron neutron capture therapy (BNCT) for hepatocellular carcinoma*, *Jpn J Clin Oncol* 37, 2007, 376-381.
- M.A. Dagrosa et al.: *First evaluation of the biologic effectiveness factors of boron neutron capture therapy (BNCT) in a human colon carcinoma cell line*, *Rad Oncol Biol Phys*, 79(1), 2011, 263-268.
- C. Rodriguez et al.: *In vitro studies of DNA damage and repair mechanisms induced by BNCT in a poorly differentiated thyroid carcinoma cell line*, *Radiat Environ Biophys*, 57(2), 2018, 143-152.
- Abstract Book, 18<sup>th</sup> International Congress on Neutron Capture Therapy, ICNCT 18, 28.10 – 02.11.2018, Taipei, Taiwan.
- M.A. Gryziński, M. Maciak, M. Wielgosz: *Summary of recent BNCT Polish programme and future plans*, *Appl Radiat Isotopes*, 106, 2015, 10-17.
- W. Sauerwein et al.: *The EORTC Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) Group: achievements and future projects*, *Eur J Cancer*, 38(4), 2002, 31-34.
- H. Joensuu et al.: *Boron neutron capture therapy of brain tumors: clinical trials at the Finnish facility using boronophenylalanine*, *J Neurooncol*, 62(1-2), 2003, 123-134.
- G. Halbert et al.: *Improved pharmaceutical stability of a boronophenylalanine mannitol formulation for boron neutron capture therapy*, 48(4-5), 2013, 735-739.
- V. Dbały et al.: *Contemporary state of neutron capture therapy in Czech Republic (Part 2)*, *Ces a slov Neurol. Neurochir.*, 66/99(1), 2002, 60-63.
- L. Panza D. Prosperi: *Boron Chemistry*, [in:] W.A.G. Sauerwein et al. (eds): *Neutron Capture Therapy*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2012, 78-81.
- C. Salt et al.: *Boron and gadolinium neutron capture therapy*, *Russ Chem B+*, 53(9), 2004, 1871-1888.
- H. Nakamura, M. Kirihata: *Boron candidates for boron neutron carriers in BNCT*, [in:] W.A.G. Sauerwein et al. (eds): *Neutron Capture Therapy*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2012, 99-116.
- R.F. Ralph, Z. Zhang, T. Liu: *Realistic appraisal of boron neutron capture therapy as a cancer treatment modality*, *Cancer Commun (Lond)*, 38, 2018, 36.
- A.Z. Diaz: *The phase I/II BNCT trials at the Brookhaven medical research reactor: Critical considerations*, Current Status of Neutron Capture Therapy, IAEA-TECDOC-1223, IAEA, Vienna, 2001, 257-267.
- D. Alberti et al.: *A theranostic approach based on the use of dual boron/Cd agent to improve the efficacy of Boron Neutron Capture Therapy in the lung cancer treatment*, *Nanomedicine*, 11, 2015, 741-750.
- W.A.G. Sauerwein, P.M. Bet, A. Wittig: *Drugs for BNCT: BSH and BPA*, [in:] W.A.G. Sauerwein et al.: *Boron Neutron Capture Therapy*, wyd. Springer Berlin Heidelberg, 2012, 117-160.
- H. Carecetto, M. Couto: *Medical Chemistry of Boron-Bearing compounds for BNCT – Glioma Treatment: Current Challenges and Perspectives*, [in:] I. Omerhodzic (edit.): *Glioma – Contemporary Diagnostic and Therapeutic Approaches*, 10, IntechOpen, 2018.
- T.M. Goszczyński, K. Fink, K. Kowalski, Z.J. Lesnikowski, J. Boratyński: *Interactions of Boron Clusters and their Derivatives with Serum Albumin*, *Sci Rep*, 7(1) 2017, 9800.
- Z.J. Lesnikowski et al.: *Towards new boron carriers for boron neutron capture therapy: metallocarboranes and their nucleoside conjugates*, *Bioorg Med Chem*, 13(13), 2005, 4168-4175.
- M. Bonora et al.:  *$^1\text{H}$  and  $^{10}\text{B}$  NMR and MRI investigation of boron- and gadolinium – boron compounds in boron neutron capture therapy*, *Appl Radiat Isotopes*, 69(12), 2012, 1702-1705.
- T. Kobayashi, Y. Sakurai, M. Ishikawa: *A noninvasive dose estimation system for clinical BNCT based on PG-SPECT – conceptual study and fundamental experiments using HPGe and CdTe semiconductor detectors*, *Med Phys*, 27(9), 2000, 2124-2132.
- T. Kobayashi, Y. Sakurai, M. Ishikawa: *Real-Time Absorbed Dose Estimation System for BNCT by PG-SPECT*, *Frontiers in Neutron Capture Therapy*, 1, Springer Science+Business Media, New York, 2001.
- A. Wittig: *Boron analysis and boron imaging in biological materials for boron neutron capture therapy (BNCT)*, *Crit Rev Oncol Hemat*, 68(1), 2008, 66-90.
- K. Beckurts, K. Wirth: *Neutron Physics*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg GmbH, 7, 1964, 116-136.
- M. Zielczyński, N. Golnik: *Rekombinacyjne Komory Jonizacyjne*, Monografie IEA, 3, 2000.
- N. Golnik, P. Tulik: *Studies of recombination chambers filled with nitrogen for BNCT dosimetry*, *Nukleonika*, 54(4), 2009, 255-259.
- P. Tulik, N. Golnik, M. Zielczyński: *Investigations of recombination chambers for BNCT beam dosimetry*, *Radiat Prot. Dosim*, 126(1-4), 2007, 648-651.
- N. Golnik: *Microdosimetry Using a Recombination Chamber: Method and Applications*, *Radiat Prot Dosim*, 61(1-3), 1995, 125-128.
- J. Malicki, K. Śłosarek: *Planowanie leczenia i dozymetria w radioterapii*, Gdańsk 1, 2016, 331-337.
- R. Suharyana, E. Octaviana: *Investigating a cyclotron HM-30 based neutron source for BNCT of deep-seated tumors by using shifting method*, *J Phys Conf Ser*, 776(1), 2016.
- A.J. Kreiner: *Present status of Accelerator-Based BNCT*, *Rep Pract Oncol Radiother*, 21(2), 2016, 95-101.
- A. Zaboronok et al.: *Boron neutron capture therapy in Russia: preclinical evaluation of efficacy and perspectives of its application in neuro-oncology*, *New Armen Med J*, 11(1), 2017, 6-15.
- www.neutrontherapeutics.com/news/pr-041819.
- G. Locher: *Biological effects and therapeutic possibilities of neutrons*, *Am J Roentgenol Radium Ther.*, 36, 1936, 1-3.
- J. Mishima et al.: *New thermal neutron capture therapy for malignant melanoma: melanogenesis-seeking  $^{10}\text{B}$  molecule-melanoma cell interaction from in vitro to first clinical trial*, *Pigment Cell Res*, 2, 1989, 226-234.
- A. Zonta et al.: *Clinical lessons from the first applications of BNCT on unresectable liver metastases*, *J Phys Conf Ser*, 41, 2006, 484-495.