

UNIVERZITA PARDUBICE  
FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH STUDIÍ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2020

Kristýna Prudičová

Univerzita Pardubice  
Fakulta zdravotnických studií

Borová neutronová záchytová terapie: současný stav a vyhlídky do budoucna  
Kristýna Prudičová

Bakalářská práce  
2020

Univerzita Pardubice  
Fakulta zdravotnických studií  
Akademický rok: 2018/2019

## **ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE** (projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Kristýna Prudičová**  
Osobní číslo: **Z17070**  
Studijní program: **B5345 Specializace ve zdravotnictví**  
Studijní obor: **Radiologický asistent**  
Téma práce: **Borová neutronová záchytová terapie: současný stav a vyhlídky do budoucna**  
Zadávající katedra: **Katedra klinických oborů**

### **Zásady pro vypracování**

1. Studium odborné literatury a zahraničních publikací.
2. Literární rešerše dané problematiky
3. Příprava a realizace výzkumného šetření dle stanovené metodiky.
4. Analýza a interpretace získaných dat.
5. Zhodnocení výsledků práce.

Rozsah pracovní zprávy: **35 stran**  
Rozsah grafických prací: **dle doporučení vedoucího**  
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná/elektronická**

**Seznam doporučené literatury:**

- HOSHINA, Rika Maglente, Taeko MATSUURA, Kikuo UMEGAKI a Shinichi SHIMIZU. (2019) *A Literature Review of Proton Beam Therapy for Prostate Cancer in Japan. Journal of Clinical Medicine*, 8(1), 48. DOI: 10.3390/jcm8010048.
- JONES, B., S.J. MCMAHON a K.M. PRISE. (2018) *The Radiobiology of Proton Therapy: Challenges and Opportunities Around Relative Biological Effectiveness. Clinical Oncology*, 30(5), 285-292. DOI: 10.1016/j.clon.2018.01.010.
- MAREČKOVÁ, Jana a Jitka KLUGAROVÁ. (2015) *Evidence-based health care: zdravotnictví založené na vědeckých důkazech*. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci. ISBN 978-80-244-4784-1.
- NEUHAUSER, Wayne D. a Rui ZHANG. (2015) *The physics of proton therapy. Physics in Medicine and Biology*, 60(8), 155- 209. DOI: 10.1088/0031-9155/60/8/R155.
- TIAN, Xiufang, Kun LIU, Yong HOU, et al. (2017). *The evolution of proton beam therapy: Current and future status (Review). Molecular and Clinical Oncology*, 8(1): 15721. DOI: 10.3892/mco.2017.1499.

Vedoucí bakalářské práce: **Mgr. Anna Lierová**  
Katedra klinických oborů

Datum zadání bakalářské práce: **1. prosince 2018**  
Termín odevzdání bakalářské práce: **7. května 2020**

L.S.

---

**doc. Ing. Jana Holá, Ph.D.**  
děkanka

---

**Mgr. Jan Pospíchal, Ph.D.**  
vedoucí katedry

# PROHLÁŠENÍ AUTORA

Prohlašuji:

Tuto práci jsem vypracoval samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využil, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byl jsem seznámen s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 7/2019 Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 11.6.2020

Kristýna Prudičová

## **PODĚKOVÁNÍ**

Mé velké poděkování patří Mgr. Anně Lierové za odborné vedení, užitečné rady, trpělivost, ochotu a vstřícnost, kterou mi v průběhu zpracování bakalářské práce věnovala. A také mé rodině, která mi byla po celou dobu oporou.

## **ANOTACE**

Bakalářská práce je zaměřená na inovativní metodu nazývanou borová neutronová záchyťová terapie, která se využívá především k léčbě mozkových nádorů a nádorů hlavy a krku. Tento typ terapie využívá jako zdroj záření jaderný reaktor či akcelerátor a na rozdíl od ostatních druhů terapií výrazně snižuje radiační zátěž okolních zdravých tkání. Teoretická část práce je zaměřená hlavně na dostupné teoretické informace a nové poznatky o této metodě, dále na její využití při agresivních typech mozkových a kožních nádorů. Výzkumná část je zaměřena na práci s databázemi a zhodnocení dostupných klinických testů.

## **KLÍČOVÁ SLOVA**

Borová neutronová záchyťová terapie, neutron, glioblastoma multiforme, melanom, klinické testy

## **BORON NEUTRON CAPTURE THERAPY: CURRENT STATUS AND FUTURE PROSPECTS**

### **ANNOTATION**

This bachelor thesis summarized current information about an innovative method of treatment for brain and head and neck tumors, called boron neutron capture therapy (BNCT). This type of therapy used as the source of the ionizing radiation a nuclear reactor which significantly differs from other treatment modalities and the radiation burden of surrounding healthy tissues. The thesis is mainly focus on the available theoretical information about BNCT and its effect on treatment of aggressive types of brain and skin tumors. The research part is summarizing results of available clinical test from databases.

### **KEYWORDS**

Boron Neutron Capture Therapy, neutron radiation, glioblastoma multiforme, melanoma, clinical trials

# OBSAH

<b>Seznam obrázků a tabulek</b> .....	<b>11</b>
<b>Seznam zkratk</b> .....	<b>12</b>
<b>Úvod</b> .....	<b>13</b>
<b>Cíl práce</b> .....	<b>14</b>
<b>1 NEUTRONY</b> .....	<b>15</b>
1.1 Objev neutronu .....	16
1.2 Interakce neutronů s hmotou .....	16
1.2.1 Pružný rozptyl .....	17
1.2.2 Nepružný rozptyl .....	17
1.2.3 Neutronový záchyt (radiační) .....	18
1.2.4 Štěpná jaderná reakce .....	18
1.3 Biologické účinky neutronů.....	19
1.4 Využití neutronů .....	20
<b>2 BORO VÁ NEUTRONOVÁ ZÁCHYTOVÁ TERAPIE</b> .....	<b>21</b>
2.1 Historie .....	21
2.2 Bor a borová činidla vhodné pro BNZT .....	23
2.2.1 Vhodné sloučeniny pro BNZT .....	24
2.2.2 P-boronofenylalanin (L-BPA).....	25
2.2.3 Borocaptát sodný (BSH).....	26
2.2.4 Gadolinium jako nové činidlo? .....	26
2.3 Fyzikální princip .....	27
2.4 Průběh vyšetření .....	28
<b>3 AKTUÁLNÍ CENTRA PRO BNZT</b> .....	<b>31</b>
3.1 Zařízení pro výrobu neutronových svazků .....	31
3.1.1 Jaderné reaktory.....	31
3.1.2 Urychlovače (akcelerátory) .....	33
3.2 Česká republika a BNZT .....	35
3.2.1 Reaktor LVR – 15 .....	35



3.3 Počátky BNZT ve světě .....	37
3.3.1 První světový klinický výzkum v USA .....	37
3.3.2 Klinické výzkumy v Japonsku.....	37
3.3.3 Klinické výzkumy ve Finsku .....	38
3.3.4 Klinické výzkumy na Tchaj-wanu.....	38
3.3.5 Klinický výzkum v České republice na reaktoru LVR – 15.....	39
<b>4 NEJČASTĚJŠÍ INDIKACE K BNZT.....</b>	<b>41</b>
4.1 Glioblastoma multiforme.....	41
4.1.1 Histologie a patologie.....	42
4.1.2 Diagnostika.....	42
4.2 Melanom.....	44
4.2.1 Diagnostika.....	46
4.2.2 Typy melanomu.....	47
<b>5 PRAKTICKÁ ČÁST.....</b>	<b>48</b>
5.1 Metodika .....	48
1. Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) as Treatment of Glioblastoma.....	52
2. BNCT to Treat Glioma That Has Progressed Following Radiotherapy.....	54
3. Boron Neutron Capture Therapy in Treating Patients With Melanoma .....	57
4. Boron Neutron Capture Therapy in Treating Patients With Glioblastoma Multiforme or Melanoma Metastatic to the Brain .....	59
5. Boronphenylalanine (BPA)-Based Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) in the Treatment Head and Neck Tumors .....	61
6. Boron Neutron Capture Therapy Using Boronphenylalanine-Fructose Complex in Treating Patients With Metastatic Melanoma.....	64
7. Boron Neutron Capture Therapy, Radiation Therapy, and Temozolomide in Treating Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme.....	67
8. Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) Combined With Cetuximab in the Treatment of Locally Recurred Head and Neck Cancer .....	69
9. Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) for Locally Recurrent Head and Neck Cancer.....	71
10. BNCT and IG-IMRT for Recurrent Head and Neck Cancer .....	73

11. In hospital Neutron Irradiator (IHNI) – Based Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) in the Treatment of Malignant Melanoma .....	75
<b>6 Diskuze .....</b>	<b>77</b>
<b>7 Závěr.....</b>	<b>80</b>
<b>8 Použitá literatura .....</b>	<b>81</b>

## SEZNAM OBRÁZKŮ A TABULEK

<b>Obrázek 1</b> - Pružný rozptyl neutronů.....	17
<b>Obrázek 2</b> - Nepružný rozptyl .....	18
<b>Obrázek 3</b> - Radiační záchyt neutronů.....	18
<b>Obrázek 4</b> - Relativní biologická účinnost neutronů a X paprsků.....	20
<b>Obrázek 5</b> - Konstrukce grafitového reaktoru v Brookhaven.....	22
<b>Obrázek 6</b> - Koncentrace činidla do nádorové buňky.....	24
<b>Obrázek 7</b> - Molekula L-BPA.....	25
<b>Obrázek 8</b> - Molekula BSH .....	26
<b>Obrázek 9</b> - Jaderná reakce probíhající při BNZT .....	28
<b>Obrázek 10</b> - Ozařování pacienta při BZNT.....	30
<b>Obrázek 11</b> - Mapa reaktorů k BNZT ve světě.....	32
<b>Obrázek 12</b> - Reaktor LVR – 15 .....	36
<b>Obrázek 13</b> - CT vyšetření mozku pacienta s GBM.....	42
<b>Obrázek 14</b> – Scan s MRI pacienta s GBM .....	43
<b>Obrázek 15</b> - Scan s MRI u pacienta s GBM.....	43
<b>Obrázek 16</b> – Scan s MRI u pacienta s GBM .....	44
<b>Obrázek 17</b> - Flowchart graf databáze 1 .....	49
<b>Obrázek 18</b> - Flowchart graf databáze 2 .....	51
<b>Tabulka 1</b> - Dělení neutronů dle energie. ....	15
<b>Tabulka 2</b> - Hlavní specifikace cyklotronu HM-30 .....	35
<b>Tabulka 3</b> - Dostupné klinické testy .....	49
<b>Tabulka 4</b> - Studie č. 1 .....	53
<b>Tabulka 5</b> - Studie č. 2 .....	56
<b>Tabulka 6</b> - Studie č. 3 .....	58
<b>Tabulka 7</b> - Studie č. 4 .....	60
<b>Tabulka 8</b> - Studie č. 5 .....	63
<b>Tabulka 9</b> - Studie č. 6 .....	66
<b>Tabulka 10</b> - Studie č. 7 .....	68
<b>Tabulka 11</b> - Studie č. 8 .....	70
<b>Tabulka 12</b> - Studie č. 9 .....	72
<b>Tabulka 13</b> - Studie č. 10 .....	74
<b>Tabulka 14</b> - Studie č. 11 .....	76

## SEZNAM ZKRATEK

ABNZ	Akcelerátor na bázi neutronového zdroje
BGH	Brookhavenská Fakultní Nemocnice
BGRR	Brookhavenský grafitový výzkumný reaktor
BNZT	Borová neutronová záchyťová terapie
BNL	Brookhavenská národní laboratoř
BNH	Národní nemocnice Brookhaven
BPA	Boronophenylalanin - $C_9H_{12}BNO_4$
BRT	Brachyterapie
CNS	Centrální nervová soustava
BSH	Sodium borocaptate - $Na_2B_{12}H_{11}SH$
CT	Výpočetní tomografie
CTV	Cílový objem nádoru
DNA	Deoxyribonukleová kyselina
DVH	Histogram objemu dávky
GBM	Glioblastoma multiforme
Gd – DTPA	Gadopentát dimeglumin
HFR	High Flux Reactor
GTV	Hrubý objem nádoru
IG-IMRT	Obrazová radioterapie s modulovanou intenzitou svazku
KURRI	Institut Kyotského univerzitního výzkumného reaktoru
MIT	Massachusettský institut technologie
MTD	Maximální tolerovaná dávka
MRI	Magnetická rezonance
PET	Pozitronová emisní tomografie
RBE	Relativní biologická účinnost
RFQ	Radiofrekvenční kvadrupólový (urychlovač)
SHI	Sumitomo Heavy Industries
THOR	Národní univerzitní reaktor Tsing Hua
TPS	Ozařovací plánovací systém
ÚJV	Ústav jaderného výzkumu

## ÚVOD

Borová neutronová záchyťová terapie (BNZT) je jednou z inovativních forem radioterapie užívaných v léčbě nádorových onemocnění. Potenciál této metody spočívá ve využití ne elektromagnetického záření, ale záření korpuskulárního, pod které spadají neutrony, elektrony, pozitrony a štěpné produkty. Tento způsob terapie umožňuje selektivní ozařování buněk, předání velké radiační dávky během jednoho ozáření, díky čemuž je ozáření nádoru mnohem efektivnější a okolní tkán méně zatížená než při klasické, fotonové, terapii.

Borová neutronová záchyťová terapie je i po 60 letech výzkumu stále ještě experimentální metodou. K plnému uvedení do klinické praxe nepřispívá multidisciplinární povaha BNZT, která spočívá v kombinaci poznatků z mnoha oborů např. jaderné fyziky, radiobiologie, biochemie a lékařství apod. Nejdůležitější úlohu v plánování léčby je stanovení parametrů a nastavení svazku neutronů používaného k ozařování pacientů. Nutností k parametrizování svazku je znalost jeho homogenity, spektra a přesné kolimace, proto je nutné provádět měření neutronového pole pracoviště. Klinicky je tato metoda využívána hlavně při ozařování nádorů hlavy a krku, nejvíce v případech agresivních nádorů mozku, glioblastoma multiforme. Představuje tak značné pole působnosti pro různé oblasti vědy a zejména zapojení vědeckých týmů po celém světě snažící se o co největší míru zlepšení výsledku léčby tohoto agresivního onemocnění mozku.

Cílem této bakalářské práce je shrnout aktuální dostupné informace o pokrocích v borové neutronové záchyťové terapii. V teoretické části je první část soustředěna na historii a objev neutronu. Dále potom na charakteristiku radioterapie a BNZT včetně fyzikálních principů na základě kterých tato metoda pracuje. Využití a přípravu používaných borových sloučenin je zmíněno v následující kapitole. Dalším bodem jsou první zmínky o BNZT, kde se zaměřuji na současný stav terapie ve světě a na území České republiky včetně typů a charakteristiky nádorů, které tato metoda léčí. Průběh klinických testů a výzkumů v současnosti a minulosti. Výzkumná část je soustředěna na práci s databázemi a dostupnými elektronickými zdroji. Zajímá se hlavně o výsledky dostupných vyhodnocených a provedených klinických testů.

## **CÍL PRÁCE**

Cílem této práce je představit, definovat a vysvětlit principy borové neutronové záchytové terapie. Na základě dostupné literatury zhodnotit aktuální postavení této terapie ve světě a z dostupných výsledků během diskuze vyhodnotit budoucí využití v praxi. V praktické části budou shrnuty výsledky dostupných klinických testů.

# 1 NEUTRONY

Neutron je subatomární částice, která postrádá náboj tudíž je elektricky neutrální. Po objevení kvarků Murray Gell-Mannem v roce 1964, bylo zjištěno, že neutron je dále možné ještě rozložit na menší, elementární částice hmoty. Podle aktuální teorie částicové fyziky, je neutron zařazen do skupiny baryonů (silně interagující částice), protože se jedná o složenou částici z 3 kvarků (dva kvarky  $d$ , jeden kvark  $u$ ). Jeho klidová hmotnost je  $1,657 \times 10^{-27}$  kg (940 MeV), je tedy těžší než proton a dohromady s ním tvoří jadernou strukturu zvanou nukleon. Volné neutrony jsou nestabilní se středně dlouhou životností přibližně 15 minut, přičemž se rozpadá na proton, elektron a antineutrino –  $\beta$  přeměna. Jeho magnetický moment je roven spinu a izospinu  $\frac{1}{2}$  (fermion). Neutron je schopen se chovat jako částice i jako vlna díky korpuskulárně vlnovému dualismu. Tuto schopnost částic popsal Louis de Broglie v roce 1924. Experimentálně byla ověřena pomocí tzv. Youngova dvou štěrbinového experimentu, kdy se elektrony chovaly jako částice, tedy po průchodu štěrbinami vytvářely na stínítku obraz dvou štěrbin, ale i jako vlny, kdy po průchodu štěrbinami elektron interferoval sám se sebou, a tvořily interferenční vzor. Vlnová délka neutronu je rovna jeho rychlosti a kinetické energii. Jedna z důležitých vlastností neutronu je jeho energie, která určuje jeho chování v prostředí. Základní dělení neutronů je uvedeno v tabulce 1 [1, 2].

**Tabulka 1** - Dělení neutronů dle energie.

Typ neutronu	Energie	Rychlost (m/s)	Vlnová délka (nm)	Teplota (K)
Ultra chladné	$< 0,2 \mu\text{eV}$	$< 6$	$> 64$	$< 0.002$
Velmi chladné	$0.2 \mu\text{eV} \leq E < 50 \mu\text{eV}$	$6 \leq v < 100$	$4 < \lambda \leq 64$	$0.002 \leq T < 0.6$
Chladné	$0.05 \text{ meV} < E \leq 25 \text{ meV}$	$100 < v \leq 2200$	$0.18 \leq \lambda < 4$	$0.6 < T \leq 300$
Tepelné	25 meV	2200	0.18	300
Epithermální	$25 \text{ meV} < E \leq 500 \text{ keV}$	$2200 < v \leq 1 \times 10^7$		
Rychlé	$> 500 \text{ keV}$	$> 1 \times 10^7$		

## 1.1 Objev neutronu

Do roku 1920 bylo známo, že velká část hmoty atomu byla umístěna v jeho středu, jádru, a že toto centrální jádro obsahovalo protony. V květnu roku 1932, profesor James Chadwick, na Univerzitě v Cambridgi, objevil, že jádro obsahuje také novou nenabitou částici, kterou následně pojmenoval neutron. Nicméně, jeho výskyt už teoreticky předpověděl Ernest Rutherford ve 20. letech 20. století. Kolem roku 1930 Walther Bothe a Herbert Becker vykonali experiment ve kterém bombardovali beryllium částicemi alfa z poloniového zdroje a sledovali beryliem emitované záření. Profesora Chadwicka tento typ záření zaujal a začal se domnívat, že by se mohl skládat z neutrálních částic podobných těm, které navrhl Ernest Rutherford [3].

Dále v objevování neutronu pokračovali manželé Joliot – Curieovi. Jejich experiment Chadwicka zaujal, jednalo se totiž o experiment průchodu beryliového záření parafinem. Toto záření srazilo volné protony atomů vodíku v parafinovém cíli a volné protony se velmi rychle odrazily s velikou rychlostí. Manželé ovšem špatně interpretovali jejich výsledky, pokládali jej za fotony  $\gamma$  a tak to byl právě James Chadwick, který se dále zabýval tímto zářením a pokus ostřelování jader beryllia těžkými alfa částicemi několikrát zopakoval i s použitím jiných cílů. Nakonec prokázal, že toto záření jsou vlastně neutrony a jelikož byly bez náboje, pronikly do cíle daleko dál než protony. Pokračoval ve výzkumu a dále prezentoval nově objevené vlastnosti neutronů. V roce 1934 bylo zjištěno, že se jedná o novou částici, nikoliv protonem a elektronem spojeným dohromady jak navrhoval tehdy Rutherford. Právě díky Chadwickově usilovné práci mu byla udělena Nobelova cena za fyziku v roce 1935. Díky jeho objevu si spousta vědců uvědomila, že je možné neutron používat i k sondování nových prvků a jejich interakcí s neutrony [3].

## 1.2 Interakce neutronů s hmotou

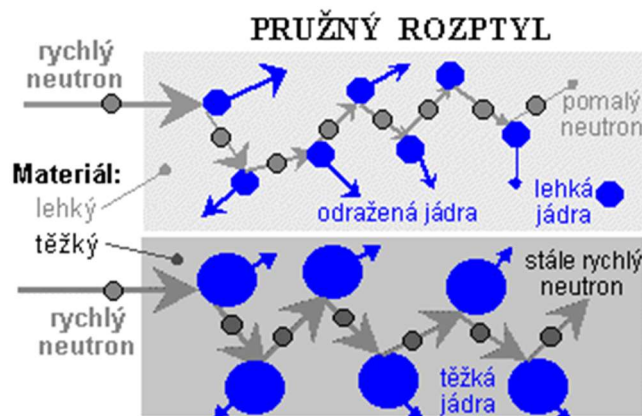
Stejně jako ostatní částice i neutrony interagují s hmotou. Základním rozdílem interakce neutronů je jejich elektrická neutralita, což je důsledkem, že tato částice není ovlivněna Coulombovou odpudivou nebo přitažlivou silou charakteristickou pro interakce nabitých částic. Neutrony, na rozdíl od ostatních částic, interagují převážně přímo s jádrem a jejich energie nemusí být tak vysoká, aby k interakci došlo. Ionizují nepřímo (pružnými srážkami) v prostředí s lehkými prvky jako je například vodík. Vysoká pravděpodobnost interakcí je u tepelných a studených neutronů. Dolet neutronů není nekonečný, hloubka průniku je několik centimetrů. Neutrony jsou na rozdíl od ostatních částic těžce detekovatelné, způsobuje to limitace možných reakcí, a tak mají často detektory špatné informace o energii neutronu. V této kapitole jsou



důležité reakce, které se vyskytují při relativně nízkých energiích neutronů, několika MeV nebo méně, charakteristických pro neutrony produkované při jaderném štěpení. Jedná se o pružný rozptyl, nepružný rozptyl, neutronový záchyt, štěpení reakci [2, 4, 5].

### 1.2.1 Pružný rozptyl

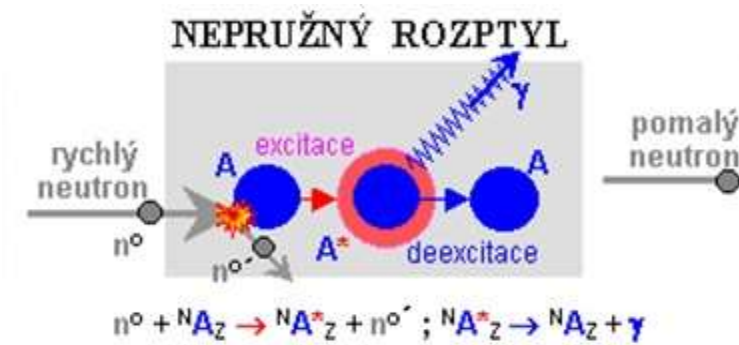
Elastický rozptyl je běžný mechanismus, kterým rychlé neutrony ztratí svou energii, když interagují s atomovými jádry s nízkým atomovým číslem, jako je vodík ( $^1\text{H}$ ) v parafinu nebo  $^{12}\text{C}$  v grafitu v jaderných reaktorech. Pokud dojde k pohlcení neutronu terčovým jádrem atomu, vznikne složené jádro v excitovaném (vzbuzeném) stavu s energií vyšší než v základním stavu. Jádro následně přejde do nižšího energetického stavu pomocí emise neutronu za současného zachování rovnosti součtu kinetických energií neutronu a jádra před tím, než došlo k reakci a bezprostředně po ukončení reakce. Vnitřní pohybový stav částic zůstane nezměněný. V tomto případě nastane pružný rozptyl [4] [6].



Obrázek 1 - Pružný rozptyl neutronů [6]

### 1.2.2 Nepružný rozptyl

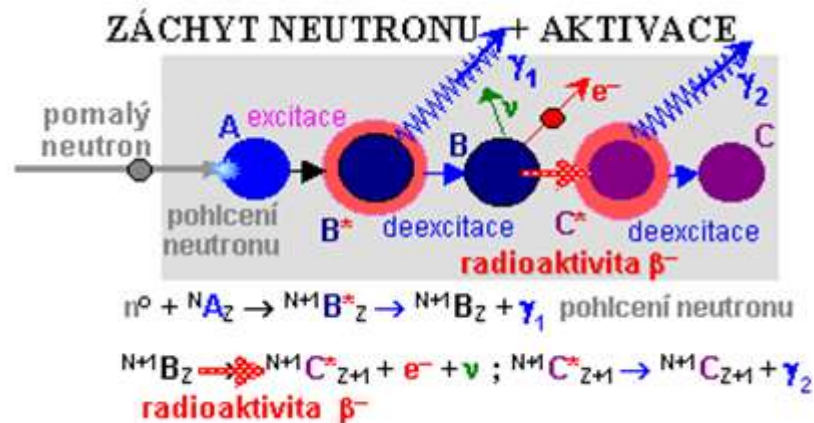
Nepružný rozptyl neutronů nastává v tom okamžiku, kdy jádro po střetu s neutrony přechází do vyššího excitovaného (vzbuzeného) stavu. Přebývající kinetická energie je vyzářena pomocí emise fotonu elektromagnetického záření. V tomto případě celková kinetická energie není zachována, protože její část byla excitována jádrem. Na rozdíl od pružného rozptylu dochází ke změně vnitřního pohybu částic [4] [6].



Obrázek 2 - Nepružný rozptyl [6]

### 1.2.3 Neutronový záchyt (radiační)

Jedná se o jadernou reakci, při níž se jeden nebo více neutronů srazí s jádrem atomu a dojde ke vzniku těžšího jádra. Díky své elektronické neutralitě se neutron k jádru dostane mnohem snáz než jiné částice např. protony, které jsou od jádra naopak odpuzovány. Následně se vyzáří přebytečná energie prostřednictvím  $\gamma$  záření. Je to nejdůležitější reakce, jelikož tímto způsobem lze připravit většinu radionuklidů [4] [6].



Obrázek 3 - Radiační záchyt neutronů [6]

### 1.2.4 Štěpná jaderná reakce

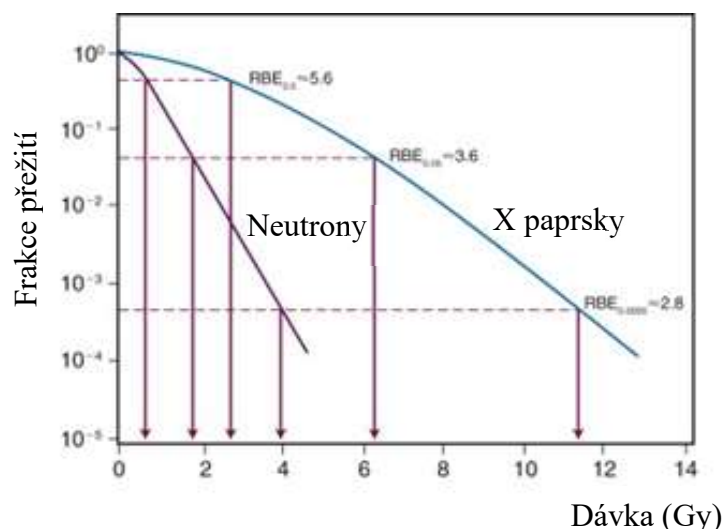
Jaderné reakce využívají současného vniknutí cizí částice do jádra atomu a jeho následném rozbití za výsledku uvolnění energie. Neutrony proniknou do jádra atomu, kde předají jádru svoji energii. Jádro s přebytkem energie se rozdělí na dva rychlé odštěpky, které jsou v prostředí rychle zpomalovány okolními atomy. Současně za vzniku odštěpků prvku se uvolní dva až tři neutrony. Ty musí být zpomalovány moderátorem, nejčastěji se používá voda, aby se zvýšila

pravděpodobnost další štěpné reakce. Nově vzniklé neutrony jsou zpomalovány, ale i redukovány, jelikož by při jejich nadbytku mohlo dojít k neřízenému jadernému výbuchu. Jako absorbatory přebytečných neutronů se mohou používat řídicí tyče či atomy boru k regulaci a řízení štěpných reakcí. Přidávají se ve formě sloučenin do chladicího vodního okruhu. Opakem štěpné reakce je jaderná fúze [4].

### 1.3 Biologické účinky neutronů

Působení neutronů na tkáň lidského těla je nebezpečnější než  $\gamma$  paprsky. Současně je také pronikavější než záření  $\alpha$  nebo  $\beta$ , jsou až desetkrát účinnější. Neutrony mají krátký dosah a v přírodě se přirozeně téměř nevyskytují [6]. Díky vysoké kinetické energii je jejich ionizační schopnost velmi vysoká. Biologická účinnost neutronů dopadajících na lidské tělo silně závisí na energii neutronů. Obzvláště nebezpečné jsou pro měkkou tkáň, např. oko. Indukují závažnější poškození DNA než např. fotony. Uvádí se, že relativní biologická účinnost (RBE), co je poměr dávky referenčního záření k dávce zkoumaného záření, který způsobuje týž biologický účinek. Hodnoty RBE se mění s dávkou, dávkovým příkonem a uvažovaným biologickým kritériem účinku. V radiační ochraně se zájem soustřeďuje na RBE pro stochastické účinky při nízkých dávkách (RBEM). Pro neutrony nabývá hodnot od 1 do 20, v závislosti na typu tkáně, energii neutronů a měřeném koncovém bodu [7].

Pro testování biologických účinků neutronů oproti fotonům bylo sledováno při účinku blokády cytokineze. Pro testování byl použit kobaltový ozařovač. Výsledná data ukázala změny v obou testovaných lymfoblastoidních buněčných liniích. RBE neutronů s porovnáním  $\gamma$  paprsků, které mají nižší LET. Bylo pozorováno, že neutrony jsou 2 až téměř 6krát účinnější při poškození těchto buněk ve srovnání s paprsky gama. Ačkoliv kontaminace neutronového paprsku  $\gamma$  fotony vyžadovala paralelní vyhodnocení výsledků. Výsledek provedeného testování potvrdilo možnost vzniku vedlejších účinků – bystander efektu na lidské lymfoblastoidní buňky. Účinnost frakcionovaných neutronů je podceňována, pokud je založena pouze na účincích jednotlivých dávek a není brána v potaz doba potřebná k reparaci nenádorových buněk [8]. Nicméně je momentálně k dispozici málo cytogenetických dat k vyhodnocení týkajících se vedlejšího účinku v lidských buňkách v reakci na neutrony [9].



**Obrázek 4** - Relativní biologická účinnost neutronů a X paprsků [10]

Ke stínění neutronového záření se nejčastěji používá tří vrstvý systém, jelikož neutrony produkuje přídavné záření  $\gamma$  při vzniku pružných rozptylů. Nejužívanější je beton či šterk, uhlovodíky jako například parafín a polyethylen a ve třetí vrstvě plexisklo či borem impregnované silikonové sklo, jelikož bor má skvělé pohlcovací schopnosti [4, 5].

#### 1.4 Využití neutronů

Epithermální, teplé a studené neutrony se používají při experimentech ohybu a rozptylu pro zjištění vlastností a struktury materiálu v krystalografii, fyzice kondenzovaných látek a chemii biologických látek. Dále v geologii pro měření vlhkosti, materiálové vědě i mineralogii. V průmyslu se využívají hlavně v jaderné energetice, jako pohon jaderných reaktorů nebo pro vytváření štěpných reakcí. V medicíně je jejich využití omezenější, jelikož při srovnání s konvenční radioterapií nepřináší takový terapeutický přínos. V současné době probíhá ve světě testování při využití v BNZT, kdy je pomocí neutronů ozařován nádor. Využití v medicínské aplikaci našly hlavně rychlé a epithermální neutrony Rychlé neutrony při terapii nádorů slinných žláz nebo tumor prostaty, kdy neutronový paprsek o energii 50 – 70 MeV ozáří tumor. Paprsek je produkován v lineárním urychlovači a v současné době je dostupná v Německu, Rusku a ve Spojených státech. Epithermální neutrony našly své využití hlavně při BNZT, kdy se využívá vlastností  $^{10}\text{B}$  a neutronového záření. Momentálně je využití této metody hlavně v rámci klinického testování [11].

## 2 BOROVÁ NEUTRONOVÁ ZÁCHYTOVÁ TERAPIE

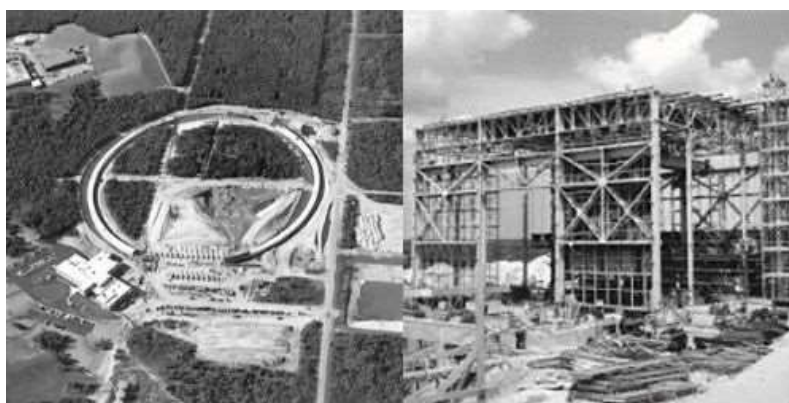
Borová neutronová záchytná terapie (BNZT) je radioterapeutická metoda, která se objevuje jako nadějná možnost v léčbě rakoviny v důsledku selektivní kumulace sloučeniny boru v nádorových buňkách a poté vystavení nádorových buněk epithermálnímu záření neutronových paprsků. Základním principem BNZT je vytvoření jaderné reakce v buňce., K reakci dochází, pokud je v těle pacienta ozářen stabilní izotop boru  $^{10}\text{B}$ , nízkoenergetickými tepelnými neutrony. Tímto se získají částice  $\alpha$  a zpětné navíjení jader lithia 7. Účinnost terapie zajišťuje lokalizace velkého množství atomů bóru v neoplastických buňkách nebo uvnitř nich. Nejzajímavější modalitou terapie je možnost ukládat obrovský gradient dávky mezi nádorem postiženými buňkami a buňkami normálními. Její historie je více než zajímavá a datuje se již od roku 1934 [12].

### 2.1 Historie

Po objevení neutronu v květnu roku 1932 Jamesem Chadwickem, bylo provedeno první pozorování nabitých částic boru pomalým neutronovým ozářením 10. prosince 1934 na Univerzitě v Cambridge. Během ozařování stabilních izotopů boru, lithia a dusíku se uvolňovaly protony,  $\alpha$  částice a tritony (energetická tritiová jádra). Při pokusu rychlé neutrony působily na směs 100 mg radia s práškem beryllia. Směs byla obklopena olověnými destičkami, které přenášely většinu takto generovaných rychlých neutronů a zeslabovaly gama paprsky. Neutrony byly poté zpomaleny několika elastickými srážkami s lehkými jádry (nejúčinněji s jádry vodíku) ve vrstvě parafínu.

Gordon Locher byl první, kdo v USA v roce 1936 přišel s návrhem principu borové neutronové záchytné terapie. Předpokládal, že dávka neutronového záření dodaná do nádoru, by mohla být vyšší než dávka v okolí, a to díky selektivní koncentraci boru nádorovou tkání, tato vlastnost bude vysvětlena v další kapitole [8]. První radiologické studie byly provedeny na zvířatech v roce 1938 na Univerzitě v Illinois. Během několika příštích let studií, byla popsána snížená života schopnost myších nádorových transplantátů po jejich expozici kyseliny borité a ozařování pomalými neutrony. Bylo zjištěno, že pro ozařování budou mít klinické výhody neutrony středních energií, které by mohly být dále tepelně zpomaleny v mozku, kde by mohly zpomalené neutrony s větší pravděpodobností reagovat s  $^{10}\text{B}$  [13].

Po 2. světové válce, v srpnu v roce 1950, vzniknul výzkumný jaderný reaktor ve městě Brookhaven, New York. Na reaktoru Brookhaven Graphite Research Reactor (BGRR) byl proveden úplně první pokus na pacientech. V horní části BGRR bylo vybudováno ozařovací zařízení s obdélníkovým portem o rozměrech 5 cm x 10 cm, které bylo obklopeno betonem. Bylo ze železa, olova a boru. Neutronový port byl na vrcholu 314 stop vysokého kónického vzduchového prostoru zabudován ve vnitřní odstíněné části reaktoru s bismutovými deskami používanými jako dodatečné gama stínění v základní konstrukce kužele [13]. Na obrázku 5 jsou znázorněné fotografie výstavby reaktoru. Jeho výstavba trvala 36 měsíců a je nadále k dispozici i v současnosti.



**Obrázek 5** - Konstrukce grafitového reaktoru v Brookhaven [7]

Další předběžné experimenty byly provedeny v roce 1951 v Massachusettské fakultní nemocnici (MGH), ve kterých byly netoxické dávky boraxu (~ 70 mg / kg) aplikovány intravenózně dobrovolníkům s nádorovým onemocněním mozku. Začátkem roku 1951 byli někteří pacienti s multifonním glioblastomem předáni z MGH do Brookhavenu na borovou neutronovou zachytovou terapii v ozařovacím zařízení BGRR. Ústřední postavou BNZT v Brookhavenské národní laboratoři je Winton Steinfield, který nastoupil v únoru roku 1952. Před smrtí provedl předběžné studie využití  $^{235}\text{U}$  při zachytové terapii a objevil laboratorní barvivo Bismarck Brown. Leslie McKlintok pokračoval v jeho studii, ale bohužel zemřel také. Tyto zkoumané látky byly potencionální pro využití v BNZT [13].

Po prvním ozáření neutrony v roce 1951 byly provedeny 3 série léčebného procesu s použitím této terapie u 40 dobrovolných pacientů, kterým byla aplikována jednoduchá sloučenina boru. Nicméně byly zjištěny vedlejší účinky jako radiační dermatóza na pokožce hlavy a hluboké ulcerace. Slatkin, jeden z výzkumníků, uvedl, že výsledek byl podobný tradiční, fotonové, radioterapii, který způsobil mozkový edém a radiační šok [12, 13].

V roce 1963 pomocí reaktoru v Massachusettském technologickém institutu léčilo 18 pacientů. Těm byla aplikována sloučenina kalydroxyboritanu disodného, který byl považován za méně toxický, ale dodal do buňky více atomů boru. V této studii byly zaznamenán výskyt vedlejších účinků, a to těžká mozková nekróza u pacientů, kteří podstoupili léčbu. Vzhledem k potenciálním nárůstům vedlejších účinků a toxicitu způsobenou borovou neutronovou záchytovou terapií bylo používání jaderných reaktorů roku 1961 v USA zastaveno [12, 13].

Borová neutronová záchytová terapie se vyvinula v průběhu 60 let výzkumu a klinického pokroku, ale čelila řadě problémů, včetně nedostatečně kontrolovaným a perspektivním studiím, potřebám jaderných reaktorů pro klinické ozáření a nepříznivý vývoj sloučenin  $^{10}\text{B}$ . Obnovení nastalo v 90. letech v USA v Brookhaven a Cambridge. Následně byly centra pro BNZT otevřena i v Evropském centru v Petten, ve Finsku, Švédsku, Japonsku, Argentině, na Tchaj-wanu a dokonce i v České republice [12, 13].

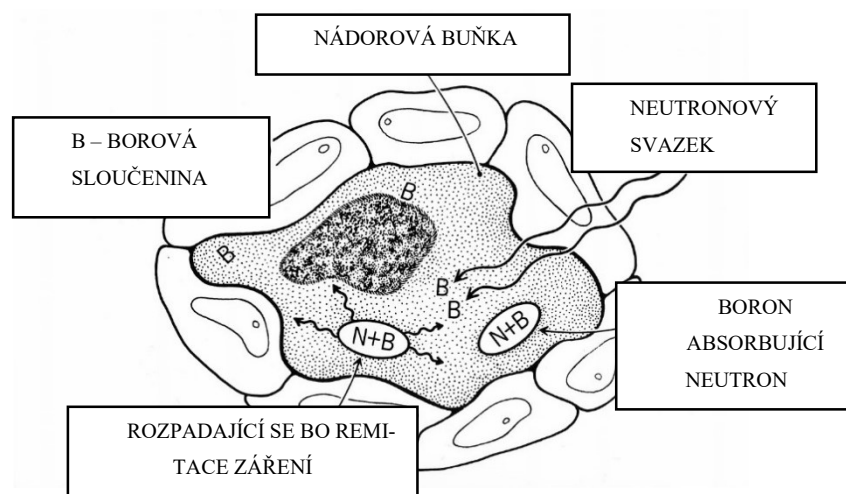
## 2.2 Bor a borová činidla vhodná pro BNZT

Bor (lat. borum) je chemický prvek patřící do III. skupiny v periodické tabulce prvků s protonovým číslem 5. Prvně byl izolován v roce 1808 sirem Humphry Davym, Josephem Louis Gay-Lussacem a Louisem Jacques Thénardem, a následně v roce 1824 byl označen za samostatný prvek Jakobem Berzeliem [14, 15].

Bor je lehký polokovový prvek s vysokým bodem varu ( $3927\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) a teplotou tání ( $2076\text{ }^{\circ}\text{C}$ ). Vyskytuje se jako krystalický, tmavě červený bor s nízkou vodivostí a amorfni černošedý, reaktivnější bor, který na Moshově stupnici dosahuje tvrdosti 9,3. Amorfni bor se vyrábí pomocí metalotermické redukce oxidu boritého kovovým sodíkem, hořčíkem nebo hliníkem. Krystalický (práškový) bor se vyrábí redukcí bromidu boritého pomocí vodíku za vysoké teploty  $1200\text{ }^{\circ}\text{C}$  nebo redukcí chloridu boritého zinkem za teploty  $900^{\circ}$ . V přírodě se bor ve velkém množství nevyskytuje, nalezneme ho pouze ve sloučeninách, kde je vázán kovalentními vazbami např. v kyselině borité ve vodních pramenech blízko vulkanických oblastí a velmi málo v mořské vodě. Známými minerály jsou boraxy  $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ , kalibority  $\text{KHMg}_2\text{B}_{12}\text{O}_{16}(\text{OH})_{10} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ , kotoidy  $\text{Mg}_3\text{B}_2\text{O}_6$ , a dalších 250 nerostů s obsahem boru [14, 15].

Bor je mikrobiogenním esenciálním prvkem, který ovlivňuje metabolismus fosforu, hořčíku a vápníku v těle, reguluje hladinu estrogeneru a testosteronu [14, 15].

Bor je vhodnou sloučeninou pro BNZT díky jeho vlastnosti se selektivně koncentrovat v nádorové tkáni. Do okolní zdravé tkáně se neakumuluje, a proto při ozáření zůstává bez výrazného poškození. Obrázek 6 zobrazuje proces likvidace nádorové buňky pomocí neutronového záření [12].



**Obrázek 6** - Koncentrace činidla do nádorové buňky. Převzaté a upravené z [16]

Jeho využití je široké, využívá se ve sklářství do skelných vláken a v keramice pro výrobu glazur, dále také při výrobě pracích prášků, detergentů a mýdel. V pyrotechnice, jelikož plamen barví intenzivní zelenou barvou. Také v leteckém průmyslu se používá ve spojení s wolframovými jádry. Další zastoupení má bor v jaderném průmyslu. Díky jeho účinnému průřezu izotopu boru a epithermálním neutronům se využívá k výrobě neutronových zrcadel a regulačních tyčí v jaderném reaktoru, a také jako palivo pro jadernou fúzi [14, 15].

### 2.2.1 Vhodné sloučeniny pro BNZT

Borová činidla se začala vyvíjet přibližně před 50 lety v laboratoři Alberta Solowaye a jeho spolupracovníků v MGH v Bostonu. Bylo syntetizováno velké množství sloučenin a tehdy se poprvé objevila sloučenina BSH. Druhá sloučenina, BPA, byla zprvu syntetizována Snyderem a jeho společníky v roce 1958. V současné době své klinické využití nacházejí tyto dvě zmiňovaná činidla, popsána níže, jež obsahují bor s nízkou molekulovou hmotností. Tato činidla se nazývají boronfenylalanin a borocaptát sodný. Vzhledem k jejich omezení bylo v poledních 40 letech vynaloženo velké úsilí na rozvoj nových činidel pro klinické použití. Mezi ně také patří poryfyriny, které obsahují např. bor, polyaminy, aminokyseliny, peptidy, monoklonální protilátky a mnoho dalších.



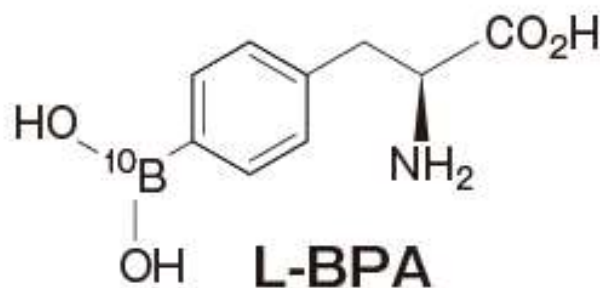
V současnosti zatím žádný z nich nenaplnil očekávání a přesvědčivé údaje, který by odůvodnil klinickou studii biologické distribuce. Nejvhodnějším způsobem je nyní optimalizace dávkovacích paradigmat a dodávání BPA či BSH samostatně. V budoucnosti pak v kombinaci s vhodnou sloučeninou, jelikož tyto dvě sloučeniny nejsou zcela ideální. Avšak jejich účinnost je prokázána v pacientů s postupujícími gliomy, recidivami v oblasti krku a hlavy a také s kožními melanomy [17].

Mezi nejdůležitější parametry pro úspěšnost borové sloučeniny jsou:

- Nízká toxicita
- Rychlé vyloučení látky ze zdravé tkáně a krve
- Nesmí být metabolizovány, ale musí zůstat v nádorové tkáni během vyšetření
- Selektivní akumulace → vysoký příjem látky nádorovou tkání a nízký příjem látky tkání zdravou [18].

### 2.2.2 P-boronofenylalanin (L-BPA)

První sloučeninou je p-boronofenylalanin (L-BPA), který byl původně používán v borové neutronové záchytové terapii pro diagnostiku melanomu díky jeho podobnosti s L-fenylalaninem, začínající biosyntézu melaninu. Později byl zjištěn i její vysoký sklon k akumulaci v jiných nádorových tkáních. Je to hydrofobní molekula, tedy neochotná se rozpouštět ve vodě. V důsledku tohoto problému bylo provedeno několik testů. Při použití fruktózového komplexu ztrácí hydrofobicitu a volně proniká do cílových buněk. Pro kontrolu správné distribuce L-BPA do nádorové tkáně se využívá vyšetření pozitronovou emisní tomografií s  $^{18}\text{F}$  [17, 18].

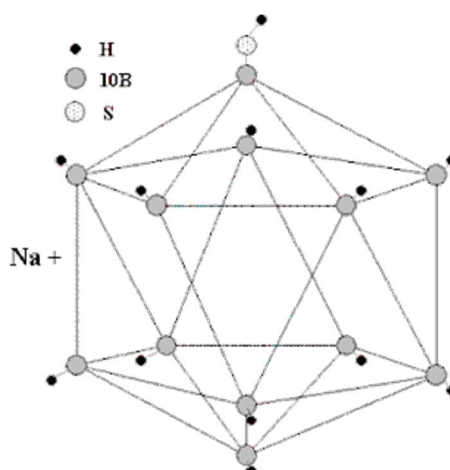


Obrázek 7 - Molekula L-BPA [4]

### 2.2.3 Borocaptát sodný (BSH)

Další sloučenina boru používaná v klinickém výzkumu je borocaptát sodný – BSH. Je to polyhedrální merkaptoboronová molekula, ve vodě rozpustná, navržena pro léčbu nádorů centrální nervové soustavy (CNS) se vzorcem  $\text{Na}_2\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{SH}$ . Skládá se z řady bórových klastrů s unikátní strukturou 20 fazet BSH a 12 atomy boru. Jelikož je BSH poměrně malá hydrofilní molekula, nepřekračuje intaktní hematoencefalickou bariéru. Do mozku tedy proniká pouze, pokud je bariéra poškozená, což se děje v případě mozkových gliomů [17, 18, 19].

Hlavní strukturální výhoda BSH ve srovnání s L-BPA spočívá v tom, že BSH obsahuje 12x více  $^{10}\text{B}$  na molekulu, což po zachycení neutronů přináší větší počet událostí než v L-BPA. BSH byl studován v různých terapeutických schématech, kombinovaných nebo nekombinovaných s jinými malými molekulami, jako je L-BPA, nebo vezikulami, čím by bylo zlepšeno dodání do gliomu a účinnosti [19].



Obrázek 8 - Molekula BSH [4]

Díky stále se zvyšujícím pokrokům a poznatkům z výzkumů v biologii a biochemii se nyní v laboratořích vědci pokouší vyvinout činidlo obsahující gadolinium [18] [20].

### 2.2.4 Gadolinium jako nové činidlo?

Gadolinium, (lat. *Gadolinium*, Gd) je měkký stříbřitě bílý, vnitřně přechodný kovový ferromagnetický prvek ze skupiny lanthanoidů. Nachází využití v jaderné energetice a při výrobě počítačových pamětí [18] [20]. Gadolinium má 7 stabilních izotopů zahrnujících  $^{152}\text{Gd}$ ,  $^{154}\text{Gd}$ ,  $^{155}\text{Gd}$ ,  $^{156}\text{Gd}$ ,  $^{157}\text{Gd}$ ,  $^{158}\text{Gd}$   $^{160}\text{Gd}$  [21].

Zájem je také o možnost využití  $^{157}\text{Gd}$  jako zachytného činidla pro BNZT z následujících důvodů:

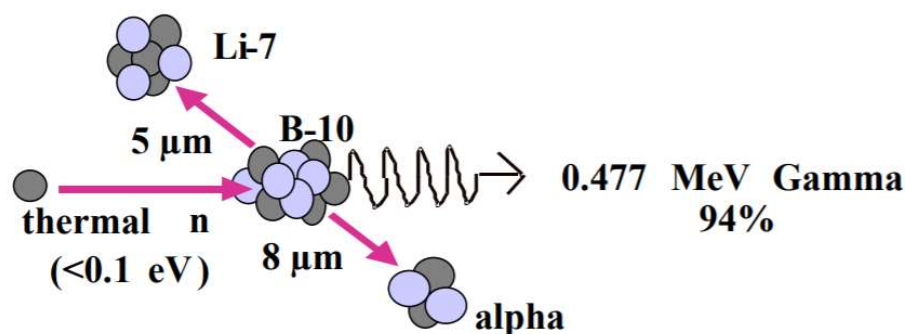
- Velmi velká plocha průřezu zachycení neutronů.
- Sloučeniny gadolinia, gadopentetát dimeglumin ( $\text{Gd-DTPA}$ ) se běžně používají jako kontrastní činidla pro zobrazování nádorů mozku magnetickou rezonancí.
- Silně absorbuje tepelné neutrony.

Ovšem produkty neutronového zachytu gadolinia jsou velmi odlišné. Zachycení  $^{157}\text{Gd}$  má za následek vytvoření excitovaného jádra  $^{158}\text{Gd}$ , přičemž se emituje energie (7,94 MeV) indukovaných fotonů a elektronů. Tedy fotony uvolněné při reakci ( $n, \gamma$ ) budou interagovat a ukládat energii po mnohem delší délce dráhy než produkty při reakci s borem. V případě zachycení nižší energie (150 keV) by většina energie byla transportována a ukládána daleko od vyšetřované oblasti [21, 22, 23].

### 2.3 Fyzikální princip

Metoda BNZT je z fyzikálního hlediska založena na absorpční reakci a následných sekundárních reakcích, ke kterým dochází v situaci, kdy je stabilní izotop  $^{10}\text{B}$  vystaven toku termálních neutronů [9].

Nejprve je pacientovi injekcí intravenózně naaplikován  $^{10}\text{B}$ . Tato sloučenina je upravena tak, aby se  $^{10}\text{B}$  lépe vázal na nádorové buňky nebo se akumuloval v nádorové tkáni. Používáme dvě činidla, tedy boronophenylalanin -  $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{BNO}_4$  a borocaptát sodný -  $\text{Na}_2\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{SH}$ . Neutrony pro ozařovací neutronový paprsek se získávají v částicovém urychlovači, ve kterém se lithiové či beryliové atomy bombardují zrychlenými protony. Nejčastěji však neutrony získáváme z jaderného reaktoru [14]. Aby byly neutrony použitelné pro terapii, musí projít moderátorem, který ohraničí jejich energetické spektrum. Často moderátor tvoří kombinace fluoridu hlinitého, hliníku a fluoridu lithného. Neutronový moderátor je o průměru 29 cm a s 0,5 cm silným filtrem  $\text{Al}_2\text{O}_3$ . Před ozářením pacienta se neutronový paprsek ohraničí kolimátorem. Kolimátor tvoří štít o průměru 4 cm z olova a bismutu. Neutrony procházející tkáněmi pacienta jsou dále zpomalovány ostatními částicemi a mění se na nízkoenergetické tepelné neutrony. Ty následně reagují s jádrem  $^{10}\text{B}$  a složí se do excitovaného jádra izotopu boru 11. Toto excitované jádro se pak rozpadne na lithium 7 a  $\alpha$  částice. Reakce je názorně popsána na obrázku 9 [12].



**Obrázek 9** - Jaderná reakce probíhající při BNZT. Převzaté a upravené z [24]

Úspěch BNZT závisí na selektivním dodání boru 10 do nádoru s pouze malým množstvím, které se dostane do okolí nádorové tkáně. Radioaktivně je poškozené jen blízké okolí nádoru a okolní tkáň je ušetřena jaderného štěpení i záchytu, jelikož  $^{10}\text{B}$  neobsahuje [14].

Následně po aplikaci je pacient ozařován svazkem neutronového paprsku, který vychází ze speciálního jaderného reaktoru. V dnešní době se používá epithermální neutronové svazky, kvůli jejich vyšší energii a lepší hloubce průniku. Potřebná energie svazku k provedení vyšetření je od  $> 5\text{eV} < 10\text{ keV}$ , tedy mezi tepelnými a rychlými neutrony [3] [14].

## 2.4 Průběh vyšetření

V průběhu jakéhokoliv radioterapeutického ošetření je nutné určit plánování léčby. Důležité je stanovení ozařovacích podmínek, o kterých rozhodují lékaři během plánování a v souladu s nimi se následně provádí vlastní ozařování [25].

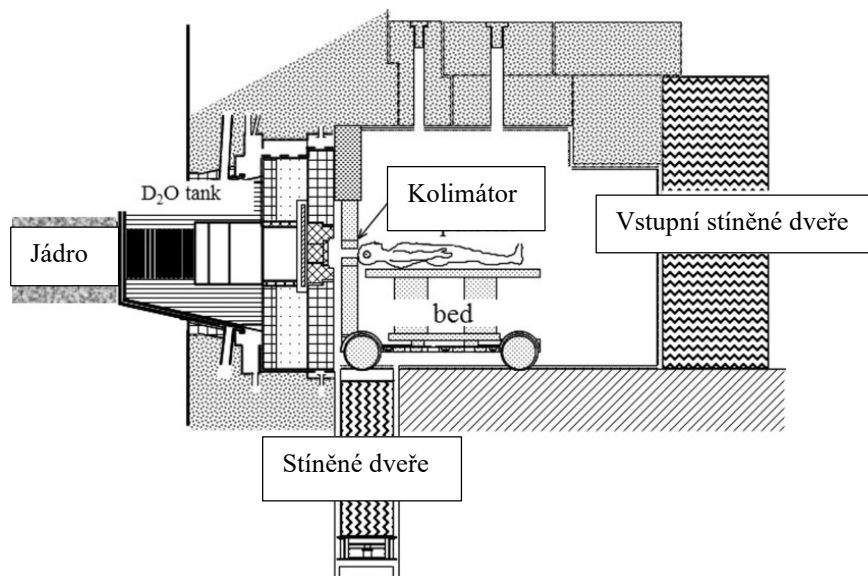
K léčebnému provedení borové neutronové záchytové terapie je vyžadováno několik periferních zařízení (zdrojů) a dalších zařízení jako je léčebný (ozařovací) plánovací systém, zařízení k určení polohy pacienta, zařízení k monitoringu neutronového svazku a zařízení pro měření koncentrace boru ve vyšetřované tkáni [25].

Léčebný (ozařovací) plánovací systém (TPS) je nezbytným softwarem, který umožňuje simulaci léčby neutronovým paprskem a stanovuje distribuci dávky okolo cílové oblasti. TPS také podporuje stanovení vhodných podmínek pro ozáření. K plánování slouží lékařsky ověřené trojrozměrné modely konkrétního pacienta získané vyšetřením výpočetní tomografií (CT) nebo magnetickou rezonancí (MRI). Následným složením lékařských snímků vznikne 3D model pacientova těla, díky kterému se nastaví parametry neutronového svazku jako např. bod dopadu paprsku, směr paprsku, ozařovací pole, energetické spektrum a intenzita paprsku. 3D model je

dále převeden na voxely aby bylo možné spočítat distribuci neutronů a fotonů pomocí algoritmu Monte Carlo. Definují se oblasti zájmu pro rizikové orgány, hrubý objem nádoru (GTV) nebo klinický cílový objem (CTV). Poté se stanoví distribuce několika absorbovaných dávek jako je třeba dávka boru, dusíku či vodíku vycházejících z vypočtené dávky záření a vypočte se kermový faktor pro každý atom. Odhad dávky v BNZT je mnohem těžší než ve fotonové a elektronové radioterapii. Neutrony produkují mnoho různých jaderných reakcí a každá má jinou biologickou a fyziologickou vlastnost [26]. Distribuce záření a několik dávek v modelu pacienta je zobrazeno pomocí překrytí na původních lékařských snímcích. Dále dojde k výpočtu průměrných, minimálních a maximálních hodnot pro rizikové orgány a vypočte histogram objemu látky (DVH). Poté se testují různé směry a orientace paprsku a stanoví se optimální plán léčby. Pomocí porovnání výsledků nakonec dojdeme k vhodným ozařovacím podmínkám [25, 26].

Nastavení polohy pacienta probíhá přesně před ozařováním v ozařovací místnosti a reprodukuje stanovené ozařovací podmínky, které byly určeny při plánování léčby. Přesnost nastavení a reprodukovatelnost polohy je důležitým faktorem, který ovlivňuje účinek léčby. K reprodukci polohy slouží informace získané z plánovacího CT obrazu. Je nutné dodržet stejnou polohu těla tedy dodržet osu těla a držení, pacienta imobilizovat a zabránit pohybu během ozařování. Na rozdíl od běžných ozařovacích postupů v radioterapii při BNZT pacient neleží, jelikož neutronový svazek je omezen na ozařování z pevného portu, tudíž nemůže rotovat jako jiná portálová zařízení. Obrázek 10 ukazuje ilustraci ozařování pacienta. Pacienta je nutné imobilizovat v co nejbližší vzdálenosti od paprskového portálu, jelikož okolí portálu zahrnuje stínící stěnu proti úniku fotonů a neutronů. K reprodukovatelnosti polohy je možné si dopomoci pomocí židle či stolu s bezpečnostním pásem, vakuového polštáře nebo termoplastickou maskou a speciální individualizované šablony těla s pěnovým jádrem pro vytvoření správného držení osy těla [25].

Téměř všechna léčebná ošetření pomocí BNZT proběhla v jedné frakci. Proto se doba ozáření liší od ostatních radiologických metod a je o zlomek delší. Obecně platí, že pokud dojde i k menšímu vychýlení z polohy pacienta, je absorbovaná dávka ovlivněna. Ideálně by se tedy posunutí mělo monitorovat ihned v reálném čase a následně změnit výpočet distribuce dávky. Mohlo by to vést k větší přesnosti ohledně přesnosti ozáření během léčby neutronovým paprskem [25].



**Obrázek 10** - Ozařování pacienta při BZNT. Převzaté a upravené z [11]

### 3 AKTUÁLNÍ CENTRA PRO BNZT

V současné době je po celém světě fungujících pouze devět středisek, které se zabývají klinickým hodnocením nebo klinickým výzkumem BNZT. Dvě centra se nacházejí v Japonsku, jedno ve Spojených státech, na Tchaj-wanu a v Argentině a čtyři v Evropě (Finsko, Švédsko, Holandsko a Česká republika) [27].

Zatímco provoz probíhá v malém počtu institucí, stále více center se zajímá o možnost zapojení. Mnoho výzkumných reaktorů má malé využití. Zařízení, která jsou zapojovaná do BNZT patří mezi ty provozně aktivnější s vyšší účastí i v jiných výzkumech než BNZT. Pokud není neutronová záchyťová terapie jediným programem reaktoru, je nutné zvážit dopad na jiné činnosti prováděné na zařízení, jelikož tato terapie je velmi náročná na řízení i organizaci. Mezinárodní spolupráce mezi středisky je v této rovině velmi důležitá. Všechny státy s fungujícími reaktory pro BNZT mezi sebou navzájem komunikují, sdělují si nové poznatky a upevňují silné stránky [28].

#### 3.1 Zařízení pro výrobu neutronových svazků

Zařízení pro výrobu neutronových svazků k využití při BNZT má široké zastoupení. V dřívější době bylo k výrobě využíváno především jaderných reaktorů, ovšem nákladnost a náročnost provozu dala za vznik novějším technologiím jako jsou urychlovače. K BNZT se dá využít více typů urychlovačů, které jsou popsány níže. V současné době je ke klinickému testování využíváno jak reaktorů, tak urychlovačů.

##### 3.1.1 Jaderné reaktory

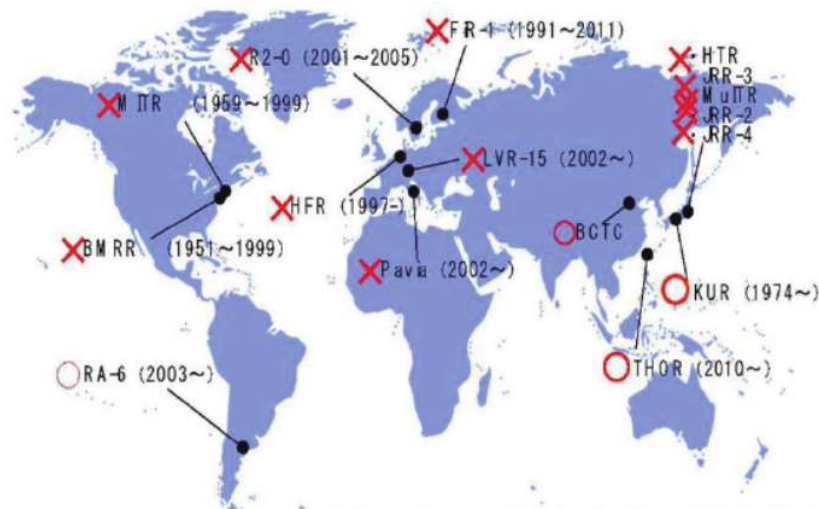
Donedávna BNZT využívala jako zdroj neutronů jaderné štěpné reaktory, jelikož pouze reaktory dokázaly vyprodukovat neutronový paprsek se správnou intenzitou a rozsahem energie. Právě reaktory nejvíce přispěly v rozvoji BNZT. V současné době však mnoho zemí dává přednost výstavbě urychlovačů, a tak byla činnost mnoha používaných reaktorů nedávno ukončena. Nadále funkční reaktory jsou stále ještě v Argentině, Číně, Japonsku a na Tchaj-wanu [4].

Již existující jaderné reaktory byly vystavěny pro extrakci neutronových paprsků užitečných pro měření koncentrace  $^{10}\text{B}$ , pro preklinické experimenty *in vivo* a *in vitro* a pro ozařování pacientů v ošetrovacích místnostech v reaktorové hale [4] [14].

První reaktory se začaly konstruovat v 50. a 60. letech 20. století. V BNH byl postaven první reaktor speciálně navržený pro lékařský výzkum a terapii, MITR-I, s tepelným neutronovým paprskem [14]. V České republice se výzkumný jaderný reaktor nachází v Ústavu jaderného výzkumu (ÚJV) v Řeži. Jaderný reaktor je přibližně sedm metrů vysoký a jeho průměr je stejně široký. Do provozu byl uveden už v roce 1957 a v Česku slouží jako jediný zdroj neutronů pro výzkumné účely. Pracuje na tepelném výkonu 10 MW a z reaktoru vybíhají kanály vedoucí teplé proudy neutronů k experimentům [4].

Nejznámější reaktory zapojované do výzkumů zobrazené i na obrázku 11:

- KURRI – Kyoto University Research Reactor Institute v Kumatori, Japonsko.
- MITR-1 – Massachusetts Institute of Technology Research Reactor, Spojené státy.
- FiR1 – výzkumný reaktor v VTT Technical Research Centre v Otaniemi, Finsko.
- RA-6 -reaktor v atomovém centru Bariloche, Argentina.
- HFR – High Flux Reactor v Petten, Nizozemsko.
- THOR – Tsing Hua Open-pool Reactor na Národní Tsing Hua univerzitě, Tchj-wan.
- JRR- 4 – Japonské centrum atomové energie, Japonsko [28].



**Obrázek 11** - Mapa reaktorů k BNZT ve světě [28]

Z výše uvedených reaktorů je většina až na pár BNZT funkčních. Finský reaktor FiR1, který léčil pacienty od roku 1999 v roce 2012 ukončil svůj provoz z mnoha důvodů, již jeden z nich byl uveden jako finanční. Od Finska tedy lze předpokládat, že další výzkumy bude provádět na



základě neutronových akceleratorů. Z praktického hlediska se tedy místo reaktoru stává hlavním kandidátem pro BNZT malý urychlovač (akcelerator), který dodává intenzivní protonový paprsek a jeho instalace v nemocnici je z prostorového hlediska méně nákladná, proto se vědci začali přiklánět k výrobě akceleratorů pro BNZT [4] [14] [28].

### 3.1.2 Urychlovače (akceleratory)

Akceleratory na bázi neutronového zdroje (ABNZ) mohou být také použity pro výrobu epithermálních neutronů a jsou vyvíjeny v řadě zemí [14]. Nabití ionty jsou urychlovány elektrickým polem, které je generováno statickým elektrickým potenciálem nebo vysokofrekvenční (RF) elektromagnetickou mikrovlnou. Vůbec prvním nainstalovaným urychlovačem určeným pro BNZT v nemocnici je urychlovač navržený a vyrobený firmou Neutron Therapeutics (Danvers, Massachusetts). Do finské Meliathi Tower Hospital byl nainstalovaný v roce 2019, jeho využití bude prozatím pouze pro klinické využití a nadále pro léčbu pacientů. Další čtyři urychlovače jsou ve výzkumných centrech v Asii. Akceleratory lze rozdělit na elektrostatické urychlovače, lineární urychlovače s vysokofrekvenčním čtyřnásobným přenosem (RFQ urychlovač) a cyklotrony [29].

#### *Elektrostatické urychlovače*

Elektrostatický urychlovač je nejjednodušším zařízením pro urychlení iontů. Existují dva typy generátoru vysokého napětí. Prvním z nich je Cockcroft-Waltonův akcelerator, který používá usměrňovač paprsku vynalezený Cockcroftem a Waltonem [30]. Generátor může vyvolat napětí maximálně 1 MW. Cockcroft-Waltonův urychlovač navázal na jaderné přeměny poprvé v roce 1932 pomocí uměle zrychleného paprsku nabitých částic [29, 30].

Jiné elektrostatické urychlovače používají Van de Graafův generátor s vysokým napětím. Tento generátor hromadí elektrický náboj v kovové kouli, která indukuje elektrický potenciál pomocí rotačního pásu nebo řetězu s izolovanými transportními jednotkami (pelety). Pro zrychlení protonu se akumuluje kladný náboj a zdroj protonu je uvnitř koule pozitivně nabitý [29].

Van de Graffův generátor používá i tandemový urychlovač. Zrychluje záporně nabití ionty, nejdříve z vnější odkud proniká do pozitivně nabitě vnitřní oblasti. Poté jsou orbitální elektrony iontu strippovány, aby se negativní iont přeměnil na kladný. Ten je zrychlen směrem ven. Proto je iont v akceleratoru urychlen dvakrát. Velikost tohoto tandemového urychlovače je kompaktní, pokud je celkové napětí menší než několik MV, je tedy vhodný pro borovou

neutronovou záchytovou terapii s lithiovými cíli. Téměř všechny urychlovače tohoto typu byly nahrazeny RFQ urychlovačem [29] [31].

### ***Radiofrekvenční kvadrupólový urychlovač***

Dalším zdrojem je radiofrekvenční kvadrupólový urychlovač (Radio-Frequency Quadrupole – RFQ linac), který byl vynalezen v roce 1969 Kapchinskijim a Teplvakovem. Populárním ve světě se stal v 70. letech poté, co byl návrh metody zaveden v Národní Laboratoři Los Alamos. Na rozdíl od běžného vysokofrekvenčního urychlovače, RFQ urychlovačem dokážeme urychlit nejen stejnosměrný svazek paprsků, ale také urychlit svazek injektovaného svazku paprsků [29] [31].

Tento akcelerační má čtyři elektrody ve tvaru lopatek. Vysokofrekvenční režim použití urychlovače je následně deformován lopatkami. Lopatky na sebe kolmé mají stejný potenciál, fungují jako elektrický kvadrupól pro zaostření paprsku. Aby bylo možné urychlit elektrické pole uvnitř, elektrodové lopatky musí být modulované. Poloha vrcholů lopatek elektrody 1 a 3 je upravena do prostoru poloviny periody od elektrodových lopatek 2 a 3, tedy do jejich „údolí“. Výsledkem je vektor s nejen kvadrupólovým polem, ale i komponentem podél osy paprsku, který může paprsek urychlit nebo naopak zpomalit [30]. Díky tomu má elektrické pole v RFQ urychlovače funkci jak akcelerační, tak i zaostřovací [29].

RFQ urychlovač má tři sekce s různými funkcemi, které přizpůsobují radiální emisní sekce svazku paprsků a urychlovací části [31].

Energie paprsku je obvykle přibližně od 2,5 MeV do 3 MeV. RFQ urychlovač tedy může sám produkovat dostatek neutronů pro borovou neutronovou záchytovou terapii s lithiovými cíli. Je také použitelný jako injektor pro DTL, nejběžnější lineární urychlovač pro protonový paprsek vynalezený Alvarezem má „driftové trubice“ ve středu dutiny. Je přijatelný pro BNZT použití díky pracovnímu faktoru maximálně 10 – 20 % a proudem paprsku téměř 50 mA, čímž jsou vhodné pro stabilní provoz [29, 30].

### ***Cyklotron***

Poslední z kategorie zdrojů neutronů je cyklotron. Vývoj cyklotronu pro borovou neutronovou záchytovou terapii započal roku 2006 na Kyoto University Research Reactor Institute (KURRI) and Sumitomo Heavy Industries (SHI). O rok později byl nainstalován v KURRI. Dostatečný zdroj požadovaného toku epithermálních neutronů byl dosažen pomocí kombinace protonového paprsku o energii 30 MeV a beryllia. Cyklotron se skládal z ošetřovacího a ozařovacího systému, protonového svazku HM – 30 a systému transportu paprsků. Základní vlastnosti svazku

jsou popsány v tabulce 2. Uvnitř cyklotronu dochází k velmi rychlému urychlení iontů na kruhové dráze a následné extrakci protonových paprsků o energiích 30 MeV. Paprsky jsou nadále transportovány do cíle produkce neutronů, kterou tvoří beryliová destička. Stínění emitovaných neutronů zajišťuje olovo, železo, hliník a fluorit vápenatý. Celá soustava cyklotronu měřila 18 metrů na délku a 15 metrů na šířku bez elektrických rozvodů a napájení [31, 32].

Cyklotron byl stabilně provozován v KURRI po dobu 3 let od roku 2008. P protonovým paprskem měl energii 30 kW. Použitím zdroje neutronů na bázi cyklotronu s  $^{10}\text{B}$ -L-BPA byly provedeny různé předklinické testy, včetně testů na zvířatech. V roce 2008 byly dále zahájeny klinické studie zhoubných nádorů mozku [32].

**Tabulka 2** - Hlavní specifikace cyklotronu HM-30

Urychlená částice	Záporné vodíkové ionty
Extrakční energie	30 MeV
Metoda extrakce	Odizolování folie (foil stripping)
Maximální proud paprsku	2 mA
Provozní proud	1 mA
Hmotnost	60 tun

## 3.2 Česká republika a BNZT

Česká republika má v zastoupení BNZT své místo již od roku 1990. Právě na našem území se vyrábí sloučeniny  $^{10}\text{B}$ , které využívá mnoho zemí ve svém dalším výzkumu. Veškerá činnost a výzkum týkající se BNZT byla prováděna na reaktoru LVR – 15.

### 3.2.1 Reaktor LVR – 15

Vývoj a výstavba reaktoru byla realizována roku 1957 ve Výzkumném centru Řež u Prahy. Tehdy to byl reaktor VVR – S o výkonu 2 MW, působil až do roku 1987. V letech 1987–1989 byl reaktor rekonstruován na reaktor LVR – 15. Cílem této rekonstrukce bylo zvýšení bezpečnosti používání a výkonu [33]. Obrázek 12 ukazuje vnitřní prostředí s reaktorem v ÚJV Řež.



**Obrázek 12** - Reaktor LVR – 15 [33]

Reaktor LVR – 15 je lehkovodního typu s obohaceným palivem typu IRT – 4M (s obohaceným  $^{235}\text{U}$ ) a standardním tepelným výkonem až 10 MW. Je uzavřený v beztlaková nerezové nádobě pod stínícím víkem a k jeho provozu je nutné chlazení. Moderátor i chladič je tvořen demineralizovanou vodou. Obvykle provoz trvá 3 týdny a poté se provede následná kontrola dlouhá 2 týdny, včetně výměny paliva. Reaktor je vybavený 10 vodorovnými kanály s označením HK1 – HK9 + svazek slouží pro účely borové neutronové záchytové terapie [33]. Na výšku měří 5,76 metrů a jeho průměr dosahuje délky 2,3 metry. Maximální výkon reaktoru je 10 MW a je řízen pomocí 12 regulačních bórových tyčí (kompenzační, bezpečnostní a automatický regulátor). Chlazení reaktoru je zajištěno přes chladicí okruh s pěti hlavními cirkulačními čerpadly a dvěma nouzovými čerpadly. Čerpadla zajišťují chlazení demineralizovanou vodou a teplo vzniklé činností reaktoru je odváděno do řeky Vltavy [33].

Neutronový svazek je veden kanálem dlouhým 4 metry od aktivní zóny a je filtrován pomocí vrstvy Al –  $\text{AlF}_3$ . Po filtraci následuje hliníkový kolimátor s vnitřní olověnou vrstvou a klapkami. Filtrace navyšuje poměr epithermálních neutronů a tepelných neutronů a tím správně moderuje svazek, aby splnil požadavky pro BNZT. Požadavky a vlastnosti jsou poté sledovány pomocí dozimetrie (Si detektor, aktivační folie, ...) [33].

Reaktor LVR – 15 slouží k mnoha výzkumným činnostem. Např. k výrobě a vývoji nových radiofarmak, k výrobě radioizotopů, ke studiu kompatibility a chování konstrukčních materiálů v různých prostředích. Z neutronové sféry poté slouží k neutronové interferometrii, k neutronovému měření struktur a textur při normálních, vysokých a velmi nízkých teplotách, k neutronové optice a topografii, k měření textur v polykrystalických kovových materiálech atd.... Z hlediska využití BNZT je tento reaktor jediným dostupným zařízením v České republice,

použitelným k výzkumu. Více z historie prvního testování v rámci tohoto zařízení je popsáno níže [34].

### **3.3 Počátky BNZT ve světě**

Má-li být BNZT aplikovaná a léčba rakoviny úspěšná, je nezbytný zdroj neutronů s vysokou mírou účinnosti. V tomto důsledku musela veškerá činnost čekat na vznik jaderných reaktorů.

#### **3.3.1 První světový klinický výzkum v USA**

První klinický výzkum využil reaktorů v Brookhavenské národní laboratoři (BNL) a Massachusettského institutu technologie (MIT). Dva profesoři, L.E. Farr a W.H. Sweet, provedli klinický výzkum, který se zaměřoval na agresivní mozkové nádory v průběhu 10letého období začínajícího v roce 1951. Tento klinický výzkum není zmiňován v praktické části [13].

Výsledky tohoto výzkumu byly velmi špatné a průměrná doba přežití je kratší než pouhých šest měsíců. Důvody, které vedly ke špatným výsledkům byla nedostatečná selektivita v hromadění boru v nádorech a špatná kvalita ozařujícího neutronového paprsku. Výzkum v USA byl pozastaven a Japonsko navázalo na jejich činnost [13].

#### **3.3.2 Klinické výzkumy v Japonsku**

Léčba pacientů metodou borové neutronové záchytové terapie nebyla nikde více průkopnickou než od roku 2006 v Japonsku. Její dlouhá historie byla dobře zdokumentována prací Hatanaky, kde zmiňoval své výsledky testů. Avšak práce byla často velmi kritizována kvůli nedodržování klinických protokolů, ačkoliv výsledky byly někdy velmi působivé a doba přežití pacienta dlouhá. Později zdokumentoval svoji práci Mishima a také Nakagawa, Matsumura s ostatními vědci. Poslední klinické testy byly provedeny v minulých 15 letech, což znamená, že se neutronový zdroj pro tento typ terapie stává stále méně dostupným. Největší podíl na odstavení a nedostatku jaderných reaktorů a jiných zdrojů má jaderná havárie v elektrárně Fukušima. Od té doby zůstal v Japonsku funkční pouze Kyoto University Research Reactor Institute (KURRI), který musel projít rozsáhlými bezpečnostními kontrolami včetně kontrol zabezpečení energie v případě havárie. Na tomto reaktoru bylo provedeno více než 400 klinických ozáření a z toho 200 klinických ozáření nádorů mozku a více než 150 ozáření hlavových a krčních nádorů. Zatím není známo, zda se jaderné reaktory pro další výzkum otevřou v blízké době, ale v Japonsku bylo vyloženo značné úsilí na vývoj akceleratorů pro BNZT [13].

### 3.3.3 Klinické výzkumy ve Finsku

Finská skupina vědců pod vedením Joenssua a Kankaaranty provedla více klinických ozařovacích testů než kterákoliv jiná skupina na světě. Zařízení pro BNZT bylo postaveno v 90. letech blízko Helsinek v Otaniemi. První ozáření pacientů proběhlo v roce 1999, dva roky poté, co byl poprvé ozářen pacient v Evropském centru Petten (Nizozemsko). Finové byli schopni pravidelně léčit pacienty na týdenní bázi po několik dalších let. Bohužel byla léčba v roce 2012 zastavena, avšak poslední studie ukazují slibné výsledky při léčbě GBM a nádorů hlavy a krku. Skupina 22 pacientů s GBM nejdříve podstoupila klasickou léčbu a na ní následně navazovala borová neutronová záchyťová terapie s podáním BPA činidla. Celková střední doba přežití byla 7 měsíců a střední doba progresu 3 měsíce [13] [35].

U skupiny 30 pacientů s inoperabilními nádory měla většina pacientů spinocelulární karcinomy a 14 z nich bylo klasifikováno jako T4, N0. Všichni pacienti podstoupili ozáření konvenční fotonovou terapií s kombinací nebo bez kombinace s chemoterapií. Před postoupením BNZT byli pacienti zhodnoceni vyšetřením pozitronovou emisní tomografií (PET) s pomocí <sup>18</sup>F – BPA. Aby bylo možné uskutečnit terapii neutronovým svazkem, musel mít nádor větší poměr akumulace než na začátku a to až 2,5krát. Po terapii bylo vyhodnoceno 29 pacientů a střední doba přežití bez progresu činila 7,5 měsíce z toho 22 pacientů odpovídalo době přežití, 6 pacientů mělo stabilní růst nádoru od 5 do 20 měsíce. Až 27 % pacientů nejevilo žádné známky postupování nemoci v průběhu dalších 2 let. U třech pacientů se projevila mukozitida, bolest v ústech, únava a kostní nekróza. I přes vedlejší účinky u některých pacientů byl výzkum velmi úspěšný [13].

### 3.3.4 Klinické výzkumy na Tchaj-wanu

V roce 2010 se k BNZT přidal i Tchaj-wan. Až dosud bylo do fáze klinických testů zařazeno pouze 10 pacientů, muži i ženy, medián skupiny byl 55,5 let. Skupina pacientů měla nádory hlavy a krční oblasti. Nejprve skupina podstoupila klasickou léčbu, začala radioterapií s frakcionovanými dávkami v rozmezí 63 – 136,4 Gy. Neutronová terapie byla provedena s činidlem BPA (400 mg / kg) podaná nitrožilně. Léčba byla indikována ve dvou 30 ti denních intervalech a na reaktoru v Národní univerzitě Tsing Hua (THOR reaktor). Studie dále pozorovala pacienty po dobu 18 měsíců, z toho 3 pacientů měli kladnou odpověď na léčbu, 3 pacienti měli částečnou odpověď, 2 pacientům zůstalo stabilní onemocnění a 2 progresi onemocnění [13].

### 3.3.5 Klinický výzkum v České republice na reaktoru LVR – 15

V některých evropských zemích, včetně České republiky byly zahájeny klinické pozorování v rámci terapii neutronovým svazkem. V Řeži byla provedena studie toxicity a farmakokinetiky sloučenin L-BPA nejdříve na zvířatech včetně studie biologického účinku neutronového svazku [34].

Studie začala v září roku 2000 a její ukončení bylo plánováno na březen 2002. Do studie bylo vybráno 9 pacientů ve věku 40 – 60 let s diagnostikovaným glioblastomem multiforme. Skupinu tvořilo 5 mužů a 4 ženy. U 7 pacientů byla provedena subtotální resekce nádoru a u zbylých dvou pacientů došlo k dekompresi nádorové cysty s radikální operací. Pacientům bylo 12 hodin před operací podáno intravenózně L-BPA činidlo a v pravidelných intervalech (2, 4, 8, 12, 14, a 16 hodin po podání L-BPA) docházelo k měření koncentrace v krvi a v moči. Během operace potom došlo k odběru vzorků z kůže, svalu, tvrdé pleny mozkové a normální mozkové a nádorové tkáně, každý vzorek měl přibližně 20 – 30 mg. Vzorky byly propláchnuty solným roztokem a uloženy v suchém ledu. Po histologickém výzkumu byly dva pacienti vyloučeni, jelikož nesplňovali diagnózu (gliosarkom a oligoastrocytom). Ke konečnému použití neutronového paprsku bylo nakonec vybráno jen 5 pacientů z původní skupiny, u zbývajících dvou došlo k zhoršení neurologického stavu nebo nedostatečné akumulaci L-BPA [34].

Pacienti postupující k terapii epithermálním svazkem neutronů byli léčeni jednou frakcí záření. Jednotlivé části ekvivalentní dávky byly vypočteny pomocí Monte Carlo algoritmu a v definované části zdravé tkáně bylo dosaženo max. 14,2 Gy. Monte Carlo algoritmus slouží k výpočtu optimalizované dávky při BNZT. Lokalizace nádoru byla ve vrchní části týlního nebo temporálního laloku. Celková doba ozáření trvala 30 – 40 minut s výkonem reaktoru 8 – 9 MW [34].

Všichni pacienti po ozáření jsou v průběhu dalších 2 – 3 měsíců pečlivě pozorováni onkologem a neurologem a vyšetřeni magnetickou rezonancí [34, 35].

Během podání a po podání infuze fyziologického roztoku s L-BPA nebyly pozorovány žádné negativní změny, funkce ledvin a jater byla normální. Akutní reakce (zvracení, erytém) se objevila u 2 pacientů do 3. týdnů po ozáření. Jeden pacient zemřel v prvním týdnu po ozařování v důsledku plicní embolie. U zbývajících pacientů se do 2,5 – 6 měsíců po ozáření projevila známka progresu nádoru. U tří z nich byla provedena další chirurgická resekce nádoru a u jednoho pacienta byla histologicky diagnostikovaná postradiační nekróza [34, 35].

Český výzkum se jevil jako nadějný a přispěl svými poznatky k dalšímu rozvoji a zlepšování této metody. Na základě úspěšností prvního testování se ve výzkumu nadále pokračovalo pomocí zvyšování terapeutické dávky.



## 4 NEJČASTĚJŠÍ INDIKACE K BNZT

Mezi nejčastější indikace k léčbě pomocí BNZT spadají maligní a agresivní nádory jako je nádor mozku glioblastoma multiforme, kožní melanom a nádory hlavy a krku. Zpočátku jsou nenápadné, avšak kromě glioblastomu metastazují do okolních tkání a orgánů.

### 4.1 Glioblastoma multiforme

Glioblastoma multiforme (GBM) je nejčastějším nádorem mozku u 12 – 15 % pacientů s intrakraniálním tumorem. Tvoří až 50 – 60 % všech astrocytárních nádorů a 90 % se vyskytuje u pacientů starších 60 let. Výskyt tumorů v ČR je přibližně stejný jako na celém světě a to 2 - 3,19 nových případů na 100 000 obyvatel za rok [36, 37].

GBM se z high-grade (WHO IV) gliomů vyskytuje nejčastěji. Dle studií v univerzitní nemocnici v Zurichu postihuje přibližně více mužů ve věku 45 – 70 let a děti pouze v 8 % případů. Prognóza onemocnění je velmi špatná. Pacient bez terapie se nedožívá ani 3 měsíců, léčení pacienti se dožívají průměrně 12 měsíců a doba přežití déle než 2 roky je méně jak u 26 – 33 % pacientů [37].

V současnosti se uplatňuje pouze léčba paliativní. Je kombinací chirurgických metod, radioterapie a chemoterapie. Cílem chirurgie je odebrat co nejvíce nádorem postižené tkáně a za účelem prodloužení života pacienta, ke zmírnění klinických příznaků (snížení tlaku na okolní struktury) a snížení potřeby steroidů. Ovšem všechny nádory GBM se znovu regenerují, a proto je chirurgie sama o sobě nedostatečná a kombinuje se s dalšími metodami [38].

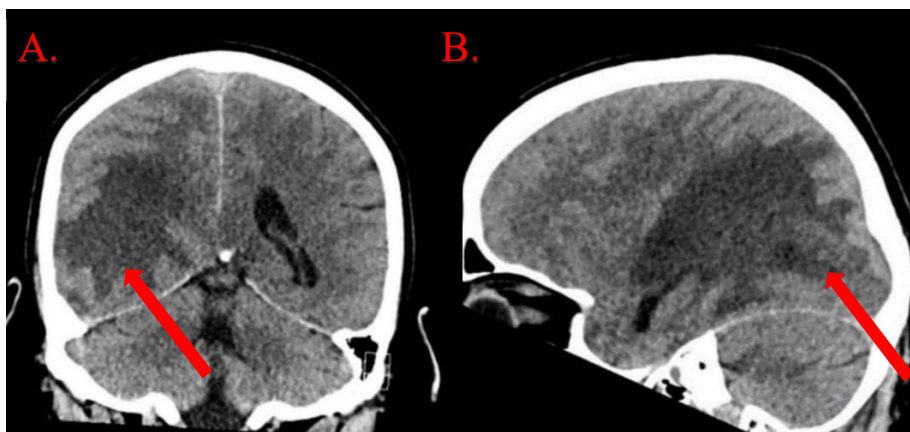
Pooperační adjuvantní radioterapie s celkovou dávkou 60 Gy frakcionována po 1,8 – 2 Gy je účinná a prodlužuje celkovou dobu přežití. Nejčastěji se přistupuje ke konkomitantní chemoradioterapii, tedy kombinaci záření a cytostatik [36]. Chemoterapie, která se provádí pomocí Temozolomidu, což je alkylační činidlo podávané per os, v 6 cyklech. U pacientů starších 70 let se doporučuje volit pouze jednu z uvedených modalit [36]. Mezi nejčastější příznaky se řadí neurologické změny (ranní bolesti hlavy), změny či poruchy chování, pomalé kognitivní funkce. U pacientů s GBM je přítomen zvýšený intrakraniální tlak, paréza hlavových nervů, mozkový edém a pozorována motorická slabost, nevolnost, zvracení, epileptické záchvaty a poruchy rovnováhy. Etiologie není známá, ale předpokládá se vznik z genetické predispozice [39].

### 4.1.1 Histologie a patologie

Tento typ nádoru je tvořen nízce diferencovanými, pleomorfními astrocyty s vysokou mitotickou aktivitou. Buňky jsou vřetenitého tvaru a charakteristicky palisádově řazené v okolí nekróz. Jsou objemné s velkými, nepravidelně laločnatými jádry. Typická pro GBM je mikrovaskulární proliferace a nekrózy. Nádor je tvořen šedavou hmotou z nádorových buněk a žlutou nekrotickou tkání, lze spatřit i starší a recentní krvácivá ložiska. Roste expanzivně v nepřesně ohraničeném tvaru. Má tendenci k lokální tkáňové invazivitě a šíří se podél bílé mozkové hmoty jako např. corpus callosum, přes přední komisuru do druhostranné hemisféry. Při zobrazení občas budí pocit mnohotných ložisek nádoru, ovšem tato ložiska si vyskytují max. u 7 % případů. GBM nemá tendenci pronikat do subarachnoidálních prostor tudíž ani tvořit metastázy skrze mozkomíšni mok a metastázy mimo dutinu lební jsou vzácné [37] [40].

### 4.1.2 Diagnostika

K diagnostice GBM se využívá zobrazovacích metod. Provádí se vyšetření výpočetní tomografií, MRI a PET v méně případech. Na CT snímku se ložisko nádoru jeví jako hypodenzní (tkáň s nízkou denzitou) s prstenčítým lemem okolo a známkou edému viz obrázek 13 [37, 38]. Pro diagnostiku má největší význam CT vyšetření.



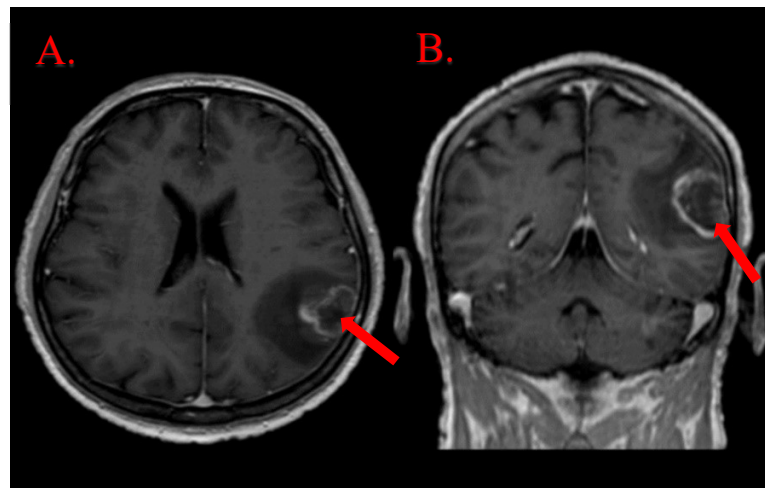
**Obrázek 13** - CT vyšetření mozku pacienta s GBM

A. CT vyšetření mozku v koronární rovině, nádorová masa v levém temporálním laloku. B. - CT sagitální scan CT vyšetření mozku v sagitální rovině. <sup>1</sup>

---

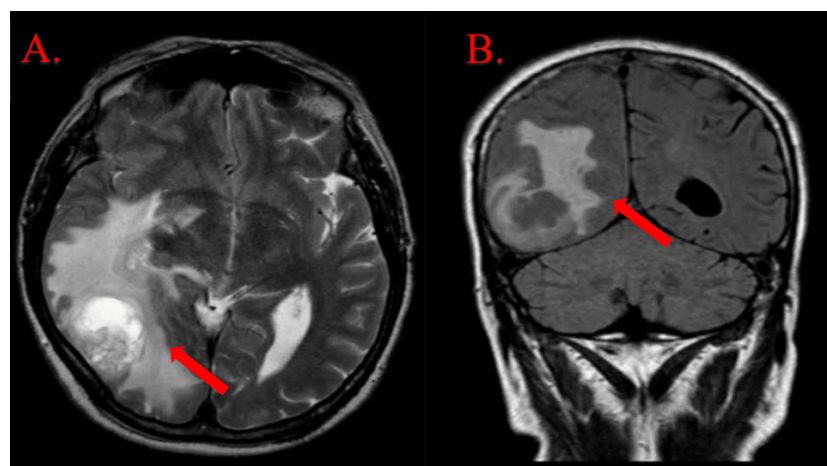
<sup>1</sup> zdroj: vlastní

Magnetická rezonance zobrazuje měkké tkáně s vyšší rozlišovací schopností než CT vyšetření. Obrázek 15 z MRI je při T1 vážené sekvenci vnitřek ložiska hypodenzní z důvodu nekrotické tkáně a obklopuje ho prstenčitá nádorová masa obsahující kontrastní látku. Patologické buňky zasahují ovšem dále od okraje hyperdenzního ložiska až 2 cm. Na T2 sekvenci je možné vidět edém okolo postižené tkáně. Používá se gadoliniová kontrastní látka, která se aplikuje nitrožilně [36] [39].



**Obrázek 14 – Scan s MRI pacienta s GBM**

A. T1 sekvence postkontrastní transverzální řezy T1 vážené sekvence po podání kontrastní látky, nádorová léze v pravém temporálním laloku mozku (označena šipkou). B. T1 sekvence postkontrastní– koronární řezy T1 vážené sekvence po podání kontrastní látky.<sup>2</sup>

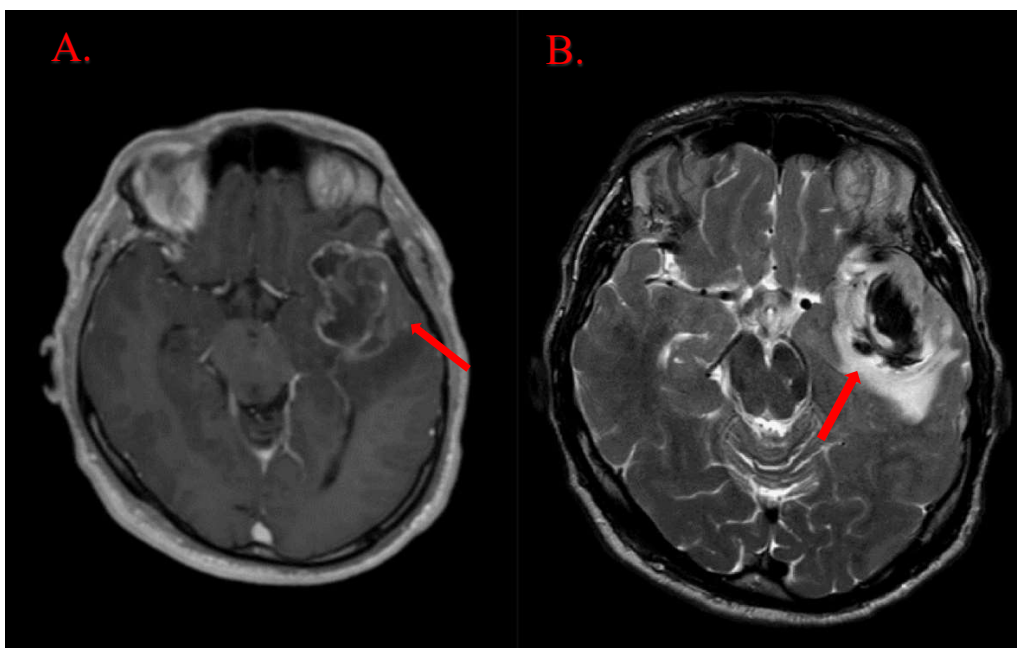


**Obrázek 15 - Scan s MRI u pacienta s GBM**

A. FLAIR snímání, potlačení signálu likvorové tkáně u pacienta z obrázku 11 B. T2 vážená sekvence T2 vážená sekvence s rozsáhlou nádorovou invazí v levém temporálním laloku u pacienta<sup>2</sup>

---

<sup>2</sup> zdroj – vlastní



**Obrázek 16 – Scan s MRI u pacienta s GBM**

A. Zobrazení pomocí T2 vážené sekvence s nádorovou tkání v pravém frontálním/temporálním laloku. B. T2 vážená sekvence postkontrastní. Zobrazení T2 váženou sekvencí po podání kontrastní látky u pacienta.<sup>3</sup>

Při vyšetření pozitronovou emisní tomografií je zobrazovaný zvýšený metabolismus glukózy v dané oblasti. Jako radiofarmaku je použit  $^{18}\text{F}$  – FDG (fluorodeoxyglukóza),  $^{18}\text{F}$  – fluoroty- midin a  $^{18}\text{F}$  - fluorocholin. Místo s tkání postiženou nádorovými změnami se zobrazí jako lo- žisko intenzivní akumulace radiofarmaka. Vyšetření pomocí PET slouží k lepšímu pochopení a stanovení např. rychlosti růstu nádoru či agresivita pronikání do okolních tkání.

## 4.2 Melanom

Melanom je závažnou formou rakoviny kůže. Je to nejagresivnější kožní nádor postihující me- lanoctyty (buňky produkující pigment melanin). Tyto buňky se nacházejí především ve vrchní vrstvě kůže, ale také v očích, uších, gastrointestinálním traktu a v ústních a genitálních slizni- cích [40].

Tento nádor představuje méně než 5 % všech nádorů kůže, způsobuje však největší počet úmrtí (až 73 %). Incidence melanomu celosvětově vzrostla, nejvíce nemocných je v Austrálii a na Novém Zélandu. Postihuje především pacienty bílé pleti, u pacientů s tmavou pletí

---

<sup>3</sup> zdroj – vlastní

(afroameričané) je prevalence až 20krát nižší, avšak mortalita je několikrát vyšší. Střední věk při diagnóze je 63 let, u žen mezi 20 – 35 lety se jedná o druhý nejčastější typ nádoru. Do 39 let je výskyt melanomu vyšší u žen, od 45 roku věku se vyskytuje častěji u mužů. V České republice je v pořadí 7. nejčastějším nádorem, každoročně na něj umírá zhruba 400 postižených [42, 43].

Mezi rizikové faktory pro vznik melanomu patří věk nad 50 let, velké kongenitální névy, imunosuprese a často kombinace genetické predispozice a vnějších vlivů prostředí (UV záření absorbované v melanocytech). Nárůst možnosti vzniku melanomu vzroste až o 8,11 pokud došlo k výraznějšímu popálení kůže do 30 let věku. Užívání solárií před 35 rokem věku zvyšuje riziko melanomu až o 60 % [42, 43].

Melanom vzniká malignizací nebo *de novo* (z pigmentové skvrny) a doprovází mutace v genech *BRAF*, *KIT* a *NRAS*. Mutace jsou závislé na způsobu expozice slunečního záření. Metastazuje časně krevní cestou a postihuje játra, plíce, mozek a kosti [42].

Mezi příznaky se řadí:

- Neobvyklé pigmentové skvrny, zarudnutí, otok mimo hranici pigmentové skvrny, změny textury
- Nehojící se rány
- Svědění, bolest

Příznaky signalizující přeměnu pigmentové skvrny se nazývají jako pravidlo ABCD.

Terapie melanomu se provádí chirurgicky. Dojde k resekci nádorového ložiska s širokým lemem zdravé kůže. U carcinoma *in situ* se odstraní 5 mm široký lem, u „low risk“ melanomu do hloubky 1 mm odstraňujeme lem široký 1 cm a u melanomů hlubších 1 mm se odstraňuje lem široký 2 cm. Dále dojde k disekci lymfatické uzliny poblíž nádoru (sentinelova), jelikož dle studií WHO dochází ke zlepšení prognózy pacientů. Adjuvantní terapie (radioterapie, chemoterapie, biologická léčba atd.) nemá vliv na přežití pacientů. Dále je možné použití specifické „vaccíny“ obsahující specifické antigeny melanomu, používá se jako stimulátor imunitního systému v pokročilém stádiu onemocnění. Léčba se používá v kombinaci peptidové vaccíny s vysokodávkovou terapií interleukinů [42] [44].

### 4.2.1 Diagnostika

Diagnostikovat podezření na melanom lze i pomocí samovyšetření, kde se řídíme výše zmíněnými pravidly ABCD [43].

**A** – Asymetrie (oválný, kruhový tvar) – představuje hodnocení projevu kolmosti os, hodnotí se 0 body při asymetrii a 1 bodem při kolmosti jedné osy a 2 body při kolmosti obou os.

**B** – Ohraničení (ostrá, pravidelná hranice) – hodnotí se projev v celkem 8 segmentech po 1 bodu.

**C** – Barva (pravidelná, světlejší pigmentace) – rozsah bodové hranice je od 0 – 6 bodů dle přítomných barev melanomu.

**D** – Strukturální změny (přítomnost sítě, teček, gloublí, ...) – přítomnost se hodnotí 1 – 5 body.

Pokud dojde k překročení tolerančních úrovní, jedná se o rizikový projev a je důležité vyhledat pomoc odborníka [44].

Nadále se postupuje pomocí excizivní biopsie, nejlepší střední řešení, ačkoliv nejsou uvedené důkazy, že by jiné typy biopsie měnily délku přežití pacientů. Široké excize by se měly provádět s lemem dle Breslowy hloubky léze, přičemž by biopsie sentinelové lymfatické uzliny měla být nabízena pacientům se střední hloubkou melanomu (1,0 – 4,0 mm). Breslowa hloubka léze je nejdůležitějším prognostickým faktorem, měří se od horní hranice léze po její nejhlubší invazivní bod tumoru. Čím je hloubka vyšší, tím roste riziko vzniku metastáz do okolních tkání. U pacientů s vysoce rizikovými lézemi (ulcerace) melanomu (0,75 mm – 1,0 mm) je prováděna. [45] Ulcerace je druhý nejdůležitější faktor. Přítomnost ulcerace značí zvyšuje staging. Další prognostický ukazatel je počet mitotických ložisek, jejich počet na 1 mm<sup>2</sup> zvyšuje pravděpodobnost metastáz. Dále mikrosatelitóza, tedy anatomický stupeň invaze dle Clarka, hodnotí se mitotický stupeň [40] [46]. Po biopsii se provede histologické vyšetření a v případě nejasné diagnózy se může provést imunohistochemické barvení s činidly HMB – 45 (homatropin methylbromid 45), melan – A/Mart – 1, S – 100 nebo vyhledávání proliferčních markerů pomocí Ki67 [40] [46].

Indikace k vyšetření pomocí zobrazovacích metod (CT, MRI a PET) se zvažují individuálně pro nález metastáz [44] [46].

## 4.2.2 Typy melanomu

### *Nodulární melanom*

Tento typ melanomu roste relativně rychle a proniká do hlubší vrstvy kůže, postrádá fázi *carcinoma in situ*. Nejčastěji se objevuje na nohou a trupu, vzniká při nadměrné expozici slunečního záření. Projevuje se jako hnědočerná papula (piha) až jako nodulární útvar. Léze jsou krvácivé a vředovaté, často může být i bez pigmentu. Zastupuje 15 – 30 % všech kožních melanomů [43].

### *Povrchově se šířící melanom*

Je nejčastější variantou melanomu. Dochází k vývoji nestejnomyšerného ložiska na kůži, které může být v rozměru od několika mm do několika cm v průměru. Kromě hnědé a tmavé barvy se často vyskytuje i šedomodrý nebo bílý odstín pigmentace. Nádor roste zprvu horizontálně. Známkou regrese je vyvýšení nad okolní tkáň [43].

### *Akrolentignózní melanom*

Tento subtyp melanomu se vyskytuje nejméně u bílé populace, avšak je nejčastějším u populace s tmavou pletí. Nádor roste radikálně a nemá sklony metastazovat, může takto setrřávat i roky. Vyskytuje se na dlaních, chodidlech či pod nehtovou plotěnkou a nadměrná sluneční expozice nemá vliv na jeho vznik [43].

### *Lentigo maligna melanom*

Postihuje především pacienty stáří 65 let a výše. Jedná se o pomalu rostoucí nádor, může rřit a pomalu se měnit 10 – 15 let. Léze jsou většího průměru, přibližně 1 – 3 cm s tmavohnědou až černohnědou pigmentací. Po dermální invazi se mění na vyvýšený modročerný nodulus. Hlavní příčinou je chronické vystavování vysoké sluneční expozici. Typickou lokalizací je hlava, krk a paže. V obličejové části se těžko odlišuje od seboroické veruky [43].

## 5 PRAKTICKÁ ČÁST

### 5.1 Metodika

Cílem metodiky bylo shrnout a popsat dostupné informace o provedených klinických testech v oblasti borové neutronové záchytové terapie a z vlastní iniciativy odvodit jejich úspěšnost. K sestavení přehledu klinických testů byla zvolena práce s databázemi. Pro vyhledávání klinických studií byla využita mezinárodní databáze [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (databáze 1). Tato databáze je webový zdroj poskytující pacientům, příslušníkům, zdravotnickému personálu, vědcům ale i veřejnosti snadný přístup k informacím o veřejně či soukromě podporovaných klinických studiích o celé škále nemocí. Správa webu náleží Národní lékařské knihovně (National Library of Medicine – NLM) v Národních ústavech zdraví (National Institutes of Health – NIH). Většina záznamů na [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) obsahuje studie u dobrovolníků a popisuje klinická hodnocení (intervenční studie), ale také i studie observační. K dosažení stanoveného cíle jsem si zvolila následující otázky, které by měly být zodpovězené.

#### **Review otázky:**

Kolik studií je aktuálně k dispozici?

U jakých malignit se vykonává klinické testování?

Jak je hodnocená borová neutronová záchytová terapie na základě výsledků klinických testů?

Jsou k dispozici výsledky a nějaká doporučení pro uvedení do praxe?

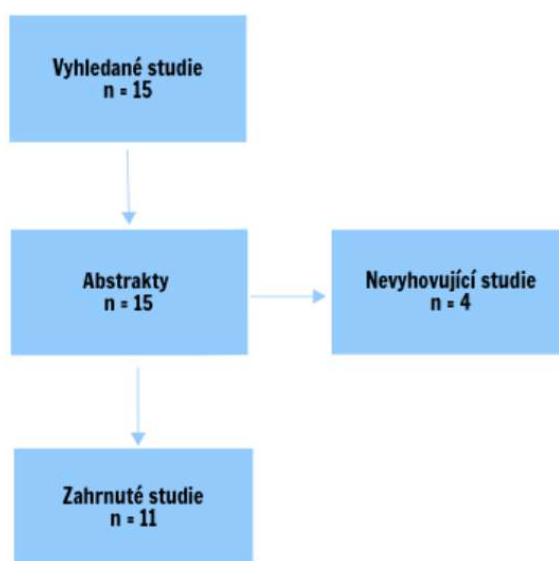
Jaké jsou vyhlídky do budoucna pro tuto metodu?

Pro vyhledání vhodných klinických testů byla zvolena tato klíčová slova: boron neutron capture therapy, BNCT, neutron capture therapy, glioblastoma, melanoma, head and neck cancer, boron compounds, boron. Na databázi bylo obsaženo celkem 15 klinických studií splňující kritéria uvedených klíčových slov.

Na základě vyhledávání bylo vybráno z 15 dostupných testů 11 studií, ve kterých docházelo k ozařování neutronovým zdrojem. Ve zbylých studiích se prováděla pouze fáze I. s testováním sloučenin. Z celkem 15 vyhledaných studií jich bylo dokončeno pouze 7, další 4 studie byly předčasně ukončeny a u posledních 4 studií je status neznámý. Pouze jedna ze studií v současné



době nabírá nové pacienty (celkem 9) a byla zahájena v březnu 2020. Celý postup výběru zahrnuji v následujícím obrázku č. 17



**Obrázek 17** - Flowchart graf databáze 1

Celkem bylo do literárního přehledu zahrnuto 11 studií (viz. tabulka č. 4). Studie byly zpracovány ze databáze 1 a jsou seřazeny dle uvedeného roku začátku studie. Součástí přehledu výsledků shrnutých studií bylo zahrnuto mnou přiřazené číslo studie, status studie, autor studie, podmínka studie, fáze studie a lokace studie.

**Tabulka 3** - Dostupné klinické testy

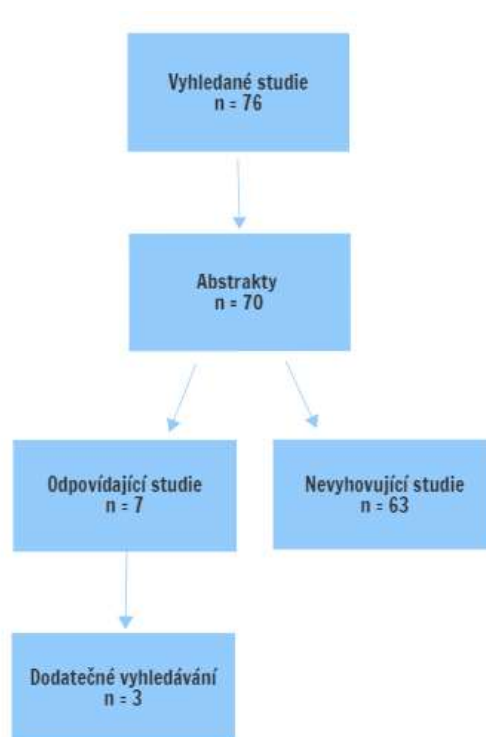
Číslo	Status	Autor	Podmínka	Fáze	Lokace
1	Předčasně ukončen	Heikki Joensuu, M.D., prof.	Glioblastom	1, 2	Finsko
2	Dokončený	Heikki Joensuu, M.D., prof	Glioblastom, anaplastický astrocytom	1,2	Finsko
3	Dokončený	Paul M. Busse, MD, Ph.D.	Melanom kožní	2	Spojené státy
4	Dokončený	Paul M. Busse, MD, PhD	Melanom kožní, nádory mozku a CNS	1, 2	Spojené státy

5	Dokončený	Heikki Joensuu, M.D., prof	Nádor hlavy a krku	1, 2	Finsko
6	Předčasně ukon- čený	Andrea Wittig	Melanom kožní	2	Německo
7	Dokončený	Shin-Ichi Miyatake, MD, PhD	Nádory mozku a CNS	2	Japonsko
8	Předčasně dokon- čený	Heikki Joensuu, M.D., prof	Nádor hlavy a krku	1, 2	Finsko
9	Neznámý	Ling-Wei Wang, M.D.	Nádor hlavy a krku	1, 2	Tchaj-wan
10	Neznámý	Ling-Wei Wang, M.D.	Nádor hlavy a krku	1, 2	Tchaj-wan
11	Neznámý	Shaihong Zhu, M.D.	Melanom	1, 2	Čína

Následně byly literárně shrnuty dohledané informace poskytnuté serverem [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) či z příložené publikace. Každé literární shrnutí má přidělené identifikační číslo (NCT02759536) udělené serverem [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) a je doplněno o tabulku s přehledem onemocnění, počtu nabíraných pacientů, použité sloučeniny, uvedených kritérií atd.

Dodatečné vyhledávání výsledků uvedených studií bylo prostřednictvím PubMed, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov> (databáze 2) případně databází Elsevier <https://www.elsevier.com/> (databáze 3). PubMed je databáze obsahující impaktovaná publikace, volné abstracty biomedicínských a jiných vědeckých oblastí. Jako jediná databáze umožňuje hledat přímo výsledky klinických testů. K vyhledání byly použity filtry: Clinical Trial, Humans. Klíčová slova použitá k vyhledávání byla: BNCT, boron neutron capture therapy, clinical trial, phase, Finland, Europe, Japan. Databáze 3, Elsevier, je globální analytická databáze specializující se na vědu a zdravotnictví. Ke zjištění shody byly použity externí odkazy z databáze 2.

Z vyhledaných 76 výsledků na databázi odpovídalo zvoleným 11 testům pouze 6 uveřejněných publikací. Ostatní publikace byly další popsané klinické testy. Postup výběru je opět uveden na flowchart grafu na obrázku č. 18.



**Obrázek 18** - Flowchart graf databáze 2

# HODNOCENÍ VYBRANÝCH STUDIÍ

## 1. Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) as Treatment of Glioblastoma

**Identifikační číslo:** NCT00115453

Studie číslo 1 byla zahájena v květnu roku 1999 a ukončena v srpnu roku 2008 v Helsinkách ve Finsku. Jako hlavní vyšetřovatel zde působil profesor Heikki Joensuu, známý finský onkolog. Tato studie předpokládá akumulaci BPA v nádorové tkáni glioblastoma multiforme. Ozařování probíhalo na reaktoru FiR1 (Finnish Research Reactor). Neutronový paprsek reaktoru byl moderován pomocí fluoridu hlinitého (69 %), hliníku (30 %) a fluoridu lithného (1 %). Kolimátor paprsku byl v průměru 17 a 20 cm. Sledování paprsku byl zajištěn pomocí ionizační komory umístěné hned za moderátorem. V ústřední nemocnici v Helsinkách, která se nacházela cca 6 km od reaktoru, poté probíhalo hodnocení a následná pooperační péče. Nábor přijímaných pacientů byl vypsán pro 50 vhodných pacientů, kritéria zařazení či vyřazení do studie jsou vypsány níže v tabulce č. 4.

**Metody:** V této klinické studii byly prováděny obě fáze, fáze I a fáze II. Přičemž fáze I zahrnuje aplikaci a následné sledování akumulace léčiva a fáze II poté zahrnuje vlastní ozáření neutronovým zdrojem. Po selekci vhodných či nevhodných pacientů se provedlo plánování léčby a nastavení vhodných parametrů pomocí TPS. Během vlastního klinického testování byla pacientům naaplikována intravenózně látka BPA-F s fruktózovým komplexem 2 hodiny před ozařováním. Následně byly odebrány vzorky krve před podáním infuze a dále po 20 – 40 minutových intervalech během podání infuze, po infuzi a po ozařování. Vzorky se odebraly pro sledování průměrné koncentrace boru v krvi. U prvních 12 pacientů se podala dávka 290mg/kg, poté se dávka zvyšovala na 500mg/kg za předpokladu, že nedojde k toxicitě. Celý postup shrnují tehdy použité protokoly s názvem P-01 a P-03.

**Výsledky:** Primární výsledek popsáný na stránce [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) byl označený jako bezpečný s časovým rámcem 3 let. Sekundární výsledek byl zaměřen na odpověď tumoru (časový rámec 1 rok) a účinek na mozkovou tkáň (časový rámec 3 let).

**Závěr:** Cílem této studie bylo ověřit, správnou akumulaci BPA v nádoru. Dle stránky [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) výsledky této studie nebyly detailně popsány, ačkoliv je statut studie označený jako ukončený. V příloženém dokumentu, na který odkazuje i pár dalších finských studií, byla budoucnost BNCT označená jako nejasná, jelikož nebylo známe porovnání pro neutronovou

a fotonovou terapii v léčbě gliomů. Tato publikace má uveřejněné 2 výsledky dostupné na databázi 1 a databázi 2 [47, 48].

**Tabulka 4** - Studie č. 1

STUDIE Č. 1	
Nemoc	Glioblastoma multiforme
Počet přijímaných pacientů	50
Věk	18 – 75 let
Pohlaví	Ženy i muži
Primární účel	Intervenční
Použitá sloučenina	BPA-F
Kritéria pro zařazení	Histologicky potvrzený glioblastom Podepsán informovaný souhlas Nejm. 30 % nádoru bylo odstraněno kranioektomií Léčba BNZT nejdéle do 6 týdnů od operace Tolerance léčby dexamethasonem
Kritéria pro vyřazení	Předchozí radioterapie, chemoterapie, imunoterapie KPS <70 Věk <18 Těhotenství, laktace Fenylketonurie Nádor v optickém chiasmu

## 2. BNCT to Treat Glioma That Has Progressed Following Radiotherapy

**Identifikační číslo:** NCT00115440

Druhá studie pochází opět z Helsinek ve Finsku. Studie započala v březnu 2001 a ukončena byla v lednu roku 2009. Hlavním vyšetřovatelem zde byl opět profesor Heikki Joensuu. Současně v tomto období probíhaly ve Finsku dvě studie, studie č. 1 a studie č. 5. Hlavním cílem této studie bylo porovnat borovou neutronovou záchytovou terapii s BPA u pacientů, kteří již dříve podstoupili radioterapii a u pacientů, kteří nebyli nikdy ozařováni. Hypotéza studie spočívala v tom, že dříve ozářené nádory hlavy a krku, by mohly být spolehlivějšími nosiči sloučeniny BPA. V této studii byli pacienti ozařováni pouze jednou dávkou neutronů a nábor byl otevřen pro 30 vhodných uchazečů. Následné ozáření probíhalo na lehkovodním reaktoru FiR 1 popsaným výše. Tento reaktor byl jediný reaktor používaný pro klinické testování BNCT ve Finsku.

**Metody:** Studie zahrnovala obě fáze, fázi I a fázi II a postupovala podle protokolu P-01 a P-03, stejně jako studie č. 1. Nejprve se provedlo PET nebo SPECT vyšetření pomocí  $^{18}\text{F}$  značeného pomocí BPA ( $^{18}\text{F}$ -BPA). Vyšetření mělo za úkol selektovat vhodné pacienty. Pacienti s akumulací v nádorové tkáni s příjmem nádoru vyšším než 2,5krát oproti normální zdravé tkáni byli zařazeni do výzkumu. Před ozařováním bylo vybrané skupině pacientů naaplikován intravenózně pomocí infuze L-BPA fruktózový komplex po dobu 2 hodin. Odběry vzorků krve proběhly v časovém intervalu před podáním infuze, dále 20 a 40minutových intervalech během infuze, poté po infuzi a poslední vzorek bude odebrán po ozáření. Vzorky krve se opět podrobily analýze na určení koncentrace boru v krvi za účelem stanovení průměrné koncentrace. Ozařování by dle protokolu proběhlo dvakrát a mezi frakcemi by byl odstup 3. - 5. týdnů. V tomto testování bylo však vlastní ozáření provedeno pouze jednou. Jelikož účel studie byl hlavně výzkumný, nikoliv léčebný. Další PET scan s  $^{18}\text{F}$ -BPA je proveden až za následující 1 – 3 měsíce po léčbě. Všechny kontroly probíhaly v ústřední nemocnici v Helsinkách.

**Výsledky:** Dle výsledků uvedených v příložené publikaci byla skupina pacientů hodnocena pomocí CT nebo MRI vyšetření. Primární výsledky sledovaly odpověď na léčbu v časovém rámci 1 roku a sekundární výsledky sledovaly čas do progresu a bezpečnost léčby. Obojí v časovém rámci 2 let. Účelem protokolu P-01 bylo studovat bezpečnost a snášenlivost BNCT s použitím BPA s postupně se stupňující dávkou ozáření. Výsledky ukázaly, že proveditelnost je bezpečná, avšak nízký počet pacientů a krátká sledovací doba vylučovala srovnání s konvenční radioterapií. Protokol P-03 byl navržen, aby posoudil proveditelnost a účinnost BNCT s BPA u pacientů

s diagnostikovaným glioblastomem, který i po konvenční radioterapii progredoval. Medián přežití pacientů bez progresu je 3 měsíce, ačkoliv došlo k menší reparaaci v CNS.

**Závěr:** Detailní výsledky byly popsány v odborné publikaci, ze které je zřejmé, že v té době nebyl znám optimální způsob podávání BNZT a není známa účinnost BNZT při terapii progredujících nádoru než běžná konvenční radioterapie. Je to hlavně z důvodu omezené kapacity BNZT středisek. Tato publikace má uveřejněné 3 výsledky, jeden na databázi 1, druhý na databázi 2 a poslední výsledek je zveřejněný na databázi 3 [47, 48].

**Tabulka 5 - Studie č. 2**

STUDIE Č. 2	
Nemoc	Nádory hlavy a krku
Počet přijímaných pacientů	30
Věk	18 a více
Pohlaví	Ženy i muži
Primární účel	Léčebný
Použitá sloučenina	BPA – fruktózový komplex
Kritéria pro zařazení	<p>Podepsaný informovaný souhlas</p> <p>Histologicky potvrzený maligní nádor hlavy a krku</p> <p>Neoperovatelný nádor</p> <p>Předchozí radioterapie či chemoterapie</p> <p>Dobry krevní obraz</p> <p>Nádor: tkáň na PET scanu s BPA <math>\geq 2,5</math>krát</p>
Kritéria pro vyřazení	<p>Lymfom</p> <p>Pacient má k dispozici jinou možnost efektivní léčby</p> <p>Doba přežití &lt; 3 měsíce</p> <p>Těhotenství, laktace</p> <p>Současná chemoterapie</p> <p>Méně než 3 měsíce od předchozí radioterapie</p> <p>Srdeční selhávání, selhání ledvin</p> <p>Závažné onemocnění GIT</p> <p>Kardiostimulátor nebo jiné zařízení rušící signály při MRI hodnocení</p> <p>Neschopnost ležet v klidu 30 – 60 minut</p>



### 3. Boron Neutron Capture Therapy in Treating Patients With Melanoma

**Identifikační číslo:** NCT00059800

Tato studie byla prováděna ve Spojených státech v Bostonu. Zahájena byla v květnu roku 2002 a ukončena v lednu 2004. Hlavním vyšetřovatelem zde byl onkolog Paul M. Busse, Ph.D. Hlavním záměrem studie bylo prověřit účinnost ozáření pomocí borové neutronové záchytové terapie při léčbě pacientů s kožním melanomem [49].

**Metody:** Studie měla stanovit klinickou odpověď pomocí měření sériového objektivu u pacientů s melanomem léčených BNZT a určit časový průběh, uniformitu a závažnost akutních a pozdních kožních reakcí u pacientů léčených touto metodou. Pozdní kožní reakce byly sledovány v následujících nejméně 6 měsících po ozáření. Dále se stanovovala farmakokinetika režimu. Pacienti byli rozděleni do skupin podle velikosti nádoru (ne větší než 15cm<sup>3</sup> vs. vyšší než 15cm<sup>3</sup>). Dále jsou ozáření a sledování po době 3 let.

**Výsledky:** Primární výsledky zveřejněné na [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) hodnotily časový průběh, uniformitu a závažnost akutních kožních reakcí, dále pozdní dermální reakce v průběhu nejméně 6 měsíců a farmakokinetiku režimu.

**Závěr:** Výsledky ani průběh studie nebyl dostatečně pospán a výsledky studie nebyly v žádné podrobnější dokumentaci poskytnuty, ačkoliv je statut studie označený jako dokončený. Není tedy možné dojít k závěru, zda-li bylo cíle dosaženo či nikoliv. Tato studie nemá uveřejněné další publikace, výsledky jsou dostupné pouze databázi 1 [50].

**Tabulka 6 - Studie č. 3**

STUDIE Č. 3	
Nemoc	Kožní melanom
Počet přijímaných pacientů	36
Věk	18 a více
Pohlaví	Ženy i muži
Primární účel	Léčebný
Použitá sloučenina	Neuvedeno
Kritéria pro zařazení	Podepsaný informovaný souhlas Histologicky potvrzené melanom Specifické uložení léze (popsáno v testu) Dobrá krevní obraz Maximální hloubka nádoru z povrchu kůže nesmí přesáhnout 6 cm ECOG 0-1
Kritéria pro vyřazení	Doba přežití <6 měsíce Těhotenství, laktace Srdeční selhávání, selhání ledvin Fenylketonurie Předchozí radioterapie

#### **4. Boron Neutron Capture Therapy in Treating Patients With Glioblastoma Multiforme or Melanoma Metastatic to the Brain**

**Identifikační číslo:** NCT00039572

Klinická studie s číslem 4 byla prováděna ve Spojených státech v Bostonu hlavním vyšetřovatelem Paulem M. Bussem, Ph.D. Zahájení proběhlo 27. ledna 2003 a ukončena byla 26. června 2005. Probíhala tedy současně se studií č. 3. Hlavním cílem studie bylo zjistit účinnost borové neutronové záchytové terapie na pacienty s glioblastoma multiforme či melanomem. Studie probíhala v Národním onkologickém ústavu (National Cancer Institute – NCI). Hlavními cíli studie bylo zjištění časového průběhu, uniformity a chronických tkáňových reakcí při BNZT. A dále stanovení maximální tolerované dávky, klinickou odpověď pacientů a farmakokinetiku sloučeniny. Jako BNZT činidlo byl použit komplex BPA-fruktóza, které zajistilo účinnost ozáření. Nábor přijímaných pacientů byl stanoven pro 16 vhodných uchazečů.

**Metody:** Opět byly provedeny dvě fáze studie. V první pacienti dostávali intravenózně komplex BPA-fruktózy pomocí infuze po dobu 90 minut před vyšetřením. Následně byli ozařováni neutronovým paprskem po dobu 1 a 2 dne. Pacienti byli rozděleni do 3–6 skupin. Každá skupina dostávala stupňující se dávky BNZT, dokud nedošlo ke stanovení maximální tolerované dávky (MTD). MTD je definována jako dávka, která předchází dávce jejíž množství způsobuje u nejméně 2–6 pacientů toxicitu. Jakmile se stanovila MTD, byli léčeni další pacienti. Ozářené skupiny byly dále sledovány po dobu 1, 2, 4, 6, 9 a 12 měsíců a po uplynutí sledovacího intervalu každý další 6 měsíc po dobu 2 let.

**Výsledky:** Server [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) opět nemá ani u druhé bostonské studie uvedeny žádné další dostupné výsledky. Studie nezmiňuje ani primární a sekundární sledované výsledky.

**Závěr:** Z důvodu absence jakéhokoliv výsledku není možné určit závěr, ač je studie označena jako dokončená. Tato studie nemá uveřejněné další publikace mimo databázi 1 [51].

**Tabulka 7 - Studie č. 4**

STUDIE Č. 4	
Nemoc	Nádor mozku a CNS Kožní melanom Metastázy
Počet přijímaných pacientů	16
Věk	18 a více
Pohlaví	Ženy i muži
Primární účel	Léčebný
Použitá sloučenina	BPA-fruktózový komplex
Kritéria pro zařazení	Podepsaný informovaný souhlas Histologicky potvrzené melanom Radiograficky diagnostikované mozkové metastázy po diagnóze melanomu Dobry krevní obraz Hladina kreatininu v normě ECOG 0-2
Kritéria pro vyřazení	Doba přežití <6 měsíce Těhotenství, laktace Objem nádoru se zvýšeným kontrastem přesahuje 60ml Srdeční selhávání (arytmie, angina pectoris) selhání ledvin Fenylketonurie Předchozí radioterapie Současná chemoterapie

## 5. Boronphenylalanine (BPA)-Based Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) in the Treatment Head and Neck Tumors

**Identifikační číslo:** NCT00114790

Klinická studie s číslem 5 byla započata v prosinci 2003 a dokončena v lednu 2012 ve finských Helsinkách. Probíhala tedy současně s ostatními finskými studii. Hlavním vyšetřovatelem v této studii byl opět profesor Heikki Joensuu. Ozařování bylo prováděno na reaktoru FiR1 v Otaniemi, zmíněném a popsáném již ve studii č. 1. Hypotéza této studie spočívá v tom, že maligní rakovina hlavy a krku, progredující po konvenční radioterapii, by mohla lépe akumulovat nosičovou sloučeninu boru a reagovat na BNCT. Do studie bylo přijímáno 30 vhodných uchazečů, kteří splňovali kritéria uvedená níže v tabulce č. 8.

**Metody:** Studie probíhala ve dvou fázích, ve fázi I a fázi II. Před zahájením terapie byl proveden pokus s  $^{18}\text{F}$ -značeného boronofenylalaninem ( $^{18}\text{F}$ -BPA) a následné SPECT nebo PET vyšetření. Do I fáze bylo vypráno 12 pacientů se sledovacím mediánem 14 měsíců. BPA bylo podáváno intravenózně jako fruktózový komplex (L-BPA-F) v množství 400 mg/kg do periferní žíly po dobu 2 hodin. Použitá sloučenina byla dokonce vyrobena v Praze (Interpharma Praha). Odběry vzorků krve byly odebrány před zahájením infuze s BPA a poté ve 20 až 40 ti minutových intervalech během infuze, po infuzi a po podání ozáření neutrony. Vzorky krve slouží pro monitorování koncentrace celé krve v boru a byly analyzovány na koncentraci bóru v krvi za účelem stanovení průměrné koncentrace bóru během ozařování neutrony. Pacienti, u kterých byl příjem nádoru >2,5krát vyšším byli zařazeni do skupiny léčené jednou frakcí BNCT na bázi BPA. Celkem byli ozáření 2x s odstupem 3 až 5 týdnů. Další  $^{18}\text{F}$ -BPA SPECT nebo PET studie byla provedena 1 až 3 měsíce po BNCT, aby se stanovila odpověď SPECT / PET. Do druhé fáze bylo vybráno 30 účastníků se sledovacím mediánem 31 měsíců. Tato studie na rozdíl od dalších finských studií neprobíhala pomocí protokolů P-01 a P-03.

**Výsledky:** Všichni pacienti byli hodnoceni na odpověď pomocí CT nebo MRI. Mezi primárními výsledky byla studována odpověď na léčbu neutronovým zářením v časovém rámci 1 roku. Sekundární výsledky studovali bezpečnost a čas do progresu nádoru. U obou studovaných subjektů byl časový rámec 2 roky. Celkem 26 pacientů bylo 2krát ošetřeno neutronovým paprskem, zbylí 4 pacienti byli ozáření pouze jednou. Z 29 hodnocených pacientů odpovědělo na léčbu 22 (76 %), u 6 (21 %) došlo ke stabilizaci růstu nádoru po dobu 5,1 a 20,3 měsíce a u 1 pacienta (3 %) progredovala. Střední doba přežití bez progresu byla 7,5 měsíce (95 % interval spolehlivosti, 5,4-9,6 měsíců). Dvouleté přežití bez progresu bylo u pacientů 20 % a celkové

přežití 30 % a 27 % pacientů přežilo 2 roky bez lokoregionální recidivy. Nejčastějšími akutními nežádoucími účinky stupně 3 byla mukositida (54 % pacientů), bolest v ústech (54 %) a únava (32 %). U tří pacientů byla diagnostikována osteoradionekróza (každý stupeň 3) a jeden pacient s nekrózou měkkých tkání (stupeň 4). Xerostomie 3. stupně byla přítomna u 3 z 15 hodnotitelných pacientů (20 %).

**Závěr:** Cílem této studie bylo ověřit akumulaci BPA a odpověď nádoru na léčbu pomocí neutronového záření. Výsledky studie byly detailněji popsány ve zveřejněné publikaci. Udávají, že BNZT je účinná při léčbě lokálně recidivujícího, neoperovatelného a dříve ozářeného karcinomu hlavy a krku a snášenlivost lze považovat za přijatelnou. Většina pacientů buď reagovala, nebo byla stabilizována po několik měsíců. Tato studie má zveřejněné celkem 3 výsledky na databázi 1, databázi 2 i databázi 3 [47, 48] [52].

**Tabulka 8 - Studie č. 5**

STUDIE Č. 5	
Nemoc	Nádor hlavy a krku
Počet přijímaných pacientů	30
Věk	18 a více
Pohlaví	Ženy i muži
Primární účel	Léčebný
Použitá sloučenina	L – BPA fruktózový komplex
Kritéria pro zařazení	<p>Podepsaný informovaný souhlas</p> <p>Histologicky potvrzený nádor hlavy a krku</p> <p>Konvenční radioterapie, chemoterapie, chirurgický zákrok</p> <p>Poměr BPA v tkáni pro PET scan s <sup>18</sup>F-BPA &gt; 2,5</p> <p>Dobrý krevní obraz</p>
Kritéria pro vyřazení	<p>Věk &lt;18 let</p> <p>Lymfom</p> <p>Pacienti, kteří měli jinou možnost efektivní léčby</p> <p>Doba přežití &lt;3 měsíce</p> <p>Těhotenství, laktace</p> <p>Srdeční selhávání</p> <p>Kardiostimulátor, kovový implantát v oblasti hlavy</p> <p>Souběžná experimentální terapie či chemoterapie</p> <p>Neklidný pacient</p> <p>Pacient neschopný zajistit další sledování</p>

## 6. Boron Neutron Capture Therapy Using Boronphenylalanine-Fructose Complex in Treating Patients With Metastatic Melanoma

**Identifikační číslo:** NCT00085059

Šestá klinická studie byla zahájena 11. června 2004 a ukončena v říjnu 2006. Ačkoliv je studie německá, probíhala na území Nizzozemska v Petten. Hlavní vyšetřovatelkou zde byla Andrea Wittig. Výzkum probíhal na High Flux Reactor (HFR). V době výzkumu byl jedním z nejsilnějších reaktorů na světě. Ozařovací paprsek HB11 je filtrován pomocí hliníku, síry, kadmia, titanu a 150 cm tekutého titanu, aby dosáhl speciálních požadavků. Filtrovaný paprsek má délku 3 metry tudíž může být pacient umístěn bez omezení ve vzdálenosti až 30 cm od otvoru zdroje. Cílem studie bylo určit terapeutickou aktivitu a účinnost BNZT pomocí BPA-fruktózového komplexu. Dále celkové přežití pacientů, bezpečnosti a toxicity u pacientů.

**Metody:** Jako standardní postup radiační ochrany byl u všech pacientů po BNCT změřen poměr ekvivalentní dávky v dávce pomocí dávkovače. Někteří pacienti dále podstoupili měření pomocí gama spektrometru, aby identifikovali, které prvky a potvrdili, které izotopy jsou aktivovány. Celkově každý pacient obdržel 4 frakce (kromě prvního pacienta, u něj musela být léčba 3 den ukončena). Tedy 5 pacientů obdrželo terapeutickou dávku neutronového paprsku, každý pacient dostává až dvě frakce aplikace až pěti paprsky. Celkem tedy za 109 radiačních dnů bylo aplikováno 213 paprsků a provedeno více než 400 měření. Všichni pacienti postoupili hned po ošetření měření ke zjištění aktivovaných radioizotopů. Pacient se tak stává radioaktivním. Měření aktivace hlavy pacienta se provádí pomocí standardního přenosného dávkovače Ratemeter. Měření se provádí jak při kontaktu, tak ve vzdálenosti 30 cm od hlavy. První měření se provádí přímo za 1-2 minuty po každém paprsku záření, druhý, když pacient opouští budovu reaktoru (5–10 minut po BNCT) a třetí těsně před tím, než pacient opustil reaktorové místo v Petten.

**Výsledky:** Výsledky byly detailně popsány v příložené publikaci. Vrcholové hladiny měření, tj. při kontaktu a bezprostředně po ozáření, jsou řádově 40 až 60  $\mu\text{Sv/h}$  s jednou maximální hodnotou 80  $\mu\text{Sv/h}$ , klesají na méně než čtvrtinu těchto hodnot 30 až 50 minut po ošetření. Kromě měření v kontaktu, okolní dávka ekvivalentní rychlost byla měřena ve vzdálenosti 30 cm od hlavy pacienta. Průměrná hodnota pro všechny pacienty na konci ozařování byla 10  $\mu\text{Sv/h}$ , s maximální hodnotou 15  $\mu\text{Sv/h}$ . Před opuštěním místa reaktoru se hodnota snížila na 4  $\mu\text{Sv/h}$  (průměr) a 8  $\mu\text{Sv/h}$  (maximum). Měření prováděná v den následující po BNCT, když se pacient vrací do Petten pro další frakci stále ukazují určitou aktivitu, rychlost



ekvivalentu okolní dávky při kontaktu je přibližně 3,5  $\mu\text{Sv} / \text{h}$ , což je způsobeno zbývajícími radioizotopy s delší životností, např. převážně  $^{24}\text{Na}$  (poločas rozpadu = 14,96 h) [50].

**Závěr:** Absorbovaná dávka vyplývající z aktivovaných izotopů v ozářeném objemu je řádově <1 % předepsané dávky, a proto nepřispívá významně k absorbované dávce v cílovém objemu. V ostatních částech těla pacienta je absorbovaná dávka vyvolaná aktivitou menší a může být zanedbána. Hladiny záření přijaté členy personálu a pracovníky bez záření (tj. Doprovázejícími osobami) jsou výrazně pod doporučenými limity. Tato studie má mimo jiné zveřejněné publikace i na databázi 2 [53].

**Tabulka 9 - Studie č. 6**

STUDIE Č. 6	
Nemoc	Kožní melanom
Počet přijímaných pacientů	6
Věk	18 a více
Pohlaví	Ženy i muži
Primární účel	Léčebný
Použitá sloučenina	BPA-fruktózový komplex
Kritéria pro zařazení	<p>Podepsaný informovaný souhlas</p> <p>Histologicky potvrzený melanom</p> <p>Diagnostikované metastatické onemocnění</p> <p>Dobry krevní obraz</p> <p>Přístupné léze <math>\geq 10</math> mm v průměru</p> <p>Hladina kreatininu v normě</p> <p>KPS 70–100 %</p>
Kritéria pro vyřazení	<p>Doba přežití &lt;6 měsíce</p> <p>Těhotenství, laktace</p> <p>U žen účinná antikoncepce</p> <p>Progrese nemoci na jiných místech v těle</p> <p>Srdeční selhávání (arytmie, angina pectoris)</p> <p>selhání ledvin</p> <p>Závažné onemocnění GIT</p> <p>Schopen cestovat do Petten hromadnou dopravou</p> <p>Fenylketonurie</p> <p>Předchozí radioterapie, biologická léčba, hormonální léčba</p> <p>Současná chemoterapie</p>

## 7. Boron Neutron Capture Therapy, Radiation Therapy, and Temozolomide in Treating Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme

Číslo NCT: NCT00974987

Tato studie byla zahájena 1. září 2009 a ukončena 29. února 2016. Probíhala v Japonském městě Kobe a hlavním vyšetřovatelem této studie byl Schin-Ichi Miyatake PhD. Jedná se tak o první asijskou studii. Účelem této studie bylo zjistit vedlejší účinky při podávání BNZT společně s radioterapií a temozolomidem při léčbě pacientů s nově diagnostikovaným glioblastoma multiforme, za předpokladu, že kombinace s temozolomidem může zničit více rakovinných buněk. Nábor byl otevřen pro 32 vhodných uchazečů s glioblastomem.

**Metody:** Studie probíhala ve dvou fázích, ačkoliv na [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) je uvedena pouze fáze I. Během vlastního testování bylo pacientům 13 hodin před vyšetřením po dobu jedné hodiny intravenózně podáváno BSH (borocaptát sodný) v množství 100 mg/kg pomocí infuze. Dále bylo 2 hodiny před vyšetřením intravenózně podáváno BPA (p – boronfenylalanin) v množství 500 mg/kg s rychlostí 200 mg/kg/h po dobu 2 hodin. V průběhu ozařování infuze s BPA pokračuje rychlostí 100mg/kg/h. Fáze II kombinuje radioterapii s chemoterapií. Následné ozařování probíhalo každý den pomocí RTG paprsků v množství 2 Gy na frakci po dobu 12 dní. Temozolomid, alkylační cytostatikum, je podáván během 12 ozařovacích dní v množství 75 mg/m<sup>2</sup>. Po skončení ozáření se dávkový cyklus opakuje po dobu 5 dnů s množstvím 150–200 mg/m<sup>2</sup> přerušeni užívání na 23 dní.

**Výsledky:** Primární výsledky hodnotily celkové přežití pacientů od intravenózního podání BSH do doby úmrtí v časovém rámci 6 let. Sekundární výsledky měly za úkol hodnotit odezvu nádoru a míru kontroly nemoci v časovém rámci od prvního i.v. podání BSH až do konce léčby, vyhodnocování probíhalo až do doby 96 týdnů. Dále hodnotily nežádoucí události a účinky v časovém rámci od prvního dne výzkumu až do závěrečného průzkumu. Léčení pacienti měli střední dobu přežití 15,6 měsíců, což je značně delší než u pacientů léčených chirurgicky s kombinací chemoterapie a radioterapie. Pacienti léčení pouze BNZT přežívali 14,1 měsíců a pacientu léčení BNZT s kombinací RTG paprsků přežívali 23,5 měsíců.

**Závěr:** Status studie je označený jako dokončený, z dostupných výsledků je zřejmé, že tato studie využívající BNZT s kombinací RTG záření a temozolomidu byla značně účinnější než předešlé studie probíhající v tomto institutu. Studie má dostupné výsledky na databázi 1 i 2 [54].

**Tabulka 10** - Studie č. 7

STUDIE Č. 7	
Nemoc	Nádor mozku a CNS
Počet přijímaných pacientů	32
Věk	15–75 let
Pohlaví	Ženy i muži
Primární účel	Léčebný
Použitá sloučenina	BSH BPA Temozolomid
Kritéria pro zařazení	Podepsaný informovaný souhlas Histologicky potvrzený nádor mozku Doba přežití delší než 3 měsíce Neoperovatelný nádor Dobry krevní obraz KPS $\leq$ 60 %
Kritéria pro vyřazení	Věk <15 let Těhotenství, laktace Srdeční selhávání Selhání ledvin Fenylketonurie Předchozí chemoterapie či radioterapie

## **8. Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) Combined With Cetuximab in the Treatment of Locally Recurred Head and Neck Cancer**

**Identifikační číslo:** NCT00927147

Poslední studií probíhající ve Finsku v Helsinkách je studie č. 8. Hlavním vyšetřovatelem zde byl opět profesor Heikki Joensuu. Započata byla v červnu 2009 a ukončena též v červnu roku 2013. Hlavním účelem studie bylo prozkoumat účinnost a bezpečnost terapie podávané v kombinaci s cetuximabem při léčbě recidivující rakoviny hlavy a krku. Cetuximab je monoklonální IgG1 protilátka namířená proti určitým proteinům na povrchu rakovinných buněk. Nábor byl otevřen pro celkem 17 vhodných pacientů.

**Metody:** Tato studie se opět skládala ze dvou fází, fáze I a fáze II. Nejprve se stanovily parametry pro ozáření pomocí TPS, tedy dávka, poloha hlavy a těla pacienta, následně byla testována a připravena fixace hlavy, vše na základě informací z dostupných vyšetření. Pacienti vybraní pro tuto klinickou studii byli léčeni na bázi jedné frakce s boronfenylalaninem (BPA). V den ozařování se pacientovým naaplikovalo intravenózně 400 mg/m<sup>2</sup> L-BPA-F pomocí infuze během 2 hodin. Dávky Cetuximabu byly podány po dokončení BNZT a zvyšovaly se v kohortách 3 pacientů.

**Výsledky:** U všech pacientů bylo po ozáření provedeno hodnocení odpovědi na léčbu pomocí CT nebo MRI. Primární výsledky hodnotily míru odezvy na léčbu v časovém rámci do prosince 2010. Sekundární výsledky hodnotily bezpečnost léčby, délku odpovědi na léčbu, čas do progresu nádoru, přežití a nežádoucí události. Vše v časovém rámci do prosince roku 2010.

**Závěr:** Server clinicaltrials.gov označil status studie jako předčasně ukončený z důsledku nedostatku financí a ukončení provozu ozařovacího zařízení. Detailní výsledky studie jsou uveřejněny na databázi 2 [55].

**Tabulka 11 - Studie č. 8**

STUDIE Č. 8	
Nemoc	Nádor hlavy a krku
Počet přijímaných pacientů	17
Věk	18 a více
Pohlaví	Ženy i muži
Primární účel	Léčebný
Použitá sloučenina	L – BPA fruktózový komplex Cetuximab
Kritéria pro zařazení	<p>Podepsaný informovaný souhlas</p> <p>Histologicky potvrzený spinocelulární nádor hlavy a krku</p> <p>Neoperovatelný nádor</p> <p>Předchozí radioterapie, chemoradioterapie</p> <p>Poměr BPA v tkáni pro PET scan s <sup>18</sup> F-BPA &gt; 2</p> <p>Dobry krevni obraz</p>
Kritéria pro vyřazení	<p>Věk &lt;18 let</p> <p>Vzdálené metastázy</p> <p>Pacienti, kteří měli jinou možnost efektivní léčby</p> <p>Těhotenství, laktace</p> <p>Srdeční selhávání, selhání ledvin</p> <p>Kardiostimulátor, kovový implantát v oblasti hlavy</p> <p>Souběžná experimentální terapie či chemoterapie</p> <p>&lt;1 měsíc od přechozí radioterapie</p> <p>Pacient neschopný ležet 30–60 minut</p> <p>Pacient neschopný zajistit další sledování</p> <p>Alergická reakce na Cetuximab</p>

## 9. Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) for Locally Recurrent Head and Neck Cancer

**Identifikační číslo:** NCT01173172

Tato klinická studie byla zahájena na Tchaj-wanu v červenci roku 2010 a dokončeno v říjnu 2012. Primárním léčebným účelem této studie byl cíl zkoumat toxicitu při léčbě a míru léčebné odezvy. Sekundární cílové body zde byly čas progresu nádoru, přežití bez progresu, celkové přežití a změna kvality života. Studie je historicky první provedenou studií borové neutronové záchytové terapie na Tchaj-wanu. S použitím reaktoru Tsing Hua Open-Pool Reactor (THOR) s energií 2MW v National Tsing Hua University. Paprsek se skládal z převážně epithermálních neutronů o energii 0,5 eV – 10 keV. Toto zařízení bylo postaveno v roce 2005 a je i nadále fungujícím reaktorem otevřeným BNCT výzkumu z celého světa. Hlavním vyšetřovatelem této studie je Ling-Wei Wang, M.D. Celkem bylo pro test vybráno 10 vhodných uchazečů.

**Metody:** Tato studie probíhala ve dvou fázích, fáze I a fáze II. Nejdříve bylo pacientům provedeno PET vyšetření s  $^{18}\text{F}$ -L-BPA a následně pomocí CT simulace naplánován systém léčby. Po schválení léčebného plánu byl intravenózně podán komplex L-BPA-fruktózy ve množství 500 mg/kg po dobu 3 hodin před vyšetřením. Ozáření proběhlo na reaktoru THOR s předepsanou dávkou 20–25 Gy na jednu frakci a znovu zopakováno po 30 dnech. Pacienti byly po ozáření pravidelně sledovány a vyhodnocení proběhlo pomocí RECIST kritérií s MRI a PET vyšetřením, byla měřena doba progresu, stav přežití a změna kvality života.

**Výsledky:** Primárními výsledky popsány na serveru clinicaltrials.gov byly sledovány toxicita a míra odezvy v průběhu 2 let, CTC pro RECIST vyhodnocení. Sekundární výsledky sledovaly čas do progresu nádoru, přežití bez progresu, celkové přežití a změna kvality života (měřena před a po BNCT). Publikace s detailnějším popisem testu nebyla uveřejněna.

**Závěr:** Status studie je uveden jako neznámý. Studie s číslem 9 měla za cíl zkoumání toxicitu léčby. Detailní výsledky ani žádné další publikace nebyly bohužel uvedeny. Tato studie neměla zveřejněny popsané výsledky na jiných databázích, pouze na databázi 1 [56].

**Tabulka 12 - Studie č. 9**

STUDIE Č. 9	
Nemoc	Nádor hlavy a krku
Počet přijímaných pacientů	10
Věk	18–80 let
Pohlaví	Ženy i muži
Primární účel	Léčebný
Použitá sloučenina	L-BPA fruktózový komplex
Kritéria pro zařazení	<p>Podepsaný informovaný souhlas</p> <p>Konvenční radioterapie + chirurgický zákrok</p> <p>Poměr nádoru : tkáni pro scan BPA &gt; 2,5</p> <p>Dobry krevní obraz</p> <p>Obousměrně šíření nádoru měřitelné pomocí MRI a CT ≤12 cm</p>
Kritéria pro vyřazení	<p>Věk &lt;18 let</p> <p>Lymfom</p> <p>Pacienti, kteří měli jinou možnost efektivní léčby</p> <p>Doba přežití &lt;3 měsíce</p> <p>Těhotenství, laktace</p> <p>Srdeční selhávání</p> <p>Vzdálené metastázy</p>



## 10. BNCT and IG-IMRT for Recurrent Head and Neck Cancer

**Identifikační číslo:** NCT02004795

Tato studie byla první studií BNZT a IG-IMRT (obrazová radioterapie s modulovanou intenzitou svazku) k léčbě rakoviny hlavy a krku na Tchaj-wanu. Zahájení proběhlo v listopadu 2013 a ukončena byla též v listopadu roku 2018. Jako hlavní vyšetřovatel zde působil doktor Ling-Wei Wang. Jedná se o studii BNZT v kombinaci s radioterapií s modulovanou intenzitou modulace obrazu (IG-IMRT) u pacientů s dříve ozářeným a místně se opakujícím karcinomem hlavy a krku. K výzkumu byl použit opět reaktor THOR.

**Metody:** Studie zahrnovala dvě fáze. V první fázi došlo k podání BPA intravenózní infuzí, přesné množství látky není uvedeno. Dále proběhla kontrola akumulace účinné látky v cílovém místě a odebrání vzorků krve. V Druhé fázi byli pacienti ozářeni celkem jednou frakcí neutronového záření v dávce 20 Gy a dále 20 frakcemi s dávkou 2 Gy s IG-IMRT. Kombinací BNZT a IG-IMRT byla očekávána vysoká míra kontroly recidivující rakoviny hlavy a krku s přijatelnou toxicitou.

**Výsledky:** Primární výsledky sledovaly toxicitu během léčby v časovém rámci do dvou let po léčbě, měly za úkol vyhodnotit akutní i pozdní toxicitu po kombinované léčbě. A dále míra odezvy nádoru na léčbu v časovém rámci do 3 měsíců po léčbě, hodnotila se částečná i úplná odpověď na kombinaci léčby. Sekundární výsledky hodnotily čas do progresu nádoru a přežití bez progresu, obojí v rámci 2 let po léčbě. Detailní výsledky bohužel nebyly uvedeny.

**Závěr:** Cílem této studie bylo ověřit výšku toxicity při kombinaci BNZT a IG-IMRT. Status studie byl označen jako neznámý. Ke studii nebyla přiložena žádná odkazující publikace tudíž nelze vyvodit splnění očekávaných výsledků. Tato studie nemá též publikované výsledky na jiné databázi [57].

**Tabulka 13 - Studie č. 10**

STUDIE Č. 10	
Nemoc	Nádor hlavy a krku
Počet přijímaných pacientů	28
Věk	19–79 let
Pohlaví	Ženy i muži
Primární účel	Léčebný, výzkumný
Použitá sloučenina	BPA
Kritéria pro zařazení	<p>Podepsaný informovaný souhlas</p> <p>Histologicky potvrzené lokoregionální recidivující malignity</p> <p>ECOG <math>\leq 2</math></p> <p>Předchozí radioterapie</p> <p>Dobrý krevní obraz</p> <p>Obousměrně měřitelné onemocnění na MRI/CT <math>\leq 12</math> cm</p> <p>Nádor : tkáň na PET scanu s BPA <math>\geq 2</math></p>
Kritéria pro vyřazení	<p>Lymfom</p> <p>Pacienti s možností standartní léčby</p> <p>Vzdálené metastázy</p> <p>Doba přežití <math>&lt; 3</math> měsíce</p> <p>Doba recidivy od poslední operace <math>&lt; 6</math> měsíců</p> <p>Těhotenství, laktace</p> <p>Srdeční selhávání, selhání ledvin</p> <p>Stimulátor nebo jiný kovový předmět v oblasti hlavy rušící signál MRI</p> <p>Neschopnost ležet 30–60 minut</p> <p>Předchozí chemoterapie či radioterapie</p>

## 11. In hospital Neutron Irradiator (IHNI) – Based Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) in the Treatment of Malignant Melanoma

**Identifikační číslo:** NCT02759536

Tato studie byla započata v červnu roku 2013 a ukončena roku 2016 v prosinci v Číně ve městě Hunan. Hlavním vyšetřovatelem byl Zhu Shaihong, M.D. Ozařování probíhalo na ozařovač IHNI, což je ozařovač založený na principu miniaturního reaktoru se zdrojem neutronů (MNSR) o tepelném výkonu 30 kW. Skládá se ze dvou neutronových paprsků, epithermálního a tepelného. Epithermální paprsek moderuje  $\text{Al}_2\text{O}_3$  a hliník. Primární účel výzkumu byl léčebný a měl za úkol ověřit, zda má první nemocniční neutronový zářič IHNI potenciál sloužit jako účinný nemocniční zdroj neutronů pro BNCT

**Metody:** V první fázi této klinické studie bylo vhodným pacientům intravenózně podáno BPA v dávce 350 mg/kg po dobu 90 minut. Po určitém časovém intervalu byli pacienti na základě výsledků křivky biodistribuce a koncentrace BPA v krvi ozařováni. Studie hodnotila kvalitu života pacientů po ozáření IHNI zdrojem.

**Výsledky:** Výsledky klinické studie jsou interpretovány jiným způsobem než u ostatních 10 studií. Primární výsledky jsou hodnoceny u procenta účastníků pomocí CT scanu před léčbou a 2 roky po léčbě pomocí IHNI BNCT. Byly vybrány 2 léze největšího průměru v mm a měření proběhlo na CT topogramech. Změny lézí byly porovnány a na základě výsledků byla vyhodnocena účinnost odezvy na léčbu (RECIST). RECIST se skládá ze čtyř typů odpovědi: a) úplná odpověď (CR), b) částečná odpověď (PR), c) stabilní choroba (SD), d) progresivní choroba (PD).

Sekundární výsledky sledovaly analýzu moči, krevních testů, fyzikální vyšetření a biochemický profil. To vše v intervalu 1. týdne, 1 měsíce, 3 měsíců, 6 měsíců, 1 roku a 2 let po ozáření. Všechny získané výsledky se použili na posouzení stupně nežádoucích účinků.

Pacienti vyplní dotazník ohledně kvality života před a po 1 roce od vyšetření. Zvýšení KPS skóre bude považováno za odraz zlepšení kvality života po léčbě. Detailnější výsledky ovšem nebyly zde ani jinde popsány.

**Závěr:** Tato studie měla za cíl ověřit, zda má zdroj IHNI potenciál sloužit jako nemocniční zdroj neutronů pro BNCT. Výsledek testu je neznámý a status studie je nedokončený. Závěr tedy nelze odvodit, jelikož nebyla poskytnuta žádná publikace odkazující na výsledky. Přiložená publikace odkazuje pouze na informace o zdroji záření [58, 59].

**Tabulka 14 - Studie č. 11**

STUDIE Č. 11	
Nemoc	Melanom
Počet přijímaných pacientů	30
Věk	18 let a více
Pohlaví	Ženy i muži
Primární účel	Léčebný
Použitá sloučenina	BPA
Kritéria pro zařazení	<p>KPS <math>\geq</math> 70 %</p> <p>Podepsaný informovaný souhlas</p> <p>Diagnostikovaný melanom</p> <p>Doba přežití delší než 3 měsíce</p> <p>Absence užívání bioterapeutik a ozařování</p>
Kritéria pro vyřazení	<p>Věk &lt;18 let</p> <p>Těhotenství, laktace</p> <p>Špatná koagulace</p> <p>Implantáty</p> <p>koncentrace boru v nádorové tkáni &lt;1,5krát vyšší než v krvi</p> <p>Infekce</p>

## 6 DISKUZE

Borová neutronová záchyťová terapie je experimentální metodou radioterapie založená na principu ozařování atomů boru pomocí neutronového záření. Pokud má neutronový paprsek požadovanou energii, dojde v atomech boru akumulovaných v nádorové tkáni k neutronovému záchyťu a následnou reakcí vyvolají destrukci buněk. Bor je do tkáně dodán pomocí sloučeniny (BPA či BSH). Klinické využití BNZT spočívá ve schopnosti relativně nízkého poškození zdravé tkáně okolo nádoru, což je velké pozitivum, co se týče post radiačního poškození. I přesto klinické testování prokázalo a upozornilo na vznik vedlejších účinků ozáření jako je dermatitida či zduření atp. Vzhledem ke stáří mnou vybraných klinických testů (od r. 1999) byla BNZT volbou hlavně pro těžce léčitelná a neléčitelná onemocnění. Nádory buďto na radioterapii, chemoterapii či kombinaci obojího, nereagovaly nebo nereagovaly požadovaně dobře, velmi často se stávalo, že se recidivy objevily i po úspěšné léčbě. Často se tedy do výzkumu přihlašovali pacienti, jejichž prognóza byla velmi špatná a splnili daná kritéria, uvedená v tabulce pod vybraným klinickým testem (např. tabulka č. 5). Mezi nejčastější kritéria bylo zařazeno stáří 18 let a diagnostikovaný požadovaný tumor. Úplně první výzkumy sice nenesly tak pozitivní výsledky, ale postupem času docházelo ke zlepšení efektivnosti léčby a prodloužení života u nemocných. To bylo zajištěno především novějšími technologiemi v rámci plánování léčby, novými poznatky, ale také i biologickými nežádoucími účinky. I přes snahu odstranění všech vlivů způsobujících vedlejší účinky se však recidivy nádoru objevily i po několika měsících léčby, v některých případech docházelo i k tvorbě bolestivých změn a zánětů v místě ozáření, případně ke vzniku nevolnosti. Z těchto důvodů mnoho BNZT center odstoupilo z výzkumu. Výzkumná léčba nebyla za žádných okolností doporučována těhotným ženám a lidem, kterým nebyl histologicky či jinak diagnostikován maligní melanom či glioblastom a měli jinou adekvátní možnost léčby [47].

Z hlediska použití borových činidel byl ve většině klinických testů aplikován p-boronfenylalanin (BPA) vázaný na fruktózový komplex. Jeden z hlavních důvodů využití BPA je spolehlivější dodání dávky záření do větší hloubky nádoru než s použitím BSH. Prokázal to Capala a kol. ve své studii, v které srovnával kinetiku obou sloučenin [61]. Možné častější použití BPA-F bylo z důvodu délky aplikace před provedením výkonu, což činilo 2 hodiny, na rozdíl od BSH, které se aplikovalo 12 hodin před výkonem. Obě činidla byla podávána infuzí po dobu 1 hodiny [61].

Na základě výsledků klinického testování bylo BNZT nejvíce indikováno pro léčbu nádorů hlavy a krku. Celkem 5 z vybraných studií bylo se zaměřením právě na tyto nádory (studie č. 2, 5, 8, 9 a 10), dále na kožní melanom byly provedeny celkem 4 testy (studie č. 3, 4, 6 a 11) a na nádory CNS, s cílené na glioblastoma multiforme, celkem 2 testy (studie č. 1 a 7). Většina studií neměla uvedené detailně popsané výsledky, ale pár z nich odkazovalo na publikace obsahující data z testování. Několik publikací, hlavně zaměřených na nádory CNS, doporučovalo léčbu pomocí BNZT. Ostatní publikace svá doporučení neuváděly, ale metodu nezamítaly. Nejvíce dostupných publikací i s daty poskytlo Finsko. Finské studie se zaměřovaly převážně na nádory hlavy a krku, přičemž uvedené výsledky vypadají do budoucna velmi slibně. Naopak nejméně uvedených publikací měly testy ze Spojených států, u nich nebylo možné vyvodit přesné závěry. Z mého pohledu k největšímu přínosu do světa BNZT přispělo Finsko a Japonsko, ačkoliv v Japonsku byl rozdílný postup ozařování, některé studie, hlavně z prvního klinického testování, popisovaly postup ozáření nádoru s otevřenou lebeční dutinou pacienta [62].

Na základě prozkoumané literatury je možné konstatovat, že ve společnosti jsou dvě skupiny s rozdílnými názory ohledně borové neutronové záchytové terapie. První skupina se přiklání k budoucnosti BNZT a pokračování dalších výzkumů v této rovině. To svědčí i o nově otevřeném testování, kdy v březnu 2020 byl znovu otevřen nábor do budoucího klinického testu, týkajícího se hlavně ozáření za pomoci nového činidla. V Argentině v současné době probíhá testování použití BNZT na kožní melanom a terapii rakoviny prsu, jak jsem již zmínila výše. Avšak jako každá další věc, má i své odporovatele. Mnozí mají za zbytečně další testování vzhledem k finanční náročnosti, ale i k vysokým nárokům na prostor, odbornost personálu a zájemců o dobrovolné testování [13].

Za zánik mnoha BNZT center může jak finanční, tak odborná náročnost. Vyhlídka pro tento typ terapie je prozatím nejasná. Z hlediska testování proběhlo nejvíce studií ve Finsku a Asii. Avšak málo ze studií bylo dokončeno, většina z nich je nekompletní z důvodu ukončení provozu centra. V současné době se na trh BNZT dostává Argentina, která od minulého roku zahájila testování na reaktoru RA-6, ale i jiné země, například Írán, Saudská Arábie, Čína či Thajsko. Česká skupina pokračuje ve výzkumu s italskou vědeckou skupinou. V centrech probíhá nejen výzkum metody, ale i zkoumání biodistribuce sloučenin, nových metod dozimetrie a neutronových zdrojů [24].

Zlepšení do budoucna by mohlo přinést využití nanotechnologií boru v BNZT. V posledních letech velmi vzrostl výzkum nanomateriálů jako nosičů léků. Při použití v neutronové

záchytové terapii by takový nanonosič mohl obsahovat velké množství atomu boru, přičemž by se snížil požadavek na dávku pro dodání kritického množství boru do nádorové tkáně. Tyto nanomateriální složky dokážou proniknout buněčnými membránami i přes nepatrné kapiláry zasahující až do nádorové tkáně se současně nízkou toxicitou na okolní tkáň. Testování zatím proběhlo pouze na myších, ale i tak byla zjištěna příznivá interakce s buňkami endotelu mozkových cév, a tudíž i následný transport do jiných mozkových tkání, což je činí velmi potenciálními pro budoucí využití v BNZT [63].

V současné době je ke zlepšení BNZT za potřebí více klinického testování s využitím nedostupnějších metod, protože většina dostupných studií, se kterými jsem měla možnost pracovat, byly starší více než 10 let. V dnešní době je daleko více dostupných možností a technologií než před lety, a proto je dobré, že se ve výzkumu nadále pokračuje. Vzhledem k vysoké nákladnosti provozu, odbornosti pracoviště, ale i rozlohy reaktoru však není prozatím možné zajistit tuto metodu jako běžně dostupnou. Jako řešení se do popředí s dostává využití urychlovačů jako účinné řešení velké rozlohy a nákladnosti reaktorových zdrojů. V současné době je prováděno testování protonových urychlovačů a cyklotronů k BNZT v Japonsku. I výše zmíněné nanomateriály jsou také nadějí pro budoucnost, ač jsou teprve v rámci testování hlavně v Rusku.

Tato terapie se pro mnohé jeví jako velmi nadějná možnost budoucnosti v léčbě rakoviny. Bude ale potřeba pár dalších let, aby byla dovedena k dokonalosti a stala se běžnou a dostupnou modalitou radioterapie.

## 7 ZÁVĚR

Tato bakalářská práce měla v rámci teoretické části za cíl se soustředit na shrnutí aktuálních dostupných informací a nově získaných pokrocích v BNZT. Cílem části praktické bylo soustředění se převážně na práci s databázemi a elektronickými zdroji a na nich zveřejněnými výsledky z klinického testování.

V první teoretické části práce jsou shrnuty získané informace o BNZT. Je zaměřena hlavně k získání všeobecného přehledu a na teoretický úvod do problematiky terapie. Začíná krátkým seznámením s neutrony včetně obecných znalostí až po biologické účinky a jejich využití. Na neutrony poté navazuje samotné seznámení s BNZT, počínající především zajímavou historií s návazností na využití boru a jeho činidel i krátkou zmínku o využití gadolinia. V další kapitole je detailně popsán fyzikální princip terapie s grafickým znázorněním a podrobným popisem průběhu vyšetření včetně ilustrace simulace. Třetí kapitola je zaměřena především na BNZT centra a jejich zdroje. Popisuje roli reaktorů při jejich využití a urychlovačů, jako řešení budoucnosti. Dále navazuje vývoj na území České republiky s popisem reaktoru LVR – 15 v ÚJV Řež. Následně na to navazují informace o prvních počátcích klinických výzkumů ve světě, zde jsou zahrnuty hlavně ty země, které k vývoji přispěly nejvíce. Nechybí ani zmínka o prvním testování v ÚJV Řež. Tímto je uzavřen celek věnující se převážně seznámení s BNZT. Poslední kapitola uzavírající teoretickou část, je zaměřena na nejčastější indikace k této terapii, jako je onemocnění glioblastomem multiforme a melanomem a shrnuje základní informace o tumorech.

Praktická část shrnuje dostupné informace z databází. Je rozdělena na dvě části, v nichž část první zmiňuje metodiku a celý postup při zpracovávání dat od výběru databáze až po celkové zpracování. Jsou zde vyjmenovány review otázky, které jsou hlavním vodítkem v diskuzi, a díky kterým se řídil celý výzkum praktické části. Druhá část ukazuje literární shrnutí vybraných studií. Každá studie má krátké literární shrnutí včetně přehledné tabulky. Cílem této části bylo zjistit obstojnost terapie napříč uplynulou dobou klinického testování a zjištění případných poznatků, které by mohly vést ke zlepšení.

V obou částech bakalářské práce bylo cílů dosaženo. Ve výzkumu bude zajímavé pokračovat, jelikož málo institucí poskytuje detailně své výsledky. Ke zlepšení by mohlo přispět právě poskytnutí více publikací s detailními postupy a protokoly, s výsledky z dozimetrických měření a dalšího vývoje onemocnění po ozáření, včetně vedlejších účinků. Komunikace mezi odborníky ve výzkumu této metody je klíčová k rozšíření a neustálému zlepšování metody.



## 8 POUŽITÁ LITERATURA

- [1] IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. *Ionizing Radiation, Part 1: X- and Gamma ( $\gamma$ )-radiation, and Neutrons*. No. 75. International Agency for Research on Cancer. [online] Lyon, 2000., 491 s. [cit. 2020-02-5] Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK401334/?report=classic>
- [2] .CRANE T. WM .P.BAKER, *Neutron Detectors*, [online] ©1999, [cit. 2020-02-5]. Dostupné z: <http://www.lanl.gov/orgs/n/n1/panda/00326408.pdf>
- [3] CHODOS, A., *This Month in Physics History*, The American Physical Society News, [online], © 2007, s. 16 (5), [cit. 2019-11-23]. Dostupné z: <https://www.aps.org/publications/apsnews/200705/physicshistory.cfm>
- [4] PODZIMEK, F. *Radiologická fyzika: fyzika ionizujícího záření*. V Praze: České vysoké učení technické, 2013, 336 s. ISBN 978-80-01-05319-5]
- [5] TRIGG, George L. *Encyclopedia of applied physics*. Volume 11/12, Mössbauer effect to optics, underwater. Weinheim: Wiley-VCH, 2004, 14587 s. ISBN 3-527-40478-3
- [6] ULLMANN, V. *Jaderná a radiační fyzika*. Ostrava: Ostravská univerzita v Ostravě, Fakulta zdravotnických studií, 2009.173 s. ISBN 978-80-7368-669-7
- [7] RYAN LA, WILKINS RC, MCFARLANE NM, SUNG MM, MCNAMEE JP, et al. (2006) *Relative biological effectiveness of 280 keV neutrons for apoptosis in human lymphocytes*. *Health Phys* [online] 2006, 91: s. 68–75. [cit. 2019-11-28] Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16775482/>
- [8] SETH, I., SCHWARTZ, J. L., STEWART, R. D., EMERY, R., JOINER, M. C., & TUCKER, J. D. Neutron Exposures in Human Cells: Bystander Effect and Relative Biological Effectiveness. *PLoS ONE*, [online] 20149(6), e98947. [cit. 2020-03-10] doi:10.1371/journal.pone.0098947
- [9] NEDUNCHEZHIAN K., ASWATH N., THIRUPATHY M., THIRUGANANAMURTHY S., *Boron Neutron Capture Therapy – A Literary Review*, [online] ©2016 [cit. 2019-11-28] doi: [10.7860/JCDR/2016/19890.9024](https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/19890.9024)

- [10] ZEMAN, E. M. The Biological Basis of Radiation Oncology. *Clinical Radiation Oncology*, [online] 2012 s. 2–40.e5. [cit. 2020-02-17] doi:10.1016/b978-0-323-24098-7.00001-0
- [11] MAOR, M. H., HUSSEY, D. H., FLETCHER, G. H., & JESSE, R. H. Fast neutron therapy for locally advanced head and neck tumors. *International Journal of Radiation Oncology\*Biography\*Physics*, [online] 1987 (2), s. 155–163. [cit. 2020-02-17] doi:10.1016/0360-3016(81)90431-4
- [12] SLATKIN, D. N. *A History Of Boron Neutron Capture Therapy Of Brain Tumours*. *Brain*, [online] ©1991, 114(4), s. 1609–1629. [cit. 2019-05-17] doi:10.1093/brain/114.4.1609
- [13] MOSS, R. L. Critical review, with an optimistic outlook, on Boron Neutron Capture Therapy (BNCT). *Applied Radiation and Isotopes*, [online] ©2014. 88, s. 2–11. [cit. 2019-11-23] doi:10.1016/j.apradiso.2013.11.109
- [14] PIZZORNO, L., *Nothing Boring About Boron.” Integrative medicine (Encinitas, Calif.)* [online] 2015 vol. 14,4 s. 35-48. [cit. 2020-01-30] Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26770156>
- [15] BARTH, R. F., MI, P. YANG, W. *Boron delivery agents for neutron capture therapy of cancer*. *Cancer Commun* [online] ©2018 s. 38,35 [cit. 2020-01-10] doi:10.1186/s40880-018-0299-7
- [16] KENNY, P. *Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) Illustration* [online] 1990, [cit. 2019-10-17] Dostupné z: <https://www.alamy.com/stock-image-boron-neutron-capture-therapy-bnct-illustration-166020216.html> g
- [17] SAUERWEIN, W. A. G., BET, P. M., WITTIG, A. *Drugs for BNCT: BSH and BPA*. *Neutron Capture Therapy*, [online] 2012 s. 117–160. [cit. 2020-01-30] doi:10.1007/978-3-642-31334-9\_8
- [18] CERECETTO, H., COUTO, Medicinal Chemistry of Boron – Bearing Compounds for BNCT – Glioma Treatment: Current Challenges and Perspectives [online] ©2017 [cit. 2020-01-10] doi: 10:5772/intechopen.76369

- [19] DEAGOSTINO, A., PROTTI, N., ALBERTI, D., BOGGIO, P., BORTOLUSSI, S., ALTIERI, S., CRICH, S. G. Insights into the use of gadolinium and gadolinium/boron-based agents in imaging-guided neutron capture therapy applications. *Future Medicinal Chemistry*, [online] 2016. **8**(8), s. 899–917. [cit. 2020-01-10] doi:10.4155/fmc-2016-0022
- [20] MITIN, V. N., KULAKOV, V. N., KHOKHLOV, V. F., SHEINO, I. N., ARNOPOLSKAYA, A. M., KOZLOVSKAYA, N. G., PORTNOV, A. A. Comparison of BNCT and GdNCT efficacy in treatment of canine cancer. *Applied Radiation and Isotopes*, [online] 2009, **67**(7-8), s. 299–301. [cit. 2020-01-10] doi:10.1016/j.apradiso.2009.03.067
- [21] BARTH, R. F., ZHANG, Z., & LIU, T. A realistic appraisal of boron neutron capture therapy as a cancer treatment modality. *Cancer Communications*, [online] 2018, **38**(1) [cit. 2020-02-4]. doi:10.1186/s40880-018-0280-5
- [22] CULBERTSON, C. N., JEVREMOVIC, T. Computational assessment of improved cell-kill by gadolinium-supplemented boron neutron capture therapy. *Physics in Medicine and Biology*, [online] 2003, **48**(23), s. 3943–3959. [cit. 2020-01-10] doi:10.1088/0031-9155/48/23/010
- [23] KUMADA, H., TAKADA, K., Treatment planning system and patient positioning for boron neutron capture therapy, *Therapeutic Radiology and Oncology* [online] 2018 vol. 2, 0 (2018) [cit. 2020-01-30] doi: 0,21037 / tro.2018.10.12
- [24] International Atomic Energy Agency, *Current status of neutron capture therapy*. Vídeň, Rakousko: IAEA, 2001. 302 s. ISSN 1011–4289
- [25] KIM MS, KUBO K, MONZEN H, YOON DK, SHIN HB, KIM S, SUH TS. Development Treatment Planning System Based on Monte-Carlo Simulation for Boron Neutron Capture Therapy. *Prog Med Phys*. [online] 2016 Dec;27(4): s. 232-235. [cit. 2020-01-31] Dostupné z: <https://doi.org/10.14316/pmp.2016.27.4.232>
- [26] PARSONS, D. W., JONES, S., ZHANG, X., LIN, J. C.-H., LEARY, R. J., ANGENENDT, P., KINZLER, K. W. An Integrated Genomic Analysis of Human Glioblastoma Multiforme. *Science*, [online] 2008 **321**(5897), s. 1807–1812. [cit. 2020-02-3] doi:10.1126/science.1164382

- [27] SAUERWEIN, WOLFGANG & MOSS, R. & RASSOW, J. & STECHER-RASMUSSEN, FINN & HIDEGHETY, KATALIN & GARBE, STEPHAN & WOLBERS, J. & GABEL, DETLEF & WATKINS, P. & VROEGINDEWEIJ, C. SACK, H. *Quality Management at the European BNCT Center in Petten*. [online] 2001, s. 113 – 121 [cit. 2020-02-17] doi:10.1007/978-1-4615-1285-1\_12
- [28] KIYANAGI, Y., SAKURAI, Y., KUMADA, H., TANAKA, H. *Status of accelerator-based BNCT projects worldwide*. [online] 2019 [cit. 2020-02-17] doi:10.1063/1.5127704
- [29] COCKCROFT JD, WALTON ET. *Experiments with High Velocity Positive Ions. (I) Further Developments in the Method of Obtaining High Velocity Positive Ions*. [online] ©1932 [cit. 2019-12-2] Dostupné online: <http://rspa.royalsocietypublishing.org/content/136/830/619>
- [30] MITSUMOTO, T., YAJIMA, S., TSUTSUI, H., OGASAWARA, T., FUJITA, K., TANAKA, H., MARUHASHI, A. *Cyclotron-based neutron source for BNCT*. [online] ©2013 [cit. 2020-01-10] doi:10.1063/1.480234
- [31] CRANDALL KR, STOKES RH, WANGLER TP. *Rf Quadrupole Beam Dynamics Design Studies*. [online] ©1979 [cit. 2019-12-2] Dostupné z: <http://accel-conf.web.cern.ch/AccelConf/179/papers/s4-1.pdf>
- [32] NAITO F., *Introduction to accelerators for boron neutron capture therapy*, [online] ©2018 [cit. 2019-12-1] doi: 10.21037/tro.2018.10.11 Dostupné z: <http://tro.ame-groups.com/article/view/4684/5453>
- [33] CENTRUM VÝZKUMU ŘEŽ s. r. o. *Reaktor LVR – 15* In: *reaktory.cvrez.cz*. [online] 2020 [cit. 2020-02-5]. Dostupné z: <http://reaktory.cvrez.cz/reaktor-lvr-15/>
- [34] BURIAN, J., MAREK, M., RATAJ, J., FLIBOR, S., REJCHRT, J., VIERERBL, L., MARES, V. *Report on the first patient group of the phase I BNCT trial at the LVR-15 reactor*. International Congress Series, [online] 2004 1259, s. 27–32. [cit. 2020-02-5]. doi:10.1016/s0531-5131(03)01515-2
- [35] FARHOOD, B., SAMADIAN, H., GHORBANI, M., ZAKARIAEE, S.S., Physical, dosimetric and clinical aspects and delivery systems in neutron capture therapy,

Reports of Practical Oncology & Radiotherapy. [online] 2018, s. 9 [cit. 2020-02-4]  
Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/J.RPOR.2018.07.002>

- [36] YUILE, P., DENT, O., COOK, R., BIGGS, M., LITTLE, N. Survival of glioblastoma patients related to presenting symptoms, brain site and treatment variables. *Journal of Clinical Neuroscience*, [online] 2006, 13(7), s. 747–751. [cit. 2020-02-3] doi:10.1016/j.jocn.2005.10.011
- [37] SHUKLA, G., ALEXANDER, G., BAKAS, S., NIKAM, R., TALEKAR, K., PALMER, J., SHI, W. Advanced magnetic resonance imaging in glioblastoma: a review, *Chinese Clinical Oncology*, North America [online] 2017 aug. 6 [cit. 2020-02-3] Dostupné z: <http://cco.amegroups.com/article/view/15820/16376>
- [38] BATASH, R., ASNA, N., SCHAFFER, P., FRANCIS, N., SCHAFFER, M. Glioblastoma Multiforme, Diagnosis and Treatment; Recent Literature Review. *Current Medicinal Chemistry*, 2017 [online] 24(27). [cit. 2020-02-3] doi:10.2174/0929867324666170516123206
- [39] DVOŘÁK, K., *Mozkové nádory* In: *atlases.muni.cz* [online] [cit. 2020-02-4] Dostupné z: [https://atlases.muni.cz/atlas/stud/atl\\_cz/main+cnspatol+tumcns.html](https://atlases.muni.cz/atlas/stud/atl_cz/main+cnspatol+tumcns.html)
- [40] KODET, O., KRAJSOVÁ, I., Maligní melanom, incidence, rizikové faktory a jeho časná diagnostika. *Onkologie* [online] 2017, vol. 11, iss. 3, s. 138 – 143 [cit. 2020-02-29] Dostupné z: <https://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2017/03/07.pdf>
- [41] KOZOVSKA Z, GABRISOVA V, KUCEROVA L. Malignant melanoma: diagnosis, treatment and cancer stem cells. *Neoplasma*. [online] 2016;63(4): s. 510-517. [cit. 2020-02-29] doi:10.4149/neo\_2016\_403
- [42] MATTHEWS NH, LI WQ, QURESHI AA, ET AL. EPIDEMIOLOGY OF MELANOMA. IN: WARD WH, FARMA JM, *Cutaneous Melanoma: Etiology and Therapy*, Brisbane (AU): Codon Publications; [online]. 2017 Dec 21. kap.1. [cit. 2020-02-29]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK481862/> doi:10.15586/codon.cutaneoumelanoma.2017.ch1

- [43] FIRKLE, T., PIZINGER, K., Maligní melanom. *Onkologie*. [online] 2010, vol. 4. iss. 4, s. 225 - 228 [cit. 2020-02-29] Dostupné z: <https://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2010/04/03.pdf>
- [44] SWETTER, S. M, *Cutaneous melanoma* [online] ©2010, [cit. 2020-02-29] Dostupné z: <https://emedicine.medscape.com/article/1100753-overview>
- [45] PAVRI, S. N., CLUNE, J., ARIYAN, S., NARAYAN, D. Malignant Melanoma. *Plastic and Reconstructive Surgery*, [online] 2016, 138(2), s. 330e–340e. [cit. 2020-02-17] doi:10.1097/prs.0000000000002367
- [46] SWETTER, S. M, *Cutaneous melanoma* [online] ©2010, [cit. 2020-02-29] Dostupné z: <https://emedicine.medscape.com/article/1100753-overview>
- [47] JOENSUU H, KANKAANRANTA L, SEPPÄLÄ T, AUTERINEN I, KALLIO M, KULVIK M, LAAKSO J, VÄHÄTALO J, KORTESNIEMI M, KOTILUOTO P, SERÉN T, KARILA J, BRANDER A, JÄRVILUOMA E, RYYNÄNEN P, PAETAU A, RUOKONEN I, MINN H, TENHUNEN M, JÄÄSKELÄINEN J, FÄRKKILÄ M, SAVOLAINEN S., Boron neutron capture therapy of brain tumors: clinical trials at the Finnish facility using boronophenylalanine. *J Neurooncol*. [online] 2003 Mar-Apr;62(1-2) s.123-34. [cit. 2020-03-10] doi:10.1007/bf02699939
- [48] KOURI M, KANKAANRANTA L, SEPPÄLÄ T. Undifferentiated sinonasal carcinoma may respond to single-fraction boron neutron capture therapy. *Radiother Oncol*. [online] 2004;72(1) s. 83-85. [cit. 2020-03-10] doi:10.1016/j.radonc.2004.03.
- [49] ClinicalTrials.gov [Internet]. Wang (MD): National Library of Medicine (US). 2013 Dec 9 – Identifier NCT02004795 , BNCT and IG-IMRT for Recurrent Head and Neck Cancer, 2016 Nov. [cit 2020-03-10] Dostupné z: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02004795?cond=bnct&draw=1&rank=2>
- [50] ClinicalTrials.gov [Internet]. Busse (MD): National Library of Medicine (US). 2003 Jan 27 – Identifier NCT00039572, Boron Neutron Capture Therapy in Treating Patients With Glioblastoma Multiforme or Melanoma Metastatic to the Brain, 2013 Jun 6 [cit 2020-03-10] Dostupné z: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00039572?cond=bnct&draw=1&rank=15>

- [51] ClinicalTrials.gov [Internet]. Busse (MD): National Library of Medicine (US). 2003 Jan 27 – Identifier NCT00039572, Boron Neutron Capture Therapy in Treating Patients With Glioblastoma Multiforme or Melanoma Metastatic to the Brain, 2013 Jun 6 [cit 2020-03-10] Dostupné z: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00039572?cond=bnct&draw=1&rank=15>
- [52] KANKAANRANTA L, SEPPÄLÄ T, KOIVUNORO H, SAARILAHTI K, ATULA T, COLLAN J, SALLI E, KORTESNIEMI M, UUSI-SIMOLA J, VÄLIMÄKI P, MÄKITIE A, SEPPÄNEN M, MINN H, REVITZER H, KOURI M, KOTILUOTO P, SEREN T, AUTERINEN I, SAVOLAINEN S, JOENSUU H. Boron neutron capture therapy in the treatment of locally recurred head-and-neck cancer: final analysis of a phase I/II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. [online] 2012, Jan 1;82(1), s. 67-75. [cit. 2020-03-10] doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.09.057. Epub 2011 Feb 6.
- [53] WITTIG, A., MOSS, R. L., STECHER–RASMUSSEN, F., APPELMAN, K., RASSOW, J., ROCA, A., SAUERWEIN, W. Neutron Activation of Patients Following Boron Neutron Capture Therapy of Brain Tumors at the High Flux Reactor (HFR) Petten (EORTC Trials 11961 and 11011). *Strahlentherapie Und Onkologie*, [online] 2005, 181(12), s. 774–782 [cit. 2020-03-10] doi:10.1007/s00066-005-1433-4
- [54] KAWABATA S, MIYATAKE S, HIRAMATSU R, HIROTA Y, MIYATA S, TAKEKITA Y, KUROIWA T, KIRIHATA M, SAKURAI Y, MARUHASHI A, ONO K. Phase II clinical study of boron neutron capture therapy combined with X-ray radiotherapy/temozolomide in patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme--study design and current status report. *Appl Radiat Isot*. [online]2011 Dec;69(12), s. 1796-9. [cit. 2020-03-10] doi: 10.1016/j.apradiso.2011.03.014. Epub 2011 Mar 21.
- [55] KANKAANRANTA L, SEPPÄLÄ T, KOIVUNORO H, SAARILAHTI K, ATULA T, COLLAN J, SALLI E, KORTESNIEMI M, UUSI-SIMOLA J, MÄKITIE A, SEPPÄNEN M, MINN H, KOTILUOTO P, AUTERINEN I, SAVOLAINEN S, KOURI M, JOENSUU H. Boron neutron capture therapy in the treatment of locally recurred head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. [online] 2007 Oct 1;69(2), s.475-82. [cit. 2020-03-10] doi:10.1016/j.ijrobp.2007.03.039 Epub 2007 Aug 6.

- [56] ClinicalTrials.gov [Internet]. Wang (MD): National Library of Medicine (US). 2010 Jul 30 – Identifier NCT01173172, Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) for Locally Recurrent Head and Neck Cancer, 2012 Jun. [cit 2020-03-10] Dostupné z: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01173172?cond=bnct&draw=1&rank=3>
- [57] ClinicalTrials.gov [Internet]. Wang (MD): National Library of Medicine (US). 2013 Dec 9 – Identifier NCT02004795, BNCT and IG-IMRT for Recurrent Head and Neck Cancer, 2016 Nov. [cit 2020-03-10] Dostupné z: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02004795?cond=bnct&draw=1&rank=2>
- [58] KE, G., SUN, Z., SHEN, F., LIU, T., LI, Y., ZHOU, Y. The study of physics and thermal characteristics for in-hospital neutron irradiator (IHNI). *Applied Radiation and Isotopes*, [online] 2009, 67(7-8), s. 234–S237. [cit. 2020-03-10] doi:10.1016/j.apradiso.2009.03.117
- [59] KE, G., SUN, Z., SHEN, F., LIU, T., LI, Y., ZHOU, Y. The study of physics and thermal characteristics for in-hospital neutron irradiator (IHNI). *Applied Radiation and Isotopes*, [online] 2009, 67(7-8), s. 234–S237. [cit. 2020-03-10] doi:10.1016/j.apradiso.2009.03.117
- [60] ClinicalTrials.gov [Internet]. ZHU (MD): National Library of Medicine (US). 2016 May 3 – Identifier NCT02759536, In hospital Neutron Irradiator (IHNI) – Based Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) in the Treatment of Malignant Melanoma, 2018 Jul. [cit 2020-03-10] Dostupné z: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02759536?cond=bnct&draw=1&rank=1>
- [61] CAPALA, J., CODERRE, J. A., CHANANA, A. D. A Treatment Planning Comparison of BPA- or BSH-based BNCT of Malignant Gliomas. *Radiology And Nuclear Medicine* [online] 1996, s. 4-7 [cit 2020-04-10] Dostupné z: [https://inis.iaea.org/collection/NCLCollectionStore/\\_Public/30/000/30000427.pdf](https://inis.iaea.org/collection/NCLCollectionStore/_Public/30/000/30000427.pdf)
- [62] GABEL, D., MOSS, R. *Boron Neutron Capture Therapy: Toward Clinical Trials of Glioma Treatment*. [online] 2001, s.79 [cit 2020-04-10] ISBN: 1461534089
- [63] ZHU, Y., LIN, Y., ZHU, Y. Z., LU, J., MAGUIRE, J. A., HOSMANE, N. S. Boron Drug Delivery via Encapsulated Magnetic Nanocomposites: A New Approach for



BNCT in Cancer Treatment. *Journal of Nanomaterials*, [online] 2010, s. 1–8. [cit 2020-04-10] doi:10.1155/2010/409320