دوماهنامه طبّ جنوب
پژوهشکده زیست- پزشکی خلیج فارس
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر
سال بیست و چهارم، شماره ۶، صفحه ۶۲۵-۶۱۰ (بهمن و اسفند ۱۴۰۰)

Iran South Med J 2022; 24(6): 610-625

مقدمه‌ای بر درمان به روش گیراندازی نوترون بور (BNCT): وضعیت کنونی و چشم‌انداز آینده

ملیحه عمرانی (PhD)[۱*]، اسماعیل جعفری (MSc)[۲]، زینب علی‌پور (MD)[۳]، هاجر زارعی (PhD)[۴]

[۱] گروه بیوتکنولوژی، پژوهشکده خلیج‌فارس، دانشگاه خلیج‌فارس بوشهر، بوشهر، ایران
[۲] مرکز تحقیقات پزشکی هسته‌ای، پژوهشکده علوم زیست پزشکی خلیج‌فارس، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، بوشهر، ایران
[۳] گروه بیماری‌های عفونی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، بوشهر، ایران
[۴] گروه بیوتکنولوژی پرتویی، دانشکده علوم و فناوری نانو و زیستی، دانشگاه خلیج‌فارس بوشهر، بوشهر، ایران

(دریافت مقاله: ۱۴۰۰/۷/۵- پذیرش مقاله: ۱۴۰۰/۸/۲۰)

چکیده

درمان به کمک گیراندازی نوترون بور (BNCT) بر مبنای واکنش هسته‌ای می‌باشد به طوری که وقتی بور ۱۰ تحت تابش با نوترون‌های حرارتی با انرژی کم قرار می‌گیرد، ذرات آلفا با انتقال انرژی خطی بالا و لیتیم ۷ را تولید می‌کند. درمان بالینی در BNCT در درجه اول بر روی درمان گلیوما درجه بالا و یا متاستازهای مغزی ملانوم و اخیراً، سرطان سر و گردن و کبد متمرکز شده است. از آنجا که پرتوهای نوترونی با شدت بالا تنها توسط راکتورها تأمین می‌شوند، منابع نوترونی راکتور هسته‌ای برای مدت طولانی برای درمان جذب نوترون بور استفاده شده‌اند. همچنین، شتاب دهنده‌ها نیز می‌توانند برای تولید نوترون شبه حرارتی استفاده شوند اما در حال حاضر هیچ کدام از آن‌ها برای BNCT استفاده نمی‌شود. داروهای بور بالینی مورد استفاده با وزن مولکولی پایین شامل بوروکراتیت سدیم (Na2B12H11SH(BSH و یکی از مشتقات فنیل آلانین به نام بورونوفنیل آلانین (BPA) می‌باشند. چالش عمده در توسعه داروهای حامل بور هدف‌گذاری انتخابی برای رسیدن به غلظت کافی بور (حدود ۲۰ میکروگرم به ازای هر گرم تومور) می‌باشد به طوری که تومور دوز تابشی کافی را دریافت کند و در عین حال حداقل سمیت بافت طبیعی نیز ایجاد گردد. آزمایشات بالینی این روش درمانی در بسیاری از کشورها در حال انجام یا تکمیل شده می‌باشند. اکثریت قریب به اتفاق بیمارانی که تحت این درمان قرار گرفته‌اند، بیماران مبتلا به تومورهای مغزی درجه بالایی هستند. درمان در ابتدا شامل عمل جراحی برداشتن بخشی از تومور تا حد ممکن می‌باشد، و پس از آن BNCT در بازه‌های زمانی مختلف پس از عمل جراحی انجام می‌شود. BNCT می‌تواند به عنوان یک درمان کمکی برای درمان سایر تومورها نیز مورد استفاده قرار گیرد، بدین صورت که در ترکیب با سایر روش‌ها از جمله جراحی، شیمی درمانی و پرتودرمانی خارجی استفاده شود، که این استفاده همزمان ممکن است منجر به پیشرفت در بقای بیمار گردد. طبق مطالعات بالینی اولیه انجام شده، درمان بوسیله جذب نوترون بور یک درمان هدفمند نوظهور با نتایج امیدوارکننده و سمیت قابل قبول است. در این درمان مسائل مهمی که باید مورد توجه قرار گیرند عبارتند از: نیاز به عوامل انتخابی‌تر و مؤثرتر برای حامل‌های تحویل بور، توسعه روش‌هایی برای تخمین مقادیر نیمه کمی از محتوای بور در تومور قبل از درمان، پیشرفت بالینی BNCT و نیاز به آزمایشات بالینی تصادفی با اثربخشی درمانی مشخص. اگر این مسائل به اندازه کافی مورد توجه قرار گیرد، BNCT می‌تواند به عنوان یک روش درمان رو به جلو حرکت کند. تحقیقات بعدی برای تعیین نقش BNCT در طبابت بالینی ضروری است.

واژگان کلیدی: BNCT، گلیوبلاستوما، حامل‌بور، شتاب دهنده

*بوشهر، گروه بیوتکنولوژی، پژوهشکده خلیج‌فارس، دانشگاه خلیج‌فارس

Email: m.omrani@pgu.ac.ir
*ORCID: 0000-0003-0928-4516

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2024-03-29]

[DOI: 10.52547/ismj.24.6.610]

مقدمه

گلیوما درجه بالا[1] و به ویژه گلیوبلاستوما چندشکلی[2]، هنوز هم پس از دهه‌ها تحقیقات گسترده، در مقابل تمام درمان‌های فعلی از جمله جراحی، شیمی درمانی، پرتودرمانی، ایمونوتراپی و ژن درمانی، بسیار مقاوم است (۳-۱). علیرغم درمان تهاجمی با استفاده از ترکیبی از روش‌های درمانی، طبق گزارش‌های انجام شده، میزان بقای ۵ ساله بیماران مبتلا به گلیوبلاستوما چندشکلی در ایالات متحده کمتر از چند درصد است (۴). طبق مطالعات، حتی در بیمارانی که تحت جراحی قرار گرفته‌اند، سلول‌های بدخیم فراتر از حاشیه برش نفوذ کرده و به مادهٔ خاکستری و ماده سفید گسترش یافته‌اند (۵). در نتیجه، گلیوماهای سوپراتنتوریال با درجه بالا باید به عنوان بیماری فراگیر مغز در نظر گرفته شود (۶). سلول‌های گلیوما و پیش‌سازهای نئوپلاستی آن‌ها خواص بیوشیمیایی دارند که امکان حمله آن‌ها به محیط خارج سلولی مغز را می‌دهد و همچنین خواص بیولوژیکی آن‌ها موجب می‌شود که از پاسخ ایمنی میزبان مرتبط با تومور جلوگیری می‌کنند (۷ و ۸). ناتوانی شیمی درمانی و پرتودرمانی برای درمان بیماران مبتلا به گلیوما درجه بالا به دلیل ناتوانی آن‌ها در از بین بردن سلول‌های تومور در مقیاس میکرو در مغز[3] است. مطالعات ژنتیک مولکولی اخیر گلیوما نشان می‌دهد که ممکن است قضیه بسیار پیچیده‌تر باشد (۹). چالش پیش روی ما توسعه استراتژی‌های مولکولی است که با کمترین و یا هیچ تأثیری بر سلول‌های طبیعی و بافت‌های مجاور تومور بتوانند سلول‌های بدخیم را به‌طور انتخابی هدف قرار دهند. یکی از این روش‌ها در تئوری، درمان با گیراندازی نوترون بور[4] (BNCT) است که راهی برای تخریب انتخابی سلول‌های بدخیم می‌باشد (۱۰).

نوترون چیست و چرا در درمان سرطان مفید هستند؟

نوترون‌ها ذرات زیر اتمی هستند که می‌توانند با بمباران هدف بریلیم با استفاده از پروتون‌ها تولید شوند. پروتون‌ها ذرات زیر اتمی مثبت هستند که در سیکلوترون تولید می‌شوند. نوترون‌ها می‌توانند برای درمان تومورهای خاص استفاده شوند. مهم‌ترین ویژگی درمان با نوترون‌ها که آن از سایر درمان‌ها متمایز می‌کند انتقال انرژی خطی[5] بالای نوترون‌ها در مقایسه با پرتوها مانند اشعه ایکس و گاما است، زیرا اگر یک سلول توموری با پرتو با LET پایین آسیب ببیند، شانس بیشتری برای رشد دوباره خواهد داشت و همچنین، احتمال بازیابی سلول‌های تومور آسیب دیده با پرتودهی LET بالا بسیار کم خواهد بود.

از آنجا که اثرات بیولوژیکی نوترون‌ها بسیار بالا است، دوز تابش مورد نیاز تومور حدود یک سوم دوز مورد نیاز در مقایسه با فوتون‌ها (مانند اشعه x)، الکترون‌ها یا پروتون‌ها است. در مقایسه با ۳۰ تا ۴۰ جلسه درمان مورد نیاز برای درمان با پرتوهای با LET پایین، دوره کامل درمان نوترون تنها در ۱۰ تا ۱۲ جلسه انجام می‌شود. عوارض جانبی درمان با نوترون سریع شبیه درمان با استفاده از پرتوهای LET پایین است و مقدار آن بستگی به مقدار دوز دریافت شده و سلامت عمومی بیمار دارد. اثرات بر روی بافت‌های طبیعی با برنامه‌ریزی دقیق کامپیوتری برای درمان مبتنی بر

[1] High-grade glioma
[2] Glioblastoma multiforme
[3] Microinvasive
[4] Neutron capture therapy
[5] Linear energy transfer

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2024-03-29]
[DOI: 10.52547/ismj.24.6.610]

توموگرافی کامپیوتری (CT) کمینه می‌شود (۱۱). پرتودرمانی با استفاده از نوترون دارای برخی ویژگی‌های منحصر به فرد و پیچیده است که شامل درک فیزیک و برهمکنش امواج رادیویی با زیست‌شناسی سلولی می‌شود.

امروزه چندین کلینیک BNCT مجهز به انواع مختلف شتاب دهنده ذرات باردار و اهداف آن‌ها در جهان وجود دارد:

۱- شرکت Sumitomo Heavy Industries (توکیو، ژاپن) سیکلوترونی با انرژی ۳۰ مگا الکترون ولت و جریان ۲ میلی‌آمپر و هدف بریلیوم، در کلینیک جنوب توهوکو (کوریاما[6]، ژاپن) نصب کرده است. شایان ذکر است که این دستگاه فقط برای درمان سرطان‌های سر و گردن غیرقابل جراحی استفاده می‌شود.

۲- دانشگاه تسوکوبا به همراه سازمان تحقیقات شتاب دهنده انرژی بالا، آژانس انرژی اتمی ژاپن، دانشگاه هوکایدو استان ایباراکی و شرکت صنایع سنگین میتسوبیشی، یک شتاب دهنده خطی (لیناک[7]) MeV ۸ با جریان ۵ میلی‌آمپر با هدف بریلیم برای کلینیک BNCT راه‌اندازی کرده است. جریان پرتو پروتون به‌دست آمده از این دستگاه تا به امروز، ۲ میلی‌آمپر می‌باشد.

۳- سومین کلینیک BCNT در مرکز ملی سرطان در توکیو واقع شده است که در آن از لیناک MeV ۲/۵ با جریان ۲۰ میلی‌آمپر استفاده می شود و توسط شرکت Cancer Intelligence Care Systems نصب شده است. جریان پرتو پروتون به‌دست آمده از این دستگاه تا به امروز، ۱۱ میلی‌آمپر می‌باشد.

۴- چهارمین کلینیک BNCT در بیمارستان دانشگاه هلسینکی[8] (هلسینکی، فنلاند) در حال ساخت است. برای این کلینیک، شرکت Neutron Therapeutics Inc (دانورس، MA، ایالات متحده) یک شتاب دهنده الکترواستاتیک مستقیم MeV ۲/۶ با جریان ۳۰ میلی‌آمپر Hyperion™ با هدف لیتیوم چرخشی تولید کرده است. در صورت تأیید مقامات بهداشت فنلاند، آزمایشات بالینی با مشارکت بیماران مبتلا به سرطان سر و گردن آغاز می‌شود.

۵- پنجمین کلینیک BNCT در بیمارستان Xiamen Humanity چین در حال ساخت است و پس از آزمایشات سلولی و حیوانی تأسیسات نصب شده شروع به ارائه خدمات می‌کند.

۶- ششمین کلینیک در اوزاکای ژاپن در حال ساخت است. مرکز پزشکی کانسای[9] دارای سیکلوترون ساخت شرکت Sumitomo Heavy Industries با انرژی MeV ۳۰ و جریان ۲ میلی‌آمپر، با هدف بریلیوم است (۱۲).

BNCT چه نوع درمانی است؟

روش‌های مرسوم درمان سرطان به سه دسته کلی پرتودرمانی، شیمی درمانی و جراحی تقسیم‌بندی می‌شوند. BNCT از لحاظ اثربخشی و ایمنی یک درمان دوره‌ای با استفاده از واکنش بین نوترون و بور به منظور نابودی انتخاب شده سلول‌های سرطانی است که با رادیوتراپی معمولی متفاوت است و امید می‌رود که به‌عنوان یک درمان جدید سرطان تبدیل شود.

در اثر برهم کنش بور (B-10) با نوترون‌های حرارتی، واپاشی هسته‌ای رخ می‌دهد و منجر به تولید لیتیم (Li-7) و گسیل ذره آلفا (He-4) می‌شود (۱۳) که این ذره باعث از بین رفتن سلول‌های سرطانی می‌شوند.

[6] Koriyama
[7] LINAC
[8] Helsinki
[9] Kansai

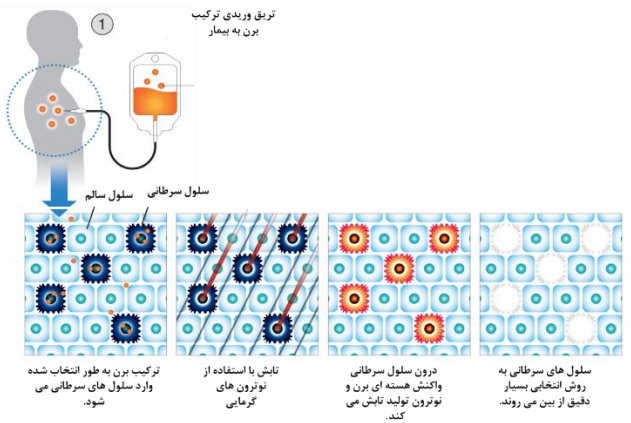
[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2024-03-29]
[DOI: 10.52547/ismj.24.6.610]

نوترون‌های حرارتی در مسیر حرکت خود توسط هسته‌ها گیراندازی می‌شوند، اما احتمال جذب آن‌ها توسط B-۱۰ (بر حسب سطح مقطع جذب در cm^{-2}) بسیار بیشتر از احتمال جذب آن‌ها توسط اتم‌هایی است که بافت انسانی را تشکیل می‌دهند زیرا سطح مقطع آن حدود ۲۰۰۰ برابر بزرگ‌تر از سطح مقطع نیتروژن (N۱۴) است. علاوه‌بر این، از آنجایی‌که، محدودهٔ مسیر لیتیم و ذره آلفا تولید شده بسیار کوتاه هست و از قطر یک سلول معمولی فراتر نمی‌رود، بنابراین اگر B۱۰ با غلظت کافی در سلول‌های سرطانی وجود داشته باشد، ناحیه سرطانی پس از تزریق ترکیب و تابش نوترون‌ها، از بین می‌رود (۱۴).

قبل از شروع BNCT، انباشت ترکیبات بور در سلول‌های سرطانی با نشان‌دار کردن ترکیبات بور با یک رادیونوکلئوتید و تصویربرداری توموگرافی انتشار پوزیترون (PET)[10] بررسی می‌شود. پس از تجمع سطح کافی بور در توده سلول‌های سرطانی، بیمار دوز ترکیب بور را دریافت می‌کند و تحت تابش نوترون حرارتی تولید شده که از یک راکتور هسته‌ای یا یک شتاب دهنده، قرار می‌گیرد. حرارتی شدن نوترون از نوترون شبه حرارتی در بدن اتفاق می‌افتد. ذرات تولید شده حاصل از برهم کنش بور با نوترون‌ها به واکنش با سلول‌های سرطانی می‌پردازند تا به طور مؤثر سرطان را از بین ببرند (۱۵).

بر اساس مطالعات انجام شده BNCT برای درمان سرطان‌های مهاجم و پیشرونده، به خصوص سرطان‌هایی که سلول‌های عصبی تحت تأثیر قرار می‌دهند و به پرتودرمانی استاندارد پاسخ نمی‌دهند بسیار مؤثر است (۱۶). بهبودهای تکنیکی در کاربردهای BNCT منجر شده است تا این روش برای درمان تومورهای بافت‌های نرم مثل سرطان سینه نیز مورد توجه قرار گیرد (۱۷).

قبل از درمان با BNCT، لازم است که بور (B۱۰) به‌طور هدفمند تنها در تومور بدخیم انباشته شود، و از تجمع مخاطره‌آمیز در بافت سالم اطراف جلوگیری شود. مقدار تجمع B۱۰ در تومور به‌طور مستقیم بر روی دوز جذب شده در هنگام تابش نوترون‌ها تأثیر می‌گذارد. از طرف دیگر، تجمع کم در بافت سالم باعث می‌شود که BNCT با حداقل عوارض جانبی همراه باشد. (شکل ۱).



شکل ۱) تزریق ترکیب بور و نحوه عملکرد آن (۱۸)

Fig 1) Injection of boron compound and its mechanism

[10] Positron Emission Tomography

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2024-03-29]

[DOI: 10.52547/ismj.24.6.610]

منابع نوترون برای BNCT

راکتورهای هسته‌ای. منابع نوترون برای BNCT در حال حاضر محدود به راکتورهای هسته‌ای هستند (۱۹). نوترون‌های حاصل از راکتور بر اساس انرژی آن‌ها به صورت حرارتی (En<۰/۵ eV)، شبه حرارتی (۰/۵ eV<En<۱۰ KeV) یا سریع (En>۱۰ KeV) طبقه‌بندی می‌شوند. مهم‌ترین گروه برای BNCT نوترون‌های حرارتی هستند زیرا واکنش جذب $^{10}B(n,\alpha)^{7}Li$ را آغاز می‌کنند. البته نوترون‌های شبه حرارتی به دلیل عمق نفوذ محدود، از آنجایی‌که با نفوذ به درون بافت، انرژی خود را از دست داده و در محدوده حرارتی قرار می‌گیرند، برای درمان بالینی ترجیح داده می‌شوند. تا به امروز، چندین راکتور تولید کننده پرتو نوترونی توسعه یافته است و در حال حاضر از نظر بالینی استفاده می‌شوند که عبارتند از: (الف) راکتور تحقیقاتی MITR[11] واقع در مؤسسه فناوری ماساچوست[12] (۲۰)؛ (ب) راکتور بالینی Studsvik Medical AB در سوئد؛ (ج) راکتور بالینی FiR1 در هلسینکی، فنلاند (۲۱)؛ (د) R2-0 رآکتور شار بالا در Petten هلند؛ (ه) راکتور LVR-15 در مؤسسه تحقیقات هسته‌ای Rez جمهوری چک؛ (ط) رآکتور تحقیقاتی دانشگاه کیوتو در کوماتوری ژاپن؛ (ی) JRR4 در مؤسسه تحقیقات انرژی ژاپن (۲۲)؛ و (ن) راکتور RA-6 واقع در مرکز اتمی Bariloche، آرژانتین. راکتورهای دیگری نیز در حال طراحی هستند، به ویژه راکتور TAPIRO در مرکز ENEA Casaccia در نزدیکی رم ایتالیا، که یک راکتور منحصر به فرد توان پایین و شار سریع می‌باشد. همچنین راکتورهای دیگری نیز در کره جنوبی و پکن چین در حال طراحی هستند. دو راکتور که در گذشته برای BNCT بالینی مورد استفاده قرار گرفته‌اند، شامل راکتور مؤسسه فناوری Musashi در ژاپن و راکتور تحقیقات پزشکی Brookhaven در آزمایشگاه ملی Brookhaven (BNL) در آپتون، لانگ آیلند هستند. مؤسسه فناوری Musashi ابتدا توسط هاتاناکا (Hatanaka) و بعداً هاتاناکا و ناکاگاوا (Nakagawa) مورد استفاده قرار گرفت. راکتور تحقیقات پزشکی Brookhaven برای آزمایشات بالینی که در بین سال‌های ۱۹۹۴ تا ۱۹۹۹ در BNL مورد استفاده قرار گرفت (۲۳). با توجه به دلایل مختلف از جمله هزینه‌های نگهداری، راکتور تحقیقاتی پزشکی Brookhaven غیرفعال شده است و دیگر برای استفاده در دسترس نیست.

همچنین برخی از منابع نوترونی متکی بر اصلاح راکتورهای قدیمی می‌باشند. دو روش برای اصلاح راکتورها به منظور استفاده برای BNCT وجود دارد. روش اول یا روش مستقیم کند کردن و فیلتر کردن نوترون‌هایی است که در هسته راکتور تولید می‌شوند. دومین روش که غیرمستقیم می‌باشد، استفاده از صفحه مبدل شکافت است که در آن، نوترون‌های هسته راکتور در صفحه مبدل که در مجاورت کند کننده می‌باشد، واکنش‌های شکافت را به وجود می‌آورند و پرتو نوترونی را برای بیمار ایجاد می‌کند. در بین راکتورهای موجود، راکتور MITR با استفاده از یک صفحه مبدل شکافت (روش غیرمستقیم)، در حال حاضر استاندارد جهانی را با ترکیب کیفیت بالای پرتو نوترونی و مدت زمان کوتاه درمان به دست آورده است (۲۴). این دستگاه با قدرت ۵ مگاوات کار می‌کند و برای مطالعات بالینی و تجربی BNCT مورد استفاده قرار می‌گیرد. از آنجایی‌که قدرت آن در مقایسه با اکثر راکتورهای دیگر که در حال استفاده هستند بالاتر است، زمان درمان

[11] MIT Nuclear Research *Reactor*
[12] Massachusetts Institute of Technology

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2024-03-29]
[DOI: 10.52547/ismj.24.6.610]

کوتاه‌تر است. تمام راکتورهای دیگر از رویکرد مستقیم برای تولید پرتوهای نوترونی برای BNCT استفاده می‌کنند. سه مثال از راکتورهای مستقیم شامل راکتور FiR1 در فنلاند، راکتور Studsvik در سوئد (۲۵) و راکتور دانشگاه ایالتی واشنگتن در ایالات متحده می‌باشد، که برای آزمایشات درمان حیوانات کوچک و بزرگ شده ساخته شده‌اند (۲۶).

شتاب دهنده‌ها: استفاده از شتاب دهنده‌ها یکی دیگر از روش‌های تولید نوترون‌های شبه حرارتی است. تولید چشمه‌های نوترون مبتنی بر شتاب دهنده[13] (ABNS) در کشورهای مختلفی توسعه یافته است (۲۷ و ۲۸). برای ABNS، یکی از مطلوب‌ترین واکنش‌های هسته‌ای، بمباران یک هدف $Li^{۷}$ با پروتون‌های ۲/۵ مگاوات است. متوسط انرژی نوترون‌هایی که تولید می‌شوند ۰/۴ MeV و حداکثر انرژی آن‌ها ۰/۸ MeV است. نوترون‌های شکافت حاصل از راکتور، انرژی متوسط و حداکثر بیشتری نسبت به واکنش $^{۷}Li(p\ n)^{۷}Be$ دارند. در نتیجه، برای ABNS ضخامت ماده کند کننده کمتری برای کاهش انرژی نوترون از محدوده سریع به محدوده شبه حرارتی نسبت به راکتور لازم است. این موضوع از اهمیت بالایی برخوردار است، زیرا با افزایش ضخامت کند کننده احتمال اینکه یک نوترون به صورت موفقیت‌آمیز از ورودی کند کننده به پورت درمان منتقل شود کاهش می‌یابد. با توجه به انرژی کمتر و توزیع انرژی کمتر چشمه نوترونی در ABNS، این روش به‌طور بالقوه می‌تواند پرتوهای نوترونی با توزیع انرژی برابر یا بهتر از یک راکتور را تولید کند. در مقابل، نوترون‌های حاصل از راکتور به خوبی می‌توانند همگرا شوند، در حالی که همگرایی خوب نوترون‌های ABNS در جریان‌های قابل قبول پرتوی پروتون ممکن است امکان‌پذیر نباشد. ضرورت همگرایی خوب برای درمان مؤثر گلیوبلاستوما چند شکلی یک مسئله مهم است که ممکن است مفید بودن ABNS برای BNCT را تحت تأثیر قرار دهد. با توجه به اندازه کوچک‌تر ABNS، امکان قرار دادن آن‌ها در بیمارستان وجود دارد در نتیجه پروسه انجام درمان را تسهیل می‌کند اما برای انجام BNCT از لحاظ فنی نسبت به راکتور بسیار پیچیده‌تر است. با این حال، تا به امروز هیچ شتاب دهنده‌ای با کیفیت پرتو بهتر نسبت به MITR ساخته نشده است که بتواند در یک بیمارستان قرار گیرد و جریان کافی برای درمان بیماران در کمتر از ۳۰ دقیقه فراهم کند. علاوه بر این، مسائل مربوط به تولید و خنک سازی هدف باید حل شود تا ABNS بتواند به یک واقعیت تبدیل شود. پیشرفت ABNS که در دانشگاه بیرمنگام در انگلستان، با تغییر یک شتاب دهنده الکترواستاتیک خطی Dynamitron (۲۹)، در حال توسعه است و ممکن است اولین مرکزی باشد که در آن بیماران درمان می‌شوند. یکی دیگر از ABNSها توسط LINAC Systems، Inc. در آلبوکرک[14]، NM ساخته شده است که می‌تواند به راحتی در یک بیمارستان قرار گرفته و پرتو نوترونی شبه حرارتی را تولید کند (۳۰).

بهینه‌سازی پرتو: کندکننده برای کاهش انرژی نوترون‌ها و رساندن آن به محدوده شبه حرارتی، برای راکتور و ABNS ضروری می‌باشد. نوترون‌هایی تشکیل دهنده پرتو نوترونی دارای توزیع انرژی هستند و با پرتوهای ایکس گاما ناخواسته همراه هستند. یک اصل اساسی BNCT این است که دوز نوترون داده شده به حجم هدف نباید بیش از آستانه تحمل بافت‌های نرمال باشد و این امر باید در طراحی پرتو نوترونی و همچنین

[13] Accelerator-based neutron sources
[14] Albuquerque

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2024-03-29]
[DOI: 10.52547/ismj.24.6.610]

طراحی درمان در نظر گرفته شود. نتیجه این امر برای طراحی پرتو این است که پیامدهای منفی افزایش آسیب بافت نرمال برای پرتوهای نوترونی پرانرژی‌تر در بافت‌های با عمق کم بیشتر از مزایای مربوط به عمق نفوذ بالای آن‌ها می‌باشد. برای راکتورهای شکافت، انرژی متوسط نوترون‌های تولید شده ۲MeV است، اما در طیف انرژی نوترون‌های تولید شده، تعداد کمی نوترون دارای انرژی ۱۰MeV نیز وجود دارند. معمولاً بین مدت زمان درمان و پرتو مطلوب برای درمان بیمار از لحاظ توزیع انرژی نوترون‌ها و آلودگی پرتو نوترونی با اشعه ایکس و پرتو گاما، یک مصالحه وجود دارد. راکتورهایی با کوتاهترین زمان درمان (یعنی بالاترین میزان دوز بافت طبیعی) در بیشترین قدرت کار می‌کنند، زیرا تعداد نوترون‌هایی که در واحد زمان تولید می‌شوند متناسب با توان بر حسب MW می‌باشد. علاوه بر این، بخش زیادی از نوترون‌ها با عبور از کند کننده، بدون افزایش مدت زمان درمان می‌توانند فیلتر شوند و بنابراین کیفیت بالای پرتو به راحتی با استفاده از راکتورهای با توان بالا به دست می‌آید.

آزمایشات بالینی در ژاپن

مطالعات بالینی توسط هاتاناکا در ژاپن، با استفاده از پرتو نوترون حرارتی و ترکیب بوروکاپات سدیم شروع شد. در روش هاتاناکا، تا جای ممکن بیشترین قسمت از تومور مغز از طریق جراحی برداشته شد، و پس از آن، بوروکاپات سدیم (ترکیب ۲) به‌طور آهسته و به‌صورت تزریق وریدی در داخل آرترال تزریق شد (۳۰). دوازده تا چهارده ساعت بعد، BNCT در یک یا چند رآکتور هسته‌ای دیگر انجام شد. از آنجا که نوترون‌های حرارتی عمق نفوذ محدودی در بافت دارند، با برداشتن پوست سر و بالا بردن فلپ[15] استخوان به‌طور مستقیم، مغز را در معرض تابش قرار دادند. این عمل از آسیب پوست سر در اثر تابش رادیواکتیو جلوگیری می‌کند و همچنین باعث از بین رفتن تومورهای باقی مانده عمیق‌تر می شود. با تکامل روش در طول زمان، یک توپ پینگ پونگ یا بالن سیلستیک (بالن پر از هوا و با جنس ترکیبی از سیلیکون و پلاستیک) داخل حفره ایجاد شده بعد از برداشت تومور (resection cavity) به عنوان فضای خالی برای بهبود نفوذ نوترون در نواحی عمیق‌تر بستر تومورجاگذاری شد (۳۱). این عمل یک تفاوت عمده بین BNCT انجام شده توسط هاتاناکا، ناکاگاوا و دیگر جراحان مغز و اعصاب (neurosurgeons) ژاپنی با پروتکل BNCT در ایالات متحده و اروپا که از پرتوهای نوترونی شبه‌حرارتی استفاده کرده‌اند، می‌باشد که نیازی به برگرداندن پوست سر و بلند کردن فلپ استخوان در زمان تابش‌دهی ندارد. این اقدام باعث شده است که مقایسه مستقیم نتایج بالینی ژاپنی‌ها با نتایج تحقیقات انجام شده دیگر دشوار باشد و این موضوع تا سال‌های اخیر که ژاپنی‌ها شروع به استفاده از پرتوهای نوترونی شبه حرارتی کردند ادامه داشت. میتاک (Miyatake) و همکاران یک مطالعه بالینی را با استفاده از ترکیبی از بوروکاپات سدیم و بورونوفنیل آلانین آغاز کرده‌اند، که هر دو را به‌ترتیب به‌صورت تزریق وریدی در ۱۲ ساعت و ۱ ساعت قبل از تابش با پرتو نوترونی شبه حرارتی استفاده کردند (۱۲). در این تحقیق، ۱۱ بیمار مبتلا به تومور مغزی درجه بالا تحت درمان قرار گرفتند که در فالوآپ در تصویربرداری رزونانس مغناطیسی و تصاویر توموگرافی کامپیوتری، کاهش ۱۷ تا ۵۱ درصد در

[15] bone flap

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2024-03-29]

[DOI: 10.52547/ismj.24.6.610]

حجم تومور را نشان داد که این به ۳۰ تا ۸۸ درصد رسید. با این حال، زمان بقا این بیماران بهبود نیافت. بنابراین، مطالعات بیشتری برای بررسی کارایی و بهبود بقا بورونوفنیل آلانین و بوروکاپات سدیم، مورد نیاز است.

تجزیه و تحلیل نتایج بالینی ژاپنی‌ها

نتایج تحقیقات انجام شده بر روی بیماران درمان شده با BNCT در ژاپن توسط هاتاناکا و ناکاگاوا، میزان بقای ۲، ۵ و ۱۰ سال به ترتیب ۱۱/۴، ۱۰/۴ و ۷/۵ درصد بود که به‌طور معنی‌داری نسبت به بیمارانی که تحت درمان با رادیوتراپی معمولی قرار گرفته بودند بهتر بود (۳۲). در مطالعات بالینی اخیر هاتاناکا و ناکاگاوا بین مقدار دوز فیزیکی از واکنش $^{10}B(n,\alpha)^{7}Li$، که به نقطه هدف ۲ سانتی‌متری فراتر از حاشیه جراحی رسیده است، با میزان بقا رابطه وجود دارد. در این مطالعه که بر روی ۶۶ بیمار مبتلا به گلیوبلاستوما چندشکلی انجام شد، افرادی که کمتر از ۳ سال (n=۶۰) زنده ماندند، دوز حداقل نقطه هدف ۹/۵±۵/۹ Gy داشتند، در حالی که کسانی که بیشتر از ۳ سال (n=۶) زنده ماندند، دوز حداقل نقطه هدف ۳/۱ Gy ± ۱۵/۹ از واکنش $^{10}B(n,\alpha)^{7}Li$ دریافت کردند (۳۳). در این بیماران غلظت بور در بافت مغزی در نقطه هدف که برای محاسبه دوز تابش فیزیکی استفاده می‌شود (مربوط به واکنش جذب $^{10}B(n,\alpha)^{7}Li$) ۱/۲ برابر میزان غلظت بور در خون بیمار می‌باشد (۳۴).

مطالعه بالینی BNCT در سایر موارد

مطالعات بالینی BNCT برای تومورهای مغزی

اگر چه پتانسیل BNCT برای استفاده به‌صورت بالینی در دهه ۱۹۳۰ مطرح شده بود، اما اولین آزمایش‌های بالینی آن توسط فار (Farr) در BNL و توسط سوئیت (Sweet) و همکاران در دهه ۱۹۵۰ و در بیمارستان عمومی ماساچوست با استفاده از MITR انجام شد (۳۵). اما به دلیل نتیجه ناامید کننده این آزمایشات در سال ۱۹۶۱ متوقف شد. اسلاتکین (Slatkin) (۳۶) به‌طور دقیق آزمایشات انجام شده را مورد تجزیه و تحلیل قرار داد و دلایل شکست آن‌ها را در چند مورد گزارش کرد:

(الف) عدم تجمع کافی حامل‌های غیرارگانیک بور به‌عنوان عامل گیراندازی نوترون در سلول‌های تومور.

(ب) عدم نفوذ کافی پرتوهای حرارتی نوترونی در تومور.

(ج) آسیب بیش از حد به عروق نرمال مغز و جمجمه به علت غلظت بالای بور در خون (۳۷).

ملانوما (Melanoma)

به غیر از بیماران مبتلا به تومورهای مغزی، دومین گروه بزرگ که تحت درمان BNCT قرار گرفته‌اند، بیماران مبتلا به ملانوم پوستی هستند. میشیما (Mishima) و همکاران مطالعات گسترده‌ای بر روی حیوانات آزمایشگاهی با ملانوم اولیه یا قابل پیوند با استفاده از بورونوفنیل آلانین غنی شده با B^{10} به‌عنوان عامل جذب انجام دادند (۳۸). استفاده از بورونوفنیل آلانین براساس این فرضیه است که بورونوفنیل آلانین توسط سلول‌های نئوپلاستیکی که به‌طور فعال ملانین سنتز می‌کنند انتخاب شده و در آن‌ها تجمع پیدا می‌کند. اگرچه بعداً نشان داده شد که سلول‌های بدخیم مختلف مقدار بیشتری از بورونوفنیل آلانین را در مقایسه با سلول‌های طبیعی ذخیره می‌کنند (۳۹). از آنجایی که بورونوفنیل آلانین قابلیت حلالیت کمی در آب دارد، به‌منظور حلالیت بیشتر در آب با هیدروژن کلرید فرموله می‌شود. اولین بیماری که در سال ۱۹۸۵ توسط میشیما تحت درمان قرار گرفت، ملانوم لنتیژینوس اکرال پای راست بود (۴۰). ۱۴ ماه بعد از جراحی و قطع پای

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2024-03-29]

[DOI: 10.52547/ismj.24.6.610]

بیمار، یک برآمدگی متاستاتیک در گوشه سمت چپ ایجاد شده بود که به علت محل آن غیرقابل جراحی بود. در چند نقطه از تومور مجموعاً ۲۰۰ میلی‌گرم بورونوفنیل آلانین تزریق شد. چند ساعت بعد، زمانی که بورونوفنیل آلانین از پوست نرمال پاک شد و در سلول‌های ملانوما تجمع کرد، تومور با پرتو متمرکز نوترون‌های حرارتی تابش شد. بر اساس غلظت بور تجمعی در تومور و شار نوترون، ملانوم تقریباً دوز معادل ۴۵ گری را دریافت کرد. تومور به‌طور کامل پس از ۹ ماه از بین رفت. این نتیجه موفقیت‌آمیز شواهد بیشتری را برای اثبات سودمندی BNCT برای درمان تومور مقاوم در برابر رادیوتراپی فراهم کرد. پس از آن، بیش از ۱۸ فرد با ملانوم اولیه یا متاستاتیک توسط میشیما و همکاران درمان شدند. بورونوفنیل آلانین یا به صورت تزریق در کنار تومور یا به صورت خوراکی به‌عنوان یک ماده مایع استفاده شد تا اینکه یوشینو (Yoshino) و همکاران فرمولاسیون و حلالیت آن در آب را با ترکیب آن با فروکتوز بهبود دادند، که به دنبال آن به صورت وریدی تزریق گردید (۴۱). این پیشرفت مهم در نهایت منجر به استفاده از بورونوفنیل آلانین در آزمایشات بالینی در بیماران مبتلا به تومورهای مغزی شد که در بخش قبل شرح داده شد. در همه بیماران میشیما، کنترل موضعی گره‌های ملانوم اولیه یا متاستاتیک درمان شده وجود دارد و در چندین بیمار بعد از گذشت بیش از ۴ سال پس از BNCT عود مجدد روی نداد.

در مطالعه دیگر چندین بیمار با متاستازهای پوستی یا مغزی ملانوما توسط باس (Busse) و همکاران با استفاده از فروکتوز بورونوفنیل آلانین به‌عنوان عامل تحویل[16] مورد درمان قرار گرفتند. بهترین پاسخ به درمان در بیمار با متاستاز مغزی غیرقابل جراحی، در لوب آوندی بود. تومور ۲۴ گری دوز را دریافت کرد و مطالعات تصویربرداری رزونانس مغناطیسی ماهانه، حذف کامل تومور در فاصله زمانی ۴ ماهه را نشان داد (۴۲). چندین بیمار دیگر با ملانوم پوستی یا متاستاتیک مغز در سایر مؤسسات، از جمله اولین بار در آرژانتین، درمان شده‌اند. در کل به نظر می‌رسد که این تومورها نسبت به گلیوبلاستوما چند فرمی واکنش بهتری نسبت به BNCT دارند. به‌طور خلاصه، تومورهای مغزی متاستاتیک چند مرکزی[17]، و بویژه ملانوما، که نمی‌توانند با برداشت جراحی یا رادیوجراحی[18] رادیواکتیو درمان شوند، می‌توانند نامزد درمان با BNCT باشند.

تومورهای سر و گردن با عود مجدد

نوع دیگر از سرطان که به تازگی توسط BNCT درمان شده است، تومورهای سر و گردنی هستند که غیرقابل جراحی‌اند و به‌طور موضعی پس از عمل جراحی و پیش از استفاده از داروهای رادیوتراپی معمولی یا شیمی درمانی عود مجدد می‌کنند (۴۳).

در یک مطالعه، دوره اول درمان بر روی ۱۲ بیمار و میانگین زمان پیگیری ۱۴ ماهه انجام شد. از ۱۲ بیمار تحت درمان، ۱۰ نفر (۸۳ درصد) با وجود پرتو درمانی در گذشته، به BNCT واکنش نشان دادند. عوارض جانبی مرتبط با BNCT قابل قبول بود. با توجه به نتایج مطلوب فاز اول، فاز دوم مطالعه انجام شد. فاز دوم بر روی ۳۰ بیمار و زمان متوسط پیگیری به مدت ۳۱ ماه انجام شد.

[16] delivery agent
[17] multicentric metastatic brain tumors
[18] radiosurgery

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2024-03-29]

[DOI: 10.52547/ismj.24.6.610]

۳۰ بیمار مبتلا به سرطان سر و گردن با عود مجدد که غیرقابل جراحی نیز بوده‌اند، به‌صورت موضعی در فاز ۲ مورد بررسی قرار گرفتند. اهداف اصلی مطالعه شامل پاسخ به BPA-mediated BNCT، ایمنی درمان، پاسخ علائم مربوط به تومور و ارزیابی پاسخ تومور با اسکن توموگرافی انتشار پوزیترون (PET) با (18F-LBPA)[19] بود و اهداف ثانویه شامل بقای پیشرفت بدون درد (PFS) و بقای کلی بیمار بود. سی بیمار در این مطالعه بین ۱ دسامبر ۲۰۰۳ و ۲۳ سپتامبر ۲۰۰۸ وارد مطالعه شدند. از بیماران مورد مطالعه، ۴ نفر (۱۳ درصد) به علت پیشرفت سرطان (n=۱)، الیگوری (n=۱) یا درخواست بیمار (n=۲) تنها یکبار تحت درمان با BNCT قرار گرفتند. میانگین فاصله زمانی بین دو درمان ۴۱ روز (دامنه، ۹۱-۳۲ روز) بود. زمان متوسط از تاریخ دریافت پرتو فوتون قبلی (بیماران قبلاً تحت درمان با سایر روش‌های رایج پرتودرمانی قرار گرفته بودند) تا تاریخ اولین درمان توسط BNCT ۱۶ ماه (محدوده ۱۷۷-۳ ماه) بود و میانگین دوز رادیوتراپی تجمعی فوتون ۶۰ گری (دامنه ۵۰ تا ۹۸ گری) بود. یک بیمار که ۲ ماه بعد از BNCT فوت کرد، برای پاسخگویی ارزیابی نشد. از ۲۹ بیمار قابل ارزیابی، ۱۳ مورد (۴۵ درصد، ۹۵ درصد confidence (CI) interval، ۲۷-۶۳ درصد) پاسخ کلینیکی کامل را به دست آوردند و ۹ (۳۱ و ۹۵ درصد CI، ۴۸-۱۴ درصد) پاسخ نسبی را به دست آوردند و میزان پاسخ هدف ۷۶ درصد (۲۲ از ۲۹، ۹۵ درصد CI، ۹۲-۶۰ درصد) حاصل شد. از ۷ بیمار باقی مانده، ۶ نفر (۲۱ درصد) تثبیت بیماری برای میانگین ۸/۵ ماه (دامنه، ۲۱/۵ تا ۲/۳ ماه) و ۱ نفر (۳ درصد) پیشرفت بیماری داشتند. متوسط زمان پیگیری شرکت کنندگان در مطالعه، ۳۱ ماه (محدوده، ۵۷-۲۴ ماه) بود. سه بیمار با زمان پیگیری‌های ۲۵، ۳۴ و ۵۷ ماه بدون سرطان زنده بودند. بیشتر آن‌ها (n=۲۰، ۷۴ درصد) از ۲۷ بیمار دیگر دچار عود مجدد یا وجود سرطان در محل موضعی بودند، ۳ نفر در ابتدا با متاستازهای دوردست تشخیص داده شدند، در همین زمان ۲ نفر با متاستاز موضعی و دور تشخیص داده شدند و ۲ نفر به دلیل علت‌های تداخلی یک عامل مؤثر (انفارکتوس میوکارد در ۱ و پنومونی در ۱) و در عین حالی که عاری از سرطان بودند فوت کردند (۴۴).

اطفال

BNCT در درمان کودکان مبتلا به تومورهای مغزی بدخیم نیز طبق تحقیقات انجام شده مفید است. در یک مطالعه، ۲۳ بیمار زیر ۱۵ سال تحت درمان با BNCT قرار گرفتند. سه بیمار مبتلا به گلیوبلاستوما (GBM)، شش بیمار مبتلا به آستروسیتوم آناپلاستیک[20]، هفت بیمار مبتلا به تومور نورواکتودرمال اولیه (PNET)[21] شش بیمار مبتلا به گلیوماس پونتین و یک بیمار مبتلا به اپاندیموم آناپلاستیک[22] بودند. بعد از انجام درمان، چهار نفر از شش بیمار آستروسیتوم آناپلاستیک و بیمار مبتلا به اپاندیموم آناپلاستیک هیچ شواهدی مبنی بر بازگشت بیماری نداشتند. بیماران مبتلا به تومورهای GBMو PNET فوت کردند. بیماران مبتلا به گلیوم پونتین به دلیل رشد مجدد تومور جان خود را از دست دادند. نتایج این مطالعه نشان داد که امکان استفاده از BNCT برای کودکان وجود دارد (۴۵).

[19] 18F-L-boronophenylanaline
[20] anaplastic astrocytomas
[21] Primitive Neuro-Ectodermal Tumors
[22] anaplastic ependymoma

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2024-03-29]
[DOI: 10.52547/ismj.24.6.610]

سارکوما

نتایج نشان داده است که استئوسارکوم[۲۳] به‌طور مؤثر و ایمن با BNCT درمان می شود. BNCT همچنین با موفقیت در درمان استئوسارکوم مفصل گیجگاهی فکی استفاده شده است، بدون اینکه شواهدی از عود پس از تقریباً ۲ سال وجود داشته باشد (۴۶). فوتامورا (Futamura) و همکاران درمان مؤثر استئوسارکوم در جمجمه اکسیپیتال چپ یک زن ۵۴ ساله با BNCT را گزارش کردند. در این مورد ۵۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم BPA تجویز شد و تنها سمیت گزارش شده برای بیمار مبتلا به آلوپسی بود (۴۷).

تومورهای بدخیم غلاف عصب محیطی (MPNST)[۲۴] یکی از تومورهای بدخیم نادر بافت نرم با پیش آگهی ضعیف با وجود انجام جراحی است. مدل‌های حیوانی با استفاده از L-BPA کارآیی BNCT را برای MPNST نشان داده‌اند. همچنین یک زن ۷۰ ساله مبتلا MPNST در حفره سوپراکلاویکولار راست تحت درمان به BNCT قرار گرفت که با پاسخ اولیه و بدون شواهد عود در ۲ سال بعد از درمان همراه بود (۴۸).

درمان دیگر تومورها با استفاده از BNCT

در یک مطالعه دیگر بر روی شش بیمار توسط کتو (Kato) و همکاران، که شامل سه کارسینوم سلول سنگفرشی[۲۵]، دو سارکوم و یک تومور پاروتید[۲۶] بود انجام شد. همه بیماران به درمان‌های استاندارد رایج شامل جراحی، پرتودرمانی و شیمی درمانی مقاوم بودند و بنابراین تحت درمان با BNCT قرار گرفتند. بیماران ترکیبی از بوروکاپات سدیم (۵ گرم) و بورونوفنیل آلانین (۲۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) دریافت کردند. BNCT در مؤسسه تحقیقات پژوهشی دانشگاه کیوتو با استفاده از یک پرتو نوترونی شبه حرارتی انجام شد. درمان، ۱۲ ساعت پس از تزریق بوروکاپات سدیم و یک ساعت پس از تزریق بورونوفنیل آلانین انجام شد. از بین ۶ بیمار یک بیمار مبتلا به تومور پاروتید که تحت دو دوره درمان در فاصله یک ماه از هم قرار گرفته بود، بهترین پاسخ را با کاهش ۶۳ درصد در حجم تومور در یک ماه بعد از دوره اول درمان و کاهش ۹۴ درصد در یک سال پس از درمان دوم بدون شواهدی از بازگشت تومور را نشان داد. همچنین، پنج نفر باقی مانده با یک دوره درمان، کاهش ۱۰ تا ۲۷ درصدی در حجم تومور با بهبود وضعیت بالینی را نشان دادند (۴۹).

تومور دیگری که اخیراً توسط BNCT درمان شده، آدنوکارسینوما[۲۷] کولون است که به کبد متاستاز داده بود (۵۰). اگر چه پیوند کبد آلوژنیک با پیوند کلاژن در چندین مرکز انجام شده است (۵۱)، پینلی (Pinelli) و همکاران با استفاده از یک روش نوآورانه اما بسیار تجربی، مشکل متاستاز کبدی چند هسته‌ای[۲۸] را برطرف کرده‌اند. بیمار آن‌ها بیش از ۱۴ گره متاستاتیک در پارانشیم کبد داشت که اندازه آن‌ها از جراحی جلوگیری می‌کرد. قبل از انجام هپاتکتومی، بیمار به مدت ۲ ساعت فروکتوز بورونوفنیل آلانین (۳۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) را با تزریق از طریق ورید کولیک دریافت کرد. نمونه‌هایی از تومور و کبد طبیعی برای تعیین بور گرفته شد و نشان داده شد که بور به‌صورت انتخابی در گره‌های تومور و با مقادیر کم در کبد سالم وجود دارد. بعد از

[23] Osteosarcoma
[24] Malignant peripheral nerve sheath tumors
[25] squamous cell carcinomas
[26] parotid
[27] adenocarcinoma
[28] multicentric hepatic metastases

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2024-03-29]
[DOI: 10.52547/ismj.24.6.610]

انجام هپاتکتومی، کبد به آزمایشگاه راکتور دانشگاه پاویا برای اشعه نوترون منتقل شد و پس از آن دوباره به بیمار پیوند داده شد. بیش از ۲ سال، بیمار هیچ شواهد بالینی یا رادیوگرافی در مورد عود بیماری را نشان نداد و سطح آنتی‌ژن کارسینوآمبریونیک[29] پایین بود (۵۲). اگرچه بعید است که این رویکرد، اثر بالینی مشخصی در درمان بسیاری از بیماران مبتلا به متاستاز کبدی از سرطان کولون داشته باشد، اما با این وجود دوباره اثبات می‌کند که BNCT می‌تواند رشته‌های چند هسته‌ای تومور را در یک عضو جامد ریشه‌کن کند (۵۳ و ۵۴).

بحث

BNCT ترکیبی از فن آوری هسته‌ای، شیمی، بیولوژی و پزشکی برای درمان سرطان است. متأسفانه نبود پیشرفت در توسعه درمان‌های مؤثر برای گلیوم‌های درجه بالا، انگیزه‌ای برای ادامه پژوهش در این زمینه می‌باشد. BNCT می‌تواند به‌عنوان یک درمان کمکی مورد استفاده قرار گیرد، بدین صورت که در ترکیب با سایر روش‌ها از جمله جراحی، شیمی درمانی و پرتودرمانی خارجی استفاده شود، که این استفاده همزمان ممکن است منجر به پیشرفت در بقای بیمار شود. ایمن بودن BNCT در مطالعات بالینی انجام شده نشان داده شده است و در بیشتر موارد بازگشت سرطان پس از BNCT موضعی بودند. شیمی درمانی سیستمیک یا درمان هدفمند همراه با پرتودرمانی برای سرطان سر و گردن، باعث افزایش کارایی و بهبود بقا می‌شود (۵۵ و ۵۶)، و همچنین چنین درمان ترکیبی ممکن است اثربخشی BNCT را بهبود بخشد. سایر روش‌های بالقوه‌ای که ممکن است اثربخشی BNCT را بهبود ببخشند شامل تجویز متوالی BNCT با پرتودرمانی شدت مدولاسیون، تزریق همزمان ترکیبات پلاتین، تزریق داخل شریان یا طولانی مدت حامل بور (۵۷) و ترکیبات جدید حامل بور می‌باشد (۵).

طبق نتایج به‌دست آمده اثرات نامطلوب مرتبط با BNCT شبیه به روش‌های پرتودرمانی رایج می‌باشد. همچنین تابش مجدد با استفاده از BNCT، همانند تابش مجدد به وسیله فوتون‌ها با سمیت قابل توجهی همراه می‌باشد. بنابر نتایج به دست آمده در این مطالعه، BNCT در درمان سرطان سر و گردن عود کننده موضعی، غیرقابل جراحی و مقاوم به پرتودرمانی است و تحمل‌پذیری آن قابل قبول است. اکثر بیماران به درمان پاسخ می‌دهند یا چندین ماه تثبیت بیماری را دارند. اگر چه برخی از پاسخ‌ها دوام دارند، اما پیشرفت سرطان رایج است و معمولاً در یک محل موضعی (locoregional site) اتفاق می‌افتد. مقایسه BNCT با استفاده از رادیوتراپی معمولی در مطالعه تجربی تصادفی شده ضروری است. رویکردهای بالقوه برای بهبود کارایی BNCT عبارتند از تجویز BNCT همراه با درمان سیستمیک یا همراه با رادیوتراپی است.

برای بهبود نسبت درمانی BNCT و کاهش سمیت احتمالی، تحقیقات بیشتری در مورد توسعه ترکیبات بورونی انتخابی‌تر مورد نیاز است. در حوزه ایمونوتراپی و عوامل هدفمند، B^{10} را می‌توان برای افزایش انتخاب‌پذیری با این عوامل ترکیب کرد. از طرف دیگر، BNCT ممکن است با ایمونوتراپی همراه باشد تا به هم‌افزایی مطلوب بین فعال‌سازی سیستم ایمنی با ویژگی‌های LET بالای BNCT و ایمونوتراپی که لنفوسیت‌ها را در حالت فعال نگه می‌دارد، برسد.

نتیجه‌گیری

درمان به‌وسیله جذب نوترون بور یک درمان هدفمند نوظهور با نتایج امیدوارکننده و سمیت قابل قبول طبق مطالعات بالینی اولیه است. برای پیشبرد این درمان، مسائل

[29] Carcinoembryonic

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2024-03-29]

[DOI: 10.52547/ismj.24.6.610]

مهمی که باید مورد توجه قرار گیرند شامل نیاز به عوامل انتخابی‌تر و مؤثرتری برای حامل‌های تحویل بور، توسعه روش‌هایی برای تخمین مقادیر نیمه کمی از محتوای بور در تومور قبل از درمان، پیشرفت بالینی BNCT و نیاز به آزمایشات بالینی تصادفی با اثربخشی درمانی مشخص است. اگر این مسائل به اندازه کافی مورد توجه قرار گیرد، BNCT می‌تواند به‌عنوان یک روش درمان رو به جلو حرکت کند.

این مطالعه تحت حمایت مالی هیچ سازمان یا مؤسسه‌ای نمی‌باشد.

تضاد منافع

هیچگونه تعارض منافع توسط نویسندگان بیان نشده است.

References:

1.Gutin PH, Posner JB. Neuro-Oncology: Diagnosis and Management Of Cerebral Gliomas--Past, Present, And Future. Neurosurgery 2000; 47(1): 1-8.

2.Assi H, Candolf M, Baker G, et al. Gene Therapy for Brain Tumors: Basic Developments and Clinical Implementation. Neurosci Lett 2012; 527(2): 71-7.

3.Parney I, Chang S. Current Chemotherapy For Glioblastoma. Glioblastoma Multiforme. Sudbury: Jones & Bartlett Learning, 2005, 161-77.

4.Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, et al. A Multivariate Analysis Of 416 Patients With Glioblastoma Multiforme: Prognosis, Extent Of Resection, And Survival. J Neurosurg 2001; 95(2): 190-8.

5.Laws Jr ER, Shaffrey ME. The Inherent Invasiveness Of Cerebral Gliomas: Implications For Clinical Management. Int J Dev Neurosci 1999; 17(5-6): 413-20.

6.Halperin EC, Burger PC, Bullard DE. The Fallacy Of The Localized Supratentorial Malignant Glioma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1988; 15(2): 505-9.

7.Chen YW, Lee YY, Lin CF, et al. Salvage Boron Neutron Capture Therapy For Malignant Brain Tumor Patients In Compliance With Emergency And Compassionate Use: Evaluation Of 34 Cases In Taiwan. Biology 2021; 10(4): 334.

8.Parney IF, Hao C, Petruk KC. Glioma Immunology And Immunotherapy. Neurosurgery 2000; 46(4): 778-92.

9.Ware ML, Berger MS, Binder DK. Molecular Biology Of Glioma Tumorigenesis. Histol Histopathol 2003; 18(1) 207-16.

10.Barth RF, Coderre JA, Vicente MGH, et al. Boron Neutron Capture Therapy of Cancer: Current Status and Future Prospects. Clin Cancer Res 2005; 11(11): 3987-4002.

11.Neutron Therapy Information. What Are Neutrons And Why Are They Useful In Cancer Therapy? Neutron Therapy. (Accessed August 14, 2021, at http://www.neutrontherapy.com/neutron_therapy_information.asp)

12.Dymova MA, Taskaev SY, Richter VA, et al. Boron Neutron Capture Therapy: Current Status And Future Perspectives. Cancer Commun 2020; 40(9): 406-21.

13.Gheisari R, Firoozabadi M, Mohammadi H. Optimization Of The Geometry And Composition Of A Neutron System For Treatment By Boron Neutron Capture Therapy. Iran South Med J 2015; 17(6): 1113-9. (Persian)

14.Nedunchezhian K, Aswath N, Thiruppathy M, et al. Boron Neutron Capture Therapy - A Literature Review. J Clin Diagn Res 2016; 10(12): ZE01-ZE04.

15.Kageji T, Nagahiro S, Mizobuchi Y, et al. Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) For Newly-Diagnosed Glioblastoma: Comparison Of Clinical Results Obtained With BNCT And Conventional Treatment. J Med Invest 2014; 61(3-4): 254-63.

16.Wagner FM, Loeper-Kabasakal B, Breitkreutz H. Neutron Medical Treatment Of Tumours — A Survey Of Facilities. J Instrum 2012; 7: C03041.

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2024-03-29]

[DOI: 10.52547/ismj.24.6.610]

17.Akan Z. Boron Neutron Capture Therapy for Breast Cancer. Int J Women Health Reproduct Sci (IJWHR) 2015; 3(2): 077.
18.Harling OK, Riley KJ. Fission Reactor Neutron Sources For Neutron Capture Therapy- A Critical Review. J Neurooncol 2003; 62: 7-17.
19.Harling OK, Riley KJ, Newton TH, et al. The Fission Converter-Based Epithermal Neutron Irradiation Facility At The Massachusetts Institute Of Technology Reactor. Nucl Sci Eng 2002; 140(3): 223-40.
20.Joensuu H, Kankaanranta L, Seppälä T, et al. Boron Neutron Capture Therapy Of Brain Tumors: Clinical Trials At The Finnish Facility Using Boronophenylalanine. J Neurooncol 2003; 62(1-2): 123-34.
21.Yamamoto K, Kumada H, Torii Y, et al. Characteristics of Neutron Beams at JRR-4 for BNCT. Proceedings of the ninth international symposium on neutron capture therapy for cancer. 2000 Oct. 2-6, Osaka, Japan. 2000. 243-4.
22.Diaz AZ. Assessment Of The Results From The Phase I/II Boron Neutron Capture Therapy Trials At The Brookhaven National Laboratory From A Clinician's Point Of View. J Neurooncol 2003; 62(1-2): 101-9.
23.Riley KJ, Binns PJ, Harling OK. Performance Characteristics Of The MIT Fission Converter Based Epithermal Neutron Beam. Phys Med Biol 2003; 48(7): 943-58.
24.Bavarnegin E, Kasesaz Y, Wagner FM. Neutron Beams Implemented At Nuclear Research Reactors For BNCT. J Instrum 2017; 12: P05005.
25.Altieri S, Protti N. A Brief Review On Reactor-Based Neutron Sources For Boron Neutron Capture Therapy. Ther Radiol Oncol 2018; 2: 47.
26.International Atomic Energy Agency. Current Status Of Neutron Capture Therapy. IAEA TECDOC No.1223, 2001, 75-7.
27.Blue TE, Yanch JC. Accelerator-Based Epithermal Neutron Sources For Boron Neutron Capture Therapy Of Brain Tumors. J Neurooncol 2003; 62(1-2): 19-31.
28.Kreiner AJ, Bergueiro J, Cartelli D, et al. Present Status Of Accelerator-Based BNCT. Rep Pract Oncol Radiother 2016; 21(2): 95-101.
29.Allen DA, Beynon TD, Green S, et al. Toward A Final Design For The Birmingham Boron Neutron Capture Therapy Neutron Beam. Med Phys 1999; 26(1): 77-82.
30.Swenson DA. An Rf Focused Interdigital Ion Accelerating Structure. AIP Conf Proc 2003; 680: 1013-6.
31.Hatanaka H. A Revised Boron-Neutron Capture Therapy For Malignant Brain Tumors. II. Interim Clinical Result With The Patients Excluding Previous Treatments. J Neurol 1975; 209(2): 81-94.
32.Nakagawa Y, Hatanaka H. Boron Neutron Capture Therapy: Clinical Brain Tumor Studies. J Neurooncol 1997; 33(1-2): 105-15.
33.Nakagawa Y, Pooh K, Kobayashi T, et al. Clinical Review Of The Japanese Experience With Boron Neutron Capture Therapy And A Proposed Strategy Using Epithermal Neutron Beams. J Neurooncol 2003; 62(1-2): 87-99.
34.Kageji T, Nakagawa Y, Kitamura K, et al. Harmacokinetics And Boron Uptake Of BSH (Na 2B12H11SH) In Patientswith Intracranial Tumors. J Neurooncol 1997; 33(1-2): 117-30.
35.Asbury AK, Ojemann RG, Nielson SL, et al. Neuropathologic Study Of Fourteen Cases Of Malignant Brain Tumor Treated By Boron-10 Slow Neutron Capture Therapy. J Neuropath Exp Neur 1972; 31(2): 278-303.
36.Slatkin DN. A History Of Boron Neutron Capture Therapy Of Brain Tumours. Postulation Of A Brain Radiation Dose Tolerance Limit. Brain 1991; 114(4): 1609-29.
37.Goodwin JT, Farr LE, Sweet WH, et al. Pathological Study Of Eight Patients With Glioblastoma Multiforme Treated By Neutron Capture Therapy Using Boron 10. Cancer 1955; 8(3): 601-15.
38.Mishima Y, Ichihashi M, Hatta S, et al. New Thermal Neutron Capture Therapy For Malignant Melanoma. Melanogenesis-Seeking 10B Molecular-Melanoma Cell Interaction From In Vitro To First Clinical Trial. Pigment Cell Res 1989; 2(4): 226-34.
39.Hiratsuka J, Kono M, Mishima Y. RBEs of Thermal Neutron Capture Therapy and 10B(n, a) 7 Li Reaction On Melanoma-Bearing Hamsters. Pigment Cell Res 1989; 2(4): 352-5.

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2024-03-29]

[DOI: 10.52547/ismj.24.6.610]

40.Coderre JA, Glass JD, Fairchild RG, et al. Selective Delivery Of Boron By The Melanin Precursor Analog P Boronophenylalanine To Tumorsother Than Melanoma. Cancer Res 1990; 50(1): 388-41.
41.MishimaY, Honda C, Ichihashi M, et al. Treatment Of Malignant Melanoma By Single Neutron Capture Therapy With Melanoma-Seeking 10B Compound. Lancet 1989; 2(8659): 388-9.
42.Yoshino K, Suzuki A, Mori Y, et al. Improvement Of Solubility Of P-Boronophenylalanine By Complex Formation With Monosaccharides. Strahlenther Onkol 1989; 165(2-3): 127-9.
43.Busse PM, Zamenhof RG, Harling OK, et al. The Harvard-MIT BNCT Program. In: Hawthorne MF, Shelly K, Wiersema RJ, editors. Frontiers in Neutron Capture Therapy. Boston, MA: Springer, 2001, 93-123.
44.Kankaanranta L, Seppälä T, Koivunoro H, et al. 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 2012; 82(1): e67-75.
45.Nakagawa Y, Kageji T, Mizobuchi Y, et al. Clinical Results Of BNCT For Malignant Brain Tumors In Children. Appl Radiat Isot 2009; 67(7-8): S27-30.
46.Uchiyama Y, Matsumoto K, Murakami S, et al. MRI In a Case Of Osteosarcoma In The Temporomandibular Joint. Dentomaxillofac Rad 2014; 43(2): 20130280.
47.Futamura G, Kawabata S, Siba H, et al. A Case Of Radiation-Induced Osteosarcoma Treated Effectively By Boron Neutron Capture Therapy. Radiat Oncol 2014; 9: 237.
48.Malouff TD, Seneviratne DS, Ebner DK, et al. Boron Neutron Capture Therapy: A Review of Clinical Applications. Front Oncol 2021; 11: 601820.
49.Kato I, Ono K, Sakurai Y, et al. Effectiveness of BNCT For Recurrent Head And Neck Malignancies. Appl Radiat Isot 2004; 61(5): 1069-73.
50.Hampel G, Wortmann W, Blaickner M, et al. Irradiation Facility At The TRIGA Mainz For Treatment Of Liver Metastases. Appl Radiat Isot 2009; 67(7-8 Suppl): S238-41.
51.Ringe B, Pichlmayr R, Wittekind C, et al. Surgical Treatment Of Hepatocellular Carcinoma: Experience With Liver Resection And Transplantation In198 Patients. World J Surg 1991; 15(2): 270-85.
52.Zonta A, Prati U, Roveda R, et al. Clinical Lessons From The First Applications Of BNCT On Unresectable Liver Metastases. J Phys Conf Ser 2006; 41: 054.
53.Suzuki M, Nagata K, Masunaga S, et al. Biodistribution Of 10B In A Rat Liver Tumor Model Following Intraarterial Administration Of Sodium Borocaptate (BSH)/ Degradable Starch Microspheres (DSM) Emulsion. Appl Radiat Isot 2004; 61(5): 933-7.
54.Koivunoro H, Bleuel DL, Nastasi U, et al. BNCT Dose Distribution In Liver With Epithermal D-D And D-T Fusion-Based Neutron Beams. Appl Radiat Isot 2004; 61(5): 853-9.
55.Nigg DW. Computational Dosimetry And Treatment Planning Considerations For Neutron Capture Therapy. J Neurooncol 2003; 62(1-2): 75-86.
56.Fukuda H, Hiratsuka J, Honda C, et al. Boron Neutron Capture Therapy Of Malignant Melanoma Using 10B-Paraboronophenylalanine With Special Reference To Evaluation Of Radiation Dose And Damage To The Normal Skin. Radiat Res 1994; 138(3): 435-42.
57.Coderre JA, Elowitz EH, Chadha M, et al. Boron Neutron Capture Therapy For Glioblastoma Multiforme Using p-Boronophenylalanine And Epithermal Neutrons: Trial Design And Early Clinical Results. J Neurooncol 1997; 33: 141-52.

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2024-03-29]

[DOI: 10.52547/ismj.24.6.610]

Iran South Med J 2022; 24(6): 610-625

Review Article

An Introduction to Boron Neutron Therapy (BNCT): Current Status and Future Outlook

M. Omrani (PhD)[1*], E. Jafari (MSc)[2], Z. Alipour (MD)[3], H. Zarei (PhD)[4]

[1] Department of Biotechnology, Persian Gulf Research Studies Center, Persian Gulf University, Bushehr, Iran
[2] The Persian Gulf Nuclear Medicine Research Center, The Persian Gulf Biomedical Sciences Research Institute, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran
[3] Department of Infectious Diseases, School of Medicine, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran
[4] Department of Radiation Biotechnology, School of Nanoscience and Biotechnology, Persian Gulf University

(Received 27 Sep, 2021 Accepted 11 Nov, 2021)

Abstract

Boron neutron capture therapy (BNCT) is based on the nuclear reaction, such that B-10 irradiated with low-energy thermal neutrons produces alpha particles with high linear energy transfer and lithium-7. Clinically, BNCT is used primarily for treatment of high-grade glioma or brain metastases from melanoma and, more recently, head, neck and liver cancers. Since reactors have long been used to produce high intensity neutron beams, nuclear reactors have also been used to produce BNCT. Accelerators can also be used to generate quasi-thermal neutrons, but none of them are currently used for BNCT. Boron medications with low molecular weight used in clinic include sodium borocaptate (BSH) and a phenylalanine derivative called boronophenyl alanine (BPA). The main challenge in the development of boron tracers is the selective targeting to reach a sufficient concentration of boron (F 20 Ag / g tumor) so that the tumor receives a sufficient dose of radiation and normal tissues receive minimal radiation. Clinical trials of BNCT are being conducted or have been conducted in various countries. Most patients undergoing BNCT were patients with high-grade brain tumors. The patients underwent surgery for complete or partial removal of the tumor and then received BNCT at various time intervals after surgery. BNCT in combination with other treatments such as surgery, chemotherapy and external beam radiotherapy can also be used as an adjuvant therapy for treatment of other tumors. This concomitant use may lead to improvements in patient survival. According to clinical studies, BNCT is a targeted therapy with promising results and acceptable toxicity. Important issues in this treatment include the need for more selective and effective agents for boron delivery carriers, development of methods for estimating semi-quantitative amounts of boron content in the tumor before treatment, clinical progress of BNCT and the need for randomized clinical trials with known therapeutic efficacy. If these issues are addressed enough, BNCT can develop as a treatment method. Further research is needed to determine the role of BNCT in clinical medicine.

Keywords: BNCT, glioblastoma, Boron agents, Accelerator

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2024-03-29]

©Iran South Med J. All right sreserved

Cite this article as: Omrani M, Jafari E, Alipour Z, Zarei H. An Introduction to Boron Neutron Therapy (BNCT): Current Status and Future Outlook. Iran South Med J 2022; 24(6): 610-625

Copyright © 2022 Omrani, et al This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-noncommercial 4.0 International License which permits copy and redistribute the material just in noncommercial usages, provided the original work is properly cited.

[*]Address for correspondence: Department of Biotechnology, Persian Gulf Research Studies Center, Persian Gulf University, Bushehr, Iran.Email: m.omrani@pgu.ac.ir
*ORCID: 0000-0003-0928-4516

Website: http://bpums.ac.ir
Journal Address: http://ismj.bpums.ac.ir

[DOI: 10.52547/ismj.24.6.610]