



BOR-NEYTRON QAMRASH TERAPIYASI ORQALI BOSH MIYA O'SMALARINI SELEKTIV DAVOLASH ASOSLARI

Karimov Murodjon

O'zbekiston Respublikasi FVV huzuridagi Yong'in xavfsizligi akademiyasi

Telefon: +998970031536

Annotatsiya: Ushbu maqolada bosh miya o'smalarini davolashda bor-neytron qamrash terapiyasining (BNQT) fizik, radiobiologik va klinik asoslari tahlil qilinadi. Usulning selektivligi o'sma hujayralarida bor-10 izotopini to'plash va keyinchalik epidermal neytronlar bilan nurlatish orqali hosil bo'ladigan yuqori LET ga ega alfa-zarra hamda litiy-7 yadrosi hosil bo'lishiga asoslanadi. Glioblastomani davolashning amaldagi standartlari, BNQTning reaktor va tezlatgich manbalari, bor tashuvchi birikmalar, doza komponentlari hamda klinik natijalar qiyosiy yoritildi. Shuningdek, 20 ppm bor-10 konsentratsiyasi, 109 n·cm⁻²·s⁻¹ neytron oqimi va 30 minutlik nurlatish uchun soddalashtirilgan reaksiya tezligi va doza hisoblari bajarildi. Hisob natijalari BNQTda biologik dozaning bor konsentratsiyasi, neytron spektri va o'sma/normal to'qima nisbatiga bevosita bog'liqligini ko'rsatadi.

Kalit so'zlar: bor-neytron ushlab terapiyasi, BNQT, glioblastoma, bor-10, epidermal neytron, biologik doza, tezlatgich, Monte-Karlo modellashtirish.

Glioblastoma markaziy asab tizimining eng agressiv birlamchi o'smalaridan biri bo'lib, uning infiltrativ o'sishi, molekulyar geterogenligi va sog'lom miya to'qimasiga mikroskopik darajada tarqalishi to'liq jarrohlik olib tashlashni qiyinlashtiradi. Yangi aniqlangan glioblastomada maksimal xavfsiz rezeksiya, fraksiyalangan radioterapiya va temozolomidga asoslangan kombinatsiya uzoq yillardan buyon asosiy standart hisoblanadi. Klassik randomizatsiyalangan tadqiqotda radioterapiyaga temozolomid qo'shilishi median umumiy yashashni 12,1 oydan 14,6 oygacha, ikki yillik yashashni esa 10,4 foizdan 26,5 foizgacha oshirgan [1]. Biroq kasallikning qaytalanish ehtimoli yuqoriligicha qoladi, shuning uchun o'sma hujayralarini sog'lom to'qimaga minimal zarar bilan nishonga oluvchi usullar dolzarbdir.

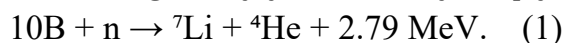
BNQT ikki komponentli nurlanish terapiyasidir: avval o'sma hujayralarida bor-10 saqlovchi preparat to'planadi, keyin bemor mos energiyali neytronlar oqimi bilan nurlantiriladi. Bor-10 neytronni ushlaganda qisqa masofaga yuruvchi, yuqori ionlashtiruvchi alfa-zarra va litiy-7 yadrosi hosil bo'ladi. Ularning yugurish masofasi hujayra diametriga yaqin bo'lgani uchun energiya asosan bor mavjud hujayra va uning bevosita atrofida yutiladi [2, 3]. Zamonaviy tezlatgichga asoslangan manbalar BNQTni tadqiqot reaktorlaridan shifoxona sharoitiga ko'chirish imkonini yaratmoqda [2, 4].

Hisoblash modeli 1 g biologik to'qimada bor-10 konsentratsiyasi 20 µg/g, termal neytronlar uchun mikroskopik ushlab kesimi 3840 barn, neytron oqimi 109 n·cm⁻²·s⁻¹ va nurlatish vaqti 1800 s deb qabul qilindi. Model ideal holatni ifodalaydi: neytron oqimi bir jinsli, bor-10 konsentratsiyasi vaqt bo'yicha o'zgarmas va reaksiyada ajralgan 2.79 MeV energiya mahalliy yutiladi. Klinik amaliyotda esa neytron spektri, anatomik geometriya,



borning mikrotaqsimoti va boshqa doza komponentlari Monte-Karlo usullari bilan hisobga olinishi kerak [2, 9].

BNQTning asosiy yadro reaksiyasi quyidagicha ifodalanadi:



Bor-10 ning termal neytronlarni ushlab qolish kesimi taxminan 3840 barn bo'lib, bu uning past energiyali neytronlarga yuqori sezgirlikni ta'minlaydi [2, 3]. Reaksiyaning asosiy tarmog'ida alfa-zarra va litiy-7 yadrosi bilan birga 0.478 MeV gamma-kvant ham hosil bo'ladi. Zaryadlangan mahsulotlarning yugurish masofasi odatda bir necha mikrometr bilan cheklangan; shu bois ular yuqori LET nurlanish sifatida murakkab DNK shikastlanishlarini yuzaga keltiradi. BNQTning haqiqiy selektivligi neytron nuri o'z-o'zidan o'smani ajratishi bilan emas, balki bor preparatining o'sma va normal to'qima orasidagi konsentratsiya nisbatiga bog'liq.

Chuqur joylashgan miya o'smalarida tashqi manbadan termal emas, epitermal neytronlar qo'llanadi. Epitermal neytronlar bosh to'qimalariga kirib, elastik sochilishlar orqali sekinlashadi va o'sma chuqurligida termal diapazonga o'tadi. IAEA nashrida nurning sifati epitermal oqim, tez neytron va gamma ifloslanishi, oqimning yo'nalganligi hamda fantomdagi terapevtik chuqurlik kabi ko'rsatkichlar bilan baholanishi ta'kidlangan [2]. Bir xil "epitermal" diapazon ichida ham optimal energiya o'sma chuqurligiga bog'liq; Monte-Karlo tadqiqotlari pastroq epitermal energiyalar ayrim 4–6 cm chuqurliklar uchun terapevtik yutuqni oshirishi mumkinligini ko'rsatgan [9].

1-jadval. BNQT va glioblastomani davolashda qo'llanadigan asosiy usullarning qiyosiy tavsifi

Usul	Asosiy mexanizm	Kuchli tomoni	Asosiy cheklov
Jarrohlik	Ko'rinadigan o'sma massasini olib tashlash	Tez sitoreduksiya va gistologik tashxis	Infiltrativ hujayralar to'liq olib tashlanmaydi
Foton radioterapiyasi	DNKni bevosita va radikallar orqali shikastlash	Keng klinik baza, aniq rejalashtirish	Sog'lom miya doza cheklovi, gipoksiya ta'siri
Temozolomid	DNKni alkillashtirish	Radioterapiya bilan isbotlangan foyda [1]	MGMT holatiga bog'liq rezistentlik
TTFields	O'zgaruvchan elektr maydon bilan mitozni buzish	Invaziv emas, standart terapiyaga qo'shilishi mumkin	Uzoq muddat qurilma taqish va muvofiqlik talabi
BNQT	$^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ reaksiyasi orqali hujayra darajasida yuqori LET doza	Bor to'plangan hujayralarga nisbatan selektiv ta'sir	Bor taqsimoti, neytron manbasi va murakkab dozimetrik model



Klinik BNQTDa eng ko'p o'rganilgan birikmalar BPA (borofenilalanin) va BSH (natriy borokaptat) hisoblanadi. BPA aminokislota tashuvchilari, xususan LAT1 ekspressiyasi yuqori bo'lgan o'sma hujayralariga kirishi mumkin; BSH esa o'sma tomirlarining o'tkazuvchanligi va qon-miya to'sig'i buzilishi bilan bog'liq taqsimlanadi [3, 5]. Zamonaviy yondashuvlarda ^{18}F -BPA PET tasviri yordamida preparatning o'sma va normal to'qimadagi nisbiy to'planishi oldindan baholanadi. Bu ma'lumot davolashga mos bemorlarni tanlash va biologik doza hisobini individuallashtirish uchun muhimdir [2, 5].

BNQT dozasida kamida to'rtta komponent mavjud: bor reaksiyasi doza komponenti, azotning $^{14}\text{N}(\text{n},\text{p})^{14}\text{C}$ reaksiyasi, vodorod va boshqa yadrolardagi tez neytron qaytishlari hamda gamma-foton doza komponenti. Shuning uchun umumiy biologik ekvivalent doza oddiy fizik dozalarining yig'indisi emas, balki har bir komponentga tegishli radiobiologik vazn koeffitsiyentlari bilan baholanadi:

$$D_{\text{bio}} = C_{\text{BEB}} \cdot D_{\text{B}} + R_{\text{BEn}} \cdot D_{\text{n}} + R_{\text{BEN}} \cdot D_{\text{N}} + D_{\gamma}. \quad (2)$$

Bu yerda CBE bor birikmasi samaradorligi koeffitsiyenti, RBE esa nurlanishning nisbiy biologik samaradorligidir. Koeffitsiyentlar to'qima, bor preparati, biologik yakuniy nuqta va klinik protokolga bog'liq. Shu sababli bitta universal CBE qiymatini barcha o'sma va normal to'qimalarga tatbiq etish metodik xato bo'lishi mumkin [2, 3].

1 g o'sma to'qimasida 20 ppm sof bor-10 mavjud deb olamiz. Bor-10 atomlari soni:

$$N = (\text{m}/\text{M}) \cdot N_{\text{A}} = (20 \cdot 10^{-6} \text{ g} / 10 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}) \cdot 6.022 \cdot 10^{23} \text{ mol}^{-1} \quad (3)$$

$$N \approx 1.204 \cdot 10^{18} \text{ atom}. \quad (4)$$

Reaksiya tezligi $R = N \sigma \Phi$ ifoda bilan baholanadi. $\sigma = 3840 \text{ barn} = 3,84 \cdot 10^{-21} \text{ cm}^2$ va $\Phi = 10^9 \text{ n} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$ bo'lsa:

$$R \approx (1.204 \cdot 10^{18}) \cdot (3.84 \cdot 10^{-21}) \cdot (10^9) \approx 4.625 \cdot 10^6 \text{ reaksiya} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{g}^{-1}. \quad (5)$$

Har bir reaksiyada $2,79 \text{ MeV} = 4,47 \cdot 10^{-13} \text{ J}$ energiya ajraladi. Ideal mahalliy yutilish shartida 1 g to'qima uchun doza quvvati:

$$\dot{D}_{\text{B}} = R \cdot E / \text{m} \approx 2.067 \cdot 10^{-3} \text{ Gy} \cdot \text{s}^{-1} = 2.07 \text{ mGy} \cdot \text{s}^{-1}. \quad (6)$$

30 minut (1800 s) davomida bor komponentining fizik dozasi taxminan 3.72 Gy bo'ladi. Agar faqat namuna sifatida o'sma uchun CBE = 3.8 qabul qilinsa, bor komponentining biologik ekvivalent hissasi 14.14 Gy-Eq ga tenglashadi. Bu son klinik tavsiya emas: haqiqiy davolash rejasida neytron oqimining fazoviy va energetik taqsimoti, borning qon va to'qimalardagi vaqtga bog'liq konsentratsiyasi, azot, tez neytron va gamma komponentlari hamda normal miya uchun doza cheklovlari hisobga olinadi.

Glioblastoma bo'yicha dastlabki klinik tadqiqotlar kichik va bir markazli bo'lsa-da, ayrim protokollarda median umumiy yashash 19.5 oy, ikki yillik yashash 31.8 % deb qayd etilgan [6]. Boshqa yangi aniqlangan glioblastoma seriyasida median umumiy yashash 25.7 oy va ikki yillik yashash 53.3 % bo'lgan, biroq bemorlar soni atigi 15 nafar bo'lgani sababli natijani standart terapiya bilan to'g'ridan-to'g'ri tenglashtirib bo'lmaydi [7]. Qaytalangan glioblastomada tezlatgichga asoslangan BNQT tadqiqotida median umumiy yashash 18.9 oy deb xabar qilingan [8]. Ushbu natijalar istiqbolli, ammo tanlash mezonlari, avvalgi davolashlar va kichik namunalar sababli ehtiyotkor talqin qilinishi kerak.

BNQTning klinik yetuklashuvida eng muhim burilish reaktor o'rniga siklotron yoki chiziqli tezlatgich yordamida epitermal neytron hosil qiluvchi tizimlarning paydo bo'lishidir.



Bosh va bo'yin saratonida borofalan va siklotron manbasi qo'llangan II faza JHN002 tadqiqotida obyektiv javob 71 foizni tashkil etgan [4]. Keyingi xavfsizlik tahlillarida 4-daraja yoki undan yuqori nojo'ya hodisalar kuzatilmaganligi qayd etilgan, biroq shilliq qavat, teri va mahalliy to'qima reaksiyalari klinik nazoratni talab qiladi [10]. 2024-yilgi tizimli sharh BNQT turli o'smalarda istiqbolli samaradorlik va boshqariladigan xavfsizlik profilini ko'rsatishini, lekin tadqiqotlar orasidagi geterogenlik yuqori ekanini ta'kidlaydi [11].

BNQTning asosiy afzalligi — doza selektivligini makroskopik nurlanish maydonidan molekulyar va hujayraviy taqsimot darajasiga ko'chirishidir. Glioblastoma kabi infiltrativ o'smalarda bu xususiyat nazariy jihatdan muhim, chunki KT yoki MRTda ko'rinmaydigan hujayralar ham bor preparatini to'plashi mumkin. Shu bilan birga, borning notekis mikrotaqsimoti, nekrotik sohalar, qon-miya to'sig'ining farqlari va hujayralararo LAT1 ekspressiyasi terapevtik dozaning geterogenligiga olib keladi. Demak, "o'smadagi o'rtacha bor konsentratsiyasi" barcha hujayralar yetarli doza olganini kafolatlamaydi.

Agar normal miya to'qimasidagi bor konsentratsiyasi o'smadagidan uch marta past bo'lsa, boshqa shartlar teng holatda bor komponenti dozasining o'sma/normal to'qima nisbati ham taxminan 3:1 bo'ladi. Biroq umumiy biologik terapevtik nisbat bundan kichik bo'lishi mumkin, chunki gamma va neytron fon dozalari bor konsentratsiyasiga bog'liq emas. Shuning uchun nurni shakllantirish qurilmasining vazifasi faqat yuqori oqim yaratish emas, balki tez neytron va gamma aralashmasini kamaytirish, nurning yo'nalganligini yaxshilash va terapevtik chuqurlikni oshirishdir [2, 9].

Xulosa

BNQT bosh miya o'smalarini davolash uchun fizik va biologik jihatdan asoslangan, selektiv yuqori LET terapiya hisoblanadi. Uning samaradorligi uchta o'zaro bog'liq shartga tayanadi: o'sma hujayralarida yetarli va bir tekis bor-10 to'planishi, chuqurlikka mos sifatli epitermal neytron maydoni hamda barcha doza komponentlarini individual hisoblaydigan ishonchli rejalashtirish tizimi. Soddalashtirilgan hisob 20 ppm bor-10 va $10^9 \text{ n} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$ oqim sharoitida 30 minutda bor komponenti bir necha Gy fizik doza hosil qilishi mumkinligini ko'rsatdi.

Klinik adabiyotlarda glioblastoma va bosh-bo'yin saratonida istiqbolli javob va yashash ko'rsatkichlari qayd etilgan. Shunga qaramay, kichik, bir markazli va randomizatsiyalanmagan tadqiqotlar ko'pligi sababli BNQTni standart davolashdan mutlaq ustun deb xulosa qilish erta. Amaliy rivojlanish uchun: 1) tezlatgich manbalarining nurlanish sifatini xalqaro mezonlar bo'yicha standartlashtirish; 2) ^{18}F -BPA PET va individual farmakokinetik ma'lumotlarni doza hisobiga kiritish; 3) Monte-Karlo modellarini fantom va klinik dozimetriya bilan tekshirish; 4) ko'p markazli nazoratli tadqiqotlarni kengaytirish maqsadga muvofiq.

Foydalanilgan adabiyotlar:

1. Stupp R., Mason W.P., van den Bent M.J. et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *New England Journal of Medicine*. 2005;352:987–996. doi:10.1056/NEJMoa043330.



2. International Atomic Energy Agency. Advances in Boron Neutron Capture Therapy. Non-serial Publications. Vienna: IAEA; 2023.
3. Barth R.F., Mi P., Yang W. Boron delivery agents for neutron capture therapy of cancer. *Cancer Communications*. 2018;38:35. doi:10.1186/s40880-018-0299-7.
4. Hirose K., Konno A., Hiratsuka J. et al. Boron neutron capture therapy using a cyclotron-based epithermal neutron source and borofalan (^{10}B) for recurrent or locally advanced head and neck cancer (JHN002): an open-label phase II trial. *Radiotherapy and Oncology*. 2021;155:182–187. doi:10.1016/j.radonc.2020.11.001.
5. Zhou T., Li G., Zhang Z. et al. The current status and novel advances of boron neutron capture therapy: clinical application and translational research. *International Journal of Medical Sciences*. 2024;21:708–726. doi:10.7150/ijms.91229.
6. Kageji T., Mizobuchi Y., Nagahiro S. et al. Boron neutron capture therapy (BNCT) for newly diagnosed glioblastoma: comparison of clinical results obtained with BNCT and conventional treatment. *Journal of Medical Investigation*. 2014;61:254–263. doi:10.2152/jmi.61.254.
7. Yamamoto T., Nakai K., Kageji T. et al. Boron neutron capture therapy for newly diagnosed glioblastoma. *Radiotherapy and Oncology*. 2009;91:80–84. doi:10.1016/j.radonc.2009.02.009.
8. Kawabata S., Suzuki M., Hirose K. et al. Accelerator-based BNCT for patients with recurrent glioblastoma: a multicenter phase II study. *Neuro-Oncology Advances*. 2021;3(1):vdab067. doi:10.1093/noajnl/vdab067.
9. Hervé M.L., Sauzet N., Santos D. On the epithermal neutron energy limit for accelerator-based BNCT: study and impact of new energy limits. *Physica Medica*. 2021;88:273–281. doi:10.1016/j.ejmp.2021.07.027.
10. Hirose K., Konno A., Hiratsuka J. et al. Profile analysis of adverse events after boron neutron capture therapy for head and neck cancer: sub-analysis of the JHN002 trial. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2022;52:100–106. doi:10.1093/jjco/hyab171.
11. Younous K., Al-Zyoud W., Al Qasem W. et al. Efficacy and safety of boron neutron capture therapy in cancer treatment: a systematic review and meta-analysis. *Radiotherapy and Oncology*. 2024;199:110449. doi:10.1016/j.radonc.2024.110449.