(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 117731964 A
(43)申请公布日 2024.03.22

(21)申请号 202311653420.5
(22)申请日 2018.09.14
(30)优先权数据
2017903739 2017.09.14 AU
(62)分案原申请数据
201880069367.5 2018.09.14
(71)申请人 澳大利亚核科学和技术组织
地址 澳大利亚,新南威尔士
申请人 伍伦贡大学
(72)发明人 M·萨法维纳伊尼 A·S·查肯
(74)专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司 11245
专利代理师 董志勇
(51)Int.Cl.
A61N 5/10(2006.01)
G21G 1/10(2006.01)
G21G 4/02(2006.01)

权利要求书2页 说明书32页 附图53页

(54)发明名称

辐照方法及系统

(57)摘要

本发明的名称是辐照方法及系统。一种用于辐照靶标体积的辐照方法和系统,该方法包括:在靶标体积处提供热中子吸收核素(比如,高中子横截面剂形式);和通过用由质子、氘核、氚核和重离子中的任一种或多种组成的粒子射束辐照靶标体积中或邻近靶标体积的原子核来产生中子,从而通过射束路径(包括靶标)中的原子与粒子之间的非弹性碰撞促进中子产生。中子吸收核素吸收在非弹性碰撞中产生的中子,从而产生辐照靶标体积的捕获产物或碎片。

CN 117731964 A

1.热中子吸收核素在制备用于辐照治疗的药物组合物中的用途,所述治疗的特征在于:

在对象内在所述对象的靶标体积中或邻近所述对象的靶标体积提供所述组合物;和

通过用由质子、氘核、氚核和重离子中的任何一种或多种组成的粒子射束辐照所述对象的原子核来产生中子,从而通过所述原子核与所述粒子之间在所述对象内的非弹性碰撞促使所述中子在所述对象内的产生;

其中所述中子吸收核素吸收在所述非弹性碰撞中产生的中子,从而产生辐照所述靶标体积的捕获产物或碎片,和

其中当所述粒子射束由质子组成时,所述药物组合物不包括所述热中子吸收核素与不同于所述热中子吸收核素的进一步物质的组合,所述进一步的物质被选择以与质子射束反应并然后释放中子与所述热中子吸收核素随后相互作用。

2.根据权利要求1所述的用途,其中所述治疗包括配置所述粒子射束以便也辐照所述靶标体积。

3.根据权利要求1所述的用途,其中所述药物组合物优先被恶性靶标组织吸收。

4.根据权利要求1-3中任一项所述的用途,所述治疗包括使用质子、氘核、氚核或重离子射束辐照肿瘤或其部分、一个或多个卫星病变、一个或多个转移性病变和/或其他生物组织,其中所述靶标体积包括所述生物组织。

5.根据权利要求1-3中任一项所述的用途,其中所述射束具有在所述对象外部的布拉格峰。

6.根据权利要求1所述的用途,其中所述射束包括^{4}He、^{10}C、^{11}C、^{12}C、^{15}O、^{16}O和/或高能质子。

7.根据权利要求1所述的用途,其中所述药物组合物包括含有^{10}B和/或^{157}Gd或其他高中子横截面剂的组合物。

8.根据权利要求1所述的用途,其中所述捕获产物或碎片包括具有较高相对生物学有效性的高能带电粒子或其他高能带电粒子。

9.根据权利要求1所述的用途,其中所述射束以点扫描方式、均匀扫描方式、快速扫描方式、光栅扫描方式和/或被动散射方式沿着其路径辐照物质。

10.热中子吸收核素在制备用于抑制肿瘤、卫星病变和/或转移性病变的任何一种或多种的生长的药物组合物中的用途,抑制生长包括:

将所述组合物在包括所述肿瘤、卫星病变和/或转移性病变的靶标体积中或邻近所述靶标体积给予对象;和

用由质子、氘核、氚核和重离子中的任何一种或多种组成的粒子射束辐照所述对象的原子核,从而通过所述原子核与所述粒子之间在所述对象内的非弹性碰撞在所述对象内产生中子;

其中所述中子吸收核素吸收在所述非弹性碰撞中产生的中子,从而产生辐照所述肿瘤、卫星病变和/或转移性病变的捕获产物或碎片,和

其中当所述粒子射束由质子组成时,所述药物组合物不包括所述热中子吸收核素与不同于所述热中子吸收核素的进一步物质的组合,所述进一步的物质被选择以与质子射束反应并然后释放中子与所述热中子吸收核素随后相互作用。

11.根据权利要求10所述的用途,其中所述射束包括^{4}He、^{10}C、^{11}C、^{12}C、^{15}O、^{16}O和或高能质子。

12.根据权利要求10所述的用途,其中所述药物组合物包括含有^{10}B和/或^{157}Gd或其他高中子横截面剂的组合物。

13.根据权利要求10所述的用途,其中所述药物组合物优先被所述肿瘤、卫星病变和/或颅内转移性病变吸收。

14.根据权利要求10所述的用途,其中所述捕获产物或碎片包括具有较高相对生物学有效性的高能带电粒子或其他高能带电粒子。

15.根据权利要求10所述的用途,其中所述射束以点扫描方式、均匀扫描方式、快速扫描方式、光栅扫描方式和/或被动散射方式沿着其路径辐照物质。

16.根据前述权利要求10所述的用途,其中所述射束具有在所述对象外部的布拉格峰。

辐照方法及系统

[0001] 本申请是分案申请,原申请的申请日为2018年9月14日、申请号为2018800693675、发明名称为“辐照方法及系统”。

[0002] 相关申请

[0003] 本申请基于并要求2017年9月14日提交的AU申请号2017903739的申请日和优先权日的权益,其提交的内容通过引用以其全部并入本文。

技术领域

[0004] 本发明涉及辐照方法和系统,特别是但绝非排他性的在生物材料的辐照中的应用。

背景技术

[0005] 所有形式的辐射治疗的主要目的是向靶标递送最大的治疗辐射剂量,同时保留周围的健康组织。放射治疗的最大挑战之一是最小化其潜在影响,包括继发癌症的风险,这种风险可能在治疗后的五年到几十年发生[1-4]。目标是通过使递送剂量与靶标体积的一致性最大化来使正常组织并发症概率(NTCP)最小化,其包括发生治疗诱发的癌症的可能性[4、5]。放射治疗的技术进步(比如强度调制放射治疗、图像引导放射治疗和粒子治疗)使得能够更准确且更有选择性地靶向肿瘤,而放射增敏剂的使用提高了治疗剂量相对于健康组织的局部生物学效应[6、7]。

[0006] 粒子(或“强子”)治疗是一种形式的放射治疗,其中使用高能质子束或重离子射束将治疗辐射剂量递送到治疗区域。质子和重离子的单能束展现出非常清晰的布拉格峰,具有取决于能量的最大剂量深度,这允许实现高度一致的剂量递送。这种深度选择性允许治疗深层组织,而不会向其他深度处的健康组织递送有害剂量,这使得质子/重离子治疗成为比光子和电子束更优异的治疗选择[6、8、9]。

[0007] 在粒子治疗期间,射束中的大多数原始粒子通过多次电磁相互作用沉积其动能。然而,这些粒子中的一部分将经历与靶标中的原子核的非弹性碰撞。这导致在目标位置处产生一系列核碎片,包括短距离、高LET带电粒子和中子,它们被从碰撞点大致各向同性地发射,并将其能量沉积在入射离子射束的路径周围的区域中[10、11]。不幸地是,这些碎片无差别地辐照靶标组织和非靶标组织,包括将一部分射束的动能沉积到靶标体积外部[9、12]。这种相互作用通常被认为是令人讨厌的事情,尤其是当它们发生在治疗区域外部时,这是因为它们的存在破坏了粒子治疗的主要优势之一——即大的峰-平剂量比(peak-to-plateau dose ratio)。

[0008] 轻水——人体组织的主要成分,具有适度的热中子横截面(0.335靶),其可以通过施用含有同位素的试剂,比如具有非常高的中子横截面的^{10}B或^{157}Gd(分别为3838和254000靶),来大大增加。与水的非弹性热中子相互作用主要导致中子的氢捕获和高能伽马光子的释放,但与^{10}B或^{157}Gd的非弹性热中子相互作用导致产生具有较高相对生物学有效性的高能带电粒子(RBE):这是中子捕获治疗(NCT)的基本操作原理。

[0009] 在NCT中,由于捕获剂的存在而导致的生物剂量取决于物理剂量(而物理剂量又取决于中子捕获剂的浓度),以及由特定NCA所确定的次级粒子的相对生物学有效性(RBE)。后一种因素在不同的细胞类型和环境之间(即,体外对体内)显著不同;它也对每种特定的中子捕获剂都具有特异性。在BNCT文献中,该化合物特异性的RBE因素通常被称为"化合物生物学有效性"(CBE),但是大多数使用钆的研究人员将其简称为RBE。

[0010] 在^{10}B的情况下,捕获机制导致产生几种高LET产物[15]:

[0011] $^{10}B+n_{th}\rightarrow[^{11}B]*\rightarrow\alpha+^{7}Li+\gamma$ (2.31MeV)

[0012] α粒子和锂离子二者都是高LET粒子,它们在反应的紧邻区域产生密集的电离,其靶标细胞直径在大约5到9μm的范围内[16,17]。

[0013] 对于最广泛使用的基于^{10}B的中子捕获剂——^{10}B-4-硼基-L-苯丙氨酸(^{10}B-BPA),据报道,脑肿瘤细胞和正常组织的CBE值分别为3.6-3.8和0.9-1.3,其中肿瘤与健康组织的浓度比在5:1和8:1之间[14、16、17]。可选的捕获剂——硼卡钠(BSH)已显示出用于NCT应用的潜力;据报道,脑肿瘤中的CBE范围在1.2和2.3之间,正常组织中的CBE范围在0.37和0.5之间,但是摄取浓度比倾向于比BPA(脑中为1.2至3.5)低得多[28]。对于其他靶标组织,具体值有所不同,其中两种试剂均报告肝肿瘤的CBE值较高(肿瘤/肝脏CBE值分别为9.94/4.25和4.22/0.94,并且BPA和BSH的浓度比分别为2.8/0.3)[26、27、39]。

[0014] ^{157}Gd中子捕获反应遵循的路径略有不同,并导致产生激发的^{158}Gd核和高能伽马射线:

[0015] $^{157}Gd+n_{th}\rightarrow[^{158}Gd]*\rightarrow^{158}Gd+\gamma+7.94MeV$

[0016] 在激发态弛豫后,会产生内部转换(IC)和低能俄歇电子,后者负责大多数有用的治疗作用。俄歇电子被归类为高LET辐射,在沉积其动能之前仅行进很短的距离(在组织中为几纳米),如果来源集中在DNA分子或重要细胞器(比如线粒体)附近,则使得它们非常有效。对于热中子捕获反应,估计产生5个俄歇电子,1.8个γ光子和0.69个IC电子和1.0个反冲核。

[0017] ^{157}Gd由于其极高的热中子横截面——是所有稳定同位素中最高的,因此对于中子捕获治疗是非常感兴趣的。游离的Gd^{3+}离子在体外和体内对生物体均具有高度毒性,但由于螯合的Gd^{3+}化合物的生理稳定性,其可安全地使用[45]。在体外可以获得非常高细胞浓度的钆,而没有显著的细胞毒性(几千ppm的数量级)。虽然钆造影剂(例如Gd-DOTA和Gd-DTPA)已被批准可用于人类诊断,但它们都不会在细胞核内积聚到显著浓度[40]。在实验钆化合物中,已提出将莫特沙芬-钆(MGd)用作GdNCT的潜在候选物[45]。它是肿瘤特异性放射增敏剂,其与全脑辐射治疗的结合使用已达到III期临床试验[53]。具有70:1的肿瘤与健康组织的摄取比、钆在体外延长的保留时间(长达2个月)和胶质母细胞瘤细胞核中90%的摄取率,因此它是很有希望的用于NCT的候选物[54-56]。在开发DNA和线粒体靶向钆试剂方面的最新努力已产生了许多有希望的试剂。Morrison等人已经报道了专为NCT应用设计的肿瘤细胞选择性线粒体试剂的开发,其细胞浓度高达3000~ppm[45]。

[0018] 基于利用来自核反应堆的中子束的^{10}B中子捕获的放射治疗已经是一种确定的放射治疗方式,俄罗斯、阿根廷、意大利和英国正在考虑使用多种基于加速器的超热中子设施[18、19]。临床上已经使用两种^{10}B递送剂L-p-硼基苯丙氨酸(L-^{10}BPA)和十一氢巯基十二硼化二钠($Na_2{}^{10}B_{12}H_{11}SH$;$Na_2{}^{10}BSH$)来治疗患有多形性胶质母细胞瘤和恶性黑色素瘤的患者,

目前阿根廷、芬兰、瑞典、日本、中国台湾地区和美国正在开展头颈肿瘤和肝转移的治疗的I期临床试验[20,21]。然而,由于在表面上非常高的中子注量(neutron fluence),需要其实现靶标处的治疗效果——这是人体组织中水的中子调节作用的结果,因此使用这种技术治疗深度超过大约3cm的组织是不可行的[22]。

[0019] JP2016/088895A公开了一种用于重离子放射治疗的敏化剂和重离子放射治疗,其使用结合硼化合物的氟化卟啉类化合物作为重离子放射治疗的敏化剂,该敏化剂在碳离子射线辐射到肿瘤之前施用,或者通过使用含有其金属络合物的物质施用。

[0020] JP2014/177421A公开了用于质子束治疗的敏化剂和质子束治疗方法。结合硼化合物或其金属络合物的氟化卟啉类化合物被用作质子束治疗的敏化剂,并且公开了质子束治疗方法,其中将该放射敏化剂施用至哺乳动物,然后用质子束辐照具有积聚的放射敏化剂的肿瘤。

[0021] KR1568938B1公开了一种使用质子硼核反应的放射治疗和诊断装置,其中质子辐照在肿瘤中捕获的硼以产生三个α粒子,该α粒子辐照肿瘤区域。

[0022] WO2017/048944A1公开了在放射治疗中使用高Z纳米粒子的方法,其中通过与解聚剂(de-aggregation agent)一起施用高Z粒子,使靶标细胞对电离辐射敏感。粒子可包括靶向分子以使靶标细胞能够进行细胞摄取。

[0023] JP2017/096672A公开了一种用于粒子射束治疗系统的辐射剂量测定仪,其具有剂量位置分析器,该剂量位置分析器确定用于校正关于荧光物质的位置信息的校正值。

发明内容

[0024] 根据本发明的第一广泛方面,提供了一种用于辐照靶标体积的辐照方法,该方法包括:

[0025] 在靶标体积中或邻近靶标体积提供热中子吸收核素(例如,高中子横截面剂,比如^{10}B和/或^{157}Gd),以及

[0026] 通过用由质子、氘核、氚核和重离子(比如电离的^{4}He(即,α粒子,其通常被认为是重离子)、C、O和Si——尤其是但绝非仅是,^{9}C、^{10}C、^{11}C、^{12}C、^{15}O、^{16}O和Si的高n同位素)组成的粒子射束("初级射束")辐照(例如,在靶标体积中,邻近靶标体积和/或遍及靶标体积分布的)原子核来产生中子,从而通过原子核与粒子之间的非弹性碰撞促使中子产生;

[0027] 其中中子吸收核素吸收在非弹性碰撞中产生的中子(无论是通过中子捕获还是通过核反应)(即,所产生的中子中具有与中子吸收核素相互作用的合适能量的那些中子),从而产生辐照靶标体积的捕获产物或碎片。

[0028] 该方法可以包括配置粒子射束,以便也辐照靶标体积。确实,在一些实施方式中,如果在例如粒子治疗期间产生足够的热中子注量,则通过施用含有^{10}B或^{157}Gd的合适的无毒中子捕获剂,可以治疗性地开发注量,与周围的正常组织相比,该捕获剂优先以升高的浓度被肿瘤吸收。涉及组合治疗方式的该实例可以表示"中子捕获增强粒子治疗"(NCEPT)。

[0029] 一般而言,应当领会,术语"邻近"以其最广义的常规含义使用,因而包括"紧邻或毗邻"和"附近"二者,但是受到以下要求的限制:中子吸收核素吸收在被辐照的原子核与射束的粒子之间的非弹性碰撞中产生的中子,并相应地产生辐照靶标体积的捕获产物或碎片。此外,在本文中采用术语"核素"和"原子核"是因为感兴趣的反应利用那些种类发生;应

当理解,相关的种类——无论是与粒子射束相互作用的那些(“原子核”)还是为热中子吸收提供的那些(“核素”)——通常以原子形式存在。

[0030] 因而,可以产生比粒子(初级)射束更宽——在某些实例中,宽3至5倍——的中子场。这也允许在初级粒子射束所靶向或以其他方式撞击的体积外部的靶向区域(“靶标体积”)。因此,待被初级粒子射束辐照的原子核可以在靶标体积外部(包括——在适当情况下——靶标体积所定位的对象外部,或者在对象内深处的靶标体积中产生中子场)。这为辐照实体瘤及其周围卫星病变以及弥漫性癌症或自然较晚检测到的癌症(例如,胰腺癌、胃癌、肝癌、肺癌等)——涉及其附近的关键器官,或者实际上寄生物提供了一种机制。在一些情况下,比如,最后一个实例或寄生物,可能需要用中子辐照整个对象(比如,患者的身体),使得靶标体积与对象或身体基本上共界(coterminous)。

[0031] 可能是有利:配置初级粒子射束以便将其最大能量递送到对象身体外部(即,其中布拉格峰位于对象身体外部),而如果需要产生非常宽的中子场,原子核位于对象内部(靶标体积位于其中),以便辐照包括弥漫性肿瘤的靶标体积。例如,该技术可能适合于治疗寄生生物。

[0032] 可以设想,射束可以包括稳定和/或放射性同位素。

[0033] 在一个实施方式中,射束包括高能质子和/或重离子。

[0034] 应当领会,根据应用,一些初级粒子将比其他初级粒子更合适,特别是在必须权衡n-损害与利益的应用中。例如,在一些生物样品的辐照中,比氧重的离子可能不合适,因为它们的峰值放射生物学有效性可导致其物理剂量沉积的峰值。预期最有用的初级射束粒子,尤其是生物学应用的初级射束粒子,将是(电离的)^{1}H、^{2}H、^{3}H、^{4}H、^{5}H、^{6}H、^{3}He、^{4}He、^{5}He、^{6}He、^{7}He、^{8}He、^{9}He、^{10}He、^{18}He、^{19}He、^{9}C、^{10}C、^{11}C、^{12}C、^{13}C、^{14}C、^{15}C、^{16}C、^{17}C、^{18}C、^{19}C、^{20}C、^{21}C、^{12}O、^{13}O、^{14}O、^{15}O、^{16}O、^{17}O、^{18}O、^{19}O、^{20}O、^{21}O、^{22}O、^{23}O、^{24}O、^{25}O、^{26}O和^{28}O。

[0035] 在另一个实施方式中,该方法包括以含有^{10}B和/或^{157}Gd的组合物的形式提供热中子吸收的核素。组合物可以优先被恶性靶标组织吸收。

[0036] 在一个实施方式中,捕获产物或碎片包括高能带电粒子。捕获产物或碎片可以包括具有较高相对生物学有效性的高能带电粒子。

[0037] 在进一步的实施方式中,射束以点扫描方式、均匀扫描方式、快速扫描方式、光栅扫描方式和/或被动散射方式沿着其路径(其可以包括靶标体积)辐照物质。射束可以通过回旋加速器或同步加速器获得适当的能量。辐照导致产生热中子,其随后被热中子吸收核素捕获。

[0038] 根据本发明的第二广泛方面,提供了一种使用质子、氘核、氚核或重离子射束辐照生物组织(例如,肿瘤、侵入性卫星病变和/或颅内转移性病变——比如在脑中)的方法,该方法包括根据第一方面的方法辐照包括生物组织的靶标体积。

[0039] 在一个实施方式中,靶标体积在对象内部,并且射束沉积其最大能量(或‘停止’)的点在对象外部。

[0040] 该方面还提供了一种通过辐照生物组织来治疗患者的方法。

[0041] 在一个实施方式中,靶标体积在患者内部,并且射束将其最大能量沉积(或‘停止’)在患者外部。

[0042] 根据这个方面,该方法可以进一步包括与对生物组织辐照组合或联合施用免疫疗

法。可以设想,这可以提供控制/激活免疫调节反应的机制,以便治疗癌症和/或自身免疫疾病。

[0043] 根据本发明的第三广泛方面,提供了一种抑制肿瘤、卫星病变(例如,一种或多种侵入性卫星病变)和/或转移性病变(例如,颅内病变)中的任何一种或多种的生长的方法,该方法包括:

[0044] 用包括热中子吸收核素(比如,以高中子横截面剂形式)的组合物对肿瘤、卫星病变和/或转移性病变(包括其中的一种以上)给药;和

[0045] 用由质子、氘核、氚核和重离子(比如电离的^{4}He、C、O和Si)中的任何一种或多种组成的粒子射束(“初级射束”)辐照肿瘤、卫星病变和/或转移性病变内或邻近肿瘤、卫星病变和/或转移性病变的原子核,从而通过在肿瘤、卫星病变和/或颅内转移性病变内或邻近肿瘤、卫星病变和/或颅内转移性病变的原子核与粒子之间的非弹性碰撞产生中子;

[0046] 其中中子吸收核素吸收在非弹性碰撞中产生的中子,从而产生辐照肿瘤、卫星病变和/或颅内转移性病变的捕获产物或碎片。

[0047] 因而,在一些实施方式中,肿瘤(以及可能的其他恶性组织)摄取中子捕获剂(一种或多种)。肿瘤被初级射束辐照,并通过碎片化形成宽广的中子场;该中子场的中子又被摄取中子捕获剂的组织捕获,导致在细胞水平上排放高LET副产物。

[0048] 在某些其他实施方式中,肿瘤、寄生物和/或免疫调节剂可摄取中子捕获剂。高能量的初级射束通常用于这种应用中,最大能量沉积点在包括或构成靶标体积的人体/患者/物体外部。(除了沿初级射束路径沉积的低剂量外)在人体/患者/物体内部还会产生宽广的中子场。摄取中子捕获剂(一种或多种)的任何生物体或细胞都会通过二次捕获的副产物的排放(即,通过一种或多种中子捕获剂的中子的排放)而接收一定剂量——其可能是致命的。

[0049] 抑制卫星病变和/或转移性病变的生长可以是抑制多个卫星或转移性病变的生长的形式,或者是抑制一种或多种另外的侵入性卫星或转移性病变的发展的形式。

[0050] 例如,如果在重离子治疗期间产生了足够的热中子注量,则可以经由施用合适的(通常无毒的)组合物(例如,含^{157}Gd和/或^{10}B的组合物)来(例如,在治疗上)利用,与周围的正常组织相比,其优先以升高的浓度被肿瘤、卫星病变和/或颅内转移性病变吸收。

[0051] 在一个实施方式中,射束包括高能质子和/或重离子。

[0052] 在另一个实施方式中,该方法包括提供含有^{157}Gd和/或^{10}B的组合物形式的热中子吸收核素。该组合物可以优先被恶性靶标组织吸收。

[0053] 在进一步的实施方式中,捕获产物或碎片包括高能带电粒子。捕获产物或碎片可以包括具有较高相对生物学有效性的高能带电粒子。

[0054] 本发明还提供一种用于控制辐照系统的方法,其包括控制辐照系统以进行本发明的上述方面中的任一个的方法。

[0055] 根据本发明的第四广泛方面,提供了一种用于确定粒子治疗的参数的计算机实施的方法,该方法包括:

[0056] 基于一组默认或选定的参数(其可能包括理论或经验确定的中子注量)进行建模或模拟(比如通过蒙特卡洛模拟):

[0057] a)用由质子、氘核、氚核和重离子(比如^{4}He、C、O和Si)中的任何一种或多种组成的

初级粒子射束辐照靶标体积中或邻近靶标体积的原子核;

[0058] b)通过靶标体积中或邻近靶标体积的原子核与初级粒子之间的非弹性碰撞产生中子;和

[0059] c)产生由于中子捕获和至少一种高中子横截面剂(比如^{10}B和/或^{157}Gd)与由靶标体积中的原子与初级粒子(例如,以总生物有效剂量的形式表示)之间的非弹性碰撞产生的热中子之间的核反应而释放的捕获产物或碎片;

[0060] 确定捕获产物或碎片的产生与(i)捕获产物或碎片的预定模板或预期产生或(ii)经验验证数据之间的差异;和

[0061] 根据该差异生成一组修改的参数(即,通常通过修改一个或多个参数)。

[0062] 在一个实施方式中,建模进一步包括通过捕获产物或碎片对靶标体积内的组织的辐照进行建模。该组织可以包括肿瘤或其部分、一种或多种(例如,侵入性)卫星病变和/或一种或多种转移性病变。

[0063] 在另一个实施方式中,建模进一步包括在靶标体积中定位包括热中子吸收核素的组合物。

[0064] 参数可以包括以下任意一个或多个:

[0065] i)辐照持续时间;

[0066] ii)射束的组成;

[0067] iii)射束粒子的能量;

[0068] iv)射束粒子的峰值放射生物学有效性;

[0069] v)射束粒子的物理剂量沉积;

[0070] vi)组合物;

[0071] vii)组合物的浓度(例如,百万分之一或ppm);

[0072] viii)组合物的空间分布;

[0073] ix)产生的中子的注量;

[0074] x)相对于射束的靶标体积位置;和

[0075] xi)离子特异性放射生物学功效。

[0076] 在进一步的实施方式中,该方法包括将靶标体积建模或模拟为组织等效材料,比如PMMA(聚(甲基丙烯酸甲酯))。在一种替代方案中,组织等效材料包括颅骨体模,比如以模拟骨骼然后肌肉的体模的形式。

[0077] 在一个实施方式中,经验反应验证数据包括中子注量数据。

[0078] 该方法可以包括确定用于粒子治疗参数库的一组或多组参数。

[0079] 根据该方面,还提供了一种计算机软件,该计算机软件被配置为当由一个或多个处理器执行时,实施确定用于该方面的粒子治疗的参数的方法。该方面还提供了包括这种计算机软件的计算机可读介质(其可以是非暂时性的)。

[0080] 根据本发明的第五广泛方面,提供了一种辐照系统,其包括:

[0081] 用于供应初级粒子的粒子源,该初级粒子包括质子、氘核、氚核和重离子中的任何一种或多种;

[0082] 通过使粒子加速而提供粒子射束的加速器;

[0083] 用于从加速器引出粒子射束的引出射束线;

[0084] 一个或多个射束转向单元,其配置为引导粒子射束;和

[0085] 用于控制辐照系统的控制系统;

[0086] 其中,控制系统包括或配置为访问用于实施靶标体积的预定辐照的辐照程序(通常包括一组粒子治疗参数),该预定辐照包括:

[0087] 用粒子射束辐照靶标体积中或邻近靶标体积的原子核,从而通过在靶标体积中或邻近靶标体积提供的原子核与粒子之间的非弹性碰撞,促使中子产生,由此在靶标体积处在辐照之前提供的热中子吸收核素(比如,以高中子横截面剂的形式)吸收非弹性碰撞中产生的中子,从而产生辐照靶标体积(并且可能,在生物学应用中,辐照卫星病变、寄生物和/或转移性病变)的捕获产物或碎片。

[0088] 应当领会,在此(以及每个其他方面)中的粒子射束将通常在其路径中与其他物质相互作用,并因此通过这种另外的非弹性碰撞促进中子的产生。这些中子还可以有用地贡献随后的中子场,该中子场然后与热中子吸收核素相互作用。

[0089] 在一个实施方式中,针对特定靶标体积或对象改编或个性化辐照程序或由此采用的一组参数。

[0090] 在另一个实施方式中,辐照系统包括射束清洁和/或扫描元件(例如,比例计数器和滤波器)。

[0091] 在另一个实施方式中,粒子源包括用于将氢气、氦气、二氧化碳、氧气或其他进料气电离(以及在需要时任选地分解)的离子发生器。本领域技术人员将领会,还有其他合适的技术,并且可以适当地采用这些技术。例如,可以通过在铍靶中^{18}O的碎片化获得氧射束,并使用碎片分离器(FRS)对其进行分离。

[0092] 在一个实施方式中,加速器包括回旋加速器或同步加速器。加速器可以进一步包括线性加速器,用于为粒子提供初始加速并向回旋加速器或同步加速器进料。

[0093] 在一个实施方式中,靶标体积包括肿瘤或其部分,或一种或多种微转移。

[0094] 根据本发明的第六广泛方面,提供了一种用于控制辐照系统的控制系统,该控制系统包括:

[0095] 粒子供应控制器,其配置为控制辐照系统的粒子源,该粒子源供应包括质子、氘核、氚核和重离子中的任何一种或多种的初级粒子;

[0096] 加速器控制器,其配置为控制辐照系统的加速器,该加速器通过使粒子加速来提供粒子射束;

[0097] 射束转向器,其用于控制配置为引导粒子射束的一个或多个射束转向单元;和

[0098] 引出控制器,其用于控制从加速器中引出加速的粒子;

[0099] 其中,控制系统包括或配置为访问用于实施靶标体积的预定辐照的辐照程序(通常包括一组粒子治疗参数),该预定辐照包括:

[0100] 用粒子射束辐照靶标体积中或邻近靶标体积的原子核,从而通过靶标体积中或邻近靶标体积的原子核与粒子之间的非弹性碰撞促进中子产生,由此在靶标体积处(并且可能,在生物学应用中,辐照卫星病变、寄生物和/或转移性病变处)在辐照之前提供的热中子吸收核素吸收非弹性碰撞中产生的中子,从而产生辐照靶标体积的捕获产物或碎片。

[0101] 系统可以包括治疗计划系统(TPS),该治疗计划系统配置为比如基于用于加速器和对象数据(例如,对象的医学图像)的标准参数组来确定辐照程序。

[0102] 系统可以进一步包括:检查台(couch)控制器,其用于一次或多次控制对象检查台的位置和/或取向,以便相对于由辐照系统提供的粒子射束定位靶标体积,以递送预定辐照。

[0103] 在另一方面,本发明提供了一种用于控制辐照系统的方法,其包括控制辐照系统以进行第一、第二和第三方面中的任一个的方法。

[0104] 应当注意,本发明的每个上述方面的任何各种单独的特征,以及包括在权利要求中的本文描述的实施方式的任何各种单独的特征都可以合适地且根据需要组合。另外,能够通过适当地组合所公开的实施方式中公开的多种组件来提供各种实施方式。例如,可以从公开的实施方式中删除一些组件。进一步地,不同实施方式的组件可以适当地组合。

附图说明

[0105] 为了更好地确定本发明,现在将通过实例并参考附图来描述实施方式,其中:

[0106] 图1A是根据本发明实施方式的辐照系统的示意图;

[0107] 图1B是在图1A的辐照系统的检查台上躺着的患者的示意图,该患者的肿瘤被辐照系统产生的粒子射束辐照。

[0108] 图2是图1A的辐照系统的控制系统的示意图。

[0109] 图3是实施例1中用于热中子注量和光谱估计的模拟配置的示意图。

[0110] 图4A至图4F是热中子注量(以每单位面积每初级粒子和每戈瑞的递送剂量的中子数表示)作为由单能质子、^{12}C和^{16}O射束辐照PMMA体模产生的深度的函数的图。

[0111] 图5A至图5C是通过单能132MeV/u、153MeV/u和182MeV/u质子射束对PMMA体模的辐照而产生的热中子分布的三维视图,按初级粒子归一化。

[0112] 图6A至图6F是在XY和XZ平面上显示的二维热中子注量图,其与入射射束和最大注量点相交,对应于图5A至图5C的三维视图;

[0113] 图7A至图7C是由PMMA体模单能250MeV/u、290MeV/u和350MeV/u ^{12}C射束的辐照产生的热中子分布的三维视图,按初级粒子归一化。

[0114] 图8A至图8F是在XY和XZ平面上显示的二维热中子注量图,其与入射射束和最大注量点相交,对应于图7A至图7C的三维视图;和

[0115] 图9A至9F是热中子注量(以每单位面积每初级粒子和每戈瑞的递送剂量的中子数表示)作为由单能质子、^{12}C和^{16}O射束辐照颅骨体模产生的深度的函数的图。

[0116] 图10是实施例2中用于笔形射束热中子注量估计的模拟配置的图。

[0117] 图11A至图11D是由50mm×50mm×50mm体积的1GyE碳离子射束处理(100-150mm深度;离散射束能量范围为240-300MeV/u,步长为6MeV/u)所产生的剂量分布图:图11A是SOBP拟合(沿着YZ平面),图11B是剂量分布的全体积渲染(rendering),图11C是中心切片(XY平面),图11D是中心切片(YZ平面);和

[0118] 图12A至12F是由辐照100-150mm靶标体积所产生的归一化中子注量图,其中轮廓线表示注量占切片最大值的百分比(3D图中的阴影表示绝对注量):图12A是在XY平面中的图(质子),图12B是在XY平面中的图(碳),图12C是在YZ平面中的图(质子),图12D是在YZ平面中的图(碳),图12E是3D图(质子),并且图12F是3D图(碳)。

[0119] 图13是用于测试本发明的某些实施方式的实验配置的视图。

[0120] 图14是用3Gy的碳离子辐照T98G细胞系(两个烧瓶)在1周内增殖的图。

[0121] 图15是用10B-BPA(黑色)和157Gd-DOTA-TPP(灰色)温育,并用3Gy的碳离子辐照的T98G细胞系在1周内增殖的图。

[0122] 图16是用3Gy的氦离子辐照T98G细胞系(两个烧瓶)在1周内增殖的图。

[0123] 图17是用10B-BPA(黑色)和157Gd-DOTA-TPP(灰色)温育,并用3Gy的氦离子辐照的T98G细胞系在1周内增殖的图。

[0124] 图18A至18D是对于用9个剂量值的碳射束辐照的细胞,T98G细胞系细胞增殖相对于辐照后时间(小时)——上至辐照后最多7天的图。

[0125] 图19A至19D是对于用所有9个剂量值的氦射束(即0至5Gy)辐照的细胞,T98G细胞系细胞增殖相对于辐射后时间(小时)——上至辐照后最多7天(168小时)的图;和

[0126] 图20A至20D分别呈现与图19A至19D相同的数据,但是用指数生长模型拟合。

具体实施方式

[0127] 图1A是根据本发明的实施方式的辐照系统10的示意图。系统10包括气体供应12,用于供应和电离(包括在需要时分解),例如,氢气、氦气、二氧化碳或氧气,并从而分别产生质子、氘核、氚核、α粒子、碳离子和/或氧离子的粒子射束。系统10还包括向粒子提供初始加速度的线性加速器14,以及从线性加速器14接收粒子并将粒子进一步加速至所需能量的同步加速器16。

[0128] 系统10包括引出射束线18,该引出射束线18将期望的初级粒子的加速射束递送到一个或多个治疗室20(其包括各自的患者检查台或轮床22)。系统10包括在射束线18的远端处的机架24。机架24包括机械支撑结构、驱动机构、磁体(即,偶极子和四极子)、真空容器以及在射束离开的点(其由最终弯曲磁体和患者离开窗之间的组件组成)处的治疗喷嘴26。

[0129] 将检查台22上的患者定位,其中将靶标组织的位置设置为接收由机架24传输并离开治疗喷嘴26的射束。通过控制射束能量和形状,控制初级粒子在患者体内的穿透深度,从而根据需要将射束的布拉格峰相对于期望的靶标体积(并且在其内)定位。

[0130] 可以控制离开治疗喷嘴26的射束以任何期望的模式辐照靶标体积,比如以点扫描方式、均匀扫描方式、快速扫描方式、光栅扫描方式和/或散射方式。在图解的实施方式中,射束在靶标体积内的连续平面(平面垂直于射束方向)中作为点进行光栅扫描。

[0131] 系统10还包括可由用户控制的控制系统28,以控制系统10的上述组件——其包括气体供应12(其包括用于将由气体供应12供应的气体——比如氢气、氦气或二氧化碳电离的离子发生器)、线性加速器14、同步加速器16和引出射束线18,以及检查台22的位置和方向。用户可以从其操作控制系统28的控制台(未示出)可以位于每个治疗室20中和/或在控制系统28本身处。控制系统28通常通过参考存储在控制系统28中或可由控制系统28访问,并且在治疗开始之前基于适用于特定患者的参数(比如,患者的数字化X射线计算机断层扫描或质子断层扫描)和源自历史治疗、实验和建模/模拟数据的参数建立的一个或多个治疗程序来控制系统10。这种参数通常是在辐照过程中控制系统28采用的控制参数或设置的形式。

[0132] 辐照系统10还包括配置为引导粒子射束的多个射束转向单元(未示出)。

[0133] 控制系统28包括配置为控制粒子源(即,气体供应12)的粒子供应控制器、配置为

控制线性加速器14和同步加速器16(包括控制粒子射束的平均能量)的加速器控制器、用于引导粒子射束的一个或多个射束转向单元(包括磁体)、用于控制从同步加速器16引出加速粒子的引出控制器。将均质的治疗剂量递送到靶标体积是由展开的布拉格峰提供,其或者被动成形(即,通过在射束的路径中放置脊形滤波器),或者动态递送,其中使用单能射束一片一片"绘制(paint)"治疗体积。通过调节射束能量并将布拉格峰定位在靶标片层上来控制深度,同时通过使用射束转向单元的磁铁在X和Y轴上转向射束。

[0134] 因而,控制系统28允许优选地以通过(在该实施方式中)点扫描、光栅扫描或被动散射递送将平生物剂量递送至靶标体积的方式递送期望的辐照程序。控制系统28还可以用于计划辐照程序,比如通过体模的辐照;辐照程序也可以通过模拟所期望的辐照来准备。

[0135] 图1B是在检查台22上躺着并且患有由系统10产生的射束34辐照的肿瘤32的患者30的示意图。

[0136] 在使用中,向患者施用一定剂量的热中子吸收核素,比如含有^{157}Gd和/或^{10}B的组合物,其被肿瘤32优先吸收。然后,以期望的扫描模式、深度、持续时间、射束能量等(根据之前建立的治疗程序)用初级粒子(即,质子、氦、碳离子等)的射束34辐照含有肿瘤32的靶标体积。这可以包括在辐照的时间段之间或期间移动检查台22,并因此移动靶标体积。然而,通常最小化患者运动,因为它可能会引入时间延迟,并可能导致较大的靶标体积未对准和定位错误;在大多数情况下,机架24——或由此支撑的粒子传输线——围绕一个轴(或多个轴)旋转。

[0137] 在辐照期间,射束34中的一部分初级粒子经历与肿瘤32中的原子核的非弹性碰撞。这导致在靶标部位处产生一系列核碎片,其包括短程、高LET带电粒子以及中子,其从碰撞点发射,并将它们的能量沉积在入射初级射束34路径周围的区域中。然后,中子可以被所施用的组合物的热中子吸收核素吸收,产生具有较高相对生物学有效性的高能带电粒子。

[0138] 图2是辐照系统10的控制系统28的更详细的示意图。控制系统28通常被实施为与由控制系统控制或从控制系统控制的辐照系统10的那些组件通信的计算机(或其他计算装置)。

[0139] 控制系统28组合由辐照系统10实施的方法的模拟,辐照参数的生成和验证以及辐照系统10的控制,但是应当领会,这些可以分开实施。例如,可能需要离线实施该方法的模拟;同样,辐照参数的生成和验证也可以离线进行,然后将所得的参数加载到控制系统28中或以其他方式使得控制系统28可访问。

[0140] 参考图2,控制系统28包括处理器40和存储器42。处理器40实现了几个组件,其包括显示控制器44、治疗计划系统46、蒙特卡洛模拟器48、比较模块50、参数确定器52、粒子供应控制器54、加速器控制器56、射束转向器58和引出控制器60。

[0141] 应当领会,为清楚起见,其他标准组件(比如用户界面,I/O总线等)已被省略。

[0142] 显示控制器44控制参数、图像和控制面板的显示至控制系统28的用户界面(未示出)的显示器。治疗计划系统46配置为接收适合于辐照系统10的标准辐照参数、针对组织(例如,肿瘤)的期望的生物学有效剂量分布、经验模型(例如,体模模拟和实验)和对象数据(针对特定对象或患者,因此通常包括CT/MR数据或其他医学成像数据),并生成具体的辐照或治疗程序。蒙特卡罗模拟器48适于模拟由辐照系统10提供的辐照,以便评估提出的辐照计划,以及准备新的辐照计划,包括模拟相关体模。

[0143] 比较模块50配置为将由蒙特卡罗模拟器48模拟的辐照计划与由治疗计划系统46输出的特定辐照或治疗程序进行比较,特别是通过比较所得的总生物学有效剂量分布。蒙特卡罗模拟器48还使用相关的对象数据。将结果提供给参数确定器52,该参数确定器52根据模拟结果与期望辐照之间的任何差异来修改或细化蒙特卡罗模拟器48所采用的参数,并生成新的或修改的参数,该参数适于使模拟更紧密地符合期望的辐照(可以递增/迭代地进行的过程)。

[0144] 粒子供应控制器54配置为控制辐照系统10的源45,加速器控制器56配置为控制辐照系统10的加速器16(包括线性加速器14),射束转向器58配置为控制辐照系统10的一个或多个射束转向单元,并且引出控制器60配置为控制从加速器16引出加速的粒子。

[0145] 存储器42包括如下形式的经验反应验证数据:在该实例中的中子注量数据66、在对电磁相互作用进行建模时由蒙特卡洛模拟器48使用的电磁相互作用模型68和在模拟放射性衰变、粒子衰变、强子弹性碰撞、离子无弹性碰撞、中子捕获、中子无弹性碰撞和质子无弹性碰撞时由蒙特卡洛模拟器48使用的强子物理模型70。

[0146] 存储器42在该实例还以粒子治疗参数库72的形式存储参数集库,该粒子治疗参数库72包括射束34辐照的持续时间、射束34的组成和能量、射束34的粒子的峰值放射生物学有效性、射束34的粒子的物理剂量沉积、待施用于对象的组合物及其剂量分布、在特定辐照配置中产生的中子的注量,相对于射束34的靶标体积位置以及构成射束34的离子的治疗参数。

[0147] 存储器42还包括与一个或多个对象或患者有关的对象数据74(在医学应用中其通常包括与该对象有关的图像数据),以及在该实例中治疗程序76形式的辐照程序,其也与一个或多个对象或患者有关。

[0148] 实施例1

[0149] 为了证明这种途径的可行性,使用蒙特卡洛技术模拟了在质子或重离子辐照下中子的产生以及含有^{10}B的组合物对这些中子的吸收。这样做是为了确定由典型形式的质子或重离子辐照产生的中子注量,并因此确定该中子注量可用于的应用。

[0150] I.材料与方法

[0151] 所有蒙特卡洛模拟都使用Geant4工具包(版本10.2.p03)进行[23、24]。使用标准的Geant4物理选项3模型(G4EmStandardPhysics选项3)对电磁相互作用进行建模,而模拟中使用的强子物理模型在表I中列出。

[0152] 表I:所有模拟中使用的强子物理模型

[0153]

相互作用	能量范围	Geant4 模型
放射性衰变	N/A	G4RadioactiveDecayPhysics
粒子衰变	N/A	G4Decay
强子弹性	0–100 TeV	G4HadronElasticPhysicsHP

[0154]

离子无弹性	0–110 MeV 100 MeV–10 GeV 9.99 GeV–1 TeV	Binary Light Ion Cascade QMDModel FTFP
中子捕获	0–20 MeV 19.9 MeV–100 TeV	NeutronHPCapture nRadCapture
中子无弹性	0–20 MeV 19.9 MeV–9.9 GeV	NeutronHPInelastic Binary Cascade
中子弹性	0–20 MeV 20 MeV–100 TeV	NeutronHPElastic hElasticCHIPS
质子无弹性	0–9.9 GeV	Binary Cascade

[0155] I中B部分(以下)检查了用具有不同能量的单能质子、^{12}C和^{16}O射束辐照均质聚(甲基丙烯酸甲酯)体模(PMMA)所产生的热中子注量的三维分布(每初级粒子和每递送到布拉格峰的Gy);I中的C部分(以下)描述了可如何使用这种注量分布来计算可归因于所产生的热中子的硼捕获的剂量增加。

[0156] A.模拟和分析配置

[0157] Geant4模拟和分析配置在图3中80处大体示意性地显示。参考图3,在模拟中,分别将具有旋转对称的5mm FWHM高斯射束分布曲线的质子、^{12}C离子和^{16}O离子的单能射束82垂直引导朝向250mm×250mm×250mm的模拟均质PMMA体模84的表面。

[0158] 沿PMMA体模84中的射束34的路径,每2mm限定125个平行中子注量量化平面86(每个为50mm×50mm),其垂直于射束并以射束轴为中心(尽管仅为了清楚起见,在图3中仅显示了第五个量化平面)。

[0159] 为^{12}C射束选择了四个参考初级射束能量,导致使PMMA中的布拉格峰深度在4cm至20cm之间。然后计算质子和^{16}O射束的射束能量,使得它们的布拉格峰位于大约相同的深度处。表II中列出了每种初级粒子类型的全部射束能量集以及每个体模中布拉格峰的相应位置。

[0160] 表II:PMMA体模表面处的射束的初级能量和最大剂量沉积点(布拉格峰)的位置

[0161]

粒子	能量(MeV/u)	布拉格峰的深度(mm)
质子(p)	73.0、132、153、182	38.0、109、141、191
^{12}C	150、250、290、350	45.0、109、140、191
^{16}O	177、297、345、418	45.0、109、140、191

[0162] 模拟的体模是PMMA(聚(甲基丙烯酸甲酯))的250mm×250mm×250mm立方体,其物理性质取自国家标准与技术研究院(NIST)数据库[25]。

[0163] B.热中子注量估计

[0164] 中子注量的常规定义是横越单位面积的中子数(n/cm^2),但是在这种情况下,更有用的注量量度是每单位面积每初级粒子或每戈瑞递送的峰值剂量的中子,因为这些表示重离子治疗参数方面的注量,而与初级射束的强度无关。重要的是,该定义方便地允许基于假定的可实现的硼的组织浓度和重离子治疗参数,预测中子场对硼中子捕获剂量增强的影响。

[0165] 在平面86的每个处评估由体模的重离子辐照所产生的热中子注量(如上定义)。每

个平面86以1mm×1mm的空间分辨率评分。对于所有平面86,对每个平面的中心5mm×5mm区域和整个50mm×50mm平面,计算注量。

[0166] 另外,对在最靠近布拉格峰的平面86′和穿过最大中子注量区域的平面86″的最左上角处的5mm×5mm区域,也计算了注量。计算在这些平面86′、86″中的每个的左上角88和中心90中测量的注量之间的比率,以评估平面86′、86″中的中子场的均匀性。

[0167] 为了获得每单位剂量的热中子注量的估计值,还估计了在布拉格峰处沉积的剂量。定义了以布拉格峰为中心的5mm×5mm×5mm敏感体积,并对沉积的能量进行评分并转换为剂量。然后将其用作转换因子,以计算每单位剂量的热中子注量。

[0168] 一种简单的方差分析方法用于估算模拟中使用的最小初级粒子数。进行了一系列测试模拟,每个模拟都具有M=50批$N(k)=2^{k}\ N_{0}$,$N_{0}=1\times10^{5}$个初级粒子。在以布拉格峰为中心的测试区域内,为每个模拟计算热中子注量,并跨越M个模拟计算出平均和标准偏差(SD)。批间标准偏差应接近零,因为N(k)趋于无穷大;因此,使用逐渐增大的k值重复进行实验,直到批间标准偏差与平均值的比率小于5%的任意阈值。该分析表明,$N=5\times10^{7}$个入射质子和$N=5\times10^{6}$个^{12}C和^{16}O离子将足以获得令人满意的热中子注量估计值(估计注量的99%概率在真实注量的±5%内)。

[0169] C.中子捕获剂量增强的定量

[0170] 为了估计在治疗区域内可实现的对生物学剂量的总体增强的数量级,从而评估中子捕获增强粒子治疗的可行性和潜在益处,实施了简单的治疗计划以将估计的热中子注量($n/cm^{2}/Gy$)转换为治疗体积内产生的热中子总数(N_{th})。在该软件实施中,将展开的布拉格峰模拟为多个原始布拉格峰的叠加,并使用多个单能射束的模拟评分的中子注量的结果估计了相应的中子注量。

[0171] 在体模内定义了两个立方的50mm×50mm×50mm靶标体积,其中心在沿射束轴的125mm和175mm深度处。将每个靶标体积分成一系列的十个片层,每个片层为5mm厚,并进一步分成10×10的网格,从而产生总共一千个5mm×5mm×5mm的体素。一片一片地递送治疗剂量。一旦达到每个体素中的计划粒子剂量,就将射束平移到下一个体素。

[0172] 在辐照每个片层之后,改变射束能量以减小布拉格峰的深度,以治疗下一个片层。重复该过程,直到已经治疗了整个靶标体积。为简单起见,该计划未考虑粒子剂量沉积曲线的堆积部分产生的剂量;虽然这将对于设计实际的治疗计划至关重要,但是出于确定所提出方案的可行性的目的,假设所有能量都在布拉格峰处递送是足够的。

[0173] 对于计划的治疗剂量,通过将射束步进穿过靶标体积内的所有计划位置时的每戈瑞的注量($n/cm^{2}/Gy$)乘以每个位置处的计划物理剂量求和,来评估靶标体积内每个体素中的热中子总数:

[0174] $$n_{i,j,k}=\sum_{l=1}^{10}\sum_{m=1}^{10}\sum_{n=1}^{10}D_{l,m,n}\times\phi_{[(i-l),(j-m),(k-n)],d_n}\cdot\delta A$$

[0175] 其中$n_{i,j,k}$是在位置(i,j,k)处穿过体素的热中子总数,$D_{l,m,n}$是递送到坐标为(l,m,n)的体素的物理剂量,φ[(i-l),(j-m),(k-n)],dn是由位于(l,m,n)处的射束贡献的(i,j,k)处的注量(以每平方厘米每戈瑞的中子表示),并且δA为体素表面积。注量φ采取另外的自变数(argument)来明确表达这样的事实:中子注量分布的形状取决于布拉格峰深度

d_n;由于仅模拟了有限数量的射束能量,因此对于其他布拉格峰深度,对注量分布进行了线性内插/外推。这是一阶近似值,并且对于该评估所需的量级计算是足够的。

[0176] 然后,通过将穿过靶标体积内所有体素的热中子总数求和,来计算由于递送整个计划的治疗剂量而在全部靶标体积内产生的热中子总数(Nth):

[0177] $$N_{th}=\sum_{i_1=1}^{10}\sum_{j_1=1}^{10}\sum_{k_1=1}^{10}n_{i,j,k}$$

[0178] 治疗体积的每个体素中的总吸收剂量是初级质子或重离子射束递送的物理剂量D_p与在靶标体积内发生的硼中子捕获反应($^{10}B(n,\alpha)^7Li$)产生的硼中子捕获剂量D_B的加和。该后一种反应是热中子在带有高浓度硼的组织中沉积能量的主要手段[26、27]。然后,通过并入每种组分的RBE和组成生物学有效性(CBE)估计总加权生物剂量,D_w,并以光子当量剂量(Gy-Eq)表示[28]:

[0179] $D_w=RBE_P\times D_P+CBE\times D_B$

[0180] 其中RBE_P是粒子P的相对生物学有效性,并且D_P和D_B分别是初级粒子和硼中子捕获物理剂量组分(以戈瑞为单位)。质子的RBE假定为1.1($RBE_H=1.1$),布拉格峰处碳和氧的RBE($RBE_{离子,BP}$)为3.04,宽为5cm的展开的布拉格峰的中心处碳和氧的RBE($RBE_{离子}$)为2.5(RBEion)[28]。假定肿瘤组织的CBE为3.8[22、28]。

[0181] 然后,使用估算的热中子数来估算硼物理剂量:

[0182] $D_B=N_{th}\times C_a\times N_B$

[0183] 其中$C_a=6.933\times10^{-14}$是^{10}B反应的中子注量-剂量转换因子($Gy/cm^2/ppm$),而N_B是^{10}B浓度(每百万份的份数)[29]。

[0184] 先前已经在文献中报道了一系列硼浓度。浓度连同肿瘤与健康组织中的浓度比列于III中。

[0185] 硼中子捕获剂量是针对由质子、^{12}C和^{16}O射束递送至具有四种不同浓度的^{10}B的两个靶标体积的100Gy-Eq的光子当量剂量计算的。

[0186] 表III.文献中报道的基于硼的中子捕获剂浓度以及肿瘤与健康组织浓度的比率

[0187]

报道者	方法	化合物	靶标	浓度 (PPM)	浓度比
Barth 等，2012 [14]	静脉输注	BPA	脑	30±12	5:1
Luderer 等，2015 [30]	对流增强	BPA	脑	68.3±17.9	8:1
Alkins 等，2013 [31]	超声增强	BPA	脑	123±25	6.7:1
Suzuki 等，2004 [39]	动脉间输注	BSH + 脂醇	肝脏	200 (6 h)	3.6:1 (1 h), 14.9:1 (6 h)
Suzuki 等，2004 [39]	动脉间输注	BSH + 可降解的淀粉微球	肝脏	231 (1 h)	1.4:1 (1 h), 1.1:1 (6 h)
Koganei 等，2013 [32]	静脉输注	BSH- 包封 10% DSBL 脂质体	结肠	174±20	1.2:1–3.5:1

[0188] 还设想^{4}He将是合适的重离子，正如本文讨论的其他重离子的放射性同位素一样。在一些应用中，氘和氚也可能适用。已显示，比氧重的离子会在其最大剂量沉积点(BP)之前达到其最大RBE，因此与^{16}O和更轻的离子相比，它们不太适合用于治疗。

[0189] II.结果

[0190] A.中子通量

[0191] 图4A至4F显示了绘制为在PMMA体模84中，单能质子、^{12}C和^{16}O射束在每种离子种类所使用的四种射束能量的每一种下的深度的函数的模拟热中子注量。在图4A至4F中，注量以每平方厘米每初级粒子和每戈瑞的离子剂量的中子为单位表示。通量是对垂直于射束并以射束轴为中心的正方形5mm×5mm和50×50mm^{2}区域进行平均；对整个50mm×50mm平面和每个平面的仅中心5mm×5mm区域平均的结果分别用实线和虚线表示。为了清楚起见，仅每20毫米显示95％的置信区间(±2σ)；在任何给定深度处的批间注量变化近似正态分布。每个布拉格峰的位置都显示为连接到水平轴的实心垂直标记，其宽度与相应的注量深度曲线的宽度匹配。

[0192] 图5A至图5C显示了由按初级粒子归一化的分别具有132MeV/u(即，MeV/核子)、153MeV/u和182MeV/u的能量的单能质子射束产生的PMMA体模84中的热中子的三维分布。在图5A至5C中，入射射束显示为白色圆柱形区域，终止于布拉格峰。(注意：射束曲线实际上是具有5mm FWHM的高斯曲线)。

[0193] 图6A至6F示出了对平行于XY和XZ平面的片层估算的相应的二维注量轮廓图，其与入射射束和最大注量点相交。

[0194] 图7A至7C显示了按初级粒子归一化的具有250MeV/u、290MeV/u和350MeV/u的单能射束能量的碳在PMMA体模84内的等效三维热中子分布。入射射束再次显示为白色圆柱形区

域,终止于布拉格峰。(注意:射束曲线实际上是具有5mm FWHM的高斯曲线)。图8A至8F显示了相应的二维注量图,再次在XY和XZ平面上显示,与入射射束和最大注量点相交。

[0195] 图9A至9F显示了绘制为在颅骨体模中单能质子、^{12}C和^{16}O射束在每种离子种类所使用的四种射束能量的每一种下的深度的函数的模拟热中子注量。

[0196] 颅骨体模被模拟为包含250×250×10mm^{3}的骨骼和250×250×240mm^{3}的肌肉。材料组成基于取自国家标准和技术研究所(NIST)数据库的组织模型。

[0197] 与图4A至4F中一样,在图9A至9F中,注量以每平方厘米每初级粒子和每戈瑞的离子剂量的中子为单位表示。通量是对垂直于射束并以射束轴为中心的正方形5mm×5mm和50×50mm^{2}区域进行平均;对整个50mm×50mm平面和每个平面的仅中心5mm×5mm区域平均的结果分别用实线和虚线表示。为了清楚起见,仅每20mm显示95%的置信区间(±2σ);在任何给定深度处的批间注量变化近似正态分布。每个布拉格峰的位置都显示为连接到水平轴的实心垂直标记,其宽度与相应的注量深度曲线的宽度匹配。

[0198] B.中子捕获剂量增强的定量

[0199] 估算的每戈瑞热中子注量值用于评估由于硼中子捕获而沉积在测试靶标体积中的另外的生物学有效剂量。达到100Gy-Eq的光子当量剂量所需的物理剂量,质子为90.91Gy,碳和氧二者为40Gy。转换因子$C_a=6.933\times10^{-14}$,连同表III中列出的肿瘤硼浓度,与指定的物理剂量和每戈瑞的估算热中子注量组合,以得出剂量增加的估计值;表VIII(下表)列出了所有离子种类的值,并评估了硼的浓度。

[0200] III.讨论

[0201] 对于所有三种离子种类的每个模拟能量,在PMMA体模内部限定的两个50mm×50mm×50mm靶标体积内,估计的热中子注量通过布拉格峰(表IV)和最大中子注量点(表V)从经轴平面(transaxial plane)的中心到角的变化小于11%。

[0202] 表IV:在250mm立方PMMA体模中通过布拉格峰的50mm正方形经轴平面的外围和中心处的中子注量(中子/cm^2/初级粒子)

[0203]

初级粒子	能 量 (MeV)	d_{BP} (mm)	通量,角	SD	通量,中心	SD	角/中心
质子	73	36	2.34×10^{-5}	7.99×10^{-7}	2.72×10^{-5}	8.48×10^{-7}	85.7%
	132	106	9.18×10^{-5}	1.65×10^{-6}	1.02×10^{-4}	1.65×10^{-6}	89.8%

[0204]

	153	141	1.05×10^{-4}	1.41×10^{-6}	1.16×10^{-4}	2.18×10^{-6}	91.0%
	182	188	1.03×10^{-4}	1.61×10^{-6}	1.14×10^{-4}	1.37×10^{-6}	90.4%
^{12}C	150	44	4.90×10^{-4}	1.62×10^{-5}	5.56×10^{-4}	2.31×10^{-5}	88.1%
	250	108	1.41×10^{-3}	2.01×10^{-5}	1.56×10^{-3}	2.66×10^{-5}	90.6%
	290	140	1.62×10^{-3}	1.79×10^{-5}	1.78×10^{-3}	2.26×10^{-5}	91.0%
	350	190	1.54×10^{-3}	1.77×10^{-5}	1.69×10^{-3}	2.51×10^{-5}	90.9%
^{16}O	177	44	6.17×10^{-4}	1.05×10^{-5}	6.91×10^{-4}	1.12×10^{-5}	89.3%
	297	108	1.82×10^{-3}	2.58×10^{-5}	2.00×10^{-3}	2.62×10^{-5}	91.0%
	345	138	2.11×10^{-3}	2.74×10^{-5}	2.32×10^{-3}	2.08×10^{-5}	91.3%
	418	190	2.01×10^{-3}	2.27×10^{-5}	2.19×10^{-3}	2.85×10^{-5}	91.5%

[0205] 表V:在250mm立方PMMA体模中,通过最大峰值中子注量平面的50mm正方形经轴平面的外围和中心处的中子注量(中子/cm^2/初级)

[0206]

初级粒子	能 量 (MeV)	d_{MF} (mm)	通量,角	SD	通量,中心	SD	角/中心
质子	73	54	2.62×10^{-5}	1.16×10^{-6}	2.93×10^{-5}	9.63×10^{-7}	89.3%
	132	82	9.99×10^{-5}	1.44×10^{-6}	1.12×10^{-4}	1.56×10^{-6}	89.0%
	153	92	1.25×10^{-4}	2.02×10^{-6}	1.40×10^{-4}	1.81×10^{-6}	89.4%
	182	112	1.51×10^{-4}	2.16×10^{-6}	1.68×10^{-4}	2.09×10^{-6}	89.6%
^{12}C	150	66	5.54×10^{-4}	1.08×10^{-5}	6.17×10^{-4}	1.30×10^{-5}	89.7%
	250	98	1.42×10^{-3}	2.37×10^{-5}	1.57×10^{-3}	2.48×10^{-5}	90.4%
	290	98	1.42×10^{-3}	2.37×10^{-5}	1.57×10^{-3}	2.48×10^{-5}	90.4%
	350	132	1.93×10^{-3}	1.80×10^{-5}	2.13×10^{-3}	2.95×10^{-5}	90.8%
^{16}O	177	82	7.14×10^{-4}	1.77×10^{-5}	7.89×10^{-4}	1.45×10^{-5}	90.5%
	297	96	1.81×10^{-3}	2.09×10^{-5}	2.00×10^{-3}	1.84×10^{-5}	90.5%
	345	120	2.16×10^{-3}	2.27×10^{-5}	2.37×10^{-3}	2.33×10^{-5}	90.9%
	418	134	2.48×10^{-3}	2.43×10^{-5}	2.72×10^{-3}	2.79×10^{-5}	91.2%

[0207] 同样,所有三种离子种类的每个模拟能量,在颅骨体模内部定义的两个50mm×50mm×50mm靶标体积内,估计的热中子注量通过布拉格峰(表VI)和最大中子通量点(表VII)从经轴平面的中心到角的变化再次小于11%。

[0208] 表VI:在250mm立方颅骨体模中通过布拉格峰的50mm正方形经轴平面的外围和中心处的中子注量(中子/cm^2/初级粒子)

[0209]

初级粒子	能 量 (MeV)	d_{BP} (mm)	通量，角	SD	通量，中心	SD	角/中心
质子	73	34	2.20×10^{-5}	7.40×10^{-7}	2.52×10^{-5}	1.12×10^{-6}	87.3%
	132	114	7.00×10^{-5}	1.12×10^{-6}	7.71×10^{-5}	1.66×10^{-6}	90.8%
	153	150	7.49×10^{-5}	1.24×10^{-6}	8.41×10^{-5}	1.37×10^{-6}	89.1%
	182	206	6.57×10^{-5}	1.15×10^{-6}	7.28×10^{-5}	1.63×10^{-6}	90.2%
^{12}C	150	42	4.20×10^{-4}	1.04×10^{-5}	4.73×10^{-4}	1.21×10^{-5}	88.8%
	250	112	1.10×10^{-3}	1.44×10^{-5}	1.21×10^{-3}	1.65×10^{-5}	90.8%
	290	146	1.23×10^{-3}	2.32×10^{-5}	1.35×10^{-3}	2.19×10^{-5}	91.1%
	350	204	1.03×10^{-3}	1.70×10^{-5}	1.13×10^{-3}	2.00×10^{-5}	90.8%
^{16}O	177	42	5.40×10^{-4}	1.22×10^{-5}	6.06×10^{-4}	1.45×10^{-5}	89.1%
	297	112	1.42×10^{-3}	2.16×10^{-5}	1.57×10^{-3}	1.72×10^{-5}	90.6%
	345	146	1.58×10^{-3}	1.97×10^{-5}	1.75×10^{-3}	2.07×10^{-5}	90.8%
	418	202	1.36×10^{-3}	1.65×10^{-5}	1.50×10^{-3}	1.76×10^{-5}	90.5%

[0210] 表VII:在250mm立方颅骨体模中,通过最大峰值中子注量平面的50mm正方形经轴平面的外围和中心处的中子注量(中子/cm^2/初级粒子)

[0211]

初级粒子	能 量 (MeV)	d_{MF} (mm)	通量,角	SD	通量,中心	SD	角/中心
质子	73	48	2.32×10^{-5}	6.67×10^{-7}	2.63×10^{-5}	6.32×10^{-7}	88.2%
	132	72	8.00×10^{-5}	1.25×10^{-6}	9.00×10^{-5}	1.64×10^{-6}	88.9%
	153	86	9.87×10^{-5}	1.87×10^{-6}	1.10×10^{-4}	1.14×10^{-6}	89.5%
	182	116	1.16×10^{-4}	1.78×10^{-6}	1.29×10^{-4}	1.50×10^{-6}	90.2%
^{12}C	150	62	$4.63 \times$	$1.16 \times$	$5.16 \times$	$1.06 \times$	89.7%

[0212]

			10^{-4}	10^{-5}	10^{-4}	10^{-5}	
	250	94	1.11×10^{-3}	1.45×10^{-5}	1.24×10^{-3}	1.77×10^{-5}	89.8%
	290	104	1.30×10^{-3}	1.77×10^{-5}	1.45×10^{-3}	2.08×10^{-5}	90.0%
	350	126	1.48×10^{-3}	2.23×10^{-5}	1.63×10^{-3}	2.09×10^{-5}	90.3%
^{16}O	177	76	6.00×10^{-4}	9.72×10^{-6}	6.65×10^{-4}	1.29×10^{-5}	90.3%
	297	96	1.43×10^{-3}	2.01×10^{-5}	1.58×10^{-3}	2.34×10^{-5}	90.8%
	345	116	1.67×10^{-3}	2.15×10^{-5}	1.85×10^{-3}	1.87×10^{-5}	90.4%
	418	136	1.87×10^{-3}	1.98×10^{-5}	2.06×10^{-3}	2.82×10^{-5}	90.8%

[0213] 热中子注量相对于沿着射束轴深度的梯度取决于射束能量,并且随着初级粒子能量增加,在布拉格峰附近增加。而且,随着初级粒子能量的增加,最大热中子注量平面与布拉格峰之间的距离也增加。因此,对于典型的治疗计划,该计划将包括一定范围的射束能量(并且因此Z的深度)以及水平和垂直步进(在XY平面内),总热中子注量将积分以在治疗体积中产生近乎均匀的中子场。

[0214] 对于先前文献中报道的组织硼浓度,每单位吸收的物理剂量的中子注量使得典型的治疗计划的递送将使靶标体积中的质子射束的总生物学有效剂量提高约20-40%,碳和氧离子射束的总生物学有效剂量约提高6-12%。

[0215] 表VIII:用四种浓度的含^{10}B的BPA获得的两个靶标体积的估计生物剂量增加百分比(Gy-Eq)

[0216]

离子	^{10}B 浓度 (PPM)	治疗体积深度处的增加%	
		100–150 mm	140–190 mm
P	30	5.22	7.32
	67	11.65	16.36
	123	21.39	30.02
	174	30.25	42.48
^{12}C	30	1.49	2.03
	67	3.32	4.54
	123	6.10	8.33
	174	8.62	11.79
^{16}O	30	1.20	1.67
	67	2.69	3.74

[0217]

	123	4.93	6.87
	174	6.98	9.72

[0218] 对于每个报道的硼浓度,假设正常脑组织的CBE因子为1.3[33、34],则可以使用肿瘤与正常组织的比率估计邻近正常组织中的额外剂量。对于最高硼浓度(174ppm)和最低肿瘤浓度:健康组织硼浓度比,向治疗体积递送的100Gy-Eq的质子射束剂量,由于存在硼,将对周围组织诱导4.8Gy-Eq的最大附加剂量(42.48Gy-Eq的对治疗体积的剂量增加)。对于11.79Gy-Eq和9.72Gy-Eq的剂量增加,^{12}C和^{16}O的相应值为1.3Gy-Eq和1.1Gy-Eq。为了进行比较,多形性胶质母细胞瘤的BNCT治疗计划通常以2-3份向正常脑组织递送8-14Gy-Eq的峰值剂量[33]。

[0219] 最近的文献建议经由超分割(仅1-2份)递送重离子放射治疗[6、35-37]。从实践的角度来看,这使得对治疗过程增加含硼药物输注步骤对患者的额外负担最小,因为它可能只需要进行一次或两次。

[0220] 最近已经观察到,广泛采用硼中子捕获治疗的主要障碍是合适的超热中子源的可获得性,而不是像以前的情况那样,合适的用于硼递送的药剂的可获得性[38]。本发明的实施方式具有在任何质子或重离子治疗设施处提供新的热中子源的潜力,该设施便利地位于患者自己身体内部的治疗点。随着具有更高的肿瘤特异性和潜在可达到的组织浓度的新型含硼和钆药物以及递送方法开发的进一步发展的前景,可以预见,将来有可能实现甚至更大的剂量增加。

[0221] 实施例2

[0222] 在进一步的实施例中,进行了一组相似的模拟。显著性被任意定义为由于施用无毒中子俘获剂丸剂(bolus)而导致肿瘤内光子当量剂量平均增加10%(虽然设想本实施方法的方法可与任何期望的剂量增加因子一起使用)。为此,对于简单的模拟治疗性质子/重离子治疗计划,确定提供有效光子当量剂量增加10%所需的中子捕获剂浓度,并将其与文献中报道的浓度进行比较。

[0223] 第一步是评估笔形射束辐照靶标体积内某个点所产生的中子注量。在均质PMMA靶标中,使用四种不同的能量对质子射束和^{12}C射束的这种笔形射束进行了一组模拟。记录每个模拟的剂量和中子注量分布;通过在这些能量下获得的分布之间进行插值,也可以估计这些能量之间的能量处相应分布。然后实施了一个简单的治疗计划,其中笔形射束以一系列不同的能量步进跨过治疗体积内的一系列点。然后,对每种能量下的初级粒子注量进行加权,使得通过离子射束将近似平的生物学有效剂量(BED)递送至限定的治疗体积;评估了两个50mm立方体积,其中一个以125mm的深度为中心,第二个以165mm的深度为中心。然后基于初级粒子注量权重估计中子注量分布,并在每种情况下对整个治疗体积求和。基于通过该过程获得的中子注量估计值,估计出每单位^{10}B-BPA浓度的每单位初级质子/重离子剂量的额外中子捕获剂量,使得可以确定剂量增加10%所需的浓度。

[0224] A.笔形射束模拟

[0225] 图10是在该实施例中用于笔形射束热中子注量估计的模拟配置的视图。再次采用相同数量的入射质子和^{12}C离子,同时在表I中再次列出模拟中使用的强子物理模型,并且在表II中列出了质子和^{12}C离子的全部射束能量集以及每个体模中的布拉格峰的相应位置。

[0226] 获得每种射束类型和能量的笔形射束物理剂量和中子注量分布(参见表II),并按

初级粒子进行归一化。为了估计未模拟的射束能量的剂量和中子注量分布(由于对所有中间能量进行模拟的大量计算成本),进行了插值程序。首先,经由从在四个模拟能量中的每个能量处获得的剂量分布测量的位置之间的二阶多项式插值,估计每个中间能量的布拉格峰的预期位置。接着,对除最高能量模拟之外的所有剂量和中子注量分布进行平移(translate),使得它们的布拉格峰与最高能量模拟的峰对准,并对中间能量进行剂量和中子注量分布的3D空间插值。最后,将插值的3D剂量和中子注量分布平移回每种能量的布拉格峰的先前估计位置。结果是质子和^{12}C射束的每初级粒子的估计物理剂量分布和热中子注量分布库,对于以1MeV/u步长的能量,质子在73-182MeV/u范围内,并且^{12}C在150-350MeV/u范围内。虽然该方法只是一个近似法,但是如果需要,可以通过在感兴趣范围内的附加能量下进行模拟来提高其精度。

[0227] 然后将笔形射束沉积的物理剂量分布库转换为生物剂量;对于质子,相对生物学有效性因子被假定为1.1,而对于^{12}C,在布拉格峰处,其被假定为3.0,在入口平台和堆积区域(定义为沉积剂量小于最大值的60%的区域)为1.5,并且在中间区域中这些值之间进行线性插值。然后将生物剂量分布用于针对每种射束类型对于两个靶标体积开发简单的治疗计划。在第k个能量(k∈[1...K])处的居中笔形射束的这些三维剂量分布表示为$BED_{ctr,k}$。相应的中子通量表示为$\varphi_{ctr,k}$。

[0228] B.估计的中子捕获剂量增强

[0229] 由于该实施例涉及确定该实施方式的可行性,而不是与评估特定的治疗计划,因此为PMMA靶标开发了一组简单的通用治疗计划,以便估计实现光子当量生物剂量增加10%所需的中子俘获剂浓度的量级。对于每种能量,BED和中子注量图(经由前面介绍的插值方法计算)步进跨过对应于每种能量处的布拉格峰深度的治疗体积的横向(xy)平面,直至达到对于k个能量中的每一个总共R×C个位置:

[0230] $$\boldsymbol{BED_k = \frac{1}{RC}\sum_{r=1}^{R}\sum_{c=1}^{C}\{BED_{ctr,k}(r,c)\}}$$

[0231] $$\boldsymbol{\phi_k = \frac{1}{RC}\sum_{r=1}^{R}\sum_{c=1}^{C}\{\phi_{ctr,k}(r,c)\}}$$

[0232] 其中$BED_{ctr,k}(r,c)$是$BED_{ctr,k}$横向平移,使得布拉格峰的中心位于平面中的行和列(r,c)处,而$\varphi_k(r,c)$是对应的中子注量。如果期望的光子当量剂量为D,则目标是通过确定最近似平剂量的每个能量k处所需的初级粒子数N_k来实现可能在治疗体积内该剂量的最均匀近似。这通过使用比如Levenberg-Marquardt优化等的优化技术解以下方程获得:

[0233] $$\boldsymbol{\underset{N_k}{\operatorname{argmin}}\left\|\left(\sum_{k=1}^{K}N_k BED_k\right)-D\right\|^2,}$$

[0234] 但要受N_k必须为正的约束。然后,可以将每种能量处所需的初级粒子总数乘以中子产生/每种能量的初级粒子的对应图,以得出整个体模中总中子注量f的图(在治疗体积的内部和外部):

[0235] $$\boldsymbol{\phi = \sum_{k=1}^{K}N_k\phi_k.}$$

[0236] 使用以下关系式估计由中子捕获剂的存在所产生的生物剂量增加(在BNCT文献中通常称为硼剂量):

[0237] $D_B = \varphi \sigma_{NCA} N_{NCA} \times CBE$

[0238] 其中σ_{NCA}是注量-比释动能转换因子(对于^{10}B,大约为$8:66\times10^{-14}$,对于^{157}Gd,大约为$9:27\times10^{-15}$),NNCA是中子捕获剂的浓度,以百万份的份数为单位,并且对于^{10}B-BPA,化合物生物学有效性CBE=3.8,对于DOTA 157-钆三苯基鏻盐复合物,CBE=40(基于使用相同试剂的光子激活治疗领域的研究结果,并校正了预期的俄歇电子产生)。

[0239] 对于该实施例,对于每种能量下的50mm正方形治疗平面,靶标剂量设置为D=1GyE,R=C=11,行和列之间的步长设置为5mm(即,与射束的FWHM相同)。选择一定范围的能量,以在第一个治疗体积的100mm至150mm深度和第二个治疗体积的140mm至190mm的深度之间延伸展开的布拉格峰(SOBP);能量以1MeV/u的步长递增。因此,每个治疗体积为50mm立方体积,其中离子射束递送的剂量为1GyE。

[0240] C.报道的中子捕获剂浓度

[0241] 表III和IX分别列出了所报告的硼和钆的临床和/或临床前组织浓度,以及肿瘤与健康组织中的浓度比。

[0242] 表IX.文献中报道的基于钆的中子捕获剂的浓度。通常文献中报道肿瘤:正常组织浓度比为至少70

[0243]

报道者	化合物	靶标	浓度(PPM)
De Stasio 等, 2001 [40]	Gd-DOTA	GBM (体外)	140 (1 h)
Le 等, 2006 [41]	Gd-DTPA 包封的脂质体	TC-1 (小鼠肺内皮, 体内)	159

[0244]

Peters 等, 2015 [42]	Gd-DOTAP 脂质体	F98 & LN229 (胶质瘤, 体外)	768
Ichikawa 等, 2014 [43]	Gd-DTPA; 壳聚糖纳米粒子	B16F10 (小鼠黑色素瘤, 体内)	1500
Tokumitsu 等, 2000 [44]	Gd-DTPA; 壳聚糖纳米粒子	B16F10 (小鼠黑色素瘤, 体内)	1800
Morrison 等, 2014 [45]	Gd^{III}-三芳基鏻盐	T98G (胶质母细胞瘤, 体外)	3000

[0245] D.结果

[0246] 治疗计划和中子注量分布

[0247] 针对质子和碳离子射束二者的每个靶标体积准备了治疗计划。计算在靶标体积上达到1GyE的平均生物剂量所需的每种能量下的初级粒子总数,并计算3D剂量分布。在图11A至11D中显示了用碳离子辐照较浅的治疗体积(在100mm至150mm范围内的深度)的情况。

[0248] 通过为每个计划确定的初级粒子数来缩放与治疗计划中的每个能量相对应的每

初级粒子的中子分布,并对所有能量求和。在图12A至12F中显示了所得的中子注量分布的实例(显示为最大值的百分比)。

[0249] 表X中列出了在治疗体积内获得的最大、平均和最小中子注量。

[0250] 表X.假设靶标体积平均质子或重离子生物剂量为1GyE,针对每个靶标体积和治疗计划获得的中子注量

[0251]

靶标深度 (mm)	初级离子	每 GyE 初级剂量的中子注量 ($n/cm^2/GyE$)		
		最小值	平均值	最大值
100–150	质子	5.96×10^8	7.79×10^8	9.06×10^8
	^{12}C	2.86×10^8	3.34×10^8	3.60×10^8
140–190	质子	6.26×10^8	8.82×10^8	1.09×10^9
	^{12}C	3.17×10^8	4.08×10^8	4.68×10^8

[0252] 表XI.获得生物学有效剂量增加10%所需的基于^{10}B的中子捕获剂浓度

[0253]

靶标深度 (mm)	初级粒子	^{10}B 中子捕获剂浓度 (ppm)			
		BPA (脑) [46] RBE = 3.8	BSH (脑) [47] RBE = 1.2	BPA (肝脏) [26] RBE = 9.94	BSH (肝脏) [26] RBE = 4.22
100–150	质子	390	1240	149	351
	^{12}C	910	2880	348	820
140–190	质子	345	1090	132	310

[0254]

	^{12}C	744	2360	285	670

[0255] 表XII获得生物学有效剂量增加10%所需的^{157}Gd浓度,其估计值基于已公开的非特异性多俄歇电子发射核的RBE;最右边的列基于蒙特卡洛模拟结果

[0256]

靶标深度 (mm)	初级粒子	^{157}Gd 中子捕获剂浓度 (ppm)				
		细胞[48] RBE = 5	DNA [48] RBE = 20	DNA [49] RBE = 10	MC:DNA [50] RBE = 12.5	MC:细胞 [50] RBE = 1.5
100–150	质子	2790	697	1400	1110	9300
	^{12}C	6510	1630	3260	2580	21700
140–190	质子	2460	616	1230	978	8220
	^{12}C	5330	1330	2660	2110	17800

[0257] 应当指出,表XI和XII的结果优于并取代了实施例1的结果(参见表VIII)。实施例2中实施的特别治疗计划在计算每个离散射束能量的权重因子时适当考虑了入口剂量。因此,与实施例1相比,由于热中子的碎片化和内部生成而对中子注量的后续估计更准确地表示了在临床治疗计划中将看到的结果。

[0258] 所需的NCA浓度

[0259] 表XI和XII分别列出了实现生物学有效剂量增加10%所需的^{10}B和^{157}Gd的肿瘤浓

度。每种试剂的CBE基于每个列出的支持出版物中估计的值。

[0260] 基于这些估计的肿瘤浓度,在表XIII列出了报道的肿瘤:正常组织浓度比和正常组织CBE、正常组织生物学有效剂量的最大百分比增加。

[0261] 表XIII.对于肿瘤中的生物学有效剂量增加10%,递送至正常组织的生物剂量的最大百分比增加

[0262]

正常组织生物剂量的最大增加 (%)				
BPA(脑) [46]	BSH (脑) [47]	BPA(肝 脏) [26]	BSH (肝脏) [26]	^{157}Gd (全部)
0.68	2.60	1.50	7.40	0.14

[0263] 大脑中BPA和BPA的肿瘤:健康的^{10}B浓度比基于Barth等[14]和Koganei等[32]分别报道的值;对于BSH,该值如Suzuki等[26]所报道。虽然文献中报道了更高的比率,但假设肿瘤:健康的^{157}Gd的比率为70:1。由于对于基于^{157}Gd的试剂,正常组织CBE尚不为人所知,因此在此假定其与肿瘤具有相同的值(最坏情况的假定)。

[0264] E.讨论

[0265] 通过检查表XI和XII中列出的每种NCA的肿瘤浓度,可以得出几个结论。首先,实现肝脏中生物学有效剂量增加10%所需的NCA浓度大大低于BPA和BSH在脑中所需的浓度,由于Suzuki等[26]报道的高CBE和良好的肿瘤/正常组织对比的组合,BPA显得特别有希望。另一方面,在文献中已经报道了BSH的浓度,这将使剂量增加接近10%——例如Suzuki等[39]报道了BSH加上两种不同的栓塞剂的高达200和234ppm,这将使肝脏中约6.4-7.5%的剂量增加。

[0266] 这种情况对大脑有些不利;实现质子治疗期间脑中的生物学有效剂量增加10%所需的^{10}B-BPA浓度应比迄今为止文献中报道的最高浓度高约三倍,而碳离子治疗所需的浓度甚至更大。

[0267] 相反,文献中报道的最高BPA浓度为125ppm,质子治疗的剂量增加大约3.2-3.6%,而对于碳,其约为一半。这些结果不排除根据该实施方式将硼中子捕获剂用于脑中的治疗,但是表明需要进一步开发基于硼的NCA。

[0268] 令人着迷的是,文献中报道了胰腺中BPA的强摄取,胰腺是众所周知难以治疗的器官。虽然似乎很少有关于专门应用于胰腺的BNCT的研究(特别是关于肿瘤与正常NCA浓度比和CBE的研究),但对于本实施方式,其似乎是一个很好的候选物。

[0269] 几种有希望的新型的基于^{10}B的NCA仍在开发中[30]。BSH作为BNCT中的NCA一直有些令人失望,主要是因为它不能直接穿透细胞膜。然而,已经提出了几种BSH衍生的化合物,它们最多将8种BSH化合物的实例与肽链结合在一起,这些肽链能够穿透膜并在细胞内递送高浓度的硼。据报道,这些化合物的硼浓度超过5000ppm[51]。最近的其他有希望的研究已经研究了使用氮化硼纳米管作为BNCT中的NCA的用途,这也可能将非常高的^{10}B浓度递送到肿瘤[52]。

[0270] 对于^{157}Gd,情况更加复杂。其值高度依赖于^{157}Gd原子如何分布;当它们静电附连在DNA上或浓缩在细胞核中时,所需的浓度完全在文献报道的范围内;即使当钆存在于细胞质中或细胞膜外部时,也是如此。目前正在开发的几种钆化合物似乎具有用于高度选择性的

肿瘤摄取的许多非常有希望的性质,尤其是细胞核和线粒体的高摄取,在这里对中子捕获治疗最有效。重要的是,许多最近开发的基于钆的化合物似乎提供了非常高的肿瘤:正常组织浓度比。

[0271] 将本研究中获得的所需肿瘤浓度与先前公布的硼(肝脏中高达231ppm[26])和钆(体外高达3000ppm[45])的值进行比较,表明对于一些试剂和一些靶标组织,实现生物学有效剂量至少增加10%(或等效地,减少外部辐射剂量,从而减少正常组织并发症的可能性)应该是可行的。

[0272] 另外,还有进一步增加重离子治疗的中子产率的可能性。由于通常将靶标体积内的中子产生视为令人讨厌的事情,而不是中心目标,因此,几乎没有旨在确定特定初级种类的研究,这些特定初级种类将导致人体组织靶标中更高的热中子产生率。我们假设,相对富中子的初级离子种类(比如,氘或氦)可以提高热中子产率,因此经由热中子捕获比利用质子或碳离子可能的可以提供更大的剂量增加。目前,这是一个需要进一步调查的主题,其结果将在进一步的工作中报道。

[0273] 关于由于实施该实施方式而导致的引入到健康组织的额外剂量,表XIII显示,对于大多数所提出的NCA,与递送至肿瘤的剂量增加相比,增加的剂量非常小(由于0.3的相对较低的肿瘤:正常组织的对比度,最坏的情况是肝脏中的BSH)。对于肿瘤的70GyE初级离子剂量(通常以若干份递送),如果BPA浓度足以经由NCEPT提供额外的7Gy肿瘤剂量,则最大额外正常组织剂量(在治疗体积的边缘处)在大脑中为0.47GyE,在肝脏中为1.1GyE(在大脑和肝脏中BSH分别获得1.8GyE和5.2GyE)。为了比较,多形性胶质母细胞瘤的BNCT治疗计划通常会以2-3份将8-14GyE的峰值剂量递送到正常脑组织[33]。

[0274] 该实施方式的一个可能的限制是需要分开治疗剂量的递送,这或者将需要使用长驻留时间的NCA,或者需要重复输注NCA。然而,最新文献建议经由超分割技术(仅1-2份)进行重离子放射治疗的递送[6、35-37]。从实践的角度来看,这使得对治疗过程增加含硼药物输注步骤对患者的额外负担最小,因为它可能只需要进行一次或两次。

[0275] 作为对该实施方式实用性的最终观察:中子捕获治疗被广泛采用的主要障碍是合适的超热中子源的有限可获得性,而不是合适的NCA的可获得性[38]。这种途径有可能在任何质子或重离子治疗设施中提供新的热中子源,这些设施可方便地位于患者自己身体内部的治疗点。随着新NCA的开发的进一步进展的前景,具有更高的肿瘤特异性和可达到的非常高的肿瘤浓度,并可能与超声或其他摄取增强方法结合,将来有可能实现更大的剂量增强。

[0276] F.结论

[0277] 这个实施例表明,由质子和碳离子治疗所产生的热中子注量分布主要起源于布拉格峰的附近(即,从治疗体积的内部的点),其中随着在各个方向上距布拉格峰距离的增加,中子注量下降。实际的治疗计划所产生的注量分布足以使先前文献中报道的数量级的实际NCA浓度显著增加约10%。在正常组织中产生的剂量增加相当适度,并且据信不太可能对患者造成额外伤害。

[0278] 实施例3

[0279] 前述实施方式的途径是实验测试。在日本的HIMAC设施上进行了一系列概念验证实验,以量化可在体外实现的生物剂量的有效增加。在存在和不存在实际浓度的中子捕获剂的情况下,在碳和氦离子射束中辐照粘附在T25细胞培养瓶内表面的培养的T98-G癌细

胞。

[0280] 从国家生物医学创新、健康与营养研究所,JCRB细胞库购买了T98G(JCRB9041,人多形胶质母细胞瘤)细胞系的三个冷冻小瓶,并在整个实验中使用。

[0281] 在实验开始之前,将细胞复苏并传代两次,然后用5mL完全生长培养基(DMEM+10%FBS)接种160个T25烧瓶。将烧瓶在5±1% CO_2的气氛中在37±1℃下温育。

[0282] 实验利用了^{12}C和^{4}He射束,并具有60mm的展开的布拉格峰(SOBP60)光谱,和大约1Gy/min的剂量率。在存在或不存在两种中子捕获剂——富集^{10}B的4-硼酸-L-苯丙氨酸(^{10}B-BPA)和2,2',2"--(10-(4-(((三苯基磷烯基)甲基)苄基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7-三基)三乙酸钆(III)三氟乙酸盐(157Gd-DOTA-TPP盐复合物)的情况下,在培养的T98-G人胶质母细胞瘤细胞中,细胞活力测量为离子射束剂量的函数。

[0283] 一组300×300×10mm^3的PMMA平板与容纳两个烧瓶的PMMA容器一起使用。利用这种布置,将含有细胞培养物的烧瓶放置在与入射射束垂直的平面内的立方300×300×300mm^3 PMMA体模内部,深度对应于SOBP60的中点,如图13所示意性图解的。为了说明的目的,将经由实施例2中的蒙特卡罗模拟预测的中子注量叠加在该图上。离子射束是尺寸为100×100mm^2(宽×高)的^{12}C和^{4}He射束,且SOBP60能谱分别具有290MeV/u和150MeV/u的平均能量(对应于在PMMA中大约8至14cm的SOBP深度范围)。

[0284] 体外测量

[0285] 辐照运动(irradiation campaign)在HIMAC生物射束线处连续四个夜晚进行(碳离子射束辐照在第一个和第三个夜晚进行,而氦离子射束辐照在第二个和第四个夜晚进行)。在每个夜晚期间辐照40个烧瓶,融合度为80%至90%(对应于每个烧瓶约3.75×10^5个细胞)。在每次辐照前二十四小时,将10个烧瓶与500μM的^{10}B-BPA一起温育,而第二组10个烧瓶与500μM的^{157}Gd-DOTA-TPP盐复合物一起温育。剩余的20个烧瓶用作对照。

[0286] 在辐照的夜晚,校准射束的剂量率和剂量深度沉积,并用电离室测量布拉格峰中心(对应于细胞位置)的剂量率。就在辐照之前,在烧瓶中填充完全DMEM培养基(每个烧瓶约30mL)。成对辐照烧瓶,其中将含有中子捕获剂的烧瓶一起辐照,然后对相应的对照烧瓶(不含中子捕获剂)进行辐照。每个离子射束使用十种不同的剂量值:对于氦,分别为0、0.9、1.8、2.3、2.7、3.2、3.6、4.1、4.6和7.3Gy,并且对于碳,分别为0、0.6、1.3、1.6、1.9、2.2、2.5、2.8、3.1和5Gy。

[0287] 辐照后,从辐照的烧瓶中无菌除去培养基。用5mL的DPBS洗涤细胞,将其移出并丢弃。然后将细胞用胰蛋白酶消化,从烧瓶中分离出来,并重悬于完全生长培养基中。记录细胞计数和活力。

[0288] 每晚填充16个96孔板,每个孔含有大约375个细胞,每组三个孔对应一个烧瓶。一组八个96孔板含有与中子捕获化合物一起温育的全部辐照细胞集(如表XIV所显示),而第二组8个孔板含有无任何中子捕获剂的辐照细胞(表XV)。

[0289] 表XIV.含有中子捕获剂的烧瓶的孔板布局。标记为'a'的孔对应于在基于硼的中子捕获剂存在下温育和辐照的细胞,而标记为'b'的那些孔表示用基于钆的试剂类似处理的那些细胞。

[0290]

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
a	a1	a1	a1	a9	a9	a9	b7	b7	b7			
b	a2	a2	a2	a10	a10	a10	b8	b8	b8			
c	a3	a3	a3	b1	b1	b1	b9	b9	b9			
d	a4	a4	a4	b2	b2	b2	b10	b10	b10			

[0291]

e	a5	a5	a5	b3	b3	b3	mem	mem	mem			
f	a6	a6	a6	b4	b4	b4	bl	bl	bl			
g	a7	a7	a7	b5	b5	b5	bl	bl	bl			
h	a8	a8	a8	b6	b6	b6	bl	bl	bl			

[0292] 表XV.对照(未处理的)烧瓶的孔板布局。标记为‘c’的孔对应于在与表XIV中的‘a’烧瓶相同的位置中辐照的烧瓶;标记为‘d’的孔类似地对应于与表XIV中‘b’烧瓶相同的位置中辐照的烧瓶。

[0293]

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
a	c1	c1	c1	c9	c9	c9	d7	d7	d7			
b	c2	c2	c2	c10	c10	c10	d8	d8	d8			
c	c3	c3	c3	d1	d1	d1	d9	d9	d9			
d	c4	c4	c4	d2	d2	d2	d10	d10	d10			
e	c5	c5	c5	d3	d3	d3	mem	mem	mem			
f	c6	c6	c6	d4	d4	d4	bl	bl	bl			
g	c7	c7	c7	d5	d5	d5	bl	bl	bl			
h	c8	c8	c8	d6	d6	d6	bl	bl	bl			

[0294] 响应评估

[0295] 使用Resazurin(alamarBlue)(一种确立的高通量细胞活力测定方法)评估细胞培养物对在SOBP60内部中点处以10个剂量值(即0至5Gy)辐照的碳和氦射束的剂量响应,首先辐照后大约18小时,然后每24小时持续7个连续夜晚。然后,通过使用自动读板器测量每个孔的荧光信号(与细胞数成正比),对每孔的细胞数进行定量,并针对来自含有空白培养基的孔的信号进行归一化。

[0296] 图14是用碳离子射束进行3Gy辐照后1周(168小时)内T98G细胞增殖(两个烧瓶)的图。图15是,用^{10}B-BPA(黑色)和^{157}Gd-DOTA-TPP(灰色)温育的在碳离子射束进行3Gy辐照后在1周(168小时)内T98G细胞增殖(两个烧瓶)的图。图16是用氦离子射束进行3Gy辐照后1周(168小时)内T98G细胞增殖(两个烧瓶)的图,而图17是用^{10}B-BPA(黑色)和^{157}Gd-DOTA-TPP(灰色)温育的在碳离子射束进行3Gy辐照后1周(168小时)内T98G细胞增殖的图。

[0297] 图18A至图18D是用所有9个剂量值(即,0至5Gy)的碳射束辐照的细胞的细胞增殖(细胞存活数量的增长)对辐照后的时间(小时)——上至辐照后最大7天(168小时)——的图。

[0298] 图18A对应于含有在辐射前与^{10}B中子捕获化合物一起温育的细胞的烧瓶,而图18B对应于在不存在该中子捕获化合物的情况下以相同剂量值(0至5Gy)辐照的烧瓶。图18C对应于含有在辐射前与^{157}Gd中子捕获化合物一起温育的细胞的烧瓶,而图18D对应于在不存在该中子捕获化合物的情况下以相同剂量值(0至5Gy)辐照的烧瓶。在用碳射束辐照之前,与中子捕获化合物一起温育的那些烧瓶中,细胞增殖显著降低。

[0299] 图19A到19D是用所有9个剂量值(即,0至5Gy)的氦射束辐照的细胞的细胞增殖(细胞存活数量的增长)对辐照后的时间(小时)——上至辐照后最大7天(168小时)——的图。

[0300] 图19A对应于含有在辐射前与^{10}B中子捕获化合物一起温育的细胞的烧瓶,而图19B对应于在不存在该中子捕获化合物的情况下以相同剂量值(0至5Gy)辐照的烧瓶。图19C对应于含有在辐照前与^{157}Gd中子捕获化合物一起温育的细胞的烧瓶,而图19D对应于在不存在该中子捕获化合物的情况下以相同剂量值(0至5Gy)辐照的烧瓶。在先前与中子捕获化合物一起温育并用氦射束辐照的那些烧瓶中,细胞增殖显著降低。

[0301] 图20A至20D分别呈现了与图19A至19D相同的数据(对应于用氦射束辐照的细胞),但用生长模型拟合。这些图示出了辐照后7天(即168小时)内的细胞增殖(细胞存活数量的增长)。

[0302] 总之,该分析显示通过引入中子捕获剂(^{10}B-BPA和^{157}Gd-DOTA-TPP盐复合物)实现的清晰而实质性的放射增敏作用。所有剂量值对于对照细胞培养物(在不存在中子捕获剂的情况下)的影响是最小的。然而,用^{10}B和^{157}Gd化合物处理的细胞显示出增殖速率降低了4到5倍。这些结果在含肿瘤的动物以及随后的人类患者中的复制预期在由初级粒子射束递送的剂量的份数下实现有效的肿瘤控制。预期这将导致正常组织并发症的减少以及辐射对关键器官的不良副作用。

[0303] 这些结果进一步支持了关于NCPET影响的另外的假设:其靶向邻近或接近靶标体积的病变的能力。在临床粒子治疗中,邻近和接近靶标体积的组织接收剂量的40%至60%(后者对应于器官在射束路径中)。以上结果表明,只部分这种初级射束,加上中子捕获剂,可影响细胞活力。使用具有高选择性的中子捕获剂,可以设想,精确的致死剂量可以在细胞水平上靶向恶性病变。

[0304] 参考文献

[0305] [1]L.Murray,A.Henry,P.Hoskin,F.Siebert,and J.Venselaar,“Second primary cancers after radiation for prostate cancer:A systematic review of the clinical data and impact of treatment technique,”Radiother Oncol 110,213-228(2014).

[0306] [2]A.Gomez-Iturriaga,J.Cacicedo,A.Navarro,et al.,“Incidence of pain flare following palliative radiotherapy for symptomatic bone metastases:multicenter prospective observational study,”BMC Palliat Care 14,48(2015).

[0307] [3]T.Grantzau and J.Overgaard,“Risk of second non-breast cancer after radiotherapy for breast cancer:a systematic review and meta-analysis of 762,468patients,”Radiother Oncol 114,56-65(2015).

[0308] [4]S.Arcangeli,T.Zilli,B.D.Bari,and F.Alongi,“Hit the primary:A paradigm shift in the treatment of metastatic prostate cancer?”Crit Rev Oncol Hematol 97,231-237(2016).

[0309] [5]P.Blanchard,A.J.Wong,G.B.Gunn,et al.,“Toward a model-based patient selection strategy for proton therapy:External validation of photon-derived normal tissue complication probability models in a head and neck proton therapy cohort,”Radiother Oncol 121,381-386(2016).

[0310] [6]M.Durante,R.Orecchia,and J.S.Loeffler,“Charged-particle therapy in cancer:clinical uses and future perspectives,”Nat Rev Clin Oncol(2017),10.1038/nrclinonc.2017.30.

[0311] [7]S.L.Liauw,P.P.Connell,and R.R.Weichselbaum,“New paradigms and future challenges in radiation oncology:an update of biological targets and technology,”Sci Transl Med 5,173sr2(2013).

[0312] [8]A.Wambersie,T.Auberger,R.A.Gahbauer,D.T.Jones,and R.Potter,“A challenge for high-precision radiation therapy:the case for hadrons,”Strahlenther Onkol 175 Suppl 2,122-128(1999).

[0313] [9]M.Durante and H.Paganetti,“Nuclear physics in particle therapy:a review,”Rep Prog Phys 79,096702(2016).

[0314] [10]G.Battistoni,I.Mattei,and S.Muraro,“Nuclear physics and particle therapy,”Adv Phys X 1,661-686(2016).

[0315] [11]C.Zeitlin and C.L.Tessa,“The Role of Nuclear Fragmentation in Particle Therapy and Space Radiation Protection,”Front Oncol 6,65(2016).

[0316] [12]S.H.Park and O.J.Kang,“Basics of particle therapy I:physics,”Radiat Oncol J 29,135-146(2011).

[0317] [13]R.Barth,J.A.Coderre,M.G.H.Vicente,and T.H.Blue,“Boron neutron capture therapy of cancer:Current status and future prospects,”Clin Cancer Res 11,3987-4002(2005).

[0318] [14]R.F.Barth,M.G.H.Vicente,O.K.Harling,et al.,“Current status of boron neutron capture therapy of high grade gliomas and recurrent head and neck cancer,”Radiat Oncol 7,146(2012).

[0319] [15]G.L.Locher,“Biological effects and therapeutic possibilities of neutrons,”Am J Roentgenol Radi 36,1-13(1936).

[0320] [16]J.A.Coderre and G.M.Morris,“The radiation biology of boron neutron capture therapy,”Radiat.Res.151,1-18(1999).

[0321] [17]A.J.Coderre,J.C.Turcotte,K.J.Riley,P.J.Binns,O.K.Harling,and W.S.Kiger,“Boron neutron capture therapy:cellular targeting of high linear energy transfer radiation,”Technol.Cancer Res.Treat.2,355-375(2003).

[0322] [18]E.González and G.Hernández,“An accelerator-based boron neutron capture therapy(bnct)facility based on the 7li(p,n)7be,”Nucl Instrum Meth A(2016),http://dx.doi.org/10.1016/j.nima.2016.11.059.

[0323] [19]D.Kasatov,A.Koshkarev,A.Kuznetsov,et al.,“The accelerator neutron source for boron neutron capture therapy,”Journal of Physics:Conference Series 769,012064(2016).

[0324] [20]J.W.Hopewell,T.Gorlia,L.Pellettieri,V.Giusti,B.H-Stenstam,and K. Sköld,“Boron neutron capture therapy for newly diagnosed glioblastoma multiforme:an assessment of clinical potential,”Appl Radiat Isot 69,1737-1740

(2011).

[0325] [21]S.Miyatake,S.Kawabata,R.Hiramatsu,et al.,“Boron Neutron Capture Therapy for Malignant Brain Tumors,”Neurol.Med.Chir.(Tokyo)56,361-371(2016).

[0326] [22]IAEA,“Current status of neutron capture therapy,”TECDOC 1223 (International Atomic Energy Agency,2001).

[0327] [23]S.Agostinelli,J.Allison,K.Amako,et al.,“Geant4—a simulation toolkit,”Nucl Instrum Meth A 506,250-303(2003).

[0328] [24]J.Allison,K.Amako,J.Apostolakis,et al.,“Geant4 developments and applications,”IEEE T Nucl Sci 53,270-278(2006).

[0329] [25]“Geant4 material database,”Online:https://geant4.web.cern.ch/geant4/workAreaUserDocKA/Backup/Docbook_UsersGuides_beta/ForApplicationDeveloper/html/apas08.html(2016).

[0330] [26]M.Suzuki,Y.Sakurai,S.Masunaga,et al.,“The effects of boron neutron capture therapy on liver tumors and normal hepatocytes in mice,”Jpn J Clin Oncol 91,1058-1064(2000).

[0331] [27]M.Suzuki,Y.Sakurai,S.Masunaga,et al.,“A preliminary experimental study of boron neutron capture therapy for malignant tumors spreading in thoracic cavity,”Jpn J Clin Oncol 37,245-249(2007).

[0332] [28]IAEA,“Relative biological effectiveness in ion beam therapy,” TECDOC 461(International Atomic Energy Agency,2008).

[0333] [29]R.Zamenohof,J.Brenner,J.Yanch,et al.,“Treatment planning for neutron capture therapy of glioblastoma multiforme using an epithermal neutron beam from the Mitr-ii research reactor and monte carlo simulation,”in Progress in Neutron Capture Therapy in Cancer,edited by B.Allen,B.Harrington, and D.Moore(Springer US,1992)pp.173-179.

[0334] [30]M.J.Luderer,P.de la Puente,and A.K.Azab,“Advancements in Tumor Targeting Strategies for Boron Neutron Capture Therapy,”Pharm.Res.32,2824-2836(2015).DOI https://doi.org/10.1007/s11095-015-1718-y.

[0335] [31]R.D.Alkins,P.M.Brodersen,R.N.Sodhi,and K.Hynynen,“Enhancing drug delivery for boron neutron capture therapy of brain tumors with focused ultrasound,”Neuro-oncology 15,1225-1235(2013).

[0336] [32]H.Koganei,M.Ueno,S.Tachikawa,et al.,“Development of high boron content liposomes and their promising antitumor effect for neutron capture therapy of cancers,”Bioconjug Chem 24,124-132(2013).

[0337] [33]H.Joensuu,L.Kankaanranta,T.Seppälä,et al.,“Boron neutron capture therapy of brain tumors:clinical trials at the finnish facility using boronophenylalanine,”J Neurooncol 62,123-134(2003).

[0338] [34]A.Z.Diaz,“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 62,101-109(2003).

[0339] [35]T.Hong,J.Wo,B.Yeap,et al.,"Multi-Institutional Phase II Study of High-Dose Hypofractionated Proton Beam Therapy in Patients With Localized, Unresectable Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma,"J Clin Oncol 34,460-468(2016).

[0340] [36]C.Crane,"Hypofractionated ablative radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer,"J.Radiat.Res.57 Suppl 1,i53-i57(2016).

[0341] [37]A.Laine,A.Pompos,R.Timmerman,et al.,"The Role of Hypofractionated Radiation Therapy with Photons,Protons,and Heavy Ions for Treating Extracranial Lesions,"Front Oncol 5,302(2015).

[0342] [38]W.Sauerwein,"Neutron capture therapy,"(Springer,2012) Chap.Principles and Roots of Neutron Capture Therapy,pp.1-16.

[0343] [39]Suzuki,M.et al."Biodistribution of 10b in a rat liver tumor model following intra-arterial administration of sodium borocaptate(BSH)/degradable starch microspheres(DSM)emulsion,"Appl.Radiat.Isot.61,933-937(2004).URL https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2004.05.014.DOI 10.1016/j.apradiso.2004.05.014.

[0344] [40]De Stasio,G.et al.,"Gadolinium in Human Glioblastoma Cells for Gadolinium Neutron Capture Therapy".Cancer Res.61,4272-4277(2001).

[0345] [41]Le,U.M.&Cui,Z.,"Long-circulating gadolinium-encapsulated liposomes for potential application in tumor neutron capture therapy." Int.J.Pharm.312,105-112(2006).URL https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2006.01.002.DOI 10.1016/j.ijpharm.2006.01.002.

[0346] [42]Peters,T.et al.,"Cellular uptake and in vitro antitumor efficacy of composite liposomes for neutron capture therapy."Radiat.Oncol.10,52(2015).URL https://doi.org/10.1186/s13014-015-0342-7.DOI 10.1186/s13014-015-0342-7.

[0347] [43]Ichikawa,H.et al.,"Gadolinium-loaded chitosan nanoparticles for neutron-capture therapy:Influence of micrometric properties of the nanoparticles on tumor-killing effect."Appl.Radiat.Isot.88,109-113(2014).URL https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2013.12.018.DOI 10.1016/j.apradiso.2013.12.018.

[0348] [44]Tokumitsu,H.et al.,"Gadolinium neutron-capture therapy using novel gadopentetic acid-chitosan complex nanoparticles:in vivo growth suppression of experimental melanoma solid tumor."Cancer Lett.150,177-182(2000).URL https://doi.org/10.1016/s0304-3835(99)00388-2.DOI 10.1016/s0304-3835(99)00388-2.

[0349] [45]Morrison,D.E.et al.,"High mitochondrial accumulation of new gadolinium(III)agents within tumour cells."Chem.Commun.50,2252-2254(2014).

[0350] [46]Capala,J.,Coderre,J.&Chanana,A.A treatment planning comparison of

bpa-or bsh-based bnct of malignant gliomas.Tech.Rep.BNL-64626,Brookhaven National Laboratories(1996).

[0351] [47]Morris,G.M.et al.Boron microlocalization in oral mucosal tissue: implications for boron neutron capture therapy.Br.J.Cancer 82,1764-1771 (2000).URL http://dx.doi.org/10.1054/bjoc.2000.1148.Regular Article.

[0352] [48]Fairlie,I.RBE and w(R)values of Auger emitters and low-range beta emitters with particular reference to tritium.J.Radiol.Prot.27,157-168(2007).

[0353] [49]Humm,J.L.,Howell,R.W.&Rao,D.V.Erratum:"Dosimetry of Auger electron-emitting-radionuclides:Report No.3 of AAPM Nuclear Medicine Task Group No.6"[Med.Phys.21,1901-1915(1994)].Med.Phys.22,1901-1915(1995).

[0354] [50]Cerullo,N.,Bufalino,D.&Daquino,G.Progress in the use of gadolinium for NCT.Appl.Radiat.Isot.67,S157-160(2009).

[0355] [51]Michiue,H.et al.The acceleration of boron neutron capture therapy using multi-linked mercap-toundecahydrododecaborate(BSH)fused cell-penetrating peptide.Biomater.35,3396-3405(2014).DOI https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2013.12.055.

[0356] [52]Nakamura,H.et al.Antitumor effect of boron nitride nanotubes in combination with thermal neutron irradiation on BNCT.Bioorganic&Medicinal Chem.Lett.25,172-174(2015).DOI https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2014.12.005.

[0357] [53].Meyers,C.A.et al.Neurocognitive function and progression in patients with brain metastases treated with whole-brain radiation and motexafin gadolinium:results of a randomized phase III trial.J.Clin.Oncol.22, 157-165(2004).

[0358] [54].De Stasio,G.et al.Motexafin-gadolinium taken up in vitro by at least 90%of glioblastoma cell nuclei.Clin.Cancer Res.12,206-213(2006).

[0359] [55].Forouzannia,A.,Richards,G.M.,Khuntia,D.&Mehta,M.P.Motexafin gadolinium:a novel radiosensitizer for brain tumors.Expert.Rev.Anticancer.Ther.7,785-794(2007).

[0360] [56].Thomas,S.R.&Khuntia,D.Motexafin gadolinium:a promising radiation sensitizer in brain metastasis.Expert.Opin.Drug Discov.6,195-203(2011).

[0361] 本领域技术人员可以容易地实现在本发明范围内的修改。因此,应当理解,本发明不限于以上通过实例的方式描述的特定实施方式。

[0362] 在所附权利要求和本发明的先前描述中,除了由于表达语言或必要的暗示而上下文另外地需要之外,否则词语"包括(comprise)"或比如"包括(comprises)"或"包括(comprising)"的变体以包括性含义使用,也就是说,在本发明的各个实施方式中,指定存在所述特征,但不排除存在或增加进一步的特征。

[0363] 进一步地,本文对现有技术的任何引用均不旨在暗示这种现有技术在任何国家形成或构成了公知常识的一部分。

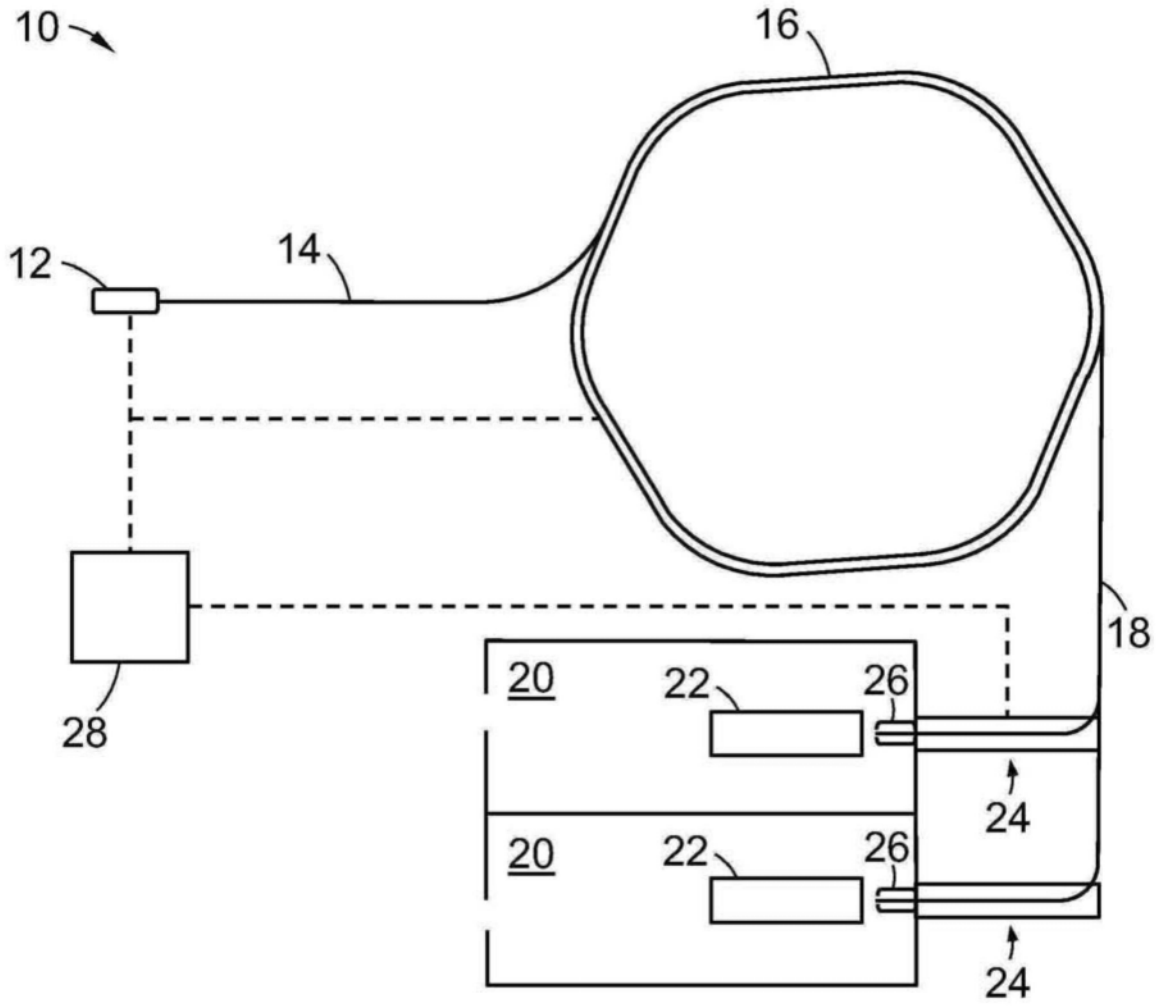


图1A

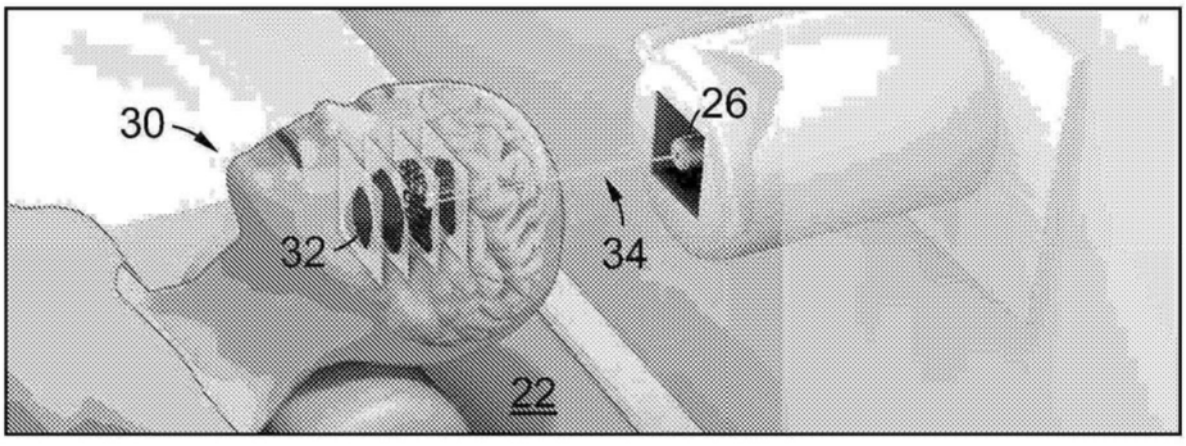


图1B

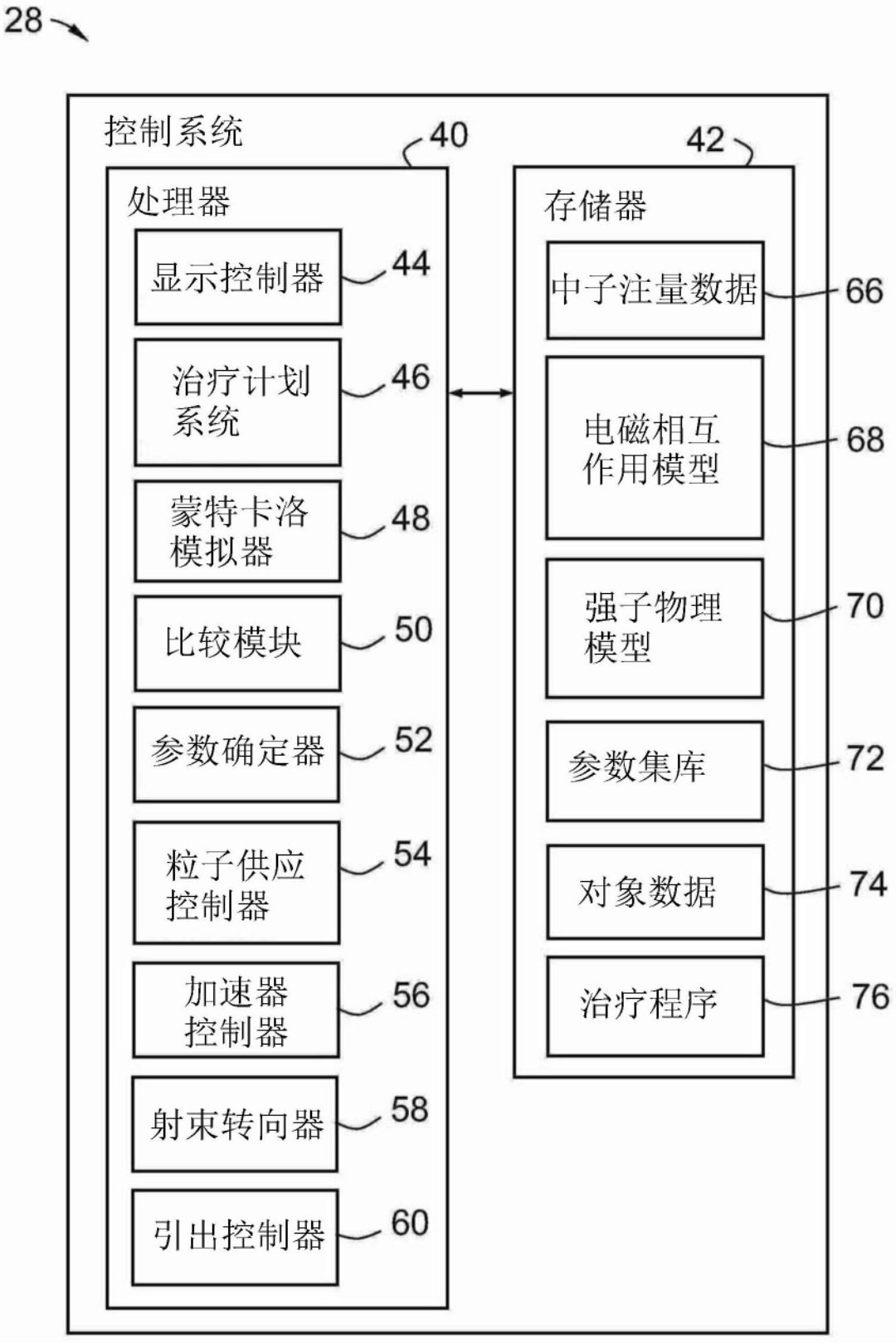

28
控制系统
40
处理器
显示控制器
44
治疗计划系统
46
蒙特卡洛模拟器
48
比较模块
50
参数确定器
52
粒子供应控制器
54
加速器控制器
56
射束转向器
58
引出控制器
60
42
存储器
中子注量数据
66
电磁相互作用模型
68
强子物理模型
70
参数集库
72
对象数据
74
治疗程序
76

图2

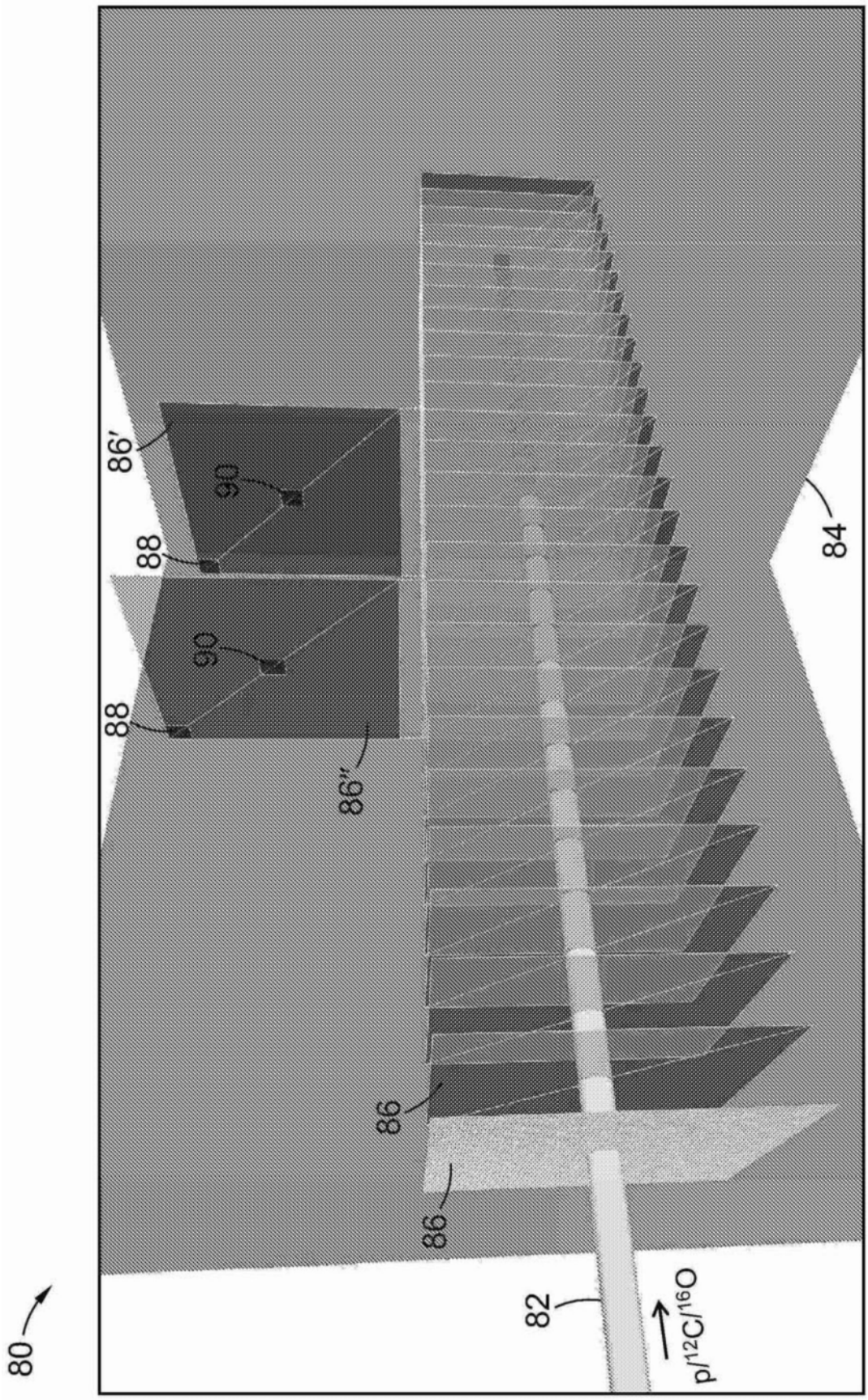


图3

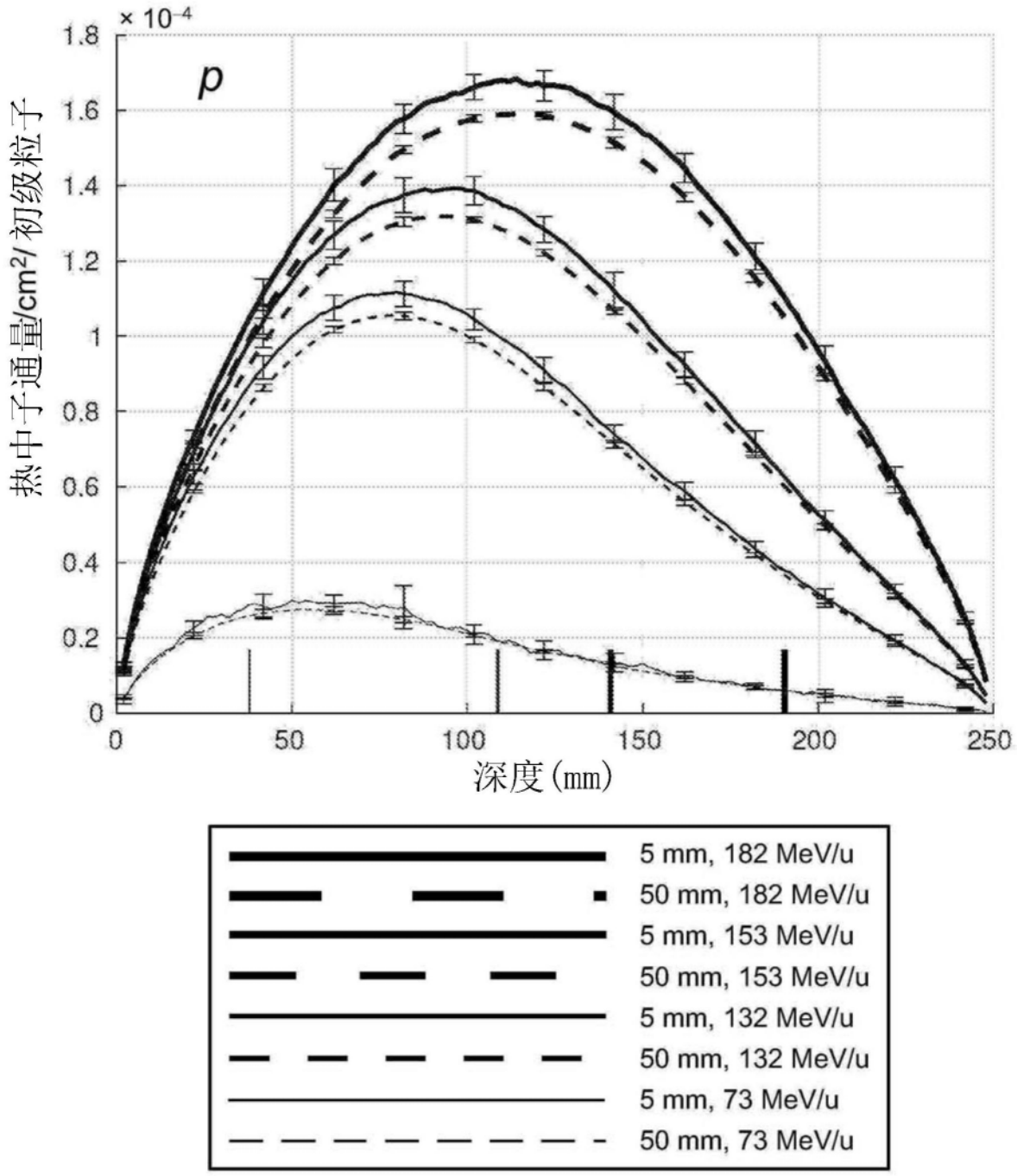

× 10⁻⁴
p
热中子通量/cm²/初级粒子
1.8
1.6
1.4
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
0
50
100
150
200
250
深度(mm)
5 mm, 182 MeV/u
50 mm, 182 MeV/u
5 mm, 153 MeV/u
50 mm, 153 MeV/u
5 mm, 132 MeV/u
50 mm, 132 MeV/u
5 mm, 73 MeV/u
50 mm, 73 MeV/u

图4A

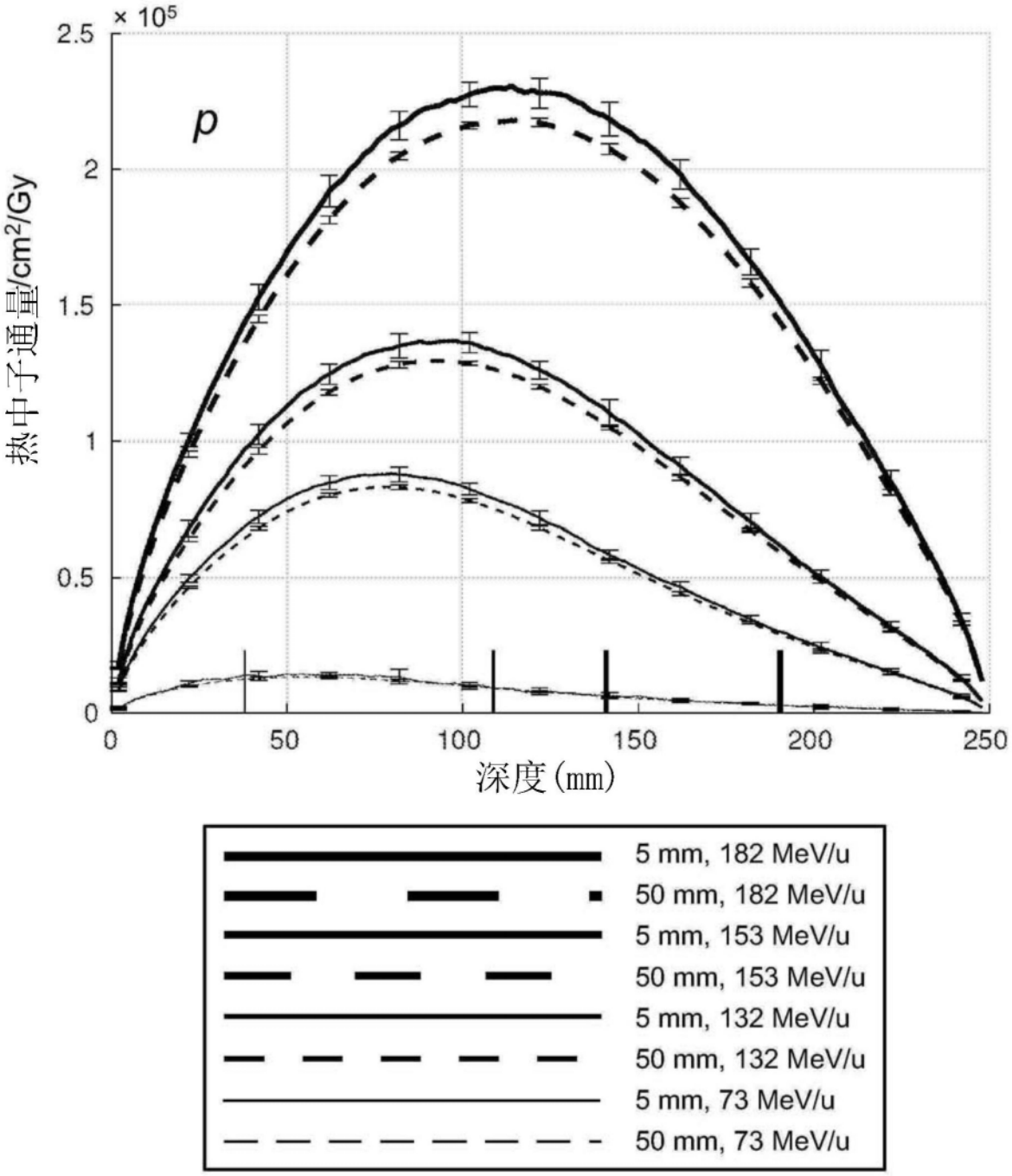

× 10^5
2.5
2
1.5
1
0.5
0
p
热中子通量/cm²/Gy
0
50
100
150
200
250
深度(mm)
5 mm, 182 MeV/u
50 mm, 182 MeV/u
5 mm, 153 MeV/u
50 mm, 153 MeV/u
5 mm, 132 MeV/u
50 mm, 132 MeV/u
5 mm, 73 MeV/u
50 mm, 73 MeV/u

图4B

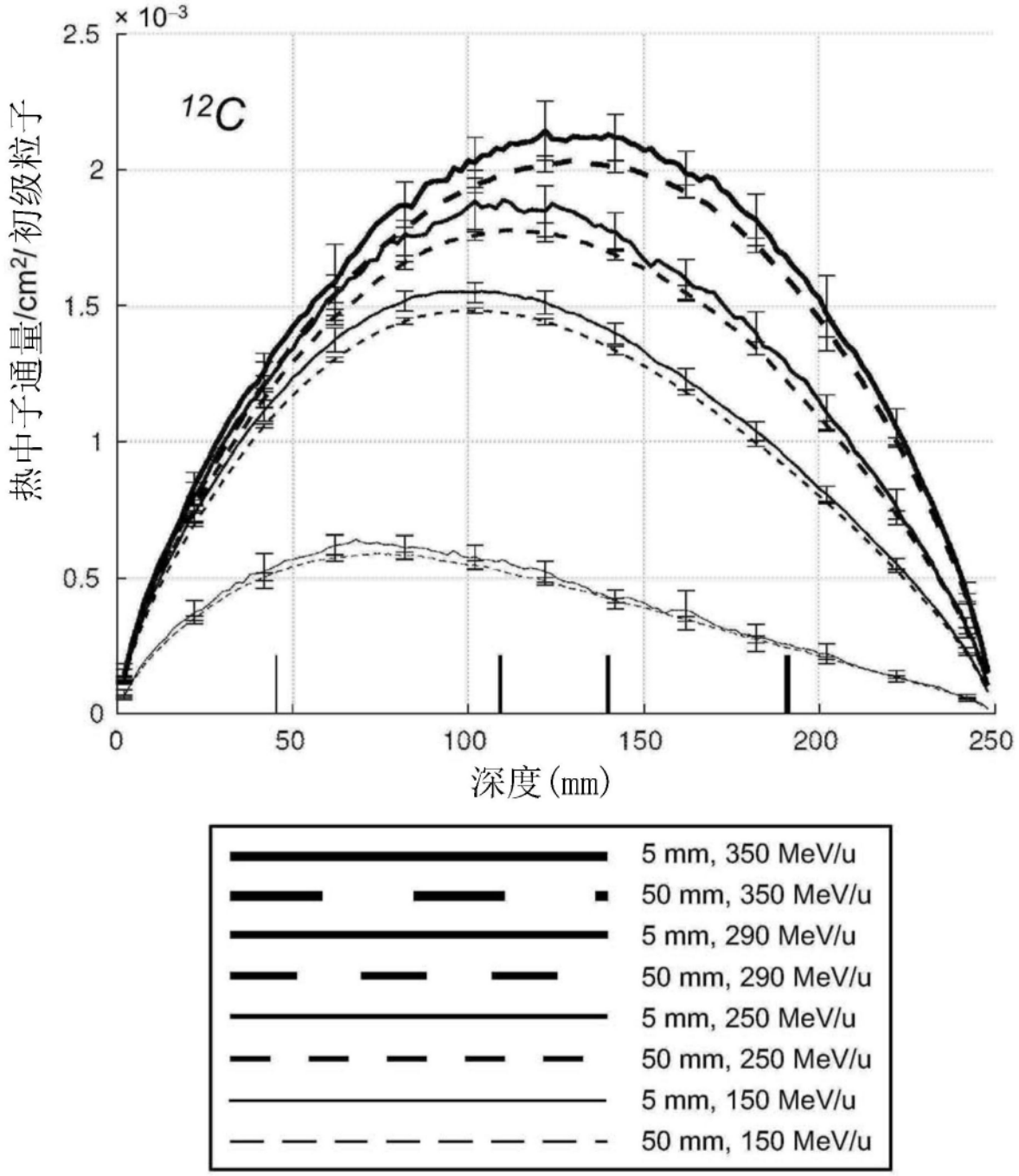

× 10⁻³
2.5
2
1.5
1
0.5
0
12C
热中子通量/cm²/初级粒子
0
50
100
150
200
250
深度(mm)
5 mm, 350 MeV/u
50 mm, 350 MeV/u
5 mm, 290 MeV/u
50 mm, 290 MeV/u
5 mm, 250 MeV/u
50 mm, 250 MeV/u
5 mm, 150 MeV/u
50 mm, 150 MeV/u

图4C

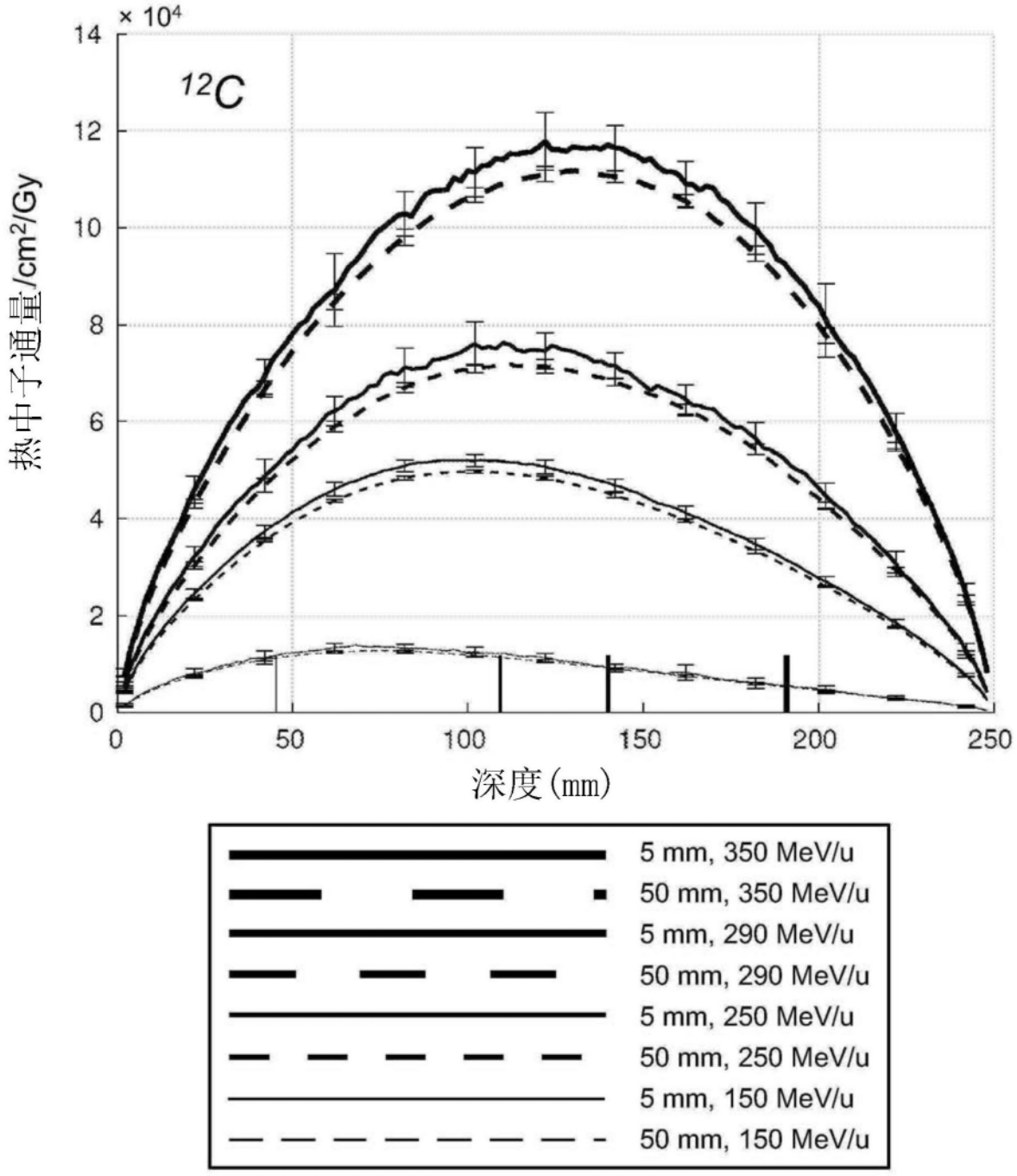

× 10⁴
14
12
10
8
6
4
2
0
^{12}C
热中子通量/cm²/Gy
0
50
100
150
200
250
深度(mm)
5 mm, 350 MeV/u
50 mm, 350 MeV/u
5 mm, 290 MeV/u
50 mm, 290 MeV/u
5 mm, 250 MeV/u
50 mm, 250 MeV/u
5 mm, 150 MeV/u
50 mm, 150 MeV/u

图4D

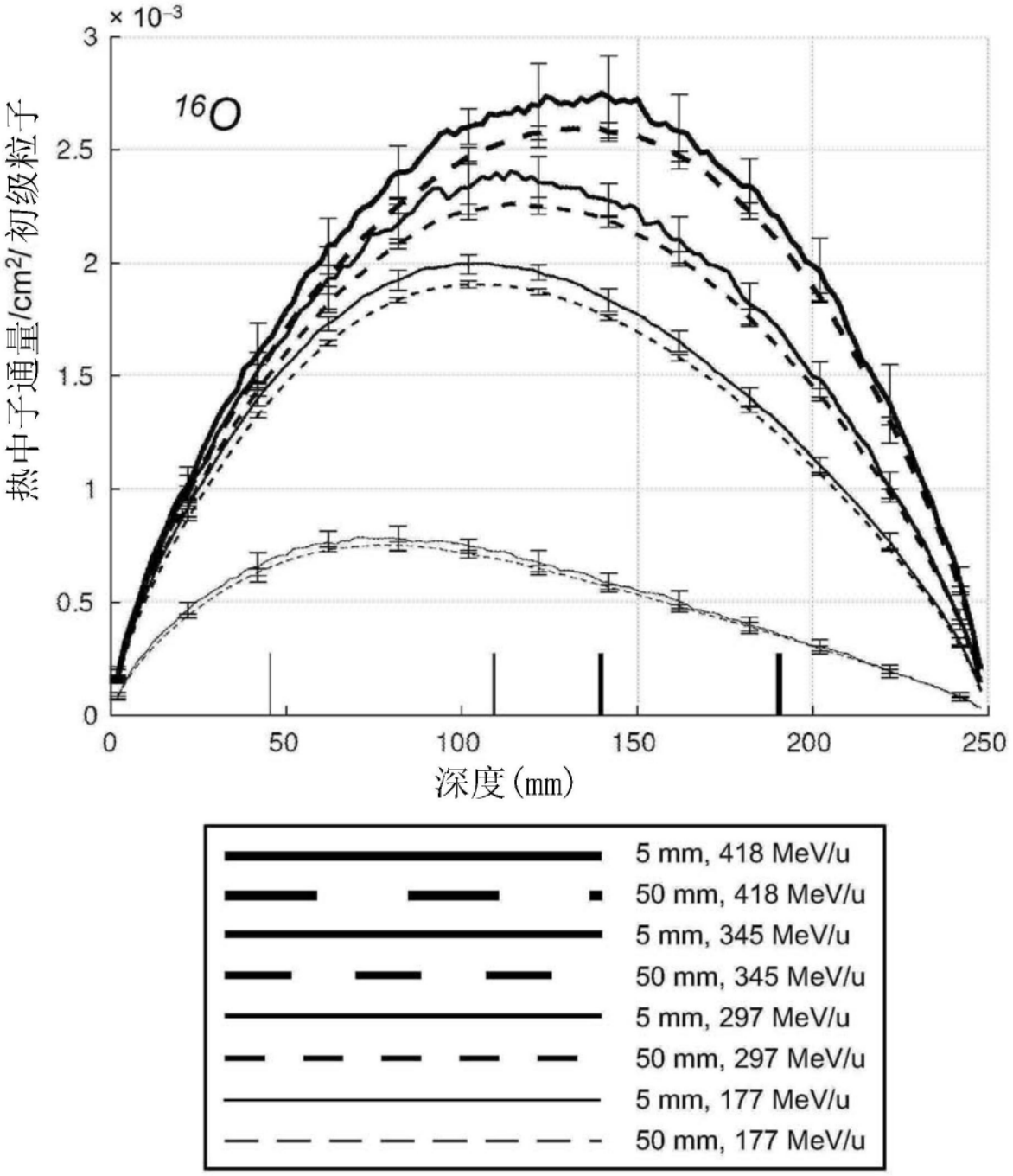

× 10⁻³
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
16O
热中子通量/cm²/初级粒子
0
50
100
150
200
250
深度(mm)
5 mm, 418 MeV/u
50 mm, 418 MeV/u
5 mm, 345 MeV/u
50 mm, 345 MeV/u
5 mm, 297 MeV/u
50 mm, 297 MeV/u
5 mm, 177 MeV/u
50 mm, 177 MeV/u

图4E

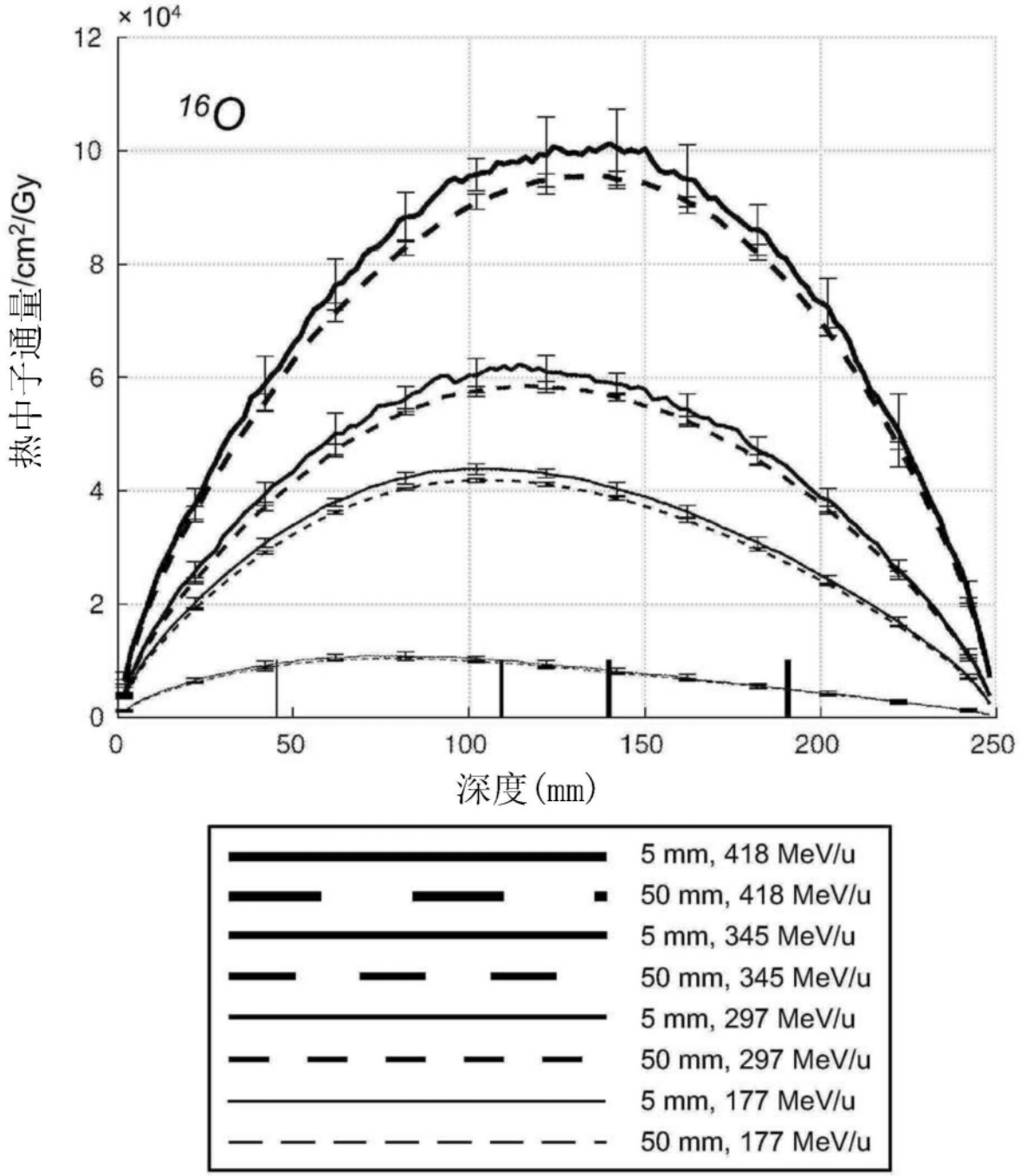

× 10⁴
12
10
8
6
4
2
0
16O
热中子通量/cm²/Gy
0
50
100
150
200
250
深度(mm)
5 mm, 418 MeV/u
50 mm, 418 MeV/u
5 mm, 345 MeV/u
50 mm, 345 MeV/u
5 mm, 297 MeV/u
50 mm, 297 MeV/u
5 mm, 177 MeV/u
50 mm, 177 MeV/u

图4F

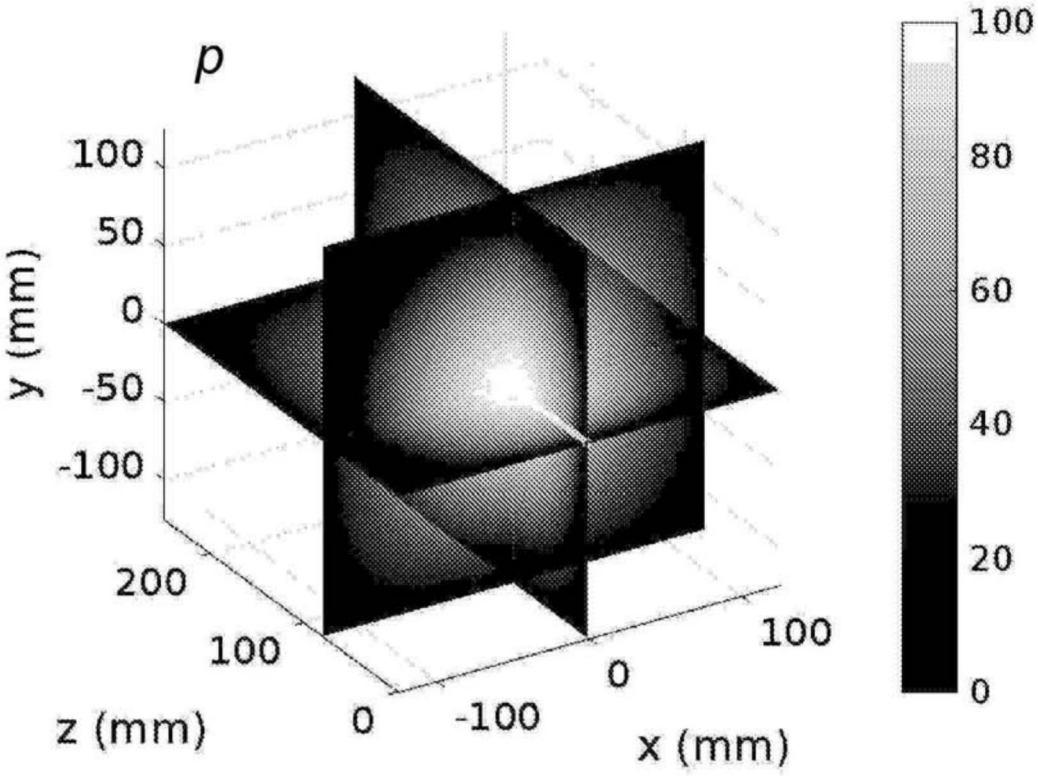

p
100
50
0
-50
-100
y (mm)
200
100
0
z (mm)
-100
0
100
x (mm)
100
80
60
40
20
0

图5A

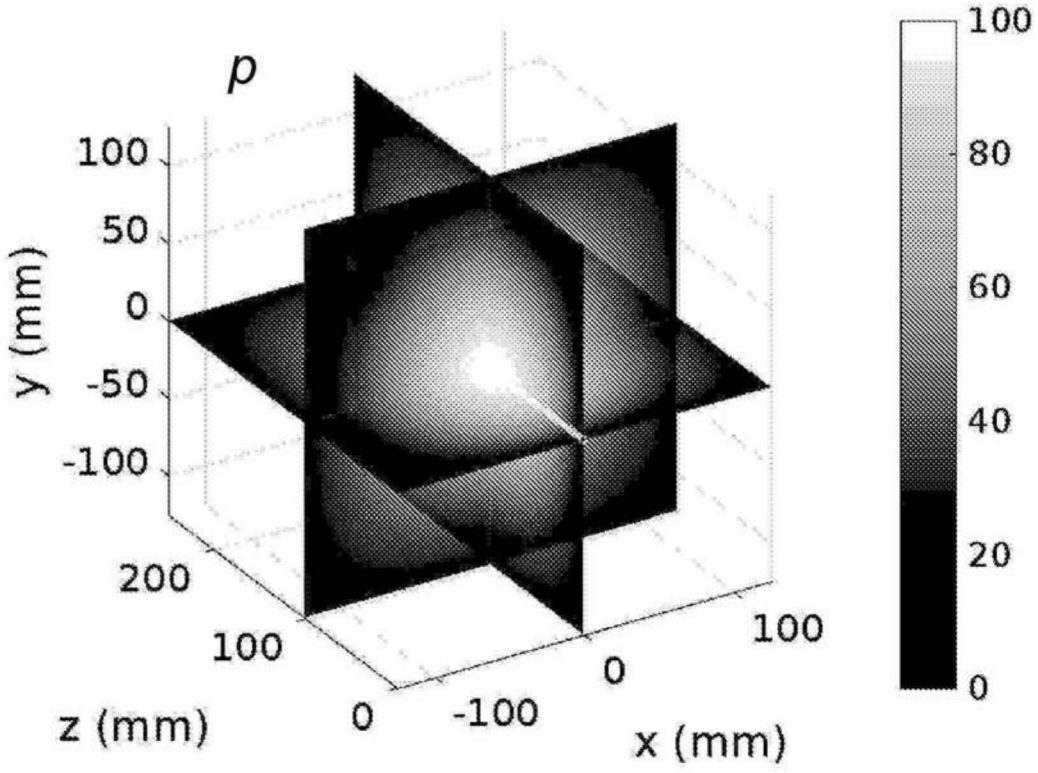

p
100
50
0
-50
-100
y (mm)
200
100
0
z (mm)
-100
0
100
x (mm)
100
80
60
40
20
0

图5B

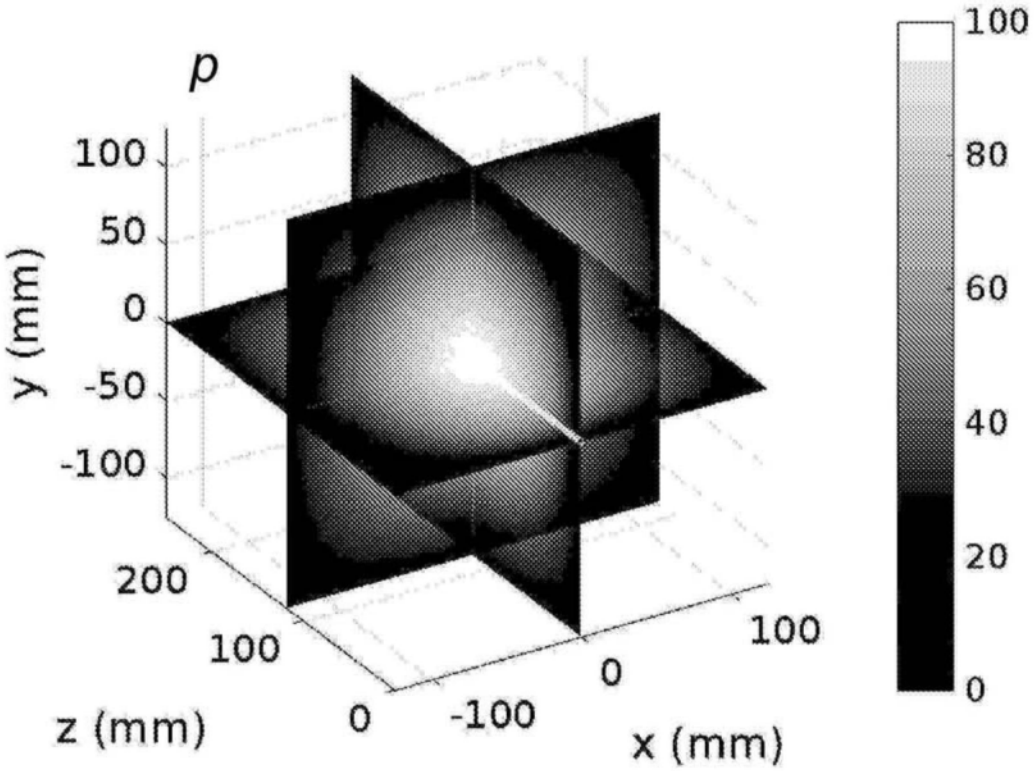


图5C

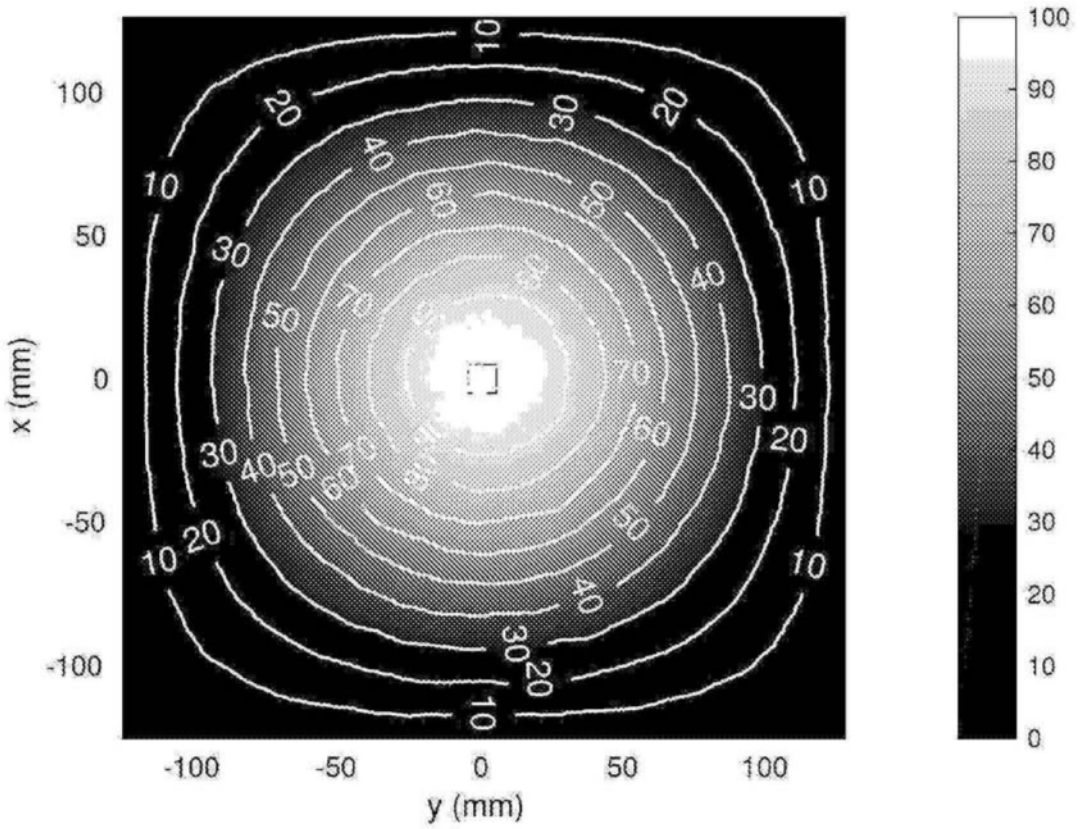


图6A

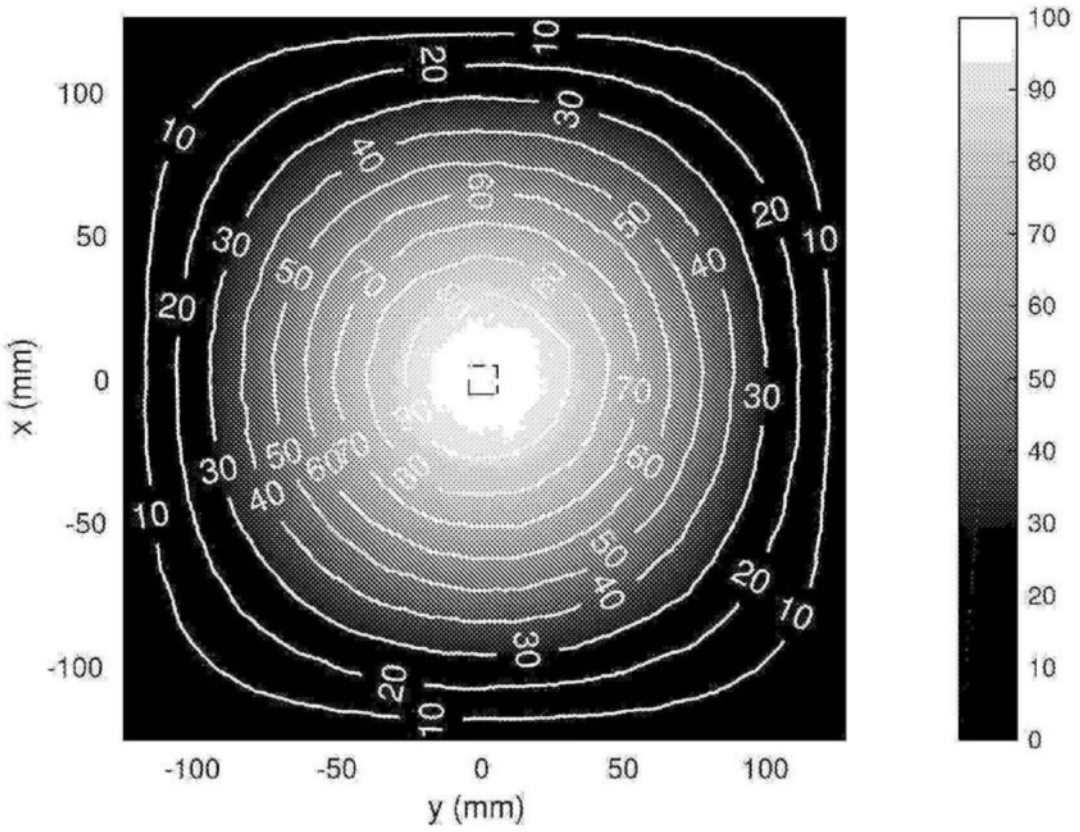


图6B

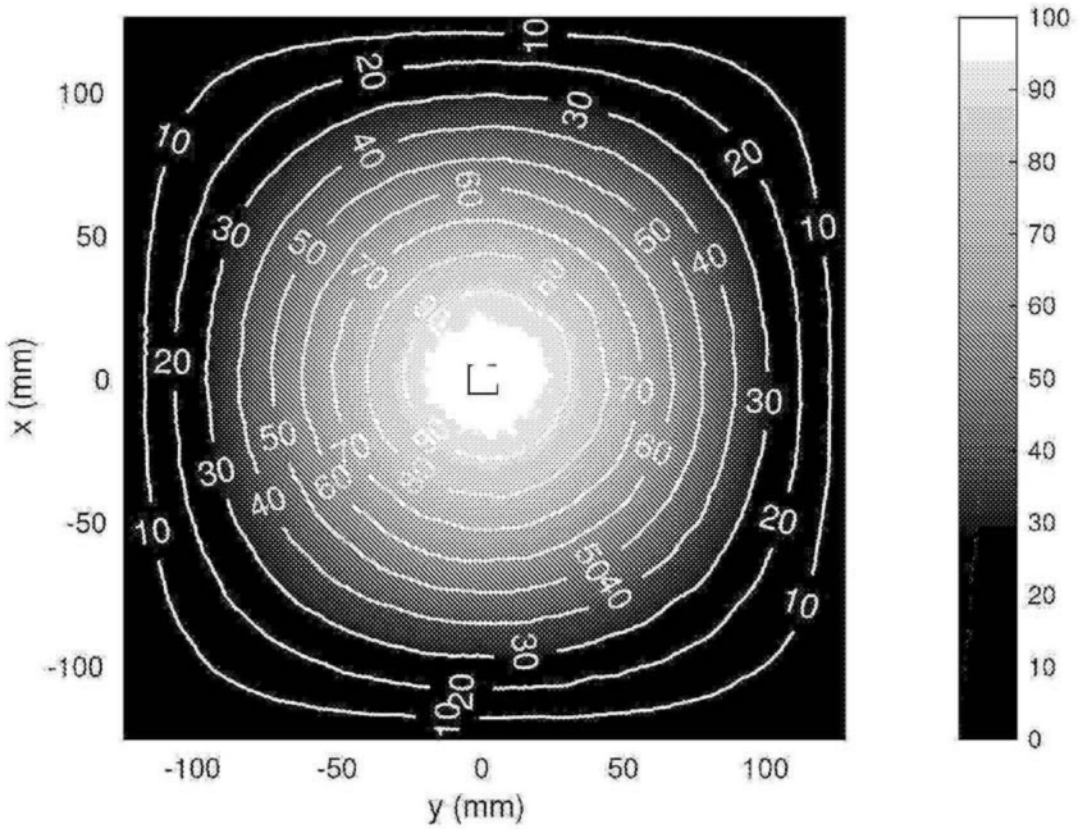


图6C

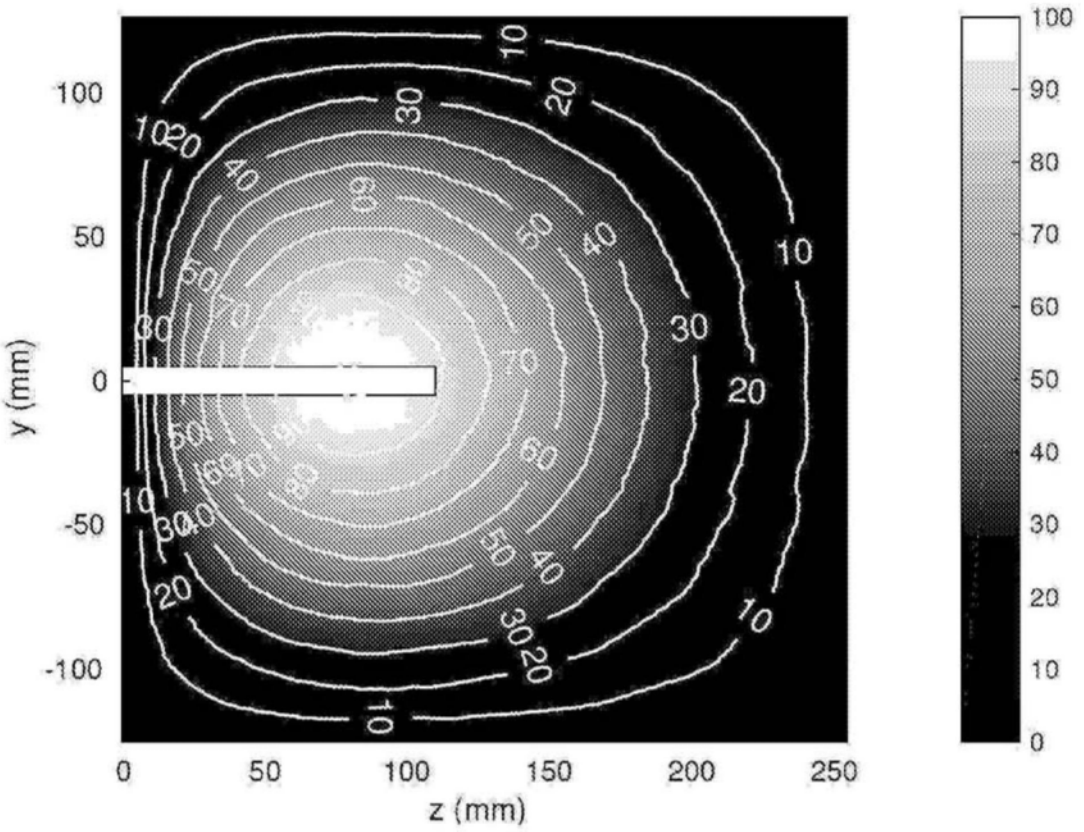

y (mm)
z (mm)
100
50
0
-50
-100
0
50
100
150
200
250
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0

图6D

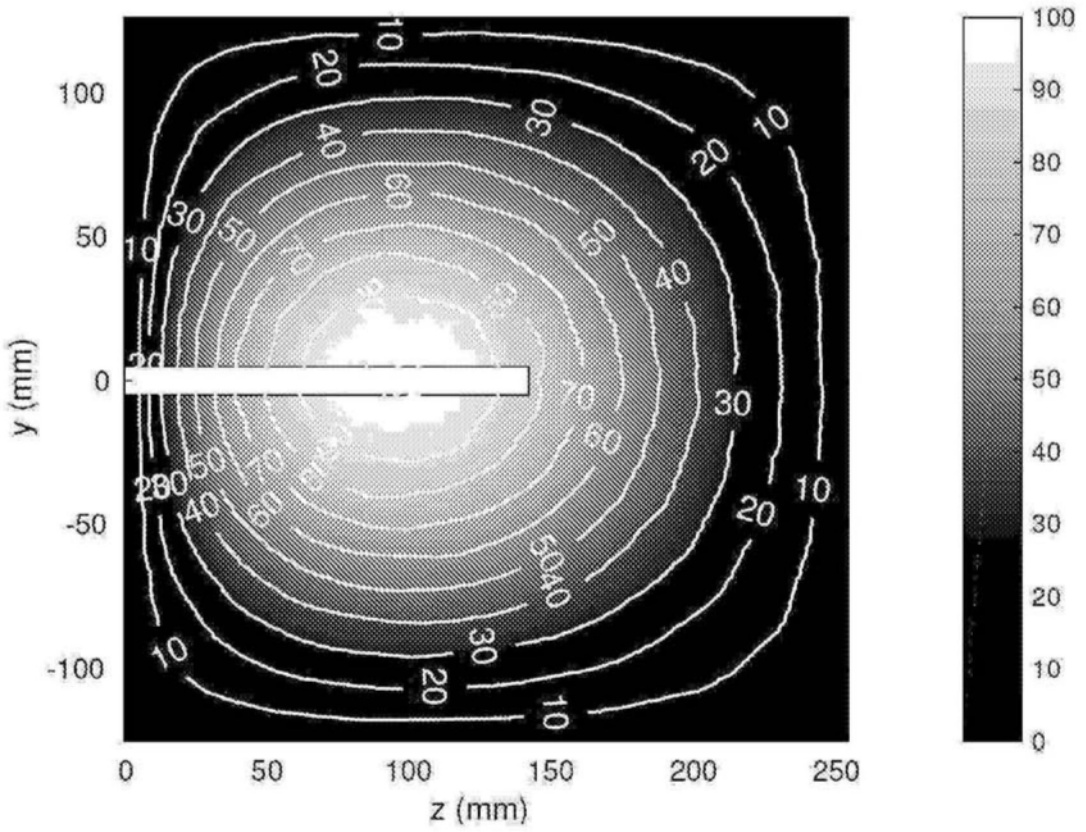

y (mm)
z (mm)
100
50
0
-50
-100
0
50
100
150
200
250
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0

图6E

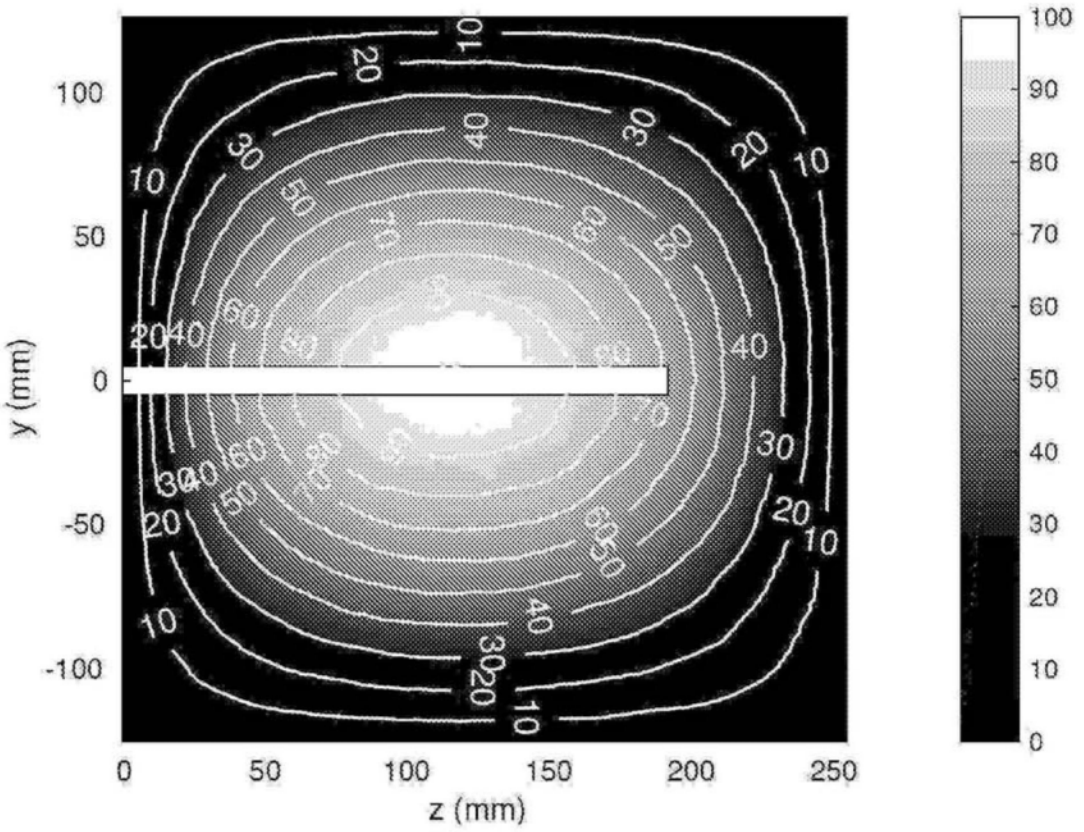

y (mm)
z (mm)
100
50
0
-50
-100
0
50
100
150
200
250
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0

图6F

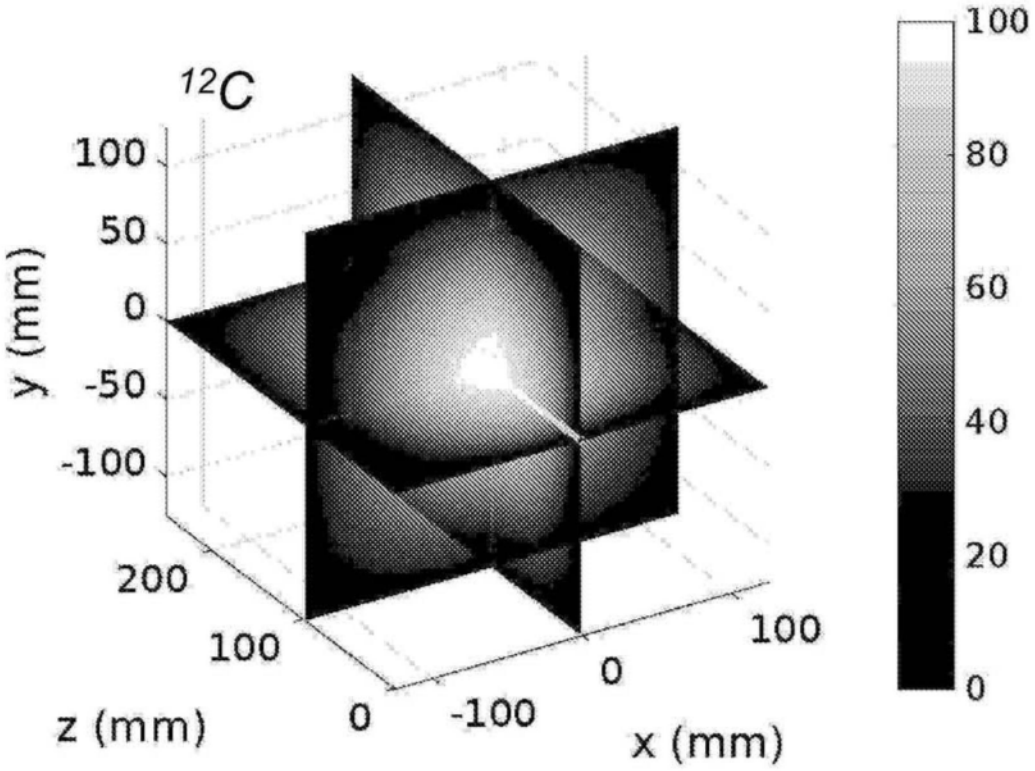

^{12}C
100
50
0
-50
-100
y (mm)
200
100
0
z (mm)
-100
0
100
x (mm)
100
80
60
40
20
0

图7A

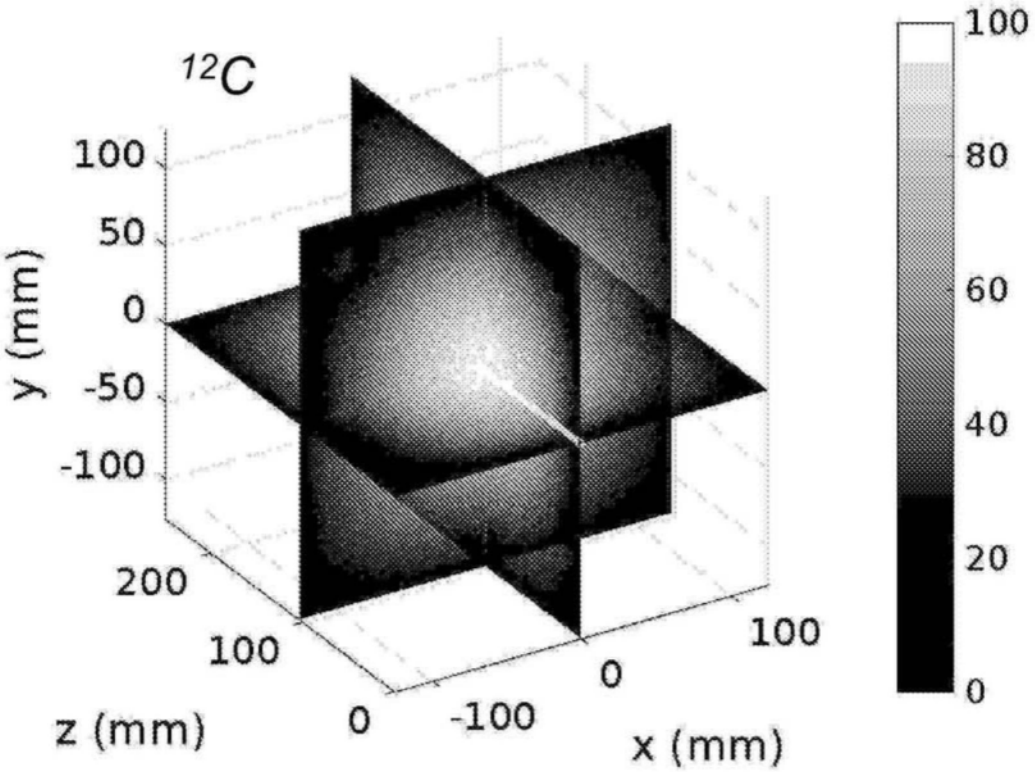

^{12}C
100
50
0
-50
-100
y (mm)
200
100
0
z (mm)
-100
0
100
x (mm)
100
80
60
40
20
0

图7B

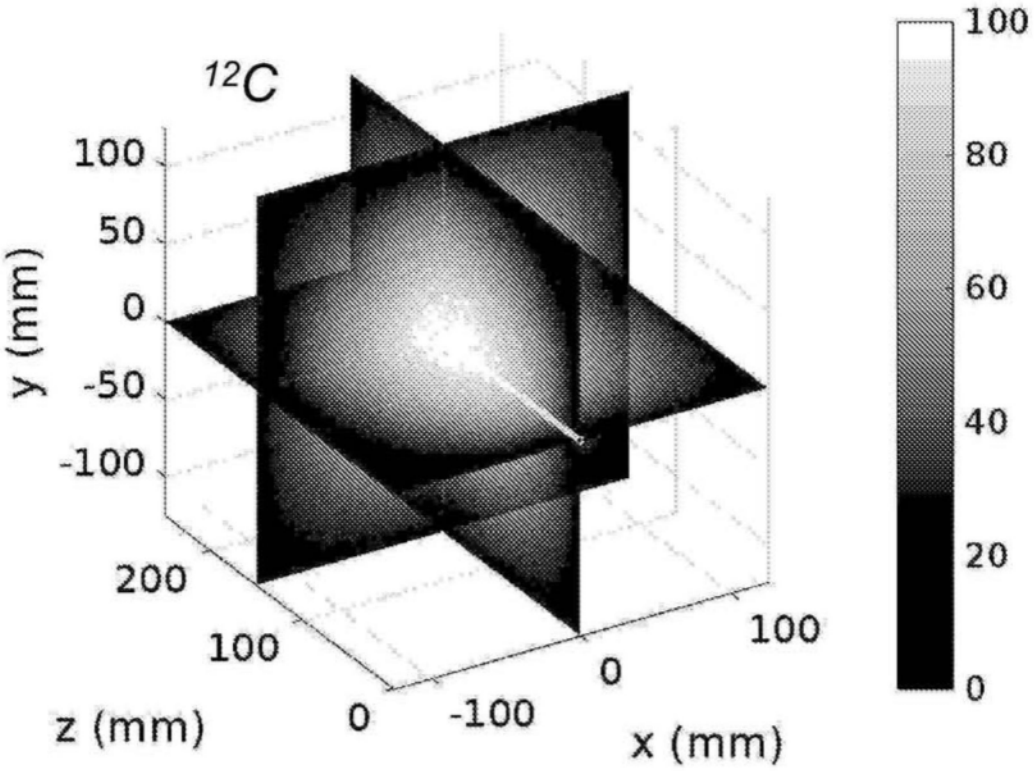


图7C

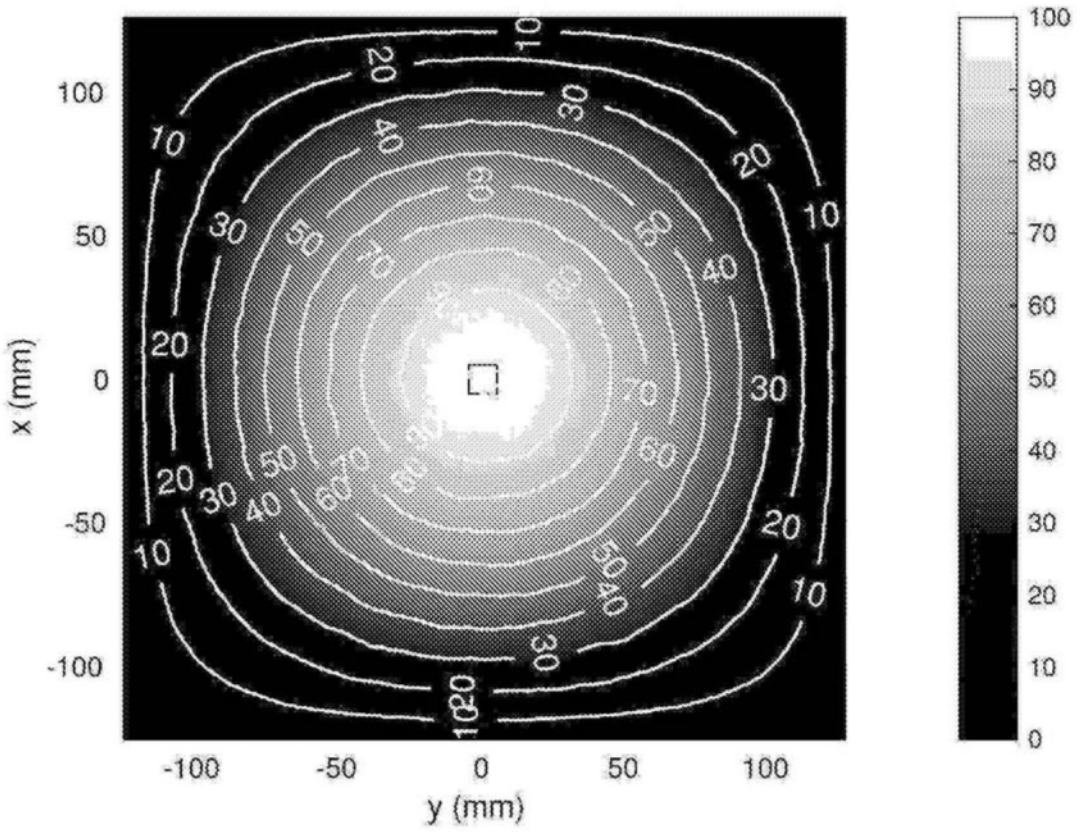


图8A

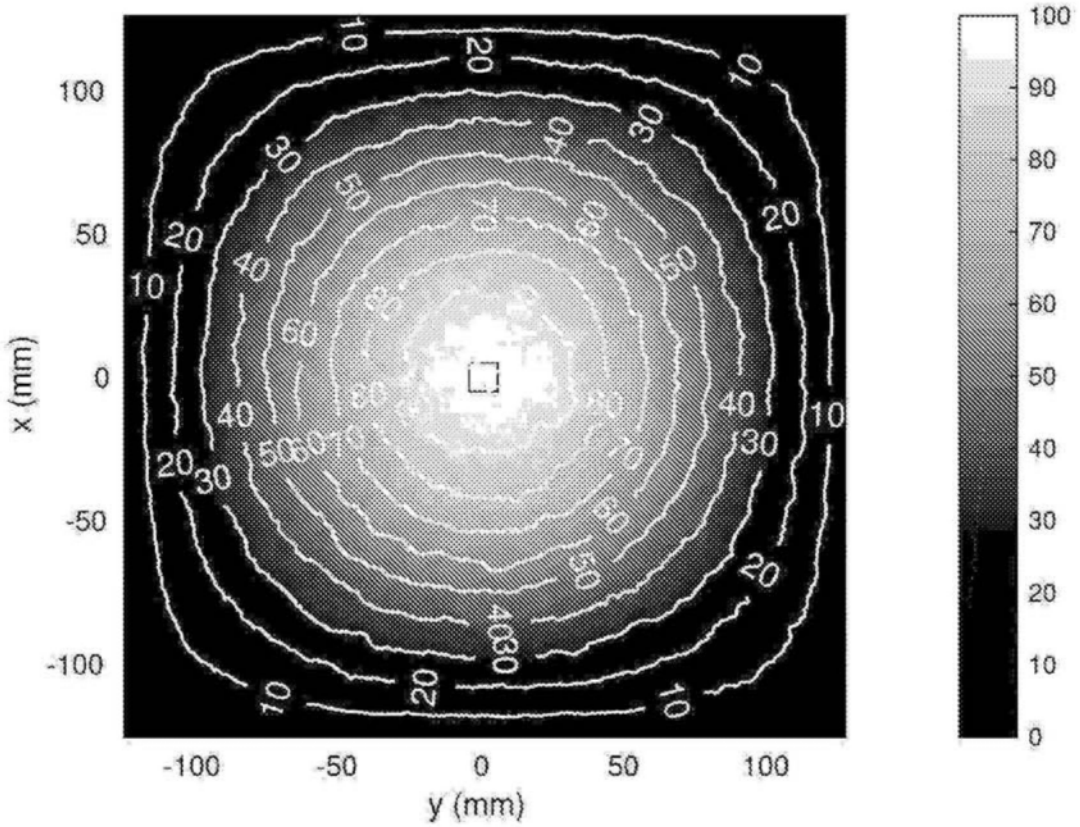

x (mm)
y (mm)
100
50
0
-50
-100
-100
-50
0
50
100
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0

图8B

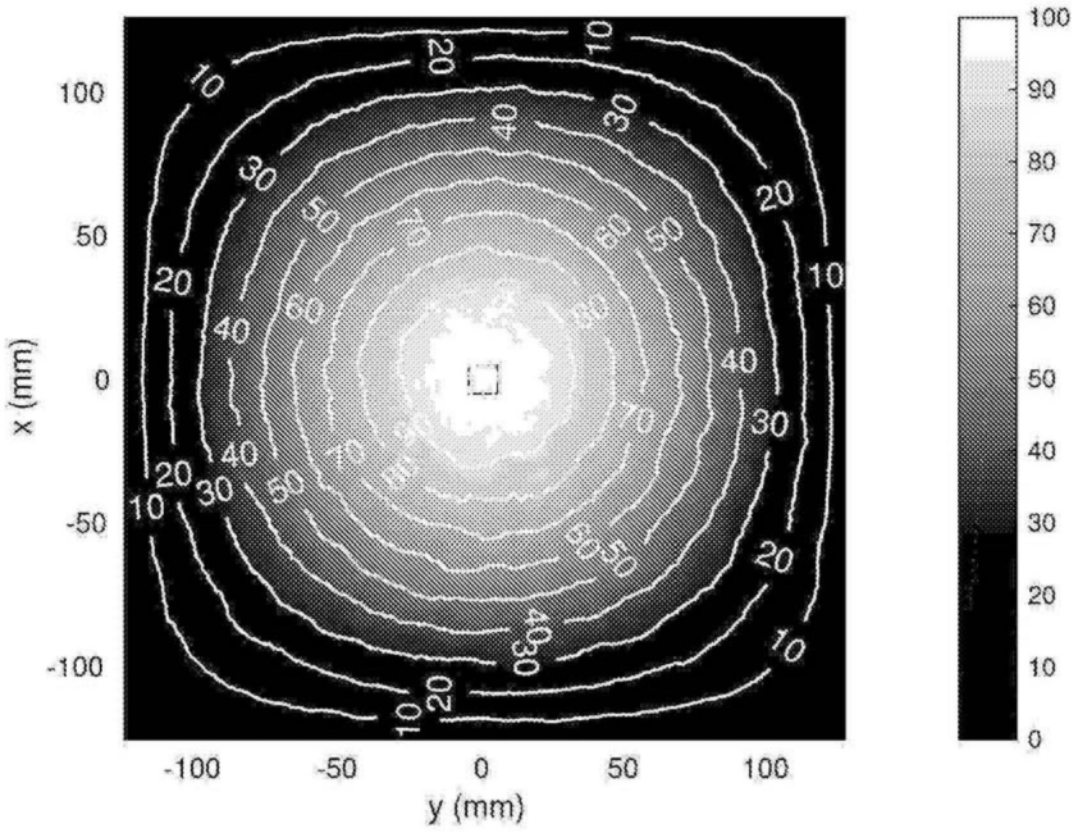


图8C

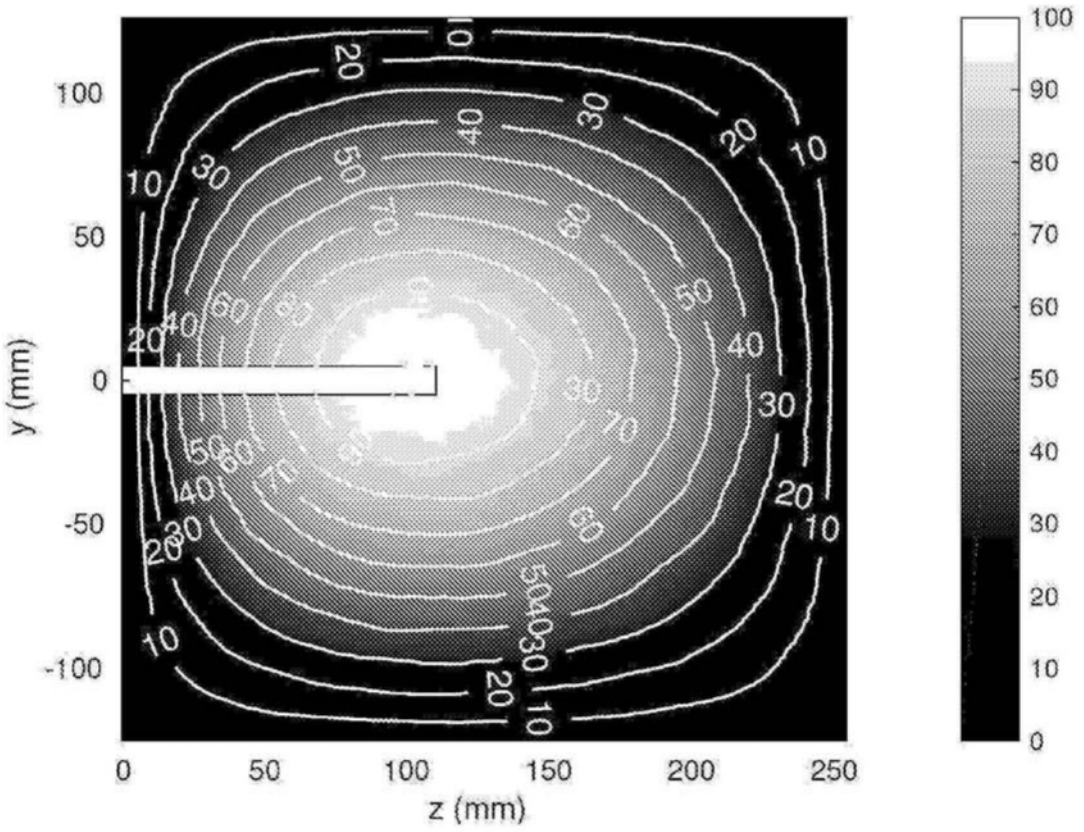

y (mm)
z (mm)
100
50
0
-50
-100
0
50
100
150
200
250
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0

图8D

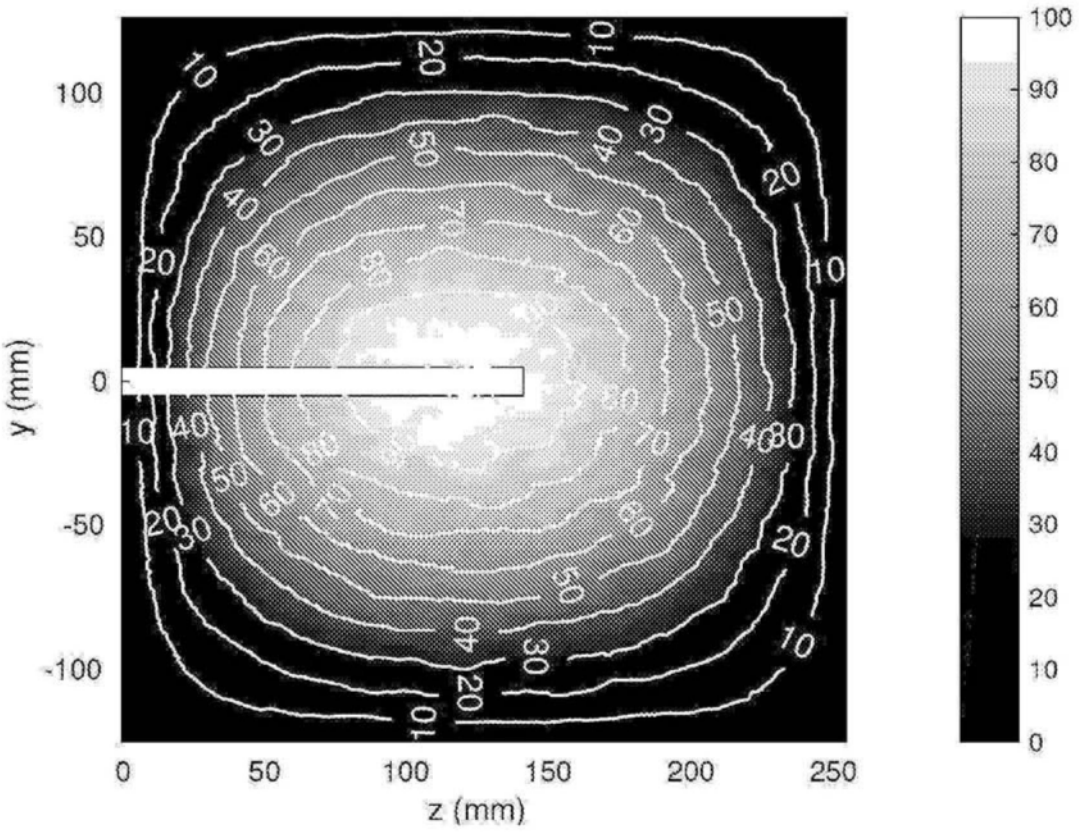

y (mm)
z (mm)
100
50
0
-50
-100
0
50
100
150
200
250
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0

图8E

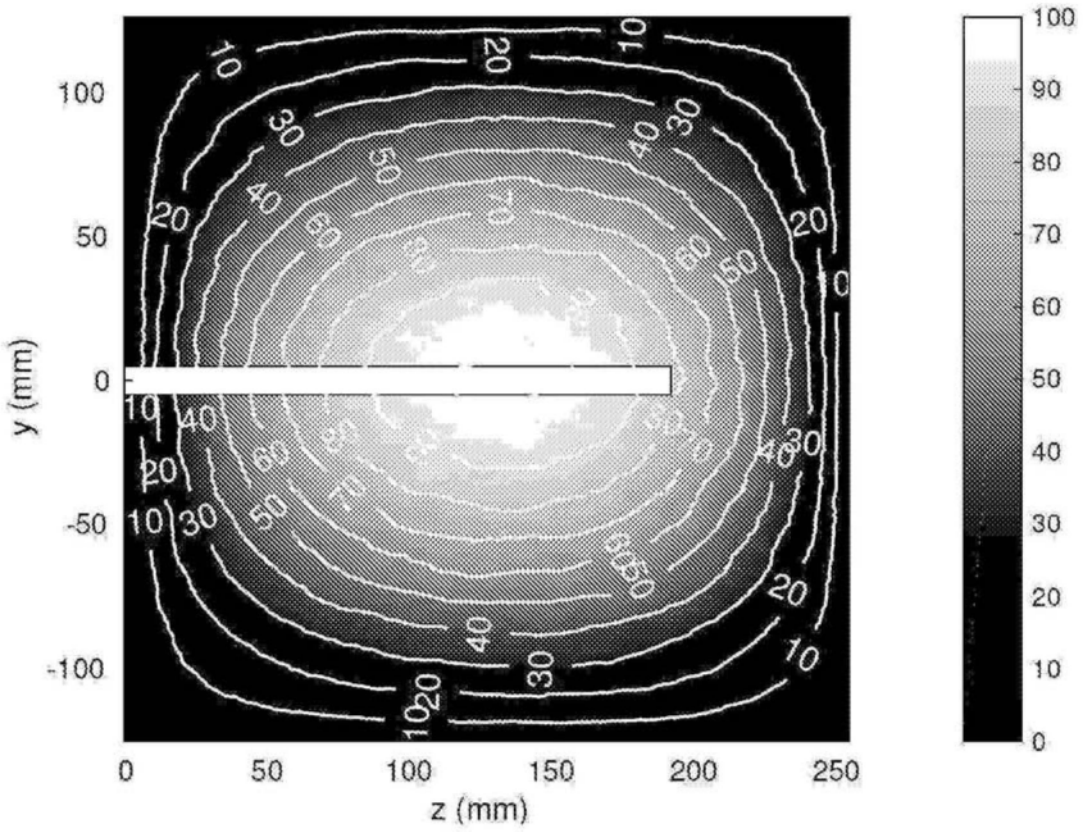

y (mm)
z (mm)
100
50
0
-50
-100
0
50
100
150
200
250
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0

图8F

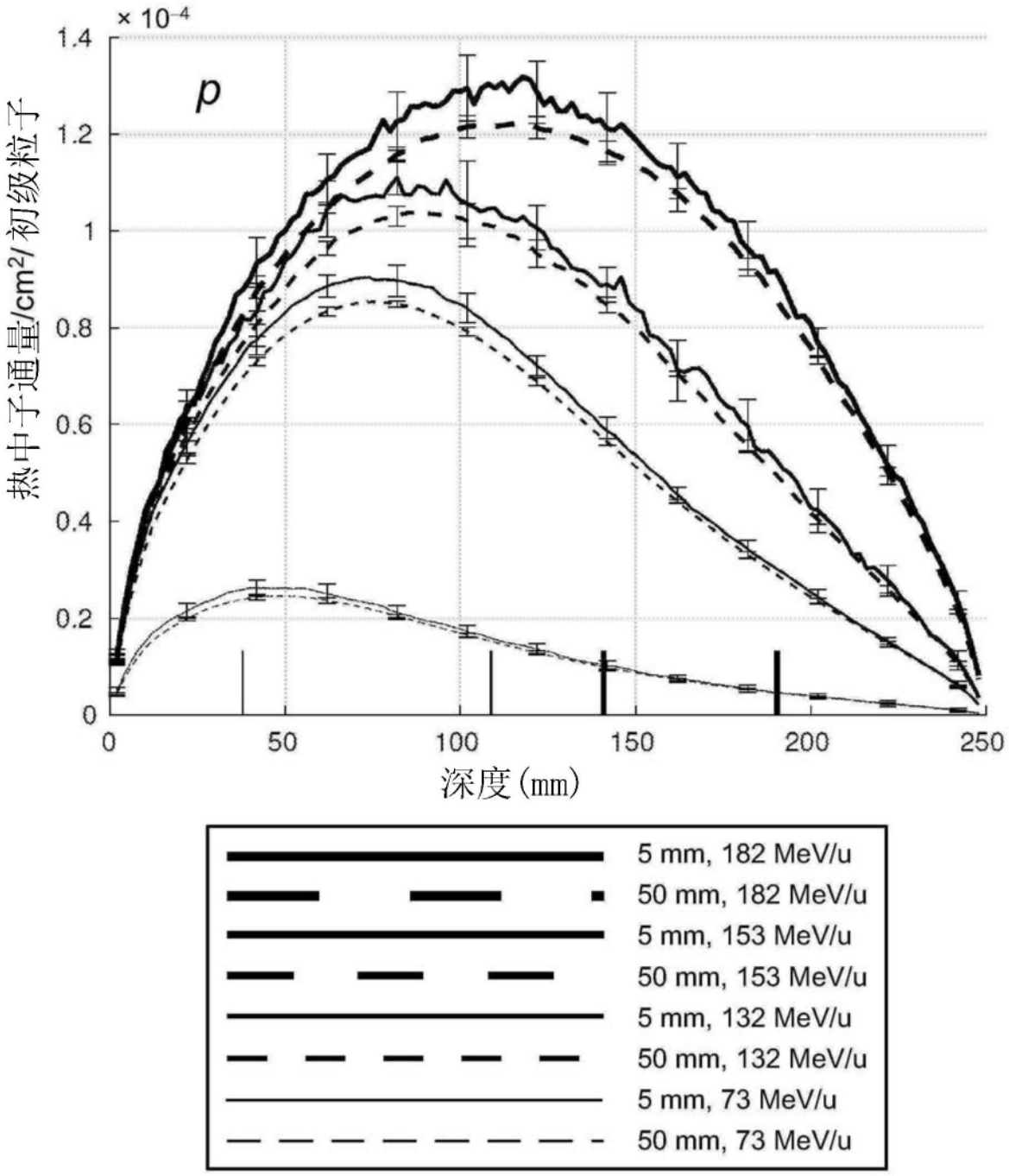

× 10⁻⁴
1.4
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
p
热中子通量/cm²/初级粒子
0
50
100
150
200
250
深度(mm)
5 mm, 182 MeV/u
50 mm, 182 MeV/u
5 mm, 153 MeV/u
50 mm, 153 MeV/u
5 mm, 132 MeV/u
50 mm, 132 MeV/u
5 mm, 73 MeV/u
50 mm, 73 MeV/u

图9A

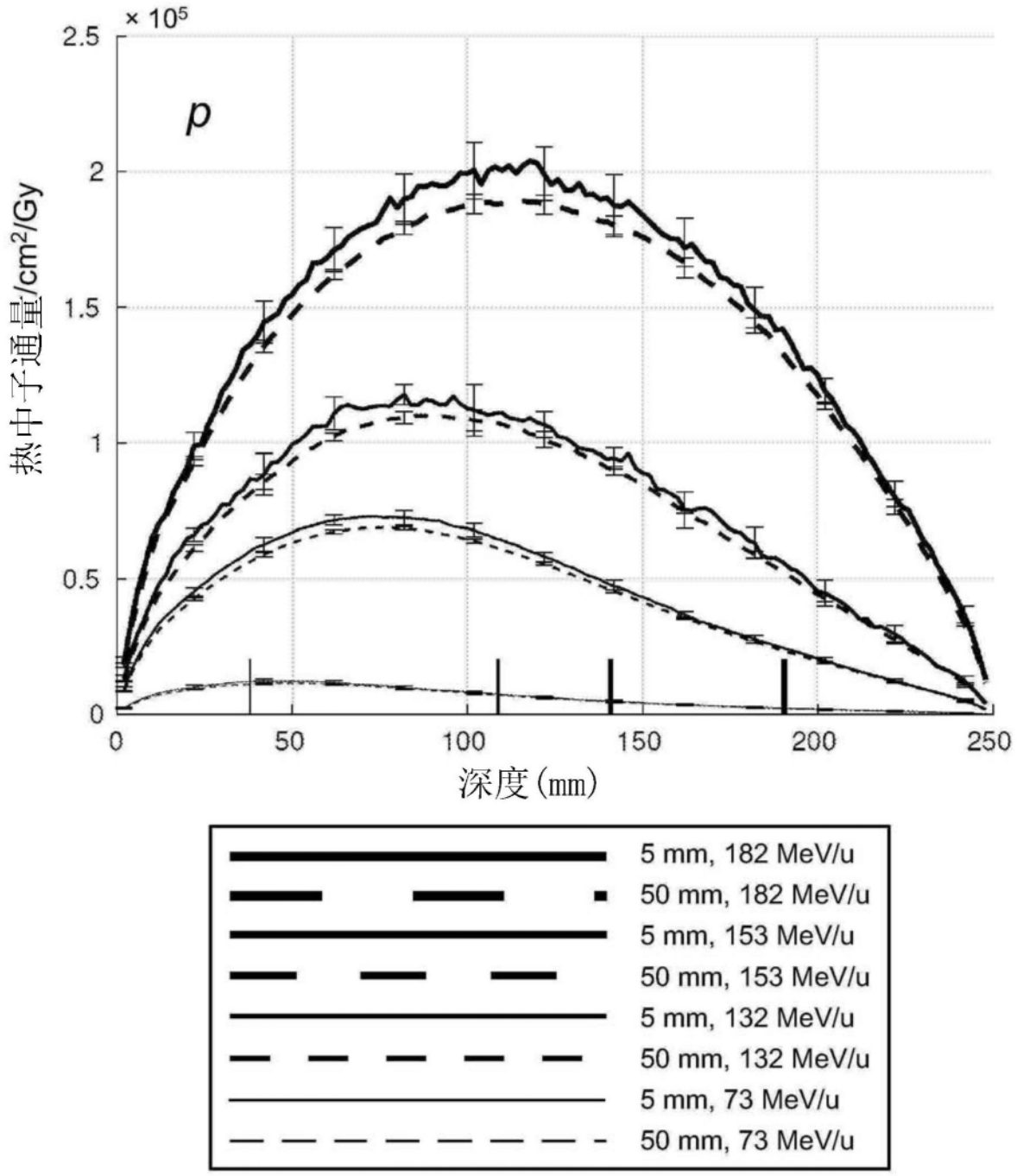

× 10^5
2.5
2
1.5
1
0.5
0
p
热中子通量/cm²/Gy
0
50
100
150
200
250
深度(mm)
5 mm, 182 MeV/u
50 mm, 182 MeV/u
5 mm, 153 MeV/u
50 mm, 153 MeV/u
5 mm, 132 MeV/u
50 mm, 132 MeV/u
5 mm, 73 MeV/u
50 mm, 73 MeV/u

图9B

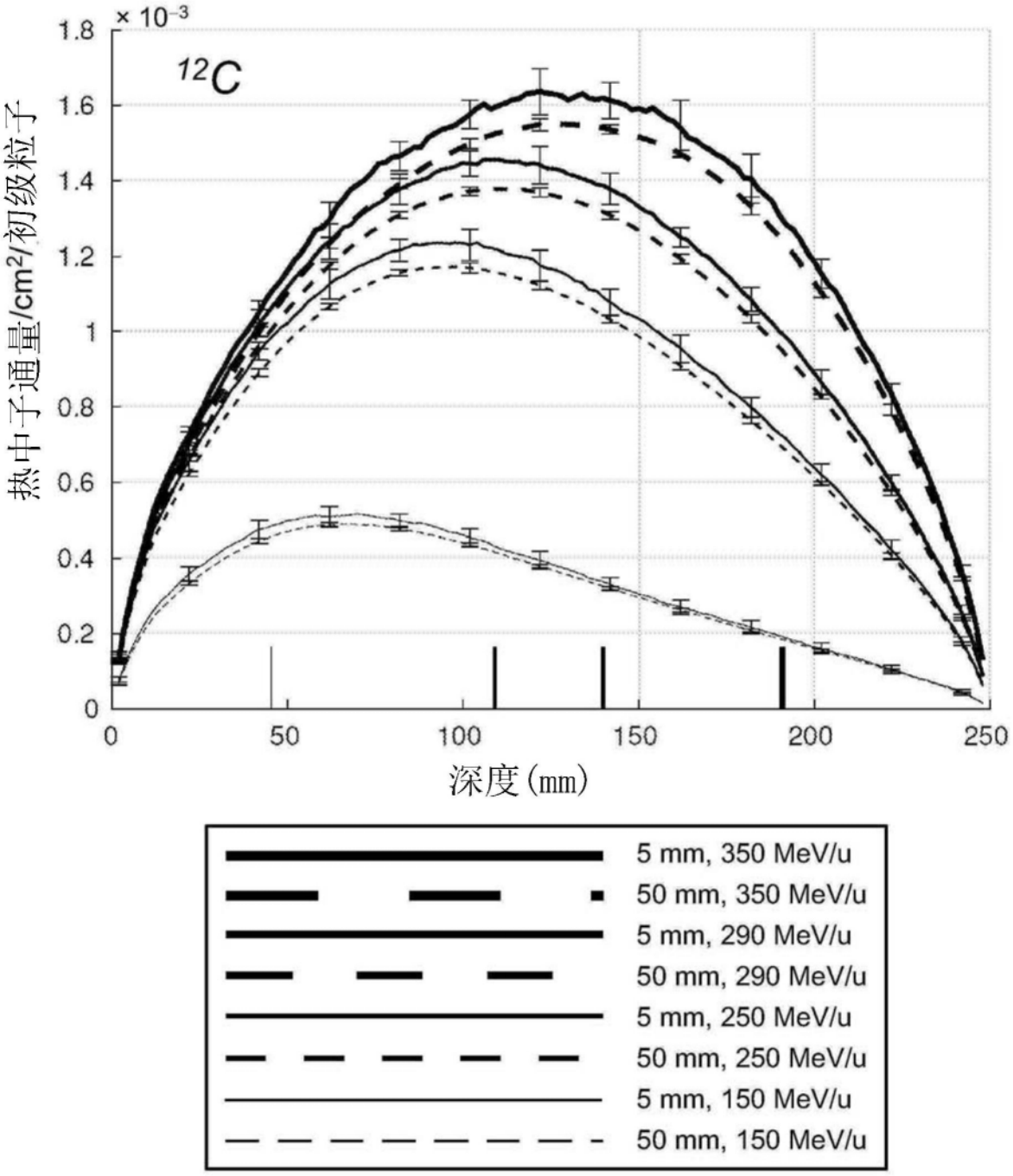

× 10⁻³
12C
热中子通量/cm²/初级粒子
1.8
1.6
1.4
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
0
50
100
150
200
250
深度(mm)
5 mm, 350 MeV/u
50 mm, 350 MeV/u
5 mm, 290 MeV/u
50 mm, 290 MeV/u
5 mm, 250 MeV/u
50 mm, 250 MeV/u
5 mm, 150 MeV/u
50 mm, 150 MeV/u

图9C

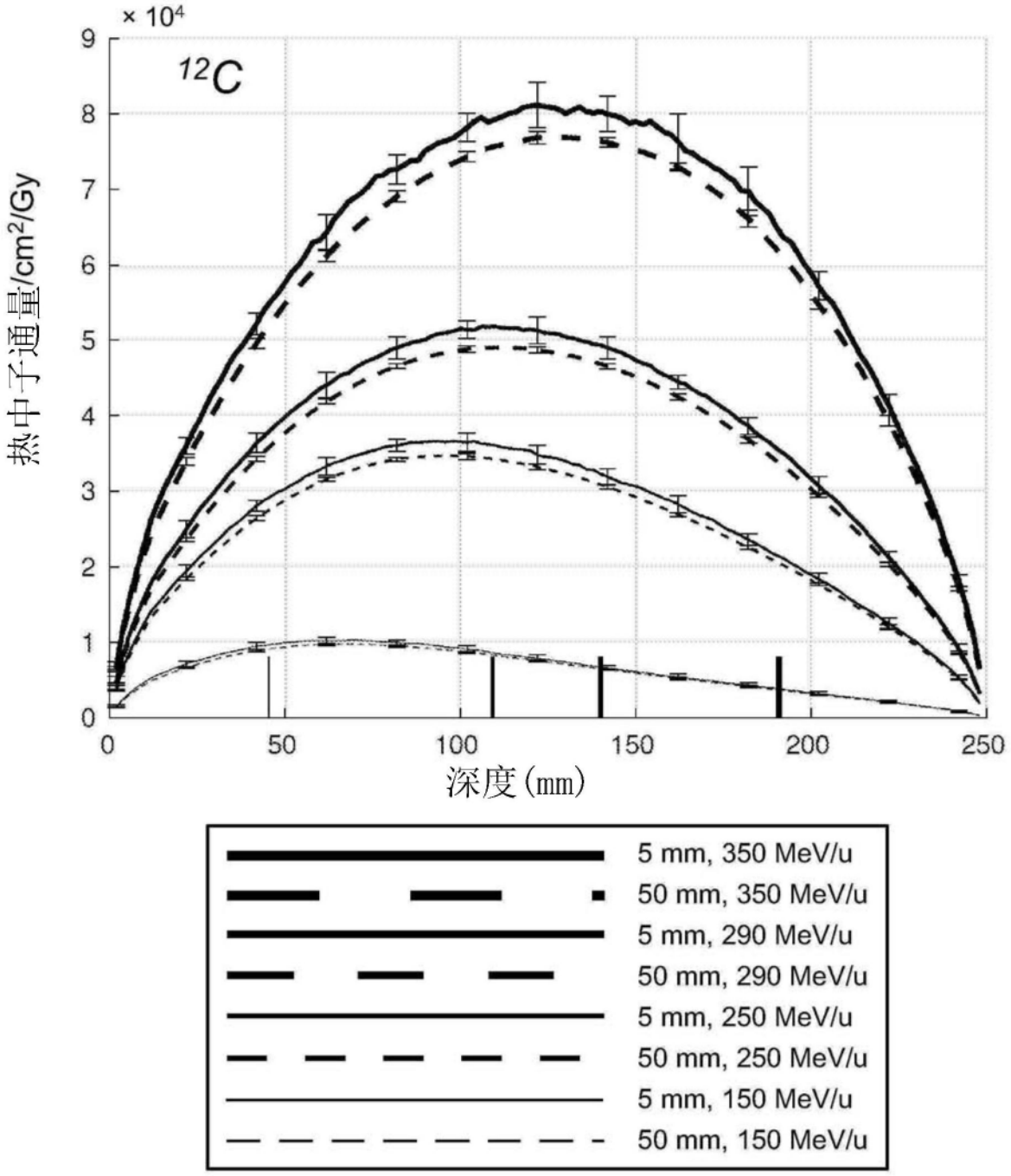

× 10⁴
12C
热中子通量/cm²/Gy
深度(mm)
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
0
50
100
150
200
250
5 mm, 350 MeV/u
50 mm, 350 MeV/u
5 mm, 290 MeV/u
50 mm, 290 MeV/u
5 mm, 250 MeV/u
50 mm, 250 MeV/u
5 mm, 150 MeV/u
50 mm, 150 MeV/u

图9D

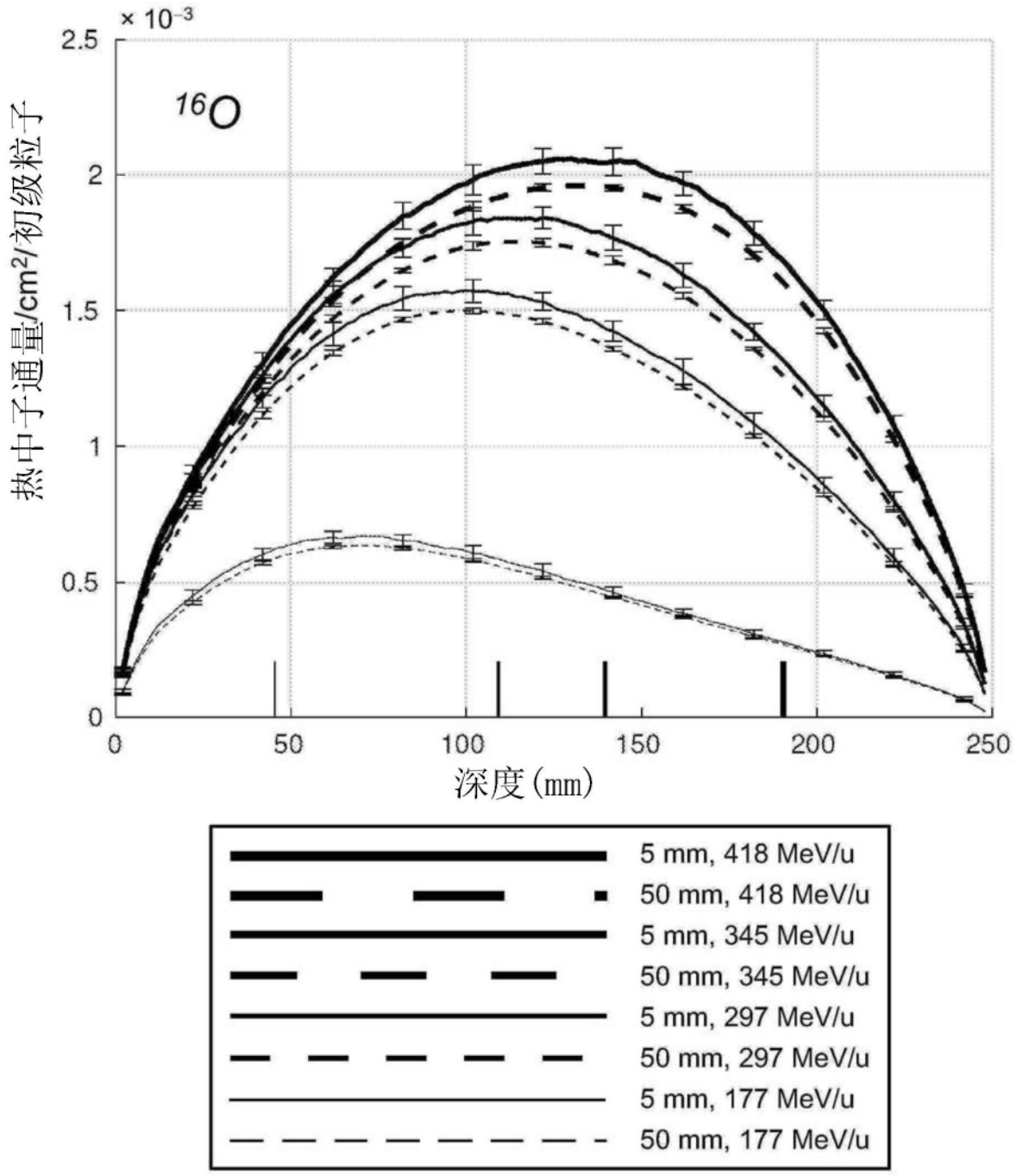

× 10⁻³
2.5
2
1.5
1
0.5
0
16O
热中子通量/cm²/初级粒子
0
50
100
150
200
250
深度(mm)
5 mm, 418 MeV/u
50 mm, 418 MeV/u
5 mm, 345 MeV/u
50 mm, 345 MeV/u
5 mm, 297 MeV/u
50 mm, 297 MeV/u
5 mm, 177 MeV/u
50 mm, 177 MeV/u

图9E

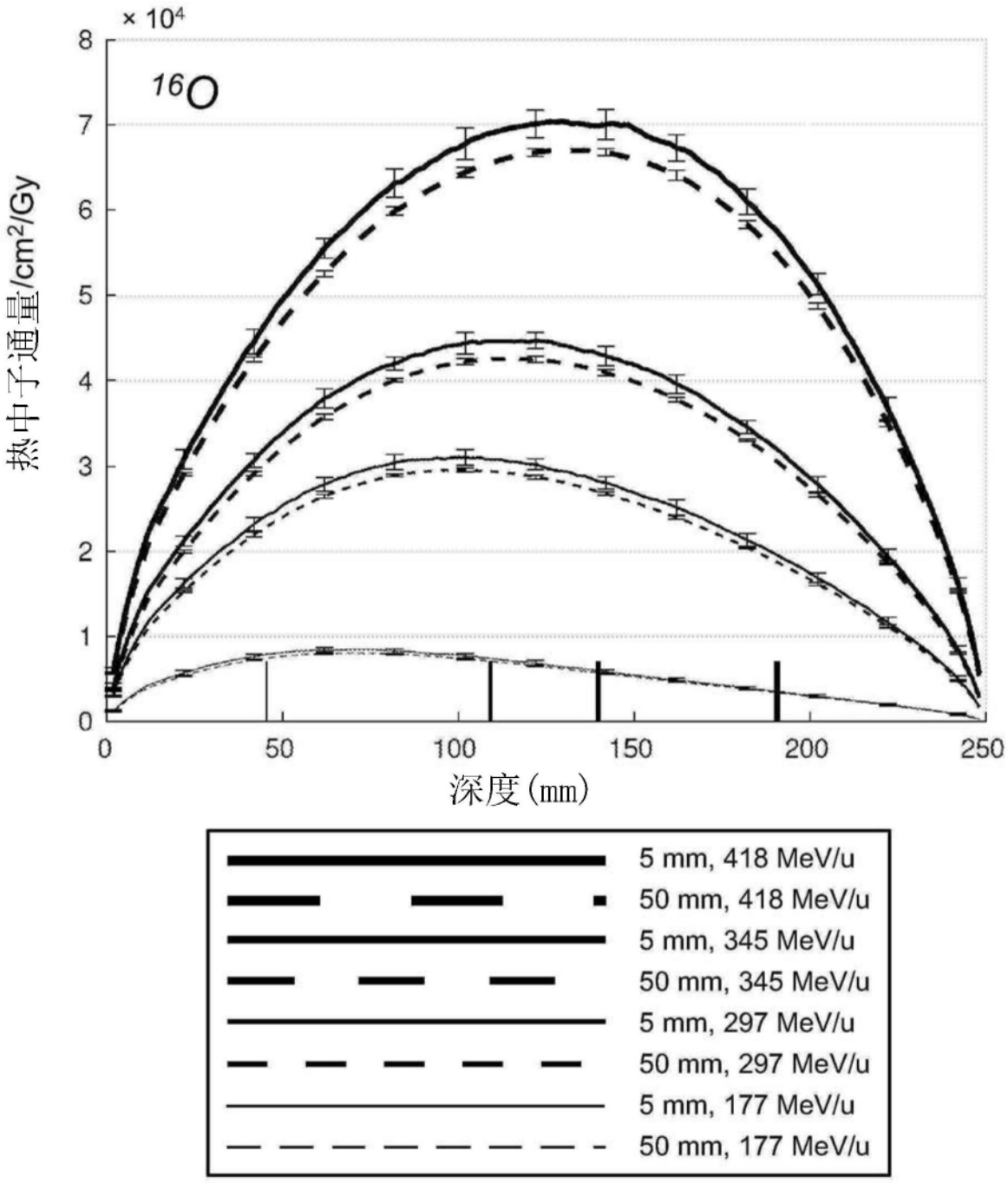

× 10⁴
16O
热中子通量/cm²/Gy
深度(mm)
0
1
2
3
4
5
6
7
8
0
50
100
150
200
250
5 mm, 418 MeV/u
50 mm, 418 MeV/u
5 mm, 345 MeV/u
50 mm, 345 MeV/u
5 mm, 297 MeV/u
50 mm, 297 MeV/u
5 mm, 177 MeV/u
50 mm, 177 MeV/u

图9F

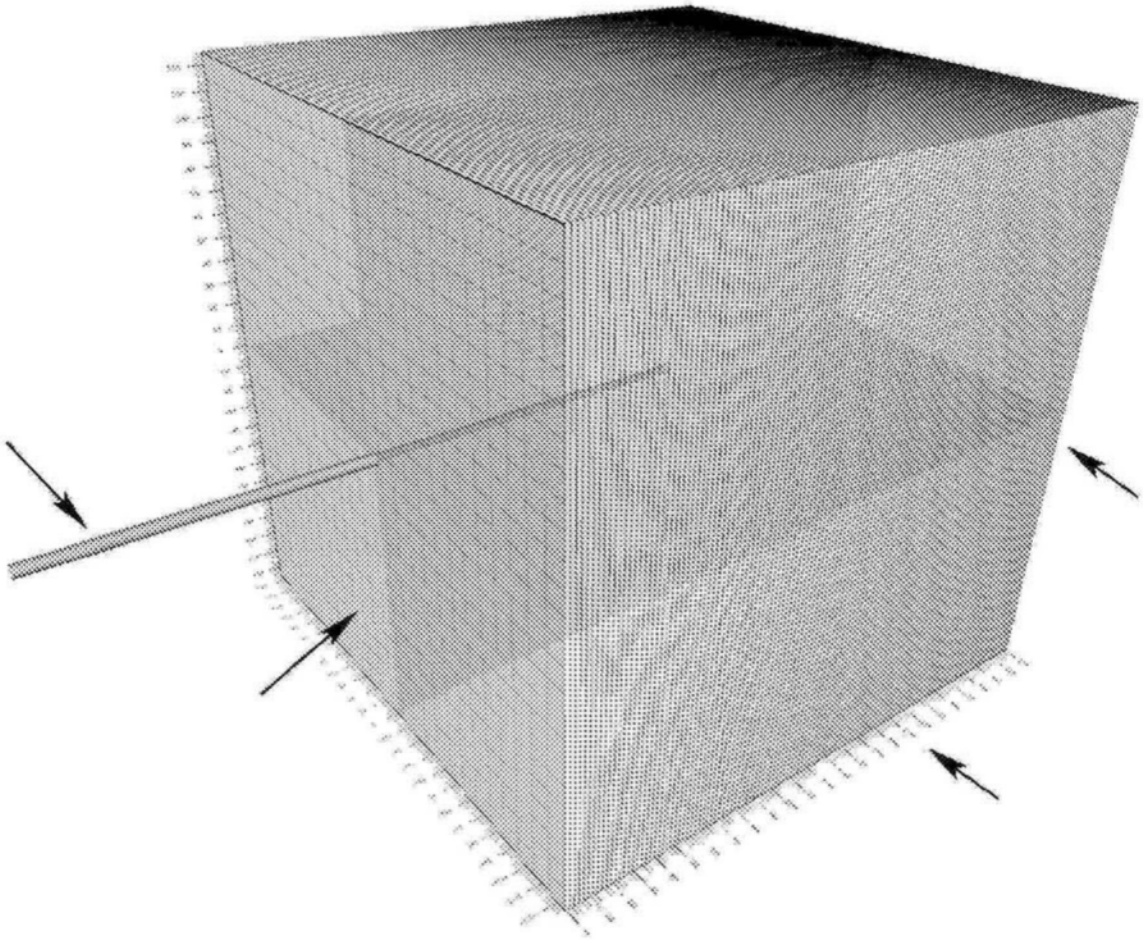


图10

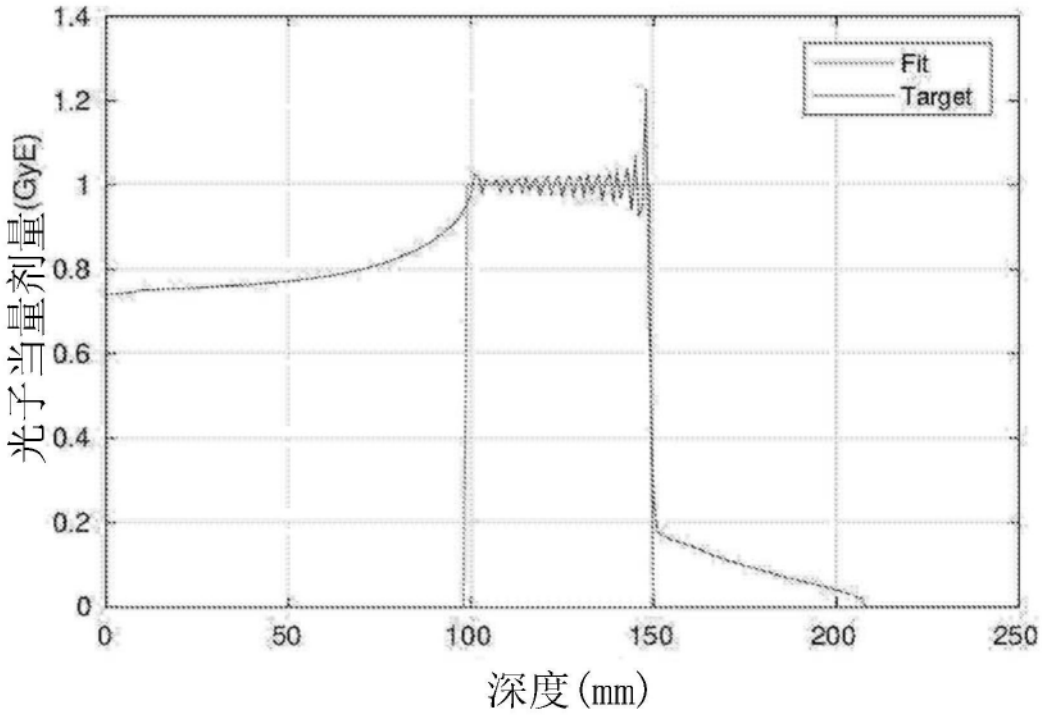

Fit
Target
光子当量剂量(GyE)
深度(mm)
0
0.2
0.4
0.6
0.8
1
1.2
1.4
0
50
100
150
200
250

图11A

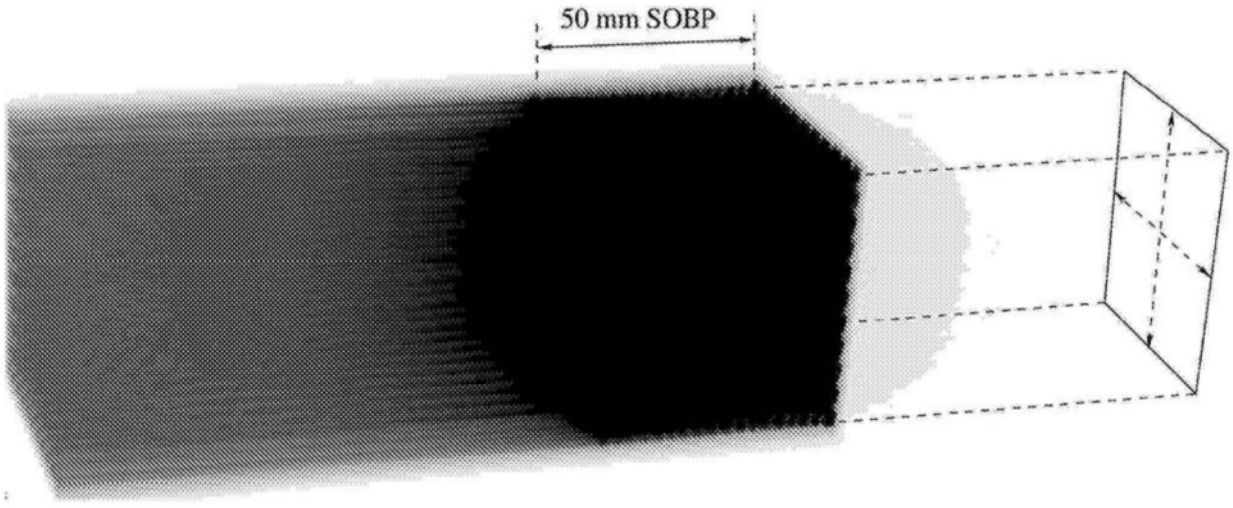

50 mm SOBP

图11B

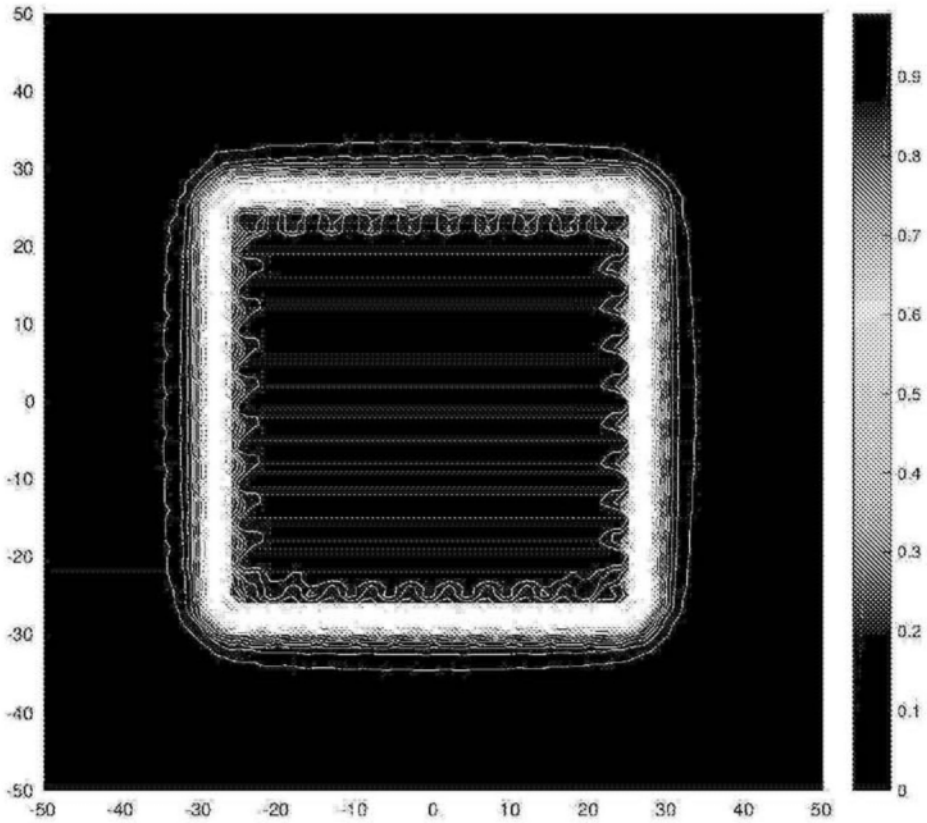

50
40
30
20
10
0
-10
-20
-30
-40
-50
-50 -40 -30 -20 -10 0 10 20 30 40 50
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0

图11C

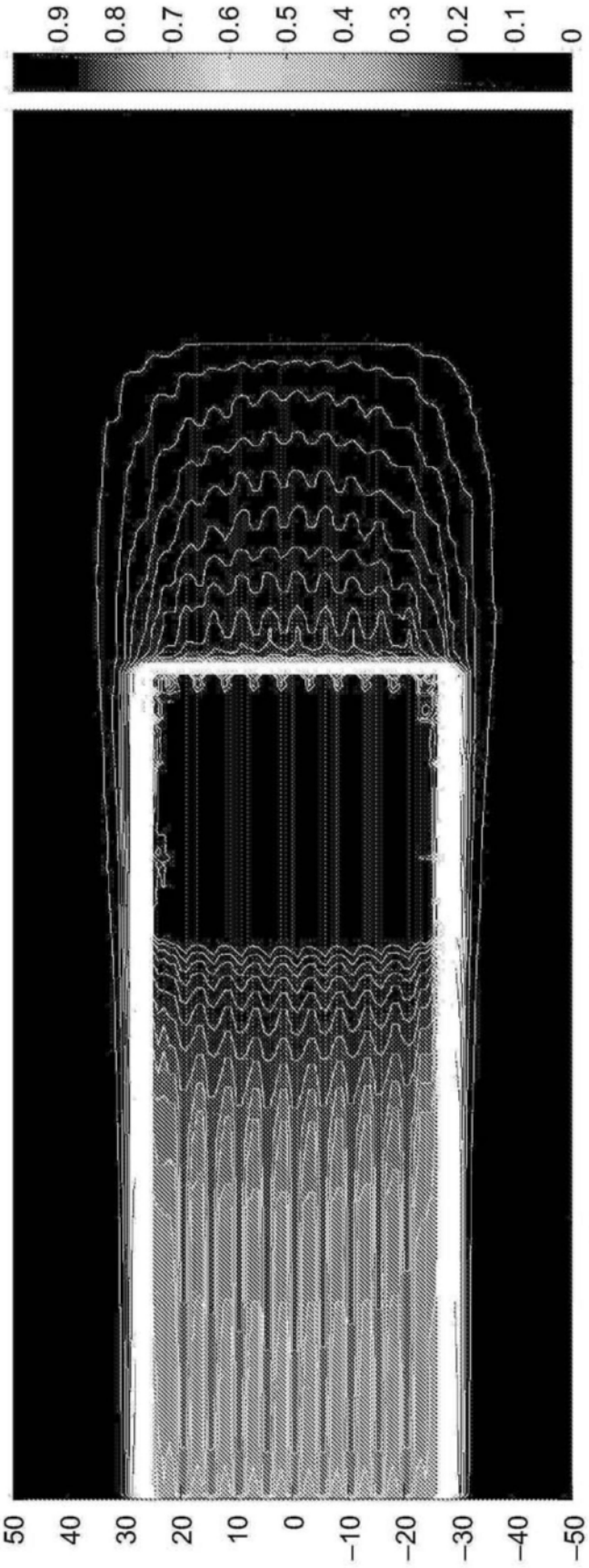

0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
200
150
100
50
0
50
40
30
20
10
0
−10
−20
−30
−40
−50

图11D

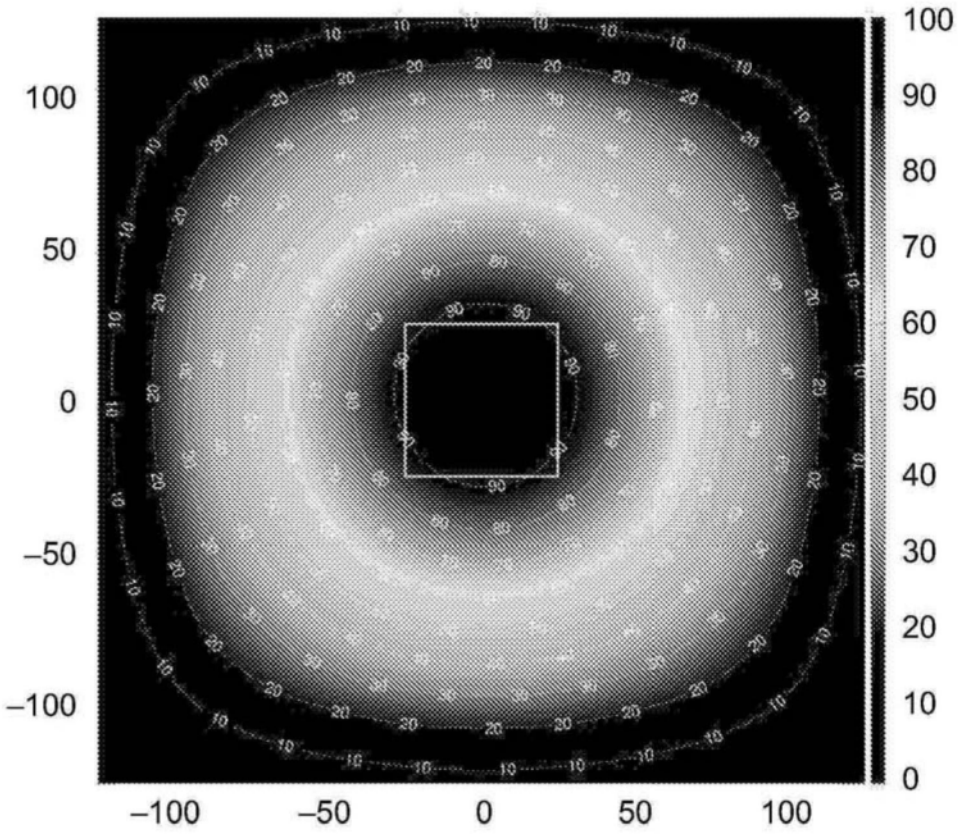


图12A

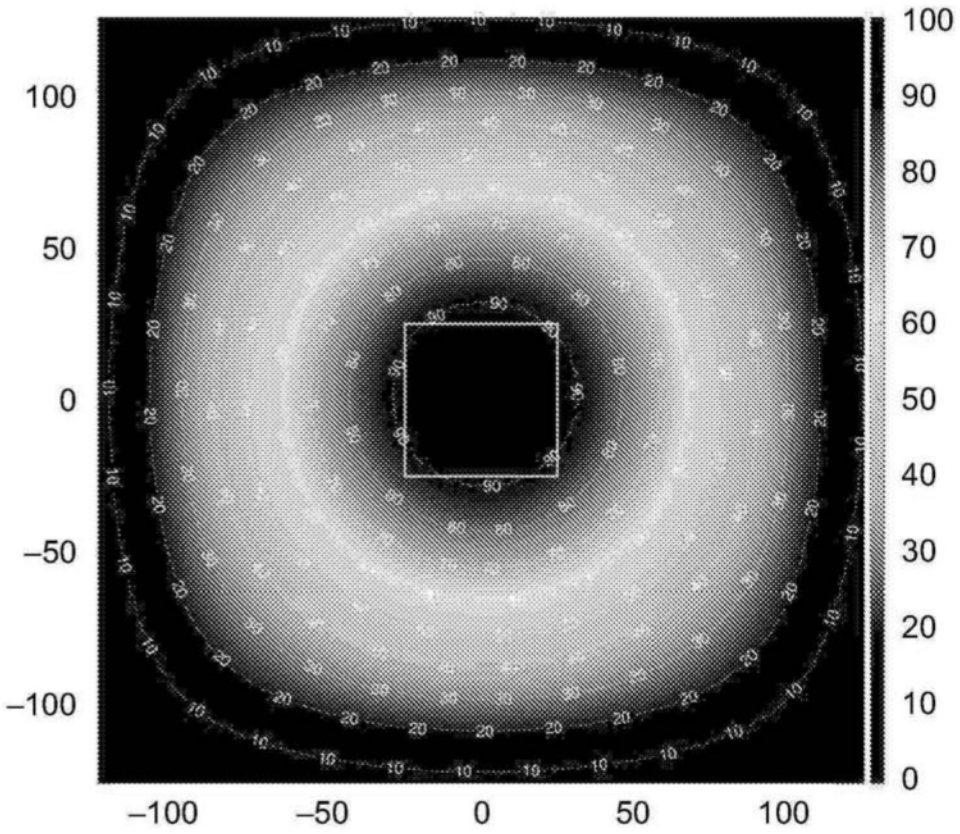


图12B

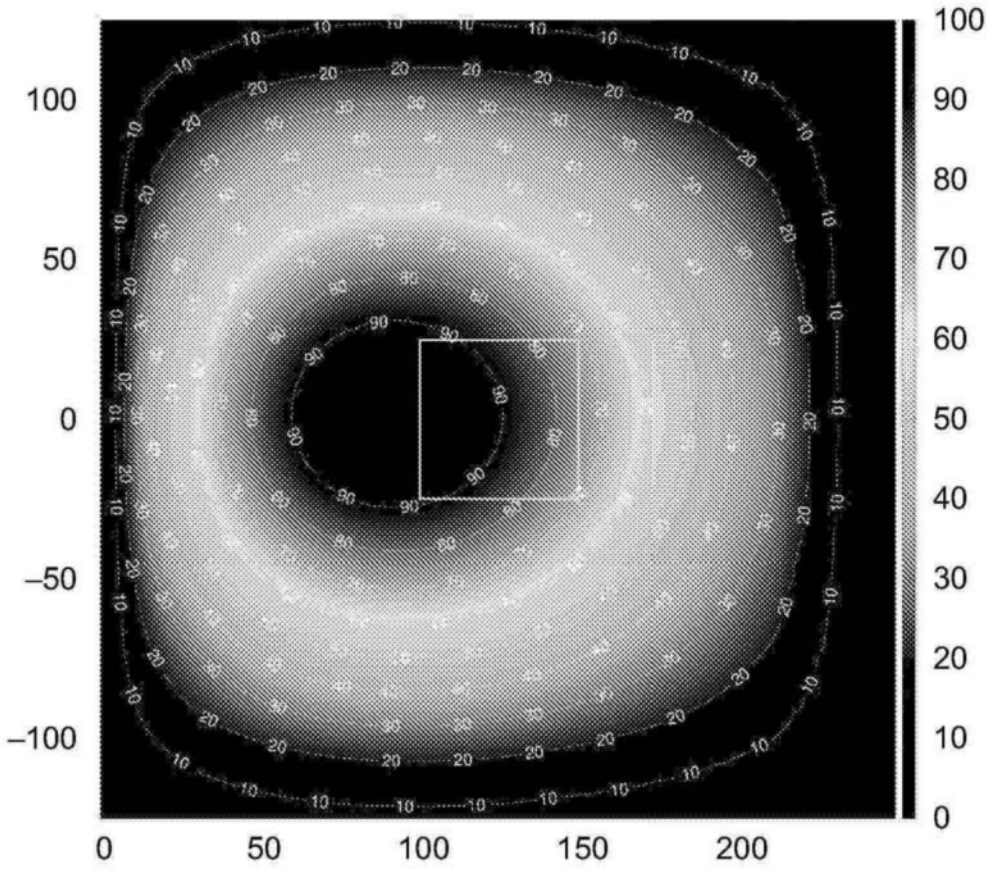


图12C

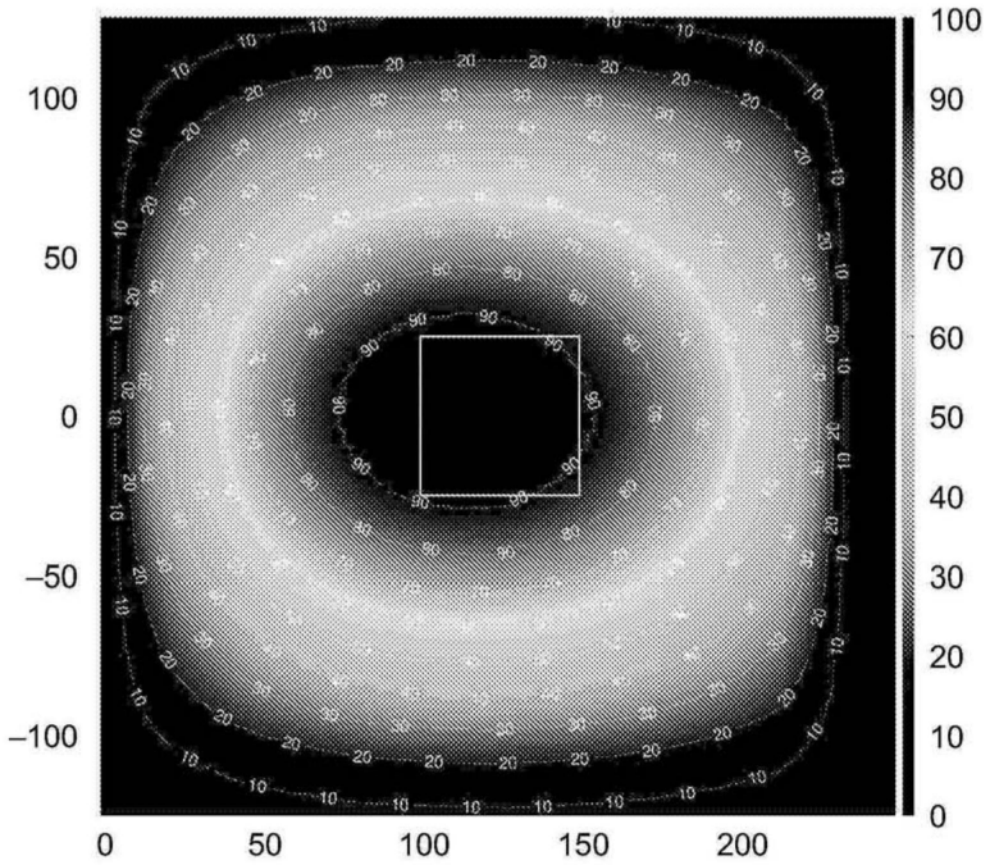


图12D

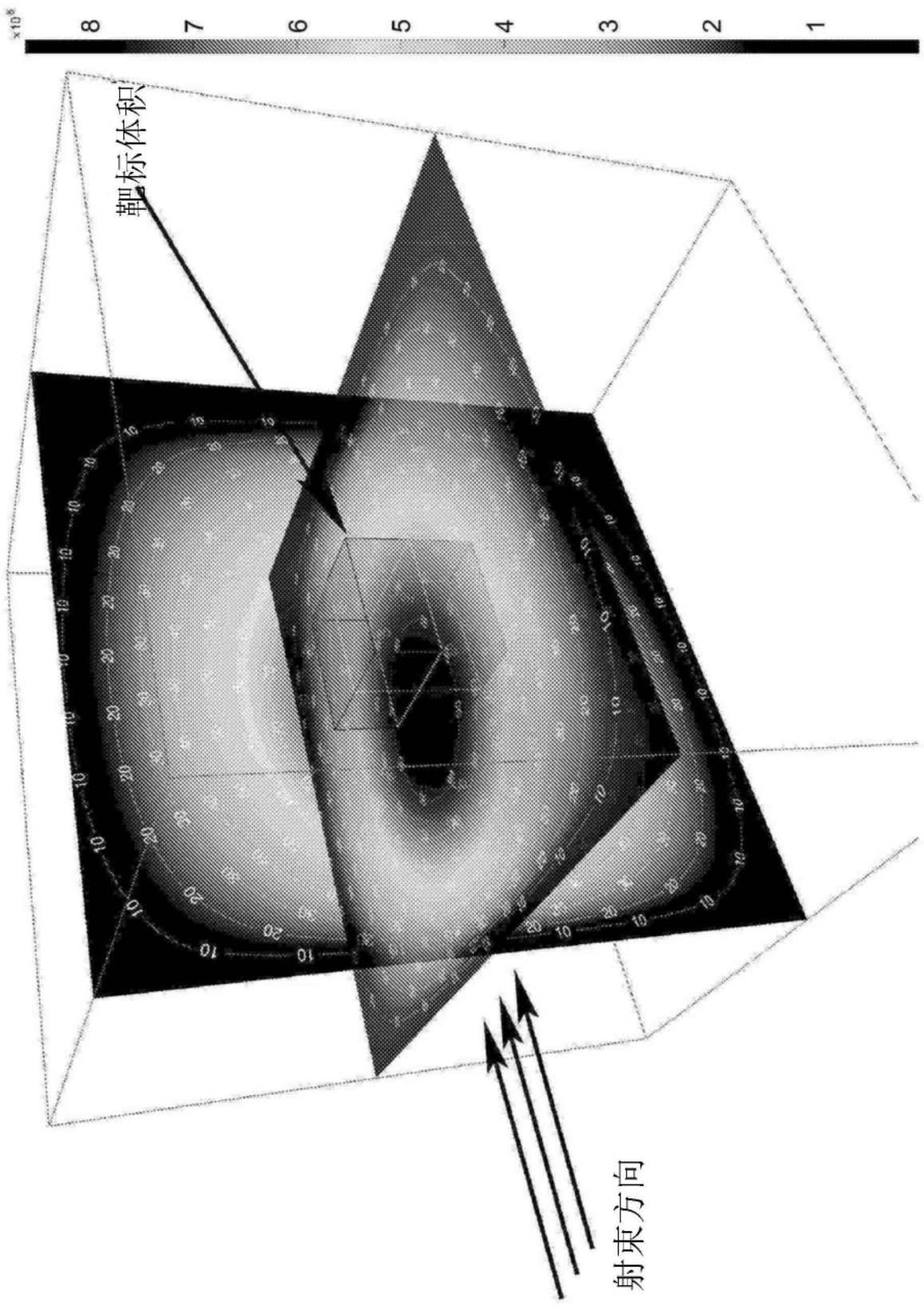


图12E

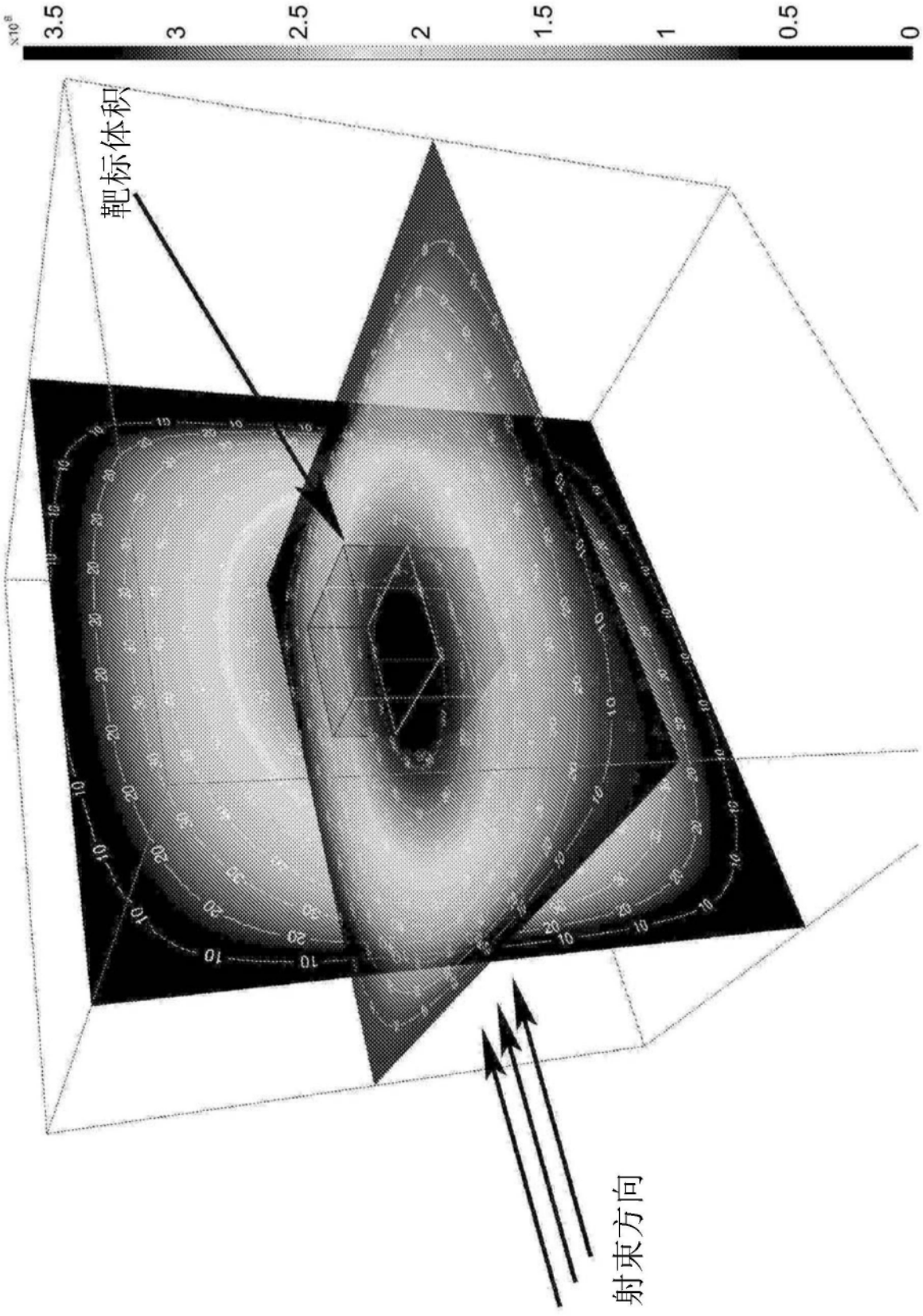


图12F

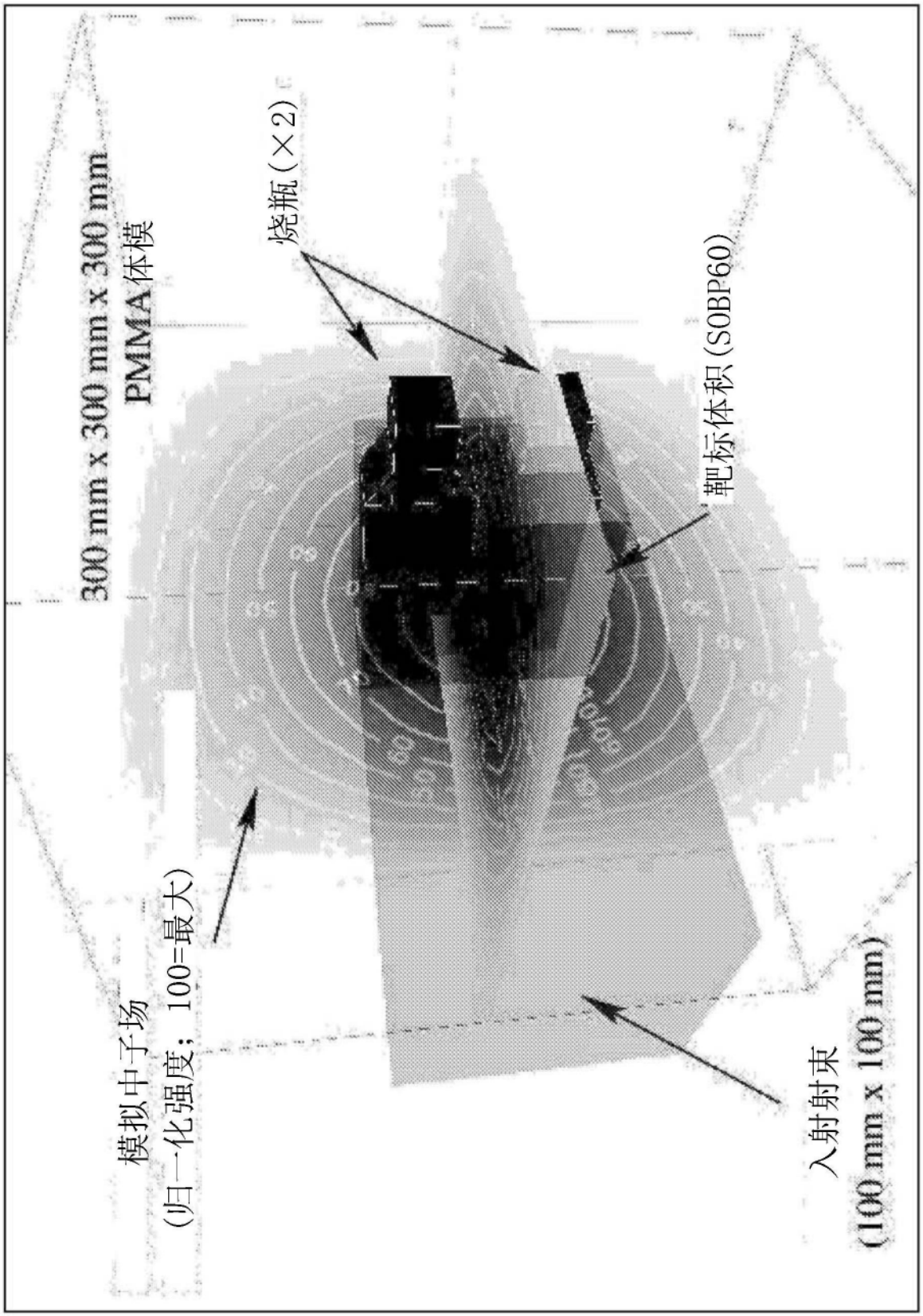

300 mm x 300 mm x 300 mm
PMMA体模
烧瓶（×2）
靶标体积（SOBP60）
模拟中子场
（归一化强度；100=最大）
入射射束
（100 mm x 100 mm）

图13

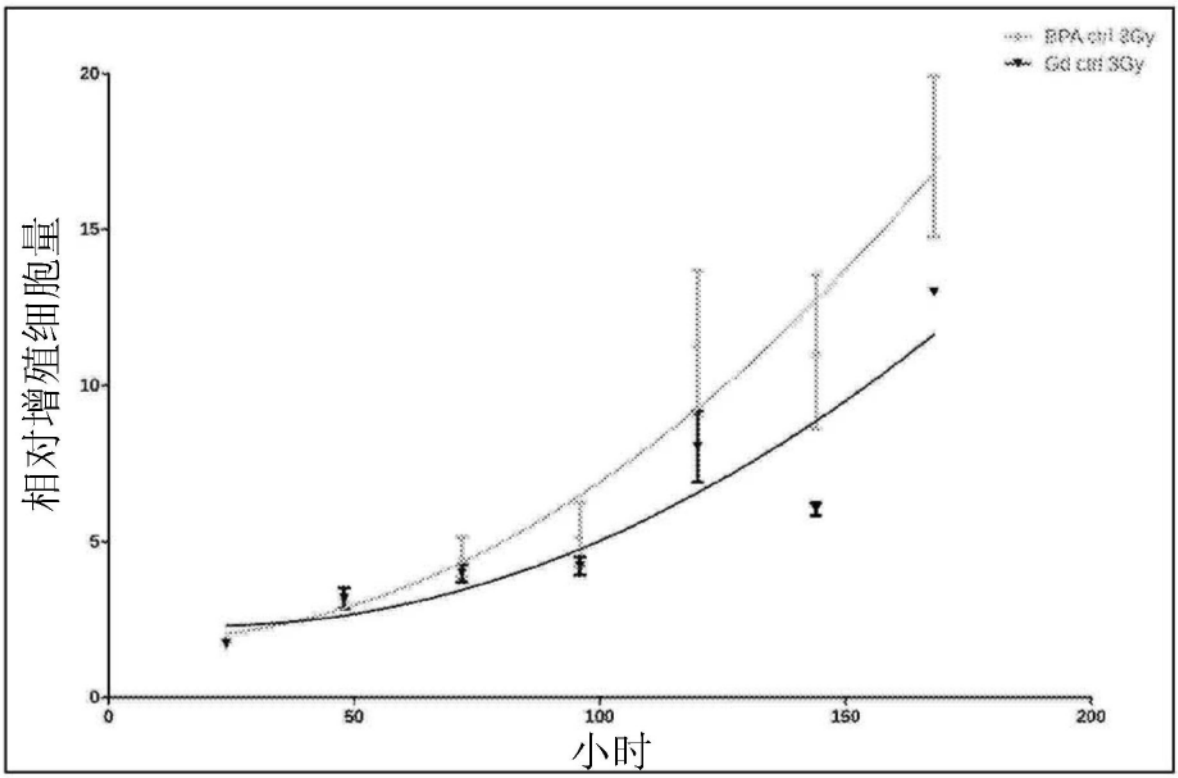

BPA ctrl 3Gy
Gd ctrl 3Gy
相对增殖细胞量
小时
0
5
10
15
20
0
50
100
150
200

图14

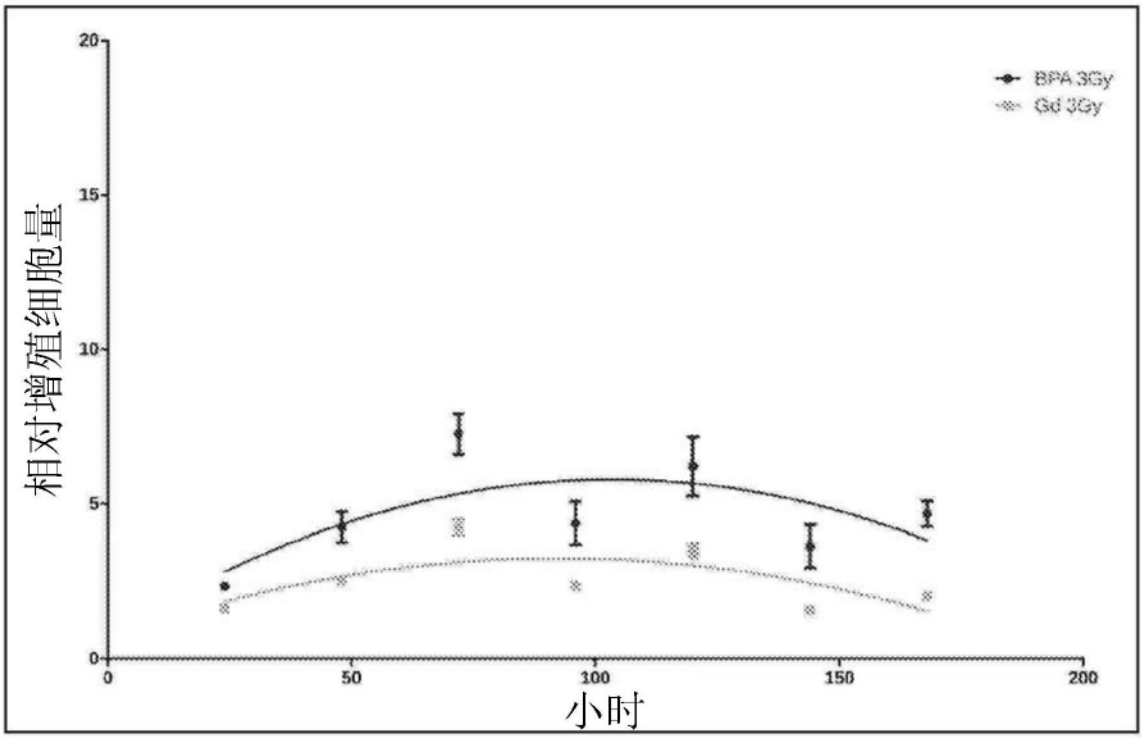

BPA 3Gy
Gd 3Gy
相对增殖细胞量
小时
0
5
10
15
20
0
50
100
150
200

图15

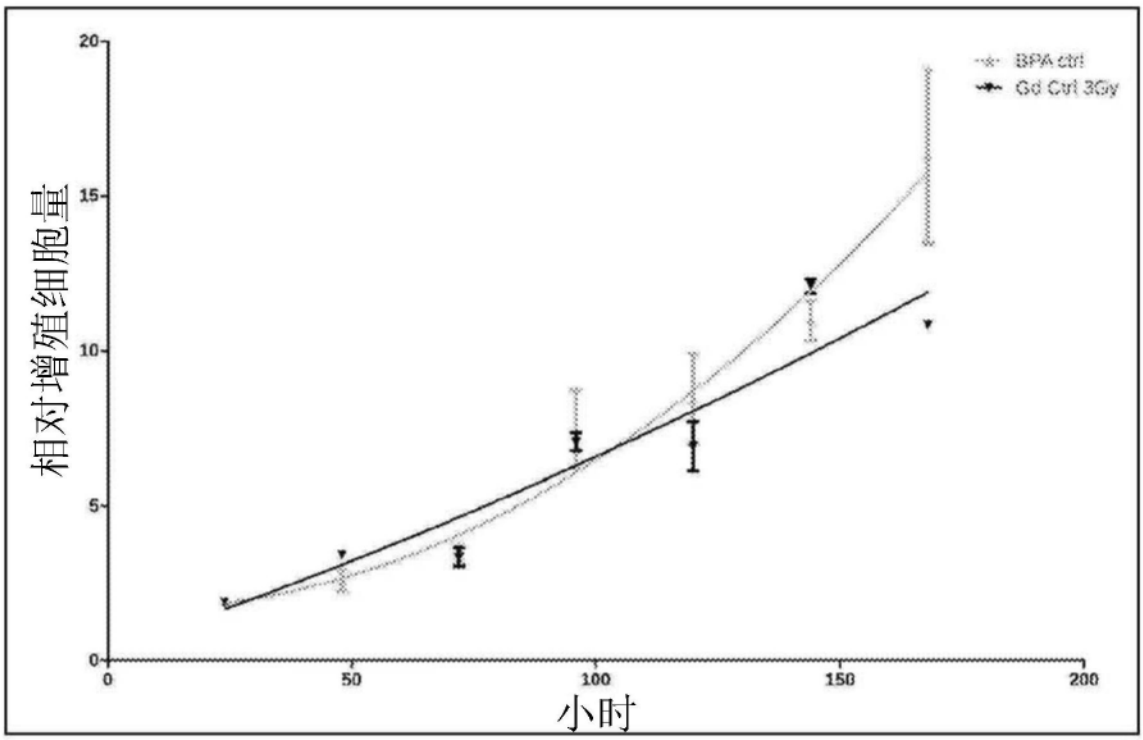

BPA ctrl
Gd Ctrl 3Gy
相对增殖细胞量
小时
0
5
10
15
20
0
50
100
150
200

图16

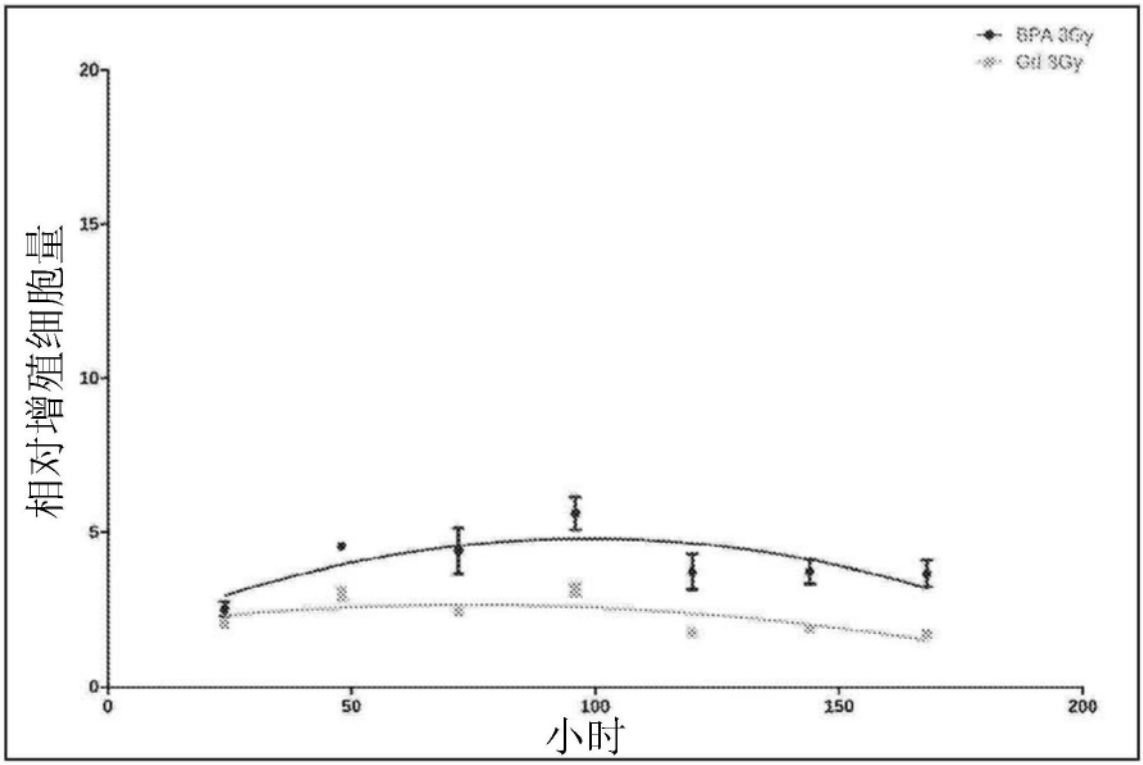

BPA 3Gy
Gd 3Gy
相对增殖细胞量
小时
0
5
10
15
20
0
50
100
150
200

图17

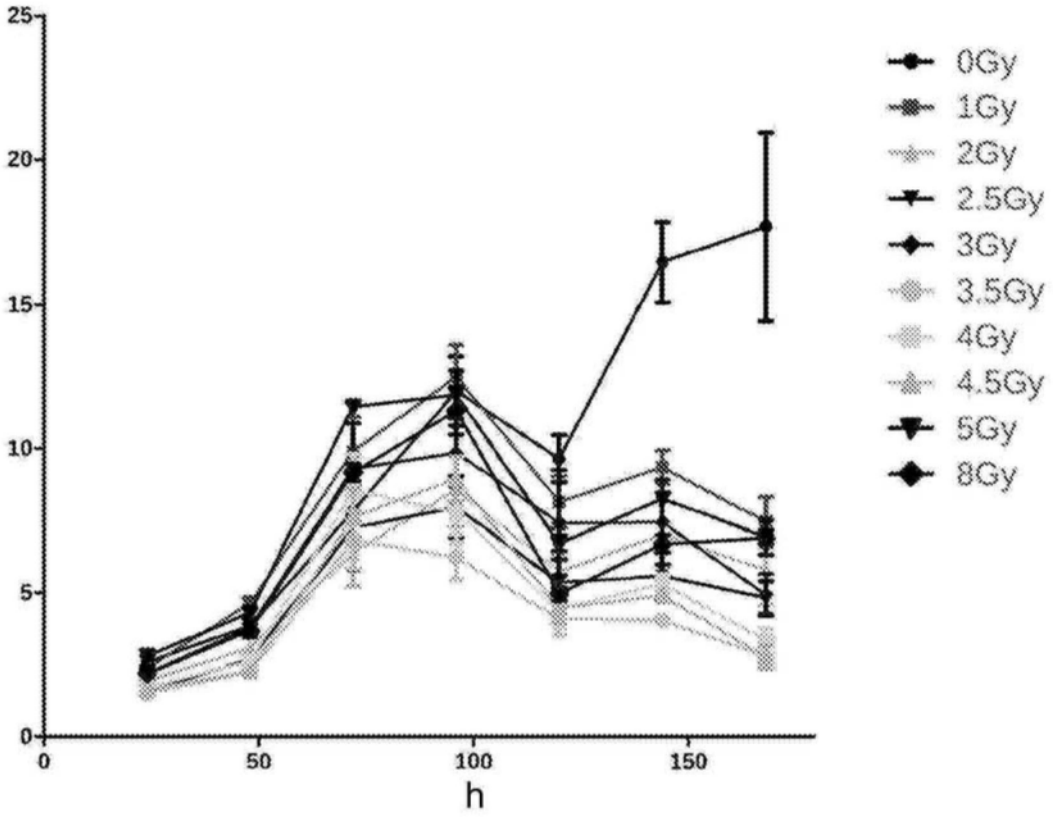

25
20
15
10
5
0
0
50
100
150
h
0Gy
1Gy
2Gy
2.5Gy
3Gy
3.5Gy
4Gy
4.5Gy
5Gy
8Gy

图18A

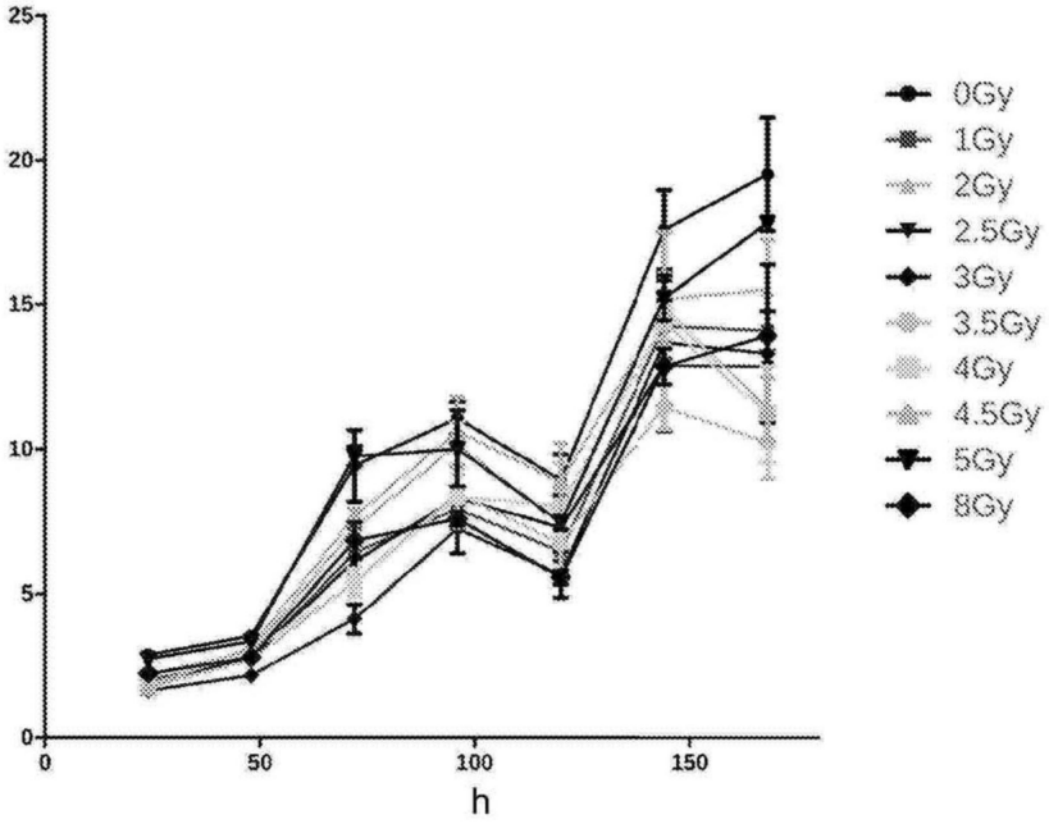

25
20
15
10
5
0
0
50
100
150
h
0Gy
1Gy
2Gy
2.5Gy
3Gy
3.5Gy
4Gy
4.5Gy
5Gy
8Gy

图18B

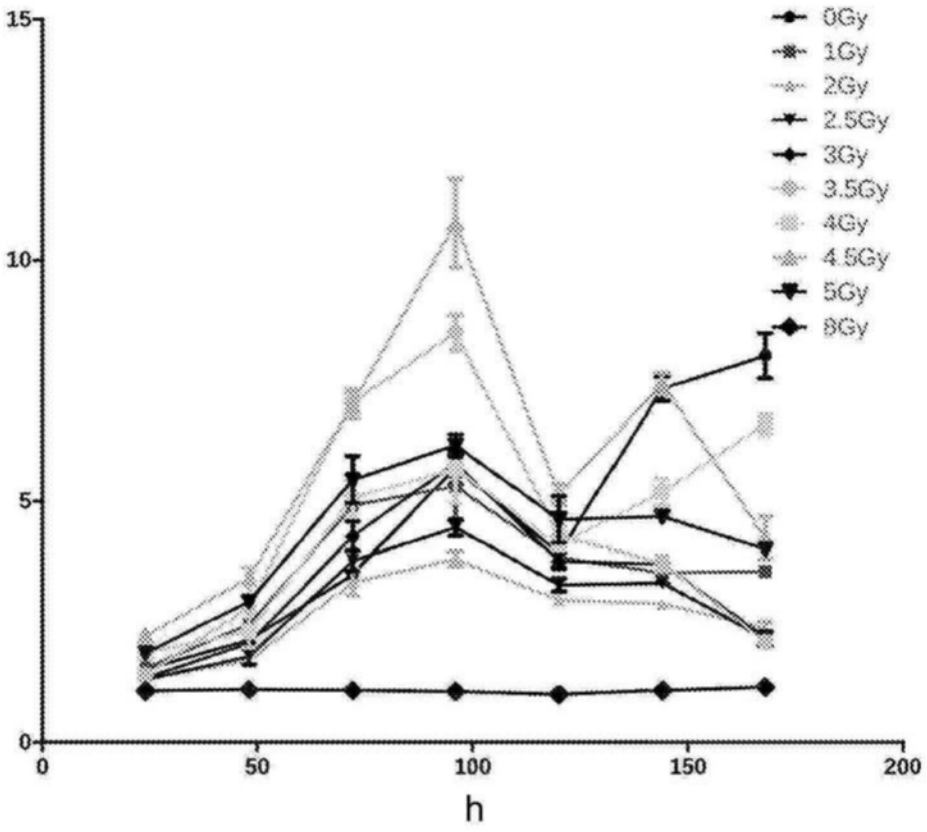

15
10
5
0
0
50
100
150
200
h
0Gy
1Gy
2Gy
2.5Gy
3Gy
3.5Gy
4Gy
4.5Gy
5Gy
8Gy

图18C

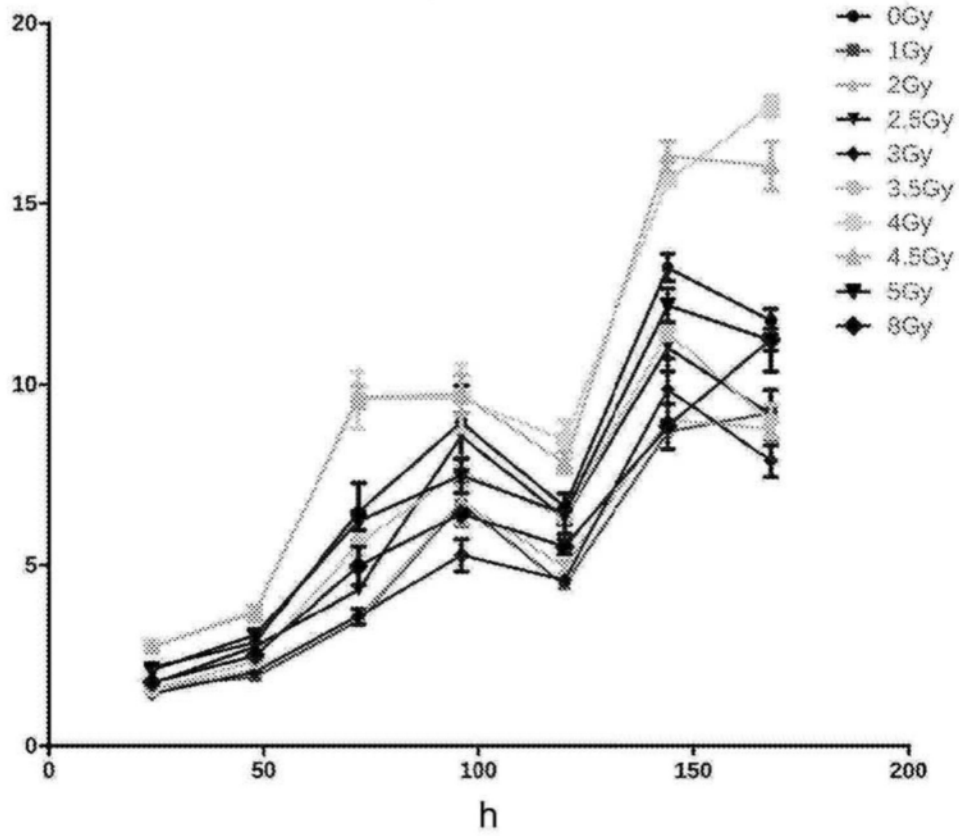

0Gy
1Gy
2Gy
2.5Gy
3Gy
3.5Gy
4Gy
4.5Gy
5Gy
8Gy
20
15
10
5
0
0
50
100
150
200
h

图18D

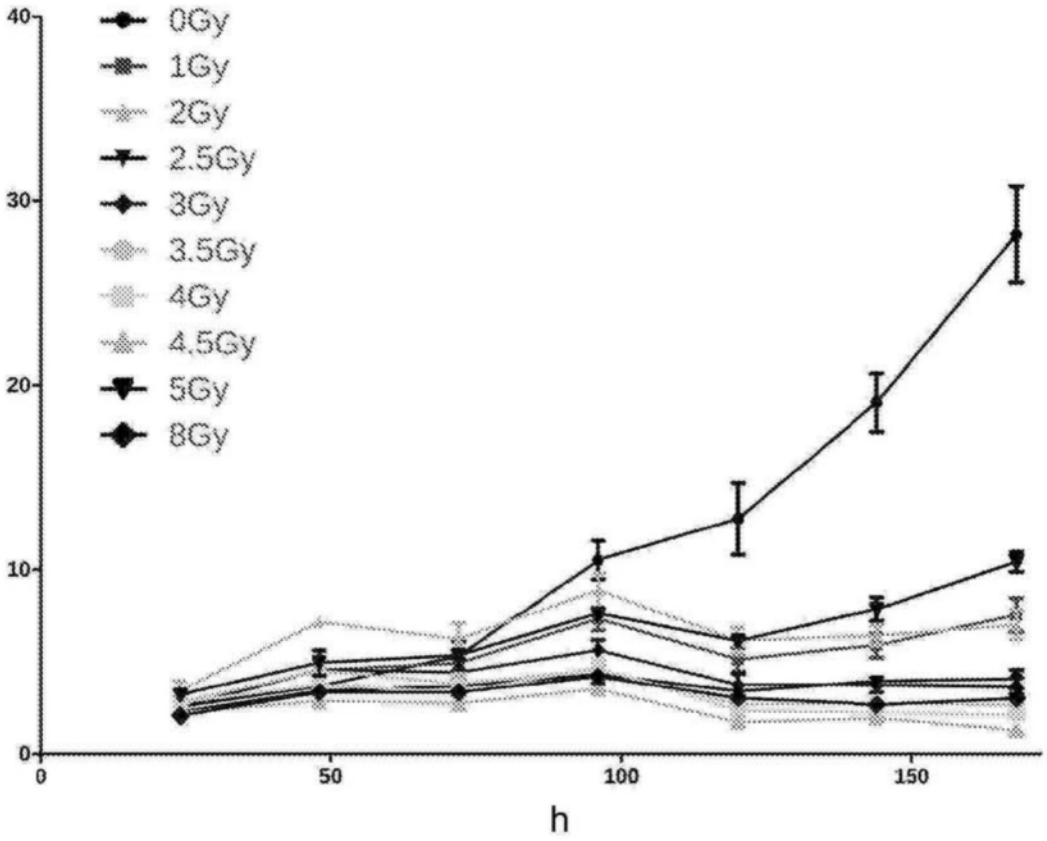

0Gy
1Gy
2Gy
2.5Gy
3Gy
3.5Gy
4Gy
4.5Gy
5Gy
8Gy
40
30
20
10
0
0
50
100
150
h

图19A

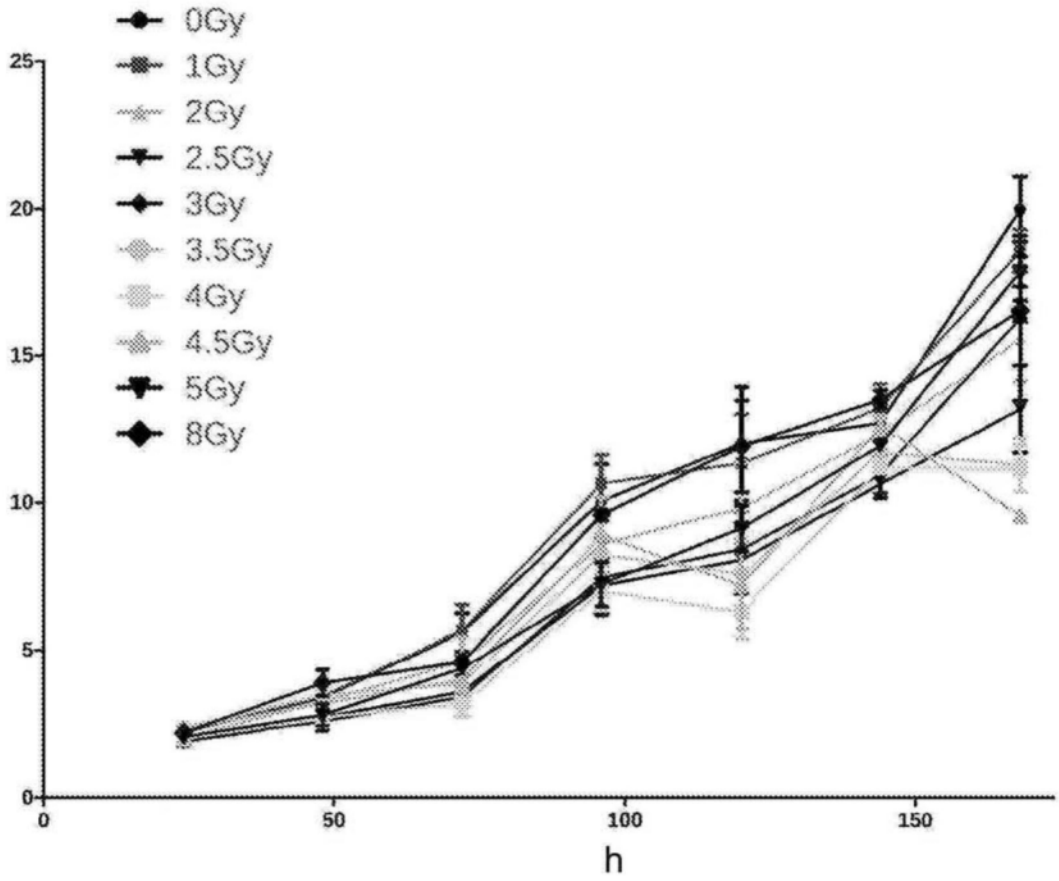

0Gy
1Gy
2Gy
2.5Gy
3Gy
3.5Gy
4Gy
4.5Gy
5Gy
8Gy
25
20
15
10
5
0
0
50
100
150
h

图19B

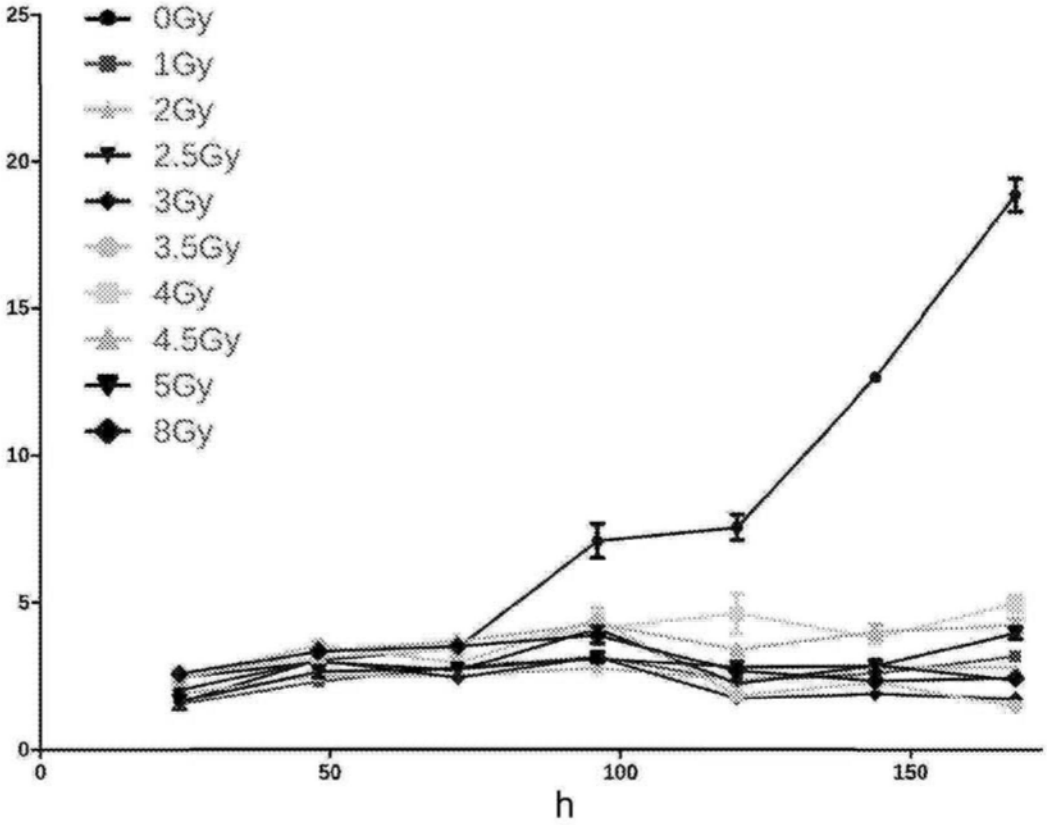

0Gy
1Gy
2Gy
2.5Gy
3Gy
3.5Gy
4Gy
4.5Gy
5Gy
8Gy
25
20
15
10
5
0
0
50
100
150
h

图19C

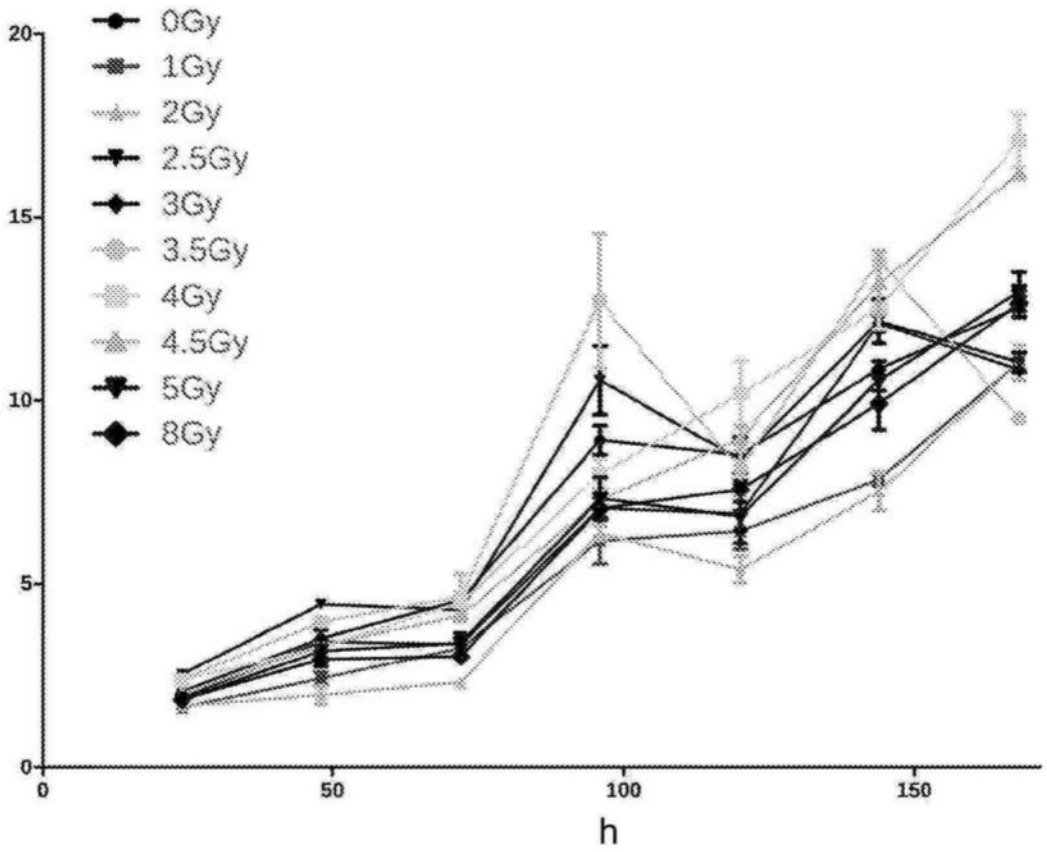


图19D

BPA正常的非线性拟合:曲线

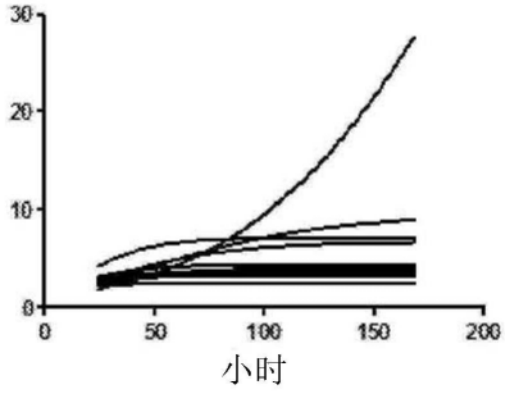


图20A

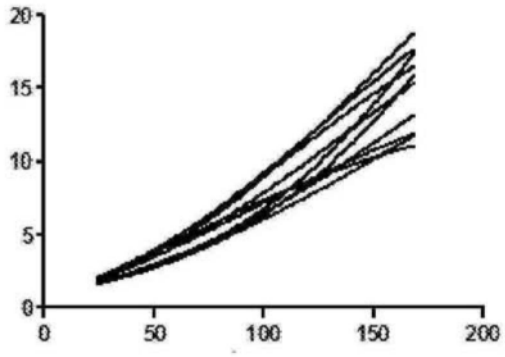


图20B

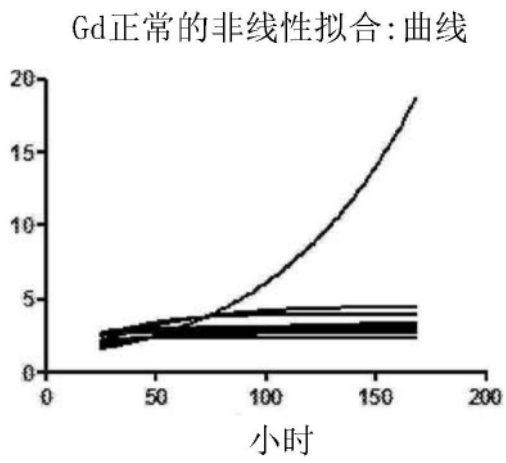


图20C

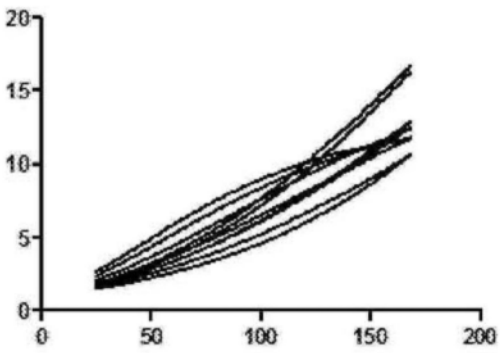


图20D