

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

Zveřejněná podle §31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2020-99

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.:

A61B 6/00 (2006.01)
A61K 51/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **26.02.2020**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **08.09.2021**
(Věstník č. 36/2021)

(71) Přihlašovatel:
Proton Therapy Group s.r.o., Praha 1, Nové Město,
CZ

(72) Původce:
Václav Laštovka, Praha 6, Veleslavín, CZ
Pavel Laštovka, Praha 6, Veleslavín, CZ

(74) Zástupce:
Macek and Partners, Mgr. Jiří Macek, Sázavská
751/16, 120 00 Praha 2, Vinohrady

(54) Název přihlášky vynálezu:
Způsob binární protonové radioterapie

(57) Anotace:
Způsob binární protonové radioterapie pro
potenciování nádorové buňky (tkáň) pomocí
izotopu ^{11}B a/nebo ^{10}B v interakci s protonovým
svazkem, kdy jsou buňky (tkáně) vystaveny
radiačnímu záření, přičemž při interakci
protonového svazku s izotopem ^{11}B a/nebo ^{10}B
dochází k emisi fotonů gama o vysoké energii,
která zvyšuje ozáření v nádorové buňce (tkáni),
přičemž nukleární interakce protonového svazku s
izotopem ^{11}B a/nebo ^{10}B je implementována do
biologické dávky.

Způsob binární protonové radioterapie

Oblast techniky

5

Vynález se týká způsobu využití synergického působení ionizujícího záření na nádorovou buňku potencionované pomocí dodání další látky do těla pacienta.

10 Dosavadní stav techniky

Z dosavadního stavu techniky jsou známy metody působení v rámci postupů BNCT – Boron Neutron Capture Therapy, kde je využito toho, že neutrony s energií v termální části spektra a mají vysoký účinný průřez pro fúzní interakci na izotopu ^{10}B . Tento izotop je navázán na vhodný nosič
15 (dohromady tvořící farmakum), selektivně vychytávaný v oblastech s vyšší metabolickou aktivitou, tedy v oblasti nádoru.

Je známo řešení dle patentu KR101568938 (B1) s názvem THE RADIATION THERAPY AND DIAGNOSIS DEVICE USING PROTON BORON FUSION REACTION, který stručně popisuje
20 princip metody bez uvedení přesnější definice nosiče boru a bez implementace do plánovacího systému. Klíčový moment není popis jaderné interakce jako takové, její popis a průběh je velmi dobře znám a informace o něm jsou volně dostupné. Podávaný patent se od jmenovaného liší zejména popisem klinické aplikace, který umožní zvýšený účinek v tkáni realizovat. Bez podávaného rozšíření o plánování léčby nelze postup patentovaný v KR101568938 klinicky
25 realizovat.

Rovněž je známo řešení dle patentového spisu US2016074512 (A1) s názvem PROTON INDUCED BORON CAPTURE THERAPY, který se však liší popisem a v něm popsaná metoda
30 nespadá do rozsahu nově podané patentové přihlášky.

Podstata vynálezu

Látka, která je dodávána do těla pacienta nemusí mít sama o sobě žádný biologický efekt, slouží
35 jako nosič specifického izotopu terčového jádra (TN - target nucleus) některého z lehkých prvků. Tento nosič slouží k tomu, aby dopravil zmíněný TN do oblasti nádorového ložiska a zvýšil tam jeho koncentraci. Na základě interakce protonového svazku s vybraným TN dochází k jaderné interakci s emisí sekundárních částic s vysokým lineárním přenosem energie (LET – linear energy transfer) a tím i vysokou radiobiologickou účinností (RBE – radiobiological effectiveness), v
40 radiobiologických experimentech někdy označováno jako poměr zvětšení dávky (DER – dose enhancement ratio). Vynález spočívá ve spojení tohoto známého a popsaného principu přímo v procesu plánování radioterapie v klinické praxi. Do plánovacího systému radioterapie (TPS – treatment planning system) jsou přímo zavedena modifikovaná data protonového svazku, která respektují zvýšení LET a RBE díky přítomnosti zvýšené koncentrace TN. To umožní bezpečnou
45 predikci rozložení biologické dávky v těle pacienta s bezpečným frakcionačním schématem. Přínosem tohoto vynálezu je možnost použití nižších dávek záření při zachování stejného biologického efektu. Z toho plyne zlepšení terapeutického efektu záření s možností eskalace ekvivalentních dávek do cílových objemů definovaných v radioterapii při stejné radiační zátěži kritických orgánů nebo použití isoefektivního režimu na nádor při významném snížení radiační
50 zátěže na zdravé tkáně v těle pacienta, případně vhodně kombinovat obě uvedené možnosti.

Primárně byl tento výše uvedený způsob léčby koncipován v rámci postupů BNCT – Boron Neutron Capture Therapy. Byla zde využita skutečnost, že neutrony s energií v termální části spektra mají vysoký účinný průřez pro fúzní interakci na izotopu ^{10}B . Tento izotop je navázán na
55 vhodný nosič (dohromady tvořící farmakum), selektivně vychytávaný v oblastech s vyšší

metabolickou aktivitou, tedy v oblasti nádoru. Vhodným nosičem může být organická nebo anorganická molekula, která se specificky váže na povrchové membrány nádorových buněk nebo je nádorovými buňkami přednostně pohlcována tak, že na povrchu těchto buněk nebo v jejich vnitřku vytváří vyšší koncentraci boru, než je tomu v případě buněk nenádorových. Příkladem takovéto molekuly je například borokaptát sodný (BSH) nebo borfenylalanin (BPA). Uvedené příklady nejsou vyčerpávajícím seznamem vhodných nosičů.

Samotné farmakum je biologicky prakticky neaktivní a samo o sobě tedy žádnou biologickou odezvu organismu zpravidla nevyvolává. Rovněž tak termální neutrony s běžnými lidskými tkáněmi v podstatě neinteragují, resp. jejich účinek není nijak specifický v rámci různých tkání. Spojením těchto dvou modalit dochází ovšem ke zmíněné fúzní reakci, při které je původní atom bóru rozštěpen na jádro lithia, jádro helia a je zároveň uvolněn vysoce energetický foton. Z pohledu radiobiologie představují jádra helia a lithia vysoce účinné záření, které je však velmi krátkodosahové a jeho účinek je vždy lokální a objevuje se v místě vysoké koncentrace boru, tedy v místě nádoru.

V případě nahrazení svazku termálních neutronů svazkem vysokoenergetických protonů a využití izotopu ^{11}B dochází k jinému typu fúzní interakce, při které je produkována trojice (rovněž velmi krátkodosahových) alfa částic. V tomto případě lze samozřejmě využít stejný nosič/farmakum (zvolený izotop nemá na chemické a biologické vlastnosti farmaka vliv). Na rozdíl od neutronů má protonový svazek ve tkáni zcela jiný způsob interakce, jedná se o těžkou nabitou částici.

Protonový svazek sám o sobě má velmi výhodné balistické vlastnosti (konečný dosah ve tkáni, průběh hloubkové křivky ve formě Braggova peaku) a je tedy léčebnou modalitou sám o sobě. V případě spojení protonové radioterapie s využitím vhodného atomového terče vázaného na nádorovou buňku lze tak spíše hovořit o fyzikální potenciaci léčebného účinku ve vybraném místě.

Samotný fyzikální princip interakce však nezaručuje definovanou depozici dávky v konkrétním místě. Pro plné využití potenciálu tohoto typu zesílení efektu Braggova peaku je nutné implementovat příslušný léčebný model rovněž do plánovacího systému a mít tak možnost predikovat dávkovou distribuci uvnitř těla pacienta s příslušnou modifikací vlastností hloubkové dávkové křivky v rámci modelování depozice energie podél dráhy svazku. Tento přístup obsahuje řadu možných implementací.

Příklad provedení vynálezu

Způsob binární protonové radioterapie dle tohoto vynálezu je realizován pomocí podávání farmaceutické látky obsahující izotop ^{11}B , při využití toho, že protony s nízkou energií (tj. v oblasti blízké tzv. Braggovu peaku) mají vysoký účinný průřez pro fúzní interakci na izotopu ^{11}B .

Tento izotop je selektivně vychytávaný v oblastech s vyšší metabolickou aktivitou, tedy v oblasti nádoru.

Samotné farmakum je biologicky neaktivní a samo o sobě žádnou biologickou odezvu organismu zpravidla nevyvolává. Rovněž tak protony s vyšší energií s běžnými lidskými tkáněmi interagují méně, resp. jejich účinek není nijak specifický v rámci různých tkání.

Spojením těchto dvou způsobů dochází ovšem k fúzní reakci uvedené výše, při které je původní atom bóru rozštěpen na tři jádra helia. Z pohledu radiobiologie představují jádra helia vysoce účinné záření, které je však velmi krátko-dosahové a jeho účinek je vždy lokální a objevuje se v místě vysoké koncentrace boru, tedy v místě nádoru.

Pro zjištění výše požadované koncentrace příslušného izotopu v cílovém objemu, v nádorové tkáni, je možné využít měření sekundárního fotonového záření (prompt gamma) emitovaného specificky po interakci protonu s daným izotopem.

- 5 V případě požadované koncentrace je poté aplikováno ozáření protonovým svazkem dávkou, korigovanou v rámci plánovacího systému o hodnotu očekávaného DER

Synergický efekt ozáření protonovým svazkem jako takovým a zvýšením jeho účinnosti pomocí jaderné interakce zajišťuje zvýšení radiačního účinku na nádorovou tkáň a zároveň redukci nebo alespoň nezvýšení celkové toxicity okolní zdravé tkáně.

Příkladem je uvedený způsob protonové radioterapie možné využít při aplikaci na refrakterní agresivní nádory v oblasti CNS, například glioblastomy, které jsou rychle rostoucí a mají nízkou citlivost na ozáření.

15 Dále je výhodné ozařování plánovat pomocí adaptovaných dat svazku a případně i biologického výpočetního modelu tak, aby byla stanovena bezpečná ozařovací technika.

20 Zatímco princip zvýšení účinnosti léčby je znám delší dobu, přínos tohoto podávaného vynálezu spočívá v přímé klinické implementaci tohoto přístupu pomocí zahrnutí vlastností nukleární interakce přímo do modelu svazku v plánovacím systému. Příkladem příslušné interakce je interakce protonového svazku na jádře boru ^{11}B .

25 Obrázek 1 udává průběh účinného průřezu příslušné interakce $p + ^{11}\text{B} \rightarrow 3\alpha$. Pokud má proton energii mezi 0,1 a 10 MeV, je pravděpodobnost interakce nejvyšší. Při protonové radioterapii je tento energetický interval v oblasti Braggova peaku. Poloha Braggova peaku je pak dána energií protonového svazku v okamžiku vstupu do těla pacienta a je možné toto energeticky velmi přesně zvolit. Z uvedeného plyne, že místo maxima produkce sekundárních alfa částic je možné v klinické praxi velmi dobře vymezit. Alfa částice jsou ovšem druhem ionizujícího záření s vysokým LET (Linear Energy Transfer) a tím pádem i vysokým RBE (Relative Biological Effectiveness). Aby bylo možné správně předepsat dávku do cílového objemu, je nutné zahrnout faktor nárůstu RBE přímo do plánovacího systému (TPS, Treatment Planning System) tak, aby bylo možné pro konkrétního pacienta vypracovat optimální ozařovací plán.

35 Modifikace fyzikálních dat svazku je provedena na základě stanovené zvýšené účinnosti. Hodnoty a způsob zvýšení této účinnosti je stanoven na základě radiobiologických experimentů a případně i v rámci klinických studií. Uvedený vynález umožní implementaci mechanismu zvýšení biologické dávky i do stávajících plánovacích systémů bez nutnosti detailního výpočtu LET spektra nebo detailního biologického modelu. Samozřejmostí je do budoucna zpřesnění výpočtu právě pomocí metod biologického modelování a použití metod typu Monte-Carlo pro preciznější stanovení rozložení biologické dávky. Metoda Monte-Carlo je výpočetní přístup, často používaný k řešení tzv. transportních úloh, při kterých je analytický výpočet nemožný nebo příliš komplikovaný. Spočívá ve vytvoření modelu prostředí (jeho geometrie a materiálového složení), definici projektilových částic, které je nutné prostředím transportovat (tedy druh dopadajících částic, jejich energii a prostorové rozdělení) a vzetí v úvahu způsobu interakce dopadající částice na jednotlivé prvky uvnitř materiálu prostředí. Druhým krokem je simulace průchodu mnoha projektilových částic definovanou geometrií prostředí se zahrnutím pravděpodobnosti jednotlivých interakcí. Výsledkem je statistika distribuce fyzikálních veličin, ze které je možné vyčíst parametry modelované fyzikální situace. V případě patentovaného přístupu by se jednalo o model těla pacienta, materiálové složení by bylo stanoveno na základě zobrazovacích metod (CT nebo MRI), geometrie je dána rovněž na základě těchto zobrazení. Projektilovými částicemi jsou protony v podobě léčebného svazku, u kterého je dobře známa energie a prostorové rozdělení. V tomto případě je pak výsledkem Monte Carlo simulace prostorového rozdělení ekvivalentní dávky v těle pacienta.

55

Ke zjištění, zda již bylo dosaženo patřičné koncentrace příslušného izotopu v cílovém objemu, je možné využít měření sekundárního fotonového záření (prompt gamma) emitovaného specificky po interakci protonu s daným izotopem. Příkladem této situace je dopad urychleného protonu na terčové jádro boru ^{11}B , které se nachází ve sledované oblasti. Při dopadu dojde k jaderné fúzní interakci, která způsobí excitaci terčového jádra ze základního stavu. Během velmi krátké doby na úrovni 10^{-14}s jádro přirozeně deexcituje za pomoci vyzáření charakteristického gama fotonu tak, aby se znovu dostalo do základního energetického stavu. Díky tomu, že se jedná o charakteristickou energii fotonu (719 keV), je možné pomocí vhodného detektoru stanovit místo, kde byl tento prompt gama foton emitován. Čím více příslušných terčových jader je v daném místě obsaženo, tím větší bude počet vznikajících charakteristických fotonů. Kalibrací pomocí vzorku se známou koncentrací atomů boru lze prompt gama detektor nakalibrovat a měřit tak s malou chybou dosaženou koncentrací boru přímo v místě cílového objemu. Kromě zjištění absolutní koncentrace boru uvnitř cílového objemu je možné stanovit i jeho polohu pomocí detekční sestavy, umožňující stanovit směr, ze kterého prompt gama foton do detektoru dopadl. Toho je možné docílit například pomocí vhodného kolimačního systému na polovodičovém (např. HPGe) nebo scintilačním (např. NaI) detektoru. V principu je možné využít i elektronické kolimace sadou pixelových polovodičových detektorů, případně pomocí Comptonovy kamery.

Alternativní možností, jak stanovit koncentraci terčového jádra je využití nukleární magnetické rezonance (dále MR nebo MRI) a pomocí detekce intenzity signálu v rámci spektroskopie stanovit, jaká je koncentrace terčového jádra. Tato metoda je výhodná i v tom, že zároveň se spektroskopickým měřením je možné využít i zobrazovací funkci medicínského přístroje pro magnetickou rezonanci a zjistit tak přesněji místo s požadovanou koncentrací terčového jádra. Pro účely správné lokalizace místa s požadovanou koncentrací terčového jádra lze využít například v případě boru fakt, že tento prvek se v lidském těle vyskytuje pouze ve stopovém množství a tím lze získat ostřejší informaci se snížením šumu z okolí, který by byl mnohem vyšší, kdyby bylo pro binární terapii využito jádro jiného, biogenního prvku. Atomové jádro každé prvku má v rámci MR spektroskopie charakteristické spektrum, které v principu umožňuje stanovit, zda se v daném voxelu (objemový element ve tkáni, pro který se vyhodnocuje signál pro MR spektroskopii) daný prvek nachází (objeví se ve spektru charakteristický peak) a kolik se jej v daném voxelu nachází (výška tohoto peaku v rámci detekovaného signálu o specifické frekvenci). Signál je nutné kalibrovat pomocí fantomů se známou koncentrací boru, resp. terčového jádra. Pro MR spektroskopii jiných materiálů než běžných lidských tkání v klinickém prostředí je nutné využít zpravidla vyšší intenzitu magnetického pole a specifické frekvenční generátory a detekční cívk. Další výhodou je, že během diagnostiky koncentrace boru, resp. terčového jádra není nutné využít ionizujícího záření, což je výhodnější z pohledu radiační ochrany pacienta.

Vynález tedy spočívá v implementaci binární léčebné modality do klinické praxe.

Podstata vynálezu spočívá zejména v komplexním řešení potenciace účinku protonového záření pomocí farmaka obohaceného o vhodný izotop, např. ^{11}B a schopnosti předvídat lokální účinek na základě stanovené radiobiologické účinnosti. Implementace do plánovacího systému může probíhat ve zjednodušené formě modifikace Braggovy křivky hloubkové dávky (sloužící jako vstupní data pro dávkový výpočetní model v plánovacím systému pro radioterapii) v oblasti energií, kde dochází k intenzivní fúzní interakci a deponovaná ekvivalentní dávka je potencována fragmenty jaderné interakce. Braggova křivka charakterizuje hloubkovou dávkovou depozici těžkých nabitých částí při interakci s hmotou. Její tvar je charakteristický, jak je vidět na obrázku 2. viz obrázek.

Obrázek 2 - Braggova křivka. Po vstupu svazku do materiálu začne být předávána energie (tzn. deponována dávka), přičemž dochází ke snižování kinetické energie dopadající částice (protonu). Čím nižší kinetickou energii částice má, tím ochotněji ji materiálu předává. Těsně před úplným zastavením předá maximum energie, k dalšímu předávání energie nedochází. Poloha maxima Braggovy křivky je dána vstupní energií protonového svazku do materiálu a je snadno nastavitelná.

Během ozařování tak dochází k výběru místa, ve kterém protonový svazek předává nejvíce svoji energii a je tak maximálně efektivní.

Obrázek 3 představuje modifikaci hloubkové Braggovy křivky v případě, že tkáň obsahuje bor a jsou k ozařování použity protony. Z obrázku je patrné, že k zesílení efektu záření dochází pouze v místě, kde je maximum Braggovy křivky, a tedy v místě, kde se nachází cílový objem.

Sada Braggových křivek analogických jako na obrázku 2 je během spouštění plánovacího systému (TPS) do provozu nabrána pro různé energie do materiálu vstupujícího protonového svazku. Současné plánovací systémy (TPS) umí s touto formou vstupních dat standardně pracovat. Pokud je provedena modifikace dle obr. 3, lze tyto modifikované křivky zavést do plánovacího systému přímo bez nutnosti softwarových úprav nebo vývoje nových softwarových modulů.

Složitější implementace může být realizována buď zjednodušeným modelem úhrnného lineárního přenosu energie - LET (integrální hodnota LET stanovená přes všechny druhy v daném místě interagujícího záření) případně i na Monte Carlo založeném výpočetním modelu dávky.

Princip binární terapie spočívá ve využití dvou odlišně působících agens společně ke zvýšení léčebného účinku na nádorové onemocnění a zároveň redukci nebo alespoň nezvýšení celkové toxicity léčby. Prvním agens je protonový svazek, který sám o sobě je používán v radioterapii nádorových onemocnění a jeví se efektivním a bezpečným způsobem léčby. Druhým agens je farmakum, obsahující příslušné terčové jádro (příkladem může být izotop boru ^{11}B), který sám o sobě je biologicky neaktivní. Spojením těchto dvou agens dochází ke zvýšení účinnosti léčby bez nárůstu její toxicity.

Přehled obrázků na výkresech

Obrázek 1 udává průběh účinného průřezu příslušné interakce

Obrázek 2 Braggova křivka

Obrázek 3 představuje modifikaci hloubkové Braggovy křivky

Příklady uskutečnění vynálezu

Příkladem využití této léčebné metody je možnost eskalovat léčebnou dávku definovaným způsobem například k léčbě refrakterních agresivních nádorů v oblasti CNS, například glioblastomů. V tomto případě se jedná o rychle rostoucí typy nádorů s obecně špatnou prognózou a nízkou citlivostí na ozáření. Dodání vyšších dávek záření, které by mohly mít za důsledek získání kontroly nad nádorem, zabraňují vysoké dávky, které jsou simultánně dodávány do okolních zdravých tkání. Díky potenciaci dávkového účinku pomocí dodaných vhodných izotopů je možné při dodržení akceptovatelných dávek na zdravé tkáně zvýšit efekt dávky v ložisku nádoru o několik desítek procent (např. při použití izotopu ^{11}B o 40 – 50% a nosiči BSH – merkaptododekaborát sodný). Tím významně roste pravděpodobnost získání kontroly nad nádorem a výsledkem je pak delší přežití nemocného.

Detailní proces zahrnuje podání vhodného nosiče příslušného izotopu (farmakum) v předstihu před zahájením samotného ozáření. Časový odstup podání farmaka od vlastního ozáření je stanoveno na základě individuálních parametrů daného pacienta. Ještě před podáním farmaka je provedeno plánování léčby zářením pomocí adaptovaných dat svazku a případně i biologického výpočetního modelu tak, aby byla stanovena bezpečná ozařovací technika.

- Podané farmakum nemusí obsahovat pouze izotop ^{11}B , je využito přírodního zastoupení izotopu ^{10}B . Při interakci protonového svazku s tímto izotopem dochází k emisi fotonů gama o specifické energii. Před samotným ozářením je pak možné stanovit, zda již došlo k dostatečnému zvýšení koncentrace farmaka v oblasti nádoru, pomocí metody prompt gama aktivací analýzy (PGAA) v rámci předléčebné verifikace pacienta. Před samotným ozářením je vždy provedeno ověření, že ozáření pacienta bude probíhat bezpečně a přesně. Verifikační postupy zahrnují jednak kontrolu jednotlivých kroků radioterapeutického řetězce, tak dozimetrické ověření ozařovacího plánu pomocí měření ve fantomu až po předléčebné stanovení koncentrace terčového jádra (např. boru ^{11}B) pomocí měření intenzity prompt gama při verifikačním ozáření pacienta protonovým svazkem o specifické energii a nízké intenzitě. Stejně jako zabezpečení přesné polohy během ozařování pomocí např. rtg zobrazení je pomocí protonové léčebného svazku provedena verifikace koncentrace farmaka v cílové oblasti. Při dostatečné specifitě nosiče na daný typ nádorové tkáně lze pak prompt gama použít i k přesnější diagnostice polohy a velikosti nádoru v těle.
- Samotné ozáření pak probíhá dle ozařovacího standardu pracoviště, nepředstavuje pro pacienta žádné další nároky.

Průmyslová využitelnost

- Způsob protonové radioterapie představuje rychlou a efektivní metodu likvidace nádorových buněk a tkání při zajištění nižší radiační zátěže pro okolní zdravou tkáň a tím rovněž pro pacienta. Tento způsob je možné velmi efektivně a snadno implementovat do stávajících postupů využívaných radiačního působení na nádorové tkáně.
- Celý způsob je v podstatě velmi rychle implementovatelný do klinické praxe ve všech protonových centrech na světě, kde je dostupný vhodný nosič / farmakum vhodného izotopu podstupující interakci s dopadajícím protonovým svazkem. V současné době je nejčastěji tímto izotopem právě ^{11}B , nicméně kterýkoliv jiný prvek, který je možné navázat na vhodný nosič a který podstupuje jadernou interakci s protonovým svazkem zejména v oblasti nízkých energií (do 10 MeV protonového projektilu). Pro zobrazování pomocí prompt gama je pak možné využít buď přímo s příslušným izotopem nebo jiným, který opět podstupuje jadernou interakci spojenou s emisí prompt gamma. Tato metoda je navíc poměrně snadno implementovatelná do stávajícího léčebného workflow libovolného pracoviště protonové radioterapie. Dle histologického typu nádorové tkáně lze navíc nastavit vhodné koncentrace terčového jádra a zvýšení účinnosti na základě nyní nebo v budoucnu dostupných radiobiologických dat.

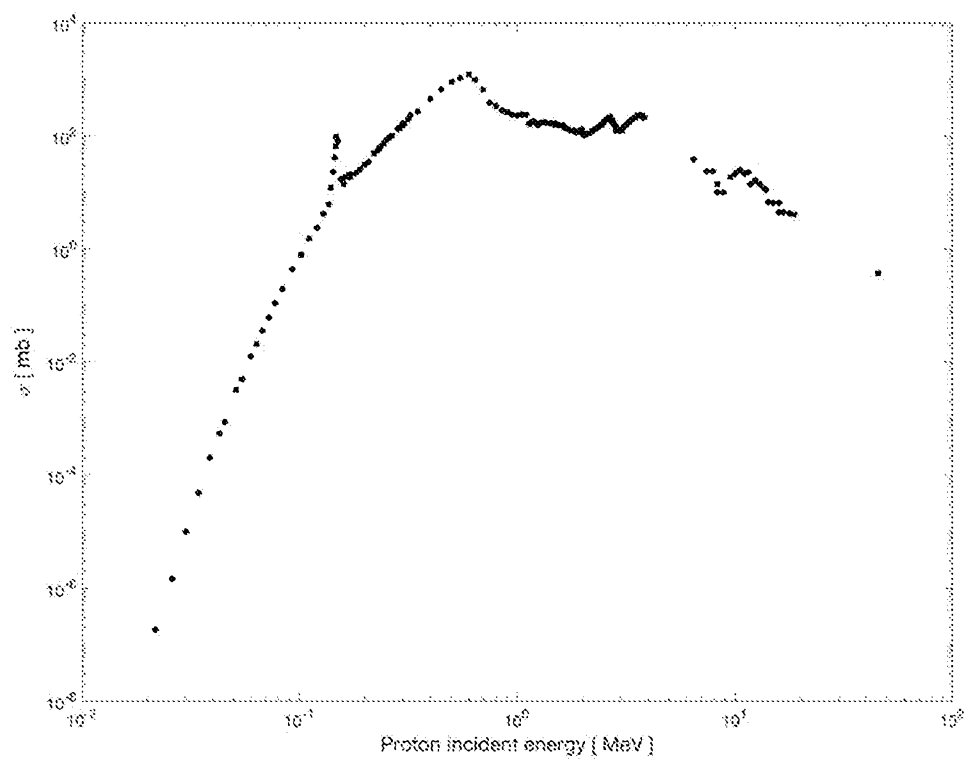
PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob binární protonové radioterapie, vyznačující se tím, že nádorová buňka (tkáň) je
5 potenciována pomocí izotopu ^{11}B a/nebo ^{10}B pro interakci protonového svazku, přičemž okolní
zdravá buňka (tkáň) potenciována není, a poté jsou buňky (tkáň) vystaveny radiačnímu záření,
přičemž při interakci protonového svazku s izotopem ^{11}B a/nebo ^{10}B dochází k emisi fotonů gama
o vysoké energii, která zvyšuje ozáření v nádorové buňce (tkáni), přičemž nukleární interakce
protonového svazku s izotopem ^{11}B a/nebo ^{10}B je implementována do biologické dávky.
10
2. Způsob binární protonové radioterapie pro potenciování nádorové buňky (tkáň) pomocí
izotopu ^{11}B a/nebo ^{10}B v interakci s protonovým svazkem, kdy jsou buňky (tkáň) vystaveny
radiačnímu záření, přičemž při interakci protonového svazku s izotopem ^{11}B a/nebo ^{10}B dochází k
emisi fotonů gama o vysoké energii, která zvyšuje ozáření v nádorové buňce (tkáni), vyznačující
15 se tím, že nukleární interakce protonového svazku s izotopem ^{11}B a/nebo ^{10}B je implementována
do biologické dávky.
3. Způsob binární protonové terapie, vyznačující se tím, že provedení zobrazovacích vyšetření
pro účely zakreslení cílových objemů a kritických struktur se zpravidla provádí alespoň dvě
20 zobrazovací vyšetření, z nichž klíčové je provedení CT vyšetření, ale je vhodné doplnit např.
vyšetření pomocí MRI (magnetické rezonance) nebo hybridních metod, jako je PET/CT nebo
PET/MR) pro plánování léčby pomocí plánovacího systému (TPS), ve kterém je zaveden příslušný
model, respektující zvýšenou biologickou účinnost po zavedení farmaka s terčovým jádrem (může
se jednat jak o modifikaci dat svazku tak o implementaci jiného algoritmu, respektujícího zvýšené
25 hodnoty LET v ozařovaném objemu).
4. Způsob binární protonové terapie, vyznačující se tím, že koncentrace terčového jádra / boru
tak, musí být alespoň 20 až 35 μg / g přímo v nádorové tkáni.
- 30 5. Způsob binární protonové terapie, vyznačující se tím, že koncentrace boru v krvi je pod 30 μg
/ g, aby se zabránilo potenciálnímu poškození cévních stěn.
6. Způsob binární protonové terapie, vyznačující se tím, že intravenózní nebo intra arteriální
aplikace nosiče terčového jádra v dávkování pro BPA je 200 až 400 mg příslušného nosiče / kg
35 tělesné hmotnosti pacienta během 60 až 90 minut při kontinuální aplikaci pomocí infuzní pumpy.
7. Způsob binární protonové terapie, vyznačující se tím, že v rámci předléčebné verifikace
polohy pacienta před ozařováním lze ověřit koncentraci farmaka / terčových jader v ozařovaném
objemu. Toto ověření probíhá na základě měření prompt gama, pokud uvažujeme přírodní poměr
40 izotopů terčového jádra boru (tedy na příslušném nosiči navázán jak izotop ^{11}B tak izotop ^{10}B),
dochází na tomto prvku jednak k interakci ^{11}B (p, 3α), která představuje zmíněný efekt binární
terapie, tak k interakci ^{10}B (p, p, γ) ^{10}B , při které je emitován foton o charakteristické energii 718
keV, takto vzniklý foton má dostatečnou energii k tomu, aby opustil tělo pacienta a mohl být
detekován externím zařízením, tímto zařízením je zpravidla polovodičový detektor záření, který
45 umí selektovat příslušnou energii v celkovém poli fotonového záření uvnitř ozařovny protonové
radioterapie, podle četnosti vzniklých prompt gama fotonů lze stanovit koncentraci boru v místě
polohy Braggova vrcholu, tedy v oblasti léčeného objemu.
8. Způsob binární protonové terapie, vyznačující se tím, že v rámci předléčebné verifikace
50 polohy pacienta před ozařováním lze ověřit koncentraci farmaka / terčových jader v ozařovaném
objemu. Toto ověření probíhá na základě měření spektra v rámci spektroskopie za použití nukleární
magnetické rezonance. Ve spektru je detekován charakteristický pik pro jádro boru (resp. jiného
terčového prvku). Pokud se tento pik ve spektru nachází, je to známkou přítomnosti boru (resp.
jiného terčového prvku) v konkrétním voxelu. Intenzitu signálu (vyjádřenou velikostí piku) je pak

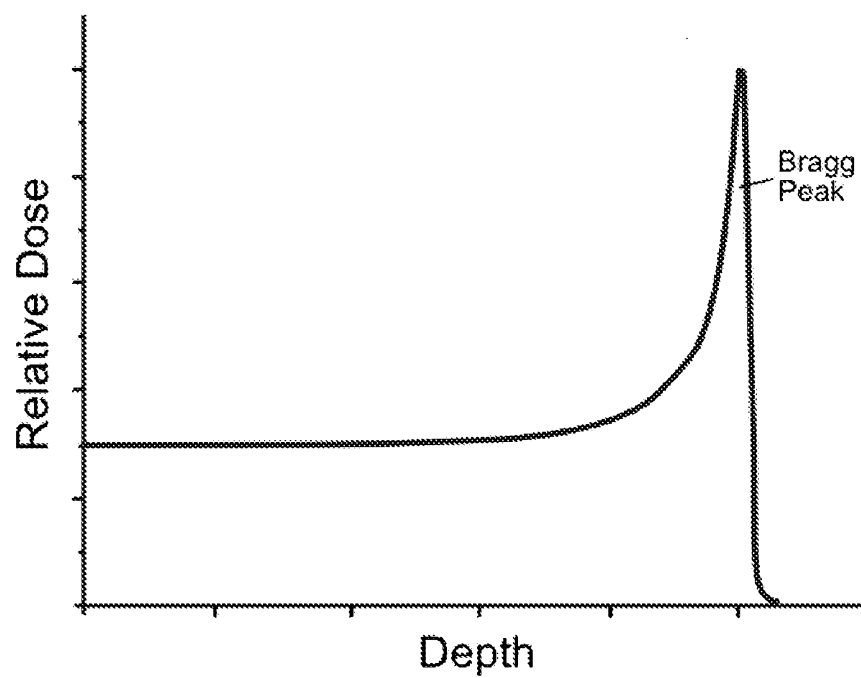
možné vztáhnout ke skutečné koncentraci boru (resp. jiného terčového prvku) v daném voxelu a tak stanovit míru zvýšení efektivity ozáření pomocí binární terapie.

3 výkresy

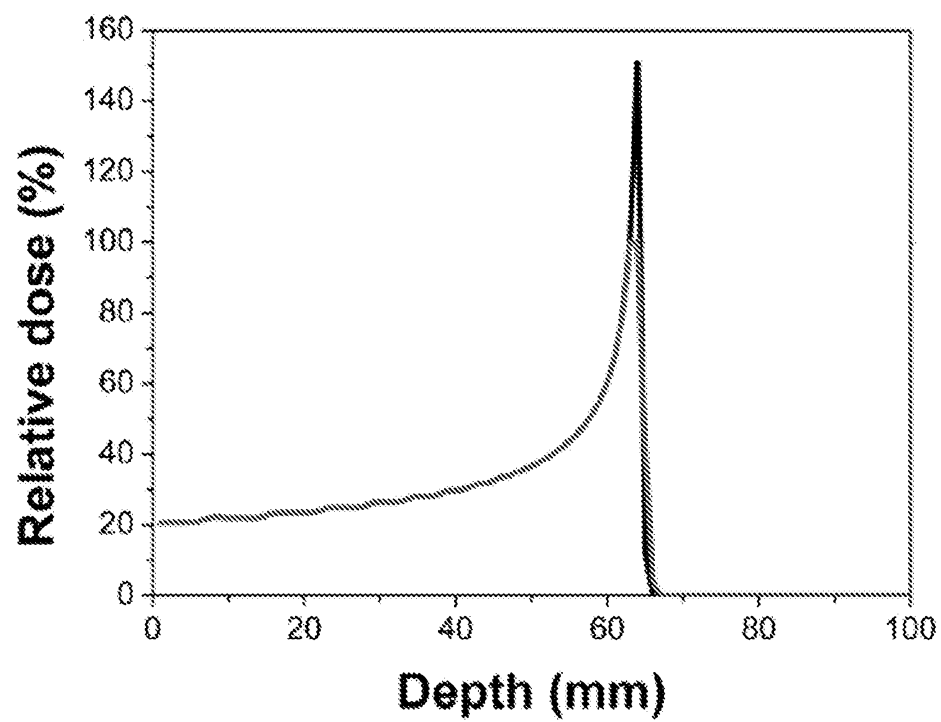
5



Obr. 1



Obr. 2



Obr. 3