

В.А. Лисин**О НЕКОТОРЫХ МЕТОДИЧЕСКИХ ВОПРОСАХ ИССЛЕДОВАНИЯ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ У ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ПРИ НЕЙТРОННОЙ ТЕРАПИИ НА ЦИКЛОТРОНЕ У-120**

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр, Томск. E-mail: lisin@oncology.tomsk.ru

В.А. Лисин – профессор кафедры прикладной физики, д.т.н.

Реферат

Цель: Исследовать дозиметрические характеристики радиационного поля, создаваемого при нейтронной терапии (НТ) на циклотроне У-120, определить их роль в формировании суммарного цитогенетического эффекта в организме пациента и оценить возможности цитогенетической дозиметрии в повышении качества НТ.

Материал и методы: Терапевтический пучок со средней энергией нейтронов ~6,3 МэВ получен на циклотроне У-120. Радиационное поле пучка исследовано с помощью двух ионизационных камер с различной чувствительностью к нейтронам. Камера с высокой чувствительностью изготовлена из полиэтилена, а с низкой – из графита. Для исключения неопределенности, связанной с изменением флюенса пучка во времени, в исследованиях применен дозиметр-монитор, работающий в интегральном режиме.

Результаты: Измерена зависимость коэффициента монитора от площади облучаемого поля. Найдены распределения поглощенной дозы нейтронов и γ -излучения по глубине тканеэквивалентной среды. Доза γ -излучения составляет ~10 % от дозы нейтронов на входе в среду и возрастает до ~30 % на глубине 16 см. Получены распределения дозы рассеянного нейтронного и γ -излучения в плоскости торца формирующего устройства. Оценен вклад этих излучений в дозу, получаемую телом пациента, и показано, что он сопоставим со вкладом от терапевтического пучка. Выполнен анализ влияния особенностей процедуры НТ на оценку частоты аберраций хромосом в крови пациентов.

Выводы: Частота аберраций хромосом в крови пациентов обусловлена дозой, полученной всем его телом, в т.ч. и за счет рассеянного излучения. Установлено, что при равных очаговых дозах величина цитогенетического эффекта зависит от площади облучаемого поля и глубины залегания опухоли в теле пациента. Различия в ОБЭ нейтронов и γ -излучения и нестабильность флюенса терапевтического пучка нейтронов создают неопределенности, которые не позволяют с помощью цитогенетической дозиметрии обеспечить необходимую точность контроля за дозами, от которых зависит эффективность воздействия на опухоль и частота местных лучевых реакций. Поэтому цитогенетическую дозиметрию следует сочетать с эффективным приборным методом дозиметрии.

Биодозиметрия на основе оценки частоты аберраций хромосом перспективна для контроля за средней дозой, полученной всем телом пациента, от которой зависит общая лучевая реакция организма.

Ключевые слова: нейтронная терапия, цитогенетический эффект, циклотрон У-120

Поступила: 05.04.2017. Принята к публикации: 12.02.2018

Введение

Исследование цитогенетических эффектов, возникающих в организме человека при воздействии на него ионизирующих излучений, представляет несомненный интерес [1–6]. Исследователей интересует характер цитогенетических нарушений, генерируемых редкоионизирующим [1–3] и плотно ионизирующим излучением, например, нейтронами [4, 5]. Одно из направлений в подобных исследованиях предполагает разработку метода оценки дозы, полученной индивидуумом, по выявленному у него цитогенетическому эффекту [2–4, 6]. Внимание к этой задаче обусловлено ее высокой научной и практической значимостью. Развитие ядерной энергетики, применение ускорителей и радиоактивных изотопов сопряжено с реальным риском возникновения радиационных аварий того или иного масштаба. При радиационной аварии радиационному воздействию могут быть подвергнуты лица, не имеющие при себе приборов дозиметрического контроля, а лица, имеющие такие приборы, могут быть облучены в дозах, превышающих верхний предел измерения прибора. Поэтому цитогенетическую дозиметрию можно рассматривать как важное условие готовности к радиационным аварийным ситуациям и реагированию на них [6].

Рассматриваются возможности применения биологической дозиметрии и для определения некоторых дозовых характеристик в лучевой терапии злокачественных новообразований [3, 4].

В документе [1] указано, что «единственной надежной базой для количественной оценки вероятной частоты индуцирования неблагоприятных последствий у человека должны служить наблюдения за людьми, которые облучались известными дозами и у которых последствия такого облучения были должным образом изучены». Поэтому исследователи при разработке основ цитогенетической дозиметрии зачастую обращаются к лучевой терапии (ЛТ) [2–4], поскольку именно при ЛТ пациенты облучаются в дозах, которые можно измерить или рассчитать с приемлемой точностью. ЛТ является базой, на которой можно получить информацию для развития цитогенетической дозиметрии как в целях радиационной безопасности, так и непосредственно для самой ЛТ. Однако авторы работы [3] считают, что цитогенетический метод определения дозы «является наиболее адекватным и точным подходом» в случае общего равномерного облучения, в то время как «точность оценки дозы при локальном фракционированном облучении требует дальнейших исследований и уточнения». Задача тем сложнее, чем

значительнее проявляется неравномерность облучения, что и свойственно ЛТ. Из сказанного следует, что для установления связи между выраженностью тех или иных цитогенетических эффектов и дозовыми характеристиками неравномерного радиационного поля необходимо изучить его свойства. Высказанное утверждение соответствует рекомендациям [3], согласно которым «анализ частоты аберраций в лимфоцитах крови онкологических пациентов» должен сочетаться «с известным дозиметрическим сопровождением».

Одной из разновидностей ЛТ является нейтронная терапия (НТ) на циклотроне У-120, применяемая для лечения пациентов с радиорезистентными опухолями [7]. На этом ускорителе проведены исследования [4], непосредственной целью которых «явился анализ частоты и спектра аберраций хромосом и микроядер у больных злокачественными новообразованиями слюнных желез при нейтронной терапии». На основе решения указанной конкретной задачи авторы [4] ставят вопрос о возможности использования цитогенетических показателей для «индикации лучевой нагрузки при лечении быстрыми нейтронами» и для «оптимизации и индивидуализации курсов лучевого лечения». Сформулированная на перспективу задача вытекает из оценки авторами [4] применяемого в настоящее время метода НТ, в котором «...не всегда удается добиться инактивации наиболее резистентной части клеток опухоли, не превышая толерантности окружающих нормальных тканей. Данное обстоятельство создает угрозу появления отдаленных лучевых реакций, что, в свою очередь, определяет актуальность поиска эффективных методов биоиндикации лучевого поражения организма при нейтронной терапии». В связи с этим авторы [4] планируют усовершенствовать существующий метод НТ на циклотроне У-120 путем «оптимизации и индивидуализации курсов лучевого лечения» на основе «эффективных методов биоиндикации лучевого поражения организма при нейтронной терапии». Очевидно, что сформулированная цель может быть достигнута в случае, если цитогенетическая дозиметрия обеспечит более высокую точность, чем применяемые приборные методы, или позволит оценить дозу, которую затруднительно или невозможно определить технической дозиметрией. В свою очередь, доза, полученная пациентом, будет определяться характеристиками дозного поля, в котором он находится во время НТ. Однако в [4] «статистически значимое повышение частоты» наблюдаемых цитогенетических эффектов связывают только со значением очаговой дозы и не рассматривают весь комплекс дозовых факторов, которые формируют суммарный цитогенетический эффект в организме пациента.

Цель работы – исследовать характеристики радиационного поля, в котором находится пациент во время НТ на циклотроне У-120, определить их роль в формировании суммарного цитогенетического эффекта в его организме и оценить возможности цитогенетической дозиметрии для повышения качества НТ.

Материал и методы

Нейтроны со сплошным энергетическим спектром и средней энергией 6,3 МэВ получены на циклотроне У-120 в реакции дейтронов на бериллии:



При взаимодействии нейтронов с конструктивными элементами формирующих устройств и биологической тканью протекают ядерные реакции различного типа, в которых образуется сопутствующее гамма-излучение [8]. Поэтому дозиметрические характеристики радиационного поля исследованы с помощью ионизационного метода [9, 10], который позволяет определить в отдельности дозы нейтронного и гамма-излучения как в тканеэквивалентном фантоме, так и в различных точках процедурного помещения. Метод основан на использовании двух ионизационных камер, обладающих различной чувствительностью к нейтронам. Камера, обладающая высокой чувствительностью, изготовлена из полиэтилена, а низкой – из графита.

Дозиметрическую систему, состоящую из двух ионизационных камер, как правило, применяют для основных, базовых измерений в гамма-нейтронном поле [9]. Однако она создает определенные неудобства при необходимости проведения оперативных измерений, поскольку предполагает затраты времени на попеременное подключение камер к измерительному блоку дозиметра и на точное воспроизведение их пространственного положения. Поэтому разработана ионизационная камера, сочетающая свойства полиэтиленовой и графитовой камер, с помощью которой можно проводить текущие измерения вклада гамма- и нейтронного излучения в суммарную дозу [11].

Флюенс терапевтического пучка нейтронов может изменяться во времени, поэтому все измерения выполнены с помощью дозиметра-монитора, работающего в интегральном режиме. Погрешность применяемого метода измерений составляет ~9 % [10].

С помощью описанной дозиметрической системы проведены измерения в тканеэквивалентном фантоме для различных по площади полей облучения. Измерены распределения дозы рассеянного гамма- и нейтронного излучения в плоскости торца формирующего устройства в направлении, перпендикулярном оси терапевтического пучка. Расстояние источник – облучаемая поверхность (РИП) во всех измерениях и при проведении НТ составляет 110 см.

На основе полученных данных проанализирована роль всех найденных дозовых составляющих радиационного поля в формировании суммарного цитогенетического эффекта в организме пациента. С учетом особенностей процедуры облучения онкологических больных на циклотроне У-120 рассмотрены методические вопросы применения цитогенетической дозиметрии для сопровождения НТ.

Результаты и обсуждение

В результате обработки результатов измерений для терапевтического пучка циклотрона У-120 найдены распределения поглощенной дозы нейтронов по глубине облучаемой ткани. В работе [4] при нейтронной терапии пациентов с опухолями околоушных слюнных желез применены поля облучения размером 6 см×6 см и 6 см×8 см. На рис. 1 в качестве примера показано распределение поглощенной дозы нейтронов вдоль оси терапевтического пучка в тканеэквивалентной среде для поля 6 см×6 см.

Найденные в эксперименте распределения дозы аппроксимированы выражением:

$$D(x, S) = D_0 \exp[-(3,08 \times 10^{-3} x + 0,107)(x - 0,2)] + 4,4 \times 10^{-3} (S - 48)x, \quad (2)$$

где x – глубина, см; $D(x, S)$ – поглощенная доза нейтронов в относительных единицах на глубине x на оси пучка в тканеэквивалентной среде при площади поля облучения S см²; D_0 – доза в максимуме ее распределения, который для исследуемого пучка нейтронов находится на глубине ~0,2 см, т.е. практически на поверхности облучаемой среды. В зависимости от способа нормировки значение D_0 принимают равным 1 или 100 %.

Определено соотношение дозы сопутствующего гамма-излучения и дозы нейтронов на различных глубинах фантома (рис. 2). Видно, что на входе в облучаемую тканеэквивалентную среду поглощенная доза гамма-излучения составляет ~10 % от поглощенной дозы нейтронов, однако с увеличением глубины это отношение возрастает и на глубине 16 см превышает ~30 %.

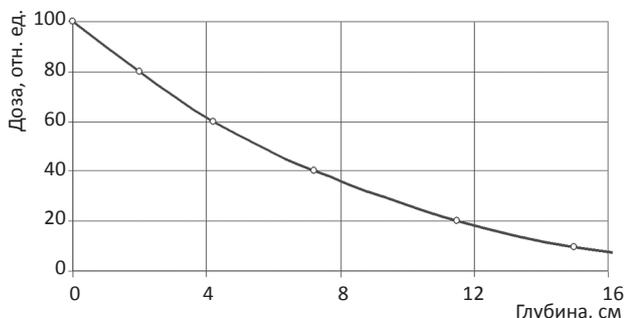


Рис. 1. Распределение дозы нейтронов по глубине ткани для поля 6 см×6 см

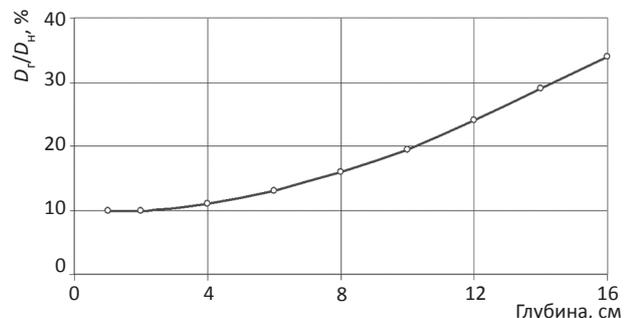


Рис. 2. Зависимость отношения дозы γ-излучения к дозе нейтронов от глубины ткани

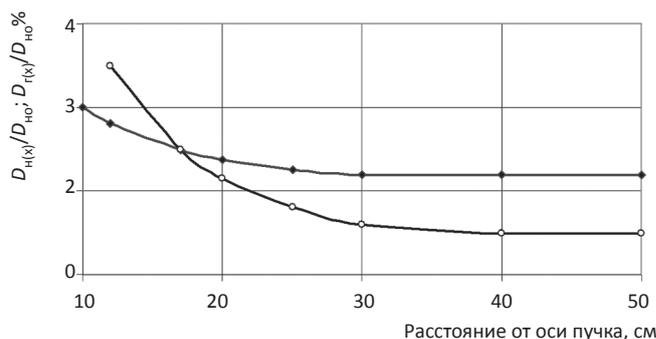


Рис. 3. Зависимости, характеризующие распределение дозы нейтронов (○) и гамма-излучения (•) в направлении, перпендикулярном оси терапевтического пучка

что свидетельствует о большей проникающей способности сопутствующего гамма-излучения по сравнению с нейтронами основного пучка. Наблюдаемая закономерность соответствует данным работы [8], согласно которой гамма-излучение, образующееся в ядерных реакциях нейтронов с атомами формирующего устройства и биологической среды, обладает достаточно жестким энергетическим спектром, верхняя граница энергии в котором близка к 8 МэВ.

На рис. 3 показаны распределения дозы нейтронов и гамма-излучения, измеренные в плоскости, перпендикулярной оси пучка нейтронов и находящейся на расстоянии 110 см от мишени. При построении зависимостей поглощенные дозы обоих видов излучения в каждой точке отнесены к поглощенной дозе нейтронов в центре облучаемого поля. Из графиков рис. 3, с учетом зависимости на рис. 2, следует, что за пределами основного пучка доза гамма-излучения спадает медленнее, чем доза нейтронов.

Если в гамма-терапии контроль за подведением к опухоли назначенной дозы ведут по времени, то на ускорителях, каковым является циклотрон, для исключения неопределенности, связанной с изменением флюенса пучка во времени, эту задачу решают с помощью дозиметра-монитора, работающего в интегральном режиме. С целью обеспечения такого режима терапии была измерена зависимость коэффициента монитора от площади облучаемого поля S , определяемая соотношением:

$$K_m(S) = \frac{D_m(S)}{D_{abc}(S)} \quad (3)$$

где $D_m(S)$ – доза, набираемая дозиметром-монитором при дозе нейтронов $D_{abc}(S)$ на РИП = 110 см, т.е. на входе в облучаемую ткань. Дозу $D_m(S)$ определяют в вторичных единицах, а дозу $D_{abc}(S)$ – в греях.

Зависимость, соответствующая соотношению (3), приведена на рис. 4. Ее, с учетом (2), применяют для расчета продолжительности сеанса терапии, эквивалентом которой в данном случае служит значение $D_m(S)$.

Из анализа результатов, представленных на рис. 1–3, следует, что радиационное поле, в котором находится пациент во время сеанса нейтронной терапии, характеризуется неравномерным пространственным

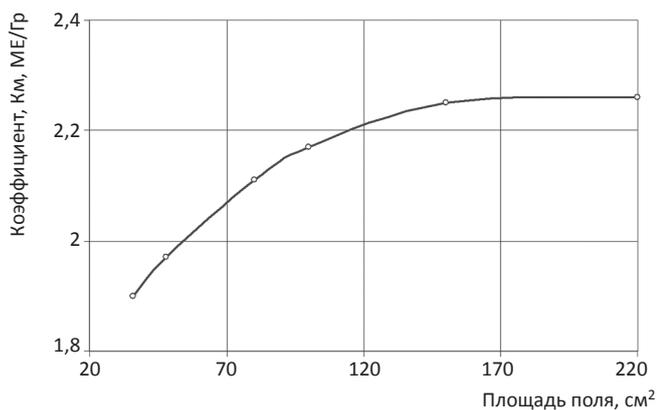


Рис. 4. Зависимость коэффициента монитора от площади облучаемого поля

распределением и является смешанным, т.е. состоящим из нейтронного и гамма-излучения.

Именно при таких условиях проведены исследования цитогенетических эффектов у пациентов, прошедших нейтронную терапию на циклотроне У-120 в [4], где в качестве основного индикатора лучевой нагрузки выбраны aberrации хромосомного типа. Выбор указанного показателя является вполне оправданным, поскольку на основе его использования развивается одно из важнейших направлений биологической дозиметрии [3, 6]. Авторы [4], планируя применить цитогенетические показатели «с целью индикации лучевой нагрузки при лечении быстрыми нейтронами», не уточняют значение термина «лучевая нагрузка», т.е. не указывают конкретную дозовую характеристику, получаемую методом цитогенетической дозиметрии, которая «может быть использована с целью оптимизации и индивидуализации курсов лучевого лечения». При этом в цикле проведенных исследований аргументом, с которым в качестве функции связывают частоту aberrаций хромосом, выбрана очаговая доза.

На рис. 5 показаны полученные в [4] зависимости частоты aberrаций хромосомного типа от очаговой дозы для двух пациентов с опухолями околоушных слюнных желез. При их сравнении обращает на себя внимание большое различие в частоте aberrаций хромосом при одних и тех же значениях очаговых доз. Так,

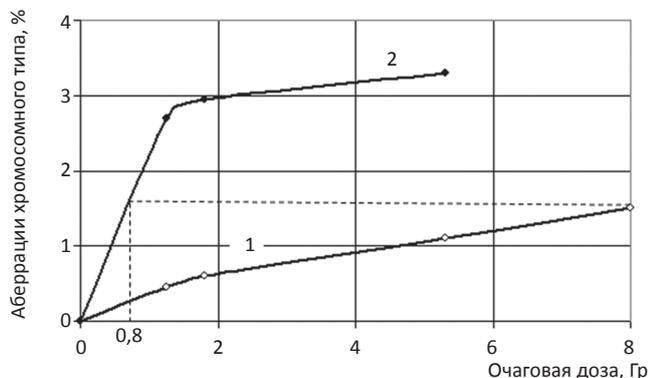


Рис. 5. Зависимость частоты хромосомных aberrаций от очаговой дозы нейтронов у пациентов (1) и (2) из [4]

например, после первого сеанса терапии, в котором каждый из пациентов получил разовую очаговую дозу РОД = 1,3 Гр, значения наблюдаемых эффектов различаются в ~6 раз. Частота aberrаций хромосом, возникшая у второго пациента при РОД = 1,3 Гр, у первого пациента не достигнута даже при суммарной очаговой дозе (СОД) 8 Гр. Обратная сторона отмеченной закономерности состоит в том, что одинаковая частота aberrаций хромосом у разных пациентов может быть получена при существенно различных значениях очаговых доз. Полагая, что функции, приведенные на рис. 5, являются непрерывными, можно видеть, что одинаковый эффект у пациентов (1) и (2) может быть получен, соответственно, при дозе ~8 Гр и ~0,8 Гр. В [4] не дано объяснение наблюдаемому факту, в связи с чем далее будут рассмотрены возможные причины существенного различия зависимостей рис. 5. Среди факторов, влияющих на связь доза-эффект, нас, прежде всего, интересуют физические закономерности, определяющие характер распределения дозы гамма-нейтронного излучения в теле пациента.

1. В [4] для облучения применены поля площадью 36 см² и 48 см², следовательно, объемы облучаемых тканей, а, значит, и крови у пациентов, облучаемых при полях различной площади, отличаются на ~30%. Поэтому интегральные дозы, полученные пациентами в зоне облучения терапевтическим пучком, при одинаковых очаговых дозах будут отличаться также на ~30%. Это приведет к тому, что выход aberrаций хромосом в зоне облучения полем площадью 48 см² будет на ~30% больше, чем в зоне облучения полем 36 см².

2. Опухолевый очаг у разных пациентов залегает на разной глубине тела. Поэтому при одинаковых очаговых дозах пациенты будут находиться под пучком излучения различное время, что приведет к большему выходу aberrаций хромосом у того пациента, опухоль которого находится на большей глубине. У этого же пациента будет больше и доза в поверхностном слое облучаемой ткани. Опухоль слюнной железы может располагаться на глубинах от ~3 см до 8 см, что, согласно выражению (2) и графику рис. 1, при равных очаговых дозах в предельных случаях может изменить время нахождения пациента под пучком в ~2 раза, а, значит, и в два раза изменится выход aberrаций хромосом.

3. Соединение факторов «1» и «2» в предельных вариантах (меньшая глубина залегания опухоли в сочетании с меньшей площадью поля облучения против большей глубины залегания очага в сочетании с большей площадью поля облучения) при равных очаговых дозах способно привести к различию интегральных доз в зоне воздействия терапевтического пучка в ~2,6 раза. Поэтому в указанных предельных случаях выход aberrаций хромосом также будет различаться при равных очаговых дозах также в ~2,6 раза.

На основе проведенных в п. п. 1–3 оценок наблюдаемое на графиках рис. 5 различие частоты aberrаций хромосом при равных очаговых дозах частично может быть объяснено тем, что опухоль у пациента (2) нахо-

дится на большей глубине, и терапия проведена при поле облучения большего размера, чем у пациента (1). Неучет физических закономерностей, рассмотренных в п. п. 1–3, служит причиной возникновения систематических неопределенностей, которые искажают результат в определенную сторону и носят закономерный характер. Хотя поиск подобных погрешностей, как отмечено в [12], «часто является не такой уж простой задачей», при понимании физических закономерностей, лежащих в основе НТ, они могут быть исключены. Отметим, что определенный вклад в суммарную неопределенность оценки частоты хромосомных aberrаций может вносить индивидуальная чувствительность пациентов к радиационному воздействию, погрешность за счет которой, например в гамма-терапии, достигает ~50 % [3].

4. Из графиков рис. 3 следует, что пациент во время прохождения НТ находится в сфере действия рассеянного гамма-нейтронного излучения. Объем ткани, подвергающейся локальному воздействию основного пучка при указанных выше размерах терапевтических полей, составляет ~1000 см³, что соответствует массе ~1 кг. Если принять среднее значение массы тела пациентов, проходящих нейтронную терапию, за ~70 кг, то можно оценить, что основным пучком нейтронов облучается лишь ~1,5 % всей массы тела человека, в то время как остальные ~98,5 % находятся под воздействием рассеянного излучения. Очевидно, что чем меньше площадь поля облучения, тем больший вклад в создание цитогенетических эффектов при равных очаговых дозах будет вносить рассеянное излучение. Поскольку в [4] облучению подвергались опухоли слюнных желез, можно заключить, что самые крупные кровеносные сосуды в теле пациента и, следовательно, подавляющий объем крови облучался рассеянным излучением. По графику рис. 3 видно, что мощность дозы рассеянного излучения составляет 1–2 % от мощности дозы нейтронов в центре терапевтического поля. Так как рассеянным излучением облучается ~98 % массы тела пациента, можно оценить, что средняя доза, полученная всем телом пациента от рассеянного излучения, сопоставима с таковой от терапевтического пучка.

Таким образом, анализ, проведенный в п. п. 1–4 на основе исследований дозовых характеристик радиационного поля, в котором находится пациент при НТ, показывает, что частота aberrаций хромосом, наблюдаемая и соотнесенная в [4] с очаговой дозой, на самом деле обусловлена дозой, полученной всем телом пациента, в т.ч. и за счет рассеянного излучения. Поэтому очаговую дозу в зависимостях доза–эффект при НТ в [4] следует рассматривать лишь в качестве некоторого условного параметра выполненной процедуры. Вместе с тем от подведенной за курс лечения СОД зависит эффективность лучевой терапии. Именно для ее определения в [3] применена биодозиметрия при гамма-терапии, и показано, что отношение СОД, найденной по цитогенетическим показателям, к заданной физической дозе в конце курсов терапии варьирует от

50 до 150 %. То есть наблюдаемая неопределенность цитогенетической дозиметрии при оценке СОД даже в гамма-терапии во много раз больше неопределенности, достигаемой в настоящее время с помощью приборных методов.

Задача оценки СОД по цитогенетическим показателям в НТ на циклотроне У-120 является более сложной, чем в гамма-терапии. Поглощенная СОД для НТ при нахождении злокачественной опухоли на некоторой глубине определяется соотношением:

$$\text{СОД} = \text{СОД}_n + \text{СОД}_\gamma, \quad (4)$$

где СОД_n и СОД_γ – суммарные поглощенные очаговые дозы нейтронов и гамма-излучения соответственно.

Нейтроны и гамма-излучение обладают различной относительной биологической эффективностью (ОБЭ). Известно, что при дозах, применяемых в нейтронной терапии, $\text{ОБЭ}_\gamma = 1$, $\text{ОБЭ}_n = 3 - 5$ [7]. Поэтому радиационный эффект будет определяться не значением поглощенной СОД, а суммарной изоэффективной очаговой дозой (СОД_u), рассчитанной по формуле:

$$\text{СОД}_u = \text{ОБЭ}_n \times \text{СОД}_n + \text{СОД}_\gamma. \quad (5)$$

Заметим, что понятие «изоэффективная доза» введено в НТ согласно рекомендациям [13]. Если вклад поглощенной дозы гамма-излучения в СОД может достигать ~25 % (см. график рис. 2), то, например при $\text{ОБЭ}_n = 4$, ее вклад в СОД_u , с учетом того, что $\text{ОБЭ}_\gamma = 1$, составит лишь ~5 %. Из приведенного сравнения следует, что, если принять в расчет только поглощенную СОД, неопределенность в оценке очаговой дозы составит ~20 %, что может существенно повлиять на эффективность лечения. Применяемые в настоящее время приборные методы дозиметрии позволяют определить в отдельности вклад гамма-излучения и нейтронов в СОД_u и учесть указанную особенность формирования очаговых доз при планировании НТ. Для обеспечения качества НТ, достигнутого при ее сопровождении с помощью приборных методов дозиметрии, цитогенетический метод дозиметрии также должен обеспечить такую возможность.

Одна из перспективных целей, сформулированных в [4], состоит в поиске «эффективных методов биоиндикации лучевого поражения организма при нейтронной терапии». Лучевое поражение организма при НТ на У-120 проявляется через местные и общие лучевые реакции. Частота и выраженность местных лучевых реакций из-за относительно быстрого спада дозы нейтронов по глубине определяется дозой на поверхности облучаемой ткани. Если реакция злокачественной опухоли на радиационное воздействие зачастую является непредсказуемой, то к обеспечению допустимых лучевых реакций, исходя из принципа «не навреди», необходимо стремиться в каждом курсе НТ. При существующей методике НТ на циклотроне У-120 приемлемую частоту и выраженность местных лучевых реакций обеспечивают планированием курсов НТ на основе модели время–доза–фракционирование (ВДФ)

[7]. Выражение для фактора ВДФ имеет следующий вид [14]:

$$ВДФ = 6,8 \sum_{n=1}^N [(7,8 \times 10^{-2} d_{\phi,n} + 0,96) d_{\phi,n}]^{1,18} \times (\Delta t)^{-0,13}, \quad (6)$$

где N – число сеансов терапии; $d_{\phi,n}$ – поглощенная доза нейтронов за фракцию в поверхностном слое облучаемой ткани в n -ом сеансе терапии, Гр; Δt – временной интервал между n -ым и $(n+1)$ -ым сеансами терапии, сут.

Предельно допустимое значение фактора ВДФ для кожи зависит от площади облучаемого поля [14]:

$$ВДФ_{пред} = 400 \times S^{-0,3} \quad (7)$$

В [4] НТ проведена пациентам при РОД $\sim 1,3$ Гр. На рис. 6 показана рассчитанная по (6) зависимость фактора ВДФ на поверхности облучаемой ткани для трех сеансов терапии при одном и том же значении РОД = 1,3 Гр в зависимости от глубины залегания опухоли. В расчетах соотношение между значениями $d_{\phi,n}$ и РОД нейтронов определено по уравнению (2). Видно, что при одном и том же значении РОД фактор ВДФ существенным образом изменяется в зависимости от глубины положения опухоли, достигая для заданной площади поля предельно допустимого значения ВДФ = 140 ед при $x = 8$ см. Из приведенной зависимости следует, что эффективный метод «биоиндикации лучевого поражения организма при нейтронной терапии» должен обеспечить определение поглощенной дозы нейтронов в поверхностном слое облучаемой ткани. То есть если для эффективного радиационного воздействия на опухоль необходим контроль за подведением к ней необходимой СОД_и, то для обеспечения допустимых местных лучевых реакций следует контролировать дозу на входе в облучаемую ткань. Очевидно, что получение информации об указанных дозах на основе данных о частоте аберраций хромосом в крови пациента, которая обусловлена средней дозой, полученной всем телом, представляет собой серьезную методологическую проблему.

При оценке возможностей цитогенетической дозиметрии в НТ необходимо учитывать и особенности работы ускорителя, каковым является циклотрон, по сравнению в гамма-аппаратом. При НТ на циклотроне

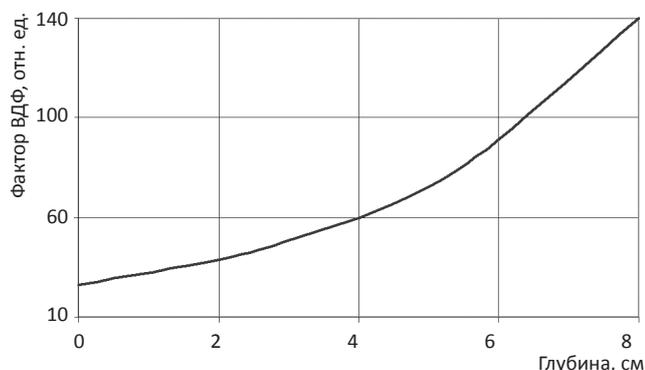


Рис. 6. Зависимость фактора ВДФ для поверхностного слоя облучаемой ткани от глубины расположения опухоли при РОД = 1,3 Гр

из-за нестабильности флюенса терапевтического пучка во времени дозу $D_m(S)$ необходимо измерять в каждом сеансе терапии. Можно показать, что между дозой $D_m(S)$, определяемой соотношением (3), и назначаемой разовой очаговой дозой (РОД_{abc}) существует связь:

$$D_m(S) = 100 K_m(S) \frac{РОД_{abc}}{РОД_{омн}(x_o, S)}, \quad (8)$$

РОД_{омн}(x_o, S) – это относительная разовая очаговая доза (%) на глубине залегания опухоли x_o , которую определяют по уравнению (2). Набор дозиметром-монитором дозы $D_m(S)$ при нестабильности флюенса терапевтического пучка гарантирует набор дозы РОД_{abc} на глубине x_o и дозы $D_{abc}(S)$ на поверхности облучаемой ткани. Получить информацию об отпускаемых дозах РОД_{abc} и $D_{abc}(S)$ с помощью цитогенетического метода дозиметрии в течение сеанса терапии, продолжительность которого на циклотроне не превышает 15 мин, на сегодняшний день представляется весьма затруднительным.

Более перспективным представляется применение биодозиметрии на основе оценки частоты аберраций хромосом для контроля за общими лучевыми реакциями пациентов при НТ на циклотроне У-120. Известно, что курсы НТ пациенты переносят вполне удовлетворительно, однако даже при предоперационных курсах у пациентов отмечаются общие реакции, такие как слабость, тошнота, снижение аппетита [7]. При радикальных курсах терапии эти явления выражены в большей степени и могут быть причиной прерывов в лечении. Общие реакции обусловлены средней дозой, полученной всем телом пациента, т.е. как за счет основного терапевтического пучка, так и за счет рассеянного излучения. Как измерения, так и аналитический расчет этой дозы связаны со значительными техническими и методологическими трудностями. Между тем, среднюю дозу D_c , полученную всем телом пациента при НТ на циклотроне У-120, можно оценить по числу аберраций, наблюдаемых в лимфоцитах крови облученного пациента, на основе калибровочной кривой, измеренной *in vitro*, как это рекомендовано в [6] и применено в [3] для гамма-терапии. В этом случае при оценке средней дозы будет учитываться влияние на эффект как основного терапевтического пучка, так и рассеянного излучения. При снятии калибровочной кривой доза, полученная кровью в пробирке, должна контролироваться с помощью дозиметров [6]. Средняя доза, полученная всем телом пациента, будет пропорциональна времени пребывания его под пучком, которое, как показано выше, может существенно различаться даже при равных очаговых дозах.

Заключение

Радиационное поле, в котором находится пациент при НТ на циклотроне У-120, характеризуется неравномерным пространственным распределением и состоит из нейтронного и гамма-излучения. На пациента действует смешанный гамма-нейтронный поток тера-

пептического пучка и рассеянное излучение, вклады которых в среднюю дозу, полученную всем телом пациента, практически равнозначны. Поэтому частота aberrаций хромосом в крови пациентов после НТ обусловлена дозой, полученной всем его телом, в т.ч. и за счет рассеянного излучения.

При равных очаговых дозах частота aberrаций хромосом зависит от глубины залегания опухоли и площади облучаемого поля.

Различие в ОБЭ нейтронов и γ -излучения и нестабильность флюенса терапевтического пучка во времени еще в большем числе, чем в γ -терапии, создают неопределенности, которые не позволяют с помощью цитогенетического метода дозиметрии обеспечить необходимую точность определения доз, от контроля за которыми зависит эффективность воздействия на опухоль и частота местных лучевых реакций. Поэтому цитогенетический метод дозиметрии на основе анализа частоты aberrаций в лимфоцитах крови следует сочетать с эффективным приборным методом дозиметрии.

Перспективным является применение биодозиметрии на основе оценки частоты aberrаций хромосом для контроля за средней дозой, полученной всем телом пациента, от которой зависит общая лучевая реакция его организма, поскольку измерение приборными методами и аналитический расчет этой дозы связаны со значительными техническими и методологическими трудностями.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Источники и действие ионизирующей радиации // Научный Комитет Организации Объединенных Наций по действию атомной радиации. Нью-Йорк. 1978. Т. 1. 382 с.
2. Jia Cao, Yong Liu, Huaming Sun et al. Chromosomal aberrations, DNA strand breaks and gene mutations in nasopharyngeal cancer patients undergoing radiation therapy // *Mut. Res.* 2002. № 504. P. 85–90.
3. Хвостунов И.К., Курсова Л.В., Шепель Н.Н. и соавт. Оценка целесообразности применения биологической дозиметрии на основе анализа хромосомных aberrаций в лимфо-

цитах крови больных раком легкого при терапевтическом фракционировании гамма-облучения // *Радиац. биология. Радиоэкология.* 2012. Т. 52. № 5. С. 467–479.

4. Мельников А.А., Васильев С.А., Смольникова Е.В. и соавт. Динамика хромосомных aberrаций и микроядер в лимфоцитах больных злокачественными новообразованиями при нейтронной терапии // *Сибирский онкол. журнал.* 2012. № 4. С. 52–56.
 5. Корякина Е.В., Потетня В.И. Цитогенетические эффекты низких доз нейтронов в клетках млекопитающих // *Альманах клинической медицины.* 2015. Т. 41. С. 72–78.
 6. *Cytogenetic dosimetry: applications in preparedness for and response to radiation emergencies.* International Atomic Energy Agency. – Vienna, 2011. IAEA-EPR, 229 pp.
 7. Мусабаева Л.И., Жогина Ж.А., Слонимская Е.М., Лисин В.А. Современные методы лучевой терапии рака молочной железы. – Томск. 2003. 200 с.
 8. Золотухин В.Г., Кеирим-Маркус И.Б., Кочетков О.А. и соавт. Тканевые дозы нейтронов в теле человека. Справочник. – М.: Атомиздат. 1972. 320 с.
 9. Брегадзе Ю.И. Методика выполнения измерений мощности поглощенной дозы нейтронного излучения ионизационным методом. – М. 1989. 20 с.
 10. Лисин В.А., Горбатенко А.И. Гетерогенные ионизационные камеры для дозиметрии смешанных полей быстрых нейтронов и гамма-излучения // *Приборы и техника эксперимента.* 1989. № 6. С. 71–73.
 11. Лисин В.А. Наперстковая ионизационная камера // Авторское свидетельство на изобретение 1494805 от 15 марта 1989 г.
 12. Гутер Р.С., Овчинский Б.В. Теория ошибок // В кн. «Элементы численного анализа и математической обработки результатов опыта». – М. 1970. С. 343–367.
 13. Рябухин Ю.С., Чехонадский В.Н., Сущикина М.А. Концепция изоэффективных доз в лучевой терапии // *Мед. радиология.* 1987. Т. 32. № 4. С. 3–6.
 14. Лисин В.А. Модель ВДФ для дистанционной терапии злокачественных опухолей быстрыми нейтронами // *Мед. радиология.* 1988. Т. 33. № 9. С. 9–12.
- Для цитирования:** Лисин В.А. О некоторых методических вопросах исследования цитогенетических эффектов у пациентов со злокачественными новообразованиями при нейтронной терапии на циклотроне У-120 // *Медицинская радиология и радиационная безопасность.* 2018. Т. 63. № 2. С. 47–54.
DOI: 10.12737/article_5ac620f416a449.50054749

On Some Methodological Issues of Studying Cytogenetic Effects in Cancer Patients Treated with Neutron Therapy Using U-120 Cyclotron

V.A. Lisin

Tomsk Cancer Research Institute, Tomsk, Russia. E-mail: lisin@oncology.tomsk.ru

V.A. Lisin – Dr. Sc. Tech., Prof.

Abstract

Purpose: To study dosimetric characteristics of neutron radiation field, to determine their role in the formation of the total cytogenetic effect in the patient's body and to assess the cytogenetic dosimetry capabilities in improving the quality of NT.

Material and methods: A therapeutic beam with the average neutron energy of ~6.3 MeV was obtained from the V-120 cyclotron. The radiation field of the beam was investigated with the help of two ionization chambers with different sensitivity to neutrons. Chamber with high and low sensitivities were made of polyethylene and graphite, respectively. To exclude the uncertainty associated with the change in beam intensity in time, a dosimeter monitor operating in the integral mode was used.

Results: The dependence of the monitor factor on the irradiated area was measured. The distributions of the absorbed dose of neutrons and γ -radiation over the depth of the tissue-equivalent medium were found. The contribution of γ -radiation to the neutron dose was increased from ~10 % at the entry to the medium to ~30 % at a depth of 16 cm. Dose distributions of scattered neutron and γ -radiation in the plane of the end face of the forming device were obtained. The contribution of these radiations to the dose received by the patient's body was estimated. This contribution was shown to be comparable with that from the therapeutic beam. The analysis of the influence of NT on the estimation of the frequency of chromosome aberrations in the blood of patients was carried out.

Conclusion: The frequency of chromosome aberrations in the blood of patients was determined by the whole-body dose, including dose due to scattered radiation. When using equal focal doses, the cytogenetic effect was found to be dependent on the area of the irradiated field and the depth of the tumor in the patient's body. The differences in the RBE of neutrons and γ -radiation as well as the instability of the therapeutic neutron beam intensity create uncertainties that do not allow for the necessary control over the doses using the cytogenetic dosimetry. Therefore, cytogenetic dosimetry should be combined with an effective instrument dosimetry method.

The use of biodosimetry based on the assessment of the frequency of chromosome aberrations is promising for controlling the average whole-body dose, on which the overall radiation response of the body depends.

Key words: *neutron therapy, cytogenetic effect, cyclotron U-120*

REFERENCES

1. Sources and effects of ionizing radiation. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. New York. 1978. 1. 382 p.
2. Jia Cao, Yong Liu, Huaming Sun, et al. Chromosomal aberrations, DNA strand breaks and gene mutations in nasopharyngeal cancer patients undergoing radiation therapy. *Mutation Research*, 2002;(5046):85-90.
3. Khvostunov IK, Kursova LV, Shepel NN, et al. Evaluation of the expediency of using biological dosimetry based on the analysis of chromosome aberrations in blood lymphocytes in lung cancer patients in the therapeutic fractionation of gamma irradiation. *Radiation Biology. Radioecology*. 2012;52(5):467-479. (In Russ.).
4. Melnikov AA, Vasilyev SA, Smolnikova EV, et al. Changes in chromosome aberrations and micronuclei in lymphocytes of cancer patients undergoing neutron therapy. *Siberian Journal of Oncology*. 2012;(4):52-56. (In Russ.).
5. Koryakina EV, Potetnya VI. Cytogenetic effects of low doses of neutrons in mammalian cells. *Almanac of Clinical Medicine*. 2015;(41):72-78. (In Russ.).
6. Cytogenetic dosimetry: applications in preparedness for and response to radiation emergencies. International Atomic Energy Agency. – Vienna, 2011. IAEA-EPR, 229 p.
7. Musabaeva LI, Zhogina ZhA, Slonimskaya EM, Lisin VA. Current methods of radiation therapy for breast cancer. Tomsk. 2003. 200 p. (In Russ.).
8. Zolotukhin VG, Keirim-Markus IB, Kochetkov OA, et al. Neutron tissue doses in human body. Guide. – Moscow. Atomizdat. 1972. 320 p. (In Russ.).
9. Bregadze Yul. The technique of measuring absorbed dose rate of neutron radiation by the ionization method. Moscow. 1989. 20 p. (In Russ.).
10. Lisin VA, Gorbatenko AI. Heterogeneous ionization chambers for dosimetry of mixed fields of fast neutrons and gamma radiation. *Instruments and Experimental Techniques*. 1989;(6):71-73. (In Russ.).
11. Lisin VA. Thimble ionization chamber // Author's certificate 1494805 as of March 15, 1989. (In Russ.).
12. Guter RS, Ovchinsky BV. Theory of errors // Elements of numerical analysis and mathematical processing of the results of the experiment. Moscow. 1970. P. 343-367 (In Russ.).
13. Ryabukhin YuS, Chekhonadsky VN, Sushchikhina MA. Conception of isoeffective doses in radiation therapy. *Medical Radiology*. 1987;32(4):3-6. (In Russ.).
14. Lisin V.A. The TDF model for external beam radiation therapy of malignant neoplasms by fast neutrons. *Medical Radiology*. 1988;33(9):9-12. (In Russ.).

For citation: Lisin VA. On Some Methodological Issues of Studying Cytogenetic Effects in Cancer Patients Treated with Neutron Therapy Using U-120 Cyclotron. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2018;63(2):47-54. (In Russ.).

DOI: 10.12737/article_5ac620f416a449.50054749