

[Перейти в содержание Вестника РНЦРР МЗ РФ N14.](#)

Текущий раздел: **Ядерная медицина**

Расширенная биологическая дозиметрия излучения генератора нейтронов НГ-12И

Кандакова Е.Ю.^{1,2}, Важенин А.В.², Аклеев А.В.³, Цаллагова З.С.¹, Кирюшкин С.Н.⁴

¹ *ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава РФ, г.Москва. 117997, Москва, ГСП-7, ул. Профсоюзная, д. 86, ФГБУ «РНЦРР»*

² *ГБУЗ Челябинский областной клинический онкологический диспансер. 454048, г.Челябинск, Воровского 18.*

³ *Федеральный ядерный центр им. акад. Е.И.Забабахина (РФЯЦ ВНИИТФ) . 456770, г.Снежинск, ул. Васильева 15, РФЯЦ ВНИИТФ.*

⁴ *Федеральное Государственное учреждение науки Уральский научно- практический центр радиационной медицины «Уральский научно- практический центр радиационной медицины (ФГУН УНПЦ РМ)*

454048, г. Челябинск, Медгородок, ФГУН УНПЦ РМ.

Полный текст статьи в PDF: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v14/papers/kondakova_v14.pdf

Адрес документа для ссылки: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v14/papers/kondakova_v14.htm

Статья опубликована 25 декабря 2014 года

Контактная информация:

Кандакова Елена Юрьевна – к.м.н., заведующая отделения дистанционной лучевой терапии клиники радиотерапии ФГБУ «РНЦРР»

Важенин Андрей Владимирович – чл.-кор. РАН., д.м.н., проф., главный врач Челябинского областного клинического онкологического диспансера.

Аклеев Александр Васильевич – д.м.н., проф., директор Уральского научно-практического Центра радиационной медицины, заведующий кафедрой радиационной биологии ЧелГУ.

Цаллагова Земфира Сергеевна – д.м.н., проф., ученый секретарь диссертационного совета ФГБУ «РНЦРР».

Кирюшкин Сергей Николаевич – к.ф.-м.н., зав. отделом ВНИИТФ.

Резюме

Цель: проведение биологической дозиметрии излучения, генерируемого установкой НГ– 12И по критерию выживаемости стволовых кроветворных клеток у мышей линии СВА с использованием экзотеста с целью дальнейшей оптимизации лечения в Уральском центре нейтронной терапии.

Материалы и методы. В центре нейтронной терапии Челябинского окружного онкологического центра на базе Федерального ядерного центра (г. Снежинск) проводится фотонно-нейтронная терапия онкологических больных с использованием гамма-установки ЭЛЛИТ-80 (мощность дозы 2,51 Гр/мин, неравномерность гамма-поля в рабочем пространстве не более 10%) и нейтронного генератора НГ-12И (средняя энергия нейтронов в рабочем пространстве - 10,5 МэВ, мощность дозы нейтронов - 11,5 сГр/мин., доля гамма-излучения - 4-8%, неравномерность поля не более 15%).

Результаты. В результате проведенного исследования установлено, что D_0 КОЕС костного мозга при остром гамма-облучении мышей линии СВА на установке ЭЛЛИТ-80 составила – 0,88 Гр; D_0 КОЕС костного мозга при остром нейтронном облучении на установке НГ-12И составила 0,6 гр; D_0 КОЕС костного мозга при фракционированном гамма-облучении на установке ЭЛЛИТ-80 составила 1,99 гр; D_0 КОЕС костного мозга при фракционированном нейтронном облучении на установке НГ-12И составила – 0,65 гр. коэффициент ОБЭ нейтронного излучения, генерируемого установкой НГ-12И, при остром воздействии составил 1,53; при фракционированном воздействии – 3,06.

Заключение. Полученные данные позволяют определять суммарную дозу и разовую дозу от нейтронной терапии при работе на НГ-12И в сложных клинических ситуациях при лечении онкологических больных.

Ключевые слова: фотонно-нейтронная терапия, нейтронный генератор НГ-12И биологическая дозиметрия излучения, стволовые клетки, экзотест, костный мозг, ОБЭ, фракционирование нейтронного излучения.

Extended biological dosimetry of the irradiation emitted by NG-12I neutron generator

Elena Kandakova E. Yu^{1,2}, *Vazhenin A.V.*², *Akleev A.V.*³, *Callagova Z.S.*¹, *Kiryushkin S.N.*⁴

¹ Federal State Budget Establishment Russian Scientific Center of Roentgenoradiology (RSCRR) of Ministry of Health and Social Development of Russian Federation, Moscow

² Chelyabinsk Regional Clinical Oncologic Dispensary

³ Federal Nuclear Center named after Academician E.I. Zababakhin.

⁴ Ural Research Center for Radiation Medicine.

For correspondence:

Kandakova Elena:

tel. +7 (926) 446-35-44, e-mail: lukinaelena@list.ru

117997. Moscow. 86 Profsousnaia st. Russia

Summary

Purpose: The aim of the present work was to carry out biological dosimetry of the irradiation, generated by the installation NG-12 I, on basis of stem hematopoietic cells survival in CBA line mice assessed with the test of the exogenous colony formation.

Material and methods: The Center of Neutron Therapy of the Chelyabinsk Regional Oncologic Centre located in the Federal Nuclear Centre (Snezhinsk), carries out the photon-neutrons therapy of oncologic patients with the use of gamma-installation ELLIT-80 (dose rate is 2.51 Gy/minute, gamma-field inhomogeneity in working space is no more than 10 %) and neutron generator NG-12 I (average energy of neutrons in working space is 10.5 MeV, neutrons dose rate is 11.5 rad/minute, gamma-radiation fraction is 4-8 %, field inhomogeneity is no more than 15 %).

Results: The results of our experiments have shown that dose D₀ for colony forming units in the spleen in CBA mice after single acute gamma irradiation was 0.88 Gy, whereas after fractionated gamma-irradiation it was 1.99 Gy (twice as much as D₀ for acute irradiation). It means that post-radiation restoration progresses in the time between fractions.

The dose D₀ for colony forming units in the spleen in CBA mice after single acute neutron irradiation and after fractionated irradiation was 0.6 Gy and 0.65 Gy respectively, i.e. those indices practically have not changed after fractionated neutron irradiation. That fact suggests the absence of significant restoration of radiation-induced defects after neutron irradiation.

The rate of relative biological effectiveness (RBE) for radiation of installation NG-12I, defined as a ratio of equal effective doses (in our research D₀ was used) was 1.47 for the acute neutron irradiation and 3.06 for the fractionated neutron irradiation.

Conclusion: the obtained data allows to define the total dose and single fraction dose of a neutron irradiation of installation NG-12I for photon-neutron therapy for the complex clinical situations in cancers.

Key words: *the photon-neutron therapy, neutron generator NG-12 I, biological dosimetry of the irradiation, stem hematopoietic cells, test of the exogenous colony formation, RBE, fractionated neutron irradiation*

Оглавление:

Введение

Материалы и методы

Результаты

Заключение

Список литературы

Введение

В соответствии с современными радиобиологическими представлениями выживаемость клеток при облучении зависит как от биологически обусловленной радиорезистентности, так и от внешних факторов, особенно от насыщения их кислородом. Известно, что опухоли содержат фракцию клеток с различной степенью гипоксии, причем эта фракция становится заметной уже при размерах опухоли порядка 1 см³. Гипоксия существенно сужает терапевтический интервал (Ярмоненко, Вайсон, 2004; Мельников, 2013). Одним из возможных способов преодоления защиты опухолевых клеток гипоксией является использование таких видов излучения, биологическое действие которых слабо зависит от насыщения тканей кислородом. К подобным излучениям относятся и быстрые нейтроны (Голдобенко, Костылев, 1994; Гулидов, 2013). Одной из проблем дистанционной нейтронной терапии является развитие тяжелых поздних местных лучевых осложнений, что объясняется особенностями биологического действия нейтронов. Эффективным способом снижения их числа является повышение средней энергии пучка нейтронов, улучшающее их глубинное распределение. (Мусабаева, Лисин, 2008). Однако при этом уменьшаются радиобиологические преимущества нейтронов, поэтому необходим дифференцированный подход к использованию пучков нейтронов различных энергий для лечения в зависимости от локализации опухоли (Мусабаева, 2004; Моисеев, 2011; Головков, 2013). Наиболее перспективным путем решения этой проблемы является использование сочетанной фотонно-нейтронной терапии, которая позволяет сохранить многие выгоды нейтронного облучения и избежать или ослабить его недостатки. Это

направление в настоящее время интенсивно развивается при лечении различных злокачественных новообразований (Мусабаева, Лисин, 2008; Мусабаева, Великая, 2014). Хорошие результаты получены при использовании нейтронов для лечения больных местно-распространенными и рецидивными опухолями головы и шеи, поскольку предшествующие облучение и хирургическое вмешательство повышают резистентность рецидивных опухолей к фотонной терапии, обуславливая дополнительное преимущество нейтронной терапии. С ноября 1999г. в Уральском центре нейтронной терапии начались клинические испытания по изучению эффективности пучка нейтронов с энергией 14 МэВ в схемах сочетанной фотонно-нейтронной терапии злокачественных опухолей. За 10 лет в Уральском центре нейтронной терапии курс лечения пучком быстрых нейтронов получили около 990 больных с опухолями головы и шеи (Важенин, Рыкованов, 2008). Использование высокоэнергетического пучка быстрых нейтронов (14 МэВ), получаемых на нейтронном генераторе НГ-12И, при первичных и рецидивных злокачественных опухолях показало высокую эффективность по сравнению с возможностями конвенциональной лучевой терапии при запущенных радиорезистентных формах. Рост заболеваемости и запущенности ЗНО в Уральском регионе, накопленный клинический опыт в области интеграции ядерной медицины и классической лучевой терапии в регионе (1000 больных), высокая терапевтическая эффективность быстрых нейтронов для конкретной локализации опухоли и отсутствие ожидаемого эффекта при других ЗНО, а также ряд нерешенных вопросов о вкладе нейтронов в общий курс лучевой терапии - указывает на необходимость продолжения научного поиска в направлении повышения эффективности воздействия нейтронного излучения на злокачественную опухоль, с применением новых радиобиологических схем лечения.

Материалы и методы

В Центре нейтронной терапии Челябинского окружного онкологического центра на базе Федерального ядерного центра (г. Снежинск) проводится фотонно-нейтронная терапия онкологических больных с использованием гамма-установки ЭЛЛИТ-80 (мощность дозы 2,51 Гр/мин, неравномерность гамма-поля в рабочем пространстве не более 10%) и нейтронного генератора НГ-12И (средняя энергия нейтронов в рабочем пространстве - 10,5 МэВ, мощность дозы нейтронов - 11,5 сГр/мин, доля гамма-излучения - 4-8%, неравномерность поля не более 15%). После модернизации генератора НГ-12И возникла необходимость определения ОБЭ для целей оптимизации лучевого лечения больных.

Повторный биологический эксперимент проводился одновременно на 4 – х площадках. Использовались установки: рентгеновская установка Игур-1, гамма - терапевтический -

ИС-1, гамма - аппарат Элит-80, нейтронный генератор НГ-12И. В эксперименте проведено исследование по изучению относительной биологической эффективности нейтронного излучения на субстратах стволовых клеток *in vivo* на 750 мышах белой линии СВА. В качестве биологического объекта в исследовании использовали мышей линии СВА, выращенных в питомнике Пущино (аккредитация в системе AAALAC, ISO 90001:2000), в возрасте 3-х мес. Масса самцов была 24-26 г, самок - 18-20 г. Выживаемость для острого однократного и фракционированного облучения рассчитывали по показателю концентрация КОЕс в костном мозге у мышей в % по отношению к соответствующему контролю. По полученным данным выживаемости КОЕс проводили регрессионный анализ зависимости выживаемости стволовых клеток от дозы. Для этих целей использовали экспоненциальную модель. Далее на основе оценочных критериев экспоненциальной модели рассчитывали D_0 .

Результаты

Эксперимент показал, что доза D_0 КОЕс костного мозга у мышей линии СВА при однократном остром *гамма-облучении* составила 0,88 Гр, а при фракционированном *гамма-облучении* – 1,99 Гр, т.е. в два раза выше, чем при однократном. Это свидетельствует о процессах пострadiационного восстановления в интервалах времени между фракциями. Доза D_0 КОЕс костного мозга у мышей линии СВА при остром однократном *нейтронном облучении* и *фракционированном облучении* составила соответственно 0,6 Гр и 0,65 Гр, т.е. при фракционировании нейтронного облучения практически не наблюдается изменения данного показателя, что позволяет говорить об отсутствии значимого восстановления радиационно-индуцированных поражений в этом случае. Величина коэффициента относительной биологической эффективности (ОБЭ) излучения установки НГ-12И, определяемая как соотношение равноэффективных доз (в нашем исследовании использовали D_0) для острого режима облучения составил 1,53. При фракционированном облучении коэффициент ОБЭ нейтронного облучения составил 3,05. Эти данные согласуются с результатами, демонстрирующими уменьшение угла наклона прямой, отображающей зависимость «доза-эффект» при *фракционированном гамма-облучении* относительно линии зависимости «доза-эффект» при *остром гамма-облучении* (Рис. 1).

$D_{0(\gamma)} / D_{0(n)} = 0,88 \text{ Гр} / 0,6 \text{ Гр} = 1,47$ - коэффициент относительной биологической эффективности нейтронного излучения установки НГ-12И при остром режиме облучении. Дозы D_0 КОЕс при *остром однократном нейтронном облучении* и *фракционированном облучении* равнялись соответственно 0,6 Гр и 0,65 Гр. То есть при фракционировании

нейтронного облучения практически не наблюдается изменения данного показателя. На графике линии зависимости «доза-эффект» при остром и фракционированном нейтронном облучении практически совпадают, что позволяет говорить об отсутствии значимого восстановления в этом случае.

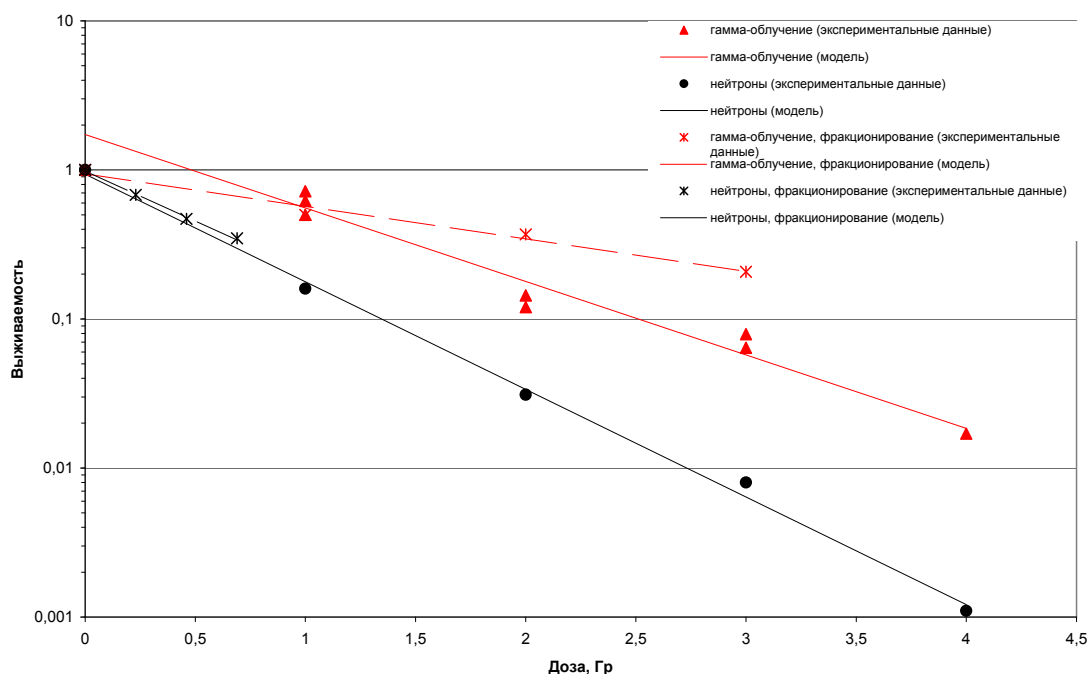


Рис.1. Зависимость выживаемости КОЕс в костном мозге у мышей линии СВА от дозы при остром и фракционированном облучении

$D_{0(\gamma)} / D_{0(n)} = 1,99 \text{ Гр} / 0,64 \text{ Гр} = 3,06$ - коэффициент относительной биологической эффективности нейтронного излучения установки НГ-12И при фракционированном режиме облучения

Заключение

Результаты, полученные по окончании биологического эксперимента, явились прекрасным «инструментом» в оптимизации методики СФНТ, ранее принятой в центре. На основании данных повторной биологической дозиметрии пучка НГ-12И, анализе отдаленных результатов сочетанной фотонно-нейтронной терапии, предложена схема проведения СФНТ с увеличением вклада нейтронов до 20% против 10% в общий курс лучевой терапии: с 2,4 Гр до 4,8 Гр (по изоэффекту объем вклада нейтронов составляет 14,6 Изо Гр против 7,3 Изо Гр). Анализ результатов биологического эксперимента показал, что при новых технических характеристиках пучка НГ-12И фракционирование облучения не приводит к повышению показателя зависимости «доза-эффект». На основе

анализа эффективности ранее принятой программы СФНТ (клинический опыт Уральского центра нейтронной терапии) планируется обосновать целесообразность индивидуального подхода к увеличению вклада нейтронного излучения в программах нейтронной и СФНТ. Выводы, сделанные в процессе работы, позволили провести клиническую апробацию данной методики. Цель апробации - наиболее эффективное использование нейтронного излучения в общем курсе нейтронной и сочетанной фотонно-нейтронной терапии. Результаты данного исследования будут представлены в последующих научных работах.

Список литературы:

1. *Важенин А.В., Рыкованов Г.Н.* Уральский центр нейтронной терапии: история создания, методология, результаты работ. Москва: Изд-во РАМН. 2008. 124 с
2. *Голдобенко Г.В., Костылев В.А.* Актуальные вопросы онкологии и пути их решения. М.: АМФ-Пресс. 1994. 126 с.
3. *Головков В.М., Лисин В.А., Мусабаева Л.И. и др.* 30 лет нейтронной терапии на циклотроне U-120 Томского политехнического университета. // Известия ВУЗОВ. Физика. 2013. Т. 56. № 11/3. С. 173-179.
4. *Гулидов И.А.* Перспективы развития адронной терапии. // Радиационная онкология и ядерная медицина. 2013. № 1. С. 34-39.
5. *Мельников А.А.* Цитогенетические эффекты нейтронной терапии у больных злокачественными новообразованиями: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 03.02.07 / Томск, 2013. с. 20-22.
6. *Моисеев А.Н.* Определение дозовых распределений в биологических тканях для полей нейтронов на основе метода тонкого луча: автореф. дис. ... канд. физ.-мат. наук : 01.04.01 / Москва. 2011. с. 3, 8, 19.
7. *Мусабаева Л.И.* Профилактика и лечение лучевых поражений кожи при нейтронной терапии. // Медико-биологические проблемы противолучевой и противохимической защиты. Материалы Российской научной конференции. Санкт-Петербург. 20-22 мая. 2004. с. 314.
8. *Мусабаева Л.И., Великая В.В., Грибова О.В. и др.* Случай успешного применения терапии быстрыми нейтронами у больной неблагоприятной прогностической группы с рефрактерной и рецидивирующей лимфомой Ходжкина // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2014. Т. 59. № 2. С. 80-84.
9. *Мусабаева Л.И., Лисин В.А.* Нейтронная терапия злокачественных новообразований. Томск: Изд-во НТЛ, 2008. 288 с.

10. *Переверзев А.К.* Кроветворные колониеобразующие клетки и физические стресс-факторы. Л.: Наука. 1986. 172с.

11. *Ярмоненко С.П., Вайсон А.А.* Радиобиология человека и животных. Москва: Высшая школа. 2004. 548 с.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

ISSN 1999-7264

[© Вестник РНЦРР Минздрава России](#)

[© Российский научный центр рентгенорадиологии Минздрава России](#)