

РАДИОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ НА ПУЧКАХ ТЯЖЕЛЫХ ИОНОВ В ИТЭФ

Н.В. Марков¹, А.А. Голубев^{1,2}, А.В. Канцырев^{1,2}, Е.А. Насонова³, Е.Л. Кадырова⁴

¹ Институт теоретической и экспериментальной физики, Москва

² Национальный исследовательский ядерный университет “МИФИ”, Москва

³ Объединенный институт ядерных исследований, Дубна

⁴ Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина, Москва

Радиобиологические исследования с использованием пучков тяжелых ионов были начаты в ИТЭФ в 2006 г. на базе уникального ускорительного комплекса ИТЭФ-ТВН. Основная цель исследований заключалась в изучении биологической эффективности воздействия тяжелых заряженных частиц на различные типы биологических объектов, в рамках развития в России технологии ионной терапии онкологических заболеваний, космической радиобиологии и радиационной генетики. Представлено описание созданной в ИТЭФ экспериментальной установки для проведения радиобиологических исследований и используемой дозиметрической системы, а также приведены результаты исследований на пучках ионов углерода.

Ключевые слова: радиобиология, ионы углерода, относительная биологическая эффективность, дозиметрия

Введение

В основе использования пучков тяжелых ионов для лечения онкологических заболеваний лежит возможность формирования дозных полей, позволяющих уменьшить лучевую нагрузку на здоровые ткани, находящиеся на пути распространения пучка, обеспечивая при этом требуемый уровень воздействия на клетки опухоли. Это связано, главным образом, с увеличивающейся плотностью ионизации, возникающей вдоль трека частицы, по мере ее торможения, и как следствие, увеличивающейся биологической эффективностью. Кроме того, малое угловое рассеяние ионов в веществе позволяет создавать поля с резкими боковыми градиентами. В то же время, для пучков тяжелых ионов существенным является влияние ядерных процессов, приводящее к наличию нежелательной дозы за пиком Брэгга. В связи с этим оптимальным для лучевой терапии является использование ионов углерода с энергией

80–430 МэВ/а.е.м., уже обладающих достаточной биологической эффективностью, однако для указанных значений энергии частиц влияние процессов фрагментации ещё не столь велико.

На протяжении последних лет в мире запущено несколько специализированных центров, где для лечения онкологических заболеваний используют пучки ионов углерода, при этом общее число пациентов, облученных ионами углерода, приближается к 16 тыс. человек [1]. Тем не менее, постоянное усовершенствование технологии ионной лучевой терапии ставит все новые и новые задачи, среди которых можно отметить следующие направления: уменьшение неопределенностей в определении величины ОБЭ, разработка методов оценки индивидуальной радиочувствительности, разработка технологии облучения подвижных мишеней, усовершенствование и уменьшение размеров ускорителей [2].

Помимо медицинского применения, в последнее время наблюдается тенденция расширения сферы использования результатов исследований с использованием пучков тяжелых ионов. Одним из примеров такого использования является космическая радиобиология, изучающая воздействие космического излучения на различные живые системы в условиях космического пространства. Из-за сложности постановки экспериментов и их высокой стоимости, проведение таких исследований в условиях космического пространства достаточно затруднительно. Альтернативным способом получения новой информации является использование ускорителей, способных ускорять различные типы заряженных частиц в широком диапазоне высоких энергий. С запуском в ИТЭФ тяжёлоионного ускорительно-накопительного комплекса появилась возможность проводить исследования биологического воздействия пучков ионов в широком диапазоне энергий.

Экспериментальная установка

Для проведения радиобиологических исследований с использованием пучков тяжелых ионов был организован экспериментальный комплекс на базе канала “быстрого” вывода пучка из ускорительно-накопительного комплекса ИТЭФ-ТВН. Общий вид экспериментальной установки и основных элементов, используемых при проведении исследований, представлены на рис. 1.

Для формирования дозных полей с характерными поперечными размерами 20–100 мм используется система из магнитных элементов канала транспортировки пучка и пассивная коллимирующая система, расположенная в непосредственной близости от облучаемой мишени. Такая конфигурация позволяет сформировать псевдопараллельный пучок ионов с требуемыми поперечными размерами. Измерение числа частиц в импульсе осуществляется с помощью токового трансформатора, расположенного за коллимирующей системой. Однородность поля пучка в месте облучения контролируется по интенсивности свечения сцинтиллятора, регистрируемой ПЗС-камерой. Для проецирования изображения пучка на сцинтиллятор используется зеркало из металлизированного майлара, расположенное под углом 45° к оси пучка.

Для измерений пространственных распределений поглощенной дозы в воде, а также для

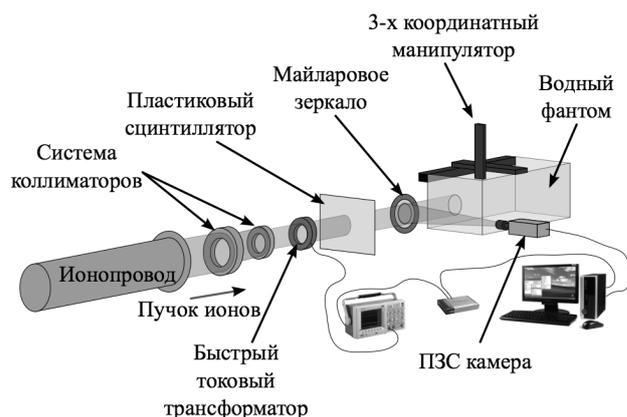


Рис. 1. Общий вид экспериментальной установки для проведения радиобиологических исследований

юстировки биологических мишеней, был разработан и изготовлен водный фантом с установленным трехкоординатным манипулятором. Считывание и анализ сигналов с детекторов и приборов, используемых в эксперименте, а также управление манипулятором водного фантома осуществляется с помощью разработанного в ИТЭФ аппаратно-программного комплекса [3].

Система дозиметрии

Для измерения дозы в водном фантоме в качестве основного детектора использовали полупроводниковый кремниевый детектор (ППД). В ряде работ [4, 5] отмечалось наличие нелинейной зависимости выходного сигнала некоторых типов ППД от мощности дозы в пучках протонов, что может приводить к неточности в измерении глубинных распределений дозы. Были проведены измерения зависимости выходного сигнала используемого типа ППД от числа частиц в импульсе (мощности дозы), которые показали, что в диапазоне 10^5 – 10^7 частиц/см² зависимость имеет линейный характер (рис. 2). Дальнейшее увеличение числа частиц в импульсе приводит к ограничению амплитуды выходного сигнала, что обусловлено характеристикой используемого преусилителя. В качестве примера на рис. 3 приведено измеренное с помощью кремниевого детектора продольное (вдоль оси пучка) распределение поглощенной дозы в воде. В дальнейшем, опираясь на измеренное глубинное распределение дозы, определяли энергию ионов в нулевой точке, расположенной непосредствен-

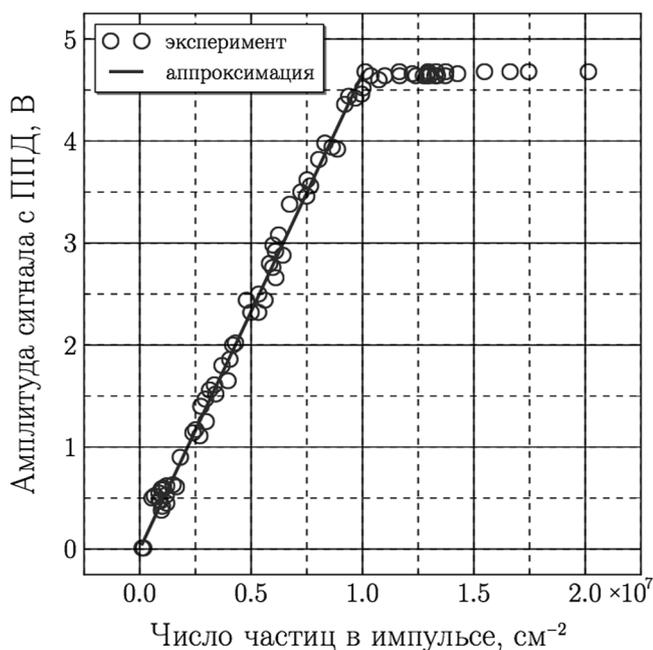


Рис. 2. Зависимость выходного сигнала ППД от числа частиц в импульсе

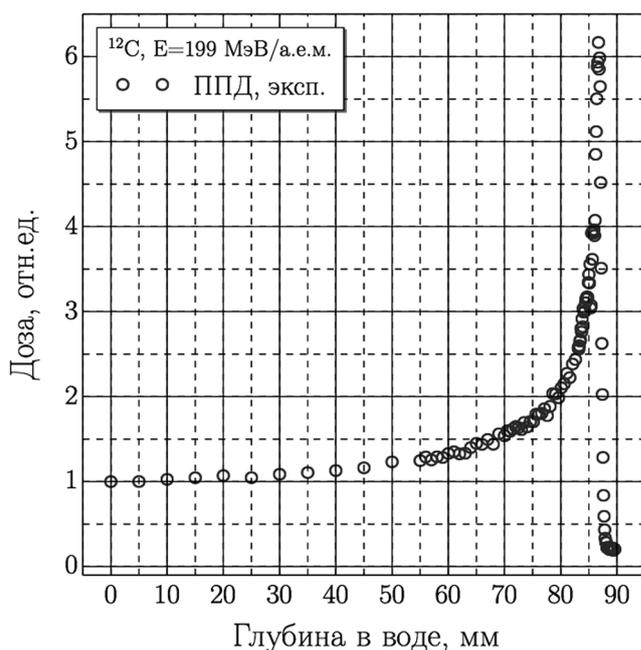


Рис. 3. Глубинное дозное распределение в воде, измеренное с помощью ППД

но за входной стенкой водного фантома, и соответствующее ей значение ЛПЭ. На основании полученных данных рассчитывали величину поглощенной дозы в одном импульсе для измеренного числа частиц. При этом погрешность определения величины поглощенной дозы не превышала 5 % [6].

Поскольку описанная выше методика измерения дозных полей не позволяет получать информацию о распределении дозы непосредственно в процессе облучения, то было решено использовать радиохромные пленки. Отличительной особенностью радиохромных пленок является высокое пространственное разрешение, отсутствие в необходимости дополнительной химической обработки после облучения, слабая чувствительность к видимому свету, а также то, что они практически водозэквивалентны [7]. Для проведения исследований была выбрана плёнка GafChromic MD-V2-55, позволяющая проводить измерения в диапазоне от 1 до 100 Гр. При воздействии ионизирующего излучения изначально бесцветная пленка приобретает синий цвет, яркость которого зависит от величины поглощенной дозы.

В процессе исследований были проведены серии калибровочных измерений в пучке фотонов 6 МэВ, а также измерения в пучке

ионов углерода. Полученные результаты свидетельствуют об уменьшении чувствительности пленки при увеличении энерговыделения ионов углерода. Для количественной оценки

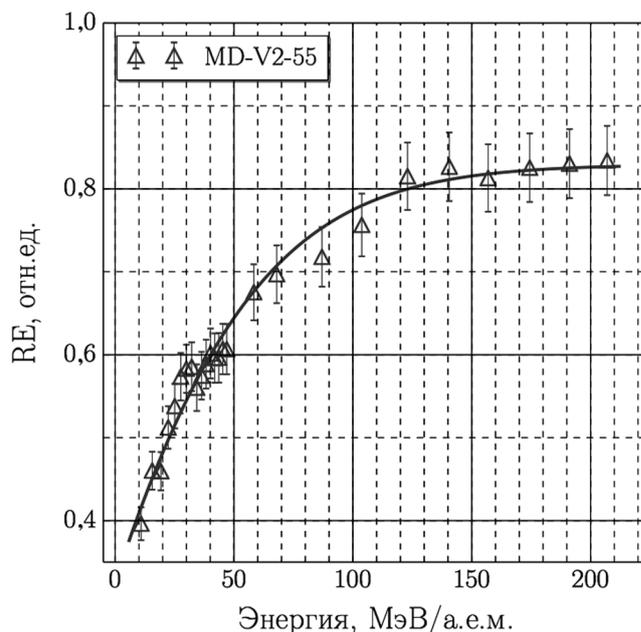


Рис. 4. Зависимость относительной эффективности радиохромных пленок RE от энергии ионов

эффекта уменьшения чувствительности использовали коэффициент относительной эффективности пленок RE, который определяется как отношение поглощённой дозы фотонного излучения к поглощённой дозе ионов углерода (с заданным значением энергии), соответствующих одинаковому изменению оптической плотности потемнения плёнок. На рис. 4 представлена зависимость изменения относительной эффективности RE используемого типа пленки от энергии ионов, полученная в эксперименте. В дальнейшем на основании данной зависимости осуществляли процедуру восстановления двумерных дозных распределений в плоскости, перпендикулярной оси пучка, по измеренному распределению оптической плотности пленки.

Радиобиологические исследования

На созданной установке проведена серия радиобиологических экспериментов *in vitro* по облучению ионами углерода различных типов клеток, опухолевых и нормальных. В частности, облучали лимфоциты периферической крови человека, клетки аденокарциномы молочной железы Cal51, клетки китайского хомячка CHO-K1 и клетки меланомы V16F10. Емкости с клеточными культурами фиксировали на 3-координатном манипуляторе водного фантома, с помощью которого производилось их позиционирование относительно оси пучка. В зависимости от размеров мишеней на подготовительной стадии перед проведением экспериментов формировали однородные дозные поля диаметром 45 и 80 мм (неоднородность поля не превышала 5 %). Все исследования проводили с использованием моноэнергетического пучка ионов углерода с начальной энергией 215 МэВ/а.е.м. Облучение клеток проводили в двух точках, расположенных на различной глубине в вод-

ном фантоме, за исключением лимфоцитов, облучение которых проводили только в области плато.

Для оценки биологического действия ионов углерода на исследуемые типы клеток использовали два метода. В случае облучения лимфоцитов и клеток карциномы биологическая эффективность определялась на основании метода анализа хромосомных aberrаций в делящихся клетках, так называемый метафазный метод анализа хромосомных aberrаций. В случае облучения клеток V16F10 и CHO-K1 эффективность воздействия ионов углерода определяли по выживаемости клеток. В качестве основного метода определения количества выживших клеток был использован тест на образование колоний. Значения ОБЭ ионов углерода для клеток V16F10 и CHO-K1 определяли по уровню 10 % выживаемости, а для лимфоцитов и клеток Cal51 – по уровню 1 aberrации/клетку. При этом в качестве опорного источника излучения использовали излучение ^{60}Co (для V16F10, Cal51 и лимфоцитов), а также результаты, полученные немецкими коллегами на источнике рентгеновского излучения (для CHO-K1 и лимфоцитов) [8, 9].

Параметры и результаты радиобиологических экспериментов по облучению четырех типов клеток моноэнергетическим пучком ионов углерода приведены в табл. 1.

Заключение

В ИТЭФ на базе уникального укоротительного-накопительного комплекса создана установка для проведения радиобиологических исследований с использованием пучков тяжелых ионов, на которой проведены эксперименты по облучению клеток различных типов. Получены данные об индукции хромосомных aberrаций в

Таблица 1

Параметры и результаты облучения четырех типов клеток ионами углерода в ИТЭФ

	Тип клеток	Глубина в воде, мм	ЛПЭ, кэВ/мкм	Диапазон доз, Гр	ОБЭ (рент.)	ОБЭ (^{60}Co)
1	Лимфоциты	0	16	0–8	1,53±0,11	1,77±0,13
2	Cl51	0	16	0–4	–	2,02±0,11
		82	40	0–4	–	3,63±0,16
3	V16F10	23	20	0–10	–	1,45±0,12
		85	44	0–8	–	2,46±0,15
4	CHO-K1	0	16	0–8	1,65±0,11	–
		82	40	0–5	2,27±0,13	–

лимфоцитах периферической крови человека и клетках аденокарциномы молочной железы Cal51, а также данные по выживаемости клеток китайского хомячка CHO-K1 и клеток меланомы В16F10 при облучении ионами углерода с различными значениями ЛПЭ. На основании полученных данных определено значение ОБЭ ионов с указанными параметрами для исследуемых типов клеток.

Список литературы

1. Jermann M. Particle Therapy Statistics in 2014 // *Int. J. Particle Therapy*. 2015. Vol. 2. № 1. P. 50–54.
2. Loeffler J.S., Durante M. Charged particle therapy-optimization, challenges and future directions // *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2013, № 10. P. 411–424.
3. Канцырев А.В., Бахмутова А.В., Голубев А.А. и соавт. Комплексная система автоматизации экспериментов на быстром выводе ускорительно-накопительного комплекса ТВН-ИТЭФ // *Приборы и техника эксперимента*. 2010. № 4. С. 1–13.
4. Grusell E., Medin J. General characteristics of the use of silicon diode detectors for clinical dosimetry in proton beams // *Phys. Med. Biol.* 2000. Vol. 45. № 9. P. 2573.
5. Nichiporov D., Kostjuchenko V., Symons J., Khrunov V. On the properties of n-type silicon diode detectors for clinical proton dosimetry // *Radiat. Measur.* 2011. Vol. 46. № 12. P. 1628–1633.
6. Марков Н.В., Бахмутова А.В., Голубев А.А. и соавт. Методика определения поглощенной дозы в веществе при воздействии импульсных пучков тяжелых ионов // *Приборы и техника эксперимента*, 2014. № 1. С. 90–96.
7. Devic S. Radiochromic film dosimetry: Past, present, and future // *Physica Medica*. 2011. Vol. 27. № 3. P. 122–134.
8. Lee R., Nasonova E., Hartel C. et al. Chromosome aberration measurements in mitotic and G2-PCC lymphocytes at the standard sampling time of 48 h underestimate the effectiveness of high-LET particles // *Radiat Environ. Biophys.* 2011. Vol. 50. № 3. P. 371–381.
9. Weyrather W.K., Ritter S., Scholz M., Kraft G. RBE for carbon track-segment irradiation in cell lines of differing repair capacity // *Int. J. Radiat. Biol. Phys.* 1999. Vol. 75. № 11. P. 1357–1364.

RADIOBIOLOGICAL RESEARCH WITH HEAVY ION BEAMS AT ITEP

N.V. Markov¹, A.A. Golubev^{1,2}, A.V. Kantsyrev^{1,2}, E.A. Nasonova³, E.L. Kadyrova⁴

¹ *Institute for Theoretical and Experimental Physics, Moscow, Russia*

² *National Research Nuclear University MEPhI, Moscow, Russia*

³ *Joint Institute for Nuclear Research, Dubna, Russia*

⁴ *N.N.Blokhin Cancer Research Centre, Moscow, Russia*

Radiobiological research with heavy ion beams were started in ITEP in 2006 on the basis of a unique accelerator complex ITEP-TWAC. The main purpose of these research is studying of the biological effectiveness of heavy ions for different types of biological objects in the framework of the further development of heavy ion therapy, space radiobiology and radiation genetics in Russia. An experimental setup for radiobiological research in ITEP, as well as dosimetry system for dose-field measurements and the main results of the radiobiological research with carbon ions are described in this paper.

Key words: *radiobiology, carbon ions, relative biological effectiveness, dosimetry*

E-mail: markov@itep.ru