

P16-2002-71

А. Витанова, Б. Влчек*, В. Н. Гаевский,
А. Г. Молоканов, Ф. Спурны*, Т. А. Фадеева,
Н. Л. Шмакова

**ИССЛЕДОВАНИЕ ОТНОСИТЕЛЬНОЙ
БИОЛОГИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ
КЛИНИЧЕСКОГО ПРОТОННОГО ПУЧКА
ФАЗОТРОНА ЛЯП ОИЯИ**

*Институт ядерной физики ЧАН, Прага, Чешская Республика

1. Введение

На терапевтическом протонном пучке фазотрона ЛЯП ОИЯИ с энергией 150 МэВ проведены радиобиологические измерения относительной биологической эффективности (ОБЭ) пучка по критерию выживаемости клеток китайского хомячка линии V-79. В качестве стандартного вида излучения использовали γ -излучение ^{60}Co (установка РОКУС-М).

При использовании протонных пучков в лучевой терапии необходимо учитывать возрастание ОБЭ при замедлении пучка в биологической ткани и увеличение плотности ионизации протонов с уменьшением остаточной энергии. Кроме того, при прохождении протонного пучка через вещество образуются вторичные частицы с высокими значениями линейной передачи энергии (ЛПЭ), которые также увеличивают величину ОБЭ.

Вклад частиц с высокими значениями ЛПЭ в дозовые характеристики клинических протонных пучков экспериментально изучался с использованием спектрометра ЛПЭ на основе измерений размеров треков, образующихся при травлении в диэлектрических трековых детекторах, облученных на этих пучках. По измеренным спектрам ЛПЭ может быть рассчитана ОБЭ протонного пучка.

В работе представлены и обсуждаются результаты измерений вклада частиц с высокими значениями ЛПЭ и их влияние на дозиметрические и микродозиметрические характеристики клинического протонного пучка с энергией 150 МэВ. Эти результаты сопоставляются с данными прямых радиобиологических измерений ОБЭ протонов, полученных с использованием методики определения клоногенной способности клеток.

2. Протонный пучок

Клинический протонный пучок фазотрона ЛЯП ОИЯИ применяется для проведения лучевой терапии пациентов. На рис.1 приводится глубинное дозное распределение клинического протонного пучка с энергией около 150 МэВ, измеренное миниатюрным кремниевым детектором.

Абсолютная дозиметрическая калибровка протонного пучка осуществляется наперстковой ионизационной камерой ВАК-253 и клиническим дозиметром KD-27012, прокалиброванным на γ -источнике ^{60}Co установки РОКУС-М в соответствии с международными дозиметрическими протоколами [1-3]. Точность абсолютной калибровки протонного пучка составляет около 3% [4]. Дозиметрическая калибровка установки РОКУС-М проведена относительно эталонного источника Института ядерной физики в Праге, ЧР, с точностью около 1% [5].

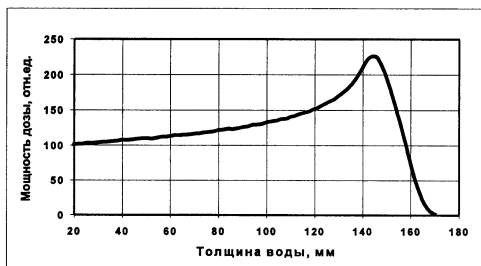


Рис.1. Глубинное дозное распределение протонного пучка

3. Материалы и методика

Клеточная культура

В работе использовались клетки китайского хомячка линии V-79, выращиваемые в монослое на среде Игла с добавлением 10% эмбриональной сыворотки, 2 мМ L-глутамин, 100 ед./мл пенициллина и 100 мкг/мл стрептомицина.

Для экспериментов клетки, находящиеся в экспоненциальной стадии роста, снимали 0,25% раствором трипсина и готовили суспензию одиночных клеток в концентрации 25 тыс./мл. Облучение суспензии клеток проводилось в герметично закрытых тонкостенных полиэтиленовых ампулах, внутренний диаметр которых составлял 8 мм, внешний - 10 мм, высота 4 см, внутренний объем - 2 мл.

После облучения клеточную суспензию интенсивно перемешивали, разводили до нужной концентрации в соответствии с дозой облучения, рассеивали в стандартные флаконы с площадью поверхности 25 см² (Corning) и культивировали в атмосфере 5% CO₂ в течение 7-8 суток. Образовавшиеся из выживших клеток колонии фиксировали 10% формалином и окрашивали метиленовым синим.

Процент клеток, сохранивших после облучения клоногенную способность, определяли по соотношению числа колоний, состоящих из 50 и более клеток, в опытной и контрольной пробах. Эффективность клонообразования в контроле составляла 50-60%.

Облучение

На протонном пучке облучение клеток проводилось в двух точках глубинного дозного распределения - на входе и в пике Брэгга. Для уменьшения энергии протонов использовались плексигласовые замедлители толщиной 17 мм и 124 мм, соответственно. Для сравнения эффекта облучение проводилось также в поле γ -излучения источника ⁶⁰Co на аппарате РОКУС-М. Дозы облучения для всех пучков составляли 2, 4, 6 и 8 Гр. Мощности дозы на входе протонного пучка были 0,54 Гр/мин, в пике Брэгга 1,0 Гр/мин, в поле γ -излучения - 1,45 Гр/мин.

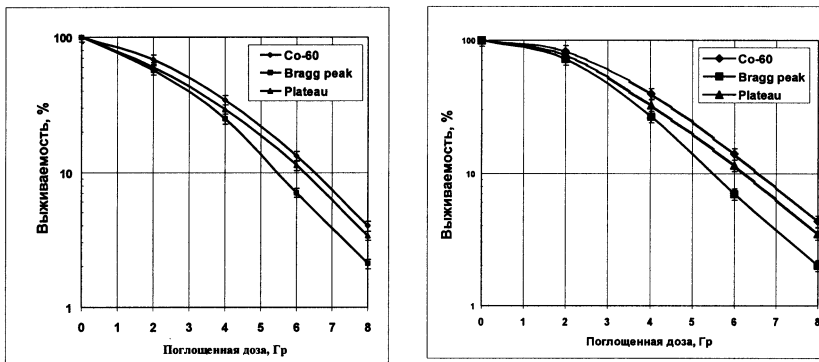


Рис.2. Результаты двух серий измерений кривых выживаемости клеток китайского хомячка после облучения протонами и γ -лучами

Результаты и их обсуждение

Было проведено два цикла радиобиологических измерений. На рис.2 представлены результаты двух независимых экспериментов по определению ОБЭ протонов в двух точках глубинного дозного распределения – на входе пучка и в пике Брэгга относительно γ -излучения ^{60}Co . Величины статистических погрешностей количества выживших клеток составляли от 5 до 15%.

Таблица.1. ОБЭ протонного пучка относительно γ -излучения ^{60}Co при разных уровнях выживаемости клеток

Уровень выживаемости, %	Плато	Пик Брэгга
70	1,23	1,35
37	1,10	1,20
20	1,08	1,19
10	1,05	1,20
5	1,04	1,18

Средние значения величин ОБЭ протонов 150 МэВ в области плато и пика Брэгга относительно γ -излучения ^{60}Co при разных уровнях выживаемости клеток, приведенные в таблице 1, свидетельствуют о том, что ОБЭ протонов в пике Брэгга существенно выше, чем в области плато.

4. Измерения ОБЭ с помощью трековых детекторов

Спектрометр ЛПЭ на основе химически травленных трековых детекторов CR-39, разработанный в Отделе радиационной дозиметрии Института ядерной физики Академии наук Чешской республики в Праге, служит для измерения спектров ЛПЭ в пучках и полях ионизирующих излучений. Параметры треков измеряются с помощью автоматического оптического анализатора изображений LUCIA II (Laboratory Universal Computer Image Analyzer), работающего на основе Leitz-микроскопа [6]. Спектрометр позволяет измерять величины ЛПЭ в диапазоне от 10 до 700 кэВ/мкм в ткани. Спектры ЛПЭ могут быть использованы для определения микродозиметрических характеристик пучка – фактора качества и относительной биологической эффективности. Для определения относительной биологической эффективности пучка при лучевой терапии использовалась биологическая весовая функция $r(L)$ [7,8], которая характеризует воздействие частиц с различными ЛПЭ на биологические ткани по критерию выживаемости облучаемых клеток.

Спектры ЛПЭ на различных глубинах протонного пучка, отнормированные на поглощенную дозу в точке облучения, приведены в виде микродозиметрических распределений на рис.3. На рисунке видна качественная разница в спектрах, измеренных в начальной части глубинного дозного распределения и в области пика Брэгга. Если в начальной части глубинного дозного распределения достаточно высокий вклад в поглощенную дозу дают вторичные частицы с высокими значениями ЛПЭ (выше 100 кэВ/мкм), то в области пика Брэгга основной вклад вносят частицы с ЛПЭ ниже ~100 кэВ/мкм, основную часть которых составляют замедлившиеся первичные протоны. Протоны с энергиями выше 4 МэВ имеют более низкую величину ЛПЭ (менее 10 кэВ/мкм) и не образуют в детекторе видимых треков.

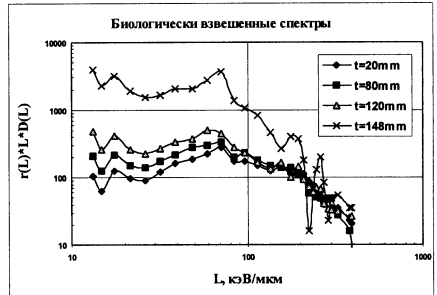
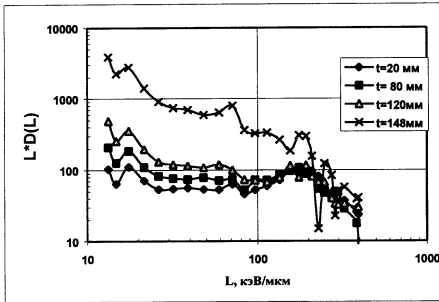


Рис.3. Микродозиметрические распределения поглощенной дозы и биологически взвешенной дозы на различных глубинах протонного пучка

Микродозиметрические распределения поглощенной дозы и биологически взвешенной дозы в зависимости от ЛПЭ позволяют вычислить интегральные величины поглощенной дозы D и биологически взвешенной дозы R той части частиц пучка, ЛПЭ которых позволяет регистрацию их треков (10-700 кэВ/мкм). Эти интегральные величины могут быть определены из следующих соотношений:

$$D = \int (dN / dL) \cdot L \cdot dL ,$$

$$R = \int (dN / dL) \cdot L \cdot r(L) \cdot dL ,$$

где L – величина ЛПЭ;
 dN/dL - количество треков в интервале ЛПЭ шириной dL ;
 $r(L)$ - биологическая весовая функция.

Биологическая весовая функция $r(L)$ характеризует биологическое воздействие частиц с различными ЛПЭ на облучаемые клетки при лучевой терапии [7,8]. Зависимость биологической весовой функции $r(L)$ от величины ЛПЭ представлена на рис.4.

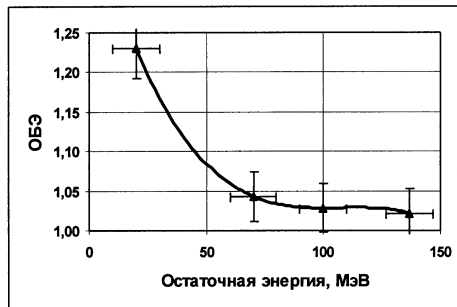


Рис.4. Зависимость биологической весовой функции $r(L)$ от ЛПЭ

Относительная биологическая эффективность для всего пучка RBE может быть определена на основе этих измерений, исходя из того, что полная поглощенная доза в точке D_{point} измеряется ионизационной камерой клинического дозиметра, а увеличение биологической дозы по сравнению с поглощенной дозой ($R-D$) происходит только в

части спектра с высоким значением ЛПЭ ($L > 10$ кэВ/мкм), которая измеряется трековым детектором. В части спектра с низкими значениями ЛПЭ, которая не регистрируется трековыми детекторами, биологическая весовая функция равна 1,0 и биологически взвешенная доза совпадает с поглощенной дозой. Величина относительной биологической эффективности для всего пучка **RBE** может быть определена из следующего соотношения:

$$RBE = 1 + (R - D) / D_{point}.$$

Погрешность определения величины **RBE** вычислена как погрешность косвенных измерений по известным погрешностям измерения параметров **R**, **D** и **D_{point}**.

Величины ОБЭ, определенные с помощью трековых детекторов, приведены в таблице 2.

Таблица 2. ОБЭ на разных глубинах протонного пучка 150 МэВ, определенная из микродозиметрических распределений

t, мм	20	80	120	148
E_{mean}, МэВ	137	100	70	Пик Брэгга
RBE	1,022±0,004	1,029±0,003	1,043±0,007	1,23±0,03

Зависимость относительной биологической эффективности от остаточной энергии протонного пучка в точке измерения показана на рис.4. Из приведенной зависимости следует, что максимальный рост ОБЭ протонного пучка происходит в области пика Брэгга.

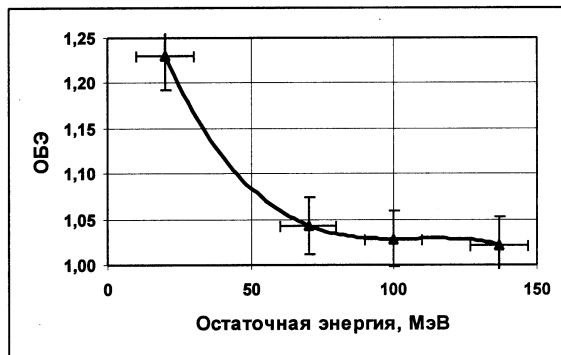


Рис.5. ОБЭ как функция остаточной энергии протонного пучка

5. Анализ результатов

Во многих работах, в которых исследовалась зависимость ОБЭ от ЛПЭ тяжелых заряженных частиц, было показано, что со снижением ЛПЭ ниже 10 кэВ/мкм величина ОБЭ не меняется [9-11]. В течение нескольких последних лет, однако, были проведены специальные исследования на протонных пучках, показавшие изменение ОБЭ в зависимости от глубины прохождения протонного пучка - т.е. от роста величины ЛПЭ [12-14].

Сравнение величин ОБЭ при разных уровнях выживаемости клеток- 0,7; 0,37; 0,2; 0,1; и 0,05, что приблизительно соответствует диапазону поглощенных доз 2-8 Гр, указывает на четкую зависимость - чем выше фракция выживших клеток, тем выше величина ОБЭ в каждой из тестируемых точек по глубине протонного пучка. Аналогичные результаты, свидетельствующие о зависимости ОБЭ от дозы облучения, были показаны и другими авторами [13-16].

Сопоставление величин ОБЭ, полученных в экспериментах по определению клоногенной способности клеток с величинами ОБЭ, рассчитанными по микродозиметрическим характеристикам, показывает, что величина ОБЭ в пике Брэгга - 1,23, определенная из микродозиметрических параметров пучка, ближе всего соответствует величине ОБЭ, полученной радиобиологическим методом при уровне выживаемости клеток 0,7-0,37, т.е. при дозах 2-4 Гр, которые наиболее часто используются в протонной терапии. Для области плато микродозиметрические расчеты дают величину ОБЭ, близкую к таковой по радиобиологическому тесту для более высоких доз (4-8 Гр). В целом необходимо отметить достаточно хорошее согласие результатов, полученных двумя принципиально различными методами.

Полученные нами результаты также хорошо согласуются как с результатами подобных измерений на пучке 65 МэВ [13], так и с результатами расчетов по методу Монте-Карло для протонного пучка 160 МэВ [14].

6. Выводы

1. По критерию клоногенной способности клеток китайского хомячка были измерены величины относительной биологической эффективности на входе протонного пучка с энергией 150 МэВ и в пике Брэгга относительно γ -излучения ^{60}Co . ОБЭ протонного пучка зависит от дозы облучения и составляет 1,04 - 1,23 на входе протонного пучка и 1,18 - 1,35 в пике Брэгга.
2. Изучен вклад частиц с высокими значениями ЛПЭ (ЛПЭ > 10 кэВ/мкм) в дозовые характеристики терапевтических протонных пучков на основе измерения спектров ЛПЭ трековыми детекторами. Показано, что наличие частиц с высокими значениями ЛПЭ приводит к повышению ОБЭ от нескольких процентов в начальной части глубинного дозного распределения до величины 1,23 в пике Брэгга.
3. При малых толщинах проникновения пучка в вещество вклад в поглощенную дозу от частиц с высокими значениями ЛПЭ обусловлен вторичными частицами; в области пика Брэгга основной вклад в дозу вносят замедлившиеся до энергии несколько единиц МэВ первичные протоны.
4. Наблюдается близкое совпадение величин ОБЭ, полученных радиобиологическим методом и с применением микродозиметрических измерений.

Литература

1. Vynckier S., Bonnett D.E. and Jones D.T. Code of Practice for Clinical Proton Dosimetry. Radiotherapy and Oncology, 1991, V20, p.53.
2. Vynckier S., Bonnett D.E. and Jones D.T. Supplement to the Code of Practice for Clinical Proton Dosimetry. Radiotherapy and Oncology, 1994, V32, p.174.
3. Clinical proton dosimetry. Part 1: Beam production, beam delivery and measurement of absorbed dose. Report No.59. ICRU, Bethesda, Maryland, 1998.

4. Molokanov A.G., Mytsin G.V., Spurny F. and Zorin V.P. Dosimetry of Proton Beams at the Medical Facility of the JINR Phasotron in Dubna. Proceedings of IRPA-9, Vienna, 1996, V.3, p.518.
5. Р.Вагнер, Б.Влчек, В.П.Зорин, И.Коварж, А.Г.Молоканов, К.Турек. Дозиметрическая калибровка гамма-терапевтического аппарата РОКУС-М и клинических дозиметров ЛЯП ОИЯИ. Сообщение ОИЯИ Р16-2000-186, Дубна, 2000.
6. F.Spurný, J.Bednář, K.Turek: Spectrometry of linear energy transfer with a track etch detectors. Radiation Measurements **28**, (1997), p.515.
7. T.Loncol, V.Cosgrove, J.M.Denis et al. Radiobiological Effectiveness of Radiation Beams with Broad LET Spectra: Microdosimetric Analysis using Biological Weighting Functions. Rad. Prot. Dos. V.52, (1994), p.347.
8. A.Wambersie and H.G. Menzel: Dose Specification in Heavy Particle Therapy (A Review). Radiat. Prot. Dosim. **70**, (1997), p.517.
9. Belli M., Cera F., Cherubini R. et al. Mutation induction and RBE-LET relationship of low-energy proton in V-79 cells. Int. J.Radiat. Biol. 1991, V.59, p.459.
10. Barendsen G.W. The relationship between RBE and LET for different types of lethal damage in mammalian cells: molecular mechanisms. Radiat.Res. 1994, V.139, p.257.
11. Hall E.J. Linear energy transfer and relative biological effectiveness. In: Radiobiology for Radiologist, 4th ed. Hall E.J. (ed.), 1994, p.153.
12. Courdi A., Brassart J., Chauvel P. The depth dependent radiation response of human melanoma cells exposed to 65 MeV proton. Br.J.Radiol. 1994, V.67, p.800.
13. Tang J.V., Inoue T., Inoue T. et al. Comparison of radiobiological effective depth in 65 MeV modulated proton beams. Br. J. Cancer. 1997, V.76, p.220.
14. Paganetti H. Nuclear interactions in proton therapy: dose and relative biological effect distributions originating from primary and secondary particles. Phys. Med. Biol. 47, 2002, p.747.
15. Hall E.J., Kellerer A.M., Rossi H.H. and Lam J.M.P. The relative biological effectiveness of 160 MeV protons. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1978, V.4, p.1000.
16. Blomquist E., Russel K.R., Stenerlow B. et al. Relation biological effectiveness of intermediate energy protons. Comparison with Co-60 gamma-radiation using two cell lines. Radiation Oncol. 1993, V.28, p.44.

Получено 8 апреля 2002 г.

*Редактор М. И. Зарубина
Макет Н. А. Киселевой*

ЛР № 020579 от 23.06.97.

Подписано в печать 15.05.2002.

Формат 60 × 90/16. Бумага офсетная. Печать офсетная.

Усл. печ. л. 0,6. Уч.-изд. л. 0,65. Тираж 250 экз. Заказ № 53276.

Издательский отдел Объединенного института ядерных исследований
141980, г. Дубна, Московская обл., ул. Жолио-Кюри, 6.

Витанова А. и др.

P16-2002-71

Исследование относительной биологической эффективности
клинического протонного пучка фазотрона ЛЯП ОИЯИ

В клинических протонных пучках содержатся частицы с высокими значениями линейной передачи энергии (ЛПЭ). Это вторичные тяжелые заряженные частицы, образующиеся в ядерных взаимодействиях, и замедлившиеся протоны в области пика Брэгга. Эти частицы повышают значения относительной биологической эффективности (ОБЭ) протонного пучка. Проведены два биологических эксперимента по изучению ОБЭ на протонном пучке с энергией 150 МэВ. Клетки китайского хомячка линии V79 были облучены в двух точках глубинного дозного распределения — на входе пучка и в пике Брэгга.

Вклад частиц с высокими значениями ЛПЭ в дозиметрические и микродозиметрические характеристики на различных глубинах протонного пучка также экспериментально изучался с использованием трековых детекторов CR-39. Спектры ЛПЭ в диапазоне от 10 до 700 кэВ/мкм были измерены с помощью автоматического анализатора изображений LUCIA-II. Относительный вклад частиц с высокими значениями ЛПЭ в поглощенную дозу возрастает от нескольких процентов на входе пучка до нескольких десятков процентов в области пика Брэгга. ОБЭ растет от 1,02 на входе пучка до величины около 1,23 в пике Брэгга.

Наблюдается близкое совпадение величин ОБЭ, полученных радиобиологическим методом и с применением микродозиметрических измерений.

Работа выполнена в Лаборатории ядерных проблем им. В. П. Дзелепова ОИЯИ.

Сообщение Объединенного института ядерных исследований. Дубна, 2002

Перевод авторов

Vitanova A. et al.

P16-2002-71

Study of the Clinical Proton Beam Relative Biological Effectiveness
at the JINR Phasotron, Dubna

Proton clinical beams contain particles with high linear energy transfer (LET). Secondary heavy charged particles produced from nuclear interactions and degraded protons at the Bragg peak region are particles with high LET. These particles could enhance the Relative Biological Effectiveness (RBE) of the proton beam. We have carried out two radiobiological experiments to investigate the RBE of 150 MeV clinical proton beam. The irradiation of the Chinese Hamster V79 cells were performed at two points of the depth-dose distribution — at the beam entrance and at the Bragg peak.

The contribution of the high LET particles to dosimetric and microdosimetric characteristics in the various depth of proton beam was also experimentally studied using the CR-39 track etched detectors. The LET spectra between 10 and 700 keV/μm were measured by means of track detectors and the automatic optical image analyzer LUCIA-II. The relative contribution of the high LET particles to absorbed dose increases from several per cent at the beam entrance to several tens of per cent at the Bragg peak region. The value of the RBE increases from 1.02 at the beam entrance to 1.23 at the Bragg peak.

The values of RBE obtained by two independent methods are in a good agreement.

The investigation has been performed at the Dzhelepov Laboratory of Nuclear Problems, JINR.

Communication of the Joint Institute for Nuclear Research. Dubna, 2002