

A bór neutron befogásán alapuló sugárterápia hatékonysága az elpusztítandó áttétek méretének függvényében

Madas Balázs Gergely*, Balásházy Imre, Farkas Árpád
Magyar Tudományos Akadémia KFKI Atomenergia Kutatóintézet,
1121 Budapest, Konkoly-Thege Miklós út 29-33.
e-mail: mabage@aeki.kfki.hu:

A kézirat beérkezett: 2010.05.05., közlésre elfogadva: 2010.05.19.

Abstract – The boron neutron capture therapy (BNCT) has the big advantage, that a large amount of dose is absorbed only by the tumor cells, because the products of nuclear reaction $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ have short range, and mostly arise in the tumor. Recently, the method has been applied for the treatment of organs with metastases. It is expected, that if the metastases are small, then their size influences the absorbed doses and so the surviving probabilities of tumor cells constructing the metastases. In this work, this effect has been investigated by the application of a very simple in silico tissue model. We have established, that out of the cell size, the size of metastases also influences the cellular doses and the surviving probabilities based on doses of cells, while in the investigated size-range, the cell nuclear doses and the surviving probabilities based on doses of cell nuclei do not depend strongly on the size of metastases.

Keywords- boron neutron capture therapy, microdosimetry, size of metastases

Kivonat – A bór neutron befogásán alapuló terápia (BNCT) nagy előnye, hogy a dózis nagy hányada csak a tumorsejteket éri, ugyanis a $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ magreakció termékei rövid hatótávolságúak, és nagyobb részben a tumorban keletkeznek. E módszert újabban áttétes szervek kezelésére is alkalmazzák. Várható, hogy ha az áttétek nagyon kicsik, akkor méretük befolyásolja az áttéteket alkotó tumorsejtek által elnyelt dózist, s így azok túlélési valószínűségét is. Ebben a munkában e hatást vizsgáltuk egy igen egyszerű, numerikus szövetmodell alkalmazásával. Megállapítottuk, hogy a sejtméreten kívül az áttétméret is befolyásolja sejtdózisokat, és a sejtdózisból számolt túlélési valószínűségeket, miközben a sejtmagdózisok és az azokból számolt átlagos túlélési valószínűségek a vizsgált mérettartományban elsősorban nem az áttétmérettől függenek.

Kulcsszavak – BNCT, mikrodozimetria, áttétek mérete

BEVEZETŐ

A bór neutron befogásán alapuló terápiát (BNCT) több évtizede alkalmazzák, például agydaganatok kezelésére [1]. A módszer lényege, hogy ^{10}B -et juttatnak a szervezetbe olyan formában, hogy a tumorsejtekben az egészséges sejteknél jóval nagyobb ^{10}B -koncentráció alakuljon ki. Ezt követően a tumort termikus neutronokkal besugarazzák, amelyekre nézve a $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ magreakció igen nagy hatás-keresztmetszetű, így a reakció sűrűn ionizáló termékei, az α - és a ^7Li -magok, igen nagy dózist adnak a tumorsejteknek, miközben az egészséges szövetet az alacsonyabb bórkoncentráció miatt csak jóval kisebb dózis éri. A módszert 2001-ben izolált máj kezelésére alkalmazták [2], melyben diffúz, vastagbél-eredetű áttétek helyezkedtek el.

Az ionizáló részecskék hatótávolsága igen fontos a sugárterápia hatékonysága szempontjából, ha az izotópok a szervezeten belül helyezkednek el, mint például a radioimmunoterápiánál [3], hiszen amellet, hogy a tumornak elegendően nagy dózist kell elszennednie, az egészséges szövetek terhelését minimalizálni kell. A $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ magreakció termékeinek hatótávolsága összesen körülbelül $10\ \mu\text{m}$, emiatt a reakció termékeiből származó energia valóban igen kis térrészben nyelődik el. Mégis, ha az áttétek nagyon kicsik, azaz csupán néhány sejtből állnak, akkor BNCT esetén is sok ionizáló részecske szökhet ki az elpusztítani kívánt tumorsejtekből, ezáltal növelve azok túlélési esélyeit. Ebben a munkában azt kívántuk megvizsgálni, hogy ez a hatás milyen jelentős, azaz hogyan változik a BNCT hatékonysága az áttétek sejttségének, és így méretének csökkenésével.

MÓDSZEREK

A cél érdekében egy igen egyszerű szövetmodellt hoztunk létre, amely kocka alakú sejtekből áll, sejtenként egy-egy gömb alakú sejttaggal. A sejttagok mindig a sejt, azaz a kocka közepén helyezkednek el. E modellben a tumorsejteket csak az különbözteti meg a többi sejttől, hogy a mikrodozimetriai számítások során nagyobb bórkoncentrációt, és ennek következtében több magreakciót rendelünk hozzájuk. A különböző méretű áttéteket egy sejtautomata modellel állítjuk elő. Először kiválasztunk egy kockát, amelyet tumorsejtnak tekintünk. Ezután egy-egy lépésben véletlenszerűen egy-egy újabb kockát jelölünk meg tumorsejtként, méghozzá olyat, amely határos az addigi tumorsejtek legalább egyikével. Annak érdekében, hogy az így kialakított áttét viszonylag kompakt legyen, az áttéttel határos üres cellák mindegyikét azzal arányos valószínűséggel rendeljük az áttéthez, ahány lapszomszédja tumorsejt. Ezzel az eljárással addig növeljük az áttétet, amíg el nem érjük a kívánt sejttszámot.

A mikrodozimetriai modell kiinduló feltevése, hogy a tumorsejteket is és az egészséges sejteket is egységes bórkoncentráció jellemzi, továbbá valamennyi sejt azonos neutronfluxusnak van kitéve. Mivel a sejtek térfogata is azonos, az egy sejtben bekövetkező magreakciók számának várható értéke a modellben csak attól függ, hogy tumorsejtről vagy egészséges sejtről van szó. E várható érték a bevezetőben már említett esettanulmány [2] által ismertett adatok (termikus neutron-fluens: $4 \times 10^{-12}\ \text{cm}^{-2}$, bórkoncentráció a tumorban: 47 ppm, bórkoncentráció az egészséges szövetben: 8 ppm), a ^{10}B fizikai tulajdonságai (termikus neutronokra vonatkozó hatáskeresztmetszet: $3,837 \times 10^{-21}\ \text{cm}^2$, moláris tömeg: 10 g/mol) és a szövet becsült sűrűsége ($1,05\ \text{g/cm}^3$) alapján meghatározható. A ténylegesen lejátszódó magreakciók számát Poisson-eloszlású valószínűségi változónak tekintettük. Feltételeztük, hogy a ^{10}B -n kölcsönhatások térbeli eloszlása a sejten belül egyenletes (lásd [4]), és így a keletkező ionok kiindulópontjának három koordinátája egyenletes eloszlású valószínűségi változó. A részecskék mozgásának irányát a 4π térszögben egyenletes eloszlásból sorsoltuk azzal a megkötéssel, hogy az egy reakcióban keletkező két részecske sebességvektora egymással ellentétes irányú. Fontos megjegyezni, hogy csak az α -részecskét és a ^7Li -magot vesszük figyelembe a dozimetriai számításoknál, ugyanis ezek azok a részecskék, amelyekhez a dózis nagy része köthető, és amelyeknek nagy a lineáris energiaátadási tényezője.

A találat számok meghatározásánál a sejtben (vagy sejttagban) lejátszódó magreakciók a modellben csak egy találatot okoznak, noha két ionizáló részecske keletkezik. A sejten kívülről érkező részecskék természetesen egy találatot eredményeztek. Az elnyelt dózisok meghatározásához a SRIM - The Stopping and Range of Ions in Matter [5] nevű programot használtuk. A sejtek (vagy a sejttagok) és a részecskék pályájának metszete elemi geometriai módszerekkel meghatározható, majd ezután a SRIM által meghatározott értékekkel az adott szakaszon átadott energiát, és így az elnyelt dózist is ki lehet számítani. Feltételeztük, hogy a sejtek túlélési valószínűsége exponenciálisan csökken a dózissal, azaz

$$P_{sv} = e^{-\alpha \cdot D}, \quad (1)$$

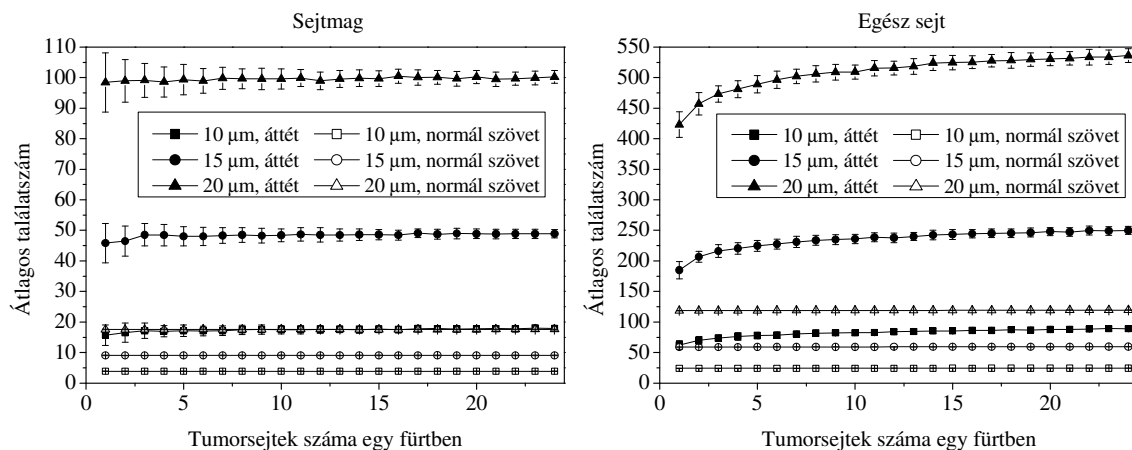
ahol P_{sv} a túlélési valószínűség, D a sejt- vagy sejtmag dózis, α pedig egy állandó, melynek értékét 0,75-nek választottuk [6].

A túlélési valószínűségeken kívül kiszámoltuk azt is, hogy attól függően, hogy a sejtek mekkora áttétben helyezkednek el, mekkora annak a valószínűsége, hogy 96 sejtől legalább 1 túléli a besugárzást, megteremtve így a tumor kiújulásának lehetőségét. E valószínűség meghatározásánál egyszerű valószínűségszámítási összefüggéseket alkalmaztunk, feltételezve, hogy a különböző sejtek halála egymástól független esemény.

A számításokat 15x15x15 sejt „szövetdarabokon” végeztük, ahol az áttétet alkotó sejtek száma 1-től 24-ig terjedt. A sejteket reprezentáló kockák mérete 10, 15 vagy 20 μm volt. A modellben a sejtmagok átmérője minden esetben 0,6-szerese a sejtek élhosszáknak. Az ábrákon valamennyi pont meghatározásához 100 független számítást végeztünk, így az egyes értékek empirikus szórását is meghatároztuk.

EREDMÉNYEK

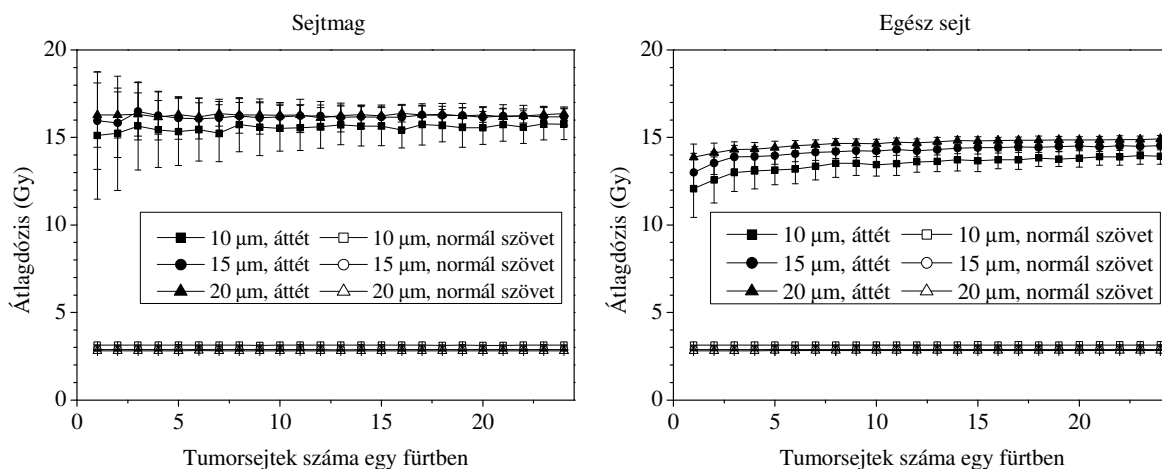
Az 1. ábra az átlagos találat számokat mutatja be az áttét sejt számának függvényében. Jól látható, hogy a tumorsejteket (teli szimbólumok) jóval több ionizáló részecske éri, mint az egészséges szövetet (üres szimbólumok), ami nyilvánvalóan a tumorsejtekre jellemző, magasabb bórkoncentráció következménye. Emellett az is megfigyelhető, hogy a nagyobb sejteket (illetve sejtmagokat) több találat éri, mint a kisebbeket, ami szintén nem meglepő. Ennél érdekesebb, hogy a tumorsejtekre jellemző átlagos találat szám sejt számtól való függése a sejtmagok esetén kevésbé mutatkozik meg, mint akkor, ha az egész sejtet vizsgáljuk. Ez azzal magyarázható, hogy a bórkoncentráció, és így a $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ magreakciók száma a sejten belül állandó, így a sejtmag környezetének egy részét magas bórkoncentráció jellemzi, ami az egész sejt környezetéről csak akkor mondható el, ha tumorsejtekkel van körülvéve.



1. ábra. Az átlagos találat szám változása az áttét sejt számának függvényében 10, 15 és 20 μm -es élhosszúságú sejtek esetén. A bal oldali panelen a sejtmag találat számait, a jobb oldali panelen pedig az egész sejt találat számait láthatóak. A teli szimbólumok a tumorsejteket, az üres szimbólumok a normál szövetet jelentik. A sejtmagok sugara mindhárom sejtméretnél a sejt élhosszáknak 0,3-szerese.

A 2. ábra az átlag dózisokat mutatja be. A görbék mindkét panelen két csoportra válnak szét attól függően, hogy a sejtek az egészséges szövetnek vagy az áttétnek alkotói. Ebben mutatkozik meg a célzott bór dúsítás eredménye: a tumorsejtek majdnem ötször akkora dózist nyelnek el, mint az egészséges szövet sejtjei. Fontos azonban megjegyezni, hogy ebben a

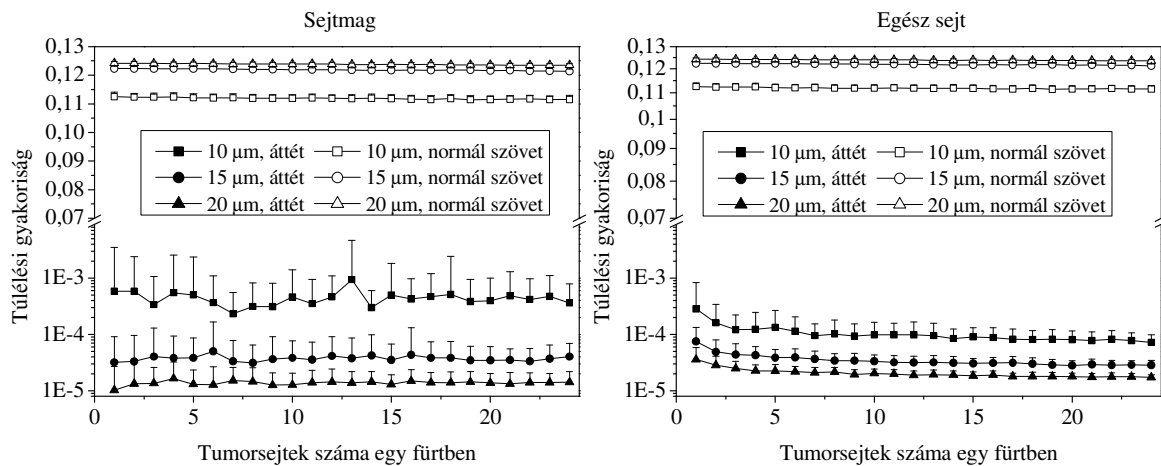
modellben csak az α -részecskékből és ^7Li -magokból származó energiát vesszük figyelembe, vagyis például a γ -hátterből származó dózist nem. Látható az is, hogy a sejtméret növekedésével az elnyelt dózis is növekszik, ami abból adódik, hogy a sejtek fajlagos felülete, és így a sejtől kiszökő ionizáló részecskének a sejtben keletkezettekhez viszonyított aránya csökken. Emellett érdemes meggondolni, hogy ha az egy fűtöt alkotó tumorsejtek száma végtelenhez tartana, akkor az áttétet jellemző három görbe egymáshoz konvergálna. Sejtmagok esetén csupán ebből a meggondolásból következik, hogy az áttétet alkotó sejtek száma befolyásolja az átlagdózisokat. Ezzel szemben a 2. ábra jobb paneljén jól látható, hogy az egy tumorsejt által elnyelt dózis az áttét sejtszámának függvényében kezdetben határozottan nő. A két panel közti különbség most is azzal magyarázható, hogy sejt környezetére alacsonyabb bőrkoncentráció jellemző kis tumorsejtszám esetén, míg a sejtmagot közvetlenül a magasabb bőrkoncentrációjú citoplazma veszi körül.



2. ábra. Az átlagdózis változása az áttét sejtszámának függvényében 10, 15 és 20 μm -es élhosszúságú sejtek esetén. A bal oldali panelen a sejtmagdózisok, a jobb oldali panelen pedig a sejtdózisok láthatóak. A teli szimbólumok a tumorsejteket, az üres szimbólumok a normál szövetet jelentik. A sejtmagok sugara mindhárom sejtméretnél a sejt élhosszának 0,3-szerese.

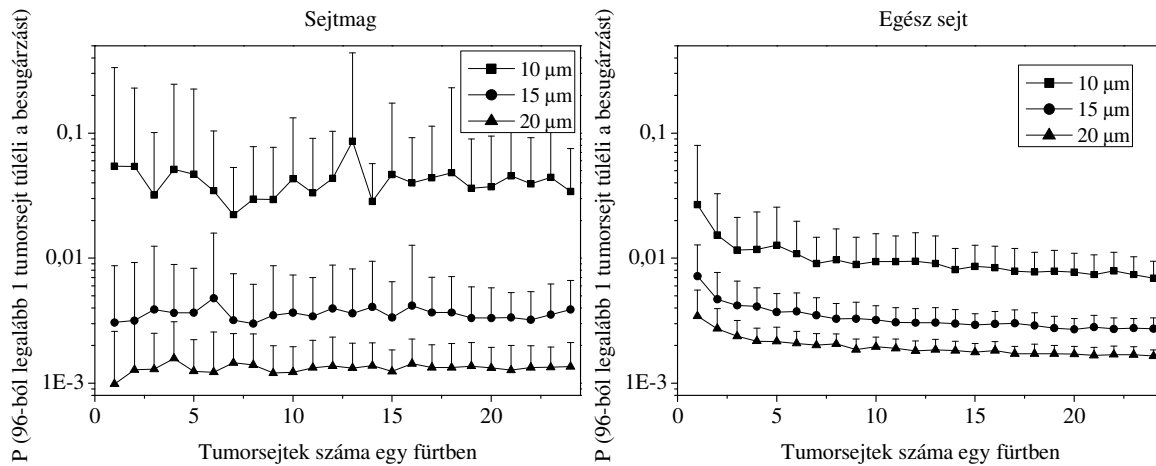
A mikrodozimetriai paraméterek után érdemes megvizsgálni a sejtek túlélési gyakoriságait (3. ábra). Mint látható, az egészséges sejtek túlélési valószínűsége kevéssel haladja csak meg a 10 %-ot. Nyilvánvaló, hogy ezt az értéket nagyrészt a túlélési görbe meredekségét jellemző α -paraméter határozza meg, amelynek értéke igen bizonytalan. A tumorsejtek túlélési valószínűség-görbéi körülbelül olyanok, mint amit az átlagdózis görbék alapján várni lehet: a kis sejtek, mivel kisebb dózist nyeltek el, nagyobb valószínűséggel élik túl a kezelést, bár ez a valószínűség átlagosan még így is kevesebb mint 0,1%. Emellett azonban az is megfigyelhető, hogy sejtmagok esetén (különösen 10 μm -es lineáris sejtméretnél) a túlélési gyakoriságok között egyes pontok jobban eltérnek a görbe menetétől, mint ami a dózisértékek alapján várható lenne. Ennek valószínűleg az az oka, hogy néhány futásnál néhány sejt az átlagdózisnál jóval kevesebbet nyel el, és ebből és az exponenciális függvény tulajdonságaiból adódóan jóval-jóval nagyobb valószínűséggel éli túl a besugárzást. Ezek a nagy túlélési valószínűségek jelentősen növelik az átlagos túlélési valószínűséget, hiszen a többi érték nagyon kicsi, míg az ezekhez tartozó sejtdózisok jóval kisebb mértékben hatnak az átlagdózisokra. Emiatt a sejtmagok esetén úgy tűnik, hogy ebben a tartományban az áttétek

mérete nem befolyásolja a túlélési gyakoriságokat. Ha azonban a túlélés valószínűsége nem csupán a sejtmag terhelésétől, hanem a sejtek által elnyelt dózistól is jelentősen függ, akkor – mint látható – a magukban álló tumorsejtek életben maradásának valószínűsége többszöröse azon sejtekének, melyek egy nagyobb kolóniát alkotnak. Megjegyzendő az is, hogy ilyen néhány sejtből álló áttétek esetén a sejtméret is közel nagyságrendi különbséget okozhat a túlélési valószínűségeken.



3. ábra. Az átlagos túlélési gyakoriság változása az áttét sejtszámának függvényében 10, 15 és 20 μm -es élhosszúságú sejtek esetén. A bal oldali panelen a sejtmagdózisokból számolt, a jobb oldali panelen pedig a sejtdózisokból számolt értékek láthatóak. A teli szimbólumok a tumorsejteket, az üres szimbólumok a normál szövetet jelentik. A sejtmagok sugara mindhárom sejtméretnél a sejt élhosszának 0,3-szerese.

A 4. ábra azt mutatja be, hogy mekkora annak a valószínűsége, hogy 96 sejtől legalább 1 túlélő a kezelést, annak függvényében, hogy a sejtek milyen környezetben helyezkednek el, azaz, hány sejtől áll az áttét. Jól látható, hogy a sejtek mérete jelentősen befolyásolja a fenti valószínűségeket is, azaz azt, hogy milyen a terápia hatékonysága. Ebben az esetben is elmondható, hogy ha csak a sejtmagszintű terhelések relevánsak a sejtek túlélésére nézve, akkor ebben a mérettartományban annak a valószínűsége, hogy valamennyi sejt elpusztul, csak kis mértékben függ az áttétek méretétől, amint az a bal panelen látható. Ha viszont az egész sejt által elnyelt energia számít, akkor a modell szerint az áttétek méretének növekedésével egyre valószínűbbé válik, hogy valamennyi sejtet sikerül elpusztítani.



4. ábra. Annak a valószínűsége, hogy 96 sejtől legalább 1 túléli a a kezelést az áttét sejtszámának függvényében 10, 15 és 20 μm -es élhosszúságú sejtek esetén. A bal oldali panelen a sejtmag dózisokból számolt, a jobb oldali panelen pedig a sejt dózisokból számolt értékek láthatóak. A sejtmagok sugara mindhárom sejtméretnél a sejt élhosszának 0,3-szerese.

KÖVETKEZTETÉSEK

E munka annak a kérdésnek a vizsgálatát tűzte ki célul, hogy az áttétek mérete hogyan befolyásolja a BNCT hatékonyságát a tumorsejtek elpusztítása szempontjából. Elsőként megállapíthatjuk, hogy valamennyi vizsgált mennyiség, azaz az átlagos találatszám, az átlagdózis, illetve a túlélési valószínűségek, jobban függ az áttétek méretétől ha az egész sejtet vesszük figyelembe, nem csupán a sejtmagot. Ez részben várható volt, az azonban már meglepő, hogy a vizsgált sejtszámtartományban sejtmagok esetén az előbbi mennyiségek nem változnak jobban az áttét méretének növekedésével, mint az egyes értékek szórásai. Ebből azt a következtetést vonhatjuk le, hogy a sejtmagméret sejthez viszonyított kicsiny volta miatt egy-egy tumorsejt túlélésének kockázata ebben a mérettartományban inkább a sejtet érő ionizáló részecskék számának szórásából adódik, mintsem abból, hogy a kicsiny áttétek esetén több ionizáló részecske hagyja el a tumorsejtet, mint amennyi a szomszédos sejtekből beérkezik. Ezzel szemben, ha az egész sejtet érő terhelést és az ebből számolt túlélési gyakoriságot vizsgáljuk, akkor megállapítható, hogy az áttét méretének csökkenésével többszörösére nő annak a valószínűsége, hogy egy sejt túléli a besugárzást. Ebben az esetben a terápia hatékonyságát növelheti, ha a besugárzást megelőzően egy időre tudnánk gátolni a tumorsejtek mozgását, ilyen módon elérve azt, hogy osztódások révén csökkenjen a kevés sejtől álló áttétek száma, és így a bőrkoncentráció nagyobb térrészekben összpontosuljon.

A fentiek mellett azt is észrevehetjük, hogy a sejtek, illetve a sejtmagok méretétől nagy mértékben függenek a vizsgált mennyiségek. Emiatt diffúz áttétek terápiája esetén a bórdúsítással párhuzamosan érdemes lehet a célsejtek méretét is növelni, feltéve, hogy ez oly módon is elérhető, hogy a bőr koncentrációja a sejtekben ne csökkenjen.

Végezetül fontos megjegyezni, hogy az alkalmazott modell több pontján is meglehetősen egyszerű, mégis az eredmények okot adnak a kérdés további vizsgálatára.

IRODALOMJEGYZÉK

- [1] R. F. Barth, J. A. Coderre, M. G. H. Vicente and T. E. Blue, Boron neutron capture therapy of cancer: Current status and future prospects. *Clinical Cancer Research* 11, 3987-4002 (2005).
- [2] A. Zonta, T. Pinelli, U. Prati, L. Roveda, C. Ferrari, A. M. Clerici, C. Zonta, G. Mazzini, P. Dionigi, et al., Extra-corporeal liver BNCT for the treatment of diffuse metastases: What was learned and what is still to be learned. *Applied Radiation and Isotopes* 67, S67-S75 (2009).
- [3] J. L. Humm, Dosimetric aspects of radiolabeled antibodies for tumor therapy. *Journal of Nuclear Medicine* 27, 1490-1497 (1986).
- [4] X. Q. Lu and W. S. Kiger, Application of a Novel Microdosimetry Analysis and its Radiobiological Implication for High-LET Radiation. *Radiation Research* 171, 646-656 (2009).
- [5] J. F. Ziegler, J. P. Biersack and M. D. Ziegler, SRIM - The Stopping and Range of Ions in Matter. Ion Technology Press, 2008 A szerzők a SRIM_2008.3-at használták, amely a www.srim.org oldalon érhető el.
- [6] C. Kugel, I. Bailly, F. Tourdes and J. L. Poncy, In vitro radiation-induced effects on rat tracheal epithelial cells - I) different radiosensitivity of cell inactivation after alpha and gamma irradiations. *Journal of Radiation Research* 43, 27-34 (2002)

A pályamű a SOMOS alapítvány támogatásával készült