

文章编号: 1001-098X(2002)02-0087-03

硼中子俘获治疗的辐射场特点与剂量估算

王丹

摘要: BNCT (硼中子俘获治疗) 基于这样一种思想: ^{10}B 的载体化合物会优先选择癌细胞作为靶而后与热中子反应, 进而产生高能、短射程裂变产物 α 粒子和 Li 粒子。它是一种双重的靶向治疗方法。BNCT 的治疗效果依赖于两个主要因素: 源于 $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$ 核反应的高 LET (传能线密度) 粒子的生物效应和在靶细胞及其特异区域内的硼沉积。本文总结和探讨了 BNCT 的发展概况、辐射场的特点以及吸收剂量的计算方法。

关键词: 硼中子俘获治疗; 中子束; 剂量测定

中图分类号: T144.1, R730.55 **文献标识码:** A

Characteristics of radiation field and dosimetry of born neutron capture therapy

WANG Dan

(Institution of Radiation Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Tianjin 300192, China)

Abstract: Boron neutron capture therapy (BNCT) is based on the nuclear reaction that occurs when boron-10 is irradiated with low-energy thermal neutrons to yield alpha particles and recoiling lithium-7 nuclei which have high energy and short range. BNCT is a binary approach; a boron-labeled compound is administered that delivered high concentration of ^{10}B of the target tumor relative to the surrounding tissues. The therapeutic efficiency of BNCT is depended upon RBE and LET of the reaction and particles and the boron selectivity to cancerous cells. The development of BNCT, characteristic of radiation fields and calculations of energy deposition are described in this paper.

Key words: boron neutron capture therapy; neutron beam; dosimetry

BNCT (硼中子俘获治疗) 是用 ^{10}B 的标记化合物与热中子反应产生高能、短射程裂变产物 α 粒子和 Li 粒子来进行治疗的一种放射治疗方法。与传统的治疗方法相比, BNCT 能够明显提高肿瘤的治疗率。这种方法具有很好的选择性, 特定的 ^{10}B 标记化合物会优先选择癌细胞作为靶, 从而使其在肿瘤中的沉积要比正常组织多。在 BNCT 中, 组织内的辐射场由不同 LET (传能线密度) 的粒子组成, $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$ 反应所释放出的高能产物可以杀死整个癌细胞, 又因为粒子的射程比较短, 所以在治疗过程中对正常细胞的破坏作用也不大。

1 BNCT 的发展概况

BNCT 最初应用于临床是在 20 世纪 50 年代早期, BrookHaven 国家实验室对患有恶性肿瘤的患者用热中子进行照射, 后来在美国 MIT (麻省理工学院) 也进行了类似的实验。这些实验的结果都不是很理想, 还产生了严重的边际效应, 而且硼在血液和脑组织中的高度沉积也导致了正常组织的巨大破坏。当时 BNCT 实验的失败可以归结为以下两个原因: (1) 所使用的硼化合物对肿瘤没有明显的选择性, 结果使得正常组织所受到的剂量很大, 而肿瘤组织却没有得到足够的剂量; (2) 热中子的穿透力不够, 使肿瘤内部一定深度处的中子通量不足。1961 年, 人们停止了临床上的 BNCT 实验。

1968 年, 日本开始了用 BNCT 来治疗脑瘤的实验研究, 此时所用的硼化合物具有很好的选择性, 但相对于传统的治疗方法来讲, 治愈率并没有得到

收稿日期: 2001-11-15

作者简介: 王丹 (1977-), 女, 黑龙江呼兰人, 中国医学科学院中国协和医科大学放射医学研究所 (天津, 300192) 硕士研究生, 主要从事外照射器官吸收剂量的研究。

审校者: 中国医学科学院中国协和医科大学放射医学研究所 张良安

明显提高。近年来,硼的输运介质和低能中子束技术有了很大的发展,而且药理学和工程学也发展很快,人们开始对 BNCT 在恶性肿瘤中的应用产生了兴趣。硼的药物化学研究的进展产生了新的硼标记化合物,这些标记化合物对癌细胞具有很高的特异性。与此同时,人们对 BNCT 的放射生物学也有了更多的了解,并开始了一些有关 BNCT 的临床实验^[2-4]。

2 BNCT 混合辐射场的剂量特点

早期临床实验所用的热中子在组织中的能量是随着深度的变化以指数函数形式衰减的,热中子的散射和漫射使得我们不可能把中子束限制在一定的肿瘤区域内。随着人们对这种局限性的充分估计,超热中子的应用日益广泛起来。当超热中子穿透到组织中的时候,它们与组织中的原子进行碰撞损失能量从而变成热中子,然后被 ^{10}B 所俘获。因此与热中子相比,超热中子在组织内的一定深度处能够有效地产生热中子,从而在脑内的特定深度处产生一定的治疗效果,而且不用剥去头皮或者是移动一部分头盖骨,而这些处理在热中子治疗中是必需的^[5,6]。

LET 是特定能量的带电粒子在介质中穿行单位长度路程由能量转移小于某一特定值的历次碰撞所造成的能量损失。在 BNCT 过程中,组织中的辐射场是由各种不同 LET 的粒子组成的混合场。 $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$ 反应不但可以产生高 LET 的反应产物,中子束和原子核的相互作用还会产生一些不特定的本底剂量。热中子俘获通过 $^1\text{H}(n, \gamma)^2\text{H}$ 反应能释放出 γ 射线,还可以通过 $^{14}\text{N}(n, p)^{14}\text{C}$ 反应释放出高 LET 的质子,其能量大约是 590keV。在超热中子束中能够引起污染的快中子(动能>10keV)会产生高 LET 的反弹质子^[7]。

3 $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$ 反应的剂量测定

为了达到很好的治疗效果,我们需要计算能够杀死肿瘤的硼的数量。当假设硼在组织内均匀分布的时候,所需硼的数量可以用解析方法计算。这种方法计算的结果通常比实际所需的数量大,而且没有考虑靶细胞特异性的微观效应。如果硼的时间分布只能通过毒理学和药物动力学得到,与空间分布有关的物理效应就需要通过微剂量程序在计算机上计算。在与特定辐射形式估算有关的所有可以得

到的物理参数中,那些通过微剂量技术可以获得的参数与生物效应最为相关,尤其是在与细胞或亚细胞大小相近的微米水平上^[8]。

根据早期的仿真模型的剂量计算, BNCT 所需的最小 ^{10}B 沉积是 $35\mu\text{g}/\text{g}$ 。当硼标记化合物有选择地分布在细胞和细胞的组成部分(细胞核、细胞质和细胞膜等)中时,这些计算就有问题了,早期仿真模型的剂量计算高估了 BNCT 所需的硼数量,这时可以用半解析的蒙特卡罗算法使这种计算误差得以校正。

由 $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$ 反应引起的细胞死亡是因为 α 粒子和反冲的 Li 原子会沿着粒子运动轨迹产生密集的电离粒子。在蒙特卡罗模拟计算的过程中,假设细胞核和细胞都是球形,而且密度相同,都是由组成哺乳动物细胞的化学元素(碳、氢、氧和氮)所组成,这里还假设细胞与硼是随机结合的,细胞膜厚度是细胞直径的 $1/12$ 。

进行计算时, $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$ 反应是随机发生的,并产生两种能量的粒子(2.8MeV 和 2.4MeV),其概率分别是 0.06 和 0.94。能量沉积密度 $E(s)$ 、轨迹数密度 N 和带电粒子的平均路径长度 L 是与细胞死亡关系最密切的三个量。当中子到达靶内某深度处的一个细胞时,中子束能量已经明显地减弱了,可以认为中子和 ^{10}B 的反应^[1]中子的热能无关。这里假设 α 粒子和 Li 原子是以任意相反的方向发射出来的,沿着一段特定的路径 s ,可以通过下面的式子计算能量沉积密度:

$$E(s) = K \cdot \int_0^s s/\rho(E) \cdot \Phi(E) dE \quad (1)$$

式中, $E(s)$ 是粒子的能量沉积密度, E 是粒子的能量, $\Phi(E)dE$ 是 E 和 $E+dE$ 之间的粒子的能量注量, K 是转换常数, $s/\rho(E)$ 是质量辐射阻止本领。对于任意给定的第 i 种元素而言,反应的能量沉积密度 $E_{n,i}(s)$ 通过微观的截面计算得到,公式如下:

$$E_{n,i}(s) = K \cdot \frac{1}{V} \int E_i \cdot f \cdot M \cdot \sigma_i \cdot \Phi_n \cdot dV \quad (2)$$

式中 E_i 是每次事件所释放出的能量, f 是元素所占的分数值, M 是摩尔质量, σ_i 是相互作用的概率, Φ_n 是中子注量, V 是我们所要计算部分的体积。中子与细胞内的天然元素发生反应与元素的天然丰度和中子的反应截面有直接关系^[9,10]。

实验研究表明,当 NCVR(细胞核与细胞的体

积比)的值为0.2~0.4而细胞直径在6~8 μm 时,能量沉积的峰值超过了600keV/ μ^3 。对于由重带电粒子产生的轨迹而言,核内能量沉积的数值刚好超过0.66Gy。细胞的辐射损伤与粒子的能量沉积和敏感区域的粒子轨迹数量有关。在我们所讨论的范围(2~20 μm)之内,随着细胞直径的逐渐变大,线能呈递减的趋势。在2~5 μm 范围内,由重带电粒子引起的单位路径的平均能量沉积与NCVR无关。当细胞的直径在5~20 μm 时,线能(其定义是一次能量沉积事件中受予某一体积内物质的能量除以该体积的平均弦长)是由NCVR来决定的。NCVR的值越大,硼中子俘获反应的产物击中核的概率越大。击中概率随着NCVR的平方的变化而变化,与特定的反应无关(假设发射的粒子是各向同性的)。

4 结束语

优化BNCT的最有效方法是使传输到肿瘤处的硼量达到最大。然而,提高中子照射会增大正常组织的非特异本底剂量,却不会使治愈率得到明显的提高。在肿瘤内保持很长的时间、能够从血液和正常组织中彻底地清除并具有很高的肿瘤特异性的硼化合物是BNCT的最佳选择。能够增大肿瘤与正常组织的硼沉积比的方法都能明显地提高治愈率,即使肿瘤与血液中的硼沉积的比值保持不变,治愈率也会随着所给硼化合物的增加及其在肿瘤和正常组织中的沉积数量的提高而提高^[11,12]。

由于辐射场是由不同LET的辐射组成的混合场,所以有关BNCT的放射生物学分析是非常复杂的。现在人们对这种复杂性有了很多了解,这也使得用于神经胶质瘤的BNCT临床实验成为可能。BNCT作为一种主流的治疗癌症的方法,它的发展前景不仅仅在于目前的临床实验结果,更在于¹⁰B的运输方式的改进。我们需要的是一种能使不同类型的肿瘤组织作为其目标的运输方式。

参考文献:

- [1] Cemazar M, Skrk J, Mitrovic B, et al. Changed delivery of boron to tumors using electroporation for boron neutron capture therapy with BSH[J]. *Br J Radiol*, 2000, 73(866): 195-200.
- [2] Morris GM, Smith DR, Patel H, et al. Boron microlocalization in oral mucosal tissue: implications for boron neutron capture therapy[J]. *Br J Cancer*, 2000, 82(11): 1764-1771.
- [3] Barth RF, Yang W, Rotaru JH, et al. Boron neutron capture therapy of brain tumors: enhanced survival and cure following blood-brain barrier disruption and intracarotid injection of sodium borocaptate and boron ophenylalanine [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, 47(1): 209-218.
- [4] Diaz AZ, Coderre JA, Chanana AD, et al. Boron neutron capture therapy for malignant gliomas[J]. *Ann Med*, 2000, 32(1): 81-85.
- [5] Allen DA, Beynon TD. What is the best proton energy for accelerator-based BNCT using the ⁷Li(p,n)⁷Be reaction? [J]. *Med Phys*, 2000, 27(5): 1113-1118.
- [6] Bisceglie E, Colangelo P, Colonna N, et al. On the optimal energy of epithermal neutron beams for BNCT [J]. *Phys Med Biol*, 2000, 45(1): 49-58.
- [7] Jeffrey A, Gerard M. The radiation biology of boron neutron capture therapy[J]. *Radiat Res*, 1999, 151: 1-18.
- [8] Jeffrey A, Michael S, Makar. Derivations of relative biological effectiveness for the high-let radiations produced during boron neutron capture irradiations of the 9L rat gliosarcoma in vitro and in vivo [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1993, 27: 1121-1129.
- [9] Lee CL, Zhou XL, Kudchadker RJ, et al. A Monte Carlo dosimetry-based evaluation of the ⁷Li(p,n)⁷Be reaction near threshold for accelerator boron neutron capture therapy [J]. *Med Phys*, 2000, 27(1): 192-202.
- [10] Joensuu H, Tenhunen M. Physical and biological targeting or adiotherapy[J]. *Acta Oncol*, 1999, 38 (Suppl 13):75-83.
- [11] Pavanetto F, Perugini P, Genta I, et al. Boron-loaded liposomes in the treatment of hepatic metastases: preliminary investigation by auto-radiography analysis[J]. *Drug Deliv*, 2000, 7(2): 97-103.
- [12] Lu DR, Mehta SC, Chen W. Selective boron drug delivery to brain tumors for boron neutron capture therapy [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 1997, 26(2-3): 231-247.