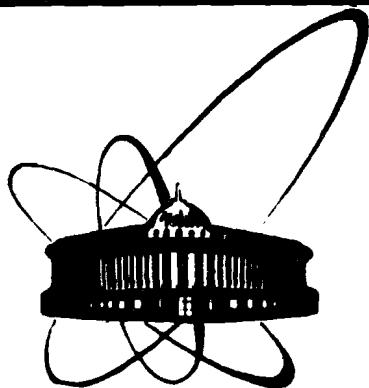


89-172



ОБЪЕДИНЕННЫЙ
ИНСТИТУТ
ЯДЕРНЫХ
ИССЛЕДОВАНИЙ
ДУБНА

Ш 711

P19-89-172

Н. Л. Шмакова, Ю. В. Норсеев, А. А. Вайнсон*,
З. Сюч, Т. А. Фадеева*, Т. Е. Фоменкова,
В. А. Халкин, А. П. Череватенко

БИОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ
АЛЬФА-ИЗЛУЧЕНИЯ АСТАТА-211
И ЕГО ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ДЛЯ ТЕРАПИИ
АСЦИТНОЙ КАРЦИНОМЫ ЭРЛИХА

Направлено в журнал "Экспериментальная
онкология"

*Всесоюзный онкологический научный центр
АМН СССР, Москва

1989

Возможность применения радионуклидов в целях лучевой терапии при их введении в организм давно привлекает внимание онкологов, однако ее практическая реализация нуждается в дополнительных радиобиологических исследованиях. Выбор используемых радионуклидов ограничивается требованиями как к физическим свойствам излучения, так и к биологическим особенностям их распределения и накопления в организме. Применяемый в терапии радионуклид должен в процессе распада излучать частицы с высокой линейной потерей энергии (ЛПЭ) и ограниченной длиной пробега, а также обладать коротким периодом полураспада; при этом он должен либо естественно накапливаться в опухолевых клетках, либо целенаправленно доставляться туда специальным носителем.

Перечисленные физические параметры свойственны радионуклидам, распадающимся с эмиссией α -частиц, имеющих энергию 5-8 МэВ, длина пробега которых составляет несколько клеточных диаметров; при этом из-за высокой ЛПЭ их эффективность не зависит от степени оксигенации клеток.

В качестве носителя можно использовать моноклональные антитела, специфичные к антигенам опухолей ^{1/1}.

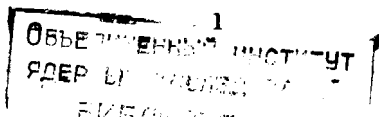
В наших экспериментах использовали аstat-211 (²¹¹At), являющийся чистым α -излучателем с периодом полураспада 7,2 ч. Средняя энергия E α -частиц равняется 6,8 МэВ, длина их пробега 65 мкм, ЛПЭ в ткани - 70-160 кэВ/мкм. Аstat - тяжелый галоген, по своим свойствам сходный с йодом.

При изучении радиобиологического действия α -частиц ²¹¹At в экспериментах *in vitro* использовали аstat в ионной форме, растворенный в питательной среде; в опытах *in vivo* применяли коллоид аstat-211-теллур.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЙ

Получение астата-211

Моноизотопный препарат астата-211 был получен генераторным методом из радона-211, образующегося в результате реакции глубокого расщепления при облучении металлического тория протонами с энергией 660 МэВ на фазотроне ЛЯП ОИЯИ. Метод очистки радона-211 описан в работе ^{1/2}. Для получения препарата астата-211 очищенный радон-211 переводили в ампулы, содержащие раствор кислоты или NaCl, которые запаивали



что позволяло вычислить выживаемость клеток АКЭ после радиационного воздействия, используя математическую модель, описанную в [7].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На рис. 1 и 2 представлены количественные закономерности действия α -излучения астата-211 на клетки АКЭ, растущие в виде монослоя, по цитологическим критериям. Зависимость количества клеток АКЭ без хромосомных aberrаций через сутки после введения радионуклида от его исходной концентрации имеет беспороговый характер. Митотическая активность клеток снижается с увеличением концентрации астата и при 2,5 мкКи/мл составляет примерно 20% от контрольной величины; количество дегенерирующих клеток при этом увеличивается примерно в 17 раз.

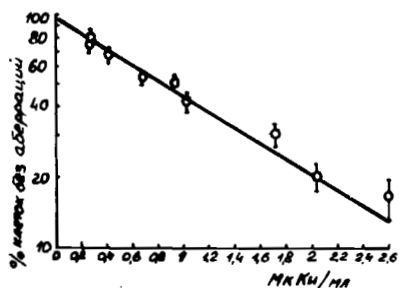


Рис. 1 Зависимость количества клеток АКЭ без хромосомных aberrаций от концентрации радионуклида в среде.

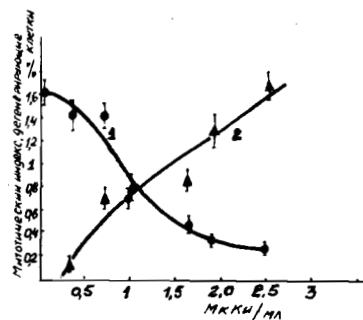


Рис. 2 Митотический индекс (I) в % и количество дегенерирующих клеток (2) АКЭ в % в зависимости от концентрации радионуклида в среде.

Обращает на себя внимание характер хромосомных aberrаций - это, в основном, множественные поломки, приводящие к гибели клеток на ранних стадиях митоза.

Зависимость выживаемости клеток китайского хомячка и АКЭ от концентрации радионуклида показана на рис. 3. Кривые выживаемости для обоих видов клеток совпадают. При обработке этих данных по стандартной программе FUMILL [8], предполагая беспороговый характер действия α -излучения [9-II], мы получили значение $C_0 = 0,87 \pm 0,02$ мкКи/мл (C_0 - концентрация радионуклида, снижающая выживаемость клеток в e раз), что соответствует $D_0 = 70,5$ рад для размера клеток 10-30 мкм. Полу-

ченное нами значение D_0 для клеток китайского хомячка и АКЭ, подвергшихся действию α -излучения ^{211}At , несколько превышает эту величину (48 рад), приведенную в работе [5], однако совпадает с $D_0 = 70$ рад, полученным для моноэнергетического пучка α -частиц на клетках v-79 [10] и на клетках T-Ig [11].

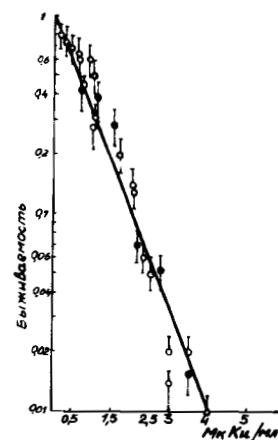


Рис. 3 Выживаемость клеток китайского хомячка (светлые символы) и АКЭ (темные символы) в зависимости от концентрации радионуклида в среде.

По данным авторов, величина D_0 при облучении клеток китайского хомячка гамма-лучами ^{60}Co составляет 220 рад. Таким образом, ОБЭ α -частиц астата-211 в условиях данного эксперимента составляет 3.

При введении в брюшную полость мышей с заранее привитыми асцитными опухолями по 3-40 мкКи астата-211, адсорбированного на частицах теллура, наблюдается увеличение продолжительности их жизни. При введении 40-55 мкКи имеет место 25-50-процентное

излечение животных. У излеченных мышей при вскрытии через три месяца не было обнаружено ни асцита, ни солидных опухолей.

На рис. 4 показана выживаемость клеток АКЭ при их обработке астатом-211 in situ, оцененная согласно модели [7]. Количество животных на точку в этих экспериментах ограничивалось получаемой активностью радионуклида, что позволяло использовать по 6-10 мышей на точку, поэтому точно определения фракции выживших клеток невелика. Кривая не имеет плеча, зависимость эффекта от введенной активности линейна в диапазоне низких активностей

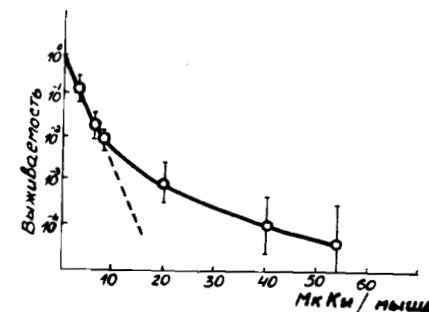


Рис. 4 Выживаемость клеток АКЭ in situ в зависимости от введенной активности астата-211.

- примерно до 10 мкКи. Мы полагаем, что вследствие большого размера частиц теллура (20-25 мкм) аstat не выводится из брюшной полости и в течение всего времени распада находится в контакте с опухолевыми

клетками. C_0 для экспоненциального участка кривой составляет 1,4 мКи, что хорошо согласуется с данными работы /12/.

Нарушение линейности кривой на уровне выживаемости ниже 10^{-3} , по нашему мнению, можно объяснить тем, что часть опухолевых клеток может не контактировать с частицами астат-теллур. Все неизлеченные животные погибли от развившихся у них асцитных опухолей; эпителий кишечника, являющийся критической при облучении тканью, не страдал из-за того, что толщина серозного и мышечного слоев кишечника превышает длину пробега α -частиц.

При попытке использования частиц теллура меньшего размера (3-5 мкм) мыши погибали в более короткие сроки при небольшом объеме асцитной жидкости или ее отсутствии в брюшной полости.

Таким образом, полученные результаты дают пример использования α -излучения астата-211 для терапевтических целей. В наших экспериментах интенсивность облучения клеток зависела только от концентрации ^{211}At в среде, непосредственно окружающей клетки. Такой метод облучения может быть применен при лечении ограниченного числа новообразований, да и в этом случае он далеко не оптимален с точки зрения лучевой нагрузки на нормальные ткани. В литературе неоднократно высказывалось мнение о перспективности использования моноклональных антител (МКАТ) для избирательной доставки α -излучателей к опухолевым клеткам. Разработка методов связывания ^{211}At с МКАТ к опухолям человека будет следующим этапом данного исследования.

Литература

1. Cobb L.M., Hamm J.L. Radioimmunotherapy of malignancy using antibody targeted radionuclides.)Brit.J.Cancer. 1986, 54, p. 863-870.
2. Berei K., Vasaros L., Norseyeu Yu.V., Khalkin V.A. Replacement reactions of (EC)-produced ^{211}At in some aromatic systems. - Radiochem.Radiouanal.Letters 1976, 25, No 3, p. 177-184.
3. Бочварова М., До Ким Тунг, Дудова И. и др. Использование колонок, заполненных кристаллическим теллуром, для получения радиохимически чистых препаратов астата. - Радиохимия, 1972, 14, № 3, с.858-865.
4. Кутьков В.А. Микродозиметрия инкорпорированных источников заряженных частиц. Вопросы микродозиметрии. - М.: Энергоатомиздат, 1982, с.58-72.
5. Kassis A.J., Harris C.R., Adelstein S.J. The in vitro Radiobiology of astatine-211 Decay.- Radiat.Res., 1986, 105, No 1, p. 27-36.

6. Хеннигер Ю., Хорлбек Б. STOPOW/82 программа расчета тормозных способностей и пробегов тяжелых ионов с энергией от 1 кэВ до 10 ГэВ/а.е.м. - Сообщение ОИЯИ, IO-83-366, Дубна, 1983.
7. Mathematical model of Ehrlich ascites tumor growth from in vitro treated cells./Shmakova N.L., Laser K., Kozubek S. et al./ - Neoplasma 1987, 34, No 6, p. 671-683.
8. Силин И.Н. Поиск максимума функции правдоподобия методом линейризации. Статистические методы в экспериментальной физике. - М.: Атомиздат, 1976, с.319-327.
9. Sasaki H. Cell killing and deviation delay in asynchronous and synchronized HeLa cells Irradiated with alpha-particles on X-rays. - Radiat.Res., 1989, 99, No 3, p. 311-323.
10. Hall E.J., Gross W., Dvorak R.F. Survival curves and age response functions for Chinese hamster cells exposed to X-ray or high LET alpha-particles. - Radiat.Res., 1972, 52, No 1, p. 88-98.
11. Barendsen G.W., Walter H.M.D. et al. Effects of different ionizing radiation on human cells in tissue culture. - Radiat.Res. 1963, 18, No 1, p. 105-119.
12. Bloomer N.D. et al. Astatine-211-Tellurium Radiocolloid Cures Experimental Malignant Ascites. - Science, 1981, v.212, P.340-341.

Рукопись поступила в издательский отдел
15 марта 1989 года.

НЕТ ЛИ ПРОБЕЛОВ В ВАШЕЙ БИБЛИОТЕКЕ?

Вы можете получить по почте перечисленные ниже книги, если они не были заказаны ранее.

Д13-84-63	Труды XI Международного симпозиума по ядерной электронике. Братислава, Чехословакия, 1983.	4 р. 50 к.
Д2-84-366	Труды 7 Международного совещания по проблемам квантовой теории поля. Алушта, 1984.	4 р. 30 к.
Д1,2-84-599	Труды VII Международного семинара по проблемам физики высоких энергий. Дубна, 1984.	5 р. 50 к.
Д17-84-850	Труды III Международного симпозиума по избранным проблемам статистической механики. Дубна, 1984. (2 тома)	7 р. 75 к.
Д11-85-791	Труды Международного совещания по аналитическим вычислениям на ЭВМ и их применению в теоретической физике. Дубна, 1985.	4 р. 00 к.
Д13-85-793	Труды XII Международного симпозиума по ядерной электронике. Дубна, 1985.	4 р. 80 к.
Д4-85-851	Труды Международной школы по структуре ядра. Алушта, 1985.	3 р. 75 к.
Д3,4,17-86-747	Труды V Международной школы по нейтронной физике. Алушта, 1986.	4 р. 50 к.
—	Труды IX Всесоюзного совещания по ускорителям заряженных частиц. Дубна, 1984. (2 тома)	13 р. 50 к.
Д1,2-86-668	Труды VIII Международного семинара по проблемам физики высоких энергий. Дубна, 1986. (2 тома)	7 р. 35 к.
Д9-87-105	Труды X Всесоюзного совещания по ускорителям заряженных частиц. Дубна, 1986. (2 тома)	13 р. 45 к.
Д7-87-68	Труды Международной школы-семинара по физике тяжелых ионов. Дубна, 1986.	7 р. 10 к.
Д2-87-123	Труды Совещания "Ренормгруппа - 86". Дубна, 1986.	4 р. 45 к.
Д4-87-692	Труды Международного совещания по теории малочастичных и кварк-адронных систем. Дубна, 1987.	4 р. 30 к.
Д2-87-798	Труды VIII Международного совещания по проблемам квантовой теории поля. Алушта, 1987.	3 р. 55 к.
Д14-87-789	Труды II Международного симпозиума по проблемам взаимодействия мюонов и пионов с веществом. Дубна, 1987.	4 р. 20 к.
Д17-88-95	Труды IV Международного симпозиума по избранным проблемам статистической механики. Дубна, 1987.	5 р. 20 к.

Заказы на упомянутые книги могут быть направлены по адресу: 101000 Москва, Главпочтамт, п/я 79. Издательский отдел Объединенного института ядерных исследований.

Шмакова Н.Л. и др.
Биологическое действие альфа-излучения астата-211
и его использование для терапии асцитной карциномы Эрлиха

P19-89-172

На клетках китайского хомячка и асцитной карциномы Эрлиха изучали биологическое действие α -излучения астата-211 - радионуклида, имеющего период полураспада 7,2 ч.; средняя энергия α -частиц - 6,8 МэВ, длина пробега 65 мкм, ЛПЗ в ткани 70-160 кэВ/мкм. Изучена зависимость угнетения митотической активности, количества дегенерирующих клеток, клеток с хромосомными aberrациями и выжившей фракции от концентрации радионуклида *in vitro*. ОБЗ α -излучения астата-211 по сравнению с γ -лучами ^{60}Co составляет 3. При введении астата-211, адсорбированного на частицы теллура, мышам с асцитными опухолями в зависимости от введенной активности, наблюдается увеличение продолжительности жизни или излечение животных.

Работа выполнена в Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ.

Препринт Объединенного института ядерных исследований. Дубна 1989

Перевод авторов

Shmakova N.L. et al.
The Biological Effect of Astatine-211 α -Particles and
the Therapy of Ehrlich Ascite Carcinome

P19-89-172

The biological effect of astatine-211 α -particles has been investigated using the Chinese hamster fibroblasts and Ehrlich carcinoma cells growth *in vitro*. The mean energy of ^{211}At α -particles is 6.8 MeV, LET in tissue is 70-160 keV/ μm ; the half-life period of decomposition of ^{211}At is 7.2 hours. The end-points used were a decrease in mitotic activity, an elevation of the number of degenerating cells, cell with chromosome aberrations and the cell survival. The RBE of α -particles in comparison with ^{60}Co γ -rays is close to 3. In experiments *in vivo* the intraperitoneal administration of ^{211}At absorbed on the tellurium particles to Ehrlich ascite tumor bearing mice led to the prolongation of their life span and to control of tumor growth during a 3-month observation period in a part of animals.

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

Preprint of the Joint Institute for Nuclear Research. Dubna 1989