

01;02

## Возможность повышения эффективности пионной терапии рака

© М.Л. Шматов

Физико-технический институт им. А.Ф. Иоффе РАН, Санкт-Петербург  
E-mail: M. Shmatov@mail.ioffe.ru

В окончательной редакции 20 марта 2012 г.

Предложено уничтожение раковых клеток за счет сочетания бомбардировки опухоли отрицательными пионами с введением в нее урана. Минимальная плотность  $U^{238}$  в опухоли, необходимая для существенного улучшения терапевтического эффекта пионной бомбардировки, оценена как приблизительно  $3.4 \cdot 10^{-2} - 1.1 \cdot 10^{-1} \text{ g/cm}^3$ .

В 70–90 гг. XX века предпринимались попытки использования отрицательных пионов для лечения рака, см., например, [1–4]. Их результаты оказались не лучше результатов применения других методов, что привело к прекращению применения пионной терапии [3,4]. Предположение о целесообразности пионной терапии было основано на том, что остановка отрицательных пионов в опухоли и их последующий захват ядрами элементов, входящих в состав биологической ткани, сопровождаются испусканием частиц, поражающих раковые клетки [1–7].

Эффективность пионной терапии можно повысить за счет введения в опухоль урана. Основное возрастание терапевтического эффекта будет обусловлено уничтожением раковых клеток осколками деления. Отметим, что возможность уничтожения раковых клеток осколками деления урана рассматривалась и ранее, в большинстве работ обсуждались сценарии с делением  $U^{235}$  под воздействием нейтронов [8–10].

При введении урана в опухоль необходимо обеспечить как можно меньшее попадание урана и образующихся в результате ядерных реакций радиоактивных элементов в здоровые ткани (см. также [8–11]). В качестве одной из мер для достижения этой цели может служить хирургическое удаление облученной опухолевой ткани. Подчеркнем, что сочетание облучения опухоли ионизирующим излучением с хирургическим удалением тканей используется в онкологии на протяжении нескольких десятилетий [2,7,12]. Так, например, согласно [7], после

смертельного лучевого поражения клеток большой опухоли хирургическое вмешательство необходимо для предотвращения „тяжелейших общих реакций организма“. Достижению приемлемо малого попадания урана в здоровые ткани будет также способствовать его доставка к опухолевым клеткам при помощи антител [8,9] и при необходимости временное изменение кровообращения пациента [8].

Данные из работ [2,13] позволяют сделать вывод, что при пионной терапии введение урана в опухоль будет оправдано, если оно вызовет увеличение биологически эффективной дозы  $D_{eff}^{mal}$ , соответствующей воздействию на злокачественные ткани, приблизительно на 10% или более. При оценке необходимой для выполнения этого условия концентрации  $n_{UA}$  изотопа урана с атомной массой  $A$  будем рассматривать ситуацию, когда процентный состав опухоли такой же, как в используемой работе [10] модели мягкой биологической ткани, т.е. 76.2% кислорода, 11.1% углерода, 10.1% водорода и 2.6% азота по массе. Предположим, что при делении ядра урана  $\pi^-$  вносит в  $D_{eff}^{mal}$  средний вклад, приблизительно в пять–десять раз превышающий средний вклад  $D_{eff}^t$  при его захвате ядром элемента, входящего в состав ткани опухоли, а в случае, когда  $\pi^-$  захвачен ядром урана, но деления не произошло, вклад  $\pi^-$  в  $D_{eff}^{mal}$  приблизительно равен  $D_{eff}^t$ . Это предположение основано на данных работ [1,2,6,7,9,14–16] (см. также [10]).

Рассмотрим ситуацию, когда в опухоль вводится  $U^{238}$ . Как показано ниже, деление ядер этого изотопа будет происходить в основном после захвата остановившихся  $\pi^-$ .

Обозначим вероятность захвата остановившегося  $\pi^-$  атомом или ионом элемента с атомным номером  $Z$  через  $p_{cap}(Z)$ . Согласно сделанным предположениям, условие роста  $D_{eff}^{mal}$  на 10% или более эквивалентно условию

$$p_{cap}(92) \geq (1.1-2.5) \cdot 10^{-2} / p_{U^{238}}^{fis}, \quad (1)$$

где  $p_{U^{238}}^{fis}$  — вероятность деления ядра  $U^{238}$  после захвата им остановившегося  $\pi^-$ . Согласно экспериментальным данным из работы [17],  $p_{U^{238}}^{fis} \approx 0.67-0.90$ .

Оценим  $p_{cap}(92)$  как

$$p_{cap}(92) \approx \frac{n_{U^{238}} f(92)}{n_{U^{238}} f(92) + \sum_i n_i f(Z_i)}, \quad (2)$$

где  $n_i$  и  $Z_i$  — концентрация и атомный номер  $i$ -го компонента ткани опухоли,

$$f(Z \geq 6) = Z^{1/3} \ln(0.57Z), \quad (3)$$

$$f(1) \approx [f(8)]/8 \approx 0.38. \quad (4)$$

Выражения (2) и (3) соответствуют модели из работы [18], а выражение (4) — экспериментальным данным из работы [19] по первичному захвату  $\pi^-$  химически связанными легкими элементами.

Из выражений (1)–(4) следует, что для опухоли рассматриваемого состава отношение  $n_{U238}$  к концентрации ядер кислорода должно превышать  $(3.0-9.5) \cdot 10^{-3}$ . При плотности опухолевой ткани  $1 \text{ g/cm}^3$  это соответствует

$$n_{U238} \geq 8.7 \cdot 10^{19} - 2.7 \cdot 10^{20} \text{ cm}^{-3} \quad (5)$$

и плотности  $U^{238}$  в опухоли  $\rho_{U238} \geq 3.4 \cdot 10^{-2} - 1.1 \cdot 10^{-1} \text{ g/cm}^3$ .

Проанализируем важность процессов деления ядер  $U^{238}$  летящими  $\pi^-$  и продуктами ядерных реакций. Рассмотрим ситуацию, когда опухоль представляет собой шар радиусом  $R = 2 \text{ cm}$ . Средний путь  $\langle s \rangle$   $\pi^-$  в такой опухоли приблизительно равен  $(2/3)R \approx 1.3 \text{ cm}$ . Предположим, что среднее по этому пути сечение  $\langle \sigma_{fl}^{fis} \rangle$  деления ядра  $U^{238}$  летящим  $\pi^-$  составляет приблизительно 3 б (данная величина выбрана на основании экспериментальных данных из работы [20] по делению  $U^{238}$   $\pi^-$  с кинетическими энергиями 60–80 Мев). Вероятность  $p_{fl}^{fis}$  того, что летящий  $\pi^-$  вызовет на пути  $\langle s \rangle$  деление ядра  $U^{238}$ , определяется выражением

$$p_{fl}^{fis} \approx 1 - \exp(-n_{U238} \langle \sigma_{fl}^{fis} \rangle \langle s \rangle) \approx 4 \cdot 10^{-24} n_{U238} [\text{cm}^{-3}]. \quad (6)$$

Из выражений (2) и (6) следует, что

$$p_{fl}^{fis} / p_{cap}(92) \approx \left( 4 \cdot 10^{-24} \sum_i n_i [\text{cm}^{-3}] f(Z_i) \right) / f(92). \quad (7)$$

При используемых предположениях о составе и плотности ткани опухоли это соответствует  $p_{fl}^{fis} / p_{cap}(92) \approx 2.8 \cdot 10^{-2}$ . При выводе (7) учтено, что при реалистичных значениях  $n_{U238}$  выполняется соотношение  $n_{U238} f(92) \ll \sum n_i f(Z_i)$ .

Можно показать, что наиболее важным процессом деления ядер  $U^{238}$  продуктами ядерных реакций является деление так называемыми прямыми нейтронами, испускаемыми в результате захвата  $\pi^-$  ядрами  $O^{16}$ ,  $C^{12}$  и  $N^{14}$ . Для этих ядер среднее количество „прямых“ нейтронов, соответствующее захвату  $\pi^-$ , приблизительно равно 1.8, средние кинетические энергии „прямых“ нейтронов также приблизительно одинаковы и находятся в диапазоне 41.4–43 Mev [15]. При таких кинетических энергиях нейтронов сечение деления ядра  $U^{238}$  приблизительно равно 1.64 b [21], а средний пробег нейтронов в ткани опухоли в несколько раз превышает  $R$  [22]. Полагая, что движение „прямых“ нейтронов в опухоли происходит без взаимодействия с ее тканью, а усредненное по их спектру сечение деления ядра  $U^{238}$  приблизительно равно 1.6 b (см. [21]), мы получаем, что вероятность деления находящегося в центре опухоли ядра  $U^{238}$  „прямым“ нейтроном составляет приблизительно 4% от вероятности захвата остановившегося  $\pi^-$  атомом или ионом, в состав которого входит это ядро.

Таким образом, учет процессов деления ядер  $U^{238}$  летящими  $\pi^-$  и продуктами ядерных реакций может привести к снижению  $n_{U^{238}}$  приблизительно только на 10% или менее по сравнению с оценкой (5).

Представляет интерес изучение целесообразности использования  $\pi^-$  в сочетании с введением в опухоль  $U^{235}$ , так как при фиксированном терапевтическом эффекте введения урана  $n_{U^{235}}$  будет меньше  $n_{U^{238}}$ . Вероятность деления ядра  $U^{235}$  в результате захвата остановившегося  $\pi^-$  составляет приблизительно 0.85–1 [17]. Верхняя и нижняя границы этого диапазона выше соответствующих границ диапазона значений  $p_{U^{238}}^{fis}$ . Возможно, что при использовании  $U^{235}$  будет важно деление ядер под воздействием так называемых испаренных нейтронов, обладающих начальными кинетическими энергиями порядка 1 MeV (см. [15]). Анализ значимости этого эффекта требует подробного рассмотрения движения „испаренных“ нейтронов в опухоли и здоровых тканях. Потенциальный недостаток  $U^{235}$  по сравнению с  $U^{238}$  состоит в меньшем периоде полураспада (см. [23]), что делает его попадание в здоровые ткани более опасным.

Метод, предложенный в данной статье, будет полезен в основном для уничтожения больших опухолей высокоуязвимых органов, в частности — головного мозга. Отметим, что использование пионов для облучения малых глубокорасположенных опухолей нецелесообразно вследствие довольно сильного рассеяния пионов в биологических тканях [7].

## Список литературы

- [1] *von Essen C.F., Bagshaw M.A., Bush S.E. et al.* // *Int. J. Radiation Oncol. Biol. Phys.* 1987. V. 13. N 9. 1389–1398.
- [2] *Goodman G.B., Skarsgard L.D., Thompson G.B. et al.* // *Radiotherapy Oncol.* 1990. V. 17. N 1. P. 21–28.
- [3] *Poutissou J.-M., Craddock M., Gillies J.* // *CERN Courier.* 2003. V. 43. N 1. P. 30–32.
- [4] *Yarbro C.H., Wujcik D., Govel B.H. (eds.)* *Cancer nursing. Principles and practice.* 7<sup>th</sup> ed. Sudberry: Jones & Bartlett Publishers. LLC, 2010. 1946 p.
- [5] *Fowler P.H.* // *Proc. Phys. Soc.* 1965. V. 85. Part 6. N 548. P. 1051–1066.
- [6] *Sullivan A.H., Vaarli J.* // *Phys. Med. Biol.* 1968. V. 13. N 3. P. 435–441.
- [7] *Гольдин Л.Л., Дзюленов В.П., Ломанов М.Ф. и др.* // *УФН.* 1973. Т. 110. В. 1. С. 77–99.
- [8] *Knock F.E.* // *Surgery Gynecol. Obstetrics.* 1959. V. 109. N 4. P. 83–87.
- [9] *Hainfeld J.F.* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA. Medical Sciences.* 1992. V. 89. P. 11 064–11 068.
- [10] *Борисов Г.И.* // *ЭЧАЯ.* 2011. Т. 42. В. 5. С. 1371–1479.
- [11] *da Silva Horta J., da Motta L.C., Tavares M.H.* // *Environmental Res.* 1979. V. 18. P. 152–172.
- [12] *Важенин А.В., Рыкованов Г.Н.* *Уральский центр нейтронной терапии: история создания, методология, результаты работы.* М.: Изд-во РАМН, 2008. 144 с.
- [13] *Хорошков В.С.* // *Ядерная физика.* 2006. Т. 69. № 10. С. 1760–1779.
- [14] *Budick B., Cheng S.C., Macagno E.R. et al.* // *Phys. Rev. Lett.* 1970. V. 24. N 11. P. 604–607.
- [15] *Madey R., Vilaithong T., Anderson B.D. et al.* // *Phys. Rev. C.* 1982. V. 25. N 6. P. 3050–3067.
- [16] *Симонова Т.П.* *Основы радиозоологии: Учеб. пособие.* Пермь: Перм. ун-т, 2001. 155 с.
- [17] *Батусов Ю.А., Ганзориг Ж., Отгонсурэн О., Чултэм Д.* // *Ядерная физика.* 1976. Т. 23. В. 6. С. 1169–1173.
- [18] *Daniel H.* // *Phys. Rev. Lett.* 1975. V. 35. N 24. P. 1649–1651.
- [19] *Крумштейн З.В., Петрухин В.И., Пономарев Л.И., Прокошкин Ю.Д.* // *ЖЭТФ.* 1968. Т. 54. В. 6. С. 1690–1696.
- [20] *Hick K.H., Jeppesen R.G., Kraushaar J.J. et al.* // *Phys. Rev. C.* 1985. V. 31. N 4. P. 1323–1333.
- [21] *Обухов А.И.* // *ЭЧАЯ.* 2001. Т. 32. В. 2. С. 317–376.
- [22] *Söderberg J.* 1998. *Report of Institutionen för Radiologi, Universitetet i Linköping.* N 87. ISBN: LIU-RAD-R-087.
- [23] *Бердоносков С.С.* *Уран* // *Физическая энциклопедия.* Т. 5. М.: Большая Российская энциклопедия, 1998. С. 236–237.