

01;02

Возможность использования аннигиляции антипротонов на ядрах урана и тория для уничтожения раковых клеток

© М.Л. Шматов

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

Поступило в Редакцию 1 августа 2007 г.

Предложено уничтожение раковых клеток за счет сочетания антипротонной бомбардировки опухоли с введением в нее U^{238} или Th^{232} . Минимальная плотность делящихся элементов в опухоли, необходимая для существенного улучшения терапевтического эффекта антипротонной бомбардировки, оценена приблизительно как $(1.7 \div 3.4) \cdot 10^{-2} \text{ g/cm}^3$ для U^{238} и приблизительно $(1.7 \div 3.3) \cdot 10^{-2} \text{ g/cm}^3$ для Th^{232} .

PACS: 87.53.-j, 25.43.+t, 87.83.+a

В 1984 г. Грей и Калогеропулос предложили воздействовать на опухоли антипротонами [1]. Согласно предложенному ими сценарию, аннигиляция антипротонов происходит в основном после их остановки в опухоли [1]. Введение в организм каких-либо химических элементов, служащих для усиления воздействия антипротонов на раковые клетки, в работе [1] не обсуждалось. Для онкологии основное потенциальное преимущество антипротонов над протонами заключается в возможности достижения больших отношений как физических, так и биологически эффективных доз, соответствующих злокачественным и здоровым тканям (см., например, [1,2]). Возможно, что антипротоны также обладают этим преимуществом над другими ионами обычного вещества и отрицательными пионами [1,2] (в этом параграфе обсуждаются частицы, разгоняемые ускорителями).

При уничтожении раковых клеток будут наиболее полезны продукты аннигиляции со сравнительно малыми пробегами в биологических тканях [1–6].

В работе [4] было предложено сочетание антипротонной бомбардировки раковой опухоли с введением в опухоль и/или область вблизи

нее одного или нескольких тяжелых элементов (анализ требований к концентрации тяжелых элементов при этом не проводился). Данная методика обладает некоторым сходством с нейтрон-захватной терапией рака с использованием тяжелых элементов (см., например, [7–10]). По сравнению с аннигиляцией антипротонов на ядрах легких элементов, аннигиляция антипротонов на ядрах тяжелых элементов приведет к более эффективной генерации частиц с малыми пробегами в биологических тканях (см. [4,11–16]). Данный эффект будет наиболее полезен в случае, когда аннигиляция антипротона произойдет на ядре тяжелого элемента, введенного в раковую клетку, и вызовет деление остаточного ядра (см. [8,12–15] и ниже). Возможно, что в некоторых случаях использование тяжелых элементов также позволит заметно уменьшить вероятность аннигиляции антипротонов в здоровых тканях, расположенных как в непосредственной близости от злокачественных, так и на сравнительно большом удалении от них [4]. Данная проблема, однако, требует дополнительного исследования. Еще один потенциально возможный эффект, связанный с использованием тяжелых элементов, — увеличение воздействия Оже-электронов на злокачественные клетки (см. также [4,10,11,14]).

Оценим минимальное содержание урана или тория в опухоли, при котором произойдет существенное увеличение воздействия продуктов аннигиляции на раковые клетки. Данные оценки служат, в частности, для анализа целесообразности экспериментальных исследований по использованию урана и тория при антипротонной бомбардировке опухолей. Отметим, что эксперименты по изучению биологической эффективности аннигиляции антипротонов были начаты Хольцшайгером и другими в 2003 г. в ЦЕРНе (см., например, [2,3,5,6]). Тяжелые элементы в этих экспериментах не использовались.

Выбор урана и тория обусловлен следующим. Вероятности p_{fis} деления остаточных ядер, образующихся в результате аннигиляции антипротонов на ядрах этих элементов, довольно велики. Для U^{238} в работах [14] и [15] приводятся значения $p_{fis} \approx 0.85 \pm 0.15$ и $p_{fis} \approx 0.77 \pm 0.04$ соответственно. Для Th^{232} $p_{fis} \approx 0.70 \pm 0.04$ [15]. Данные значения p_{fis} соответствуют аннигиляции антипротона после его захвата, т.е. после формирования антипротонного атома, состоящего из ядра, антипротона и электронов [14,15]. Ожидается, что для Pu^{239} p_{fis} также велика [12], однако введение плутония в человеческое тело представляется нежелательным вследствие его высокой токсичности

(см., например, [17]). Для уменьшения радиологической токсичности препаратов, вводимых в опухоли, может потребоваться использование U^{238} , очищенного от продуктов распада и других изотопов урана, или Th^{232} , очищенного от продуктов распада (см. [17]). Использование тория может оказаться предпочтительным вследствие его сравнительно низкой токсичности (см. [18]).

Обозначим вероятности аннигиляции антипротона на ядре урана или тория через p_U^{an} и p_{Th}^{an} , а концентрации урана и тория в опухоли — через n_U и n_{Th} .

Рассмотрим ситуацию, когда выбор начальной кинетической энергии антипротона приводит к тому, что аннигиляция антипротонов происходит в основном после их захвата в опухоли, а опухоль находится вне кости. Согласно первому условию, $p_{U(Th)}^{an} \approx p_{U(Th)}^c$, где p_U^c и p_{Th}^c — вероятности захвата антипротона атомом урана или тория. Согласно второму условию, в области захвата антипротонов нет значительного количества кальция, что избавляет от необходимости анализа эффектов, связанных с захватом антипротонов атомами этого элемента.

Для оценки зависимостей $p_U^c(n_U)$ и $p_{Th}^c(n_{Th})$ предположим, что p_U^c и p_{Th}^c приблизительно равны соответствующим тем же значениям n_U и n_{Th} вероятностям захвата антипротонов атомами урана или тория, находящимися в азоте с плотностью $\rho_N = 1 \text{ g/cm}^3$. Данное предположение основано на следующем. Плотность рассматриваемых биологических тканей близка к 1 g/cm^3 (см. также [1,2]). Вероятно, при фиксированной кинетической энергии антипротона сечения σ_C^c , σ_N^c и σ_O^c захвата антипротонов атомами углерода, азота и кислорода, входящими в состав биологических тканей, довольно близки, что связано с близостью атомных номеров этих элементов. Кроме того, азот находится в Периодической системе элементов между углеродом и кислородом, что, по-видимому, приводит к частичной взаимной компенсации отличий σ_C^c и σ_O^c от σ_N^c при модельной замене биологической ткани азотом.

Используемая методика оценки p_U^{an} и p_{Th}^{an} соответствует предположению о том, что формирование атомов протония, т.е. $p - \bar{p}$, и переход антипротонов из них к атомам элементов с атомными номерами больше единицы не оказывают существенного влияния на p_U^{an} и p_{Th}^{an} (см. также [1,19,20]). Окончательный вывод о важности эффектов, связанных с формированием и разрушением протония в биологических тканях, будет возможен только после специальных исследований, по-видимому, преимущественно экспериментальных.

В ряде случаев вероятности p_1^c и p_2^c захвата антипротонов или других тяжелых отрицательно заряженных частиц атомами химических элементов с атомными номерами Z_1 и Z_2 в смеси этих элементов или состоящем из них химическом соединении связаны соотношением

$$p_1^c/p_2^c \approx A(Z_1, Z_2)n_1/n_2, \quad (1)$$

где $A(Z_1, Z_2)$ — параметр, который для конкретной захватываемой частицы можно считать зависящим только от Z_1 и Z_2 , n_1 и n_2 — концентрации ядер элементов с атомными номерами Z_1 и Z_2 [20,21]. Здесь полагается, что смесь однородна и ни один из элементов не является водородом (см. [20]).

Выражение (1) используется и в ситуациях, когда $A(Z_1, Z_2)$ зависит от n_1/n_2 [21]. В дальнейшем будем полагать, что такая зависимость пренебрежимо слаба.

В работе [21] представлены рассчитанные в рамках метода молекулярной динамики фермионов значения $A(Z_1, Z_2)$ для захвата антипротонов в нескольких бинарных эквимольных смесях благородных газов.

Для оценки величин $A(92, 7)$ и $A(90, 7)$, характеризующих захват антипротонов в смесях урана и тория с азотом, выберем обозначения таким образом, что $Z_1 \geq Z_2$, и предположим, что $A(Z_1, Z_2) \approx A'(Z_1/Z_2)$, где $A'(Z_1/Z_2)$ — параметр, зависящий только от Z_1/Z_2 . Экстраполируем данные из работы [21] выражением

$$A'(Z_1/Z_2 \geq 1) \approx a(Z_1/Z_2) + (1 - a)(Z_1/Z_2)^2,$$

где a — константа. Коэффициенты при Z_1/Z_2 и $(Z_1/Z_2)^2$ в правой части этого выражения соответствуют условию $A'(Z_1/Z_2 = 1) = 1$.

Найдем a из условия минимума функции

$$S(a) = \sum_i [A'(Z_{1i}/Z_{2i}) - A(Z_{1i}, Z_{2i})]^2,$$

где Z_{1i} и Z_{2i} — i -е значения Z_1 и Z_2 из примеров, рассмотренных в [21]. Согласно этому условию, $a \approx 1.022$, т. е.

$$A'(Z_1/Z_2 \geq 1) \approx 1.022(Z_1/Z_2) - 0.022(Z_1/Z_2)^2. \quad (2)$$

Использовавшиеся при выводе выражения (2) значения Z_1/Z_2 , а также соответствующие им Z_1 , Z_2 и $A(Z_1, Z_2)$ из работы [21], $A'(Z_1/Z_2)$

Экстраполяция значений $A(Z_1, Z_2)$ из работы [21] выражением (2)

Z_1/Z_2	Z_1	Z_2	$A(Z_1, Z_2)$	$A'(Z_1/Z_2)$	Δ_r
1.5	54	36	1.5	1.48	$-1.1 \cdot 10^{-2}$
1.8	18	10	2.2	1.77	$-2.0 \cdot 10^{-1}$
2	36	18	1.4	1.96	$4.0 \cdot 10^{-1}$
3	54	18	2.1	2.87	$3.7 \cdot 10^{-1}$
3.6	36	10	3.0	3.39	$1.3 \cdot 10^{-1}$
5	10	2	3.0	4.56	$5.2 \cdot 10^{-1}$
5.4	54	10	4.4	4.88	$1.1 \cdot 10^{-1}$
9	18	2	7.0	7.42	$5.9 \cdot 10^{-2}$
18	36	2	8.7	11.27	$3.0 \cdot 10^{-1}$
27	54	2	12.8	11.56	$-9.7 \cdot 10^{-2}$

и относительные погрешности $\Delta_r = [A'(Z_1/Z_2) - A(Z_1, Z_2)]/A(Z_1, Z_2)$ показаны в таблице.

Выражение (2) дает, что

$$A(92, 7) \approx A'(92/7) \approx 9.6, \quad (3)$$

$$A(90, 7) \approx A'(90/7) \approx 9.7. \quad (4)$$

Обозначим биологически эффективные дозы, соответствующие воздействию на опухоль продуктов аннигиляции антипротона на внедренном в нее ядре урана или тория, через D_U^{eff} и D_{Th}^{eff} , а среднюю биологически эффективную дозу, соответствующую воздействию на опухоль продуктов аннигиляции антипротона на ядре элемента с $Z = 6 \div 8$, через D_{light}^{eff} . Данные по составу и кинетическим энергиям продуктов аннигиляции антипротонов на ядрах легких и делящихся элементов (см. [1,2,11–16]), а также по воздействию ионов и нейтронов на биологические ткани (см. [2,8,17]) позволяют предположить, что

$$D_{U(Th)}^{eff}/D_{light}^{eff} \approx 5 \div 10. \quad (5)$$

Введение в опухоль тяжелых элементов будет оправдано в случае, когда оно вызовет увеличение биологически эффективной дозы, соответствующей воздействию на злокачественные ткани, приблизительно на 10% или более (см. [2,22]). Пренебрегая делением ядер урана или

тория нейтронами и пионами, рождающимися в результате аннигиляции антипротонов на других ядрах (см. [12] и ниже), и используя уравнения (1), (3)–(5), мы получаем, что это условие будет выполнено при $n_{U(Th)}/n_N \geq (1 \div 2) \cdot 10^{-3}$, где n_N — концентрация ядер азота. Согласно выбранному значению ρ_N , это условие может быть представлено в виде $\rho_U \geq (1.7 \div 3.4) \cdot 10^{-2} \text{ g/cm}^3$, $\rho_{Th} \geq (1.7 \div 3.3) \cdot 10^{-2} \text{ g/cm}^3$, где ρ_U и ρ_{Th} — плотности урана или тория в опухоли.

Можно показать, что при $\rho_{U(Th)}$ порядка 10^{-2} g/cm^3 и размерах опухоли порядка 1 см вероятность $p_{fis}^{n,\pi}$ деления ядра урана или тория под воздействием нейтронов и пионов будет порядка одного процента от вероятности аннигиляции антипротона на этом ядре, что оправдывает использованное предположение о малости $p_{fis}^{n,\pi}$.

В заключение отметим, что в будущем может возникнуть возможность уничтожения раковых опухолей с использованием вводимых в опухоль тяжелых элементов и антидейтронов. Возможно, что аннигиляция антидейтронов на ядрах некоторых элементов приведет к эффективной генерации частиц с малыми пробегами в биологических тканях вследствие мультифрагментации, т.е. взрывного распада остаточного ядра на большое число небольших осколков. Кроме того, вероятности деления остаточных ядер, образующихся в результате аннигиляции антидейтронов на ядрах золота и некоторых других нетоксичных элементов, могут оказаться довольно большими.

Автор благодарит Г.Г. Зегрю за полезное обсуждение работы.

Список литературы

- [1] Gray L., Kalogeropoulos T.E. // Rad. Reseach. 1984. V. 97. P. 246–252.
- [2] Holzscheiter M.H., Bassler N., Agazaryan N. et al. // Radiother. Oncol. 2006. V. 81. P. 233–242.
- [3] Holzscheiter M.H., Agazaryan N., Bassler N. et al. CERN-SPSC-2004-031/SPSC-M-725. 2004.
- [4] Shmatov M.L. Preprint of Ioffe Physical Technical Institute. N 1782. 2005.
- [5] Hall E.J. // Radiother. Oncol. 2006. V. 81. P. 231–232.
- [6] Bassler N., Knudsen H., Møller S.P. et al. // Nucl. Instr. Meth. Phys. Res. B. 2006. V. 251. P. 269–273.
- [7] Tobias C.A., Weymouth P.P., Wasserman L.R., Stapleton G.E. // Science. 1948. V. 107. P. 115–118.

- [8] *Hainfeld J.F.* // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. Medical Sciences. 1992. V. 89. P. 11 064–11 068.
- [9] *Sweet W.H.* // J. Neuro-Oncology. 1997. V. 33. P. 19–26.
- [10] *De Stasio G., Rajesh D., Casalbore P.* et al. // Neurol. Research. 2005. V. 27. P. 387–398.
- [11] *Hofmann P., Hartmann F.J., Daniel H.* et al. // Nucl. Phys. A. 1990. V. 512. P. 669–683.
- [12] *Lewis R.A., Smith G.A., Kanzleiter R.J.* et al. // Fusion Technol. 1991. V. 20. P. 1046–1050.
- [13] *Chen B., Armstrong T.A., Lewis R.A.* et al. // Phys. Rev. C. 1992. V. 45. N 5. P. 2332–2337.
- [14] *Armstrong T.A., Bocquet J.P., Ericsson G.* et al. // Phys. Rev. C. 1993. V. 47. P. 1957–1969.
- [15] *Schmid W., Baumann P., Daniel H.* et al. // Nucl. Phys. A. 1994. V. 569. P. 689–700.
- [16] *Polster D., Hilscher D., Rossner H.* et al. // Phys. Rev. C. 1995. V. 51. N 3. P. 1167–1181.
- [17] *Симонова Т.П.* Основы радиоэкологии: Учеб. пособие. Пермь: Перм. ун-т, 2001. 155 с.
- [18] *Поликарпов Г.Г.* Торий в организме // БСЭ. 3-е изд. Т. 26. С. 107. М.: Сов. энцикл., 1977.
- [19] *Agnew L.E., Jr., Elioff T., Fowler W.B.* et al. // Phys. Rev. 1960. V. 118. N 5. P. 1371–1391.
- [20] *von Egidy T., Hartmann F.J.* // Phys. Rev. A. 1982. V. 26. N 5. P. 2355–2360.
- [21] *Cohen J.S.* // Phys. Rev. A. 2002. V. 65. paper 052714.
- [22] *Хорошков В.С.* // Ядерная физика. 2006. Т. 69. № 10. С. 1760–1779.