

АНАЛІЗ ФІЗИЧНИХ ТА РАДІОБІОЛОГІЧНИХ АСПЕКТІВ СУЧАСНОЇ ДИСТАНЦІЙНОЇ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ

Вступ

Променева терапія є невід'ємною складовою сучасної медицини, яка характеризується найскладнішим науковим та технічним забезпеченням, а також унікальними можливостями у лікуванні онкологічних захворювань. Доступність та якість променевої терапії залежать від багатьох факторів, серед яких визначальним є забезпечення найкращих фізико-технічних можливостей для реалізації сучасних методів лікування. Нині у променевої терапії застосовуються різноманітні фізичні джерела іонізуючого випромінювання:

- спеціальні установки (лінійні та циклічні прискорювачі, радіотерапевтичні апарати з джерелом ізотопу ^{60}Co , тощо), здатні згенерувати та сформувати пучок фотонів, електронів, нуклонів або іонів, який застосовується для безконтактного зовнішнього опромінення;

- спеціальні вироби (імплантати, аплікатори) та фармацевтичні препарати, виготовлені на основі радіоізотопів, які застосовуються для контактного та внутрішнього опромінення.

У клінічній практиці застосовуються два основні способи променевого лікування: дистанційний (телетерапія та стереотаксична радіохірургія) та контактний (брахітерапія). Нині найширшого клінічного застосування набула дистанційна променева терапія (95-98% випадків). Історично першим серед методів дистанційної радіотерапії стала застосовуватись ікс-променева терапія (30-ті роки ХХ ст.), пізніше, у 50-ті роки, була впроваджена гамма-терапія із застосуванням ізотопних джерел ^{60}Co та ^{137}Cs , у 60-70-ті роки у радіотерапії почали застосовувати гальмівне випромінювання високої енергії, а з 90-х років у провідних радіологічних центрах впроваджувалась протонна та іонна терапія [1].

Фізична характеристика випромінень для дистанційної радіотерапії

Межі клінічного застосування існуючих нині методів дистанційної радіотерапії визначаються з урахуванням фізичних особливостей діючого випромінювання та його енергії, яка обмежується максимальним значенням з міркувань радіаційної безпеки та ефективності лікування [2-8]. Для дистанційної радіотерапії застосовують як фотонне, так і корпускулярне випромінювання, причому кожне з них має особливий механізм взаємодії з речовиною (табл.1).

Таблиця 1

Носії випромінювання	Механізм взаємодії з речовиною	Енергія, МеВ	Особливості та наслідки взаємодії
фотони	фотоелектричний ефект	0,02÷0,1	повне поглинання енергії фотона орбітальними електронами атома
	когерентне розсіювання (ефект Томсона-Релея)	<0,1	відхилення фотону на периферії атома без втрати енергії
	некогерентне розсіювання (ефект Комптона)	0,1÷1,02	часткове поглинання енергії фотона електронами атома, зміна напрямку руху фотона
	утворення пар «електрон-позитрон» (ефект матеріалізації)	>1,02	анігіляція електрона та позитрона, випромінювання двох фотонів анігіляції (511 кеВ) у протилежних напрямках
електрони	кулонівське розсіювання	<1	взаємодія з електронами атома, іонізація, зміна напрямку руху електрона
		1÷25	іонізація, збудження атомів, гальмування електронів з випромінюванням фотонів
нейтрони	розсіювання, ядерний захват	0,1÷15	пружна взаємодія з ядром, уповільнення нейтронів, ядерні реакції
протони	кулонівське розсіювання	до 400	взаємодія з електронами атомних оболонок та гальмування (пік Брега), іонізація атомів

Нині основним видом випромінення, яке масово застосовується у променевій терапії, є фотонне (ікс- та гамма-випромінення). У табл.2 наведені основні фізичні характеристики взаємодії фотонного випромінення з речовиною [9]. Взаємодія фотонів з речовиною загалом має випадковий характер. Величина атомного коефіцієнту ослаблення енергії фотонів у значній мірі залежить від атомного номера Z речовини-поглинача (див.табл.2). Якщо врахувати, що внесок кожного з ефектів залежить від рівня енергії фотонів, можна визначити наступне. Фотони низької енергії при фотоелектронному розсіюванні швидко втрачають енергію, заглиблюючись у речовину, причому ступінь ослаблення енергії значно відрізняється для більш та менш щільних речовин. Для пучку фотонів низької енергії характерним є значне бічне розсіювання енергії. Для фотонів високого рівня енергії переважає комптонівське розсіювання, глибинне ослаблення енергії у речовині відбувається повільніше, причому його ступінь майже не залежить від щільності речовини-поглинача. Для пучку фотонів високої енергії бічне розсіювання відсутнє, апертура пучку різко обмежена.

Таблиця 2

Характеристики взаємодії	Основні механізми взаємодії фотонів з речовиною			
	Фотоелектричний ефект	Ефект Томсона – Релея	Ефект Комптона	Утворення пар
Об'єкт взаємодії	Весь атом (зв'язані електрони)	Зв'язані електрони	Вільні електрони	Кулонівське поле ядра
Результат взаємодії	Зникнення фотонів	Розсіювання фотонів	Розсіювання фотонів	Зникнення фотонів
Вивільнені частинки	Фотоелектрони	-	Комптонівські електрони віддачі	Пара електрон-позитрон
Ступінь взаємодії при зростанні енергії	Спадає $\sim 1/(h\nu)^3$	Спадає $\sim 1/(h\nu)^2$	Спадає	Зростає
Атомний коефіцієнт ослаблення енергії	$\tau \sim Z^4$	$\sigma_R \sim Z^2$	$\sigma_C \sim Z$	$\kappa \sim Z^2$
Супутні ефекти	Характеристичне ікс-випроміння, Оже-ефект	-	Характеристичне ікс-випроміння, Оже-ефект	Анігіляційне фотонне випромінення
Енергія фотонів, MeV (для води)	<0,02	<0,02	0,02÷10	>10

Корпускулярне випромінення спричиняє іонізацію та збудження атомів речовини, виникнення ядерних реакцій з утворенням вторинного випромінення [2].

Електрони при взаємодії з атомами речовини-поглинача багаторазово розсіюють свою енергію та через свою відносно невелику масу значно відхилюються від початкового напрямку руху. Чим більшою є глибина проникнення та меншою є енергія електронів, тим більшим є кут розсіювання електронів. При малих енергіях напрямок руху електронів набуває хаотичного характеру, а розповсюдження пучку електронів у речовині має характер дифузії. Довжина пробігу електронів залежить від початкової енергії електронів та щільності речовини-поглинача. На певній глибині спостерігається максимум іонізації, після чого ефект взаємодії електронів з речовиною різко спадає.

Нейтрони не мають заряду, тому у середовищі поглинача відбувається їх пружне співударяння з атомами та уповільнення зі зменшенням енергії нейтронів до «теплових» значень (0,025 eV). Змінюється також і напрямок руху нейтронів. Ще одним різновидом взаємодії нейтронів з речовиною є ядерний захват з вивільненням фотону або розщепленням ядра. Ці ефекти спостерігаються при енергіях, нижчих 100 eV. При розповсюдженні вглиб речовини відбувається втрата початкової форми пучку, напрям руху нейтронів наближається до ізотропного. Пучки нейтронів 10 – 15 MeV мають глибинний розподіл енергії, подібний до розподілу для низькоенергетичних фотонів з максимумом іонізації на поверхні поглинача.

Протони та важкі іони за своїми фізичними властивостями значно відрізняються від розглянутих вище носіїв випромінювання. Важкі частинки розповсюджуються вглиб речовини прямолінійно до кінця пробігу, де спостерігається максимум іонізації речовини (пік Брегга). Гальмівна здатність речовини відносно важкої частинки, яка має z елементарних зарядів, у z^2 більша, ніж при взаємодії з електроном (при однакових початкових швидкостях). Серед прискорених іонів найбільш придатними для променевої терапії є елементи з атомними номерами $Z = 6 \div 25$ (вуглець, азот, кисень, неон, аргон). Ефективність випромінювання при застосуванні іонів азоту та неону в зоні піка Брегга в 40 разів більша, ніж на вході пучка.

Перспективним є застосування у променевій терапії пучків прискорених π^- -мезонів, які мають більш виражений пік Брегга, що утворюється не тільки в результаті збільшення іонізації речовини самими π^- -мезонами, але і внаслідок розпаду ядер (утворення «зірок») при захваті уповільненого π^- -мезона, що супроводжується вильотом нейтронів та заряджених щільно іонізуючих частинок. Перевагою мезонного випромінювання є те, що положення піка Брегга у тканині можна визначити за допомогою зовні розташованих давачів, які реєструють гамма- та ікс-випромінювання, що виникає при зупинці π^- -мезонів, а також анігіляційне випромінювання.

Особливості розповсюдження згаданих вище іонізуючих випромінень у речовині можна проаналізувати за діаграмами їх глибинного розподілу, наведеними на рис. 1.

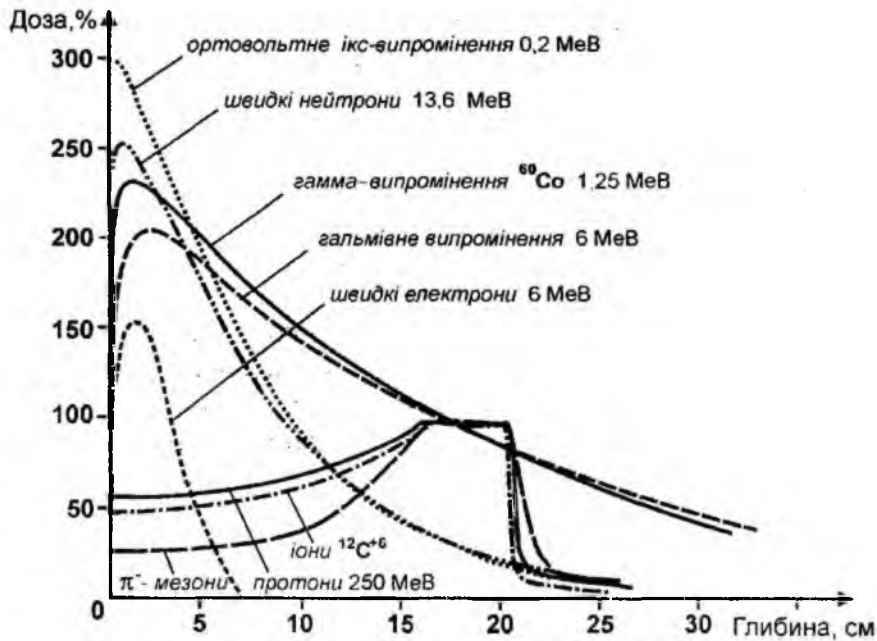


Рис. 1

Важливим фізичним показником, який характеризує просторовий розподіл енергії вздовж траєкторії розповсюдження випромінювання, є лінійна передача енергії (ЛПЕ) – відношення енергії, поглинутої речовиною, до довжини пробігу іонізуючих частинок. Величина ЛПЕ прямо пропорційна квадрату заряду іонізуючої частинки. Середні значення ЛПЕ для випромінень, що застосовуються у променевій терапії, наведені у табл. 3. Гамма-випромінювання, швидкі електрони та гальмівне випромінювання високої енергії мають низьку ЛПЕ, яка не залишається постійною вздовж траєкторії руху частинки (фотону): при втраті енергії частинки ЛПЕ збільшується. Для протонів, іонів та інших важких заряджених частинок характерне різке зростання ЛПЕ у кінці пробігу.

Таблиця 3

Тип випромінювання	Енергія, МеВ	Середня ЛПЕ, кеВ/мкм	Лінійна щільність іонізації на 1 мкм
гальмівні фотони та електрони	20÷30	0,28	8,5
ікс-фотони	0,2	2,6	80
нейтрони	12	9,5	290

Радіобіологічний та радіотерапевтичний ефекти іонізуючих випромінень

У результаті дії іонізуючого випромінення на біологічне середовище (іонізація, збудження, передача енергії) виникають радіобіологічні явища, які спричиняють зміни молекулярних структур. Ураження клітин може визначатись механізмом прямої дії іонізуючих частинок на молекули, молекулярні групи або внутрішньоклітинні структури, або ж непрямої дії, спричиненої фізико-хімічними реакціями, що виникають як наслідок проходження іонізуючої частинки. Одними з основних хімічних чинників у радіо-біологічних реакціях є кисневий ефект та ефект захисту, які визначають радіочутливість клітин при опроміненні. Основними фізичними факторами радіобіологічних реакцій є тип, енергія та доза випромінення, його радіохімічна та біологічна ефективність. Біологічну дію іонізуючого випромінення оцінюють за таким параметром, як відносна біологічна ефективність (ВБЕ). Її визначають як відношення доз стандартного випромінення (зазвичай, ікс-випромінення 0,25 MeV) та досліджуваного випромінення за умови однакового біологічного ефекту (табл.4). Іншим важливим показником, що визначає ефективність дії іонізуючого випромінення на живі клітини, є кисневе відношення (див. табл.4).

Таблиця 4

Тип випромінення	ікс-фотони	протони	гелій	π -мезони	вуглець	нейтрони	неон	кремній	аргон
ВБЕ	1	1,1	1,2	1,5	2,5	3	3,2	3,3	3,5
Кисневе відношення	3	3	2,5	2,3	2,5	1,8	2	1,7	1,7

Відомо, що клітини з підвищеним вмістом кисню є більш радіочутливими, ніж гіпоксичні клітини. До цього слід додати, що випромінення з високою та низькою ЛПЕ спричиняють різну біологічну дію. Енергія випромінень з низькою ЛПЕ у середовищі гіпоксичних клітин ослаблюється втричі, тоді для випромінень з високою ЛПЕ залежність від ступеню насиченості тканин киснем є значно меншою. Застосування кожного з розглянутих типів іонізуючих випромінень у протипухлинній терапії забезпечує специфічний лікувальний ефект, який у великій мірі залежить від радіочутливості пухлинних клітин. Вплив іонізуючого випромінення на радіочутливі пухлинні клітини призводить до порушення клітинного метаболізму, розривів молекул ДНК, незворотних генетичних уражень, затримки мітозу та втрати здатності пухлинних клітин до відтворення, що і спричиняє регресію пухлини.

Висновки

Порівняльний аналіз даних, наведених у табл.1,3,4 та на рис.1, показує, що найкращі фізичні та радіобіологічні параметри щодо застосування у дистанційній променевої терапії мають прискорені протони та іони. Завдяки оптимальному глибинному розподілу дози, низькій величині кисневого відношення, незалежності ступеню ураження від фізіологічного стану клітин ці випромінення є найбільш перспективними для радіотерапії пухлин, розташованих на значній глибині, та пухлин зі значною фракцією гіпоксичних клітин. Проте при застосуванні пучків важких заряджених частинок складно визначити точне положення максимуму іонізації, яке змінюється в залежності від розподілу щільності тканин у напрямку розповсюдження пучку.

Застосування нейтронів є перспективним при опроміненні пухлин з великою фракцією аноксичних клітин, проте глибинний розподіл дози при дії швидких нейтронів є неоптимальним порівняно з розподілом для протонів та іонів (див. рис.1).

Подальші дії у напрямку підвищення ефективності сучасних методів променевої терапії не обмежуються лише фізичним та технічним удосконаленням. Важливою є розробка засобів керування радіочутливістю пухлинних клітин за допомогою фізичних та хімічних радіомодифікуючих агентів та просторово-часової оптимізації основних параметрів опромінення за

умови забезпечення максимального захисту здорових тканини та зменшення побічних ефектів променевої терапії.

Список літератури: 1. *Мардынський Ю.С., Муравская Г.В.* Основные направления развития современной лучевой терапии // Материалы III съезда онкологов и радиологов СНГ: В 2 ч. – Минск, 2004. Ч.1. – Мн.: ОДО «Тонпик», 2004. – С.55 – 58. 2. *Тюбиана М., Дютрекс Ж., Дютрекс А., Жоке П.* Физические основы лучевой терапии и радиобиологии. – М.: Медицина, 1969. – 616 с. 3. *Козлов А.В.* Лучевая терапия злокачественных опухолей. – М.: Медицина, 1971. – 352 с. 4. *Крутилина Н.И.* Общие принципы и методы лучевой терапии злокачественных опухолей. – Мн.: БелМАПО, 2008. – 36 с. 5. *Зырянов Б.Н., Мусабаяева Л.И. и др.* Дистанционная нейтронная терапия. – Томск: Изд-во Томск. унта, 1991 – 300 с. 6. *Гриневиц Ю., Дряпаченко І.* Практична онкотерапія на пучку швидких нейтронів циклотрона У-120 // Вісн. НАН України. – 2005. – №10. – С.39-47. 7. *Цыб А.Ф., Мардынський Ю.С., Гулидов І.А.* Современное состояние и перспективы развития адронной лучевой терапии злокачественных новообразований / Материалы III съезда онкологов и радиологов СНГ: В 2 ч. – Минск, 2004. Ч.1. – Мн.: ОДО «Тонпик», 2004. – С.134-137. 8. *Гольдин Л.Л., Джелепов В.П. и др.* Применение тяжелых заряженных частиц высокой энергии в медицине // Успехи физических наук. – 1973. – Т.110, вып.1. – С.77 – 99. 9. *Radiation oncology physics / Editor E. В. Podgorsak.* – Vienna: International Atomic Energy Agency, 2005. – p.39.

*Харківський національний
університет радіоелектроніки*

Поступила до редколегії 11.01.2011