



Съвременни приложения на ядрените методи в медицината

Чавдар Стоянов, Димитър Тонев, Динко Динев

Със създаването през 30-те години на миналия век на ускорителите на частици възниква и друго основно направление на съвременната медицина – лъчевата терапия. Днес това са бурно развиващи се области на медицината. През последните години има значителен напредък както в апаратурата, така и в методите за радионуклидна диагностика и за лъчетерапия. В рамките на обединена Европа бе създаден Nuclear Physics European Collaboration Committee (*NuPECC*). Този Комитет следи и подпомага развитието на големи инфраструктурни проекти в областта на фундаменталната ядрена физика.

Ще представим накратко съвременните подходи за използване на ядрените методи за медицинска диагностика и при терапията на злокачествени образувания, както и новия проект на Института за ядрени изследвания и ядрена енергетика на БАН, свър-

Скоро след откриването в края на XIX в. на йонизиращите лъчения и на радионуклидите започва тяхното приложение в медицината. Ражда се нова област на фундаменталната и на практическата медицина – нуклеарната медицина, с две направления: радионуклидна диагностика и радионуклидна терапия.

зан с модернизацията на базата на института за производство на материали, необходими на медицината.

Радионуклидната диагностика е лъчево изследване, базиращо се на използването на

химични или биохимични съединения, белязани с радионуклиди, т.нар. радиофармацевтици. Използва се избирателното натрупване и отделяне на радиофармацевтиците от изследвания орган. За начало на радионуклидната диагностика се приема 1927 г., когато Блумгарт (H. Blumgart) и Вайс (S. Weiss) използват радон за оценка на хемодинамиката на пациенти със сърдечна недостатъчност.

Особено бързо радионуклидната диагностика започва да се развива след 1963 г., когато Х. Ангер (Anger) изобретява т.нар. гама-камера (γ -камера). Гама-камерата е принципно нов прибор за получаване на радионуклидни изображения. Регистрира

се пространствено-времето разпределение в организма на съединения, белязани с γ -активни радионуклиди. Това се извършва от позиционно-чувствителен детектор на γ -лъчение и специализирана компютърна система. Методът е известен като SPECT (Single Photon Emission Computerized Tomography).

Наг 85 % от изследванията по метода SPECT се извършват с радионуклида **технеций ^{99m}Tc** . В момента този радионуклид най-често се произвежда в болничното заведение с помощта на т.нар. радионуклидни генератори. Те са създадени през 60-те години на XX в. в Националната лаборатория на САЩ в Брукхайвън. Използва се радиоактивното разпадане на молибден, създаден в ядрени реактори, от който се получава **технеций** в метастабилно състояние. През последните години все по-голямо разпространение получава производството на ^{99m}Tc с помощта на циклотрони.

В средата на 70-те години възникна нов и много перспективен метод за изследване на вътрешните органи: позитронно-емисионната томография – PET (Positron Emission Tomography). PET се основава на регистрирането на двойки противоположно насочени γ -кванти, възникващи при анихилацията на позитрони, излъчвани от позитронно-активен радиофармацевтичен препарат, който преди изследването се въвежда в организма на пациента. Разпределението на радиофармацевтика се проследява от компютризирана детектираща апаратура, т. нар. PET-скенер.

PET е един от най-информативните диагностични методи. Той притежава уникална чувствителност. PET позволява провеждането на ранна диагностика на сложни заболявания, оценка на функционалното състояние на органите и тъканите, ранна диагностика на метастазирането на патологичния процес и др. Методът PET намалява **дозовото натоварване** на пациента с един порядък.

Оптимални характеристики за PET притежава радионуклидът флуор ^{18}F с период на полуразпад $T_{1/2} = 109.8 \text{ min}$. От една страна,



Чл.-кор. проф. Чавдар Стоянов е завършил Софийския университет „Св. Кл. Охридски“. Защитава дисертация „Доктор на физико-математическите науки“ в ОИЯИ – Дубна. Ръководител на лаборатория „Ядрена спектроскопия“ в ИИЯЕ. През 2004 г. е избран за чл.-кор. на БАН. Научни интереси: теоретична ядрена физика, ядрени модели, ядрена структура. Експериментална ядрена физика – унищожаване (трансмутация) на ядрени отпадъци чрез ядрени реакции. Археометрия – приложение на ядрените методи в археологията.

на, периодът на полуразпад на ^{18}F е достатъчно голям, което позволява транспортирането на радионуклида от мястото на неговото производство до клиниката. От друга страна, този период е достатъчно малък, за да имаме ниско дозово натоварване на пациента. Енергията на излъчваните от ^{18}F позитрони е ниска (0.63 MeV), което обезпечава висока пространствена разделителна способност на изображението. В онкологията най-голямо приложение са получили изследванията с белязана с ^{18}F **гезоксиглюкоза** (^{18}FDG). **Както е известно, туморната** тъкан поглъща много повече глюкоза от нормалната.

Един пълен PET център включва: циклотрон за производството на ултра-краткоживущи позитронно-активни изотопи,



*Циклотрон TR-30
за производство
на медицински
радионуклиди на фирмата
Advanced Cycloytron Systems
Inc. (ACSI)*

мишенни станции за получаването и отгелянето на нуклида, радиохимична лаборатория за синтез и анализ на радиофармакологичните препарати и един или няколко PET сканера.

Разпространение получи и т.нар. фабрики за производство и доставка на PET изотопи. Една подобна фабрика се състои от циклотрон, добре оборудвани радиохимични лаборатории за синтез на нуклидите и за техния анализ и прецизна разфасовка.

Скоро след откриването на рентгеновите лъчи се установява, че големи дози радиация водят до смърт на клетката. Днес е известно, че това се дължи на увреждането от радиацията на жизненоважни компоненти на клетката и най-вече на ДНК. В резултат клетката губи способността си да се дели и загива. Възниква идеята йонизиращата радиация да се използва в терапията на онкологичните заболявания.

В идеалния случай действието на използваното лъчение трябва да се ограничи до границите на тумора, а околжаващите го здрави тъкани да не се увреждат. Това е особено важно, когато в непосредствена близост до тумора са разположени критично важни органи.

Систематични изследвания на биологичното действие на различните видове йонизираща радиация започват през 1936 г. в Националната лаборатория на САЩ в Бъркли. Под ръководството на Джон Лорънс (John Lawrence), брат на съзателя на циклотрона и Нобелов лауреат Ернест Лорънс (Ernest Orlando Lawrence), започва мащабна програма за терапия на злокачествени новообразувания с бързи неутрони. Неутроните са генерирани при облъчването на берилиева мишена с ускорени в циклотрон протони. За период от четири години са лекувани 226 пациенти с различни онкологични заболявания. По онова време обаче отсъствали достатъчно експериментални и теоретични знания за биологичното действие на йонизиращите лъчения и проведената терапия е свързана с чести усложнения.

През 50-те и 60-те години на XX в. в лъчевата терапия се използват основно твърдото рентгеново лъчение (12 – 45 MeV) от бетатрони и γ -лъчението от радионуклидни източници (Co^{60}).

В момента в лъчевата терапия най-голямо разпространение са получили линейните електронни ускорители. Те са компактни,

надеждни и икономични. Линеините електронни ускорители са източник на снопове ускорени електрони и на спиречно мезаволтово γ -лъчение.

Йонизиращите лъчения действат чрез йонизация и възбуждане на атомите на веществото. В биологичното действие на йонизиращата радиация може да се отдели пряк и непряк ефект. Препият ефект се дължи на разрушаването или модифицирането на химичните връзки в критично важни за функционирането на клетката молекули, най-вече ДНК. Непреият ефект на облъчването е свързан със създаването на силно реактивни свободни радикали (H^+ , OH^-) в съдържащата се в клетката вода. Присъствието на кислород усилва този вторичен ефект. Количествено това явление се описва от т.нар. фактор на кислородно усилване **OER (Oxygen Enhancement Ratio)**. Туморните клетки, които са лошо кръвоснабдени, нямат достатъчно кислород (хипоксия). В резултат те са порадирезистентни от околните нормални тъкани.

Основна характеристика на йонизиращите лъчения е линеиното предаване на енергията **LET (Linear Energy Transfer)**. **Линеиното** предаване на енергията е равно на енергията, отдавана от лъчението на единица път от неговия пробег във веществото. Тази величина определя колко „плътно“ лъчението йонизира веществото по своя път. Електроните и γ -квантите имат ниско LET (до $10 \text{ keV}/\mu\text{m}$). Сноповете, ускорени до висока енергия протони (200 MeV) и йони (400 MeV/u), **имат високо линеино предаване** на енергията ($\sim 100 \text{ keV}/\mu\text{m}$).

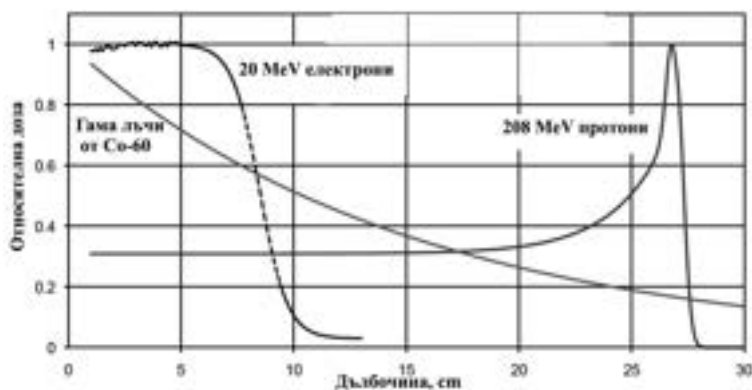
Лъченията с по-голямо линеино предаване на енергията увреждат по-силно клетките. Количествено това се описва от относителната биологична ефективност **RBE (Relative Biological Effectiveness)**. **Относителната** биологична ефективност се определя като отношение на дозата на рентгеново лъчение към дозата на разглежданото лъчение, която има същия биологичен ефект. По дефиниция за рентгеновото лъчение



Доц. д-р Димитър Тонев е завършил Физическия факултет на СУ „Св. Климент Охридски“. Работи в Института за ядрени изследвания и ядрена енергетика при БАН от 2007 г. От 2011 г. досега директор на ИИЯЕ – БАН, ръководител на лабораторията „Циклотронна физика“, ръководител на българската делегация в ЦЕРН. Основните му интереси са в областите: ядрена физика, ядрена спектроскопия, ускорителна физика, физика на високите енергии, радиофармация, ядрена енергетика.



Доц. д-р Динко Динев е завършил специалност „Ядрена физика“ в Софийския университет „Св. Кл. Охридски“. Работи в Института за ядрени изследвания и ядрена енергетика при БАН. Специализирал е в Института за физика на високите енергии (ИФВЭ) в гр. Протвино, Русия, в ОИЯИ в гр. Дубна, Русия, и в Изследователския център (FZ) в гр. Юлих, Германия.



Разпределение на погълнатата доза като функция на дълбочината на проникване в тъканите – крива на Бряг

$RBE = 1$, докато при ускорени възлеродни йони RBE достига до 2 – 3.

При протоните и йоните увреждането на клетката се дължи не толкова на образуването на свободни радикали, а на локалното отделяне на значително количество енергия, което предизвиква разрушаването на ДНК. Йонните снопове имат и по-нисък фактор на кислородно усилване, което е особено важно за провеждането на лъчевата терапия, особено за случая на радиорезистентни тумори. Измерено е, че докато за γ -квантите $OER \sim 3.0$, то за възлеродни йони $OER \sim 2.0$.

Докато при електроните и γ -квантите плътността на йонизацията (LET) се изменя плавно с навлизането им във веществото, то тежките заредени частици (протони и йони) отдават преобладаваща част от своята енергия в самия край на своя пробег. Това е т.нар. пик на Бряг (**Bragg peak**). Дълбочината, на която е разположен този пик, се определя от енергията на частиците. Това обстоятелство открива възможност за локализиране на погълнатата енергия в тумора, като максимално се щадят околните здрави тъкани и органи. Обратно, при γ -квантите след достигането на максимум на погълнатата доза следва нейното бавно експоненциално затихване. Този максимум е разположен

близко до повърхността на тялото, 2 cm за γ -кванти, генерирани от 8 MeV линеен електронен ускорител. Така γ -квантите увреждат и тъканите, разположени пред и зад тумора. За намаляване на лъчевото натоварване върху здравите тъкани облъчването на тумора с γ -кванти се извършва под голям брой различни направления. Електроните пък имат ограничена дълбочина на проникване в пациента. Те се използват за третиране на разположени близо до повърхността на тялото тумори.

Тежките заредени частици имат почти еднакъв пробег във веществото. Разсейването им е слабо. Странично на протонния или йонния сноп и зад пика на Бряг погълнатата доза спада много рязко, което позволява облъчването на много малки тумори и на тумори, разположени плътно до критични органи и структури.

От всичко казано по-горе се вижда, че тежките заредени частици имат голям потенциал за провеждането на лъчева терапия. Терапията с ускорени протони и йони се нарича още адронна терапия, защото тези частици принадлежат към семейството на адроните (частиците, участващи в силното взаимодействие). Към адронната терапия принадлежи и терапията с бързи неутрони. Този метод не получи значимо разпространение и ние няма да се спираме

на него в тази статия. Основното предимство на агронната терапия е в създаването на дозово разпределение, което максимално съвпада с границите на тумора, щадейки здравите тъкани. Основен недостатък е високата цена на оборудването.

Идеята за използването на протони за лъчева терапия е изказана през 1946 г. в Харвард от Робърт Уилсън (Robert Wilson), който по-късно става основател и първи директор на знаменитата Национална ускорителна лаборатория на САЩ „Енрико Ферми“, разположена край Чикаго (Фермилаб). При протонната терапия лъчевото натоварване върху здравите тъкани е на два пъти по-малко от това при лечение с γ -кванти. Това позволява да се увеличи дозата в тумора с около 30 %, а с това и вероятността за неговото унищожаване. Едновременно се намалява и броят на направлениата, под които ще се облъчва туморът, т.е. намалява се общото лъчево натоварване върху пациента.

Терапия с ускорени в синхроциклотрон протони започва да се практикува през 1954 г. в Националната лаборатория на САЩ в Бъркли. От 1957 г. протонна терапия на меланома на ретината се провежда и в института „Густаф Вернер“ в Упсала, Швеция.

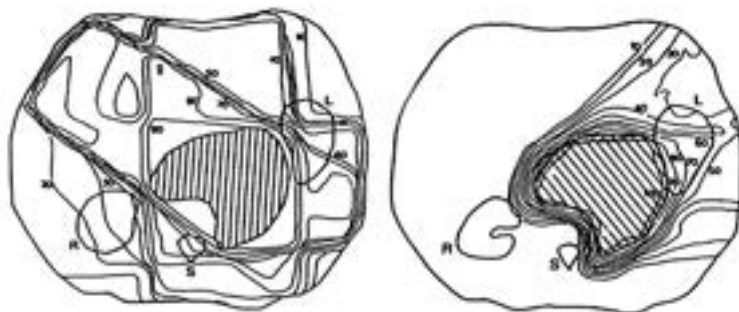
През 60-те години на XX в. в множество ускорителни центрове, чиято основна за-

дача е провеждането на фундаментални изследвания в областта на ядрената физика, се създават и специализирани медицински канали за терапия с ускорени протони и йони.

Първият протонен ускорител, който е построен специално за целите на лъчетерапията, започва работа през 1990 г. в Университета „Лома Линда“ в САЩ. Това е синхротрон, ускоряващ протоните до максимална енергия 250 MeV. Той е създаден от специалистите на Фермилаб.

В момента за провеждането на протонна терапия се използват циклотрони и синхротрони. Циклотроните работят при фиксирана енергия. За нейната промяна се използват поглътители. Недостатък е, че в тези поглътители възникват вторични неутрони, които увеличават общото дозово натоварване върху пациента. Циклотроните създават квазинепрекъснат сноп с висок интензитет. При синхротроните енергията на протоните може да се изменя в широки граници, обикновено 70 – 250 MeV. Недостатък е по-ниският им интензитет.

В областта на йоните се оказва, че оптимална е лъчевата терапия с напълно йонизирани въглеродни атоми-въглеродни ядра ($Z=6$). Много важно е, че при въглеродните йони RBE има високи стойности в областта на пика на Бряг, докато в началото на



Изодозни криви при облъчването на липосаркома, разположена срещу гръбначния стълб (S). Ляво-облъчването е осъществено с γ -кванти от 6 MeV линеен електронен ускорител по 9 направления. Дясно-облъчване с 250 MeV протони по две направления

пробега на йоните RBE има по-ниски стойности. При по-тежките йони се наблюдава фрагментация на ядрата, което води до неблагоприятни изменения в кривата на Бряг. Освен това при по-тежките йони линейното предаване на енергията има относително високи стойности още при навлизането им във веществото, което води до увеличаване на лъчевото натоварване на пациента.

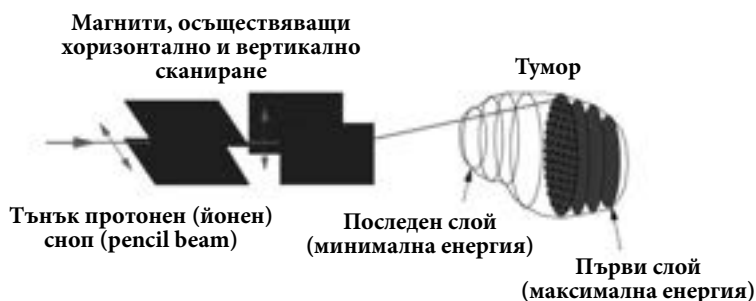
Пионери в областта на лъчевата терапия с въглеродни йони са специалистите от Института за изследвания с тежки йони GSI в Дармщат, Германия. Терапията се провежда на специализиран медицински канал на синхротрона SIS-18. Първият ускорител, специално построен за целите на лъчетерапия с йони, е синхротронът HIMAC. Той започва работа в Националния институт за радиологични науки на Япония в Чиба (NIRS) през 1993 г. HIMAC ускорява He, C, Ne, Si и

Ar йони до енергия 100 – 800 MeV/u. С въглеродни йони са лекувани над 6500 ракови болни. Комерсиален медицински синхротрон се предлага от фирмата Mitsubishi. Този синхротрон ускорява протони до енергия 70 – 250 MeV и въглеродни йони до енергия 70 – 380 MeV/u. Синхротрони от този тип работят в 7 терапевтични центрове в Япония.

Методът на активно сканиране е създаден в германския ядрен център GSI в Дармщат през 1997 г. Това е т.нар. точково сканиране (spot scanning). При този метод туморът се разделя на слоеве. Всеки слой отговаря на определена енергия на протоните (йоните). Това е възможно, защото пикът на Бряг е много остър. При активното сканиране се използва много тесен сноп, т.нар. pencil beam ($\phi \sim 3$ mm). Всеки изоенергетичен слой се покрива от мрежа от пиксели и за всеки пиксел погълнатата



Синхротронът за лъчетерапия с въглеродни йони HIMAC, Япония



Принцип на растерно сканиране. Тънък (pencil) сноп се сканира на пряко на тумора на различни дълбочини. Интензитетът на лечението може да се променя от пиксел към пиксел или пък плавно по дължината на пътя

гоза се изчислява индивидуално. Сканирането в напречно направление – (X-Y) се извършва от магнитна система за растерно сканиране. Сканирането в дълбочина (Z) се извършва чрез промяна в енергията на частиците.

Основен недостатък на метода на 3-D растерно сканиране е, че той е много чувствителен към движението на органите. Това най-често е свързано с дишането (тумори на белия или черния дроб). За ефективното лекуване на тумори в движещи се органи се прилагат различни методи за прецизно мониториране на движението на органа, т.нар. IGRT (Image Guided Radiation Therapy). Сигнал от системата за мониториране управлява включването и изключването на протонния (йонния) сноп в нужните моменти, така че процесът на облъчване се синхронизира с дишането.

В момента в различни страни работят 39 центъра, специализирани в провеждането на лъчетерапия с протони и въглеродни йони.

От 1967 г. протонна терапия се практикува в Обединения институт за ядрени изследвания (ОИЯИ) в Дубна, на който България е страна съосновател. Тя се провежда с помощта на синхроциклотрона на Лабораторията за ядрени проблеми, в която е

създаден специализиран медицински център. Досега са лекувани над 800 пациенти, в това число и от страните участници. ОИЯИ е водещ център в областта на агронната терапия в Русия.

В продължение на десетилетия в ОИЯИ – БАН действа успешно първият и засега единствен изследователски ядрен реактор в страната с експериментална и научно-учебна база към него. Изследователският реактор ИРТ-2000 е въведен в експлоатация през 1961 г. и работи успешно и безопасно до 1989 г., когато силното екологично движение след аварията в Чернобил доведе до неговото „временно“ спиране. В момента изследователският реактор е в процес на реконструкция в съоръжение с ниска топлинна мощност от 200 kWt, с основно предназначение за научни изследвания и образователни цели.

По време на най-активния работен период в историята на изследователския реактор в експерименталната и научно-учебна база към него са произвеждани разнообразни радионуклиди като ^{18}F , ^{42}K , ^{24}Na , ^{35}S , ^{45}Ca , ^{51}Cr , ^{59}Fe , ^{60}Co , ^{64}Cu , ^{82}Br , ^{86}Rb , ^{90}Y , ^{142}La , ^{169}Yb , ^{182}Ta , ^{192}Ir , намиращи приложение в промишлеността и медицината. Към реактора работеше и силна програма за научни изследвания и приложни разработки в областта на радиохимията и радиофар-



Циклотронът TR-24 по време на тестовите изпитания в завода производител във Ванкувър, Канада, през м. август 2015 г.

мацията. По това време в ИЯИЯЕ са разработени радиофармацевтични продукти, белязани с ^{59}Fe , ^{51}Cr и ^{169}Y . Произвеждани са редовно колоидни разтвори на ^{198}Au за отделенията по нуклеарна медицина в страната. Разработени са и са въведени в практиката технологии за производство на игли със ^{198}Au и ^{90}Y , телове и фибри със ^{182}Ta и ^{192}Ir , модифицирани източници на Хейман и Саймън със ^{192}Ir и ^{60}Co . Освен радионуклиди, в продължение на години ИЯИЯЕ произвежда комплекти за студени китове на технеций.

С помощта на дарения от Департамента по енергетика на САЩ и АЕЦ „Козлодуй“ от ИЯИЯЕ беше закупен циклотрон TR-24 на канадската фирма Advanced Cyclotron Systems Inc. Циклотронът е с максимална енергия на протонния сноп 24 MeV. Този циклотрон ще позволи през следващите двадесет години институтът да произвежда максимално широк спектър от радионуклиди с приложение в медицината, а също и за научни и търговски цели като: PET изотопи - ^{18}F , ^{124}I , ^{64}Cu , $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$; SPECT изотопи - ^{123}I , ^{111}In , ^{67}Ga , $^{99\text{m}}\text{Tc}$; терапевтични алфа-емитери - $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$, $^{230}\text{U}/^{226}\text{Th}$.

Амбицията ни е в рамките на 5 години да се осигури възможност за редовни доставки на ^{18}F -FDG до 8 регионални PET/CT центъра на най-ниска цена. Това ще направи възможно повече болници в България да закупят нови PET/CT скенери, както и да се подобри използването на съществуващите такива. Над 16 хиляди пациенти годишно ще могат да се изследват в регионалните PET/CT центрове.

В бъдеще към Националния циклотронен център ще бъдат изградени: сектор за производство на SPECT радионуклиди и на базирани върху тях радиофармацевтици; сектор за производство на студени китове на технеций; сектор за предклинични изпитания на нови радиофармацевтици, оборудван със самостоятелни PET и SPECT скенери; национална лаборатория за независим контрол на качеството на радиофармацевтици. Предвижда се също провеждането на научноизследователска дейност в областта на ядрената енергетика, материалознанието, радиохимията, радиобиологията, археометрията, ядрената физика и елементния анализ на проби от околната среда, минерали, руди и биологични образци. ■

Хронология на одомашняването на бозайниците

Животът на съвременния човек е немислим без домашните бозайници, от които той получава жизненонеобходими суровини за съществуването си или които използва в своята всекидневна дейност. Една част от тях като кучето, котката, коня, овцата и др. са космополитно разпространени и от тях са получени десетки, а при някои видове и стотици местни съвременни раси, които се използват от човека за различни цели и услуги. Друга част имат по-ограничено разпространение поради техните по-специфични екологични изисквания и се използват само в отделни страни и региони. Такива са например камилите, северният елен, зебута, биволът, ламата, слонът и др. Но вероятно малцина знаят кога и къде е станало за първи път тяхното одомашняване. Отговорът на този въпрос не е лесен и еднозначен и в специалната научна литература има различни мнения. Най-широко приетите от специалистите мнения за космополитно разпространените днес домашни животни на нашата планета ви представяме в следните редове:

- **кучето** е първото домашно животно, чието одомашняване е започнало преди около 12 000 години едновременно на различни континенти. Смята се, че негови прародители са вълци;

- **домашната свиня** е одомашнена преди около 8000 години едновременно в Азия и

Европа. Нейни прародители са съвременните диви свине;

- смята се, че и **козата** е одомашнена по същото време – преди около 8000 години, а неин прародител вероятно е безоаровата коза;

- почти едновременно с козата е одомашнена и овцата, вероятно на различни места. За прародители на овцата се приемат европейският и азиатският муфлон;

- **котката** е одомашнена преди около 7000 години от дивата котка. Смята се, че тя е одомашнена най-напред в Азия (Египет, Месопотамия и др.);

- **говедото** е одомашнено преди около 6000 години, вероятно на 2 места – в Азия и Европа, откъдето се разпространява по света. За негови прародители се приемат европейският тур и азиатският безрог тур от Месопотамия и Египет;

- **магарето** е одомашнено преди около 5000 години в Северна Африка от прародители, които са изчезнали. Оттам по-късно е пренесено в Азия и Европа;

- **конят** е одомашнен сравнително най-късно от космополитните домашни животни – преди около 3000 години, вероятно по едно и също време на 3 места – Средна Азия, Югоизточна Европа и Сибир. Негови прародители са тарпанът или конят на Пржевалски и куланът.

