ГОУ ВПО Ивановская Медицинская Государственная Академия

Росздрава России

Кафедра онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии

**РЕФЕРАТ**

"Физические и биологические основы лучевой терапии"

Выполнил студент 4 курса

6 группы лечебного ф-та

Боев М.А.

Иваново 2011

Содержание

[Введение](#_Toc283032767)

[I. Физические основы лучевой терапии (ЛТ)](#_Toc283032768)

[Виды и свойства ионизирующих излучений](#_Toc283032769)

[Корпускулярные ионизирующие излучения](#_Toc283032770)

[Фотонные ионизирующие излучения](#_Toc283032771)

[II. Биологические основы лучевой терапии](#_Toc283032772)

[Биологическое действие ИИ](#_Toc283032773)

[Литература](#_Toc283032774)

# Введение

Лучевая терапия является одним из ведущих методов лечения больных со злокачественными новообразованиями, некоторыми системными и неопухолевыми заболеваниями. Как самостоятельный метод или в сочетании с хирургическим или с химиотерапией лучевая терапия показана и эффективна более чем у 75% больных со злокачественными опухолями.

Впервые рентгеновское излучение было применено для лечения злокачественных новообразований кожи вскоре после открытия его Рентгеном в 1895 г. В самом начале ХХ века некоторые крупные лечебные учреждения уже работали с рентгеновскими установками, специально созданными для облучения. Однако примитивная дозиметрия приводила к сильному разбросу результатов вплоть до 1928 г., когда Второй Международный конгресс радиологов ввел единицу экспозиционной дозы *рентген*. Это положило начало научному развитию использования ионизирующих излучений в диагностике и терапии. В последующие десятилетия использование излучения для облучения возросло благодаря разработкам более сложной аппаратуры. В последние годы появился широкий ассортимент оборудования для лучевой терапии, в том числе γ-терапевтические аппараты и генераторы тормозного излучения с энергиями от 50 кэВ до нескольких миллионов электрон-вольт, дающие пучки быстрых электронов и высокоэнергетических фотонов. При правильном выборе различных видов излучения к опухоли удается подвести более высокую дозу облучения, чем это удавалось прежде, и в то же время значительно снизить дозу излучения в окружающих опухоль тканях.

Широкие показания к лучевой терапии объясняются возможностью применения ее как при операбельных, так и при неоперабельных формах опухоли, а также неуклонно возрастающей эффективностью различных методов лучевой терапии. Успех лучевой терапии связан с развитием техники, с появлением новых конструкций аппаратов (источников излучения), с развитием клинической дозиметрии, с многочисленными радиобиологическими исследованиями, раскрывающими механизм регрессии опухоли под влиянием облучения.

# I. Физические основы лучевой терапии (ЛТ)

# Виды и свойства ионизирующих излучений

Ядра атомов естественных и искусственных радиоактивных элементов в отличие от стабильных нерадиоактивных находятся в состоянии неустойчивого равновесия. Такие ядра неизбежно претерпевают структурную перестройку. Распад радиоактивных изотопов сопровождается испусканием из ядра элементарных частиц (электроны, позитроны, α-частицы) и превращением в другое радиоактивное или стабильное вещество. При выходе из ядра элементарных частиц испускается квант электромагнитного γ-излучения.

Скорость распада ядер зависит от их строения и поэтому не может быть изменена. Средняя продолжительность, в течение которой атомы существуют до распада, является строго определенной величиной. Интенсивность распада в каждый данный момент пропорциональна числу атомов данного радиоактивного вещества; по мере уменьшения числа неустойчивых атомов интенсивность распада уменьшается. Время, в течение которого распадаются все неустойчивые атомы, называется периодом распада. Для каждого изотопа этот период строго определенный. Обычно при характеристике изотопа указывается время полураспада, в течение которого распадается половина радиоактивного вещества. Элементарные частицы и γ-кванты, испускаемые при распаде радиоактивных элементов, представляют собой излучения, которые применяются с лечебной целью.

Ионизирующими называют излучения, которые при взаимодействии со средой, в том числе с тканями живого организма, превращают нейтральные атомы в ионы (частицы, несущие отрицательный или положительный электрический заряд).

Ионизирующие излучения (ИИ) подразделяются на корпускулярные и фотонные (квантовые). К **корпускулярным** излучениям относятся потоки заряженных частиц - электронов, позитронов, протонов, нейтронов, дейтронов, α-частиц, π-мезонов. **Фотонные** излучения - это потоки квантов, не имеющих заряда, энергия которых определяется их частотой или длиной волны.

Фотонные ИИ включают γ-излучение радиоактивных изотопов, характеристическое и тормозное излучения, генерируемые ускорителями электронов.

Механизмы взаимодействия фотонных и корпускулярных излучений с веществом неодинаковы, но итог взаимодействия сходен - ионизация среды распространения.

Для характеристики взаимодействия различных видов ИИ используются три основных параметра:

* ***Линейная плотность ионизации (ЛПИ) -*** среднее количество пар ионов, образованных заряженной частицей, на единицу длины пробега. ЛПИ характеризует ионизирующую способность излучения.
* ***Линейная передача энергии (ЛПЭ) -*** средняя энергия, переданная частицей веществу на единицу длины пробега частицы.
* ***Средняя длина свободного пробега***. В результате взаимодействия ИИ с веществом энергия ионизирующих частиц уменьшается до тех пор, пока она не станет соизмеримой с энергией теплового движения молекул. Путь, который проходят при этом частицы, характеризуется средней длиной свободного пробега в данном веществе.

# Корпускулярные ионизирующие излучения

*Положительно заряженные частицы*

**α*-излучение*** представляет собой поток ядер гелия, несущих два положительных заряда. Так как масса α-частиц значительна по сравнению с массой электронов атомов, с которыми они соударяются, то траектория α-частиц прямолинейна. Вследствие большого заряда и малой скорости α-частицы весьма интенсивно взаимодействуют с электронами поглощающего материала; быстро расходуя свою энергию, они успевают пройти очень малое расстояние. В тканях человека α-частицы поглощаются на глубине 50 мкм, в воздухе их пробег равен 7-12 см. Это определяет относительно малую радиационную опасность α-частиц при наружном облучении.

***Протонные пучки.*** Как и α-частицы, характеризуются наибольшими массой и зарядом по сравнению с другими видами ИИ. Их траектории также прямолинейны.

ЛПИ, создаваемая положительно заряженными частицами, неравномерна вдоль трека частицы, образует в конце пробега так называемый "пик Брегга", т.е. тяжелые частицы в конце пути дают ЛПИ, в сотни раз превышающую ЛПИ в начале пути (рис.1). Это объясняется тем, что, замедляясь, тяжелые частицы взаимодействуют с веществом со значительно большей вероятностью. Положение пика Брегга зависит от энергии частиц - чем больше энергия, тем больше глубина его локализации.

ЛПИ

 Пик Брегга

*Рис.1. Протоны с энергией 160-180 МэВ*

Наличие пика Брегга и возможность управления его локализацией на глубине создают благоприятные условия для лучевой терапии протонными пучками высоких энергий. В настоящее время существуют различные устройства, с помощью которых из плазменного шнура, горящего в водородной атмосфере, извлекаются свободные от электронов ядра водорода - протоны. Они ускоряются в циклических ускорителях, приобретая требуемую энергию.

Основными преимуществами использования протонных пучков в лучевой терапии являются формирование не расходящихся пучков и возможность подведения необходимого количества энергии на заданную глубину, соответствующую пику Брегга. При этом ткани, расположенные за пределами пучка, практически не повреждаются. Участок пика Брегга для протонов невелик, но можно использовать пучок с различными энергиями и таким образом разрушить весь очаг поражения.

*Отрицательно заряженные частицы.*

***β-излучение*** представляет собой поток электронов и позитронов, возникающий в результате внутриядерных превращений нейтронов и протонов.

В отличие от α-частиц β-частицы характеризуются непрерывным энергетическим спектром. Путь электрона в веществе извилист, поскольку он обладает малой массой и легко изменяет направление вследствие соударения с электронами атомов. Поэтому начальный пучок электронов в тканях имеет тенденцию к расхождению (рассеяние электронов). При торможении быстрых электронов в поле ядра атомов возникает тормозное фотонное излучение.

Вследствие большой скорости проникающая способность β-частиц выше, чем у α-частиц. В воздухе она составляет около 10 м, в мышечных тканях - 10 мм. β-активные препараты используются при лечении злокачественных опухолей, локализация которых позволяет обеспечить непосредственный контакт с этими препаратами. Реже они используются с целью диагностики.

С помощью современных ускорителей создаются ***электронные пучки высоких энергий (***до 15-50 МэВ), обладающие большой проникающей способностью. Средняя длина свободного пробега таких электронов может достигать в тканях человеческого организма 10-20 см. Электронный пучок, поглощаясь в тканях, создает дозное поле, отличающее этот вид излучения от других. Максимум ионизации при этом образуется вблизи поверхности тела. Размеры зоны максимума ионизации находятся в прямой зависимости от величины энергии излучения. За пределами максимума происходит довольно быстрый спад дозы.

Электронный пучок с энергией до 5 МэВ используется при лечении поверхностных злокачественных новообразований, с энергией от 20 до 50 МэВ - более глубоко расположенных. Современные ускорители дают возможность плавно регулировать энергию пучка электронов и тем самым создавать требуемую дозу на любой глубине.

***π-мезоны*** - бесспиновые элементарные частицы с массой, величина которой занимает промежуточное место между массами электрона и протона.

Отрицательные π-мезоны при "входе" в вещество в начале пути ведут себя подобно протонам, затем основная часть мезонов останавливается на определенной глубине и со 100% -й вероятностью захватывается атомами (кислородом и азотом тканей), а затем поглощается их ядрами. При этом в ядро вносится очень большая энергия (больше 100 МэВ), в результате чего ядро сильно возбуждается и распадается с испусканием нейтронов, протонов, дейтронов и α-частиц, которые и вызывают сильную ионизацию вещества.

***Таким образом, все заряженные частицы в результате их электростатического взаимодействия с электронами облучаемого вещества приводят к непосредственной прямой ионизации его атомов и молекул.*** *Это взаимодействие тем эффективнее, чем выше порядковый номер вещества-поглотителя. Поэтому защитные устройства, экранирующие взаимодействие ИИ на биологические объекты, выполняются из веществ с высоким атомным номером.*

*Нейтронные излучения*

Процессы взаимодействия нейтронов с веществом определяются как энергией нейтронов, так и атомным составом поглощающей среды. Отсутствие у нейтронов электрического заряда позволяет ему проникать через электронные оболочки атомов и свободно приближаться к ядру.

Источники нейтронов:

* бомбардировка дейтерия;
* смеси α-излучателей с бериллием или бором:

*Не + Ве = 13С → 12С + n.*

При воздействии на ткани нейтроны захватываются ядрами атомов, что приводит к нарушению их структуры и сопровождается испусканием α - или β-частиц и γ-квантов. Кроме того, при ядерных превращениях освобождаются ядра отдачи, которые обладают большой энергией, производят высокую ионизацию среды. Их ионизирующая способность близка к ионизирующей способности α-частиц. Однако поражающее действие нейтронов значительно выше вследствие их большой проникающей способности. При облучении нейтронами в клетке возникает одномоментный разрыв ДНК, что приводит к ее гибели. Так как гибнут не только опухолевые, но и здоровые клетки, для нейтронов характерен высокий процент лучевых повреждений. Из всех видов ИИ *быстрые нейтроны* обладают наибольшей радиационной опасностью. Быстрые нейтроны лучше замедляются на ядрах легких элементов (вода, парафин, жировая ткань). Следовательно, поглощенная доза оказывается большей в жировой ткани, что приводит к лучевым повреждениям.

Высокая проникающая способность открывает перспективы для использования нейтронов в лучевой терапии злокачественных новообразований.

При решении вопросов защиты от нейтронного излучения необходимо учитывать специфику его взаимодействия с веществом. Для быстрых нейтронов необходимо их замедлить. Для этого используются легкие ядра (вода, парафин). Медленные нейтроны затем поглощаются в результате радиационного захвата в материалах, изготовленных из бора или кадмия. Поскольку процесс захвата сопровождается излучением γ-кванта, необходимо использовать в качестве защитного материала свинец. Таким образом, защита от нейтронов является сложной конструкцией.

*Нейтронозахватывающая терапия.* Впервые метод предложен Locher в 1936 г. При этом методе используется поток медленных нейтронов, получаемых от ядерных реакторов. Для дифференцированного облучения с максимальным эффектом в опухоли и минимальным в нормальных тканях необходимо насыщение опухоли элементами, характеризующимися большим поперечным сечением захвата медленных нейтронов. Такими элементами являются бор (10В) и литий (6Li). Однако туморотропностью эти элементы не обладают. Для обогащения ими опухоли использована различная скорость диффузии их из кровеносной системы в ткани (т.е. эти элементы медленно переходят из крови в головной мозг, а в опухолевую ткань поступают значительно быстрее). Установлено, что через 30 минут после внутривенного введения соединений бора его концентрация в опухоли мозга в 4-5 раз выше, чем в нормальной ткани. И именно в это время должно проводиться облучение. Концентрация бора и лития в мышечной ткани очень велика, и поэтому нейтронозахватывающую терапию нельзя применять при опухолях туловища и конечностей. Этот метод применим только при опухолях мозга.

# Фотонные ионизирующие излучения

К фотонным ИИ относятся γ-излучение радиоактивных веществ, характеристическое и тормозное излучения, генерируемые различными ускорителями. ЛПИ фотонного излучения самая низкая (1-2 пары ионов на 1 см3 воздуха), что определяет его высокую проникающую способность (в воздухе длина пробега составляет несколько сот метров).

***γ-излучение*** возникает при радиоактивном распаде. Переход ядра из возбужденного в основное состояние сопровождается излучением γ-кванта с энергиями от 10 кэВ до 5 МэВ. Основными терапевтическими источниками γ-излучения являются γ-аппараты (пушки).

***Тормозное рентгеновское излучение*** возникает за счет ускорения и резкого торможения электронов в вакуумных системах различных ускорителей и отличается от рентгеновского большей энергией квантов (от одного до десятков МэВ).

При прохождении потока фотонов через вещество происходит его ослабление в результате следующих процессов взаимодействия (тип взаимодействия фотонов с атомами вещества зависит от энергии фотонов):

* *Классическое (когерентное, или томпсоновское, рассеяние) -* для фотонов с энергией от 10 до 50-100 кэВ. Относительная частота этого эффекта мала. Происходит взаимодействие, которое существенной роли не играет, так как падающий квант, столкнувшись с электроном, отклоняется, и его энергия не меняется.
* *Фотоэлектрическое поглощение (фотоэффект) -* при относительно малых энергиях - от 50 до 300 кэВ (играет существенную роль при рентгенотерапии). Падающий квант выбивает орбитальный электрон из атома, сам при этом поглощается, а электрон, немного изменив направление, улетает. Этот улетевший электрон называется фотоэлектроном. Таким образом, энергия фотона тратится на работу выхода электрона и на придание ему кинетической энергии.
* *Эффект Комптона (некогерентное рассеяние) -* возникает при энергии фотона от 120 кэВ до 20 МэВ (т.е. практически весь спектр лучевой терапии). Падающий квант выбивает электрон с наружной оболочки атома, передавая ему часть энергии, и меняет свое направление. Электрон вылетает из атома под определенным углом, а новый квант отличается от первоначального не только иным направлением движения, но и меньшей энергией. Образовавшийся квант будет косвенно ионизировать среду, а электрон - прямо.
* *Процесс образования электронно-позитронных пар* - энергия кванта должна быть больше 1,02 МэВ (удвоенной энергии покоя электрона). С этим механизмом приходится считаться при облучении больного пучком тормозного излучения высокой энергии, т.е. на высокоэнергетических линейных ускорителях. Вблизи ядра атома падающий квант испытывает ускорение и исчезает, преобразовываясь в электрон и позитрон. Позитрон быстро объединяется со встречным электроном, и происходит процесс аннигиляции (взаимного уничтожения), а взамен возникают два фотона, энергия каждого из которых вдвое меньше энергии исходного фотона. Таким образом, энергия первичного кванта переходит в кинетическую энергию электрона и в энергию аннигиляционного излучения.
* *Фотоядерное поглощение* - энергия квантов должна быть больше 2,5 МэВ. Фотон поглощается ядром атома, в результате чего ядро переходит в возбужденное состояние и может либо отдать электрон, либо развалиться. Таким образом получаются нейтроны.

В результате вышеперечисленных процессов взаимодействия фотонного излучения с веществом возникает вторичное фотонное и корпускулярное излучение (электроны и позитроны). Ионизационная способность частиц значительно больше, чем фотонного излучения.

Пространственное ослабление пучка фотонов происходит по экспоненциальному закону (закону обратных квадратов): *интенсивность излучения обратно пропорциональна квадрату расстояния до источника излучения.*

Излучение в диапазоне с энергией от 200 кэВ до 15 МэВ нашло самое широкое применение в терапии злокачественных новообразований. Большая проникающая способность позволяет передавать энергию глубоко расположенным опухолям. При этом резко снижается лучевая нагрузка на кожу и подкожную клетчатку, что позволяет подвести требуемую дозу к очагу поражения без лучевого повреждения указанных участков тела (в отличие от мягкого рентгеновского излучения). С увеличением энергии фотонов больше 15 МэВ увеличивается риск лучевого поражения тканей на выходе из пучка.

# II. Биологические основы лучевой терапии

В основе применения ИИ в ЛТ злокачественных опухолей лежат глубокие знания биологического действия ИИ на различные органы, ткани и опухоли, которое представляет собой чрезвычайно сложный процесс, сопровождающийся определенными морфологическими и функциональными изменениями облучаемой ткани. При этом отчетливо прослеживается сочетание регрессивных явлений с восстановительными, находящимися в тесной зависимости от поглощенной энергии и времени, прошедшего после облучения. Четкие представления об этих процессах послужили основой для успешного применения излучений в лечебных целях как средства, позволяющего уничтожить опухолевую ткань и подавить ее рост, в то же время избежать необратимых постлучевых изменений окружающих опухоль нормальных органов и тканей.

# Биологическое действие ИИ

В биологическом действии ИИ первым звеном является поглощение энергии излучения с последующим взаимодействием его с веществом ткани, которое протекает очень короткое время - доли секунды. В результате такого взаимодействия в клетках тканей и органов развивается целая цепь биофизических, биохимических, функциональных и морфологических изменений, которые в зависимости от конкретных условий протекают в различные сроки - минуты, дни, годы. При взаимодействии излучений с веществом возникают ионизация и возбуждение атомов и молекул облучаемого вещества и образуется тепло. При облучении процессы ионизации и возбуждения возникают только вдоль пути ионизирующей частицы.

В результате ионизации атома или молекулы возникает два иона с положительным и отрицательным зарядом. Оба иона нестабильны, химически активны, имеют выраженную тенденцию к соединению с центральными молекулами, при возбуждении которых меняется электронная конфигурация молекулы, что может привести к разрыву ее молекулярных связей. Продукты расщепления прореагировавших молекул также оказываются химически активными и, в свою очередь, вступают в химические реакции с нейтральными молекулами. Ионизация молекул воды, которой в организме более 80%, ведет к ее расщеплению и образованию Н+, ОН, Н2О2, Н2, обладающих значительной химической активностью и вызывающих окисление растворимых в воде веществ.

Таким образом, первичные физические процессы - ионизация и возбуждение атомов и молекул - приводят к химической перестройке облученных молекул. В первичном механизме биологического действия различают прямое действие (изменения, возникающие в молекулах клеток в результате ионизации или возбуждения) и непрямое (объединяет все химические реакции, протекающие с химически активными, но не ионизированными продуктами диссоциации ионизированных молекул).

Процессы ионизации и возбуждения являются пусковыми механизмами, которые определяют все последующие изменения в облучаемых тканях. Возможность ионизации зависит от размеров молекулы: чем больше ее размеры, тем больше вероятность ее взаимодействия с ионизирующей частицей. Все наиболее важные молекулы имеют большой объем. Примером могут служить молекулы ДНК, которые принимают участие в передаче наследственности, в процессах размножения и регуляции обмена в клетке. Облучение приводит к разрыву молекул, нарушению структуры ДНК. В облученной клетке нарушаются процессы регуляции и деятельности ее отдельных составляющих (мембраны, митохондрии и др.). Гибель клеток, даже при облучении большими дозами, может растягиваться на продолжительное время. Различают два вида гибели клеток вследствие облучения: митотическая гибель (инактивация клетки вслед за облучением после первого или последующего митозов) и интерфазная гибель (гибель до вступления ее в фазу митоза).

Непрямое действие излучений вызывает менее грубые нарушения, часто обратимые, но они охватывают большее число молекул в объеме тканей, значительно превышающем размеры полей облучения. Примером непрямого действия может служить общая реакция организма, лейкопения, развивающаяся и в тех случаях, когда костный мозг исключен из зоны облучения.

Интенсивность реакций, связанных с прямым и непрямым механизмами действия ИИ, зависит помимо исходного состояния организма от ряда физических и химических факторов. К физическим факторам относятся доза и ее мощность - с их увеличением биологический эффект усиливается. Также биологический эффект зависит от качества излучения, которое характеризуется ЛПЭ и ЛПИ, так как эффект облучения обусловлен не только количеством поглощенной энергии, но и ее макро - и микрораспределением в тканях.

Из химических факторов, оказывающих влияние на биологический эффект, наиболее отчетливо влияние кислорода. В присутствие кислорода возникает большое количество химически активных радикалов и перекисей, усиливающих процессы окисления в облучаемых тканях. Продолжительность жизни первичных радикалов не превышает долей секунды, а вновь образованные окислители существуют длительное время. При этом могут возникать цепные реакции, а возникающие цепи тем длиннее, чем выше содержание кислорода. Кислород может вступать в реакцию с некоторыми ионизированными молекулами и способствовать их изменению, которое могло бы не проявиться в отсутствие кислорода. Увеличивая интенсивность первичных реакций, развивающихся под влиянием облучения, кислород повышает радиочувствительность клетки, причем повышение это наступает мгновенно вслед за увеличением содержания кислорода. Кислородный эффект наиболее выражен для излучений электромагнитной природы, он выше при фракционированном, чем при однократном облучении.

Введение кислорода в ткани после облучения не оказывает влияния на радиочувствительность клеток, напротив, оно способствует более быстрому восстановлению их после лучевого воздействия. Противоположное действие - снижение радиочувствительности тканей - оказывают так называемые протекторы - вещества, связывающие кислород и радикальные группы и, таким образом, подавляющие развитие реакции непрямого действия.

Изменения химической структуры атомов и молекул под влиянием облучения ведут к развитию в клетках биохимических реакций, не свойственных им в нормальном состоянии. Развивающиеся биохимические изменения весьма разнообразны, и значение их для жизни клетки неодинаково. Нарушаются окислительные процессы, белковый, жировой, углеводный обмены, инактивируются энзимы и ферменты.

# Литература

1. Дударев А.Л. Лучевая терапия. Л.: Медицина, 1988.192 с.
2. Кишковский А.Н., Дударев А.Л. Лучевая терапия неопухолевых заболеваний. М.: Медицина, 1977.176 с.
3. Клиническая рентгенорадиология: Руководство: В 5 т. / Под ред.
4. Г.А. Зедгенидзе Т.5. М.: Медицина, 1985.496 с.
5. Кондратьева А.П. Лучевая терапия злокачественных опухолей. // РМЖ. 1998. № 10. С.628-633.