

Лекция 2



БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

**ЛЕКТОР: К.М.Н., ДОЦЕНТ КАФЕДРЫ
ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ, ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ**

КАДЫРОВА АЛИЯ ИШЕНБЕКОВНА

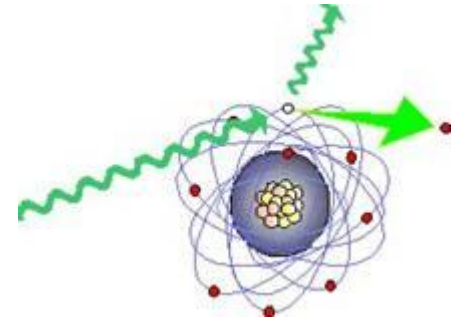
ПЛАН ЛЕКЦИИ

- 1. Биологическое действие ионизирующих излучений.**
- 2. Клиническая радиобиология.
4 «Р» в лучевой терапии.**
- 3. Радиомодификация, ее виды.**

Биологическое действие

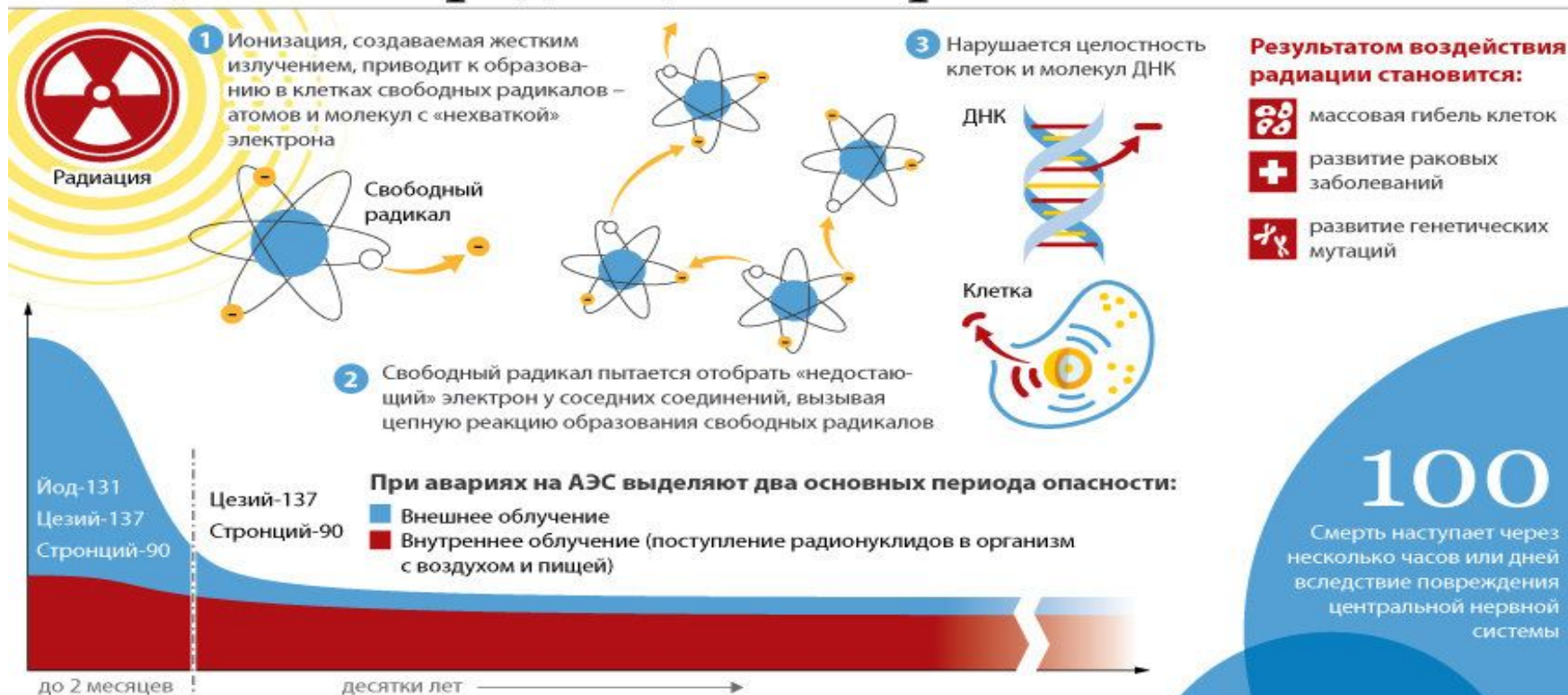
- биологическое действие оказывает лишь та часть энергии, которая поглощается объектом.
- Для оценки поглощенных доз излучения создано большое количество приборов и приспособлений, разработаны специальные методы измерений и расчета.
- Приступать к облучению больного можно только после составления дозиметрического плана.

Биологическое действие излучений



- Действие ИИ
- Поглощение энергии ИИ
- Ионизация и возбуждение молекул → положительный ион (молекула потерявшая электрон) и отрицательный ион (электрон). Возбужденная молекула может реагировать с другими молекулами и первичный акт ионизации возбуждает последовательность химических реакций.
- Образование свободных радикалов

Воздействие радиации на организм человека



100

Смерть наступает через несколько часов или дней вследствие повреждения центральной нервной системы

10-50

Смерть наступает через 1-2 недели вследствие поражений главным образом желудочно-кишечного тракта

Воздействие различных доз облучения

Доза, Гр*

0,0007-0,002

Доза, получаемая за год в нормальных условиях

0,05

Предельно допустимая доза профессионального облучения в год

0,1

Уровень удвоения вероятности генных мутаций

0,25

Однократная доза оправданного риска в чрезвычайных обстоятельствах

1,0

Доза возникновения острой лучевой болезни

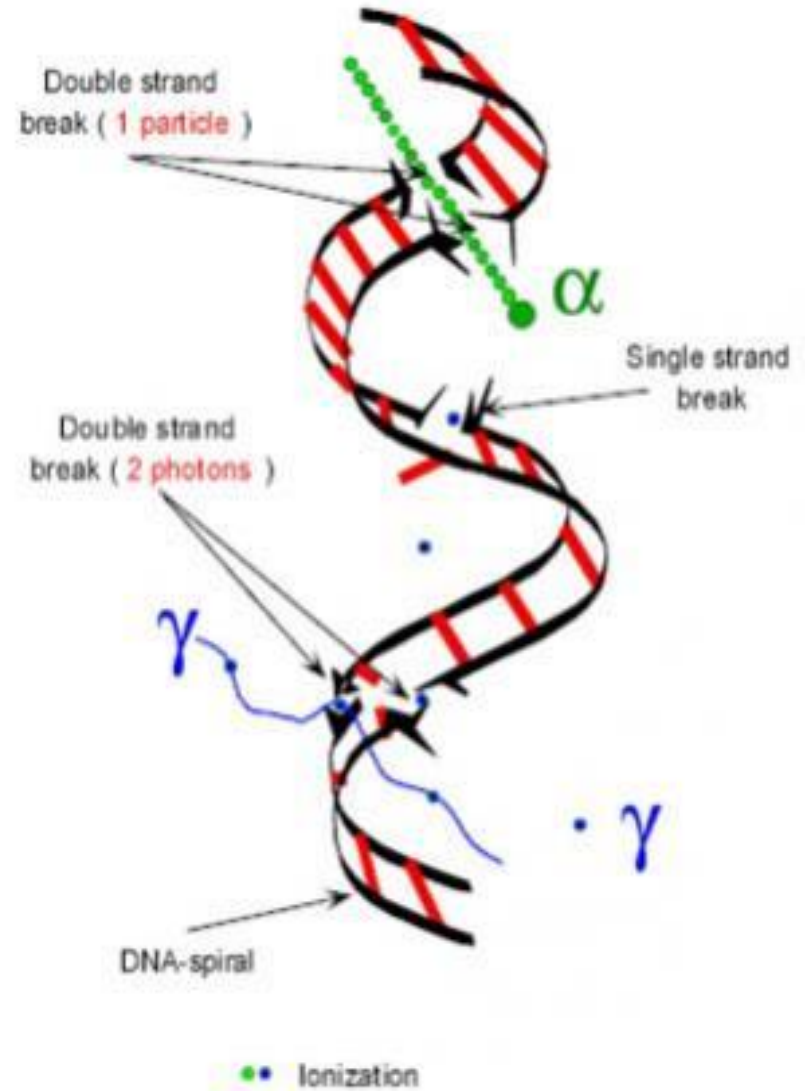
3-5

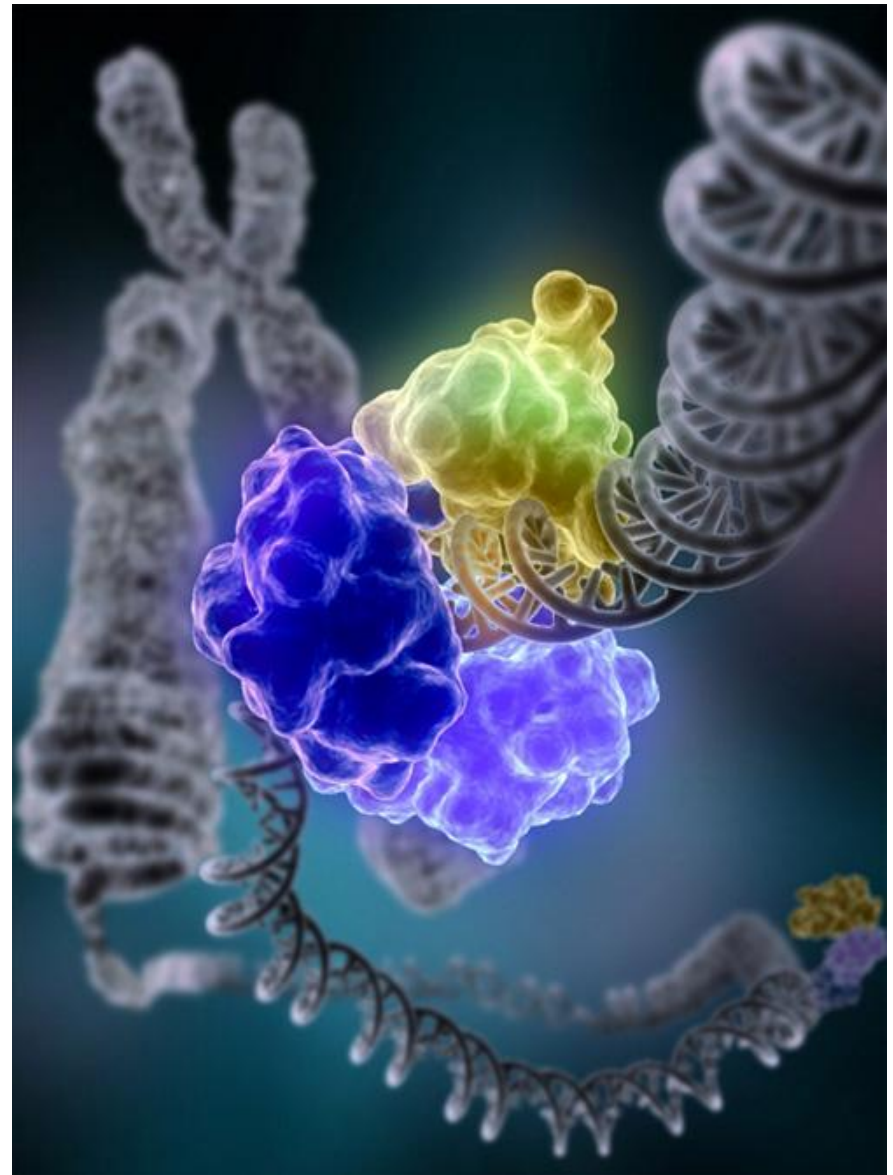
Без лечения 50% облученных умирает в течение 1-2 месяцев вследствие нарушения деятельности клеток костного мозга

* - Единица поглощенной дозы радиации – грэй (Гр)

Биологическое действие

ионизирующей радиации



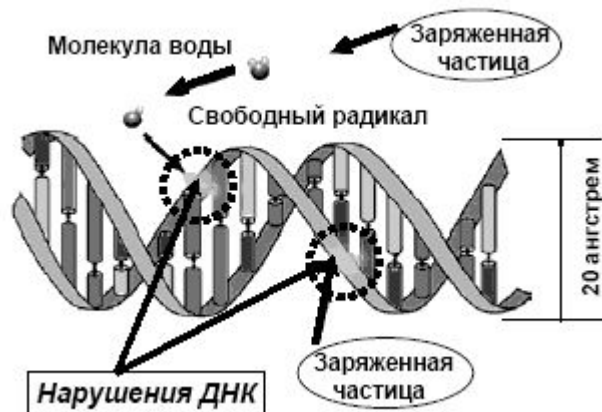


Биологическое действие излучений

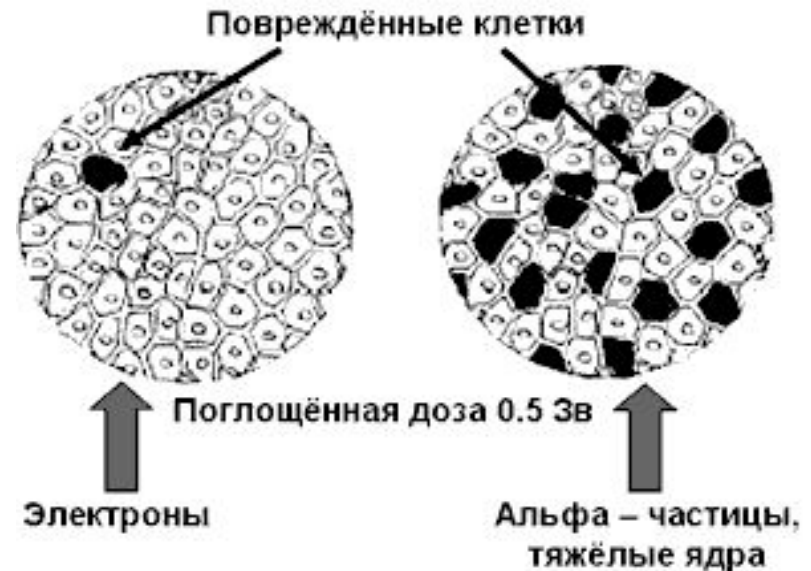
- **Первичные радиохимические реакции, приводящие к изменению химических процессов в тканях**
- **Повреждение ДНК (нарушение структуры, разрывы, сшивки)**
- **Повреждение структуры, морфологии, функции клеточных структур, клеток, их непосредственная гибель**
- **Отсроченная гибель клеток в результате хромосомных aberrаций, патологических изменений, мутаций**

Биологическое действие излучений

Взаимодействие тяжёлых частиц с молекулой ДНК может приводить к нарушениям в её структуре двумя путями: либо через образование свободных радикалов, либо напрямую – путём повреждения самой молекулы



Тяжёлые частицы воздействуют на клетки более эффективно, т.к. теряют в веществе гораздо больше энергии на единицу пути, нежели чем электроны – лёгкие частицы. Это наглядно демонстрируется на этом рисунке: при одной и той же дозах радиации от электронов и тяжёлых частиц, число повреждённых клеток в последнем случае больше



Повреждения в результате действия ИИ

- **летальные – когда клетка гибнет сразу же;**
- **сублетальные - они связаны с однонитевыми разрывами молекулы ДНК, которые в течение первых шести часов после возникновения могут легко репарировать благодаря активной функции ферментов репарации.**
- **потенциально летальные лучевые повреждения, о которых судить можно по прошествии какого-то времени, по количеству выживших клеток**

Изменения в опухоли

- Уменьшение опухоли в связи с гибелью наиболее чувствительных к излучению клеточных элементов;**
- Понижение васкуляризации опухоли;**
- Развитие грануляционной ткани и инкапсуляция групп злокачественных клеток;**
- Гибель клеточных элементов опухоли, замещение их рубцовой тканью**

Основная цель ЛТ

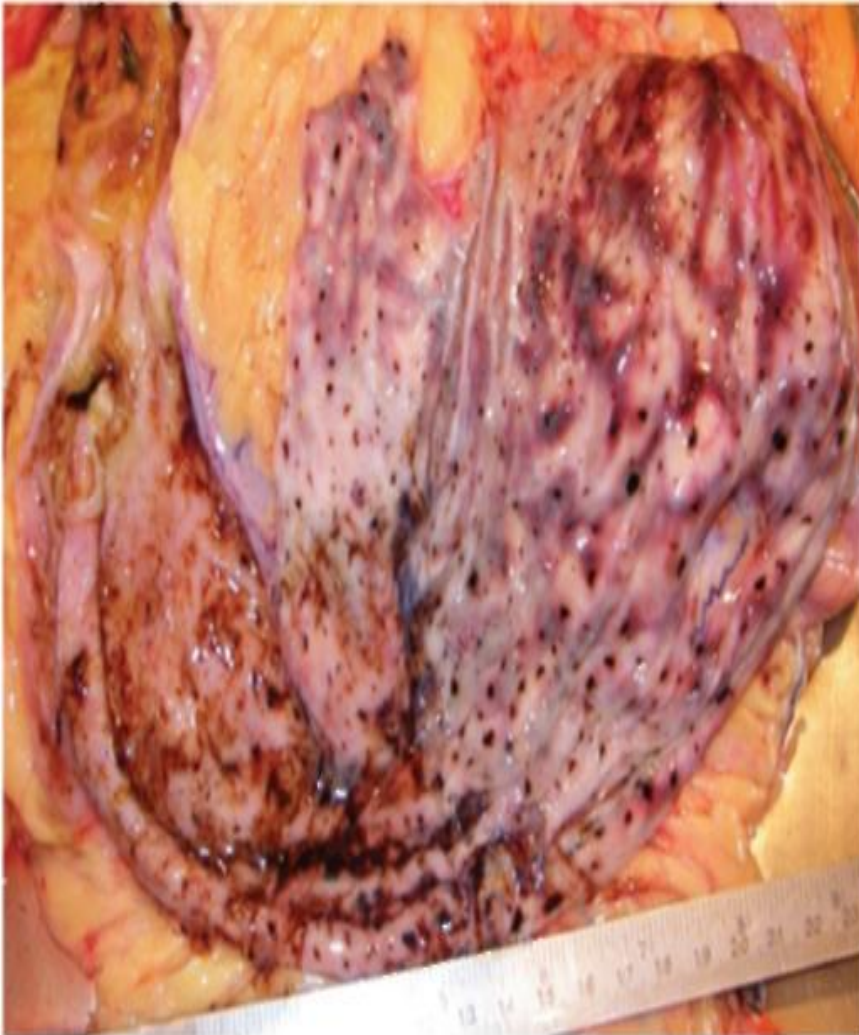
- **Основной генеральной целью ЛТ является - максимальное повреждение опухоли при минимальном повреждении окружающих здоровых тканей. Как это добиться?**



• **Клиническая радиобиология**

- **Выявлено 4 основных показателя – 4 «Р»**

Макроскопическое представление опухоли

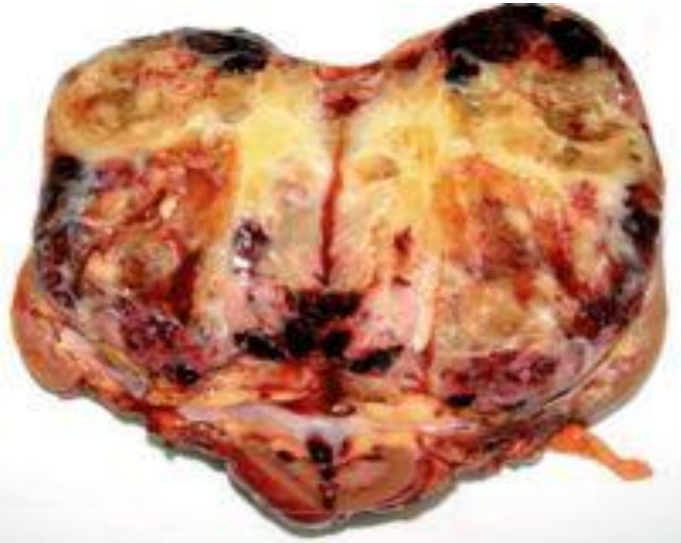


опухоль – это строма – это соединительная ткань, пронизанная несовершенными вновь образованными нервами и несовершенными сосудами, которые имеют эпителиальную выстилку, но не имеют мышечного слоя.

Это паренхима опухоли, а именно масса опухолевых клеток, которые отличаются от клеток материнской ткани (из которой они происходят) тем, что они никогда не созревают, и обладают неконтролируемой пролиферацией.



a



б



B

Исходная радиочувствительность опухоли

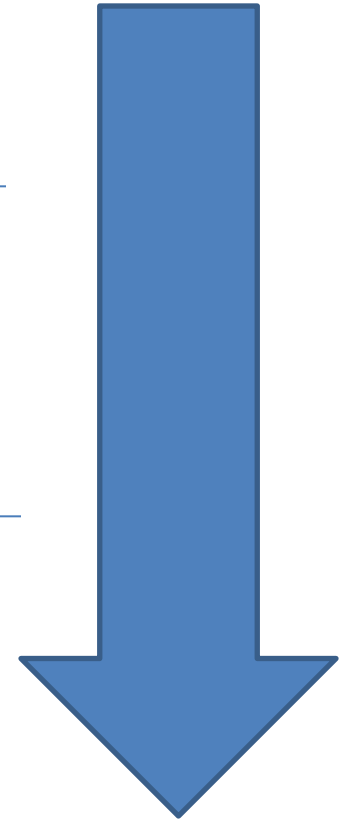
- **Радиочувствительные опухоли - они после облучения исчезают полностью без некроза окружающей соединительной ткани**
- **Радиорезистентные опухоли – не резорбируются при дозах, разрушающих соединительную ткань**

Примеры радиочувствительности опухолей к ионизирующему излучению

- Семинома
 - Лимфома
 - Лейома
 - Мелкоклеточный рак легкого
-

- Плоскоклеточный рак
 - Аденокарцинома
 - Переходноклеточный рак
-

- Гепатома
- Меланома
- Глиома, саркомы



Радиочувствительность опухоли зависит:

- от ее гистологического строения
 - дифференцировки опухолевых клеток
 - количества пролиферирующих клеток
 - длительности митотического цикла
 - кровоснабжения
 - насыщения кислородом
 - характера роста
 - размеров опухоли

Опухоль отнюдь не автономна

- ее радиочувствительность зависит также от особенностей организма, возраста больного, от его общего состояния, предшествующего лечения.
- **Радиотерапевтическим интервалом** называется разница в чувствительности опухолевых и здоровых тканей
- Чем больше радиотерапевтический интервал, тем легче добиться разрушения элементов опухоли при сохранении жизнеспособности окружающих тканей, то есть выполнить основную задачу лучевой терапии - уничтожение всех элементов опухоли.




К радиорезистентным опухолям относятся

- **Глиомы**
- **Нейрофибросаркомы**
- **остеогенные и хондросаркомы**
- **фибросаркомы**
- **аденокарциномы желудка**
- **гипернефромы**

Репарация

- Быстрорепарирующие опухоли
- Медленорепарирующие опухоли
- Скорость репарации разных тканей и разных опухолей неодинакова
- Эффективность репарации уменьшается при фракционировании дозы

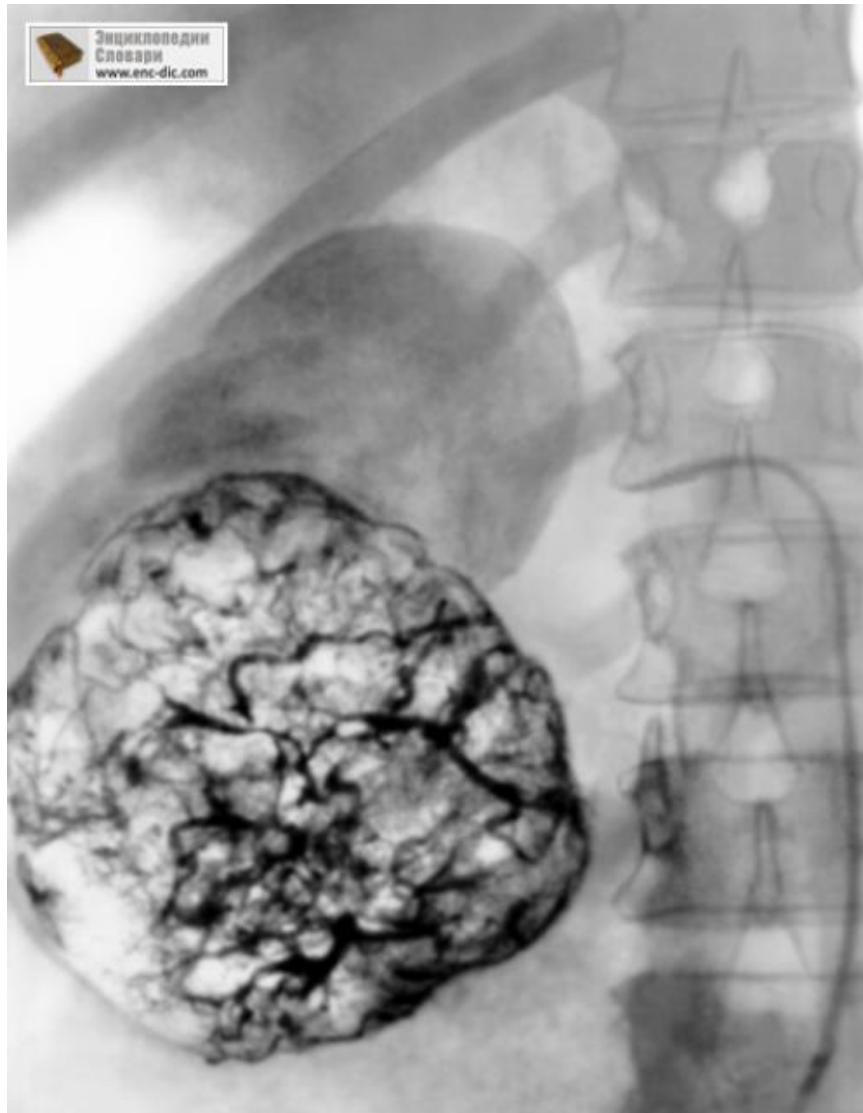
Репопуляция

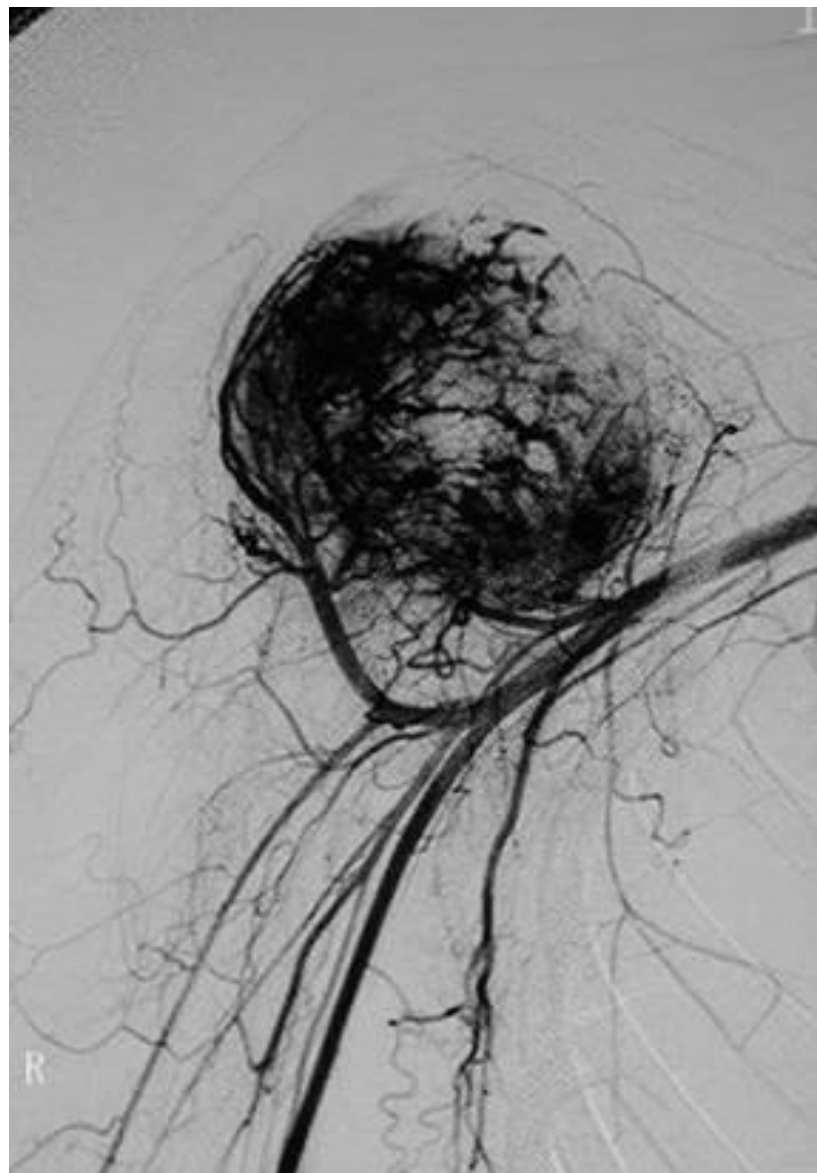
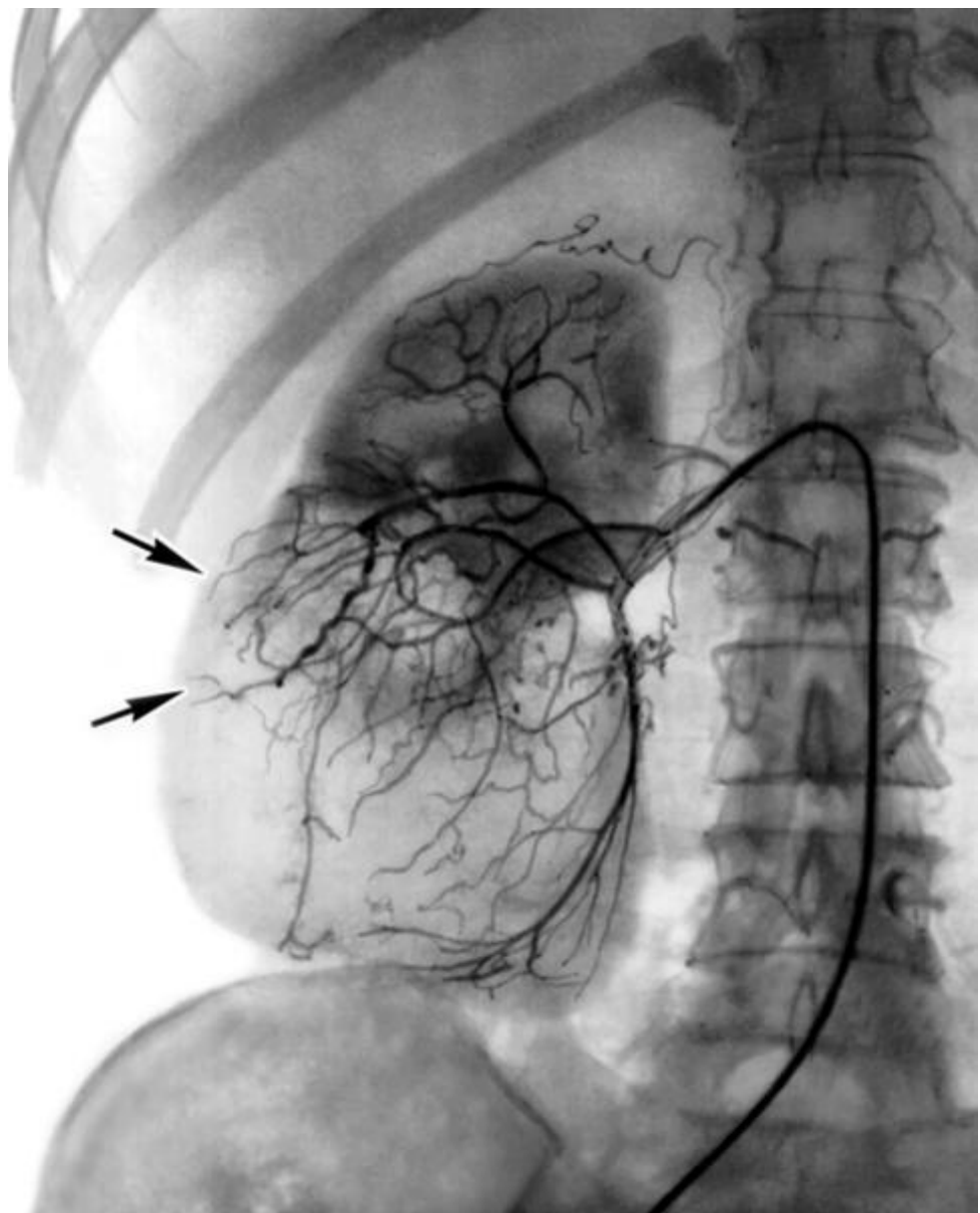
- Гибель клеток в результате ИИ 
- Процесс ускоренного размножения оставшихся клеток 
- Увеличение пролиферативного пула + сокращение клеточного цикла 
- восстановление первоначального объема опухоли

Реоксигенация

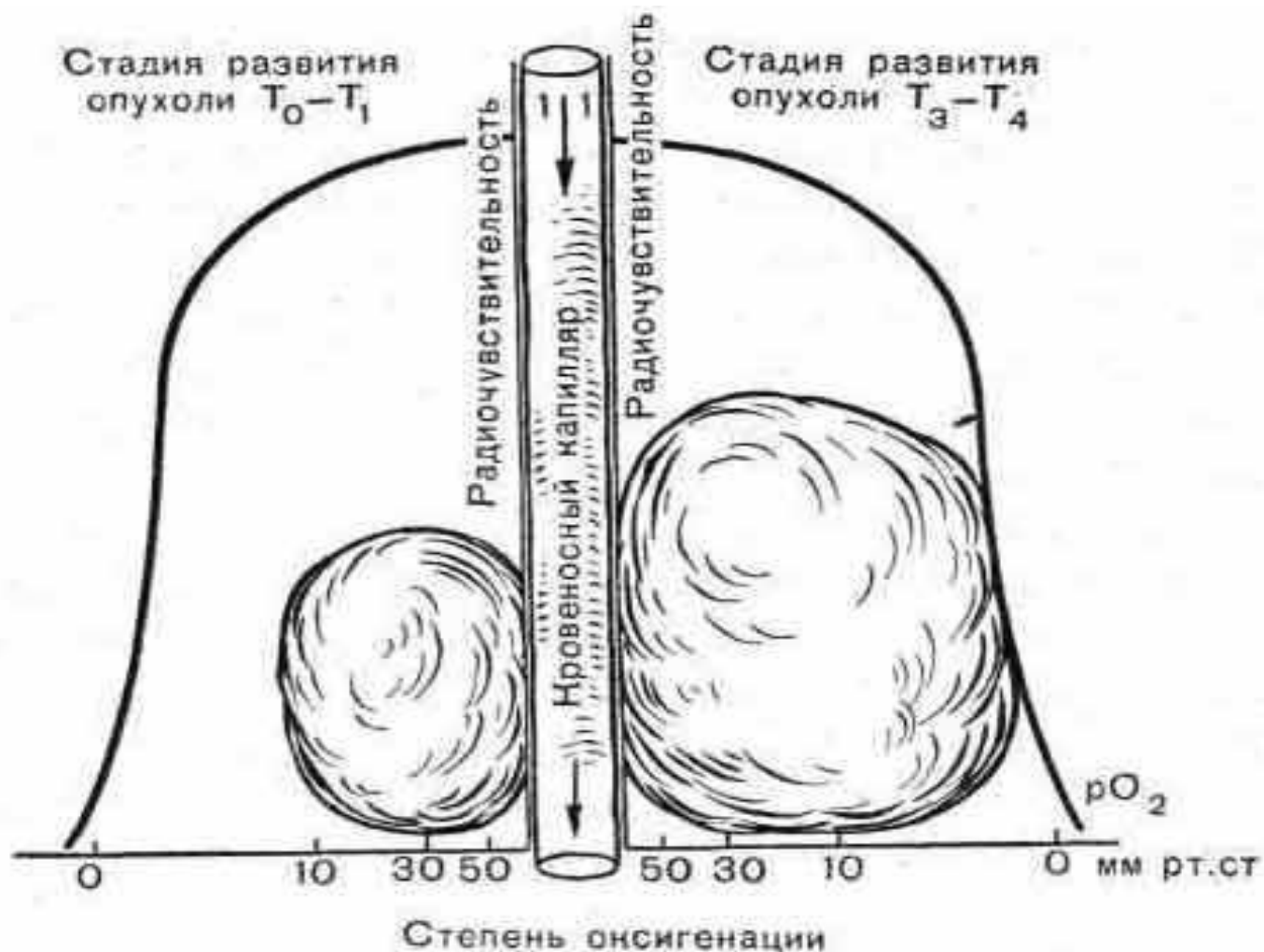
- – комплексный процесс, связанный с гибелью части опухолевой популяции и включающий такие факторы, как увеличение кровотока вследствие уменьшения давления ткани на вены и лимфатические протоки, повышение давления плазмы между капиллярами и возрастание плотности капиллярной сети.
- Кроме того, гибель оксигенированных клеток уменьшает потребление кислорода этой частью популяции, увеличивая поступление кислорода к гипоксическим клеткам, далеко отстоящим от сосудов.

В зоне расположения опухоли почти полностью отсутствуют сосуды. Селективная почечная ангиограмма рака нижнего полюса правой почки: видна патологически выраженная васкуляризация опухолевого узла.





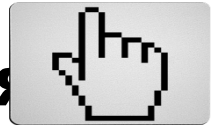
Кислородный эффект — явление, при котором уменьшение содержания кислорода в среде сопровождается ослаблением лучевого поражения, а увеличение содержания кислорода до определенного предела усиливает эффект облучения.



Степень оксигенации

- **T0 — T1 — ранние стадии развития первичной опухоли, когда рост ее стромы и питающих сосудов идет параллельно. Все опухолевые клетки в этот период хорошо снабжаются кровью и по концентрации кислорода в них (по оксигенации) мало отличаются от нормальной ткани. Такую опухоль можно рассматривать как хорошо оксигенированную, и клеточная радиочувствительность ее близка к максимальной.**
- **T3 — T4 — поздние стадии развития первичной опухоли, когда нарушается пропорциональность между увеличивающейся массой опухолевой ткани и питающей ее стромой. Ослабление кровоснабжения опухоли ведет к снижению ее оксигенации. Появляются участки опухоли, в которых напряжение кислорода близко к нулю**

- При облучении опухоли в применяемых в клинике дозах погибают главным образом клеточные группы с высокой концентрацией кислорода:
- **аноксические клетки** выживают, сохраняя способность к делению и служат источником продолженного роста опухоли.
- Для разрушения же аноксических клеток требуются дозы, которые далеко превосходят выносливость окружающих нормальных тканей. Если же аноксические клетки остаются, то они становятся причиной рецидива опухоли.



Реоксигенация

- **Изменение содержания кислорода перед облучением — один из способов модификации радиочувствительности**

Радиомодификация

- **Изменение радиочувствительности в живой системе с использованием как эндогенных, так и экзогенных факторов.**
- **Условно выделяют:**
 - **Физическая (физические факторы)**
 - **Химическая (химические реагенты)**
 - **Полирадиомодификация (комбинация двух методов)**

Физическая

радиомодификация

- гипербарическая оксигенация;
- искусственное повышение парциального давления кислорода в тканях с последующим облучением пациента;
- гипертермия (выделяют два вида – общая и локальная гипертермия)
- магнитные поля
- лазер
- воздействие световых волн видимого спектра
-

Химическая радиомодификация

- **электронакцепторные соединения** - метранидазол, мезанидазол и т.д. Основной путь введения этих препаратов – интратуморальный или паратуморальный, инфильтрируя окружающую клетчатку
- **гипергликемия** – искусственное повышение уровня глюкозы в крови
- **Химиотерапевтические агенты**

полирадиомодификация

- Результаты работ в МНИОИ им. П.А. Герцена
 1. облучение только в условиях гипербарической оксигенации (ГБО) повышают эффективность лечения в **1,87** раз.
 2. в сочетании с электронакцепторными соединениями (ЭАС) в **1,77** раз
 3. В условиях ГБО +ЭАС в **2,13** раза по сравнению с облучением без модификаторов

Механизмы взаимодействия ЛТ и ХТ

- **Химиопрепараты независимо от воздействия ИИ могут повреждать молекулы ДНК (например цисплатин)**
- **Ингибиторы процесса репарации поврежденной молекулы ДНК (цисплатин, 5-фторурацил и т.д.)**
- **Влияние на процесс реоксигенации (электронакцепторные соединения, либо митомицин С)**
- **Влияние на опухоли с ускоренной репопуляцией (гемзар)**
- **Клинический цикл (Н/р 5-фторурацил)**

Радиорезистентность

**... как преодолеть
радиорезистентность**

или

«Игры с фракционированием»...

Режимы фракционирования

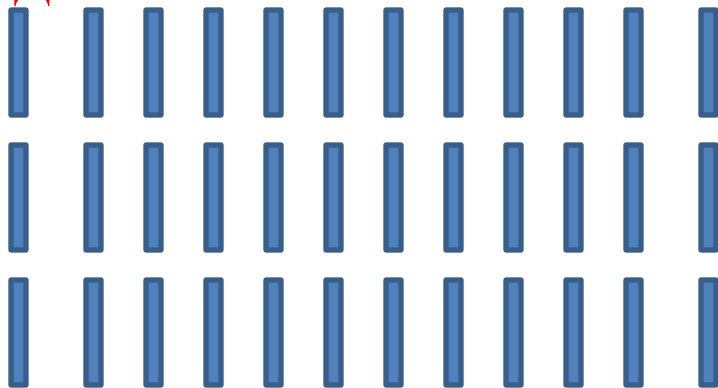
- Традиционное фракционирование –
2 Гр один раз в день 5 дней в неделю
- Ускоренная репопуляция?
Гипофракционирование!
- Выраженные способности к репарации?
Гиперфракционирование!!!
- Динамическое фракционирование

Режимы

фракционирования

- Ускоренное фракционирование – укороченное время лечения, доза за неделю больше **10 Гр**
- Непрерывное ускоренное гиперфракционирование (CHART)

**54 Гр – 3 x 1,5 Гр - интервал 8 часов (8; 16; 24 час),
12 дней**



Спасибо за внимание!

