

RADIOTERAPIA

Disciplina che utilizza radiazioni
ionizzanti per la cura dei tumori

RADIAZIONI
IONIZZANTI

Radiodiagnostica
Radioterapia
Medicina Nucleare

Radioprotezione

Radiobiologia

Radiopatologia



Radiazioni ionizzanti (RI)

Possiedono energia sufficiente (>33 eV) per provocare la ionizzazione della materia irradiata, mediante allontanamento di un elettrone orbitale.

- **Radiazioni corpuscolate:**
 - elettroni, protoni, neutroni, ioni
- **Radiazioni elettromagnetiche o fotoniche:**
 - raggi gamma e raggi x

Unità di misura delle RI

- Energia di una radiazione → ElettronVolt (eV)

1 eV = energia che acquista un elettrone sottoposto ad una differenza di potenziale di 1 Volt.

Le misure più usate sono KeV e MeV. Per le radiazioni fotoniche si utilizzano KV (kilovolt) e MV (megavolt)

- Dose assorbita → Grey (Gy)

Gy = energia ceduta alla materia per unità di massa

$$1 \text{ Gy} = 1 \text{ joule/Kg}$$

RADIOTERAPIA ONCOLOGICA

è una **disciplina altamente tecnologica** che richiede l'impiego di **dotazioni estremamente complesse e sofisticate** per

- **generare radiazioni ionizzanti**
- **somministrare alte dosi di radiazioni al volume bersaglio, risparmiando i tessuti sani**
- **localizzare il tumore**

E' comunque anche e soprattutto una **disciplina clinica:**

il radioterapista oncologo deve esattamente conoscere la storia naturale e le vie di diffusione delle neoplasie che tratta per poterle, se indicato, adeguatamente comprendere nel volume bersaglio.

La Radioterapia è anche e soprattutto una **disciplina clinica:**

Gestire il paziente:

terapie mediche concomitanti

prevenzione, diagnosi, gestione degli effetti collaterali



Conoscenze radiobiologiche

TECNOLOGIA

CLINICA

RADIOBIOLOGIA

RADIOTERAPIA

- Agisce localmente
- Utilizzata con intento curativo o sintomatico-palliativo
- Utilizzata anche per il trattamento di forme benigne

Utilizzata sia da sola che in associazione alle altre modalità terapeutiche (Chirurgia, Terapia sistemica)

Il trattamento del paziente oncologico è un **trattamento multidisciplinare** che vede coinvolti:

chirurgo

radioterapista oncologo

oncologo medico

E' inoltre fondamentale il contributo di altri specialisti (**radiologo, medico nucleare, anatomo-patologo, fisioterapista, psiconcologo**).

Lo scopo della Radioterapia è quello di somministrare una dose precisamente misurata di radiazioni ad un volume tumorale definito, con un minimo danno ai tessuti sani circostanti per ottenere:

Eradicazione del tumore

Miglioramento dei sintomi

Miglioramento della qualità di vita

Prolungamento della sopravvivenza.

ottenere la migliore distribuzione di dose nel volume bersaglio, risparmiando quanto più possibile i tessuti sani



Rischio di danno ai tessuti sani fattore dose limitante

Nel momento in cui viene proposto di somministrare un trattamento radiante ad un paziente bisogna chiedersi:

- Qual è l'indicazione alla RT?
- Qual è lo scopo del trattamento radiante?
- Qual è il volume da irradiare?
- Qual è la tecnica da impiegare?
- Qual è la dose da somministrare?

RADIOBIOLOGIA

Disciplina che studia la sequenza di eventi successivi all'assorbimento delle radiazioni ionizzanti

I diversi tessuti sani e neoplastici rispondono in maniera diversa alle radiazioni

Esistono 2 diversi tipi di tessuti sani:

tessuti early responders

tessuti late responders

I tessuti early responders sono quelli ad elevata attività replicativa, quali la cute, le mucose, l'epitelio intestinale, il midollo osseo

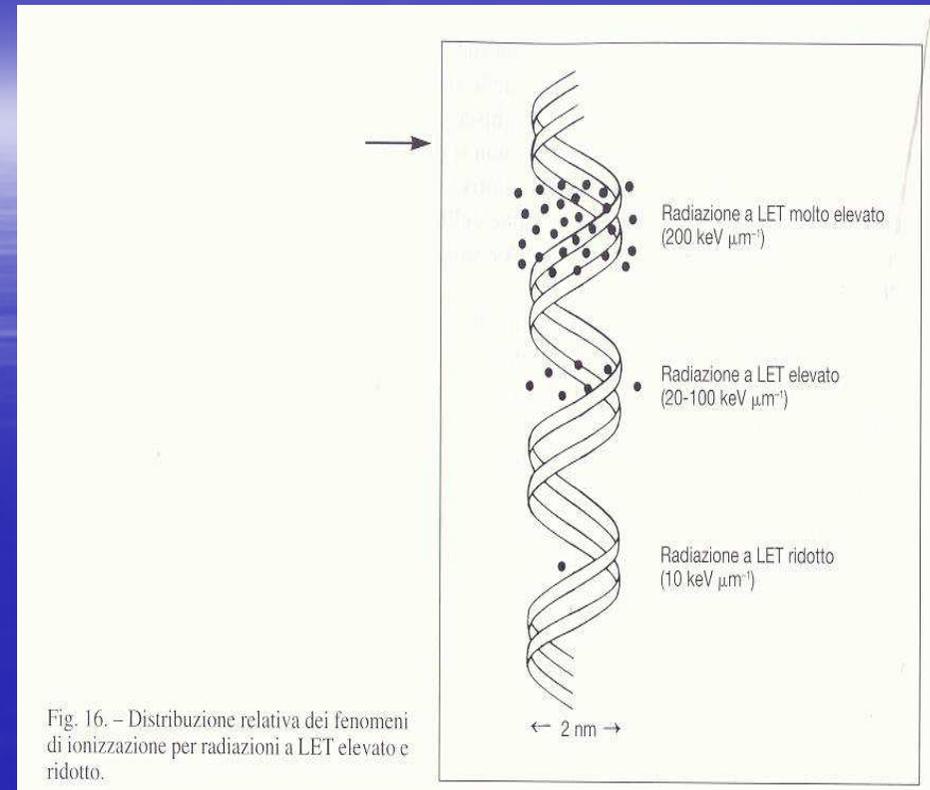
I tessuti late responders sono quelli a bassa attività replicativa, proliferativa, quali il midollo spinale

La maggior parte dei tessuti neoplastici è equiparabile ai tessuti normali early responders.

CURVE DI SOPRAVVIVENZA CELLULARE

Descrivono la relazione tra dose di radiazione e proporzione di cellule sopravvivenenti

I vari tipi di radiazioni, pur producendo effetti analoghi sulla materia vivente, differiscono per efficacia in quanto **l'effetto radiobiologico** non **dipende** soltanto **dalla dose assorbita**, ma anche **dalla microdistribuzione spaziale dei processi di ionizzazione** lungo il percorso delle particelle ionizzanti primarie e secondarie



LET = Trasferimento Lineare di Energia

Indica l'E trasferita per unità di lunghezza del tragitto del fascio di radiazioni nel materiale assorbito.

L'Unità usata è il KeV/micron

Trasferimento lineare di energia (LET)

Il LET dipende dal tipo di radiazione. Distinguiamo:

radiazioni a basso LET (fotoni, elettroni)

radiazioni ad alto LET (protoni, neutroni, ioni)

le radiazioni a basso LET hanno un potere di penetrazione nei tessuti maggiore, poiché gli elettroni secondari prodotti depositano la loro energia in ampie distanze nel tessuto.

Le radiazioni a alto LET hanno una maggiore massa rispetto agli elettroni e quindi depositano la loro energia a più brevi distanze



la probabilità di colpire il “bersaglio biologico” (cellula) è maggiore per le radiazioni ad alto LET.

Trasferimento lineare di energia (LET)

- Dosi uguali di radiazioni a differente LET non determinano la stessa risposta biologica.
- L'EFFICACIA BIOLOGICA RELATIVA delle radiazioni si riferisce alla capacità che radiazioni a differente LET hanno di produrre lo stesso effetto biologico

Efficacia biologica relativa (EBR)

Esprime l'entità dell'effetto biologico di un tipo di radiazione a parità di dose fisica. E' in funzione diretta col LET .

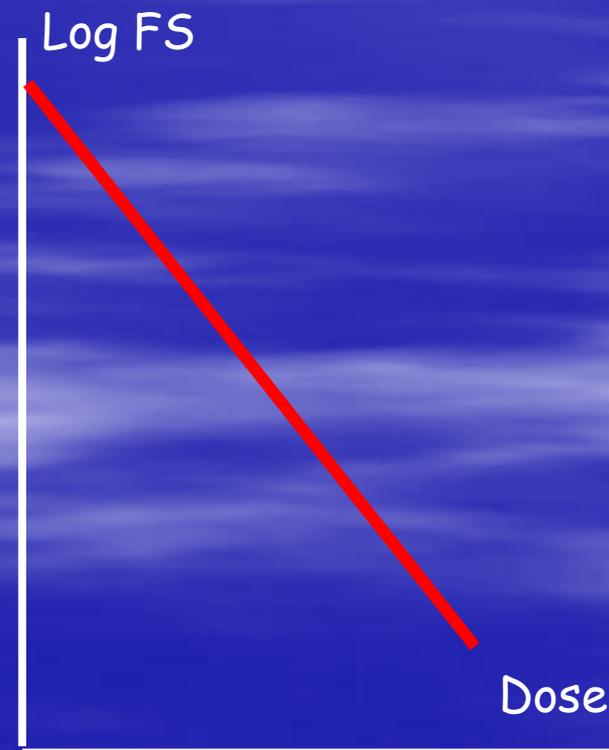
La EBR delle radiazioni a basso LET è posta uguale ad 1. Per le altre è il rapporto fra la dose di radiazioni standard che ottiene lo stesso effetto biologico e la dose erogata con la radiazione in esame.

Per le radiazioni ad alto LET la EBR è maggiore: circa 3 per i neutroni, oltre 8 per le particelle alfa.

Effetti su popolazioni cellulari

Dopo una dose unica di RI il numero delle cellule vive (frazione sopravvivente) si riduce con il crescere della dose. L'espressione grafica di questo fenomeno è la **curva di sopravvivenza cellulare**.

- Quando si irradiano cellule eucariotiche con RI ad alto LET o cellule procariotiche ogni incremento di dose uccide una frazione costante di cellule; si ha una **curva esponenziale semplice**, con andamento negativo; su scala semilogaritmica è una retta.



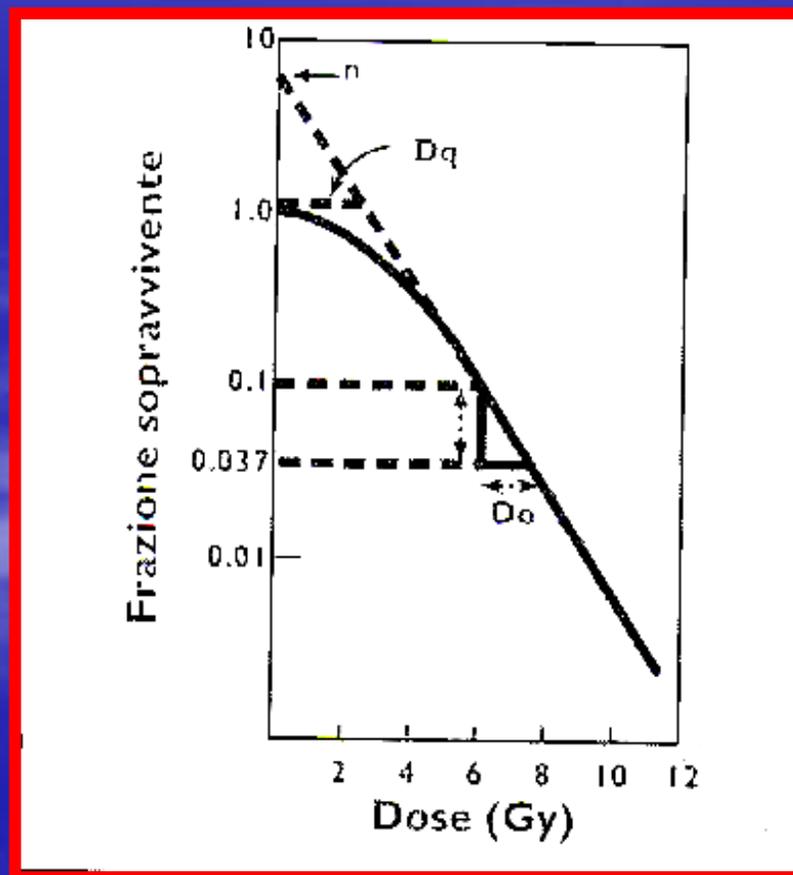
- Per radiazioni a basso LET, a bassa densità di ionizzazione, come i raggi x e γ , l'andamento delle curve di sopravvivenza può essere spiegato secondo 2 modelli:

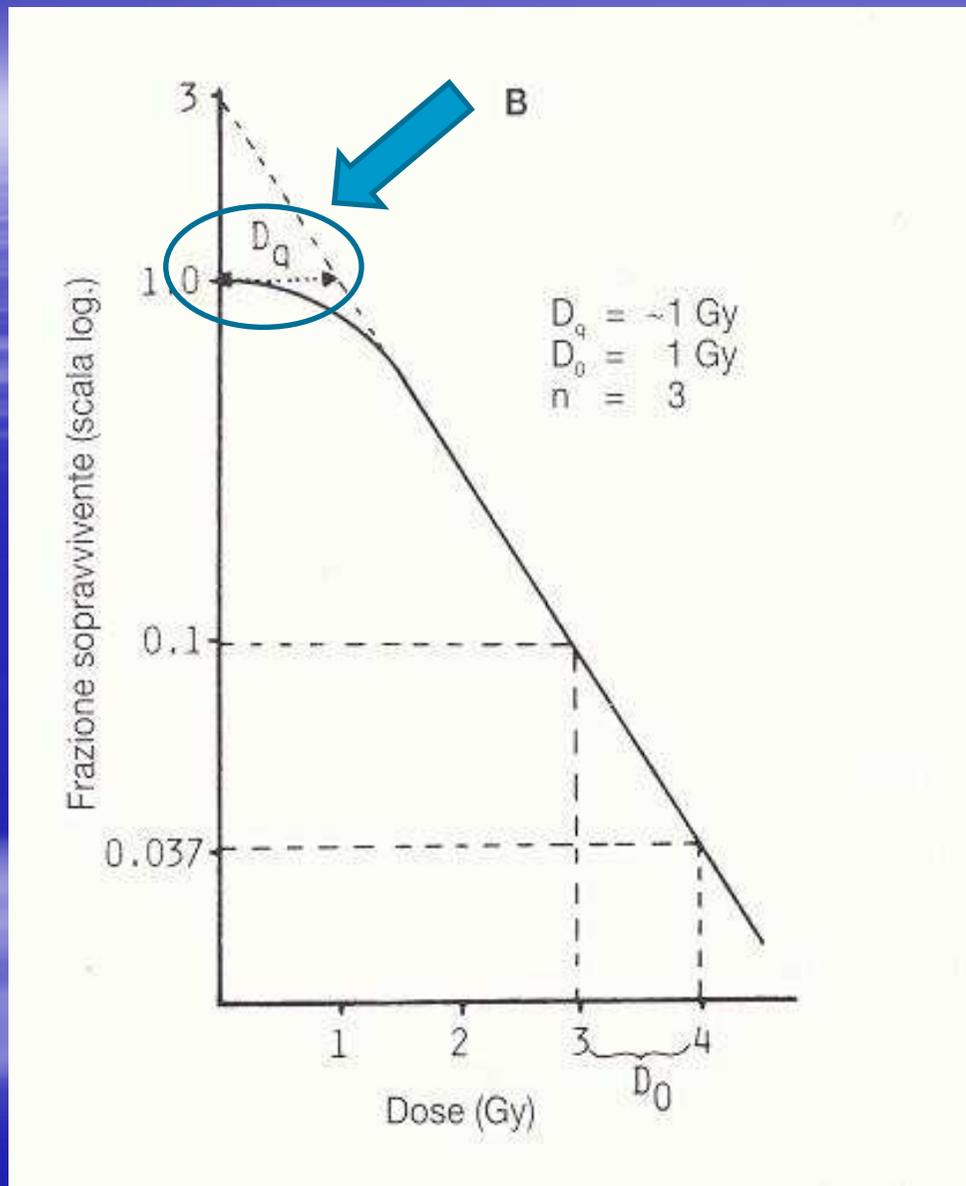
modello multitarget

modello lineare quadratico

Quando si irradiano cellule eucariotiche con RI a basso LET la mortalità cellulare è espressa da una curva esponenziale con spalla; il tratto iniziale iniziale presenta una curvatura caratteristica (la “spalla”) con minore pendenza, seguita da una parte rettilinea, esponenziale.

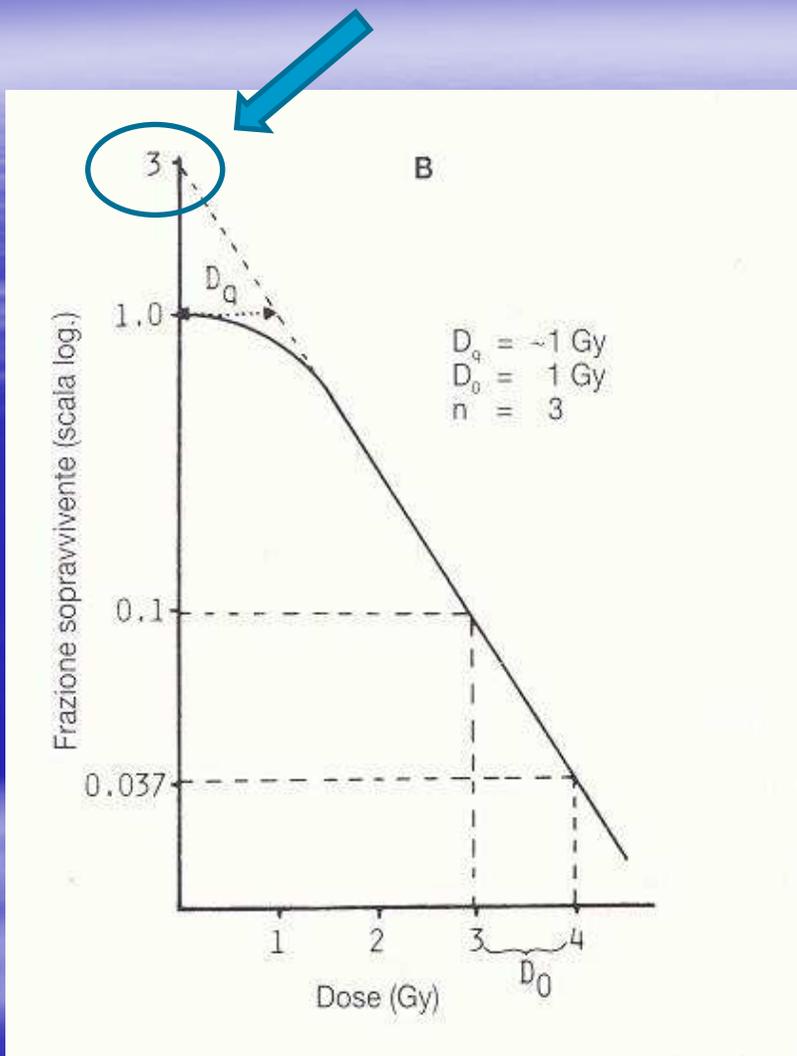
- In questa condizione si ha mortalità prevalente da “colpi multipli”; la spalla rappresenta una minor mortalità per le basse dosi (necessità di somma un numero adeguato di danni sub-letali).
- L’entità della spalla è inoltre correlata con la capacità di riparazione del danno sub-letale.





- L'ampiezza della spalla è indicata dal parametro D_q (dose quasi soglia), (*intersezione fra il prolungamento della parte esponenziale, rettilinea della curva e la linea orizzontale passante per il 100% della sopravvivenza*)

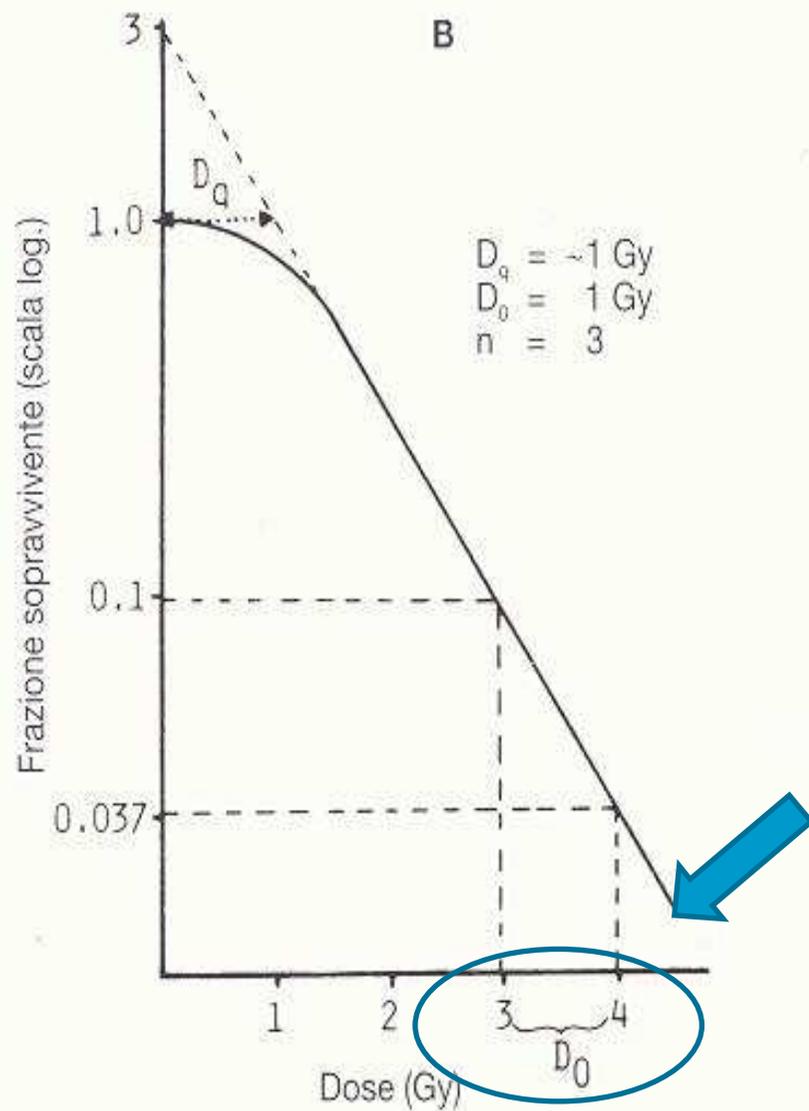
- Per dose soglia si intende la dose al di sotto della quale non c'è effetto. Poiché non esistono dosi di radiazioni che non possano determinare alcun effetto, in realtà *una dose soglia non esiste*. Per questo D_q è indicata con il nome di dose quasi soglia.



Il numero di estrapolazione n si ottiene estrapolando il tratto rettilineo della curva sull'asse di sopravvivenza:

- n è grande (10,12) quando la spalla è larga
- n è piccolo (1,5-3) quando la spalla è stretta.

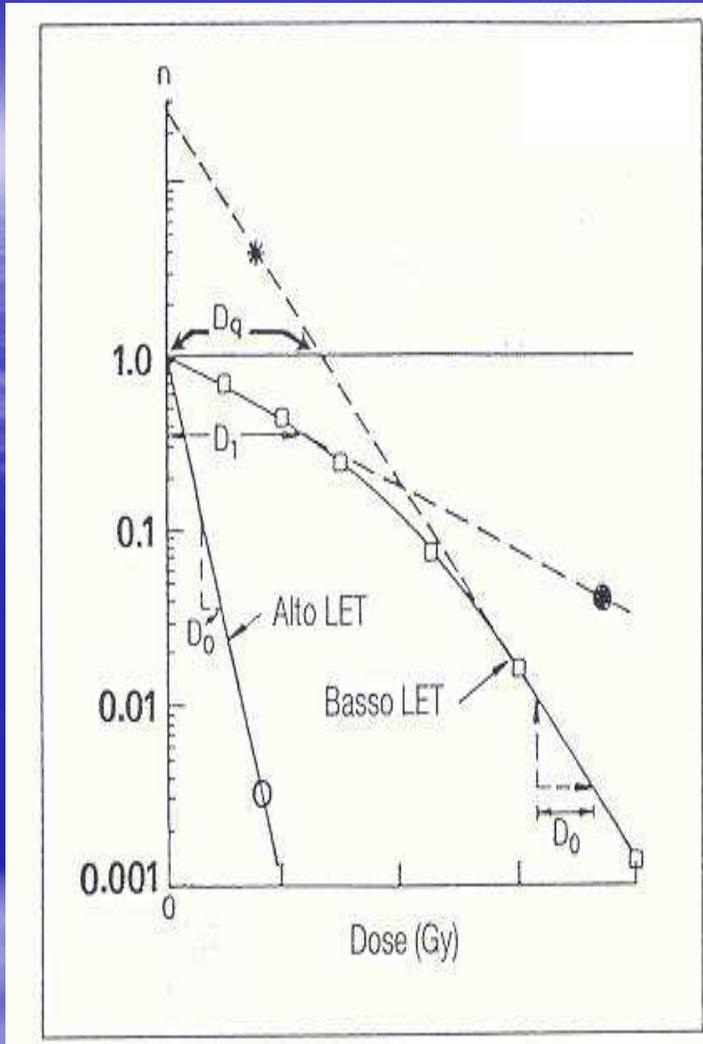
n è correlato con la capacità della cellula di accumulare e riparare il danno subletale e rappresenta il n° di bersagli da colpire



La pendenza della parte rettilinea della curva è determinata dalla D_0 .

D_0 è una costante che indica l'incremento di dose capace di ridurre la sopravvivenza cellulare di un fattore $1/e$, pari a 0.37. Questa è anche indicata come **dose letale media**.

D_0 esprime l'incremento di dose che **riduce la popolazione esistente al 37% del suo valore iniziale nel tratto rettilineo** della curva di sopravvivenza.



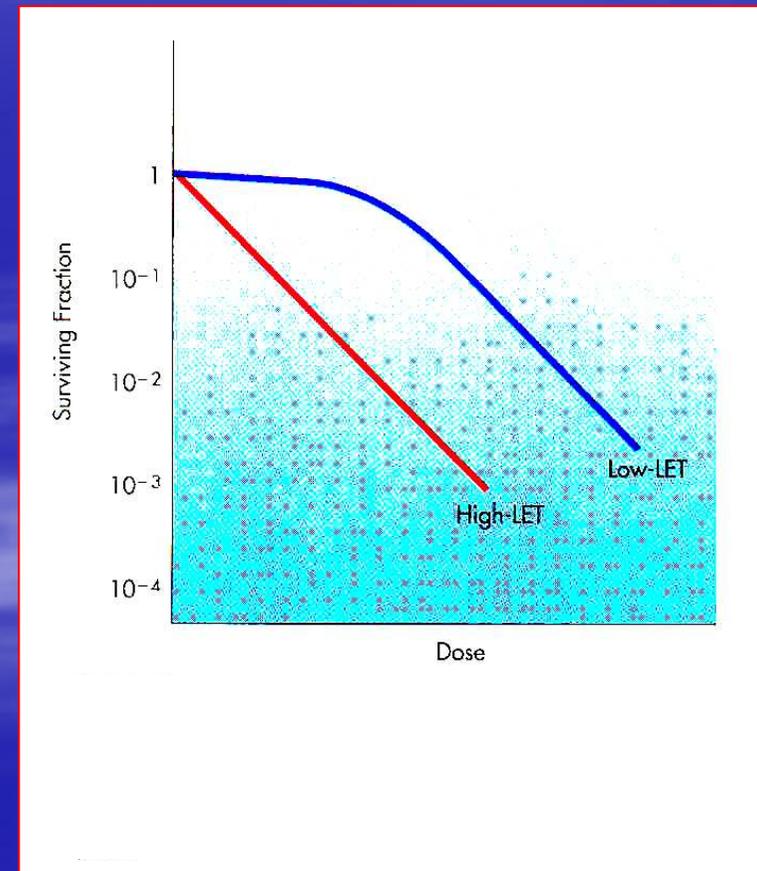
- Curvatura nella zona corrispondente alle dosi più basse (**spalla**): indica una minore efficienza di effetti letali a basse dosi e rappresenta **l'accumulo del danno sub-letale riparabile** (funzione della dose somministrata e del tipo di tessuto)
- Linea retta del grafico o **“pendenza esponenziale”**: indica una progressiva **riduzione della capacità riparativa** cellulare e successivo danno cellulare

Per ogni frazione di radiazioni viene distrutta la stessa proporzione di cellule secondo un **andamento esponenziale**

FATTORI CHE INFLUENZANO LA SOPRAVVIVENZA CELLULARE

1. Qualità delle radiazioni

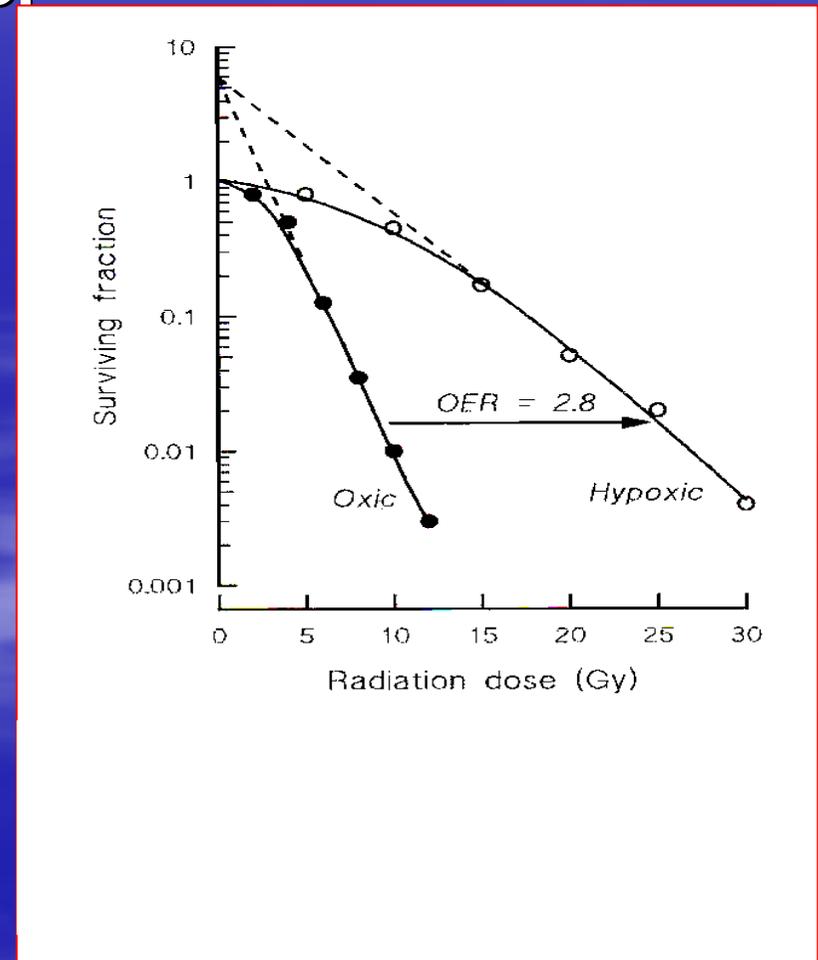
- L'effetto biologico delle radiazioni è in funzione del loro LET
- Le radiazioni ad alto LET hanno elevata densità di ionizzazione ed è prevalente il danno diretto non riparabile. La spalla della curva di sopravvivenza è ridotta o abolita ed il tratto rettilineo spesso più ripido.



2. Tensione di ossigeno

Le cellule trattate con radiazioni a basso LET in presenza di aria sono 3 volte più sensibili di quelle irradiate in assenza di ossigeno.

- Nelle cellule ipossiche la mortalità cellulare aumenta con la tensione di ossigeno, per poi stabilizzarsi in presenza di una normale pO₂.
- In carenza di ossigeno la radiolisi dell'acqua produce meno radicali liberi.
- Per le RI ad alto LET la influenza della pO₂ è minima.



3. Radiosensibilità intrinseca

Esiste una significativa variabilità di mortalità da RI alla medesima dose fisica fra i vari tipi cellule sane eucariotiche

Le cause principali di questa variabilità sono:

- diversa capacità di recupero del danno riparabile
- diversa suscettibilità alla morte per apoptosi

Diversi tipi di tumore presentano livelli diversi di radiosensibilità:

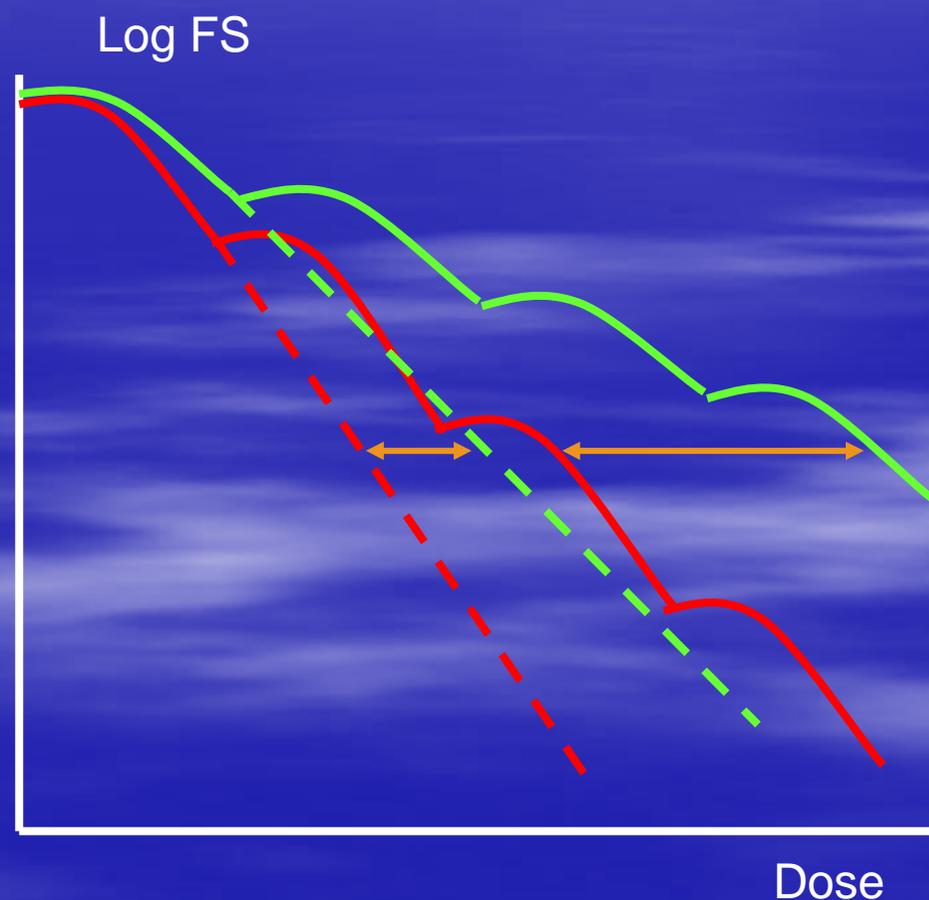
- > linfomi, mielomi, seminomi, neuroblastomi
- = carcinomi (squamosi, adenocarcinomi)
- < sarcomi, melanomi, glioblastomi

4. Frazionamento della dose

Il frazionamento della dose, a parità di dose fisica, riduce l'effetto biologico della RT.

Nelle curve si ha la ricomparsa della spalla, la cui entità è in funzione del tempo fra le due frazioni. Si riduce la pendenza complessiva della curva.

- Il frazionamento aumenta le differenze di mortalità fra popolazioni con diversa radiosensibilità intrinseca.



Le curve di sopravvivenza secondo il modello **multitarget** si sono dimostrate molto utili nel descrivere la relazione dose-risposta per linee cellulari di mammifero *ad alte dosi, al di fuori di quelle corrispondenti alla spalla.*

Purtroppo, non descrivono con precisione la relazione dose-risposta per dosi basse, quali quelle impiegate nella pratica clinica.

MODELLO LINEARE QUADRATICO

- E' il secondo modello utilizzato per descrivere l'andamento delle curve di sopravvivenza cellulare ed è quello che viene attualmente considerato di scelta.
- In questo modello la frazione di cellule sopravvivenenti è rappresentata da

$$S = e^{-\alpha D - \beta D^2}$$

D è la dose

α e β sono 2 costanti:

α rappresenta il \log_e delle cellule uccise per Gy,

β il \log_e delle cellule uccise per Gy^2

Relazioni di isoeffetto: Modello lineare quadratico

Alfa = costante di proporzionalità che lega la letalità cellulare al danno per colpo singolo, in modo lineare, proporzionale alla dose somministrata

Beta = costante di proporzionalità che lega la letalità cellulare al danno per somma di sub-letali, in modo quadratico

α/β = dose in Gy in cui si osserva ugual letalità per danno singolo e per somma di subletali. E' caratteristico per ogni popolazione cellulare

Alle dosi comunemente impiegate in clinica predomina la morte cellulare dovuta al meccanismo proporzionale alla dose, lineare.

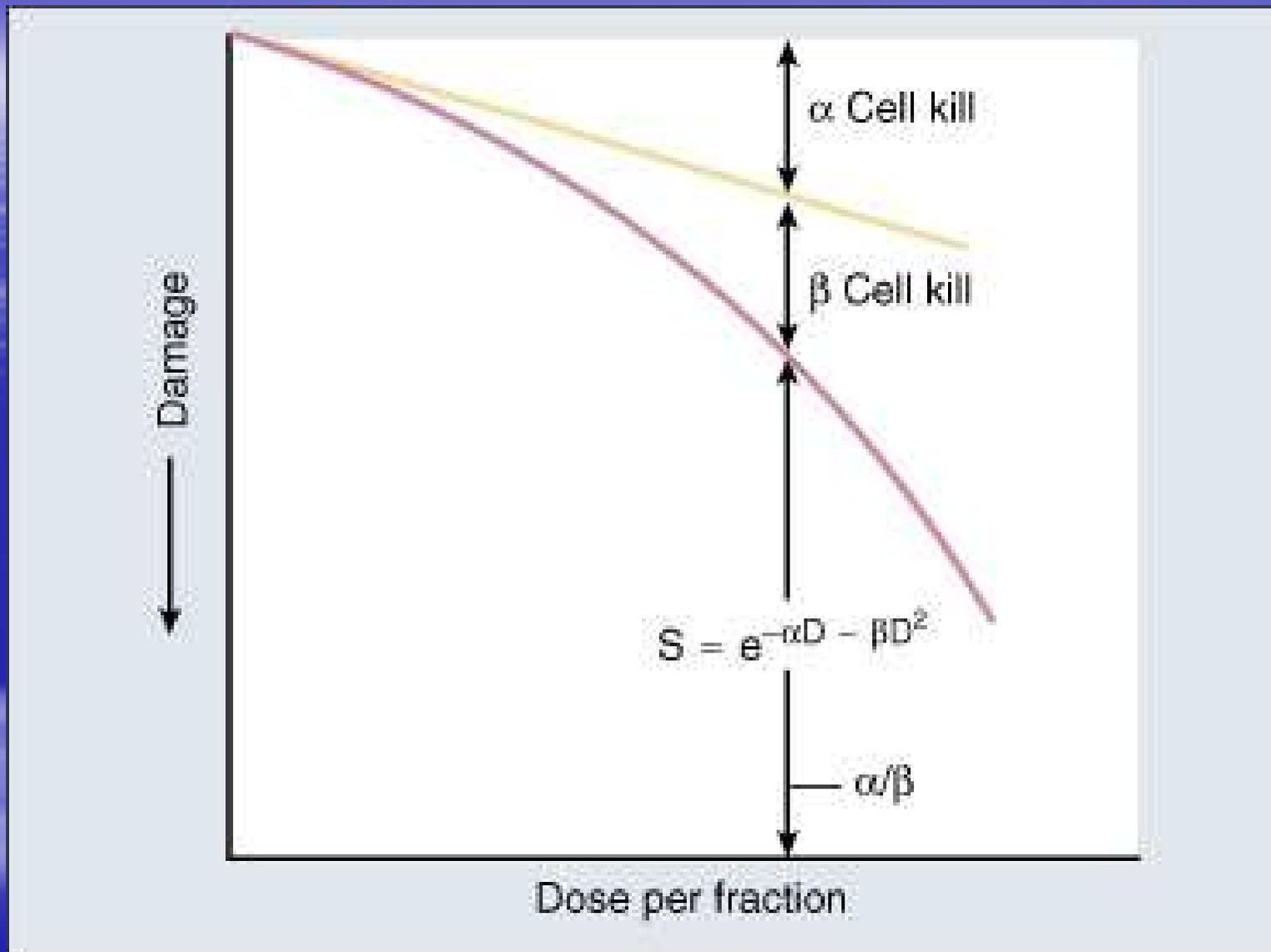
Il contributo lineare e quadratico alla morte cellulare sono uguali alla dose che corrisponde al rapporto α/β

$$\alpha D = \beta D^2$$

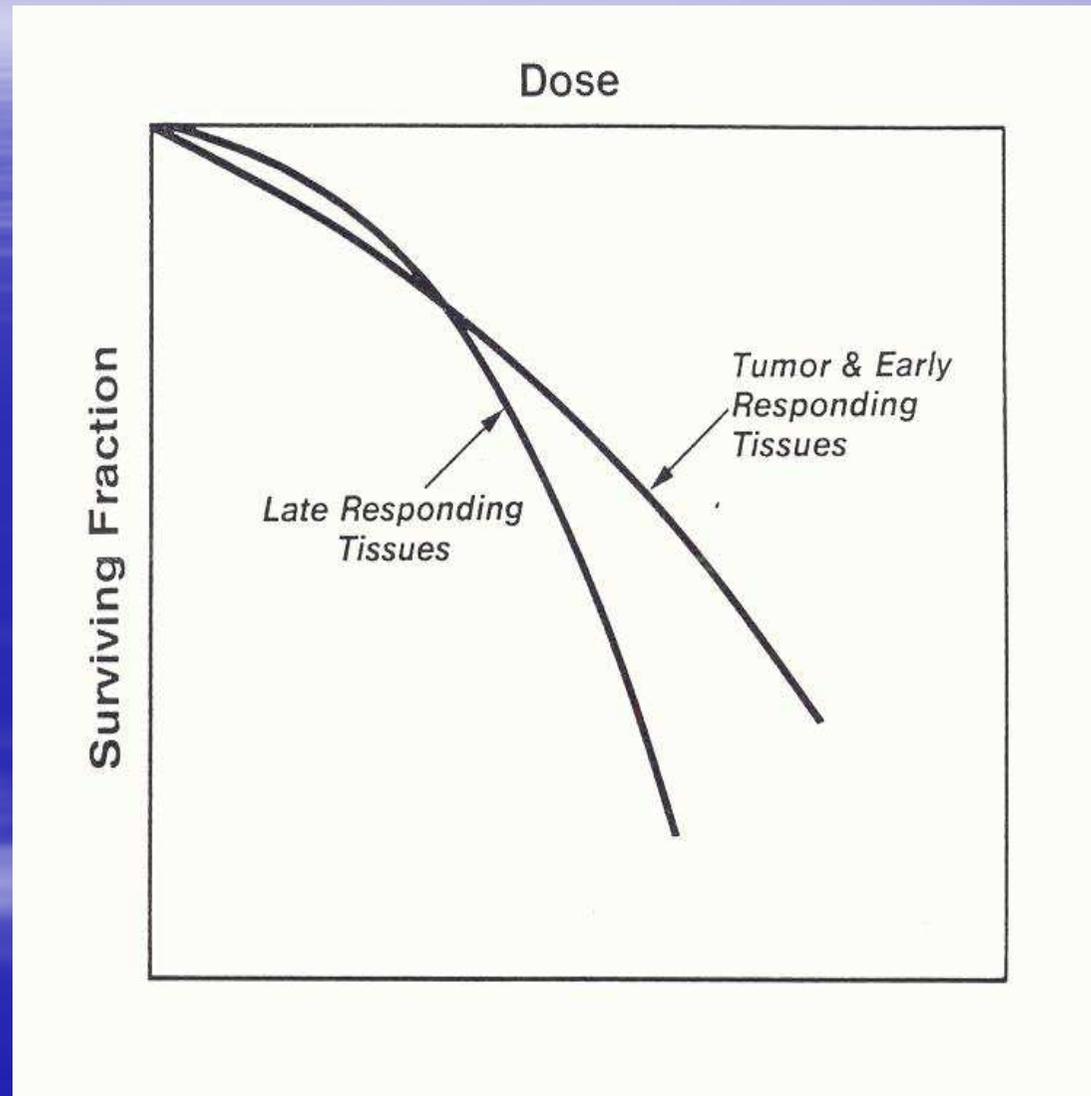


$$D = \alpha/\beta$$

La dose alla quale il log di uccisione cellulare dovuto alle due componenti, lineare e quadratica, è uguale, è indicata dal rapporto α/β .



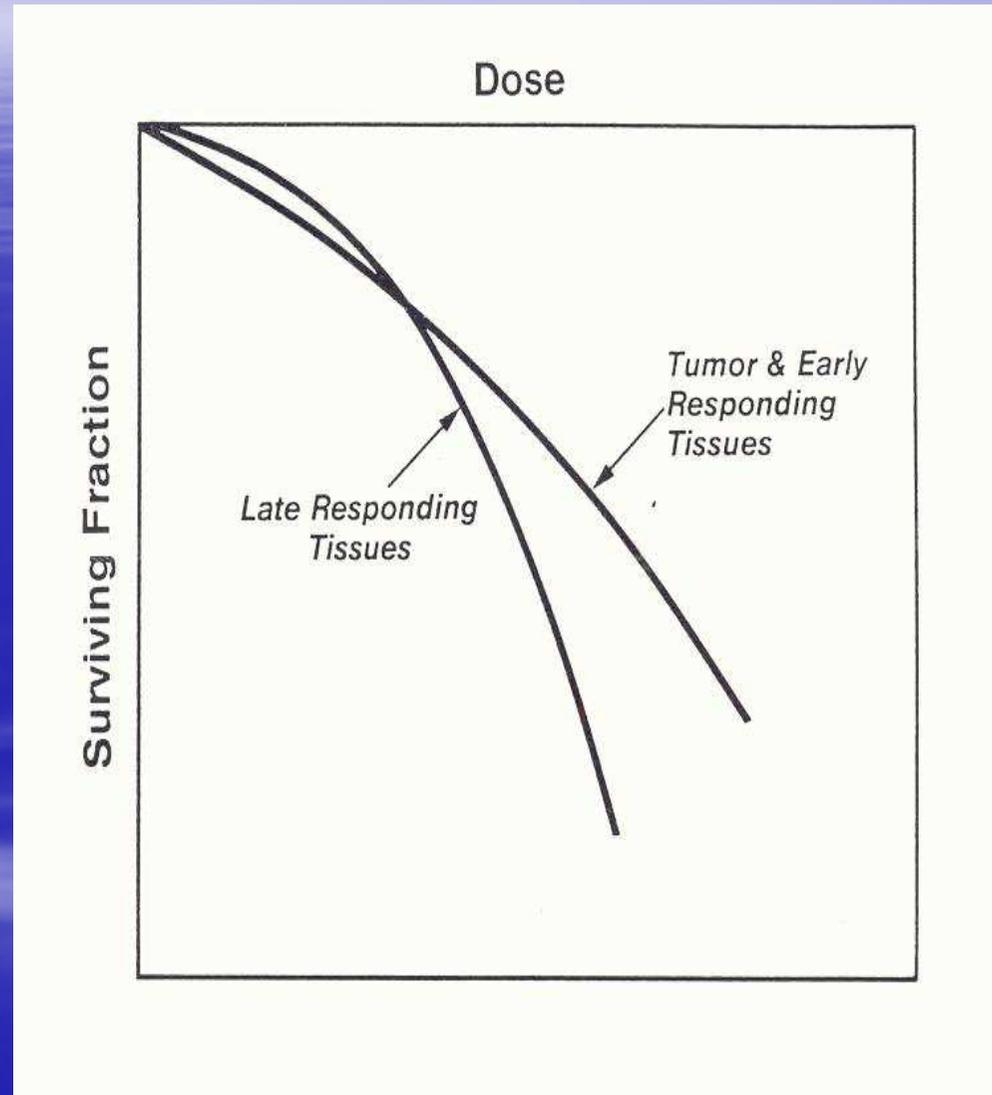
Le due componenti (α e β) coesistono, anche se con diverso peso relativo



- Il punto in cui la curva flette è diverso per i tessuti *late* and *acute responders*, e dipende dal loro rapporto α/β :

- per i tessuti *acute responding* il rapporto α/β è pari a circa 10 Gy; le curve dose-risposta **si flettono solo a dosi elevate.**

- per i tessuti *late responding* il rapporto α/β è compreso tra 2 e 4 Gy; le curve dose-risposta si flettono fin dall'inizio.



- Un valore elevato del rapporto alfa/beta (per un alfa elevato) è caratteristico di popolazioni cellulari con elevato turn-over cellulare, "early responding", in cui è relativamente importante la mortalità per danno letale singolo:

- mucosa digunale; cellule spermatiche

α/β 13

- epitelio cutaneo

α/β 10

- midollo emopoietico

α/β 9

- mucosa colica

α/β 7

- **Un valore basso del rapporto alfa/beta** (per un beta elevato) è tipico di popolazioni cellulari a scarso turn-over cellulare, “late responding”, in cui prevale nettamente la letalità per somma di danni subletali:

- midollo spinale	α/β 1.6 - 5
- connettivo e cartilagine	α/β 1- 4.9
- osso	α/β 1.8 - 2.5
- polmone	α/β 1.6 - 4.5

- Il valore del **rapporto alfa/beta dei tumori** è molto variabile, ed in genere elevato (da 6 a 25)

Ne consegue che, a parità di dose totale, diverse modalità di frazionamento della dose possono provocare un differenziale di effetto clinico nei vari tessuti:

- **dosi frazione elevate** provocano maggiori effetti nei tessuti con basso rapporto alfa/beta (a risposta tardiva)
- **l'iperfrazionamento della dose** comporta un parziale risparmio nei tessuti "late responding" a parità di effetto sui tessuti "early responding".

FRAZIONAMENTO DELLA DOSE

I principali fenomeni radiobiologici che si verificano con il frazionamento della dose (4 R della radiobiologia) sono :

1. Riparazione
2. Ripopolamento
3. Ridistribuzione
4. Riossigenazione

1. Riparazione dei danni molecolari

La ricomparsa della spalla con trattamento frazionato dipende dall'esistenza di danni del DNA riparabili (sub-letali e potenzialmente letali)

- La capacità di recupero del danno sub-letale è in funzione del tipo cellulare ed influenza l'ampiezza della spalla; nei tessuti sani è molto variabile (emivita 1-3 ore)
- La capacità di recupero del danno sub-letale è variabile anche nei tumori, ma in genere è minore rispetto ai tessuti sani di origine
- La riparazione del danno potenzialmente letale avviene in tempi analoghi; la sua importanza è condizionata dalla cinetica proliferativa dei tessuti

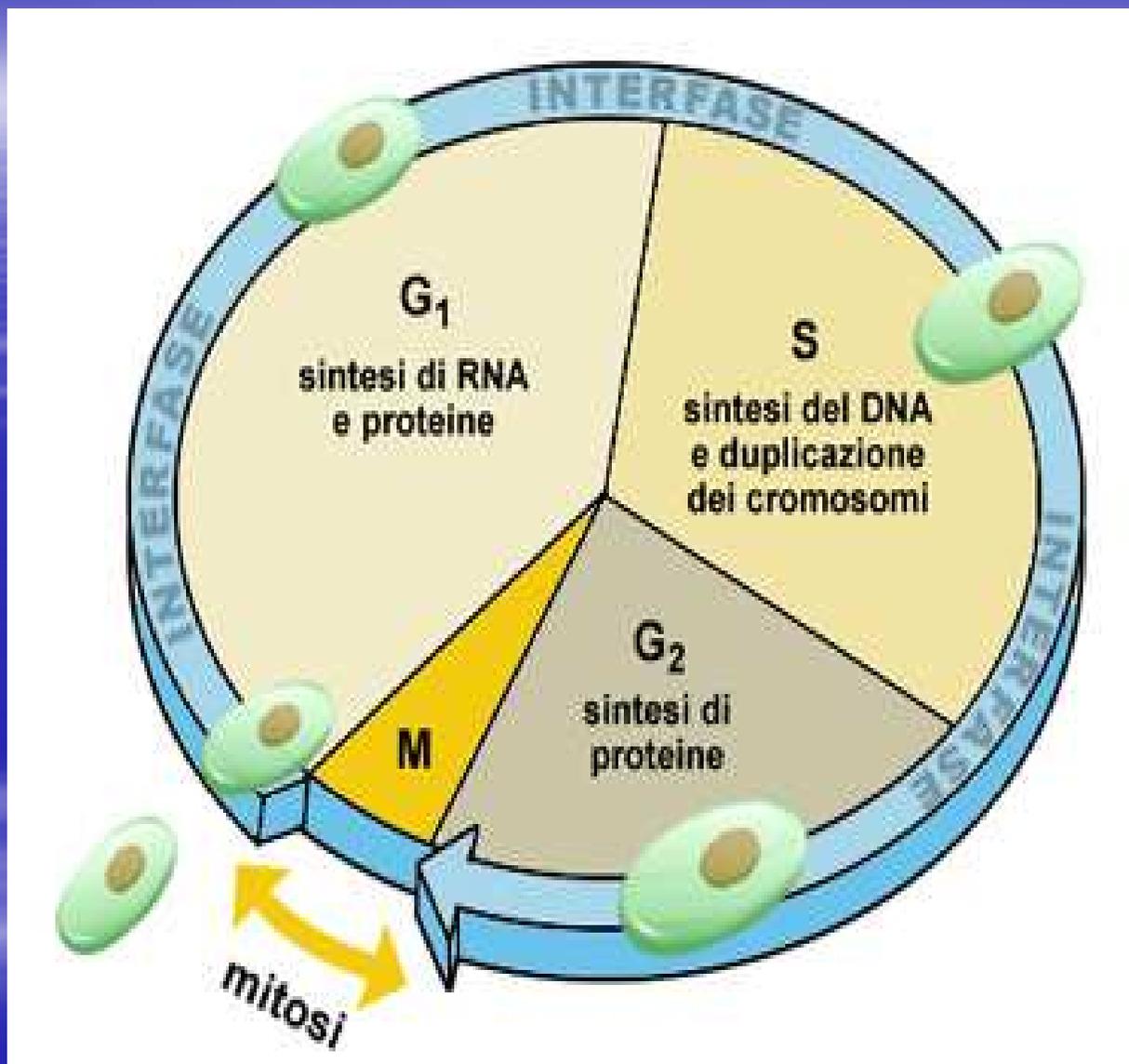
2. Ripopolamento cellulare

- Una popolazione cellulare irradiata può rispondere al danno radioindotto aumentando la proliferazione cellulare.
- Il ripopolamento è evidente nei tessuti sani a rapida cinetica e riduce l'entità del danno, è scarso nei tessuti a lenta proliferazione.
- Nei tumori ad elevata cinetica proliferativa può ridurre l'efficacia del trattamento.
- Il ripopolamento tumorale è più evidente verso la fine del trattamento radiante frazionato; quindi un eccessivo protrarsi del trattamento o l'esistenza di interruzioni possono ridurre l'efficacia della terapia.

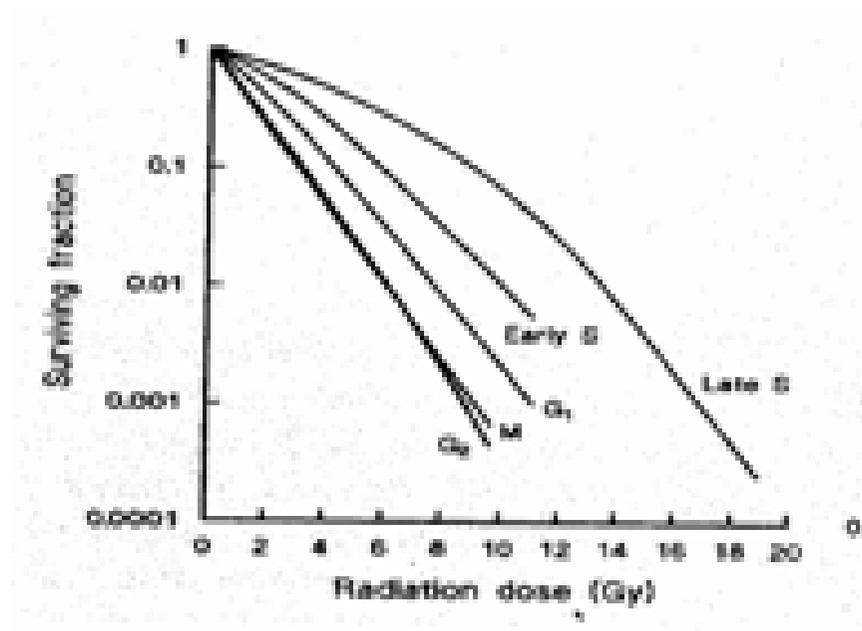
3. Ridistribuzione

- La sensibilità delle cellule al danno da RT varia col ciclo cellulare: è massima in G2 e M, intermedia in G1 e minima in fase S.
- Questo provoca una parziale sincronizzazione, che può aumentare l'effetto delle successive frazioni di dose sulle cellule in rapida cinetica
- Si può inoltre avere un reclutamento delle cellule in G0 verso fasi del ciclo più sensibili.

IL CICLO CELLULARE



Le fasi G₂ ed M sono le più sensibili all'effetto delle radiazioni



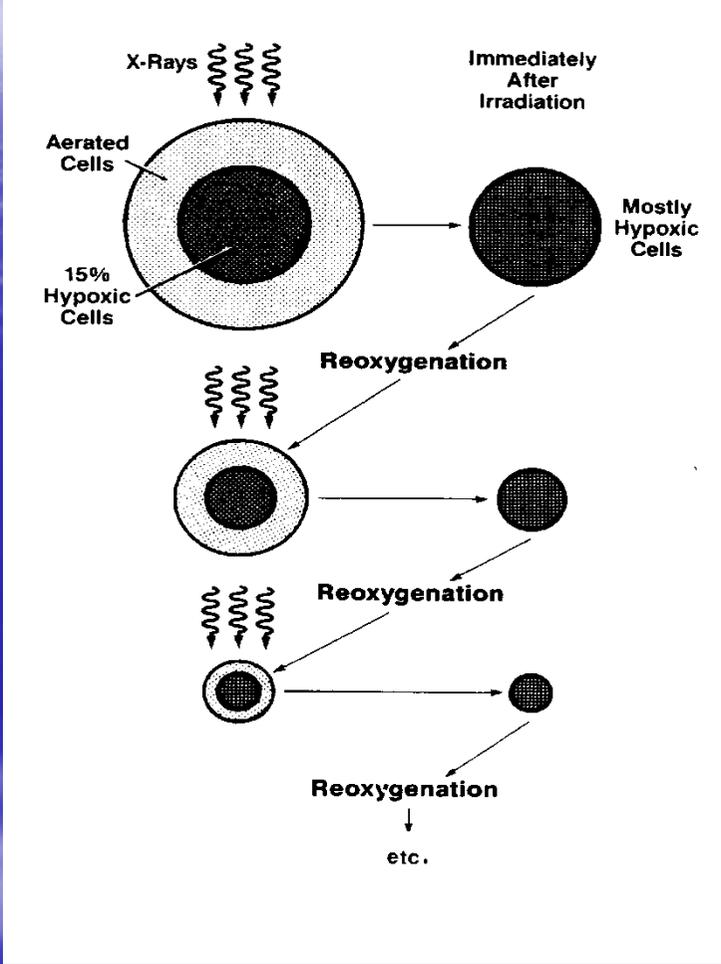
4. Riossigenazione

- Nei tumori la percentuale di cellule ipossiche è elevata (10 - 20%); è dovuta all'eccessiva distanza dai vasi sanguigni o da alterazioni del flusso ematico.
- Il frazionamento della dose tende a ridurre l'ipossia nel tumore, riducendo la popolazione sopravvivente (e quindi la massa tumorale) e migliorando il flusso ematico, con conseguente aumento della radiosensibilità delle cellule tumorali.

La prima componente della riossigenazione, che è completa in alcune ore, è dovuta alla **riossigenazione di cellule acutamente ipossiche**. Queste cellule sono ipossiche al momento dell'irradiazione perché si trovano in un'area vicino ad un vaso ematico temporaneamente occluso e si riossigenano rapidamente quando il vaso si riapre.

La morte di cellule tumorali dovuta all'irradiazione determina una riduzione del volume del tumore.

Quelle cellule tumorali che erano al di fuori del range della diffusione di ossigeno vengono a trovarsi più vicine ai vasi e a riossigenarsi. Questa lenta componente della riossigenazione richiede giorni per manifestarsi e riguarda la **riossigenazione di cellule cronicamente ipossiche.**



- I processi di **recupero** e **ripopolazione** rendono i tessuti più **radioresistenti** ad una seconda dose di radiazione.
- La **ridistribuzione** e la **riossigenazione** li rendono più **radiosensibili**.

5° R. Radiosensibilità

è la misura della risposta del tumore alle radiazioni

descrive il grado e la velocità di regressione del tumore durante e immediatamente dopo la radioterapia.

- La radiosensibilità di un tumore riflette quella dei tessuti dai quali la neoplasia deriva.
- Ad esempio il seminoma ed il disgerminoma che provengono da organi riproduttivi sono estremamente radiosensibili.
- Al contrario il fibrosarcoma che origina dal tessuto fibroso è invece relativamente radioresistente.

Radiocurabilità

Indica l'eradicazione del tumore

Riflette l'effetto dell'irradiazione

Non necessariamente un tumore radiosensibile è radiocurabile

ERADICAZIONE NEOPLASTICA

- L' eradicazione di un tumore dipende dalla dose somministrata, dal volume di malattia, dalla radiosensibilità del tumore stesso.
- Ovviamente, la dose necessaria per eradicare tumori radiosensibili sarà inferiore rispetto a quella necessaria per eradicare tumori radioresistenti.

REAZIONI ACUTE

Si osservano in quei tessuti organizzati in cellule staminali, compartimenti natativi e funzionali, **tessuti caratterizzati da un rapido rinnovamento cellulare** (cute-mucose-midollo osseo).

L'intensità della reazione acuta riflette il bilancio tra la percentuale di cellule uccise dall'irradiazione e la velocità di rigenerazione delle cellule staminali sopravvivenenti.

Questo bilancio dipende prevalentemente dall'accumulo della dose.

Un altro fattore importante nel determinare la severità delle reazioni acute è il **valore**, la dimensione, la grandezza **della frazione**.

Quando una reazione acuta ha raggiunto un **picco**, una ulteriore distruzione di cellule staminali non può produrre un aumento di intensità (saturazione) ma si manifesterà come un **aumento del tempo necessario per ottenere la guarigione** della lesione.

Se un numero sufficiente di cellule staminali non sopravvive per ottenere la guarigione di una reazione acuta, questa può progredire, trasformarsi in un Danno Cronico chiamato chiamato

EFFETTO TARDIVO CONSEQUENZIALE.

Questo concetto (effetto tardivo consequenziale) è molto importante per reazioni , come quelle acute, che dipendono essenzialmente da parametri quali tempo e dose e si manifestano prevalentemente con l'impiego di schemi iperfrazionati e accelerati che determinano l'esacerbarsi di queste reazioni.

REAZIONI TARDIVE

Si osservano in **tessuti caratterizzati da un lento turnover cellulare.**

Poiché in questi tessuti la deplezione cellulare non si manifesta prima che il ciclo di radioterapia sia terminato, non c'è possibilità che durante il trattamento si possano manifestare fenomeni di rigenerazione.

L'accumulo di dose e la durata totale del trattamento non sono significativi nel determinare la severità delle reazioni tardive.

L'intervallo tra le frazioni consente l'instaurarsi di processi riparativi.

Quindi le **reazioni tardive** dipendono essenzialmente da:

Dose totale

Dose per frazione

Intervallo tra le frazioni.

CAPACITA' DI RECUPERO

- Sia la capacità di riparare il danno subletale che l'entità del recupero sono diversi a seconda delle diverse linee cellulari e dei diversi tessuti
- I tessuti late-responding hanno un rapporto α/β basso (2 – 5 Gy) e una spalla ampia
- I tessuti early-responding hanno un più alto rapporto α/β (6 – 20 Gy) e una spalla stretta

- I late-responding tissues sono risparmiati dal frazionamento della dose e sono estremamente sensibili al valore della dose singola impiegata.
- Tuttavia affinché questi possano essere risparmiati dal frazionamento della dose, è essenziale che l'intervallo di tempo tra le diverse frazioni sia sufficientemente lungo per permettere il recupero del danno subletale.
- Infatti se l'intervallo è troppo breve, i danni non riparati si accumulano e ogni dose successiva aumenta l'entità del danno.

Architettura Tissutale

- Normal organs are composed of multicellular "functional subunits" FSU (ex: nephrons in kidney, alveolus in lung)
- Radiation response of an individual FSU depends on the properties of the cells (radiosensitivity, regenerative)
- Probability of complication depends on the organization of the FSUs and on how they carry out the organ function
- FSU in an organ can be organized in series or parallel tracts.
series: spinal cord, esophagus
parallel: lung, kidney

Factors influencing normal tissue damage

- Treatment related factors:
total dose, dose/fraction, dose rate, time between fractions, overall treatment time, dose-volume
- Patient related factors:
e.g. coexisting diseases (many to be proved)

Relazioni dose - tempo

- La sopravvivenza di una popolazione cellulare irradiata in modo frazionato dipende dai parametri con cui viene somministrata la dose (**fattori dose - tempo**):
 - dose totale
 - tempo globale
 - dose/frazione
 - numero frazioni
 - intervallo fra le frazioni
- Lo stesso effetto biologico (**isoeffetto**) può essere ottenuto con diversi valori dei vari fattori dose - tempo
- Gli stessi valori dei fattori dose - tempo di un trattamento possono provocare diversi effetti biologici e clinici sui diversi tipi di tessuto (sano o neoplastico)

Tipi di frazionamento

- Frazionamento normale: 1.8 - 2 Gy/die 5 g/sett.
- Ipofrazionamento: frazioni > 2 Gy (3-7 Gy)
- Iperfrazionamento: frazioni ≤ 1.5 Gy
- Frazionamento accelerato: stessa dose totale in meno giorni:
 - più frazioni al giorno
 - più giorni la settimana
 - più dose/frazione

- Il frazionamento della dose è da sempre stato un argomento critico in RT
- Già dai primi anni del 1900 si caratterizzarono 2 scuole favorevoli all'impiego di:
 - alte dosi somministrate in poche frazioni
 - dosi più piccole, somministrate in un più lungo periodo di tempo

Studi radiobiologici e clinici condotti in Francia negli anni 1930' hanno portato a disegnare quello che sarebbe diventato il frazionamento standard



Figure 13-1. Conventional multifraction radiotherapy was based on experiments performed in Paris in the 1920s and 1930s. Rams could not be sterilized with a single dose of x-rays without extensive skin damage, whereas if the radiation were delivered in daily fractions over a period of time, sterilization was possible without skin damage. The testes were regarded as a model of a growing tumor and skin as dose-limiting normal tissue.

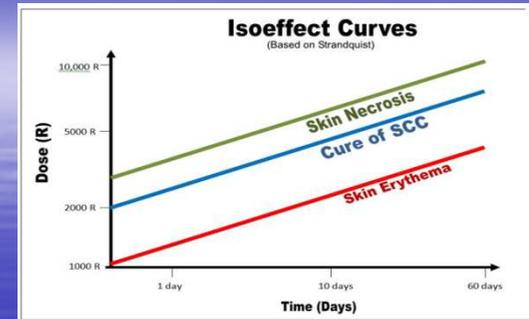


1.8-2 Gy/frazione x 5 giorni a settimana



ridistribuzione
recupero riossigenazione
ripopolazione

- 1944: Strandquist
- 1960: Cohen
- 1967: Ellis (NSD)
- 1971: Kirk (CRE)
- 1973: Orton and Ellis (TDF)



Definire la relazione tra
dose
durata del trattamento
frazionamento



effetto biologico

Confrontare diversi schemi di trattamento

DEFINIZIONE DEI DIVERSI TIPI DI FRAZIONAMENTO

- **Standard o convenzionale:** 1,8 – 2 Gy per frazione, 1 frazione / die 5 volte a settimana. Durata totale del trattamento variabile, a seconda della dose totale somministrata.
- **Iperfrazionato:** la dose per frazione è ridotta, la dose totale è aumentata, il numero di frazioni è aumentato (doppio), la durata del trattamento è praticamente la stessa (infatti si somministrano due frazioni al giorno).

Accelerato: la durata del trattamento è ridotta

Numero di frazioni

Dose per frazione

Dose totale

Immodificate

Iprofrazionato: la dose per frazione è più elevata

Dose totale

Numero di frazioni

Sono ridotti

Durata di trattamento

IPERFRAZIONAMENTO

Lo scopo di uno schema iperfrazionato è quello di ottenere un **vantaggio terapeutico** sfruttando i diversi valori di α/β dei tessuti normali late-responding e dei tessuti tumorali altamente proliferanti.

La durata del trattamento è di 6 – 8 settimane (convenzionale). Sono impiegate generalmente 2 frazioni/die → N° totale delle frazioni 60 – 80.

L'impiego di **dosi singole relativamente piccole** (inferiori a quelle usate nei trattamenti convenzionali) permette di impiegare **dosi totali più elevate** rispettando la tolleranza del late-responding tissues.

Affinchè il razionale dell'iperfrazionamento sia valido è necessario che il rapporto α / β delle cellule tumorali sia più alto di quello dei tessuti sani dose limitanti.

Ridistribuzione

Reazioni acute più severe di quelle che si osservano con i trattamenti convenzionali

(α/β early responding tissues = α/β Tumori)

Accelerato

- Il razionale è che la riduzione della durata totale di trattamento riduce la possibilità che le cellule tumorali possano riprodursi, riformarsi, durante il trattamento stesso.
- Quindi, la possibilità che il tumore sia meglio controllato è maggiore.
- Poiché la durata totale del trattamento non influenza il manifestarsi dei danni tardivi (a condizione che la dose singola non sia aumentata e l'intervallo tra le frazioni sia tale da consentire il recupero del danno subletale) questo tipo di frazionamento dovrebbe portare ad un guadagno terapeutico

- La riduzione della durata totale del trattamento senza una riduzione della dose totale dovrebbe aumentare il ratio terapeutico, fino a quando le reazioni acute sono “tollerabili”.
- Tuttavia, quando la durata totale del trattamento viene ridotta in maniera significativa, è necessario ridurre la dose totale per prevenire reazioni acute eccessivamente severe.
- In questa situazione un guadagno terapeutico si ottiene solo se la riduzione di dose richiesta per controllare gli effetti collaterali acuti non è tale da consentire la rigenerazione neoplastica.

Ipofrazionato

- In passato si riteneva che gli schemi ipofrazionati dovrebbero essere **evitati** per il rischio di tossicità tardiva
- Poiché molti tumori hanno un rapporto α/β elevato, questa strategia dovrebbe essere svantaggiosa dal punto di vista del controllo neoplastico.
- Se invece il rapporto α/β del tumore è piccolo, l'ipofrazionamento dovrebbe portare ad un beneficio. (es. melanoma –cr prostata)

- Poiché l'impiego di dosi singole elevate limita il valore di dose totale (per evitare danni tardivi importanti) il valore della dose per frazione costituisce il punto critico tra la sterilizzazione del tumore e insorgenza di effetti collaterali tardivi.
- Es.: considerando la fibrosi sottocutanea come end-point per i late-normal tissues, Bentzen et al. Hanno valutato che il ratio terapeutico ottimale per la radioterapia del melanoma è raggiunto con dosi singole di 5 – 6 Gy.

Anni 1960-1970

Per la carenza di strutture di RT, centri in UK e nei paesi scandinavi hanno utilizzato dosi singole di 2.5 Gy, 2.7 Gy, senza modificare la dose totale rispetto al frazionamento convenzionale



Controllo neoplastico identico, Tossicità acuta non modificata

Maggiore incidenza effetti collaterali tardivi

Fallet, 1967

Aullas, 1967

Montague, 1968

Westingl, 1968

Notter, 1970

Bentzen, 1989

Haybittle, BMJ 1989

Friberg, 2009

PERCHÉ UNA ELEVATA TOSSICITA' TARDIVA?

Nominal Standard Dose - NSD

$$\text{NSD} = \text{Total Dose} \times N^{-0,24} \times T^{-0,11}$$

N = numero di frazioni
T = durata trattamento

Disegnata basandosi su dati relativi alla cute

Basandosi sulle reazioni cutanee la dose totale non è stata correttamente calcolata

Sono stati sovradosati quei tessuti per i quali il rischio di effetti collaterali è un fattore dose-limitante

PERCHÉ UNA ELEVATA TOSSICITA' TARDIVA?

Nominal Standard Dose - NSD

Presentata come un'ipotesi da testare in clinica
e non al di fuori dei valori di N e T di dati cutanei

Applicata in maniera acritica

Anni '1980

MODELLO LINEARE QUADRATICO (LQ)

Modello radiobiologico più comunemente usato per predire la risposta dei tessuti a differenti modalità di somministrazione della dose

L'effetto biologico dipende dal valore della dose singola, della dose totale, dalla durata del trattamento

Fowler, 1989

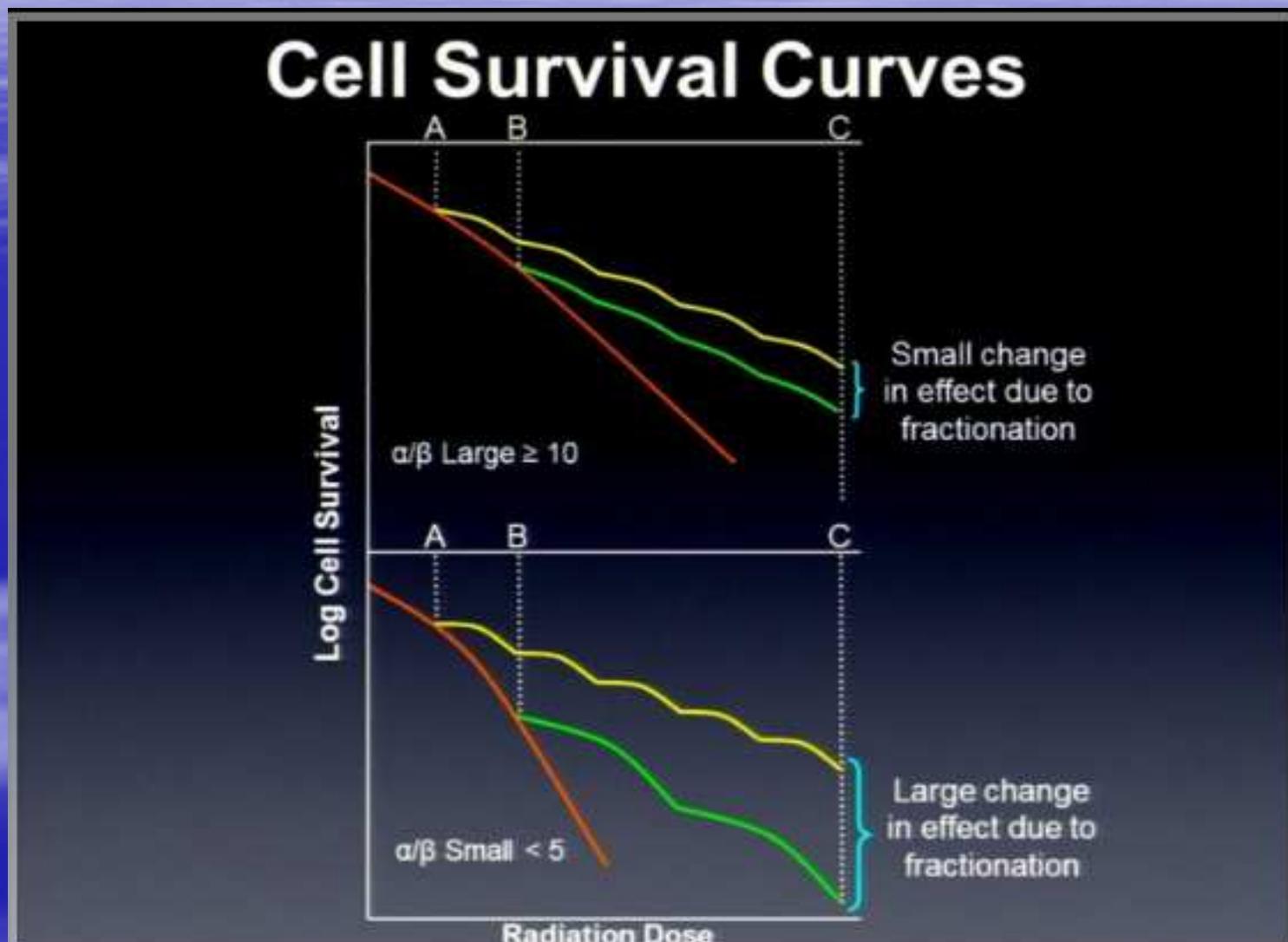
Anni '1980

MODELLO LINEARE QUADRATICO (LQ)

Modello radiobiologico più comunemente usato per predire la risposta dei tessuti a differenti modalità di somministrazione della dose

L'effetto biologico dipende dal valore della dose singola, della dose totale, dalla durata del trattamento

MODELLO LINEARE QUADRATICO



FORMULE DI ISOEFFICACIA

Dal modello LQ derivano formule che, basandosi sul rapporto α/β dei diversi tessuti, permettono di calcolare schemi frazionati isoefficaci

biological effective dose (BED)

equivalent total dose in 2 fractions (EQD2)

BIOLOGICAL EFFECTIVE DOSE

$$\text{BED} = (\text{Total Dose}) \times (\text{relative effectiveness}) =$$

$$= (nd) \times (1 + d/\alpha/\beta)$$

n = numero di frazioni
d = dose per frazione

Il modello base non considera la relazione con il tempo

Esistono modelli correttivi che considerano l'effetto della ripopolazione cellulare

Hall, Giaccia, 2006
Fowler, 1989

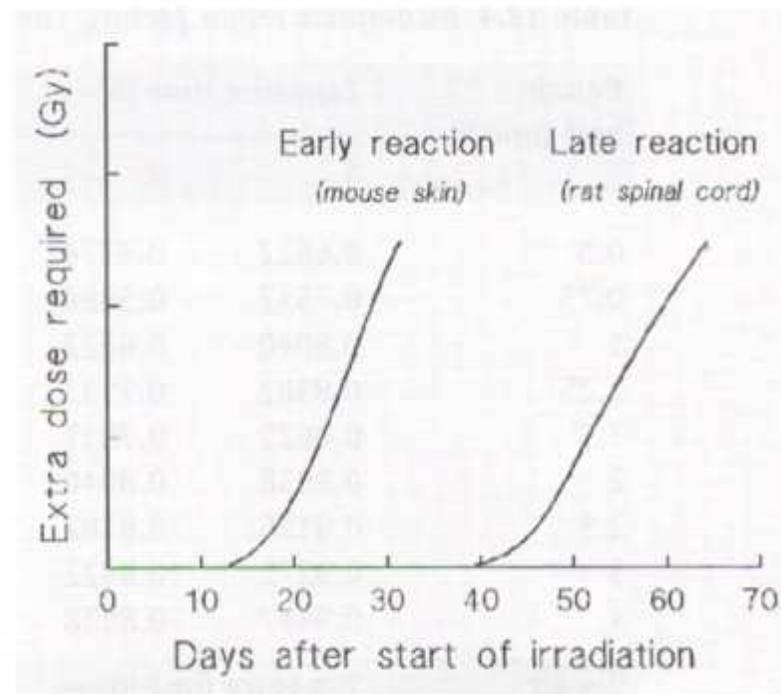


Figure 12.11 Schematic diagram showing that the extra dose required to counteract proliferation does not become significant until much later for late-responding normal tissues such as spinal cord, beyond the 6-week duration of conventional radiotherapy. From Fowler (1984), with permission.

EQUIVALENT TOTAL DOSE IN 2 FRACTIONS (EQD2)

- I valori di BED sono numericamente più elevati delle dosi realmente somministrate
- Una immediata correlazione con la dose prescritta può risultare difficile
- Da alcuni autori viene raccomandato di utilizzare la equivalent total dose in 2 fractions (EQD2)

EQUIVALENT TOTAL DOSE IN 2 FRACTIONS (EQD2)

È la dose in 2 Gy per frazione biologicamente equivalente a una dose totale D somministrata con frazioni di dGy, per un dato valore di α/β

$$EQD2 = D \frac{d + (\alpha/\beta)}{2 + (\alpha/\beta)}$$

D = dose totale
d = dose per frazione
nel frazionamento alterato

Metodo semplice che permette di convertire ogni schema di RT in schemi equivalenti che utilizzano 2Gy/frazione

MODELLO LINEARE QUADRATICO

Migliore comprensione della risposta dei tessuti sani e delle neoplasie ai parametri dose e tempo



Impiego di schemi ipofrazionati

MODELLO LINEARE QUADRATICO

Per dosi nel range di 2-6 Gy consente di stimare la riduzione di dose totale necessaria a

garantire il controllo tumorale

minimizzando il rischio di tossicità tardiva

in confronto a un regime convenzionale

MODELLO LINEARE QUADRATICO

Assume che vi sia un doppio meccanismo per la morte cellulare che tiene conto



Danno non riparabile



Danno riparabile

La morte cellulare dopo esposizione alle radiazioni ionizzanti aumenta in maniera esponenziale secondo una componente lineare (α) e quadratica (β).

Il processo radioterapico è costituito da un insieme di fasi:

- 1. Valutazione clinica iniziale**
- 2. Decisione terapeutica**
- 3. Identificazione e localizzazione del volume bersaglio**
- 4. Esecuzione del piano di trattamento**
- 5. Terapia**
- 6. Valutazione del paziente durante la terapia**
- 7. Follow-up**

RISPOSTA DI UN TUMORE AL TRATTAMENTO RADIANTE

REGRESSIONE



Controllo locale
Guarigione

**RICRESCITA
O RECIDIVA**



Riduzione del controllo
locale e, per molte
neoplasie, della
sopravvivenza globale

RADIOTERAPIA

FASCI ESTERNI

Linac, produttori sia fotoni x che elettroni di diverse energie

BRACHITERAPIA

Interstiziale, endocavitaria, endoluminale, da contatto

RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA

Gli effetti biologici della RT dipendono dalla distribuzione di dose, dal volume trattato, dal dose-rate, dal frazionamento, dalla durata del trattamento.

- Quando si effettua un trattamento radiante bisogna considerare:

Sede neoplasia

Volume neoplasia

Rapporti con organi a rischio



scelta tra EBRT o Brachiterapia, fotoni e elettroni,
energia da utilizzare, arrangiamento dei campi,
dosi

RADIOTERAPIA A FASCI ESTERNI (EBRT)



EVOLUZIONE TECNOLOGICA dal.... Low Cost al.... High Tech

1970s

1980s

2000s

2012

TREND: migliorare la tecnologia

Telecobalto
terapia



LINAC

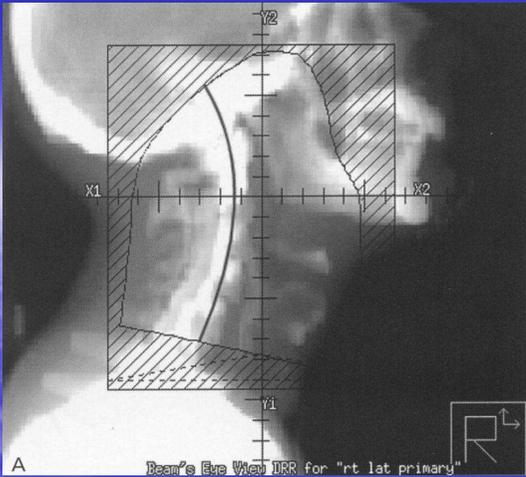


LINAC
accessoriati



TOMOTERAPIA



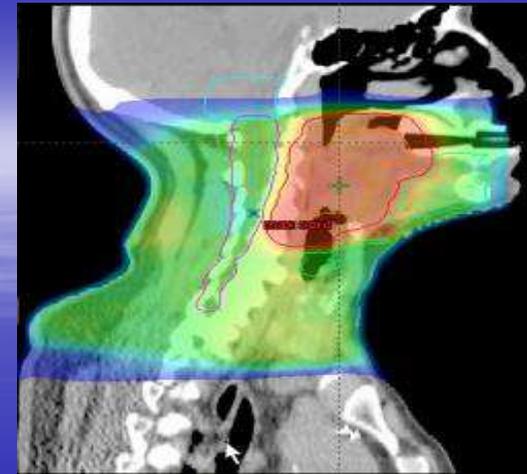


1980s

1990s

2000s

2012



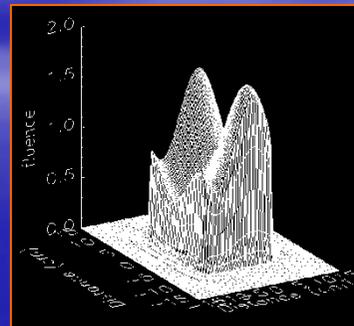
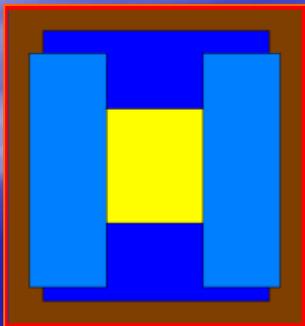
TREND – Migliorare la precisione del trattamento

2D

3D-CRT

IMRT

IGRT



Piani di trattamento in 2D

utilizzano simulatori convenzionali per disegnare le dimensioni campi di irradiazione

arrangiamenti del fascio standard, basati su reperi ossei visibili sulle radiografie

CARCINOMA OF PROSTATE - PORTALS

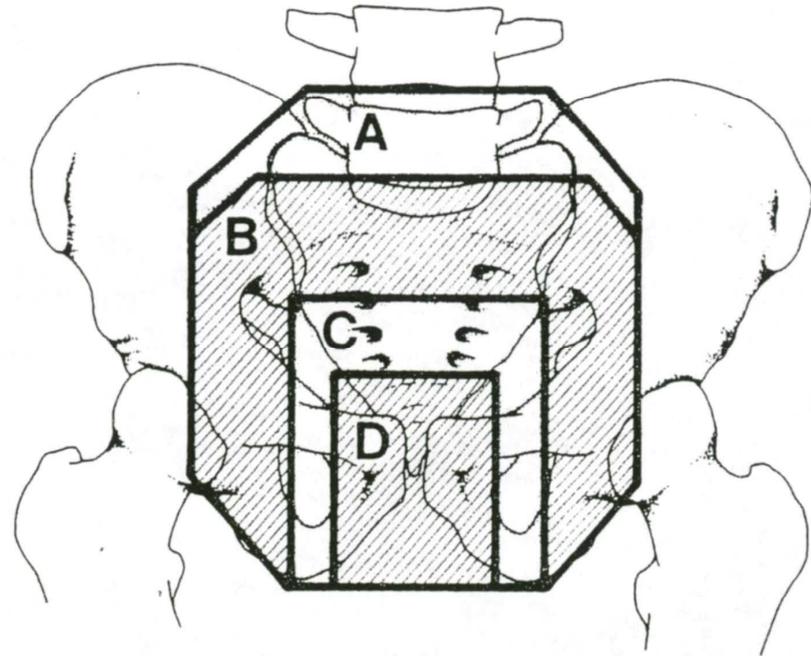


FIGURE 58.11. Diagrams of the pelvis showing volumes used to irradiate the prostate and pelvic lymph nodes. Lower margin is at or 1 cm below ischial tuberosities. At the Mallinckrodt Institute of Radiology, 15×15 cm portals at source-skin distance are used for stage A2 and B disease and for selected postoperative patients, whereas for stage C or D1 disease, 18×15 cm portals are used to cover all common iliac lymph nodes up to the bifurcation of the common iliac lymph nodes. Sizes of reduced fields are larger (up to 12×14 cm) when seminal vesicles or periprostatic tumor are irradiated compared with prostate boost only (up to 10×11 cm).

PROSTATE
LATERAL PELVIC FIELDS

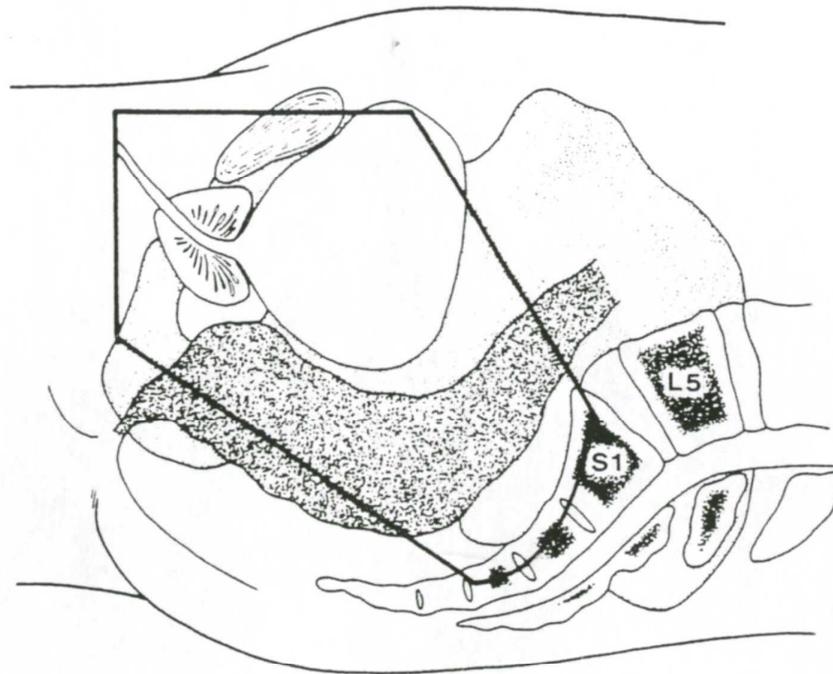


FIGURE 58.12. Lateral portal used in box technique to irradiate pelvic tissues and prostate. The anterior margin is 0.5 to 1 cm posterior to projected cortex of pubic symphysis. Presacral lymph nodes are included down to S3; inferiorly, the posterior wall of rectum is spared.

Piani di trattamento in 3D

- Si basano su approcci di simulazione image-guided per definire sia il volume bersaglio che le strutture critiche

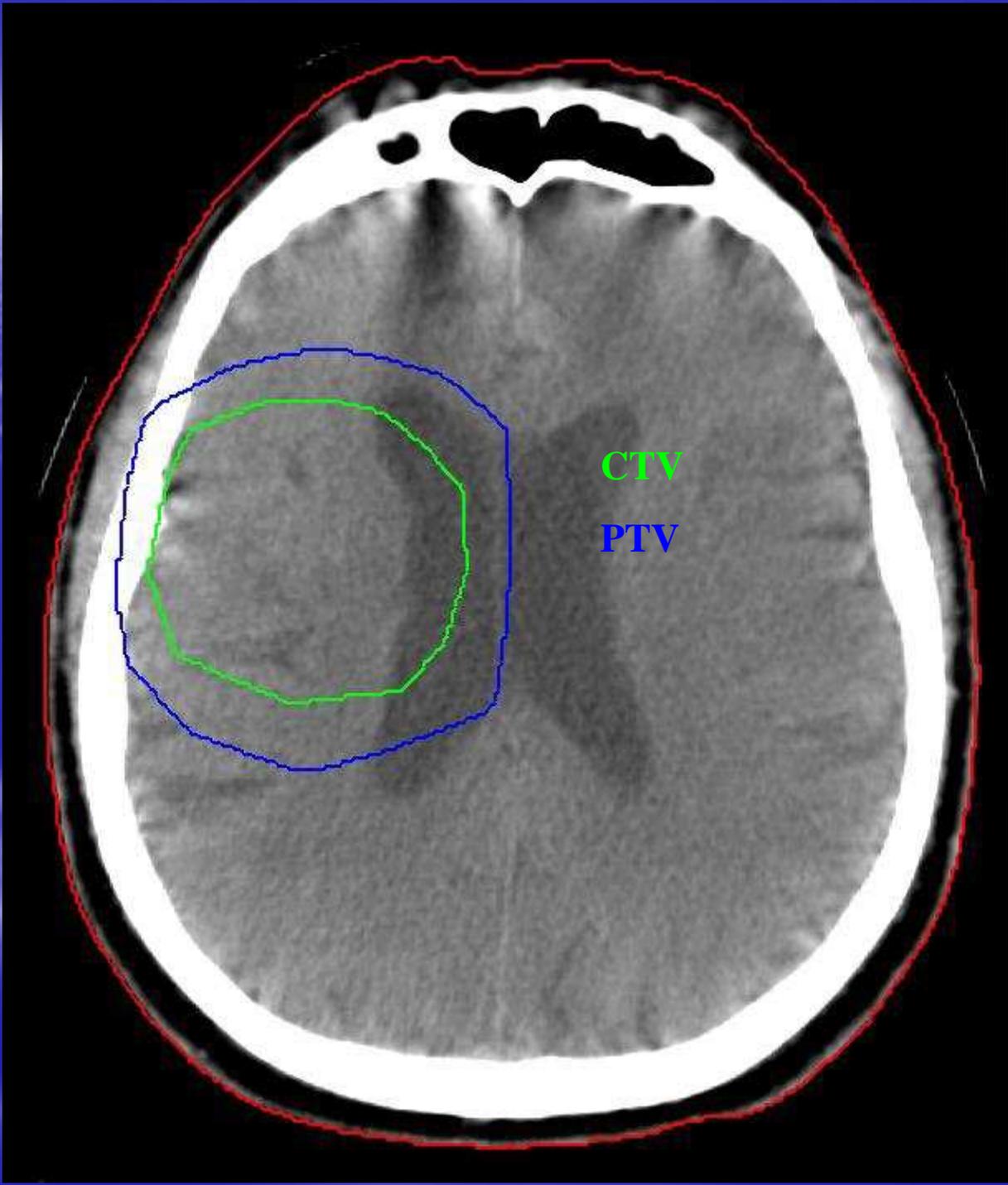
- **RT 3D conformazionale** processo nel quale il piano di trattamento, basato su immagini TC, viene elaborato con lo scopo di:

conformare precisamente la prescrizione di dose al volume bersaglio

ridurre o minimizzare la dose ai tessuti sani circostanti

Ai fini di un corretta pianificazione ed esecuzione di un trattamento radiante 3D conformazionale sono necessari:

- ✓ **Imaging dettagliato** per poter generare precisamente il volume bersaglio in 3D
- ✓ **3D-TPS** per poter definire il numero di fasci, le dimensioni e la forma di ogni fascio, per coprire adeguatamente il volume bersaglio
- ✓ **Accurati algoritmi di calcolo 3D**
- ✓ **Collimatori multilamellari**



CTV

PTV

Nel delineare i volumi bersaglio si devono seguire le raccomandazioni ICRU 50 e 62

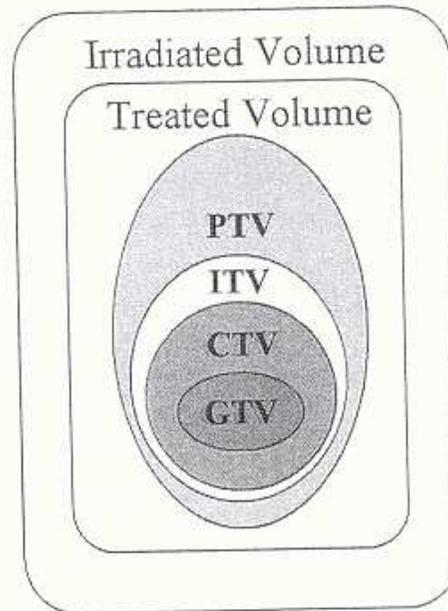


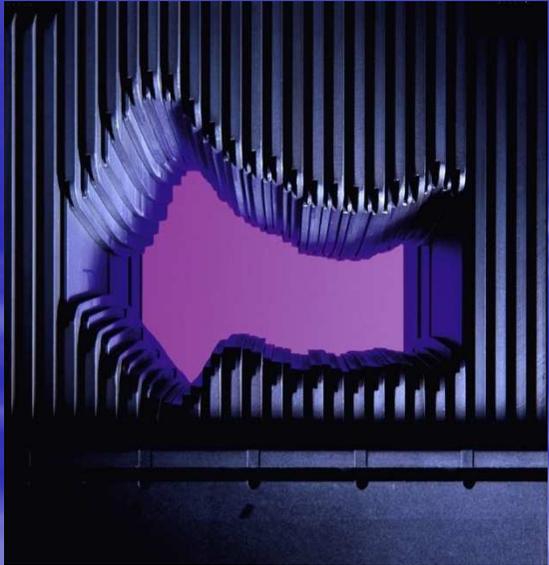
FIGURE 8.13. Schematic showing the different volumes used in three-dimensional treatment planning as defined by International Commission on Radiation Units and Measurements Reports 50 and 62.

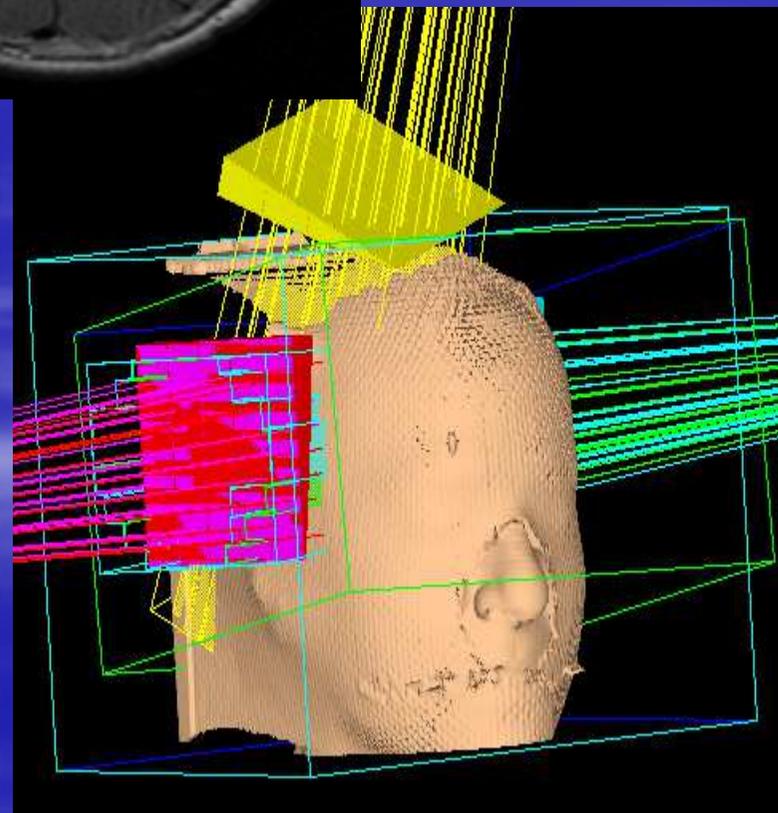
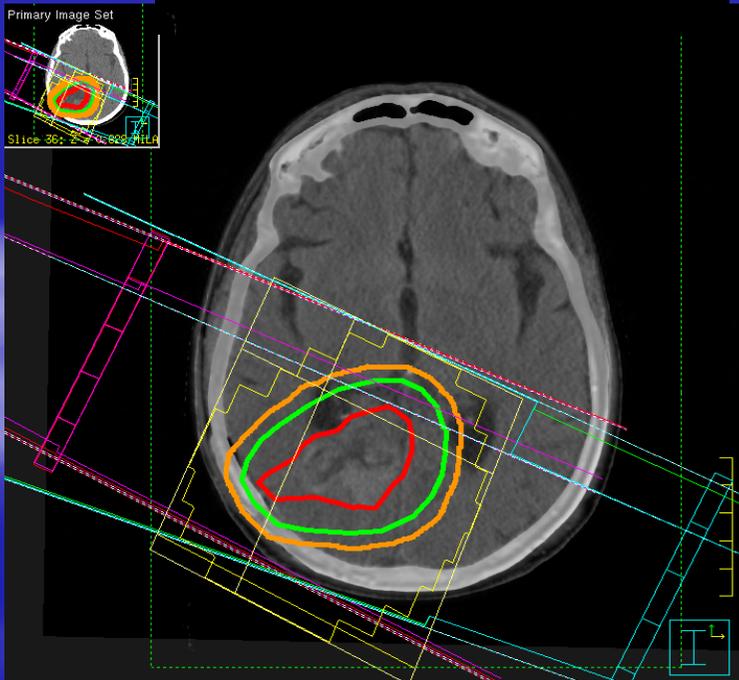
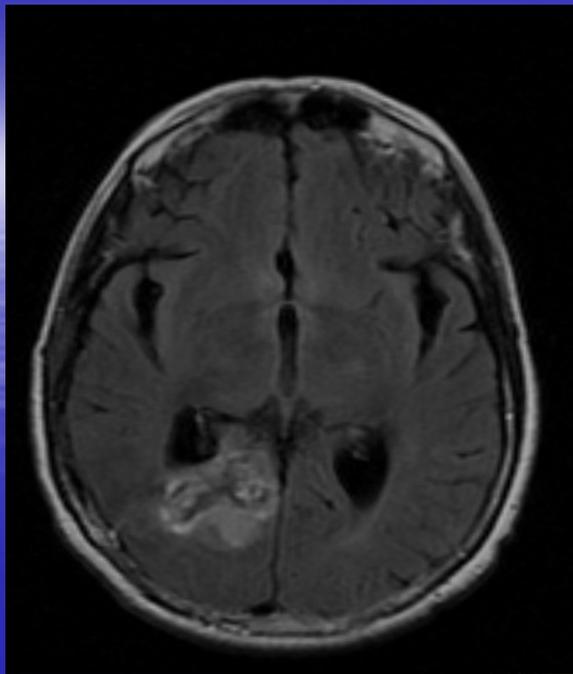
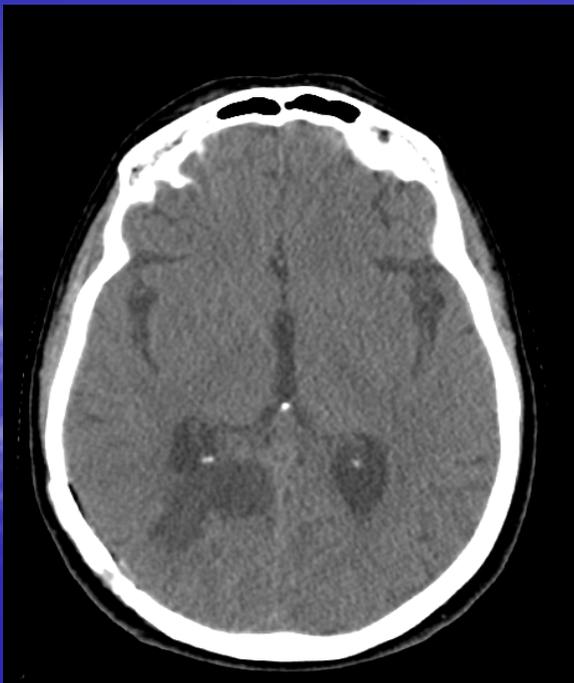
- ✓ Il **Gross Tumor Volume (GTV)** corrisponde al volume di neoplasia palpabile o visibile, cioè dimostrabile.
- ✓ Il **Clinical Target Volume (CTV)** è il volume che contiene il GTV e l'estensione microscopica, subclinica di malattia, che deve essere trattata.
- ✓ Il **Planning Target Volume (PTV)** include il CTV con margini di sicurezza intorno. Viene definito per selezionare le appropriate dimensioni e gli appropriati arrangiamenti dei campi che consentono di assicurare che la dose prescritta sia somministrata al CTV.

Il margine di sicurezza intorno al CTV tiene conto delle incertezze legate al trattamento.

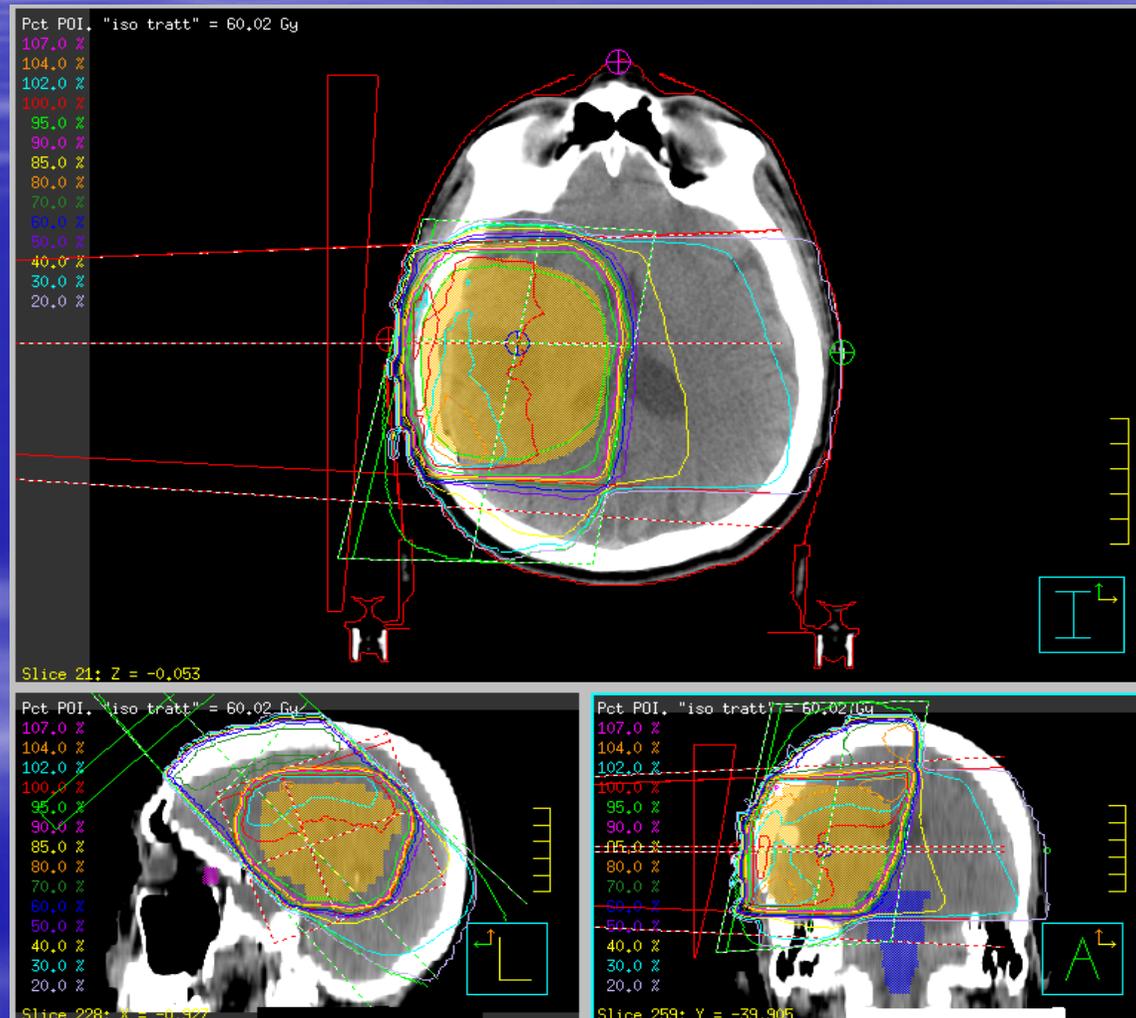
- ✓ **Internal Margin (IM):** è il margine da aggiungere al CTV per compensare i movimenti fisiologici e le modificazioni in dimensioni, forma e posizione del CTV durante la terapia
- ✓ **Set-up Margin (SM):** è il margine da considerare per compensare le incertezze relative al posizionamento

- ✓ Il **Treated Volume** è il volume compreso all'interno di un' isodose scelta e specificata dal radioterapista oncologo come quella appropriata per raggiungere lo scopo del trattamento
- ✓ L' **Irradiated Volume** corrisponde al volume che riceve una dose considerata significativa in relazione alla tolleranza dei tessuti

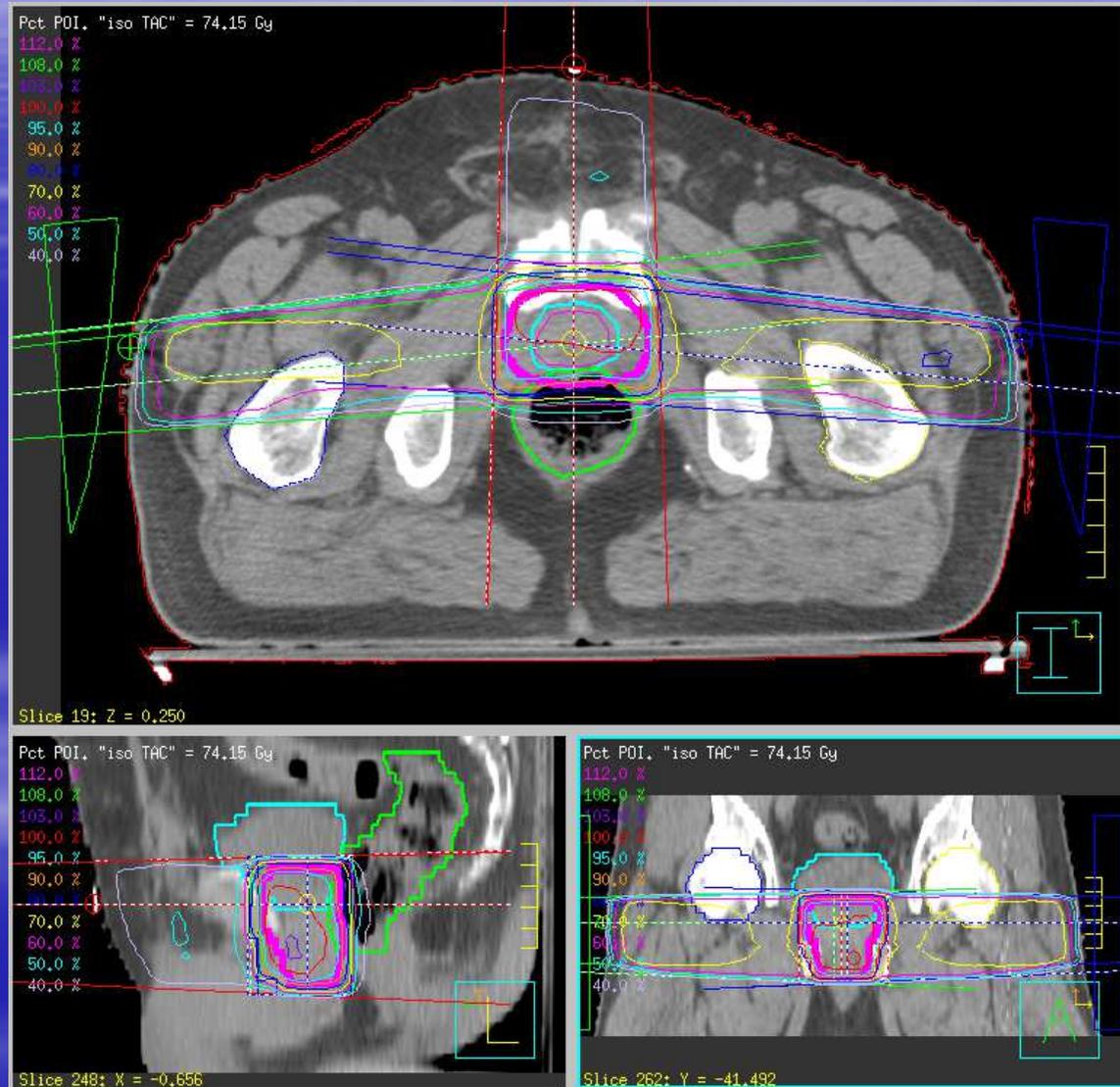


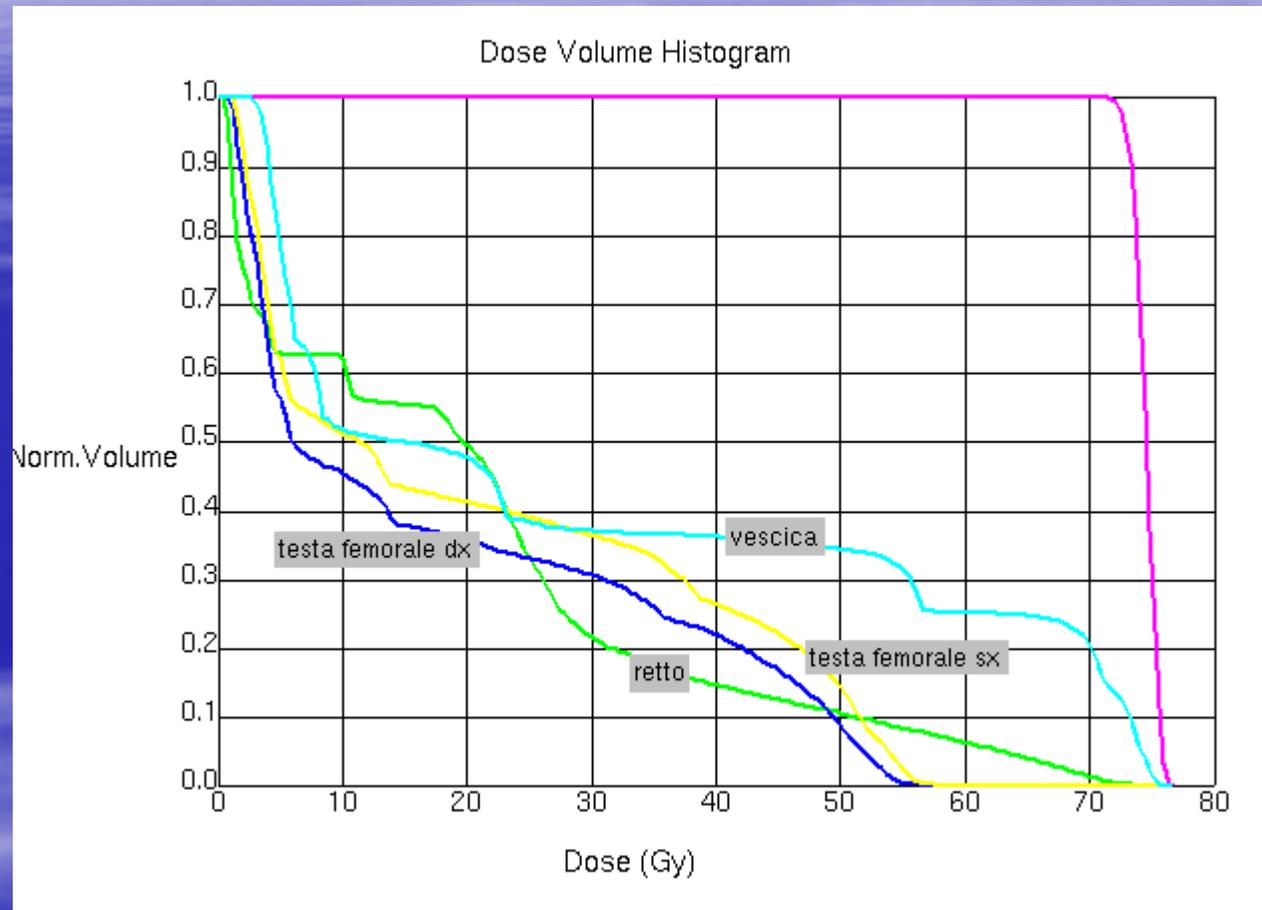


La tecnica risultante può essere:
a campi non coplanari



3D CONFORMAZIONALE





L'impiego di campi complessi e di complesse tecnologie richiede:

sistemi di immobilizzazione sempre più precisi

verifiche della dose somministrata

verifiche dei campi

Lorenzoni, isio

Annula invio campi trattam.

Disattiva campo Modalità Sequenzialità automatica

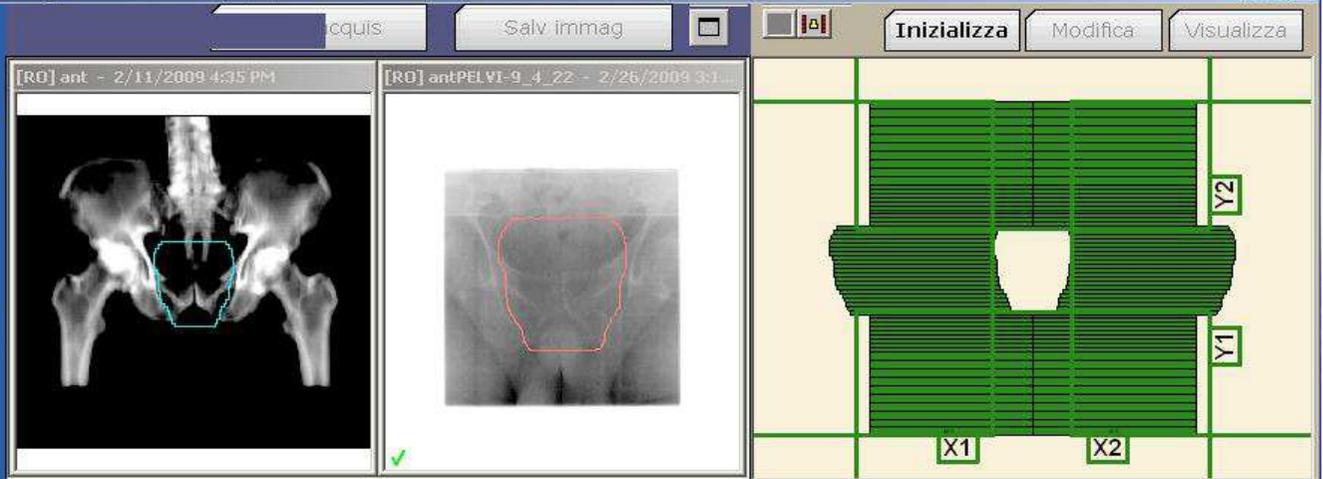
trattamento Frazione: 23/38

- antPELVI - A
- sinPELVI - B
- loadPELVI - E
- loadPELVI - D
- loadPELVI - C
- Anterior
- Left

ID1: 27765
 ID2:
 Data di nascita: 3/23/1936
 Oncologo radioterapista: Marco Dott. Lupattelli

Nascondi foto Chiudi paziente

Aggiungi Imm. portale. Aggiungi lastra. Crea campo



	Piano	Reale	Piano	Reale	Piano	Reale	
Tecnica	Statico	Statico	Rot coll	0.0	0.0	MLC	Statico
Energia	15X	15X	Campo Y			Lettino Vrt	10.4 66.5
Rateo dose	300	300	Campo X			Lettino Lng	149.0 100.4
UM	23	23	Rot gantry	0.0	0.0	Lettino Lat	0.1 998.8
Ora	1.00	1.00				Lettino Rot	0.0 0.0
Tab. Tolleranza	T1					SSD	86.4
EDW			Y1	5.3	5.3		
Accessorio	NessunAcc		Y2	4.8	4.8		
			X1	4.5	4.5		
			X2	4.4	4.4		

Guida Strumenti Stand by MLC AM

Lorenzoni, isio

Acquis Salv immag

Caratteristica & Filtrc

[RO] ant - 2/11/2009 4:35 PM

[RO] antPELVI-9_4_22 - 2/26/2009 3:14 PM

Annulla invio campi trattam.

Disattiva campo

Modalità Sequenzialità automatica

trattamento

Frazione: 23/38

antPELVI - A

sinPELVI - B

oadPELVI - E

oasPELVI - D

desPELVI - C

Anterior

Left

ID1: 27765

ID2:

Data di nascita: 3/23/1936

Oncologo radioterapista: Marco Dott. Lupattelli

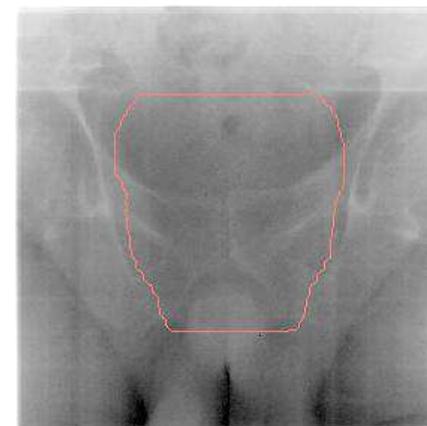
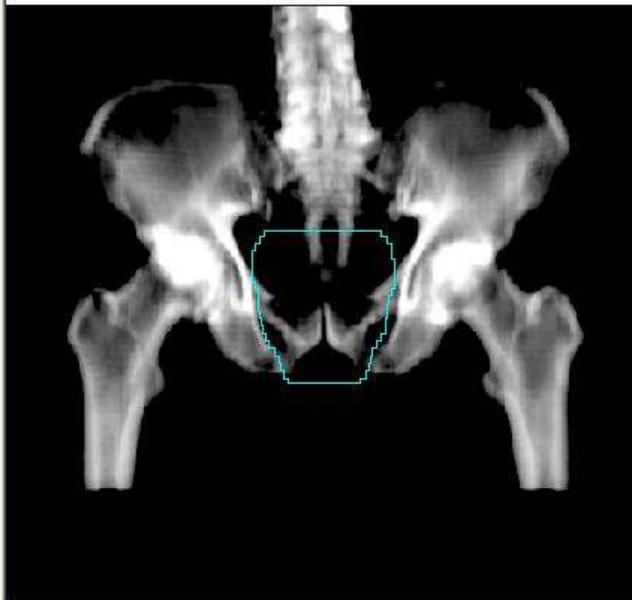
Nascondi foto

Chiudi paziente

Aggiungi Imm. portale

Aggiungi lastra

Crea campo



ant 2/11/2009 4:35 PM



antPELVI-12_5... 2/27/2009 3:04...



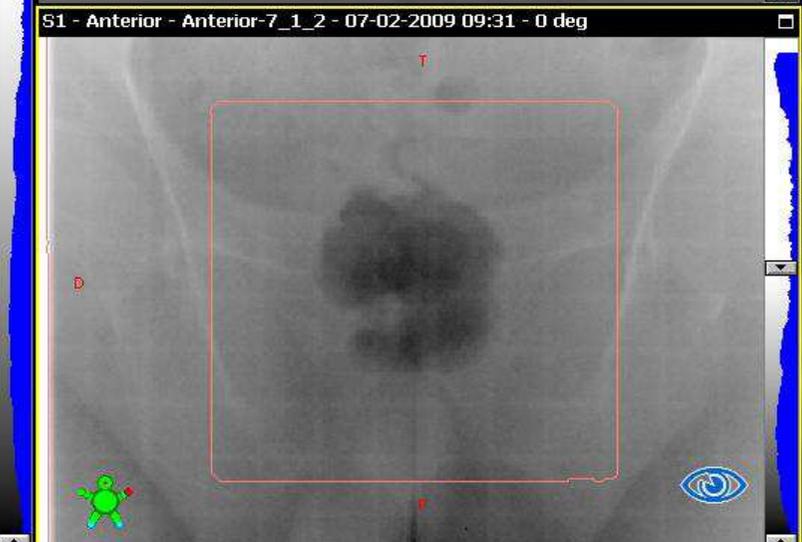
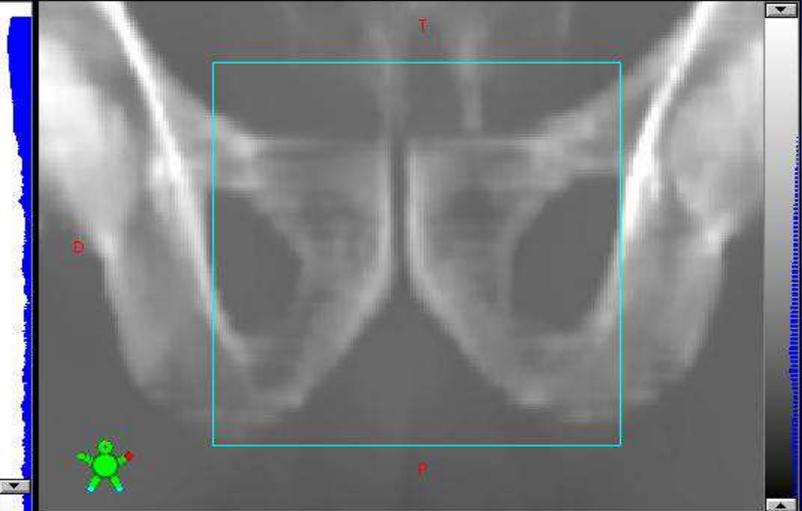
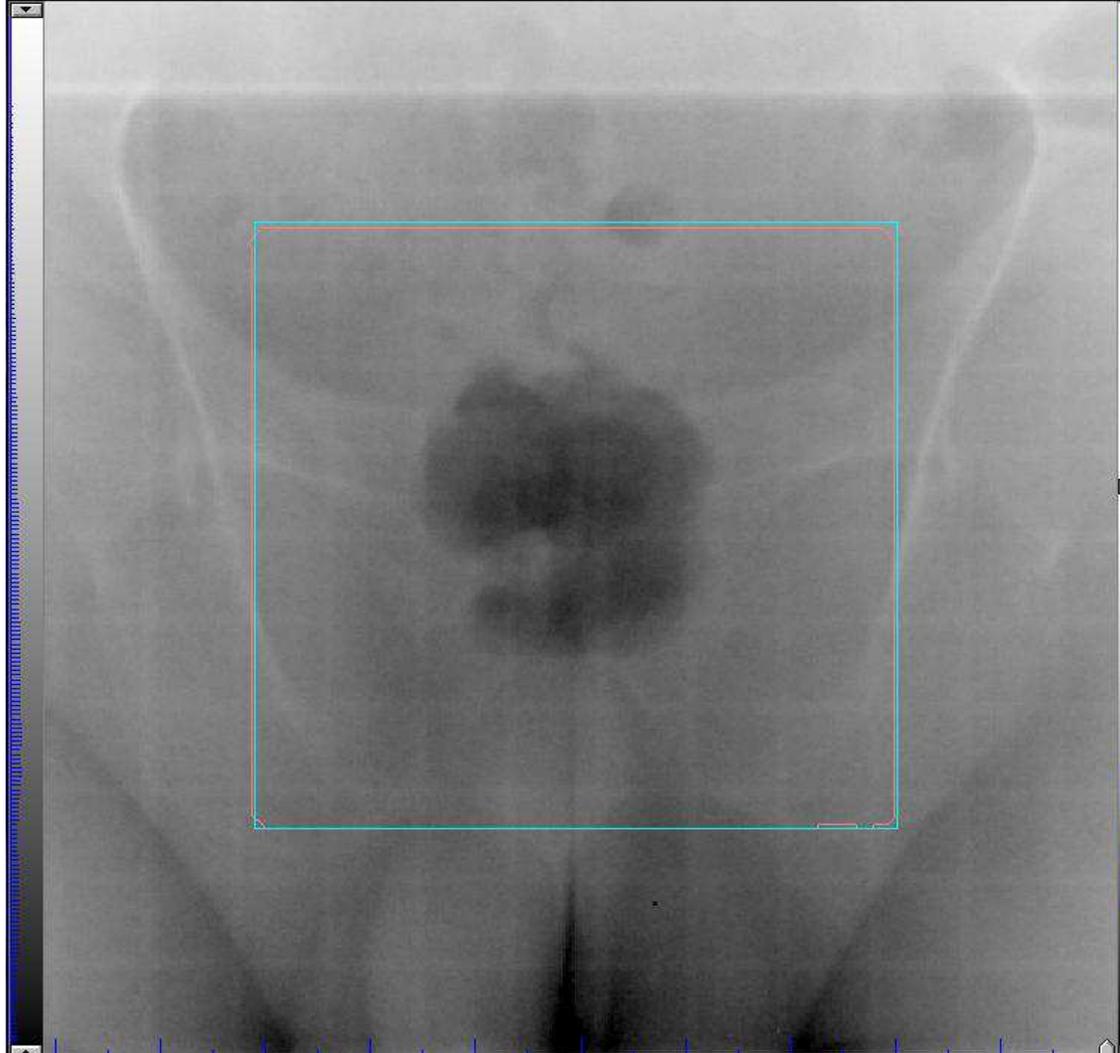
antPELVI-13_5... 2/27/2009 3:05...



antPELVI-9_4_22... 2/26/2009 3:14...

NUM

Guida Strumenti Stand by MLC AM



Riepilogo: Immagini (4 Rev./4 App.) / Correzioni Lettino (VAR_IEC scala)

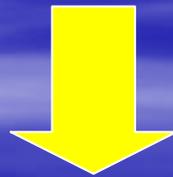
	Anterior-6_1_1	Anterior-7_1_2	Left-8_1_3	Left-9_1_4	Left-8_1_5	Left-9_1_6
Stato						
Lat [cm]						0.0
Lng [cm]						0.1
Vrt [cm]						-0.1
Rot [gradi]						0.0

prostata-vesc

Avviso paziente da eperrucci, data di visualizzazione 26-03-2009
 Stato: Leggi Data di terminazione: 26-03-2009 07:36 Terminato da: lorazi
 Created 25-03-2009 08:01, based on session 25-03-2009:
 ok: verifiche con spostamento 0,3 cm a sx. rifare fittizia a 0 per confermare. eperrucci

RT 3D conformazionale

- Migliore distribuzione di dose nel volume bersaglio
- Riduzione della tossicità
- Incremento di dose



miglioramento ratio terapeutico

La differenza tra piani di trattamento in 2D e 3D
consiste nel processo e negli strumenti impiegati

MA

**la distribuzione spaziale della dose è
sempre tridimensionale,
indipendentemente dalla modalità
impiegata**

L' Imaging nella Definizione del Volume Bersaglio

Piani di trattamento basati su immagini **TC**

Le informazioni TC sono importanti per due aspetti del piano di trattamento

- 1. Delineare il GTV (o CTV)**
- 2. Applicare le correzioni per le disomogeneità dei tessuti**

IMAGING IN RADIOTERAPIA

PRIMA

- ✓ Diagnosi
- ✓ Stadiazione
- ✓ Definizione volume bersaglio
- ✓ Pianificazione del trattamento

DURANTE

- ✓ Valutare risposta al trattamento



- ✓ Modifica del piano di trattamento

DOPO

Valutare:

- ✓ Risposta al trattamento
- ✓ Recidiva
- ✓ Tossicità

IMAGING IN RADIOTERAPIA

parallelismo tra l'evoluzione tecnologica in radioterapia e quella delle metodiche di imaging

L' Imaging nella Definizione del Volume Bersaglio

Passi in avanti sono stati ottenuti con l'introduzione di:

RM
PET-TC



Fusione di immagini

Fusione di immagini

Utilizza immagini derivate da **modalità di imaging più sensibili e specifiche** rispetto alla TC per la diagnosi e per contornare il/i volume/i bersaglio



Migliore prescrizione del trattamento rispetto alla sola TC

TC è l'unica modalità che consente di misurare la densità elettronica dei tessuti, necessaria per il calcolo della distribuzione di dose

RM NEI PIANI DI TRATTAMENTO

	TC	RM
Segnale	Numero atomico tessuti Difficoltà nel visualizzare tumori la cui densità è poco differente da quello dei tessuti vicini	Comportamento dei protoni nel campo magnetico
Artefatti da presenza di osso	SI	NO

RM NEI PIANI DI TRATTAMENTO

Migliore definizione rispetto alla TC:

Tumori encefalo

midollo spinale

rinofaringe

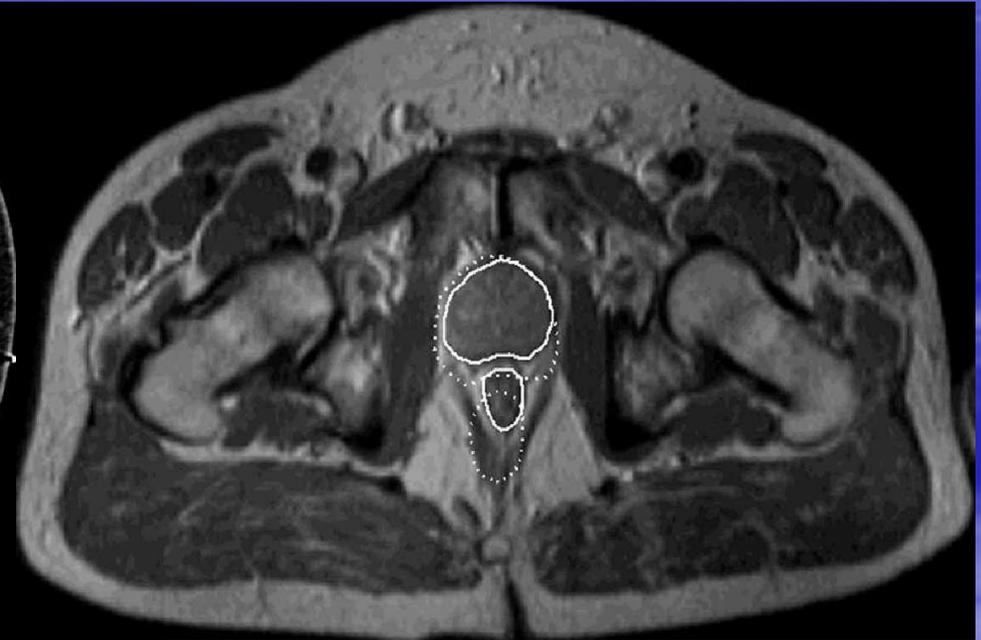
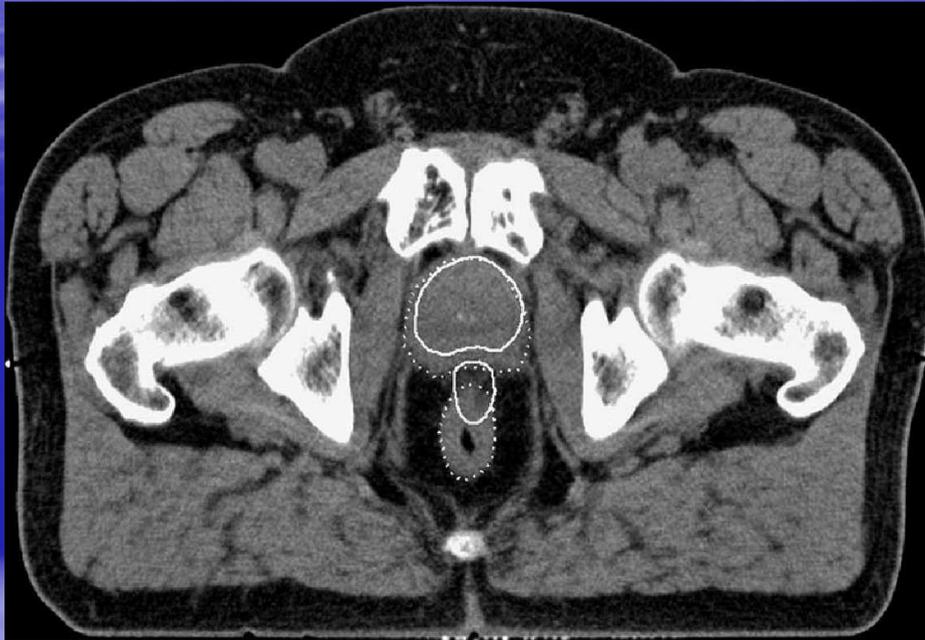


Vicini a strutture ossee

Tumore prostata: **migliore definizione del
contorno della ghiandola**

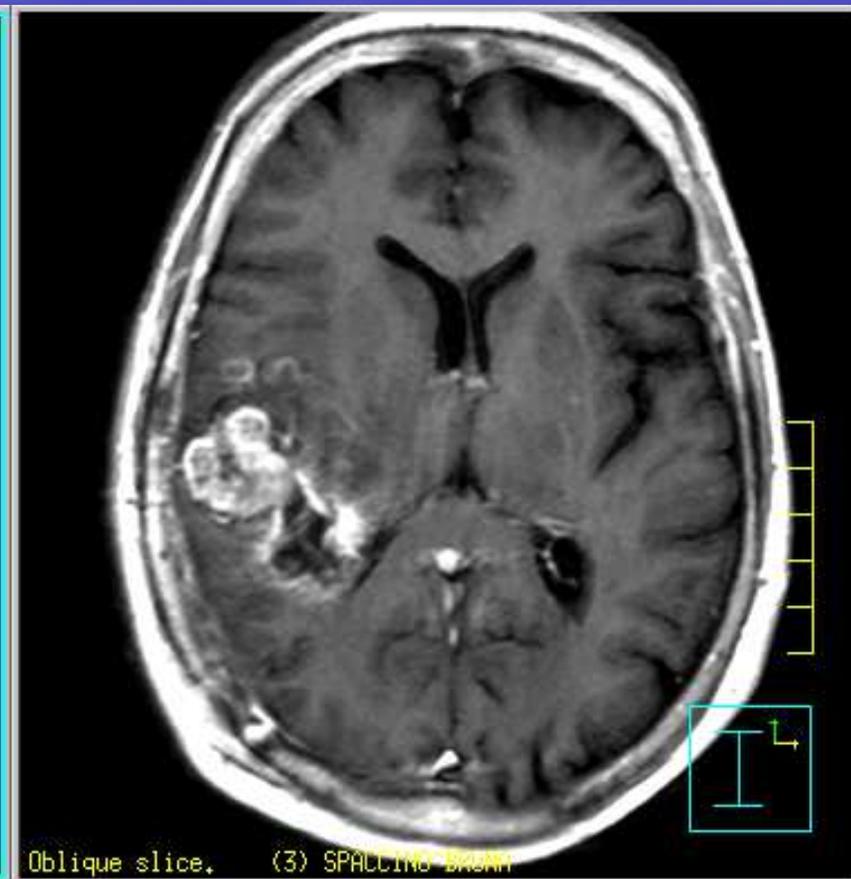
TC

RM

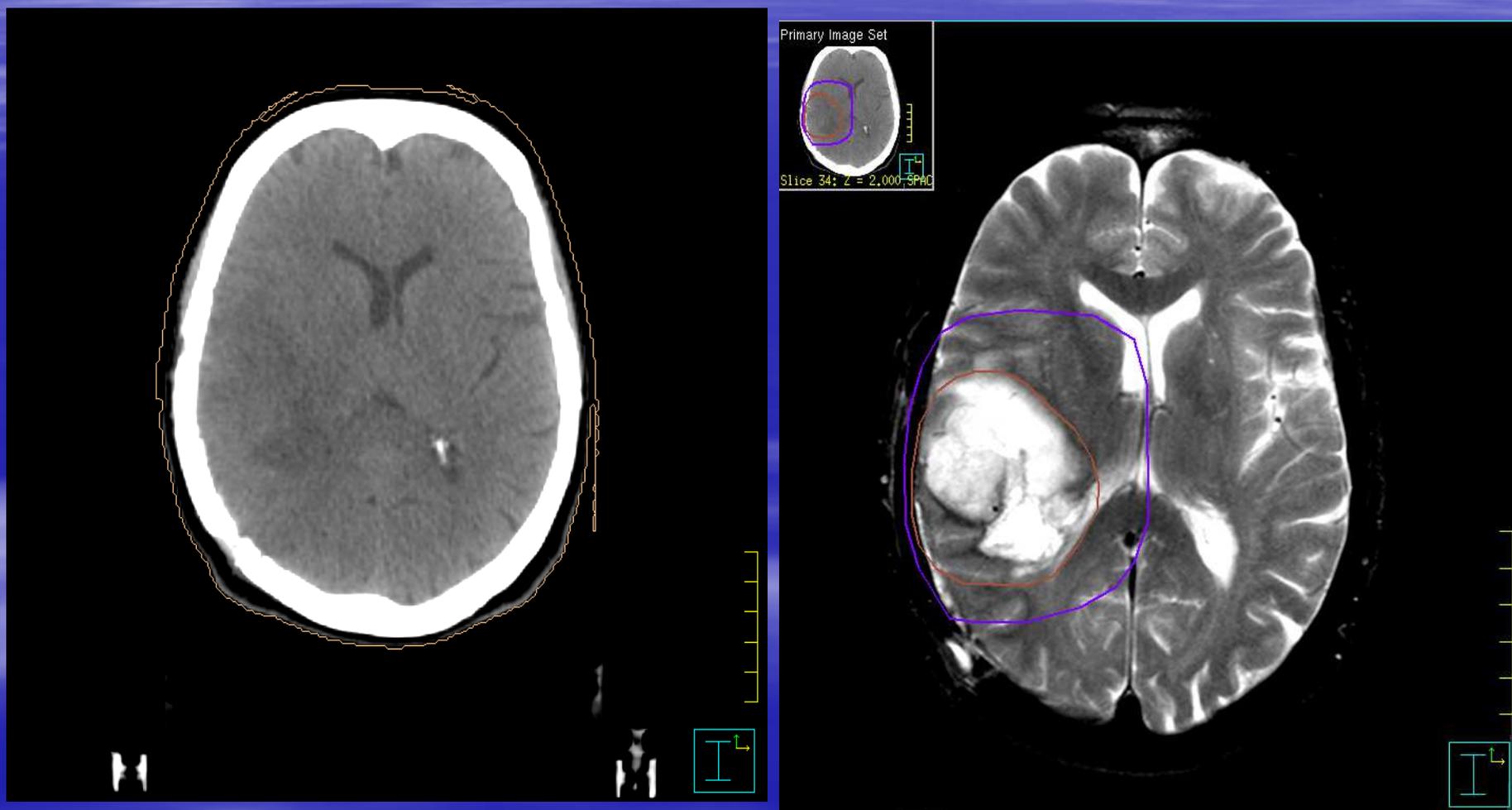


VOLUME TC	63.7 cc
RM	44.5 cc

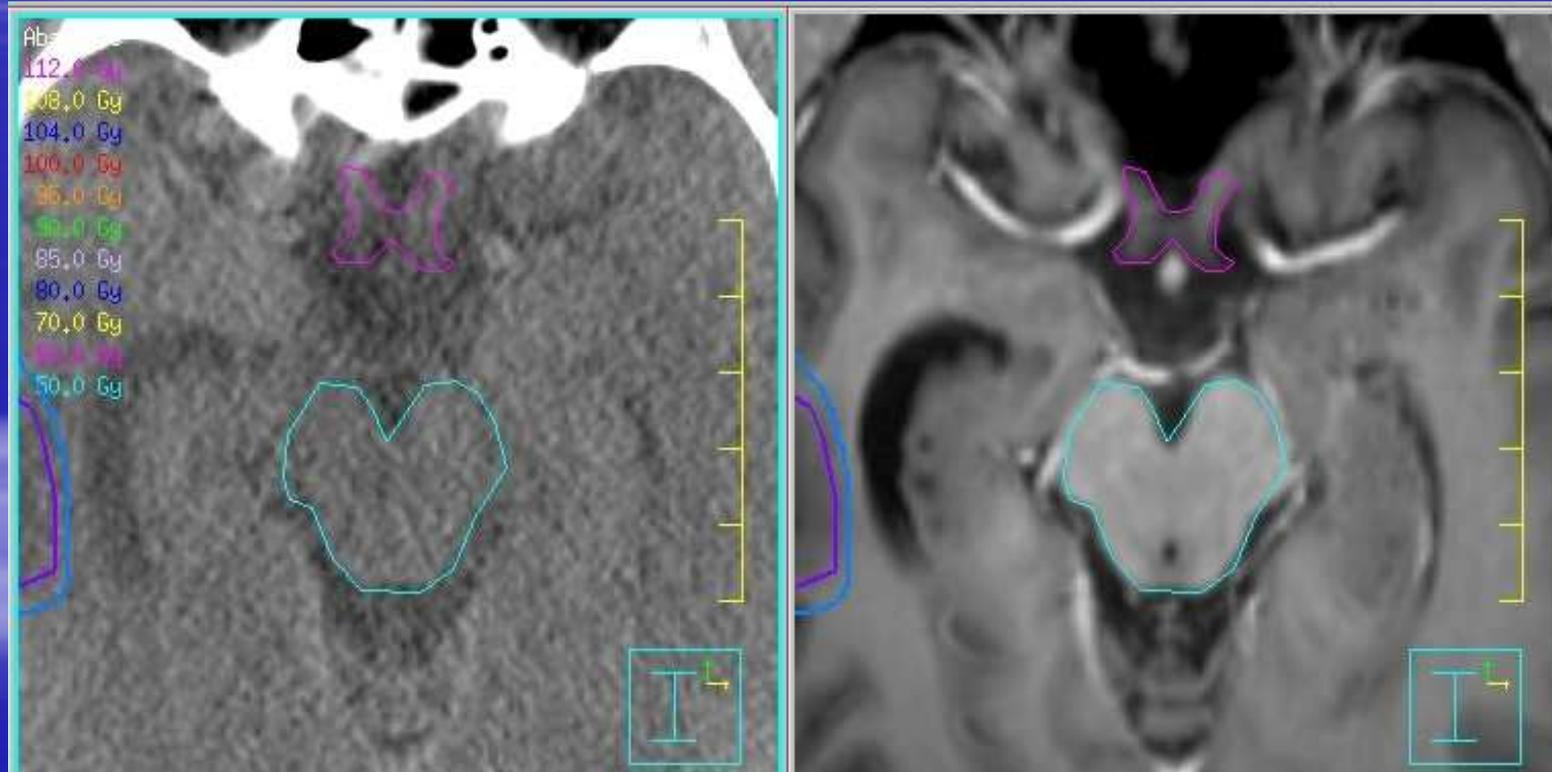
RM NELLA PIANIFICAZIONE DEL TRATTAMENTO RADIANTE



RM NELLA PIANIFICAZIONE DEL TRATTAMENTO RADIANTE



RM NELLA PIANIFICAZIONE DEL TRATTAMENTO RADIANTE



RM NELLA PIANIFICAZIONE DEL TRATTAMENTO RADIANTE



PET-TC NEI PIANI DI TRATTAMENTO

Consente di:

identificare le strutture anatomiche

ottenere immagini funzionali per delineare il
Biologic Target Volume (BTV)



Modifica dei volumi rispetto alla TC: aumentare
diminuire
contorni diversi

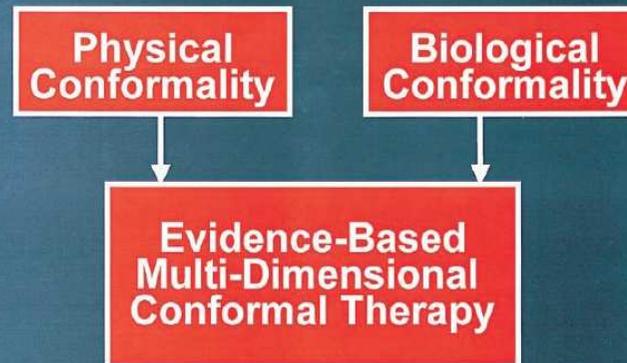
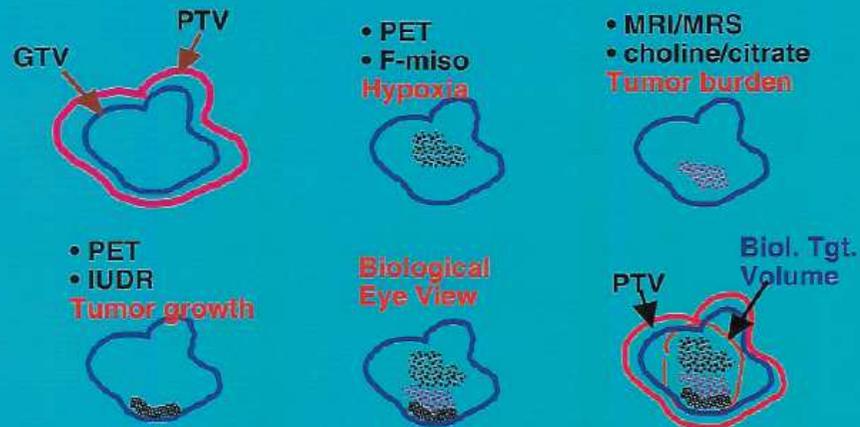
CRITICAL REVIEW

TOWARDS MULTIDIMENSIONAL RADIOTHERAPY (MD-CRT): BIOLOGICAL IMAGING AND BIOLOGICAL CONFORMALITY

C. CLIFTON LING, PH.D.,* JOHN HUMM, PH.D.,* STEVEN LARSON, M.D.,† HOWARD AMOLS, PH.D.,*
 ZVI FUKS, M.D.,‡ STEVEN LEIBEL, M.D.,‡ AND JASON A. KOUTCHER, M.D., PH.D.*

Departments of *Medical Physics, †Radiology, and ‡Radiation Oncology, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY

Biological Target Volume?



Radiation Therapy 2010?

PET-TC NEI PIANI DI TRATTAMENTO

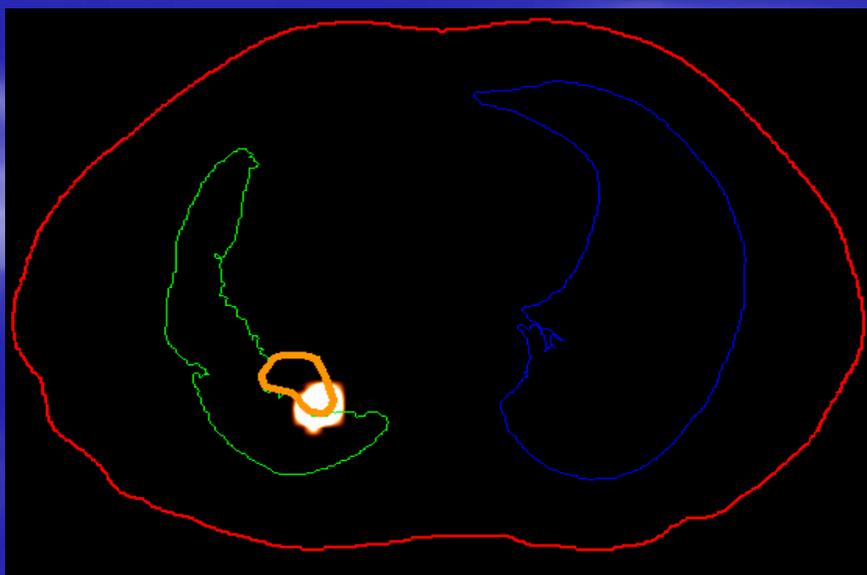
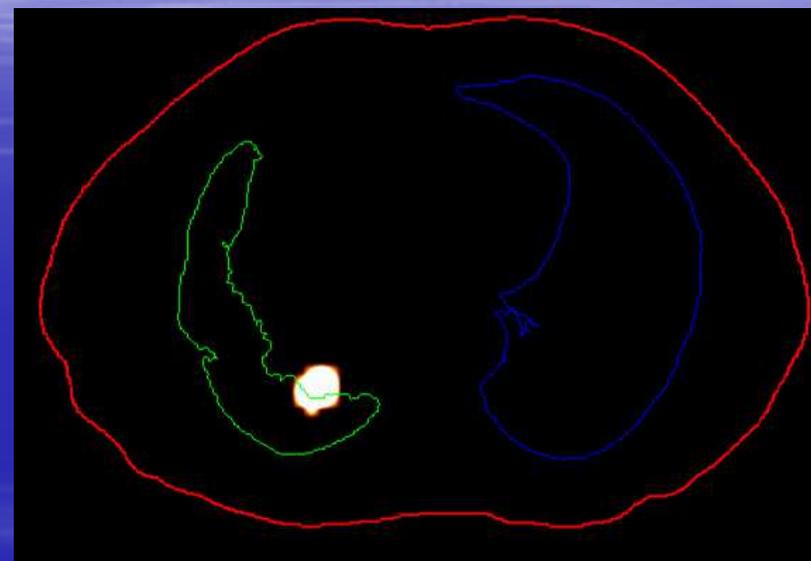
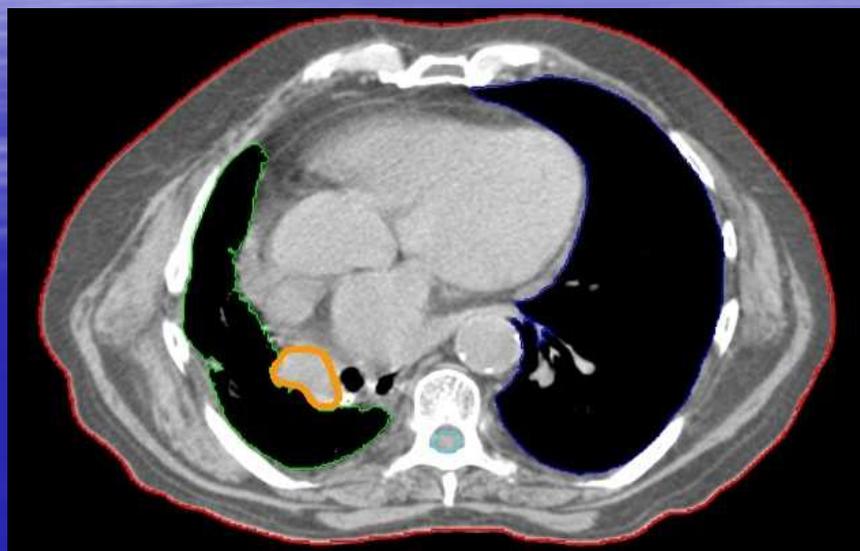
Tumori polmone
pancreas
testa-collo
linfomi
neoplasie cervice uterina
recidive cr prostata

Prevalentemente nei trattamenti IMRT

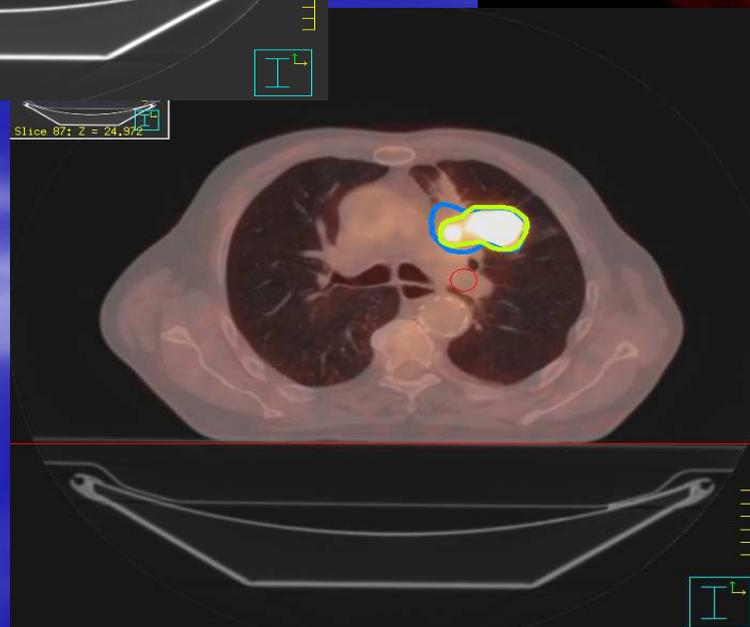
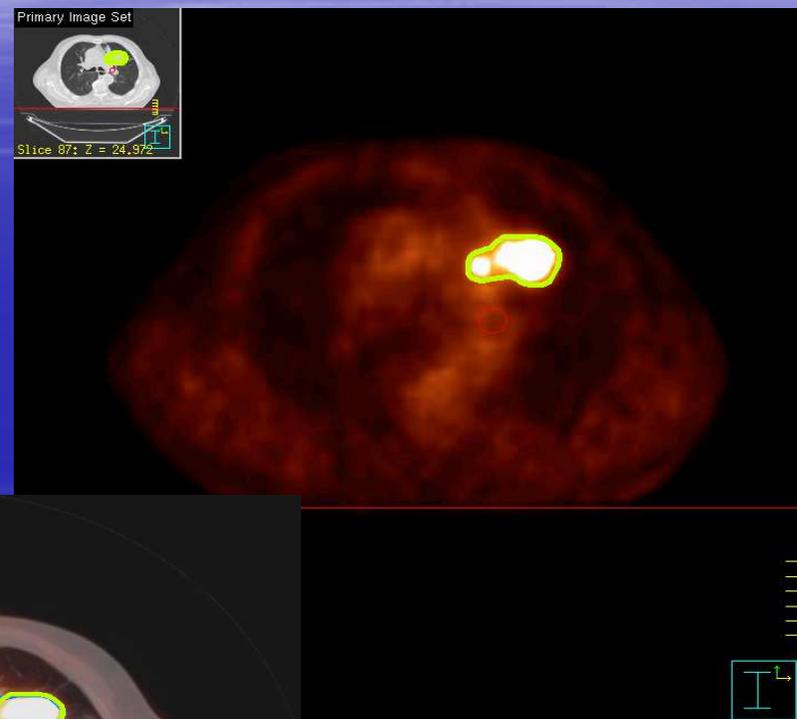
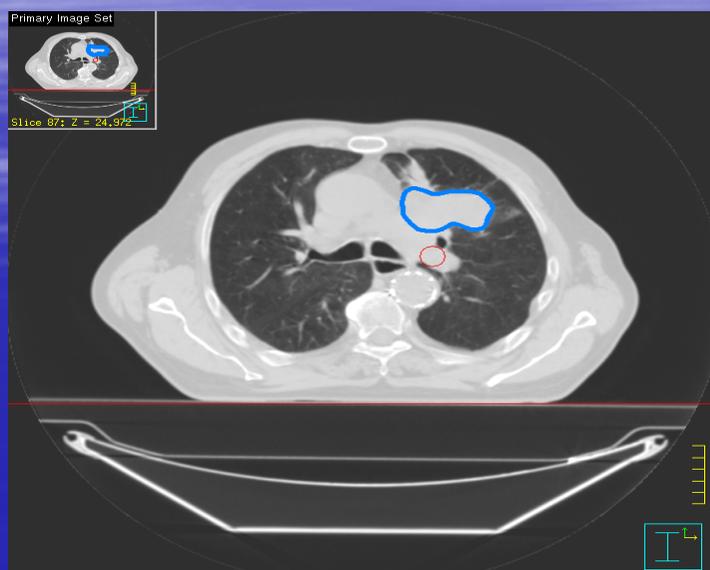
Studi prospettici con lunghi follow-up sono necessari per valutare se l'impiego della PET-TC nei piani di trattamento avrà un impatto su:

controllo della neoplasia
tossicità
risultati clinici

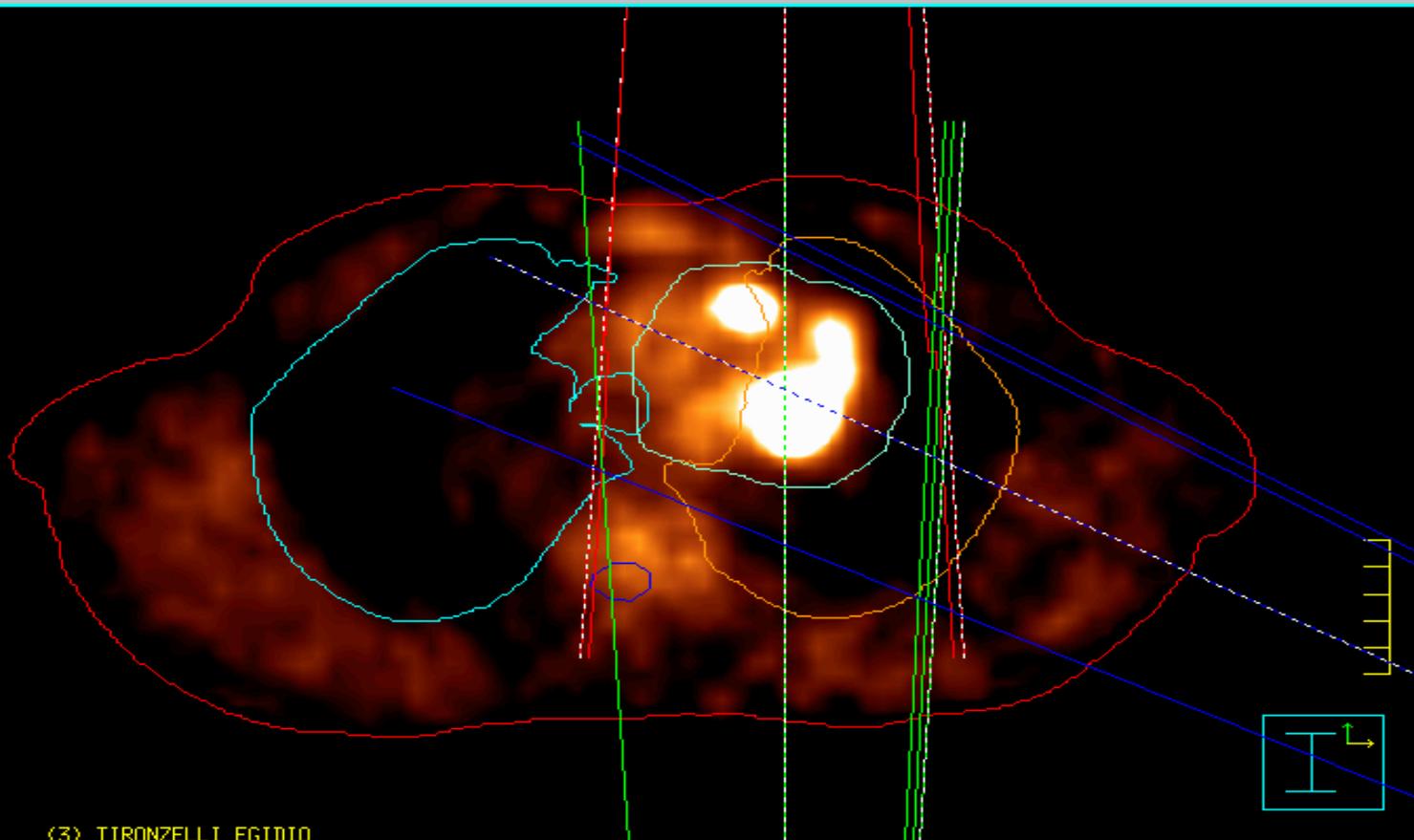
PET-TC NELLA PIANIFICAZIONE DEL TRATTAMENTO RADIANTE



PET-TC NELLA PIANIFICAZIONE DEL TRATTAMENTO RADIANTE

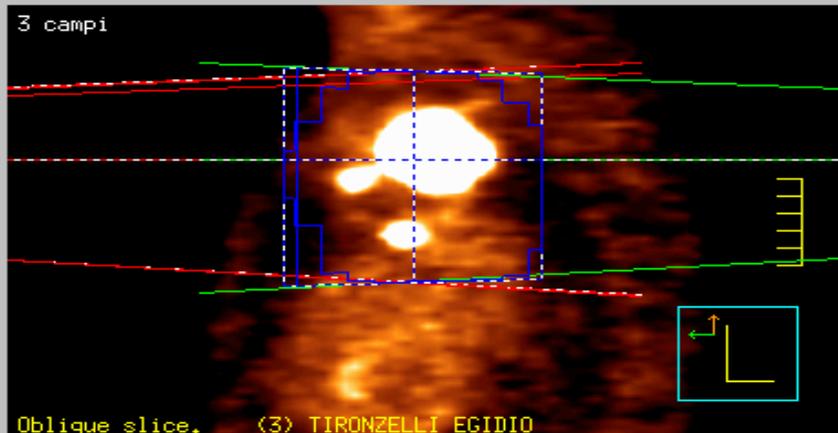


3 campi



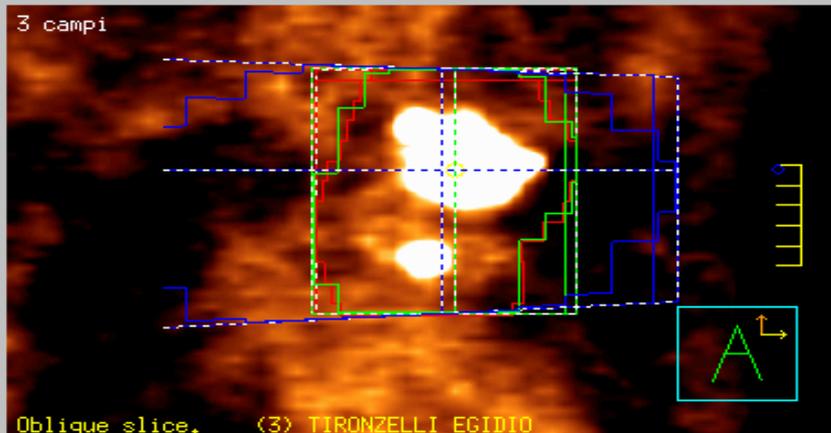
Oblique slice. (3) TIRONZELLI EGIDIO

3 campi



Oblique slice. (3) TIRONZELLI EGIDIO

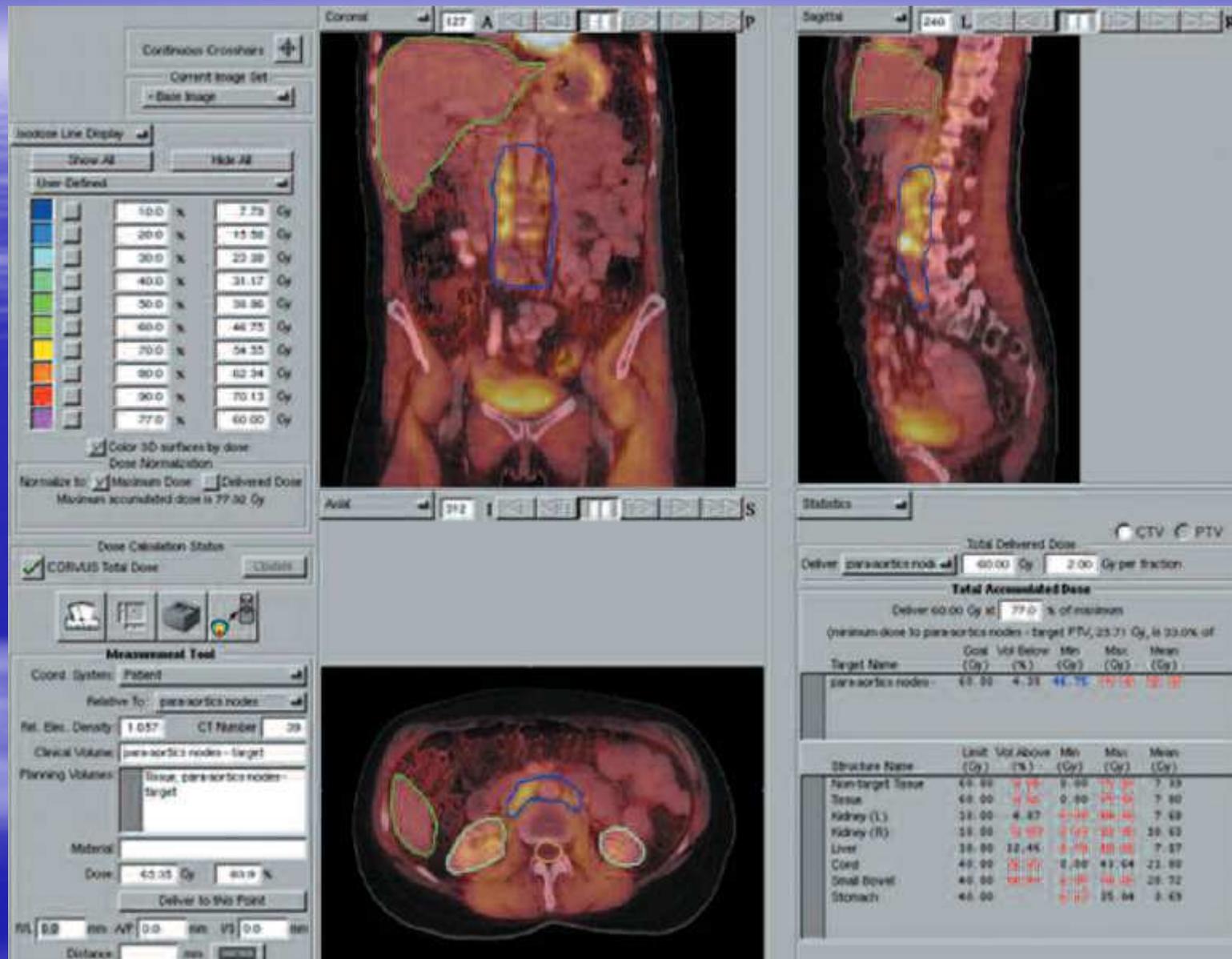
3 campi



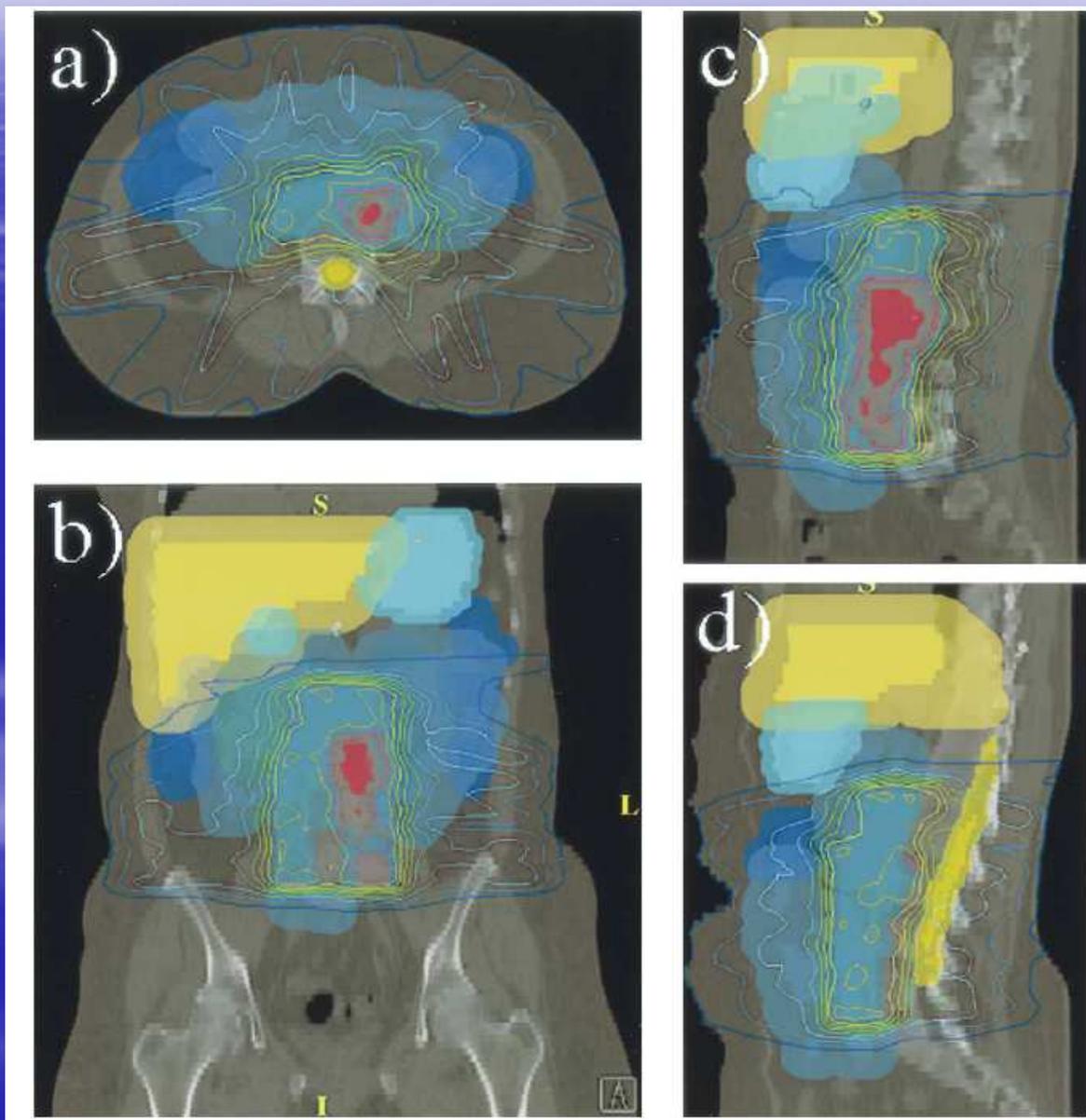
Oblique slice. (3) TIRONZELLI EGIDIO

CARCINOMA POLMONARE





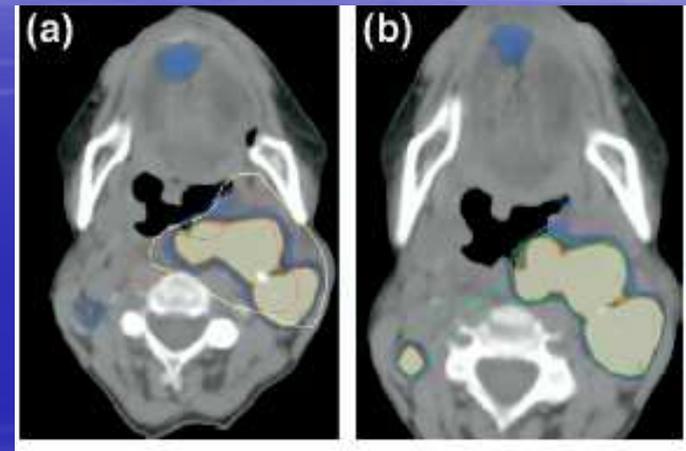
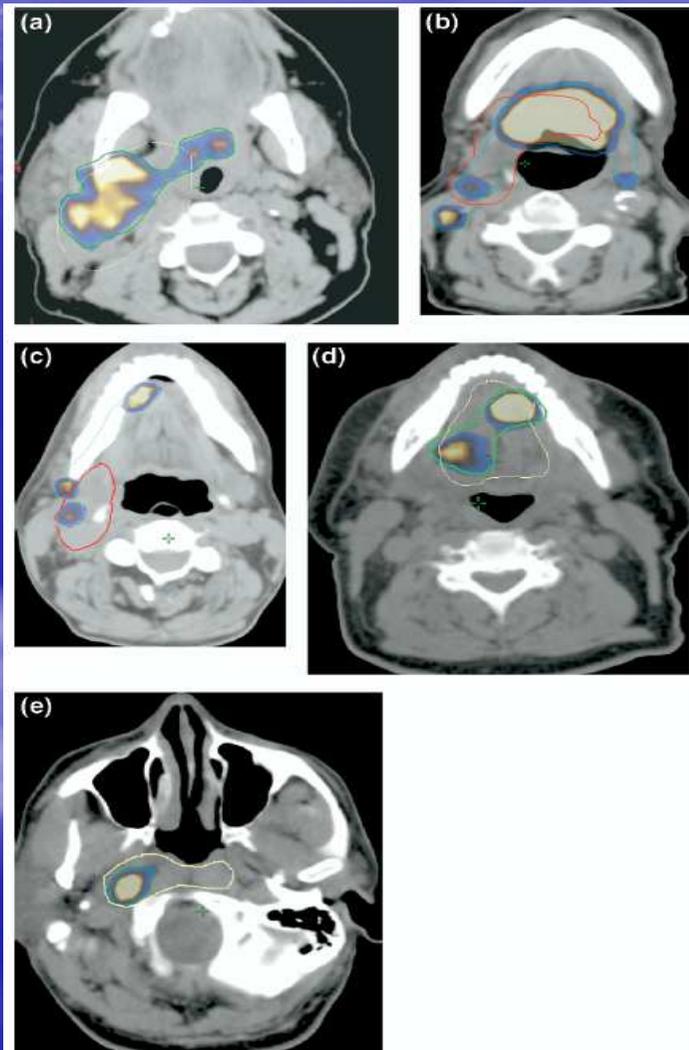
Carcinoma delle cervice uterina con metastasi lomboaortiche



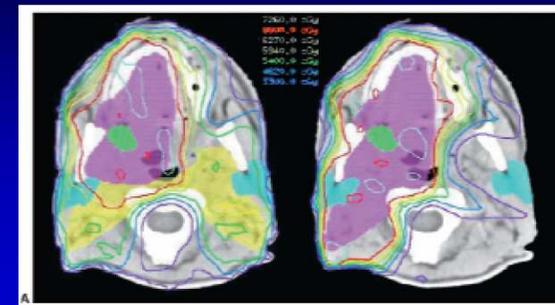
L'impiego della PET-TC e della radioterapia ad intensità modulata consentono di somministrare dosi elevate ai linfonodi patologici



Neoplasie del distretto testa-collo



GTV: CT v PET-CT
Use of PET-CT may reduce GTV/CTV

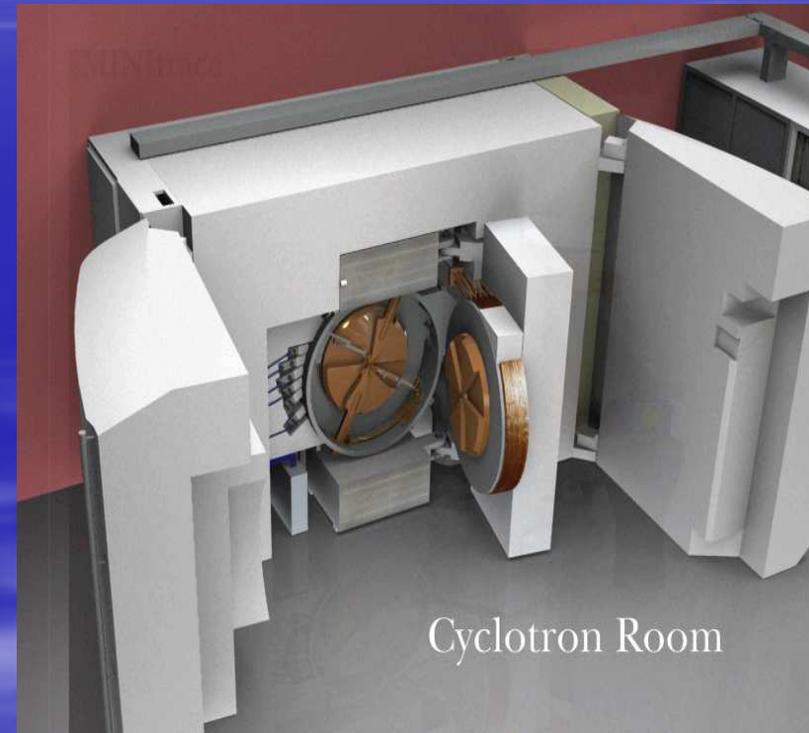


From Schwartz, Ford, Rajendran, et al., Head & Neck 27(6): 478-487, 2005.

PET/TC



Ciclotrone



Nuovi Traccianti: Ipossia

Tessuti ipossici sono meno radiosensibili

^{18}F -MISO: tumori prostata
testa-collo
NSCLL
gliomi



incremento di dose ?

INCREMENTO DI DOSE

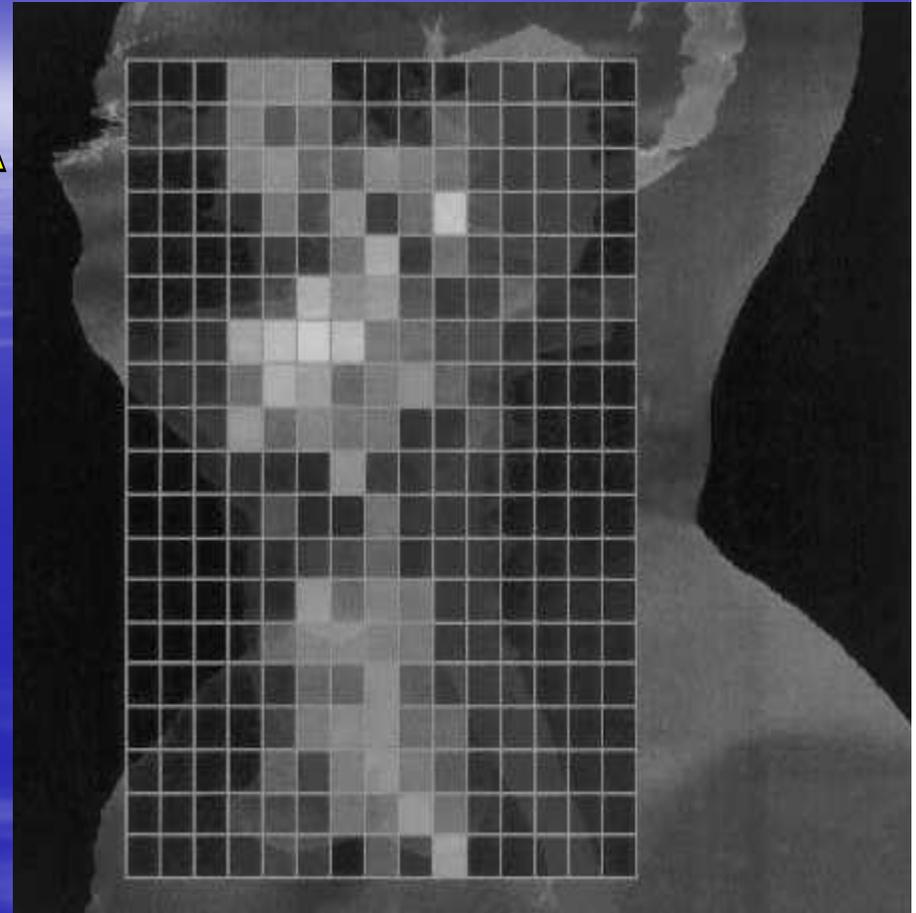
- Limite tossicità ai tessuti sani

- RT ad intensità modulata
- RT stereotassica
- Radiochirurgia
- Radioterapia intraoperatoria
- Brachiterapia



**TECNICHE
SPECIALI
INNOVATIVE**

RADIOTERAPIA AD INTENSITA' MODULATA IMRT



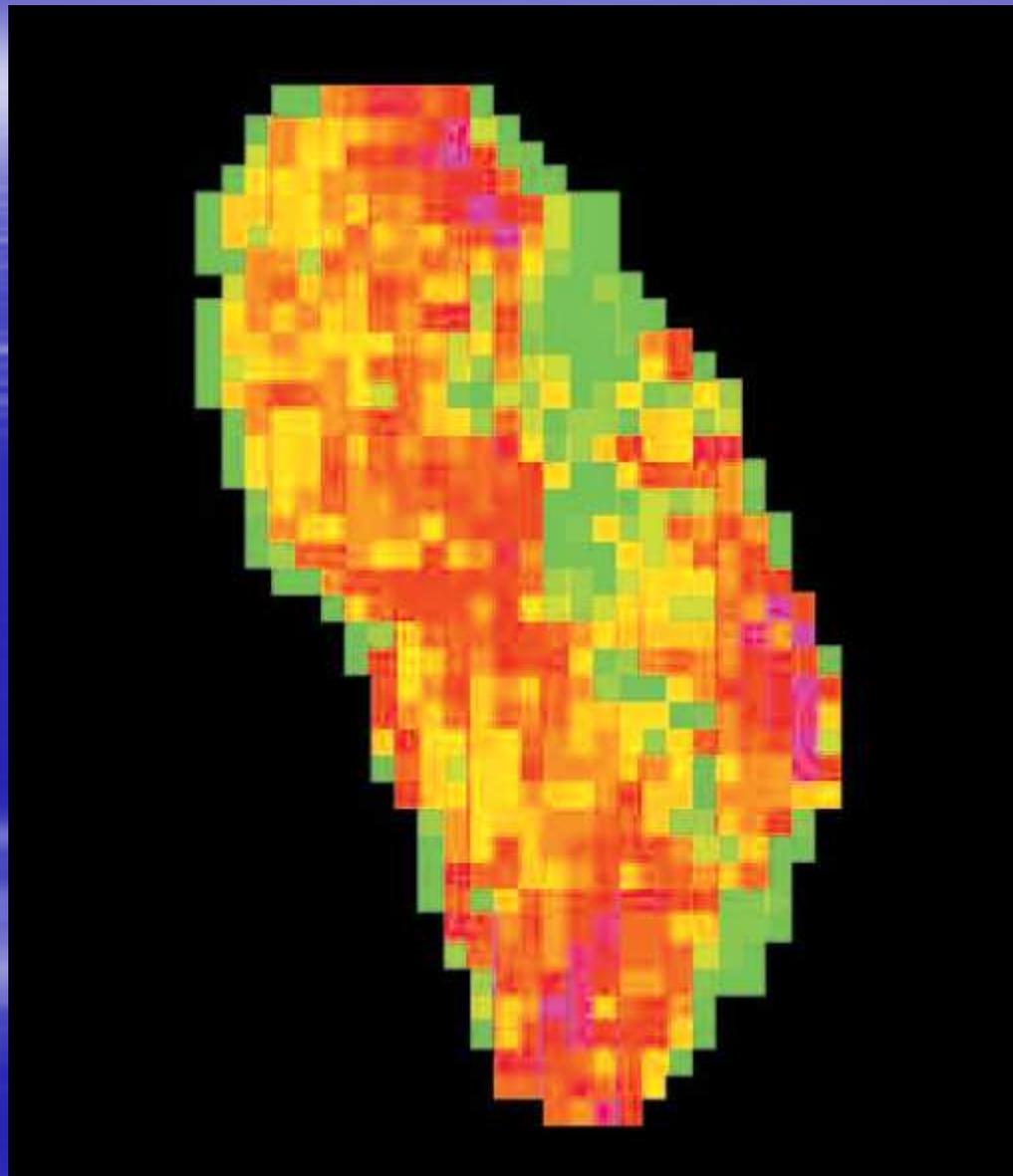
IMRT è una avanzata forma di RT conformazionale in grado di conformare alte dosi al tumore con risparmio dei tessuti normali.

Impiega multipli fasci, ognuno dei quali suddiviso in numerosi fascetti, di diversa intensità.

Questo permette una modulazione fine della intensità di dose che è "depositata" in ogni punto specifico ad un livello differente.

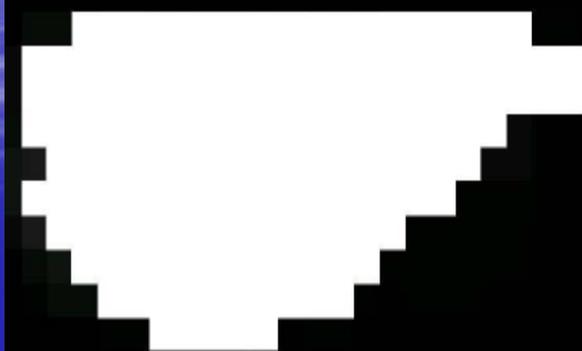
IMRT

- Negli Acceleratori Lineari dedicati alla IMRT l'intensità del fascio di radiazioni è modulata in modo da poter ottimizzare la distribuzione di dose nel volume bersaglio
- L'intensità del fascio è calcolata con algoritmi specifici
- In questo approccio vengono selezionati i parametri desiderati, relativi alla distribuzione di dose nel volume bersaglio e ai limiti di dose agli organi a rischio (**inverse treatment planning**)

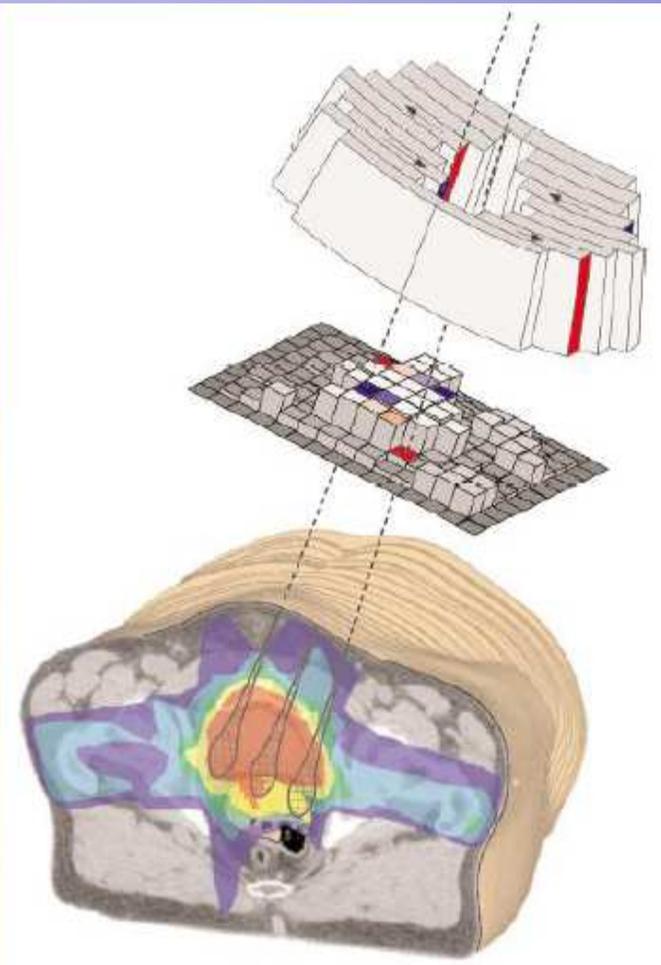


Fascio modulato in intensità

conformazionale



IMRT



IMRT: Intensity Modulation Radiation Therapy

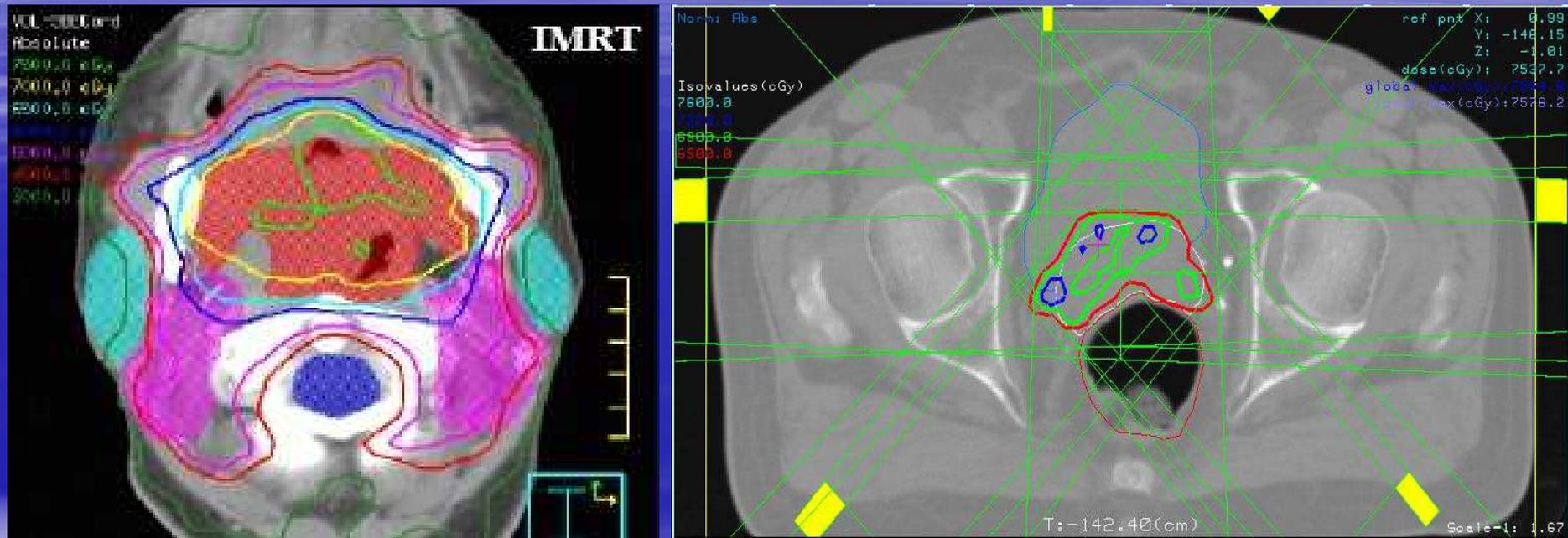
INDICAZIONI:

1. Volume bersaglio con morfologia irregolare e in prossimità di organo a rischio (OAR).
2. Volume di interesse in prossimità di strutture precedentemente irradiate.
3. Necessità di dose escalation.

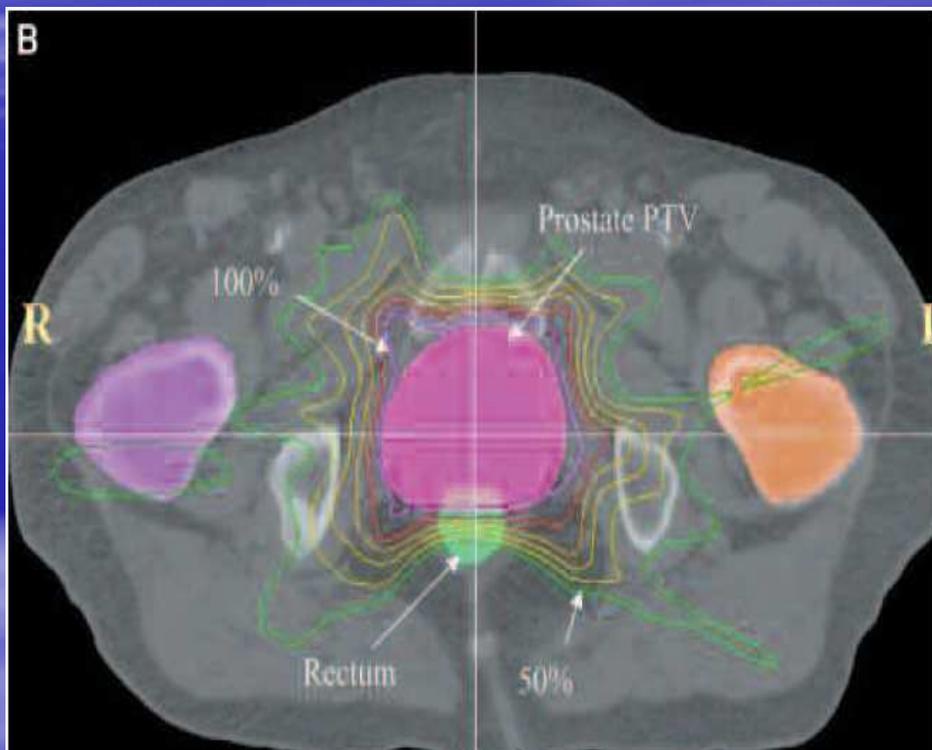
**“IMRT planning is clinically indicated when highly conformal dose planning is required”
“Radiation Oncology User’s Guide”.**

ASTRO, 2002

IMRT: Intensity Modulation Radiation Therapy



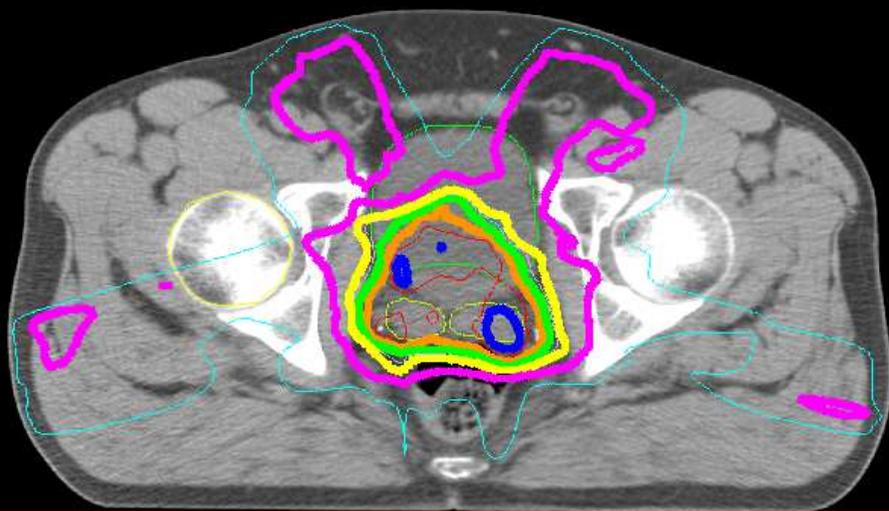
IMRT Surveys: l'utilizzo della IMRT è stato inizialmente lento e poi sempre più rapido. Nel 2002, il 32% dei radioterapisti utilizzava l' IMRT, nel 2004 la percentuale era salita al 74%.



CARCINOMA PROSTATA

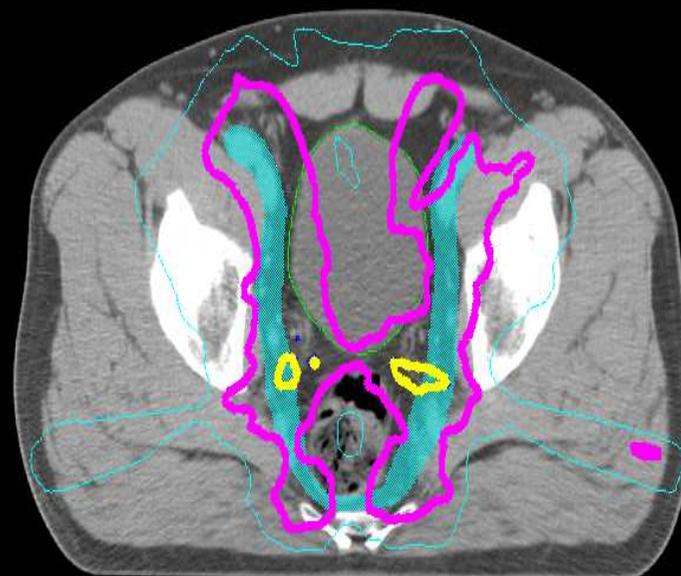
Pet POI, "rif" = 70,801 Gy

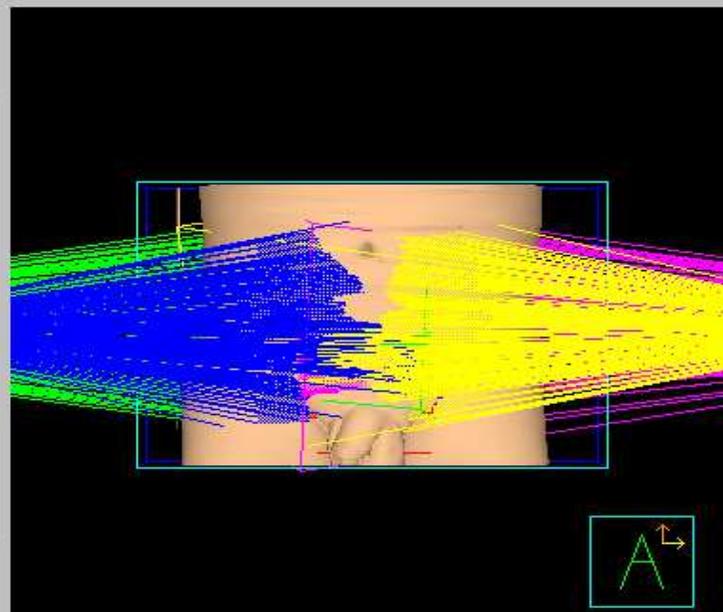
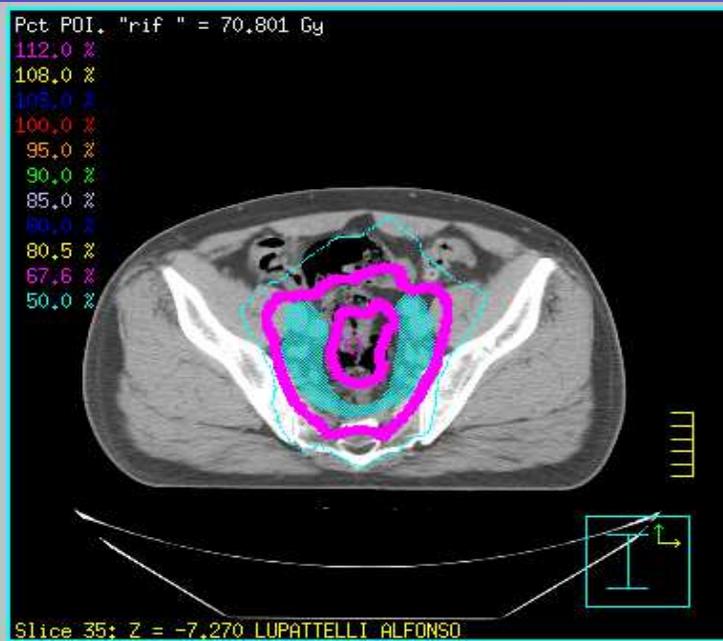
- 112,0 %
- 108,0 %
- 104,0 %
- 100,0 %
- 95,0 %
- 90,0 %
- 85,0 %
- 80,0 %
- 80,5 %
- 67,6 %
- 50,0 %



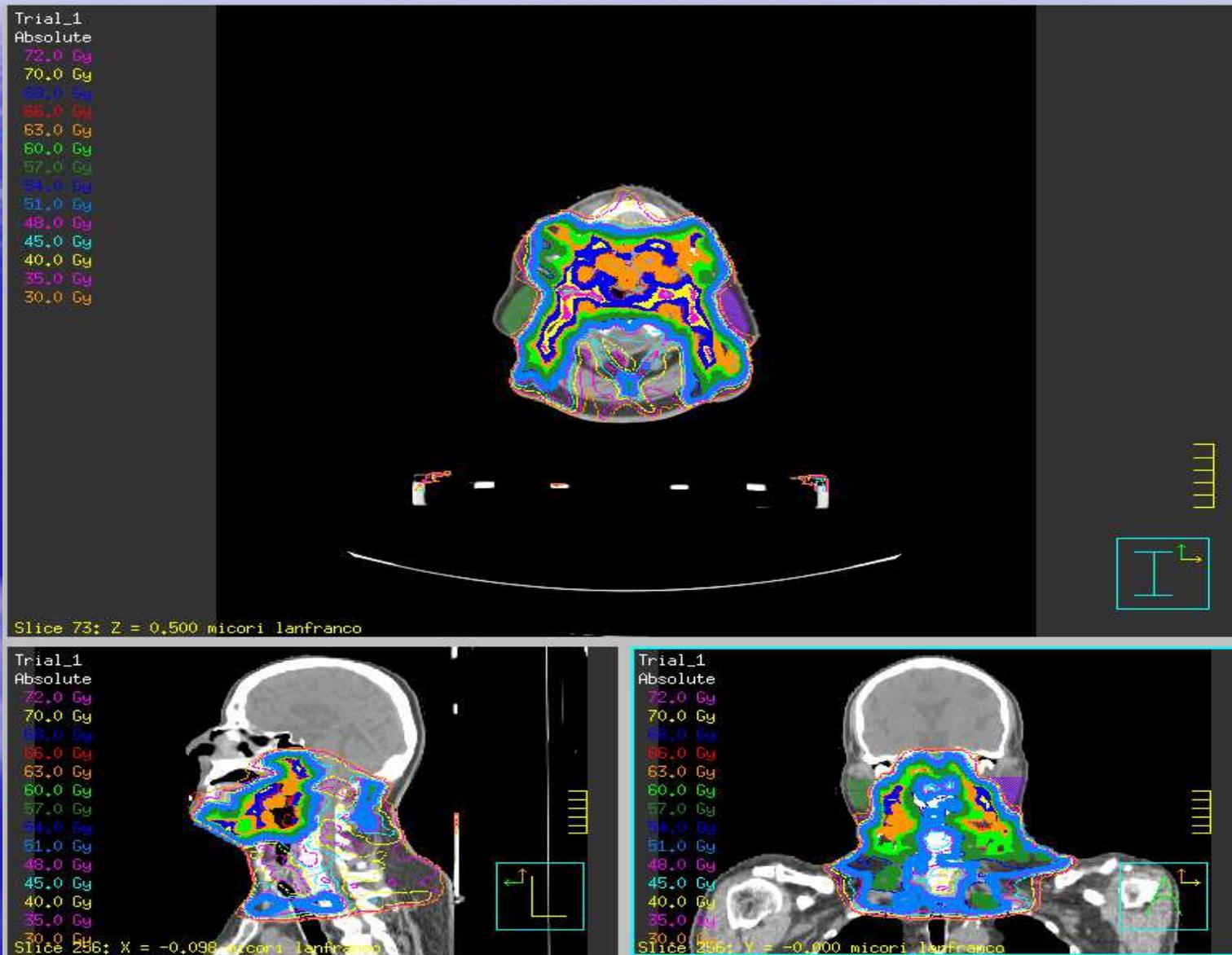
Pet POI, "rif" = 70,801 Gy

- 112,0 %
- 108,0 %
- 104,0 %
- 100,0 %
- 95,0 %
- 90,0 %
- 85,0 %
- 80,6 %
- 80,5 %
- 67,6 %
- 50,0 %

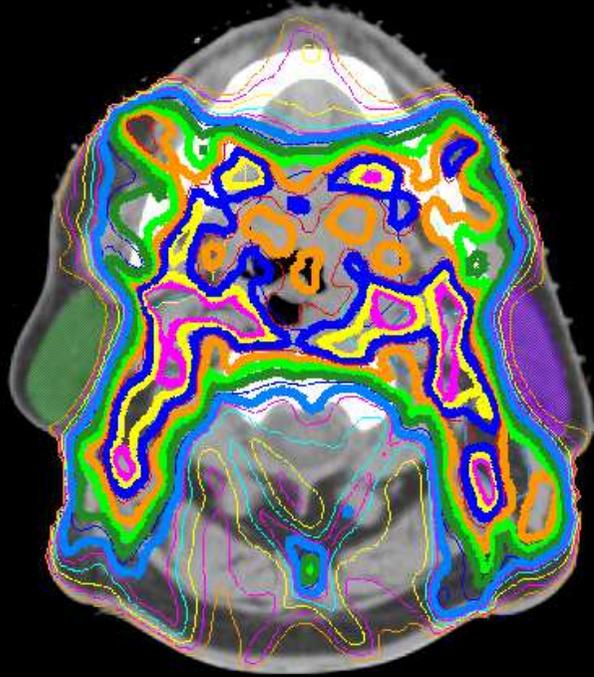




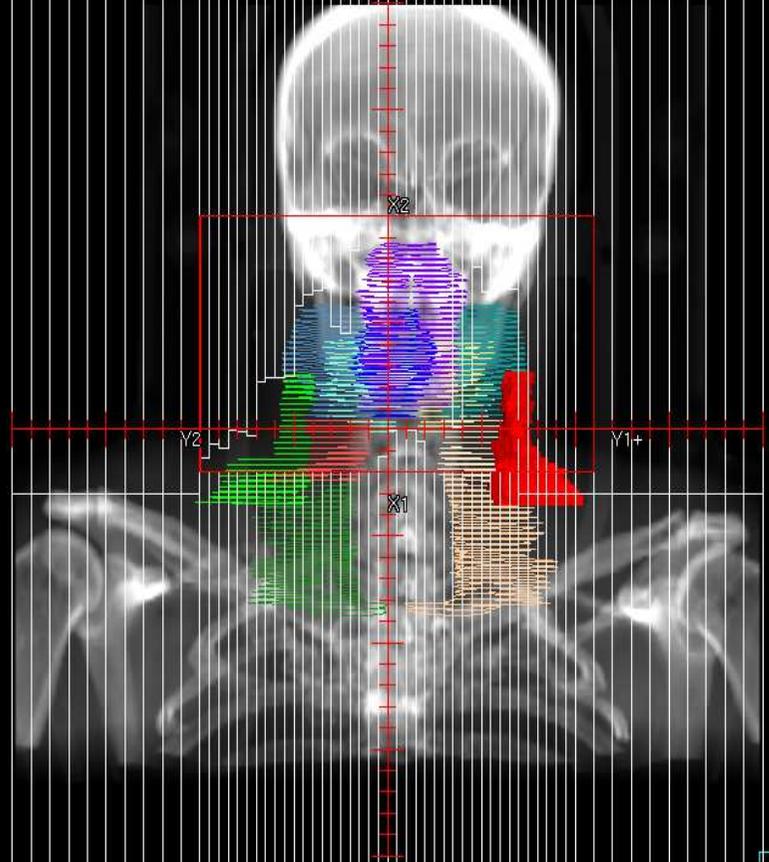
Neoplasie distretto testa-collo



Trial_1
Absolute
72.0 Gy
70.0 Gy
69.0 Gy
66.0 Gy
63.0 Gy
60.0 Gy
57.0 Gy
54.0 Gy
51.0 Gy
48.0 Gy
45.0 Gy
40.0 Gy
35.0 Gy
30.0 Gy



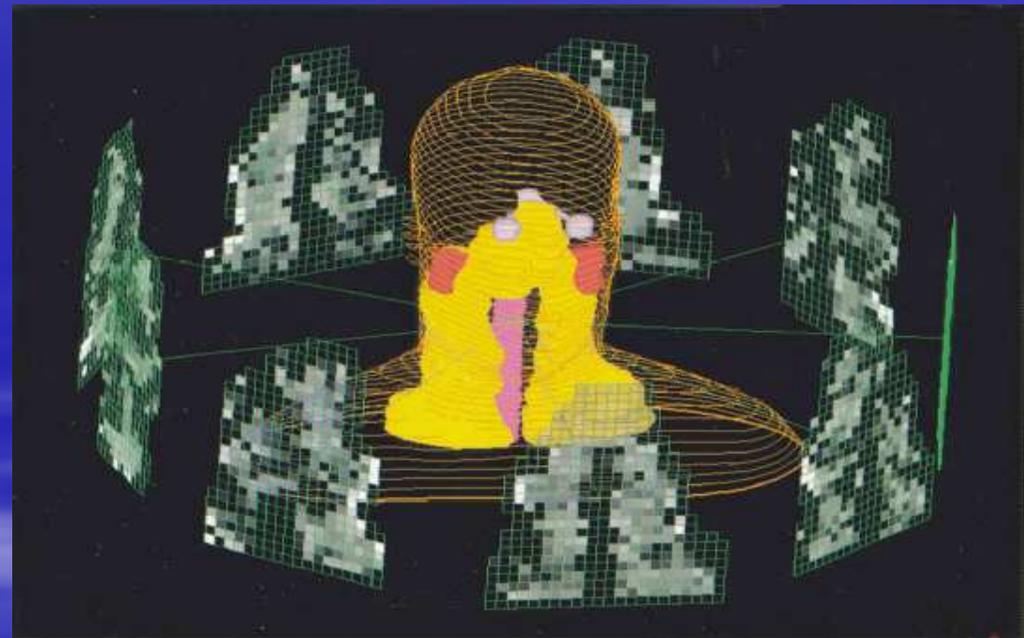
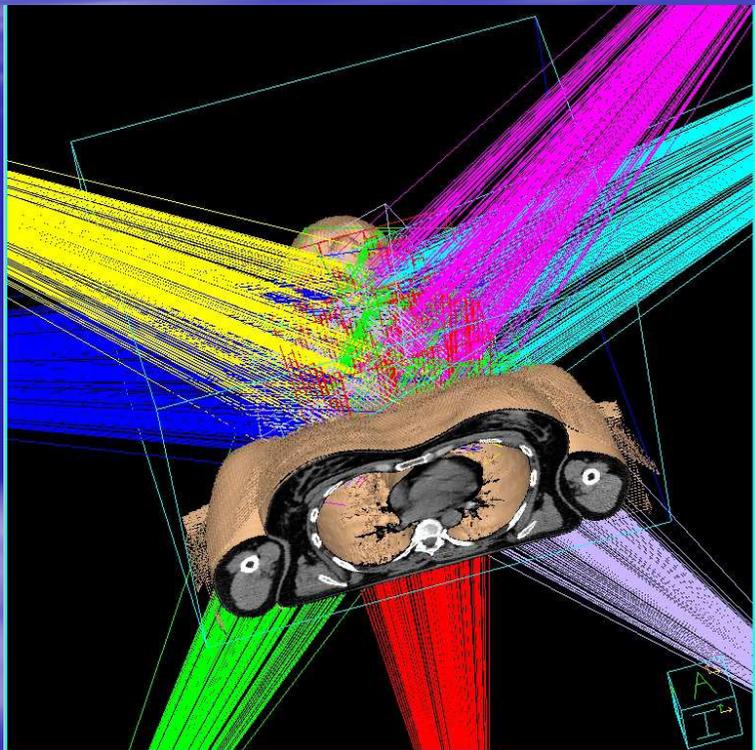
Trial_1



Beam's Eye View DRR for "1b" (CP 1)



OTTIMIZZAZIONE DELLA DISTRIBUZIONE DI DOSE



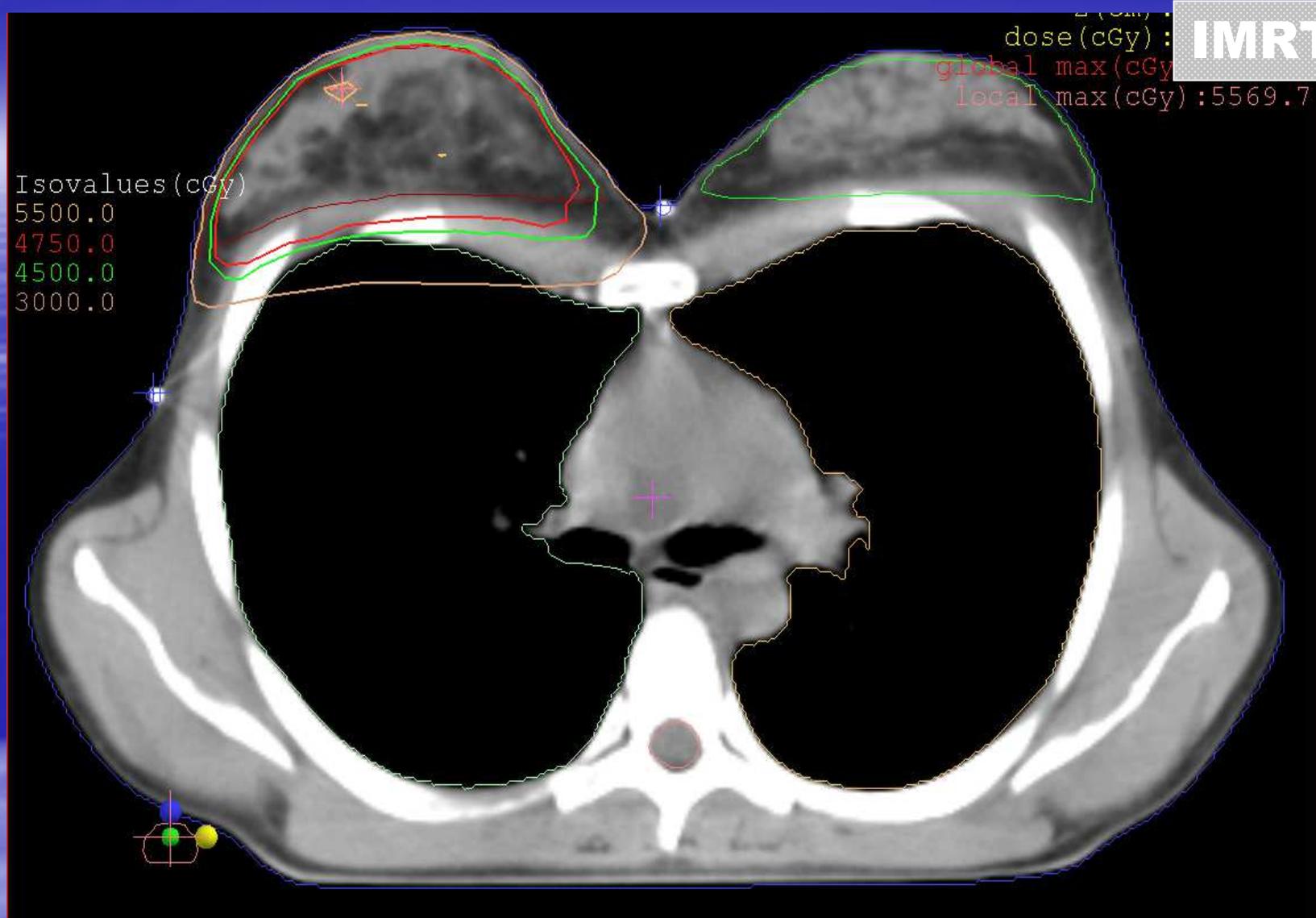
Nella maggior parte dei casi....

3D-CRT

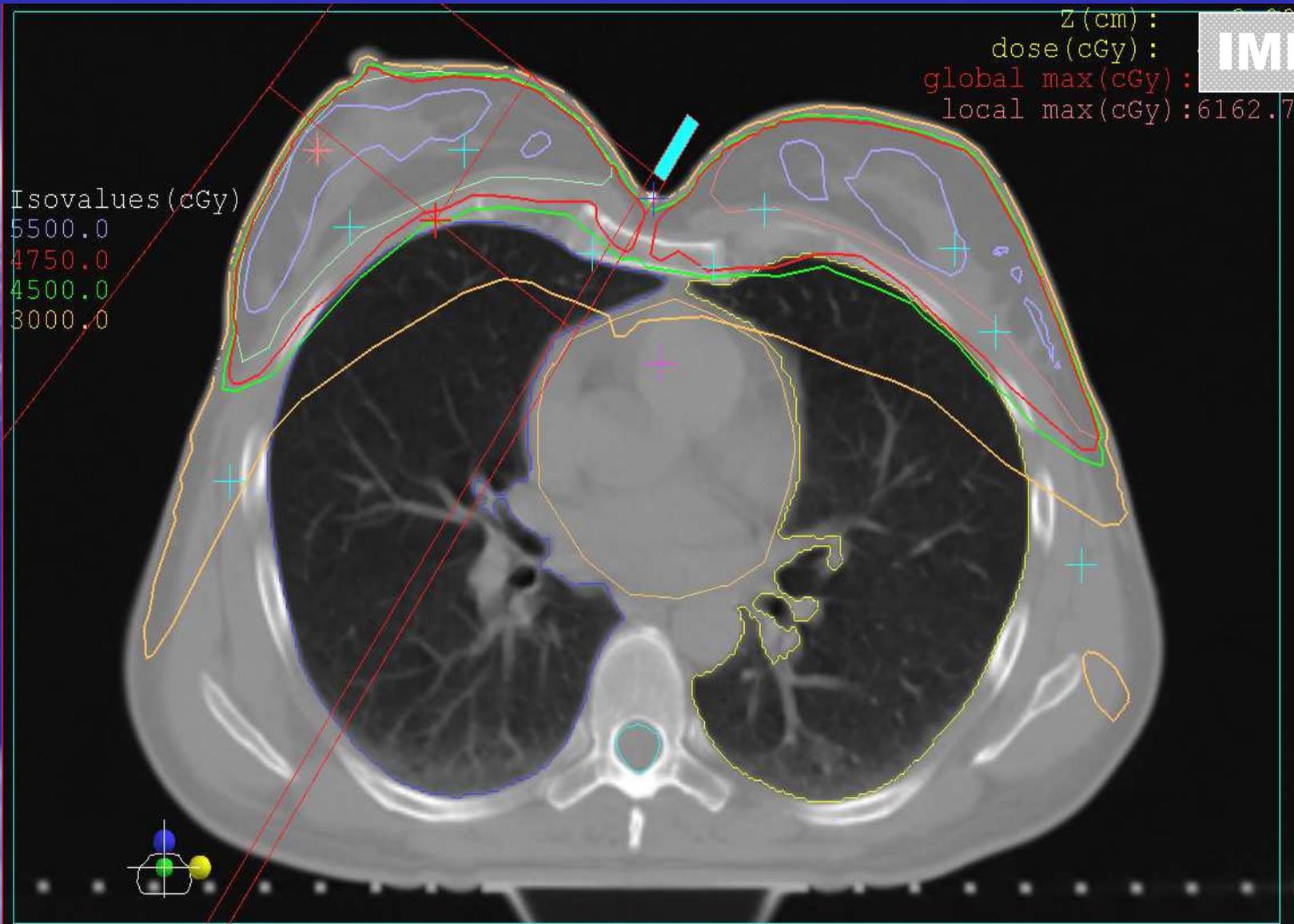


- buona copertura del target
- rispetto degli organi a rischio (OAR)





Petto scavato

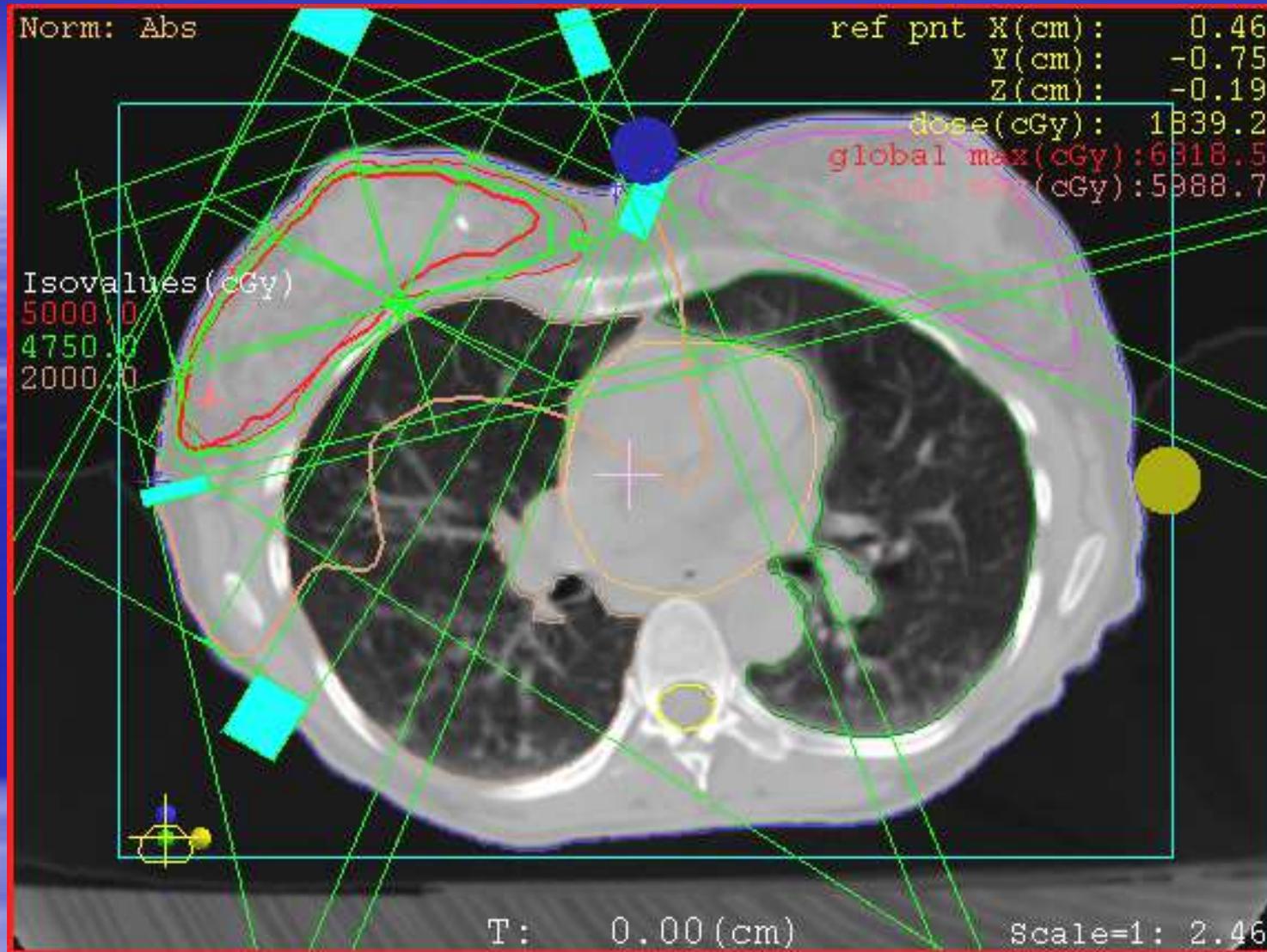


Carcinoma mammario bilaterale in pectus excavatum



Inaccettabile volume polmonare in paziente trattata con campi tangenti

IMRT



Stessa paziente trattata con tecnica IMRT

[rosso= 50 Gy isodose (100% prescribed dose isodose);
Verde chairo= 47,5 Gy isodose (95% prescribed dose isodose)]

Vantaggio IMRT rispetto alla RT 3D-conformazionale:

- ✓ migliora la conformità di dose al volume bersaglio
- ✓ aumenta il differenziale di dose tra target e OR



Permette l'incremento di dose :

miglior controllo locale
ridotto rischio di effetti collaterali



IPOFRAZIONAMENTO

TOSSICITA'

IMRT diversa distribuzione di dose rispetto ai trattamenti standard



Riduzione tossicità

Potenziali nuove tossicità

Congiuntiviti in pazienti trattati per meningioma

Secondi tumori

RITRATTAMENTI

La RT è una modalità terapeutica efficace nel trattamento del dolore da metastasi ossee e nella prevenzione delle complicazioni.

Una risposta completa o parziale al trattamento si osserva nel 70–78% dei pazienti trattati a 6 mesi dalla RT.

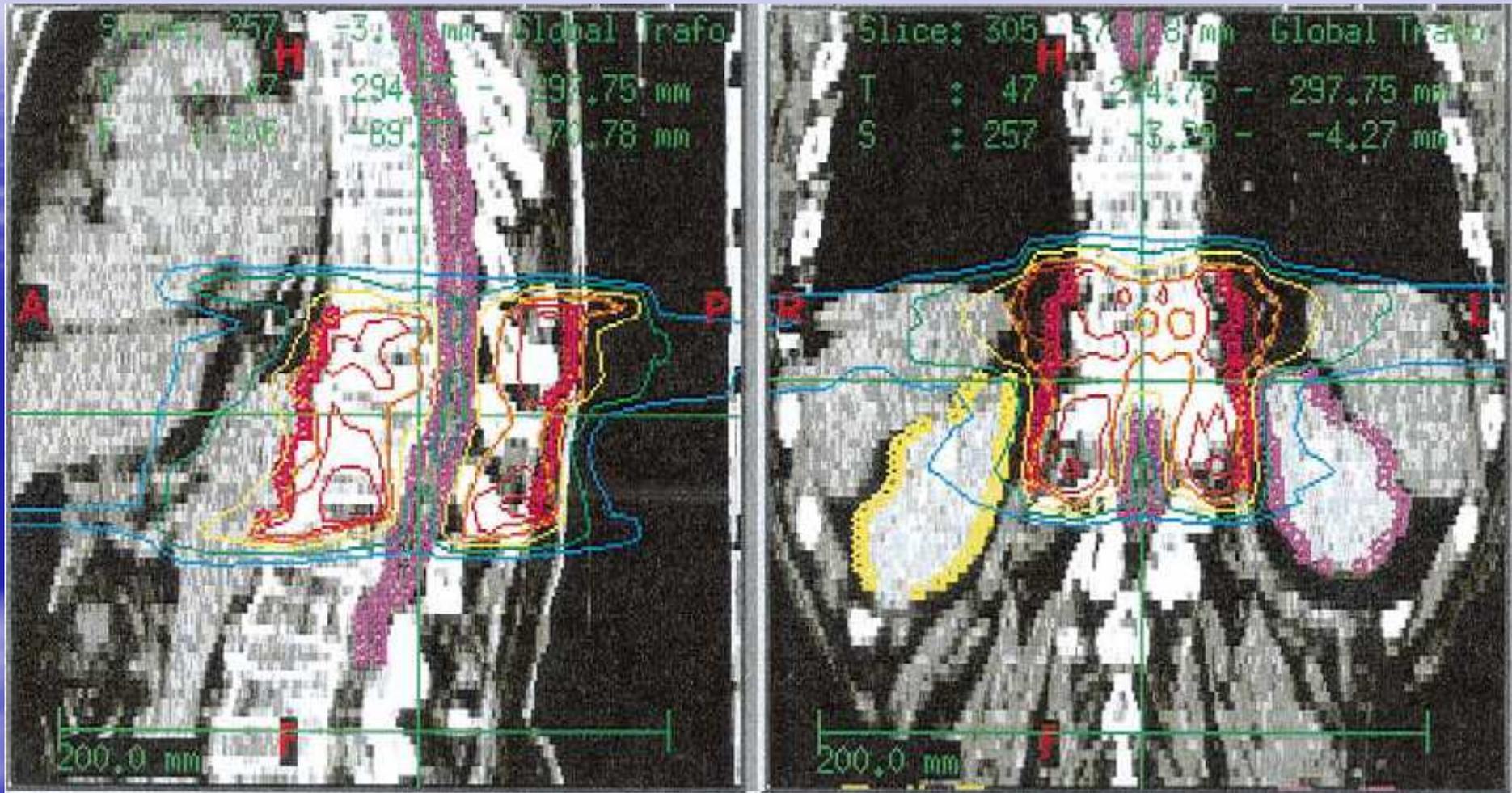
Molti pazienti tuttavia sviluppano una ricorrenza dei sintomi quali dolore o deficit neurologici, tra le 14 e le 47 settimane dopo il trattamento.



IMRT

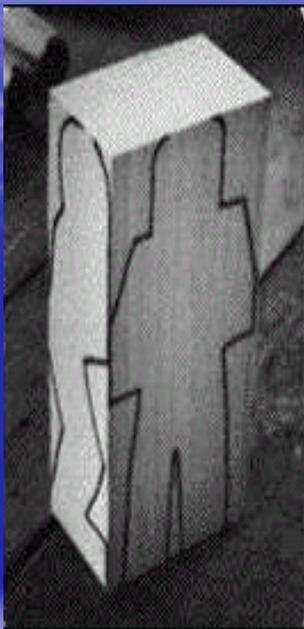


Zabel, Clin Persp 2005

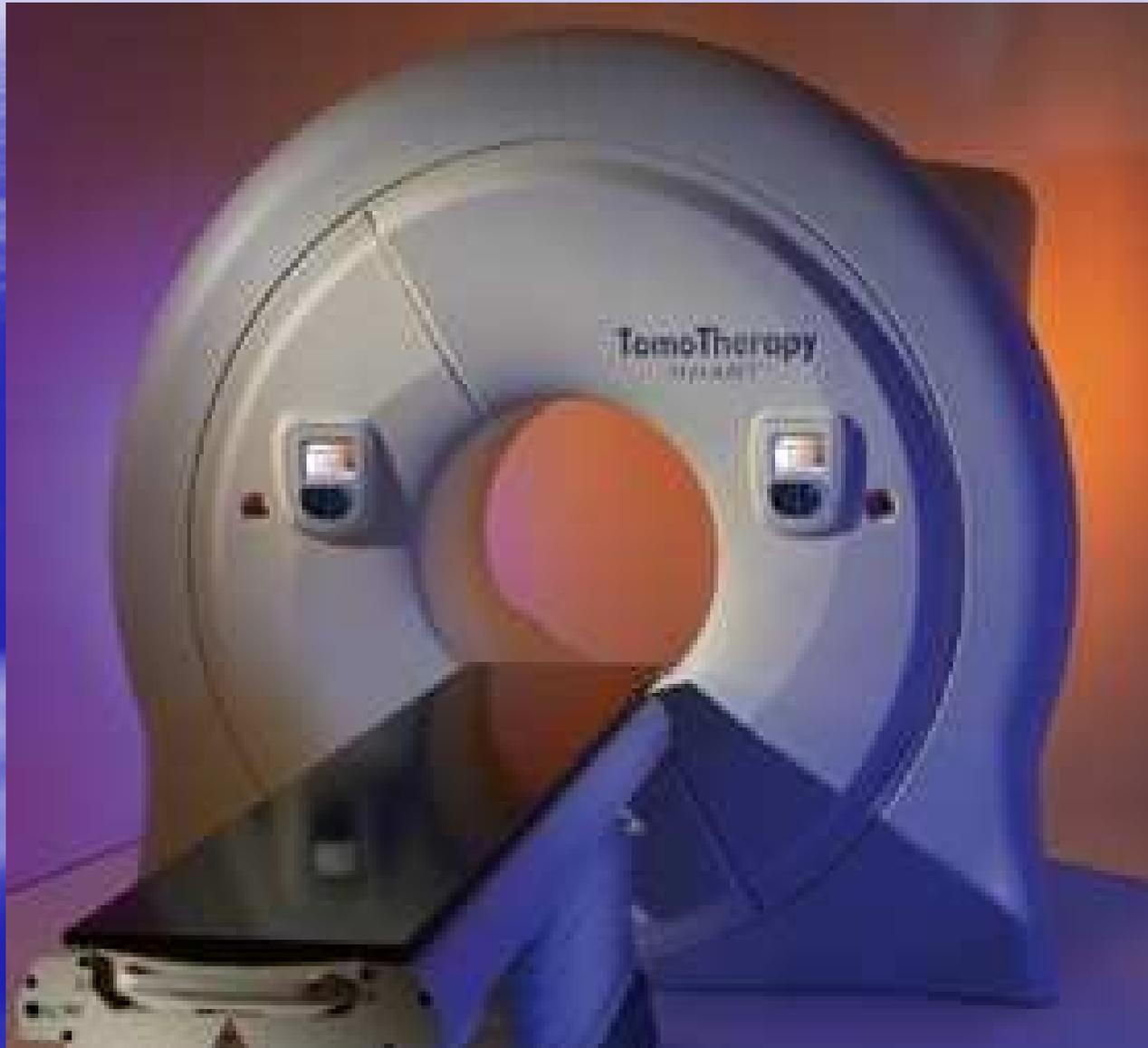




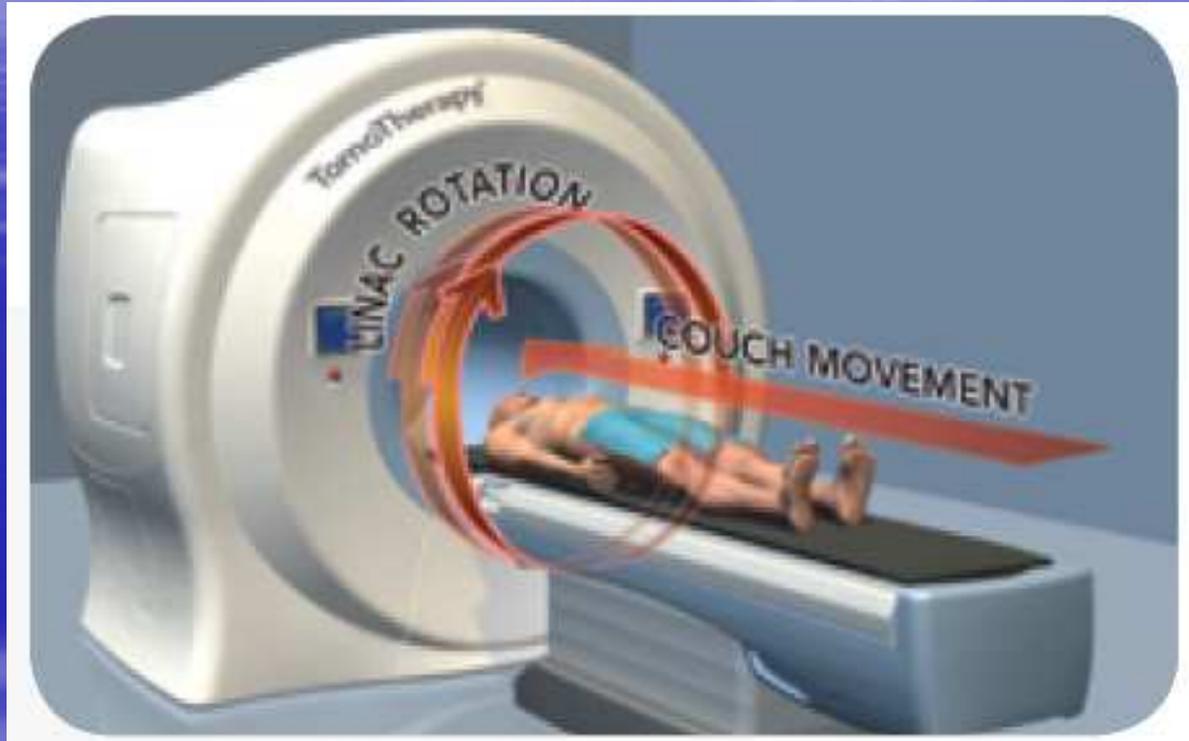
Evoluzione tecnologica nel Planning Radioterapico



TOMOTERAPIA



Il fascio ad intensità modulata è indirizzato in maniera elicoidale, consentendo un'irradiazione a 360° intorno al paziente



NO

Sistema composto da:

acceleratore lineare che ruota di 360°

tomografo con raggi x di alta energia

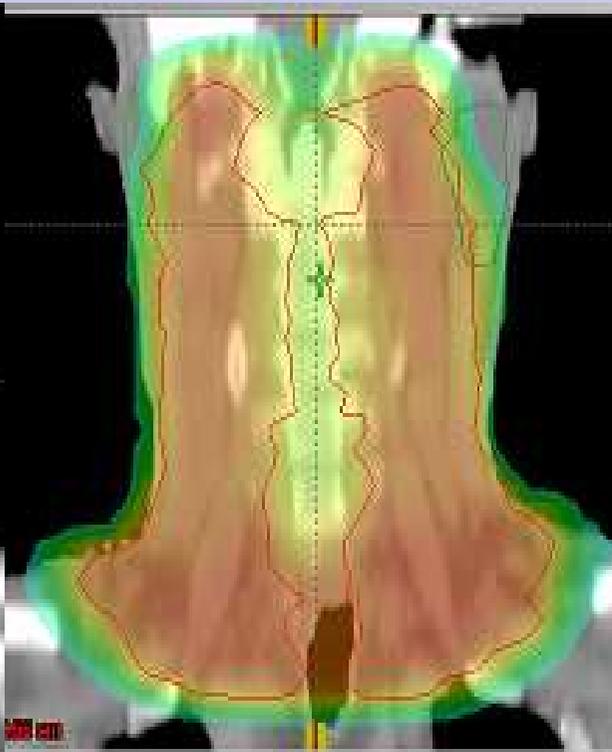
sistema di modulazione del fascio radiante

- pericolo di collisione
- filtro a cuneo
- angolo gantry, collimatore, lettino
- comando pensile
- profilo o coordinate del MLC
- motorino del MLC
- dimensione campo/collimatori
- campo luminoso
- campo elettroni
- cono per elettroni

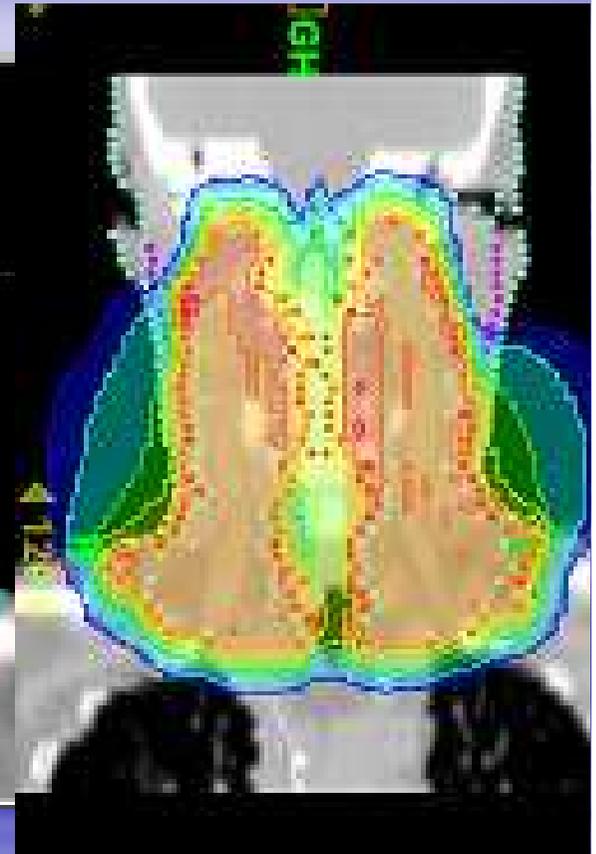
Neoplasie del distretto testa-collo



3DCRT



IMRT



TOMO

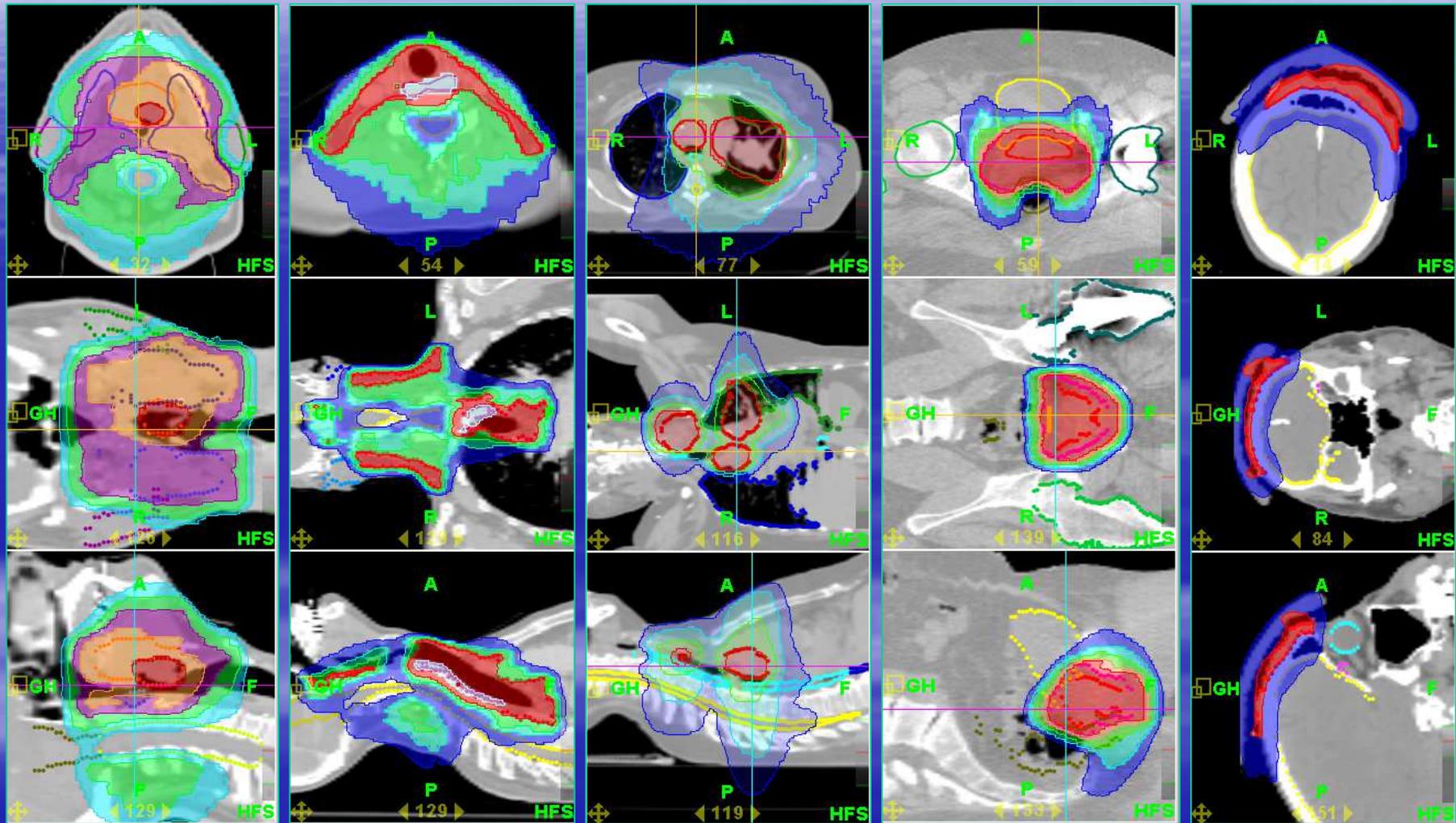
Esempi di Trattamenti

Testa Collo

Polmone

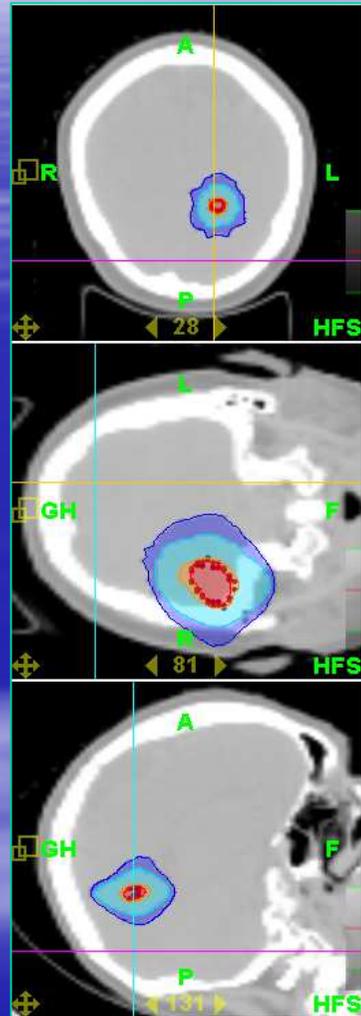
Prostata

Superficiale

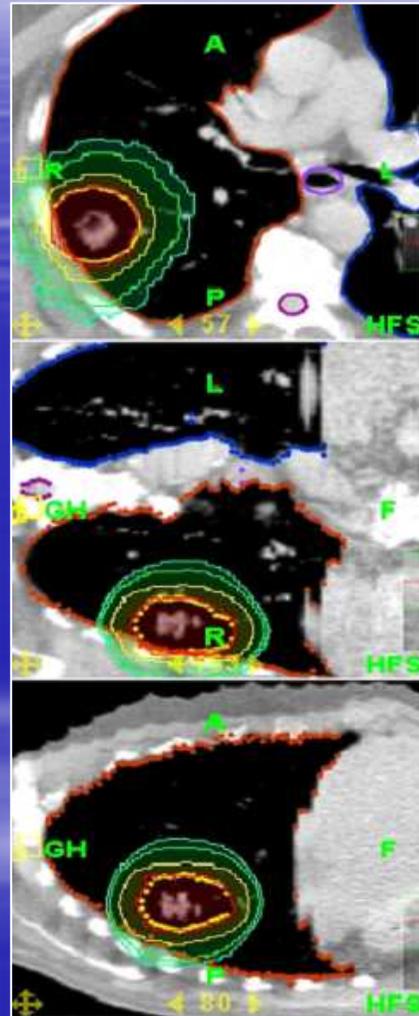


Esempi di Trattamenti

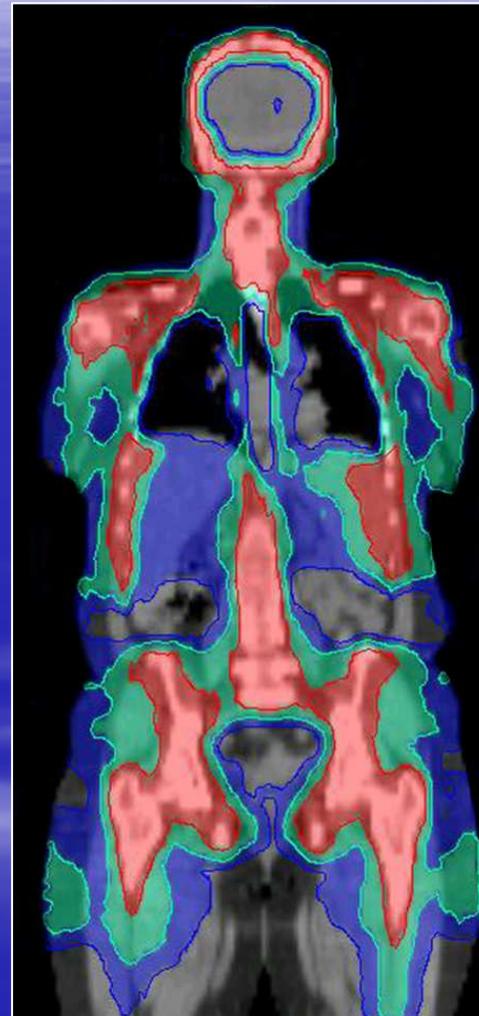
SRS/SRT



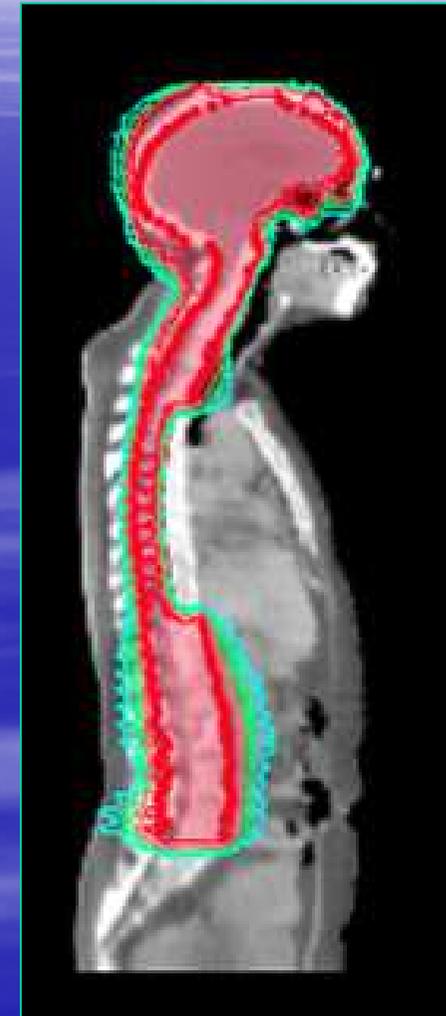
SBRT



TBI/TMI



Craniospinale



IRRADIAZIONE CRANIOSPINALE

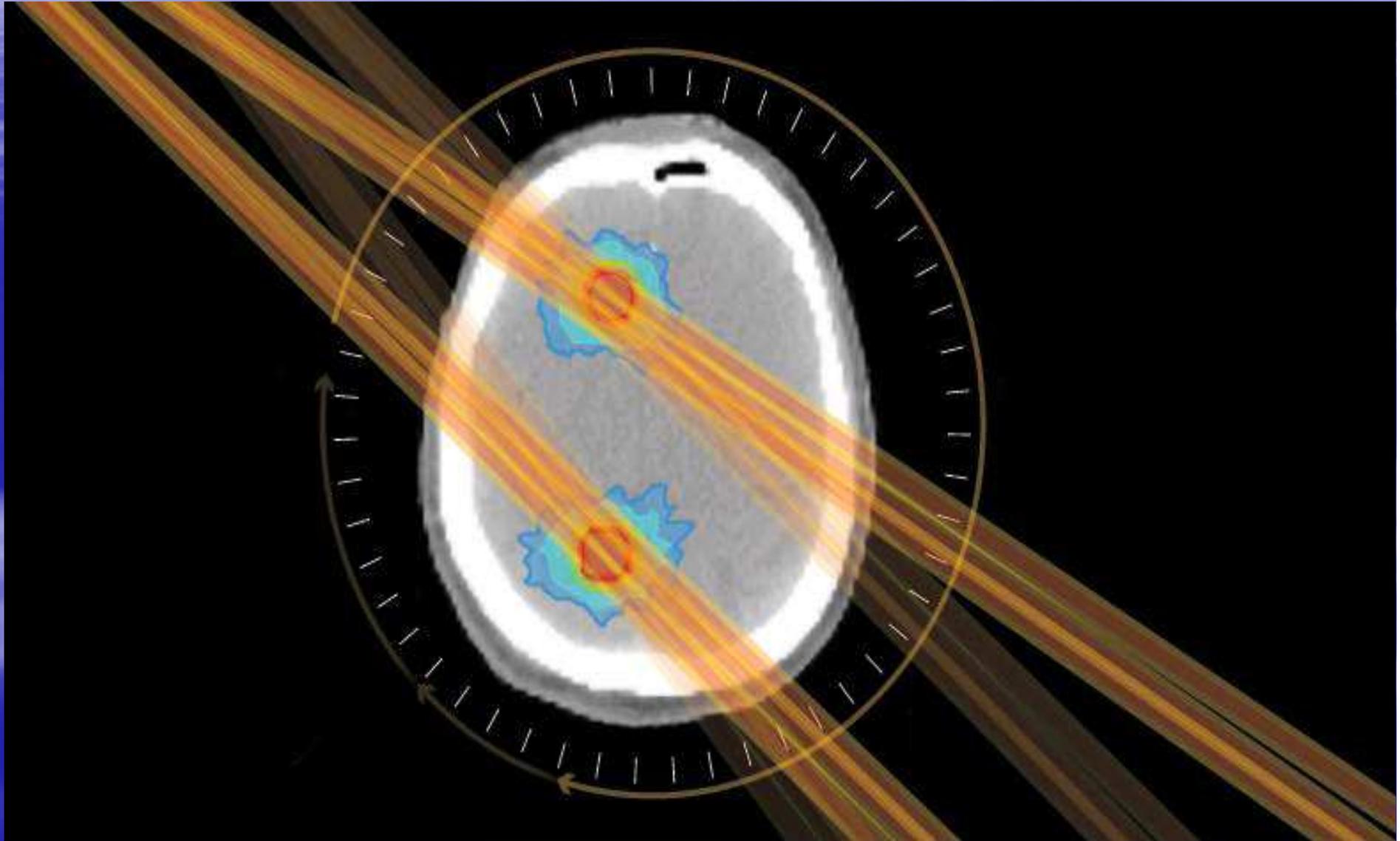


Conventional Linac

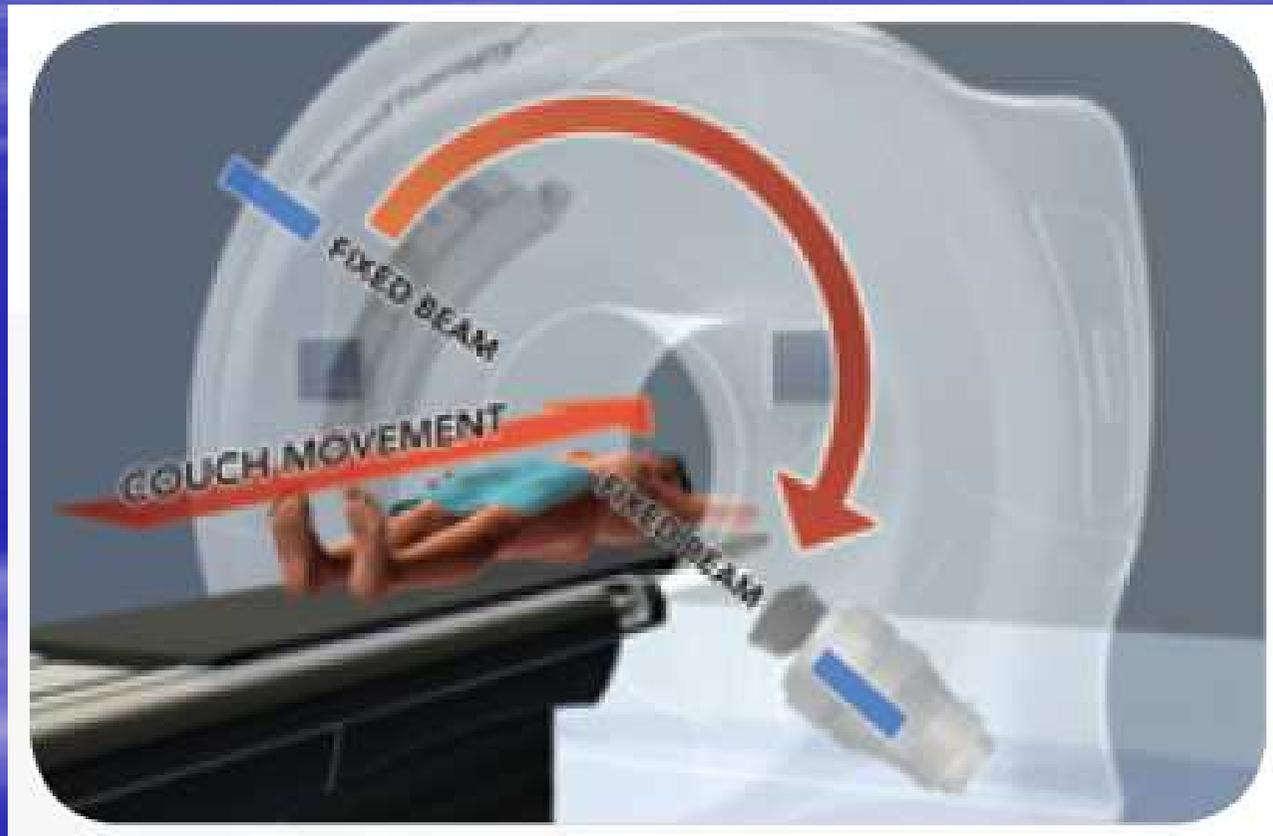


TomoTherapy

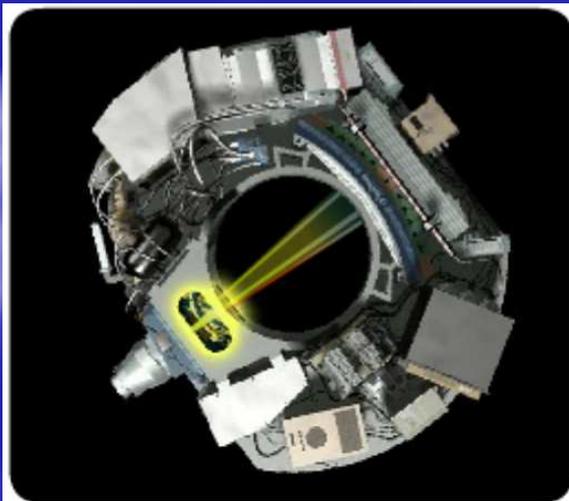
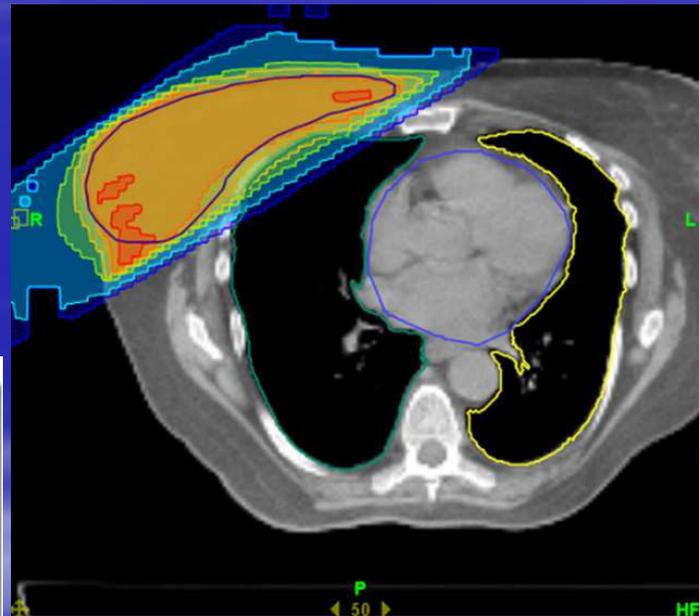
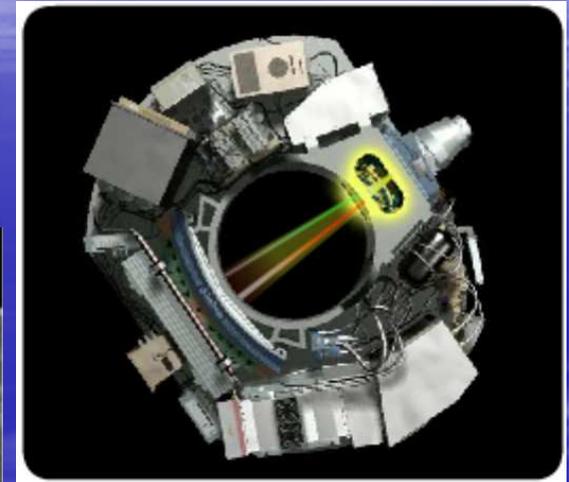
Possibilità di trattare lesioni multiple in una sola seduta



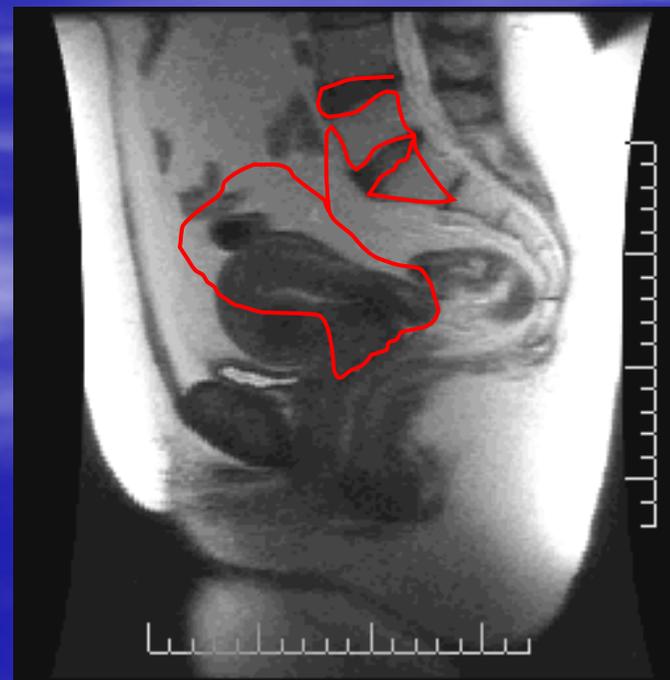
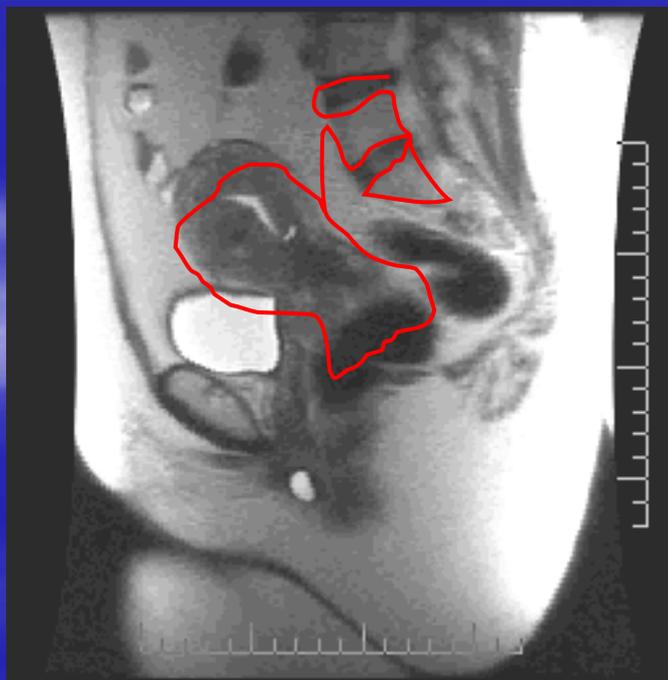
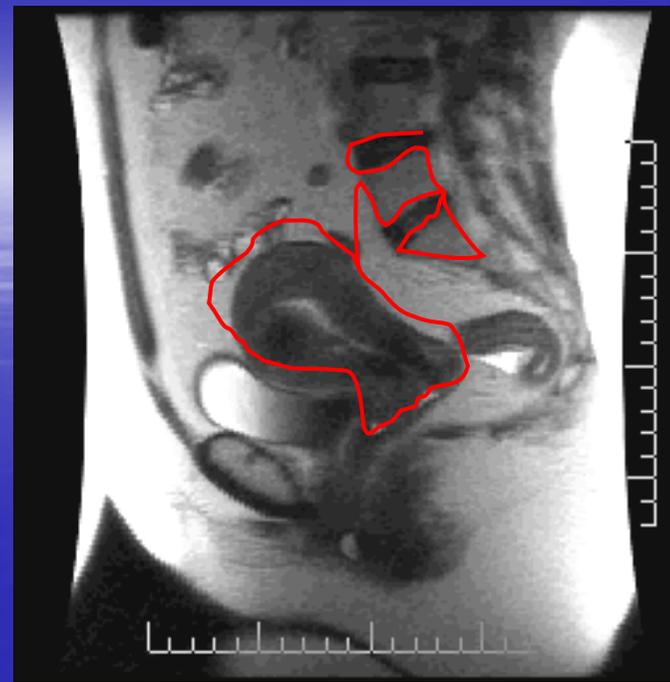
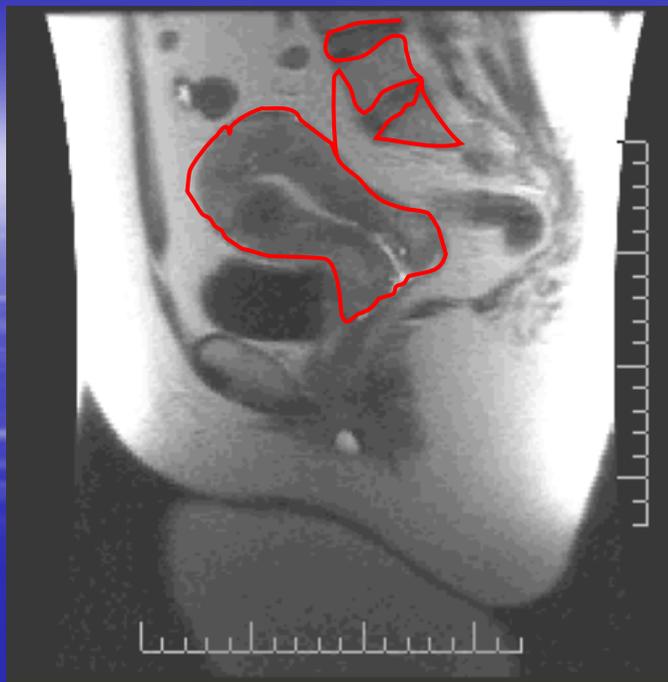
TomoDirect

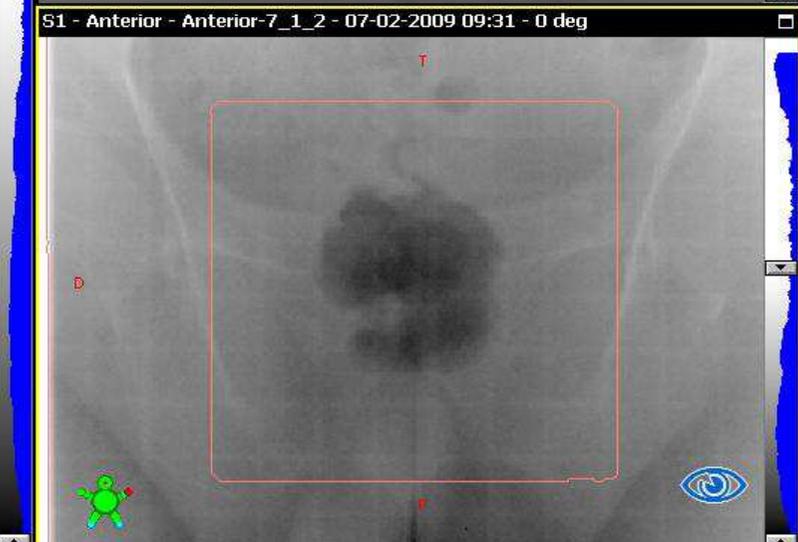
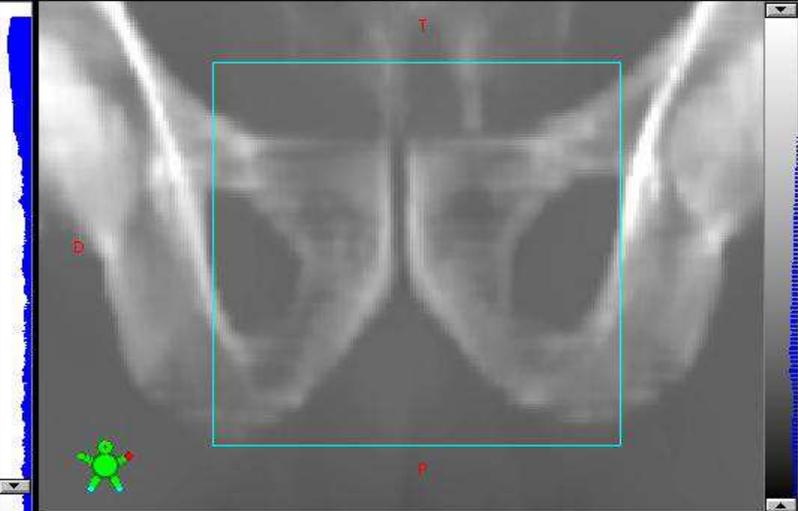
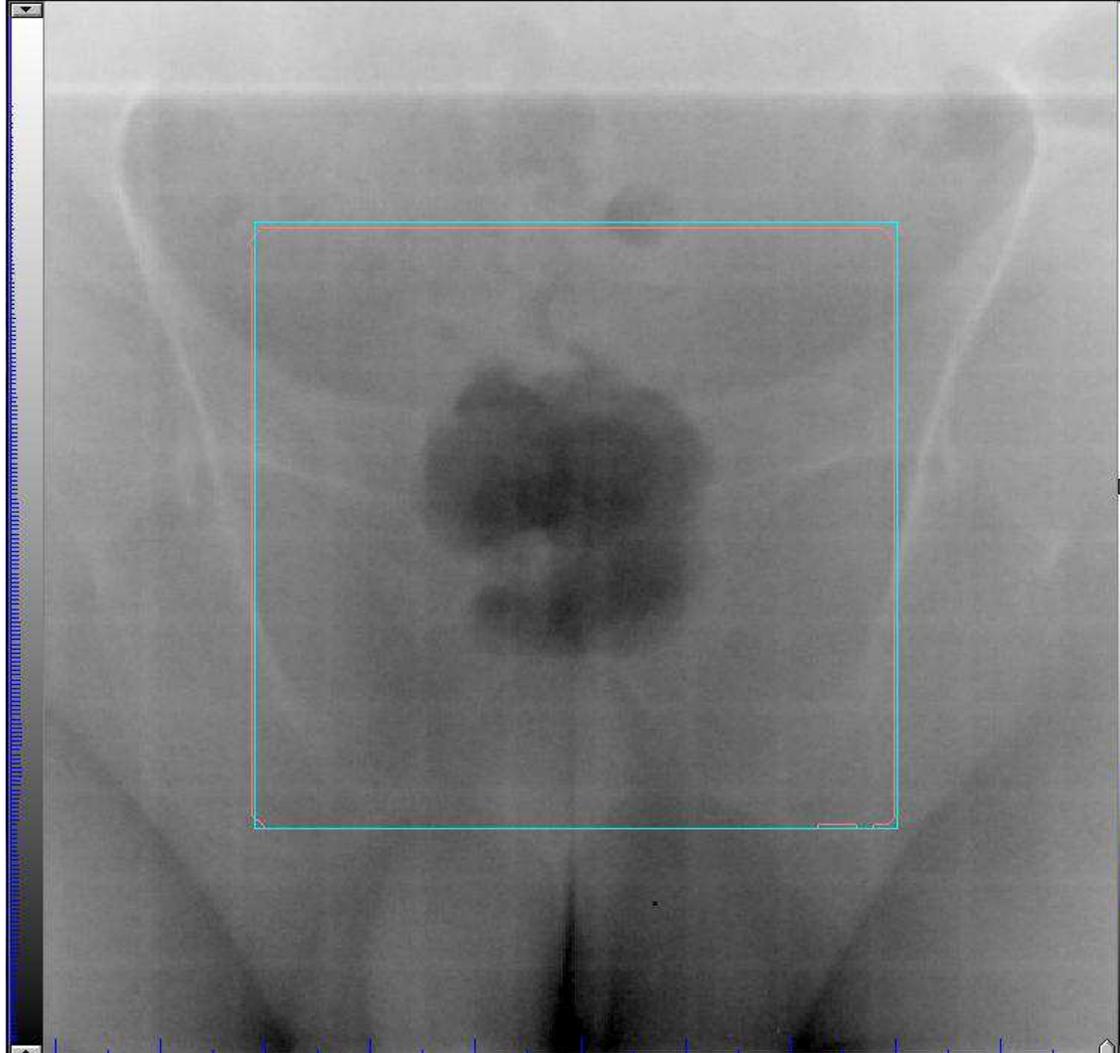


Emissione tangenziale



Inter-fraction
Organ Motion





Riepilogo: Immagini (4 Rev./4 App.) / Correzioni Lettino (VAR_IEC scala)

	Anterior-6_1_1	Anterior-7_1_2	Left-8_1_3	Left-9_1_4	Left-8_1_5	Left-9_1_6
Stato						
Lat [cm]						0.0
Lng [cm]						0.1
Vrt [cm]						-0.1
Rot [gradi]						0.0

prostata-vesc

Avviso paziente da eperrucci, data di visualizzazione 26-03-2009
 Stato: Leggi Data di terminazione: 26-03-2009 07:36 Terminato da: lorazi
 Created 25-03-2009 08:01, based on session 25-03-2009:
 ok: verifiche con spostamento 0,3 cm a sx. rifare fittizia a 0 per confermare. eperrucci

MARKER MATCH: kV + MARKER TC SIM

2D

Marker Match

Setup270°_kV-kV - 17-01-2007 12:59 - 270 deg - Setup270°_kV-kV

Setup0°_kV-kV - 17-01-2007 13:00 - 0 deg - Setup0°_kV-kV

Couch Shift (VAR_JEC Scale)				Residual error					
TARGET	ACTUAL	SHIFT	Include	TARGET	ACTUAL	SHIFT	Include		
Couch Vrt	10.9	10.9	0.0	<input checked="" type="checkbox"/>	Couch Lat	2.4	2.4	0.0	<input checked="" type="checkbox"/>
Couch Lng	155.8	155.8	0.0	<input checked="" type="checkbox"/>	Couch Rtn	0.0	0.0	0.0	<input checked="" type="checkbox"/>

All units in cm and degrees

Perform the marker match: 1. Acquire 2. Detect 3. Analyze Done

Marker Match

12:26 - 270 deg - Setup270°_kV-kV

Setup0°_kV-kV - 17-01-2007 12:27 - 0 deg - Setup0°_kV-kV

Couch Shift (VAR_JEC Scale)				Residual error					
TARGET	ACTUAL	SHIFT	Include	TARGET	ACTUAL	SHIFT	Include		
Couch Vrt	11.2	11.7	-0.5	<input checked="" type="checkbox"/>	Couch Lat	2.5	+2.5	0.0	<input checked="" type="checkbox"/>
Couch Lng	155.5	155.7	-0.2	<input checked="" type="checkbox"/>	Couch Rtn	1.1	0.0	1.1	<input checked="" type="checkbox"/>

All units in cm and degrees

Perform the marker match: 1. Acquire 2. Detect 3. Analyze Done



Registrazione dell'Immagine TAC con la Tomo- Image

TomoTherapy Operator Station -- University of Wisconsin

Patient: **Tenn Prostate FV**
DOB: **03-0197-3** Sex: **Unknown** Plan: **Plan_01**
Plan status: **Approved**
Plan date: **Jul 11, 2003 4:17:54 PM** DQA plan:
Oncologist: Patient position: **HFS**

User: system user

What's Next
Manual Registration
Use manual controls to align the target volume(s).
Click **Accept**.

Automatic Calculation Manual Control
Auto **Man**

Translational Adjustments (mm)
Lateral (IEC Tx) -2.6
Longitudinal (IEC Ty) -37.53
Vertical (IEC Tz) 20.92
Reset

Rotational Adjustments (degrees)
Pitch 0
Roll 0
Yaw 0
Reset

Accept Store Export View/Print Report

Orientation
 Transverse
 Coronal
 Sagittal
Switch

TomolImage Component
Color

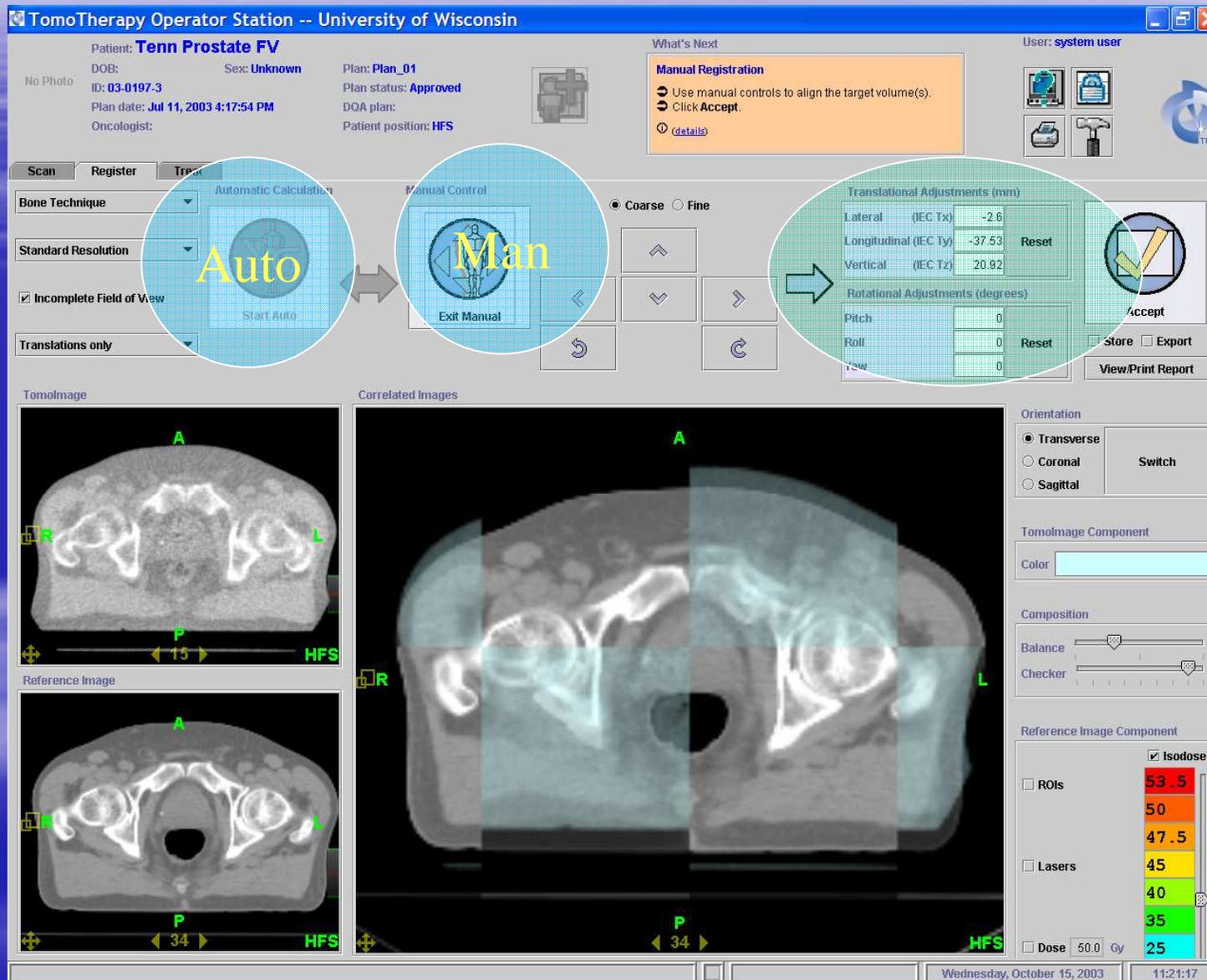
Composition
Balance
Checker

Reference Image Component
 Isodose
53.5
50
47.5
 Lasers
45
40
35
 Dose 50.0 Gy
25

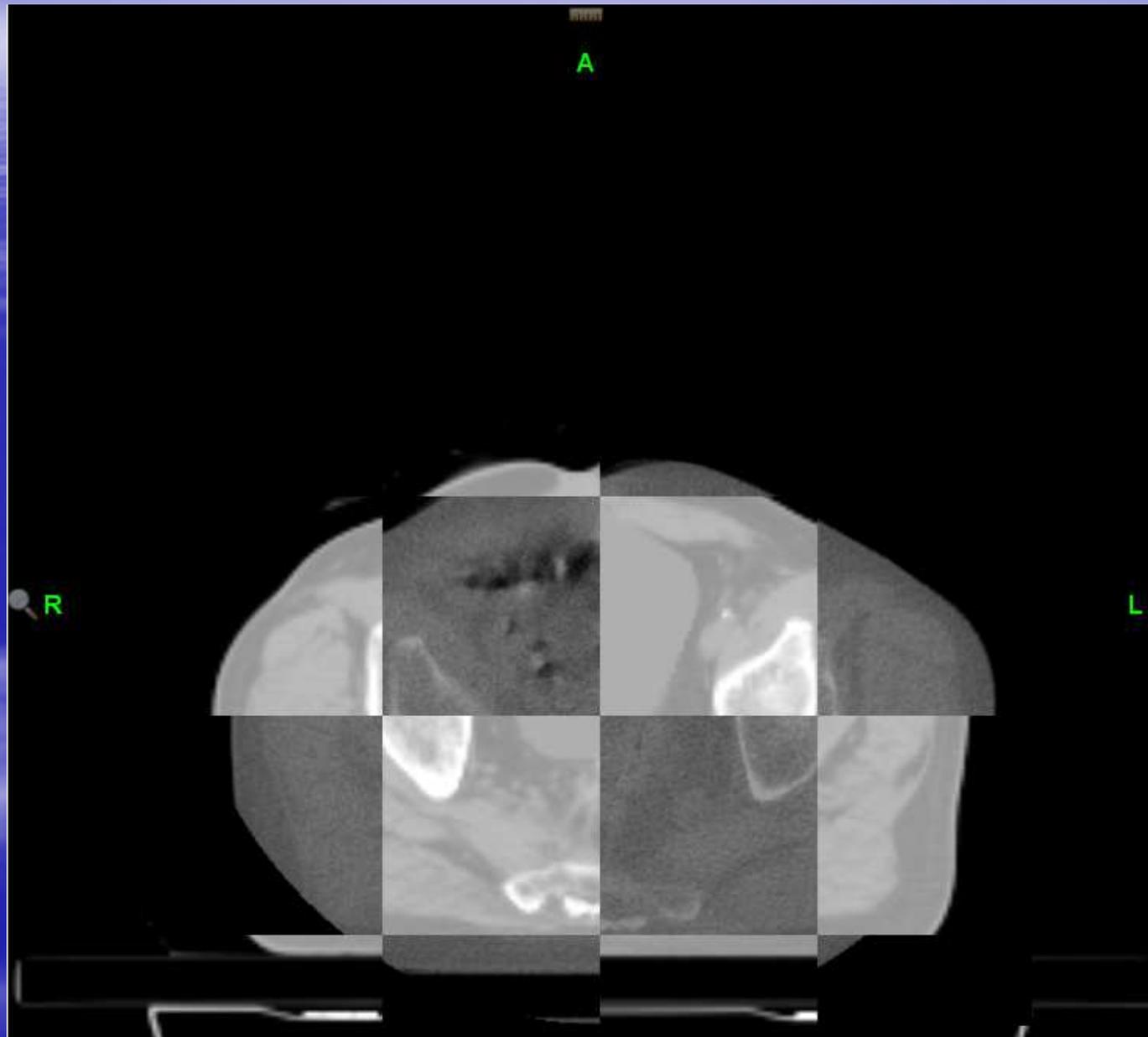
TomolImage
Correlated Images

Reference Image

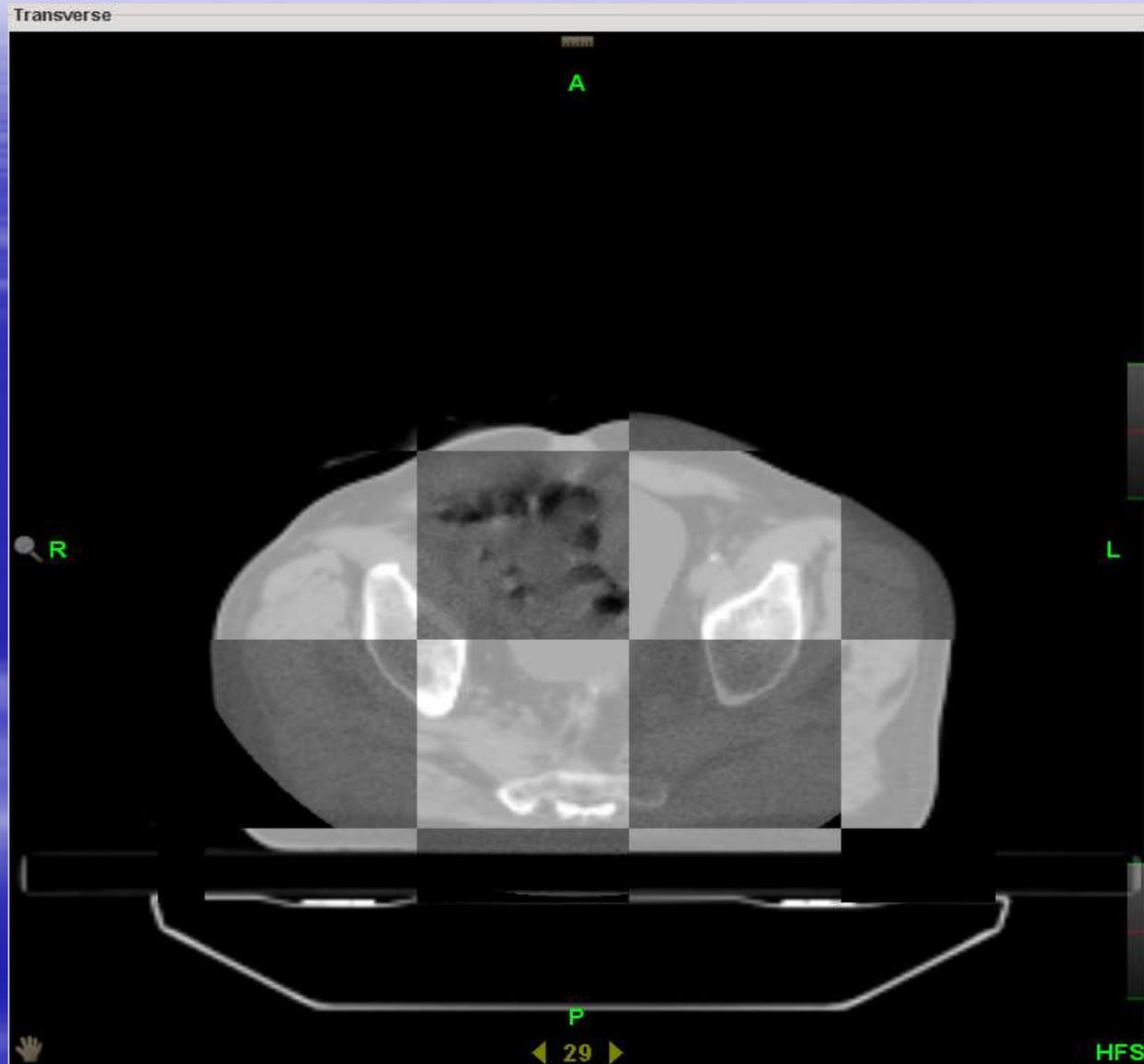
Wednesday, October 15, 2003 11:21:17

The screenshot displays the TomoTherapy Operator Station interface. At the top, patient information for 'Tenn Prostate FV' is shown, including DOB, sex, plan name, status, date, and oncologist. A 'What's Next' box highlights 'Manual Registration' with instructions to use manual controls and click 'Accept'. The central control panel features 'Automatic Calculation' and 'Manual Control' modes, with 'Auto' and 'Man' buttons circled in blue. Below these are translational and rotational adjustment sliders for Lateral, Longitudinal, Vertical, Pitch, Roll, and Yaw, along with 'Reset' and 'Accept' buttons. The bottom section shows three image views: 'TomolImage' (axial CT scan), 'Reference Image' (axial CT scan), and 'Correlated Images' (overlaid images). A color scale for 'Reference Image Component' is visible on the right, with 'Isodose' checked and values ranging from 25 to 53.5. The interface also includes orientation controls (Transverse, Coronal, Sagittal) and composition sliders (Balance, Checker).

IGRT



IGRT



IGRT

TomoTherapy Operator Station -- Ospedale S. Maria della Misericordia

Patient: **CHIONNE ENIO**

No Photo DOB: **Nov 12, 1940** Plan Label: **Definitivo**

Sex: **M** Plan Status: **Approved**

ID: **13592** Plan Date: **Nov 9, 201**

Oncologist: Position: **HFS**

Disease: **4738** DQA Plan:

User Name: **System User**

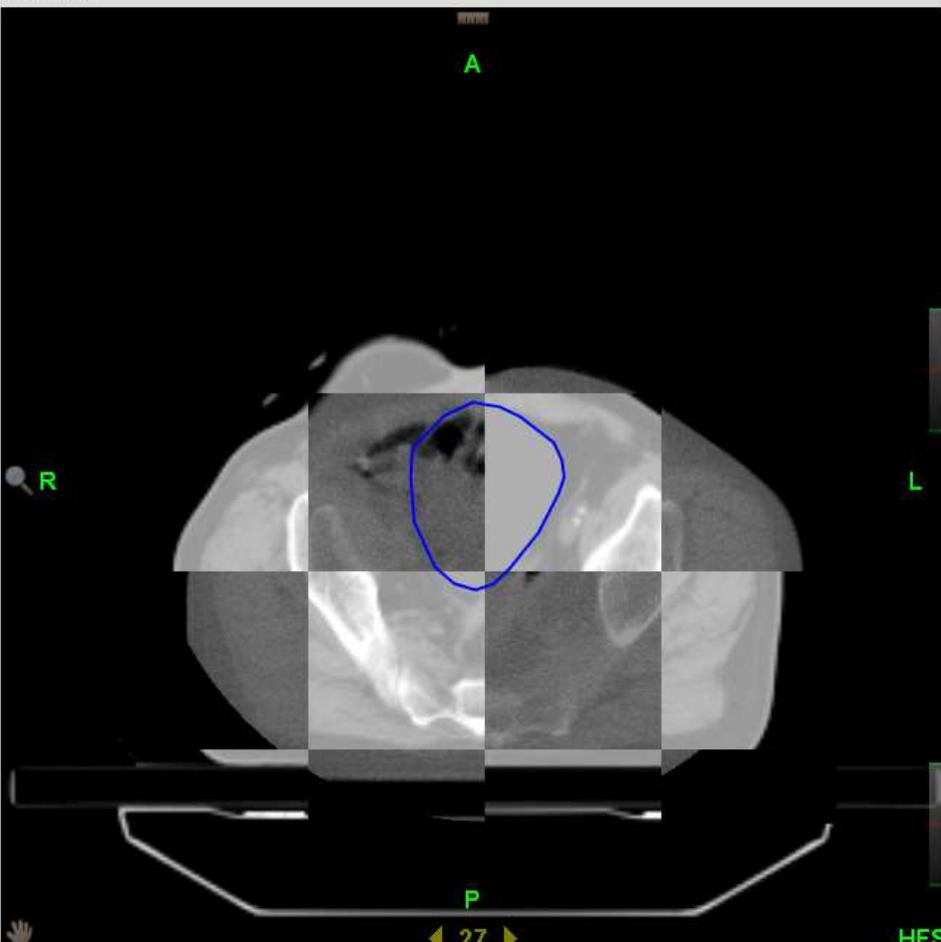
What's Next

Manual Registration

- Use manual controls to align the target volume(s).
- Click **Accept**.

Scan Register **Treat** Plan Calibrate

Transverse



Automatic Registration Control

Bone Technique: [Dropdown]
Standard Resolution: [Dropdown]
Translations only: [Dropdown]

Incomplete Field of View

Start

Scan Image Control

CTrue Image Filter

Checker & Balance

Balance [Slider]

Checker [Slider]

Coarse Fine ... Export Screen

Navigation: [Back] [Up] [Right] [Left] [Switch] [Down] [Reset]

Orientation

Transverse
 Coronal
 Sagittal

Plan Image Control

Dose & Lasers **ROIs**

Lasers Isodose

Dose: 14 Gy

Translational Adjustments (mm)

Lateral	Long.	Vert.
7.0	0.0	4.0

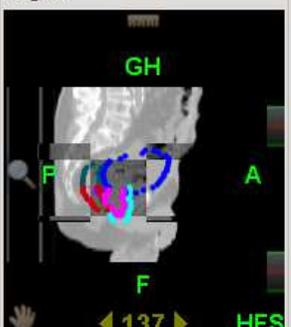
Rotational Adjustments (degrees)

Pitch	Roll	Yaw
0.0	0.0	0.0

Coronal

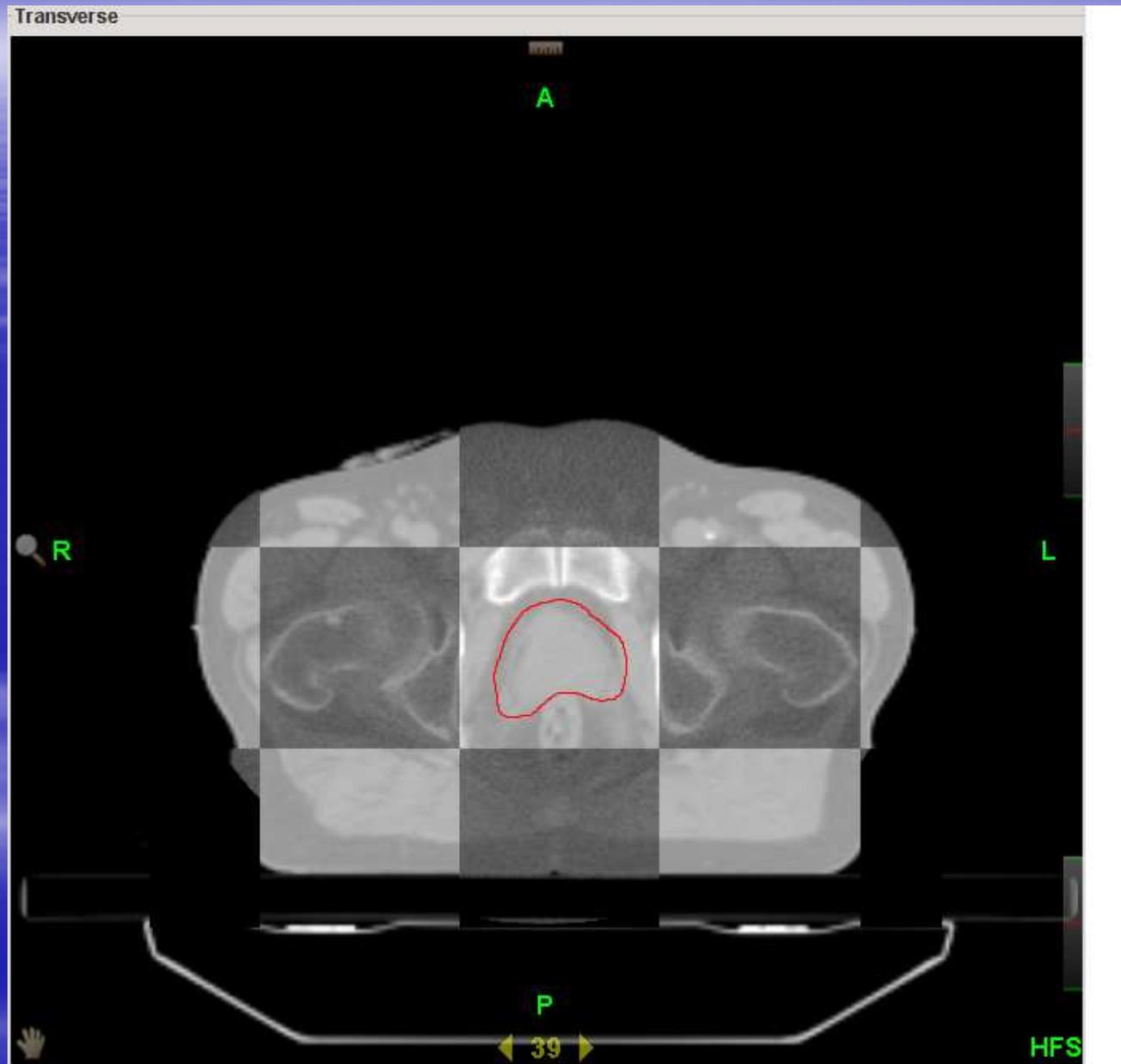


Sagittal

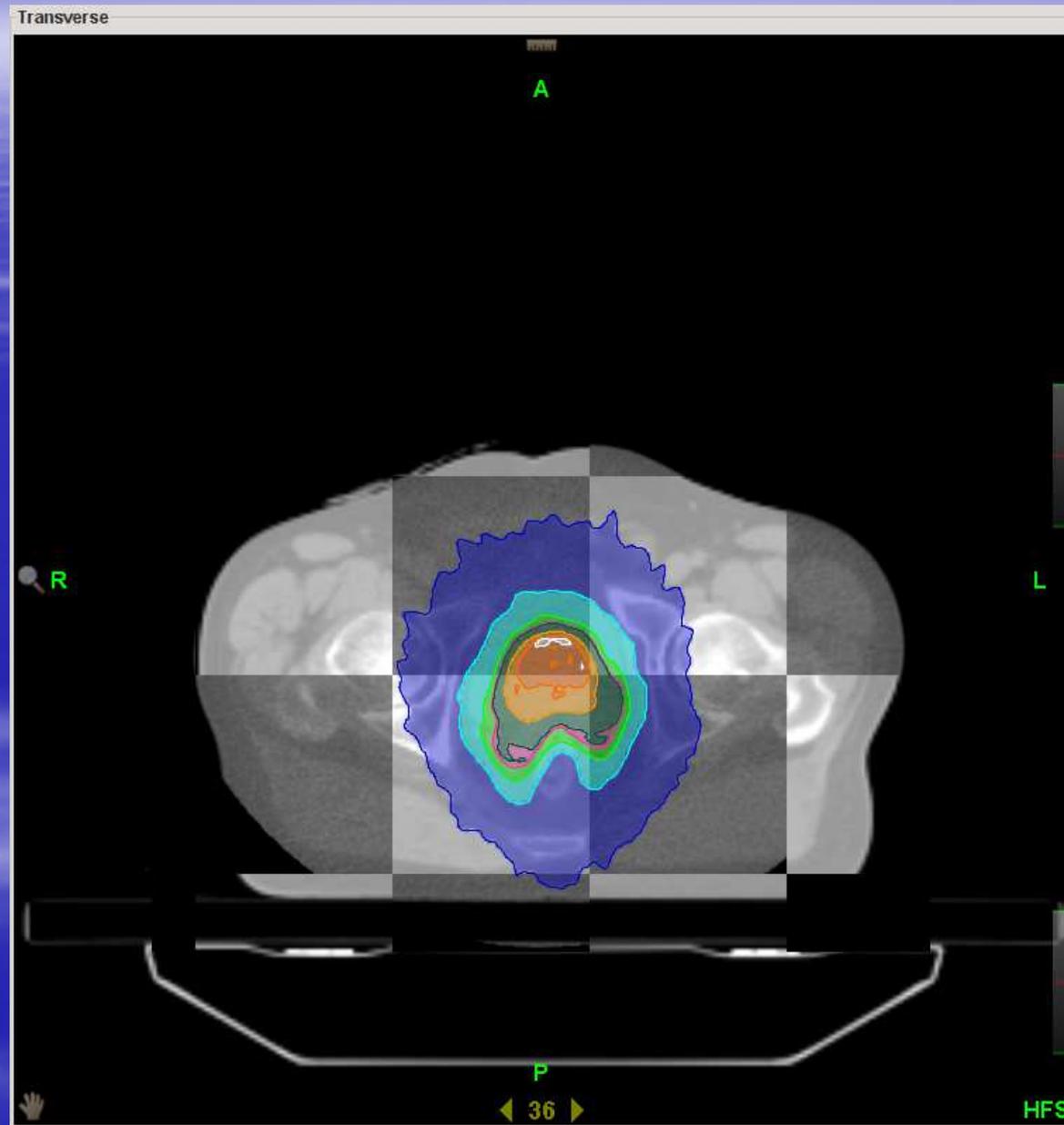


27 129 137

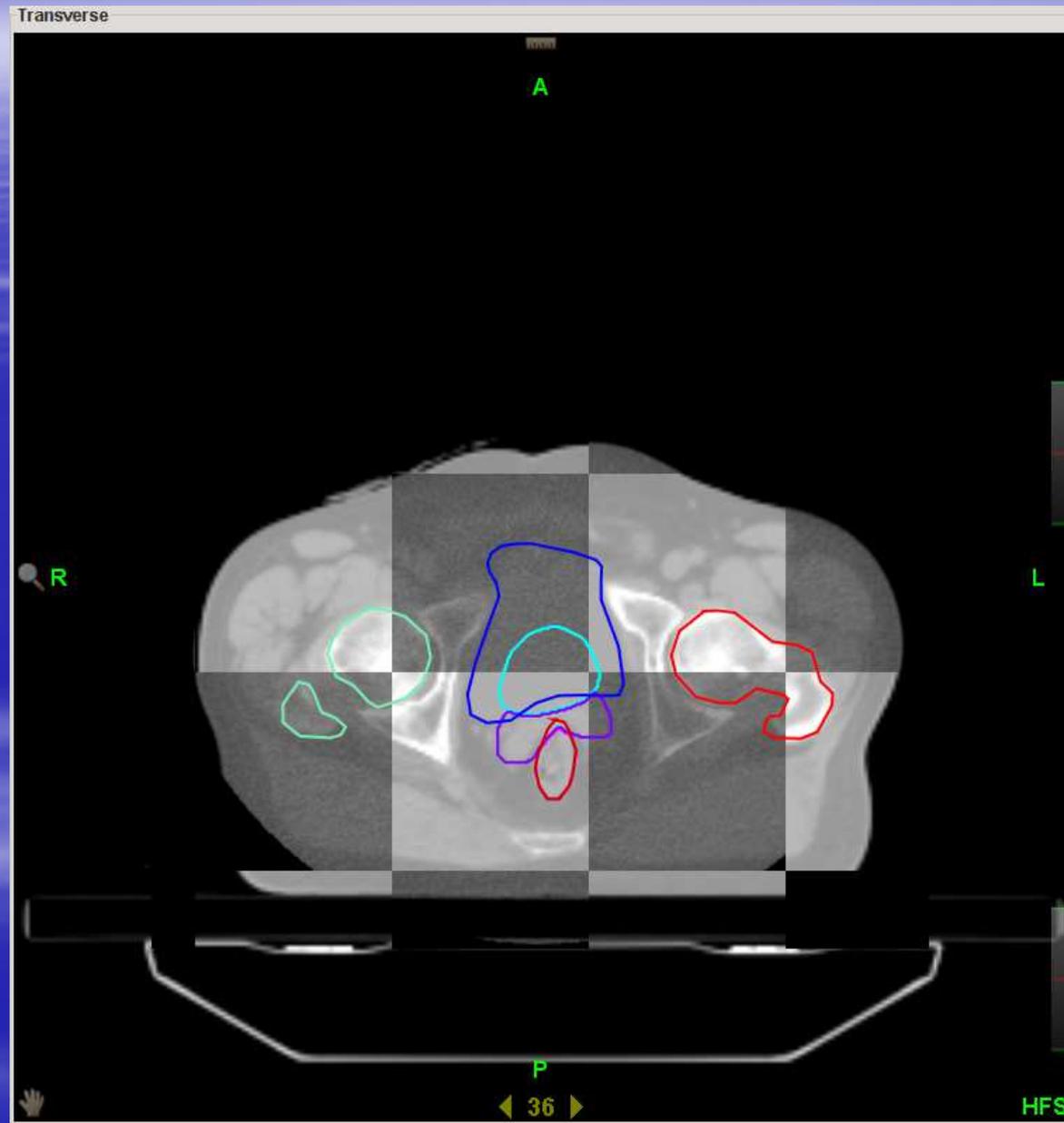
IGRT



IGRT



IGRT



IGRT

TomoTherapy Operator Station -- Ospedale S. Maria della Misericordia

Patient: **CHIONNE ENIO**
 No Photo DOB: **Nov 12, 1940** Plan Label: **Definitivo**
 Sex: **M** Plan Status: **Approved**
 ID: **13592** Plan Date: **Nov 9, 201**
 Oncologist: Position: **HFS**
 Disease: **4738** DQA Plan:

User Name: **System User**

What's Next
Perform Registration
 Click the **Register** tab to continue to Image Registration.

Scan **Register** Treat Plan Calibrate

Slice Selector

Slice Thickness
 Fine
 Normal
 Coarse

Accept slices

Clear Selected Slices

CTTrue Image

Procedures Show types **CTTrue Image**

Type	Number	Status	Date	Time	Elapsed ...
CTTrue Im...		Performed	Nov 12, 2...	3:18:51 PM	186.0 sec
CTTrue Im...		Performed	Nov 13, 2...	3:26:44 PM	216.0 sec
CTTrue Im...		Performed	Nov 14, 2...	3:23:37 PM	176.0 sec
CTTrue Im...		Performed	Nov 15, 2...	3:07:08 PM	196.0 sec
CTTrue Im...		Performed	Nov 16, 2...	3:21:42 PM	186.0 sec
CTTrue Im...		Performed	Nov 19, 2...	2:28:59 PM	221.0 sec
CTTrue Im...		Performed	Nov 20, 2...	2:44:17 PM	186.0 sec
CTTrue Im...		Performed	Nov 21, 2...	2:44:04 PM	231.0 sec
CTTrue Im...		Interrupted	Nov 22, 2...	2:52:56 PM	0.0 sec
CTTrue Im...		Performed	Nov 22, 2...	2:59:19 PM	111.0 sec
CTTrue Im...		Performed	Nov 23, 2...	2:37:28 PM	121.0 sec
CTTrue Im...		Performed	Nov 26, 2...	2:44:49 PM	346.0 sec
CTTrue Im...		Performed	Nov 27, 2...	2:33:02 PM	86.0 sec

Prepare scan

Show Auxiliary Machine Data

Scan Status

Scan Progress Time (seconds)

Elapsed Remaining

Couch Position (millimeters)

IEC X (lateral) IEC Y (longitud.) IEC Z (vertical)

0.5 218.6 385.5

Monitor Chamber 1 (Dose Monitor Units)

Cumulative (mu) Rate (mu/min.)

Monitor Chamber 2 (Dose Monitor Units)

Cumulative (mu) Rate (mu/min.)

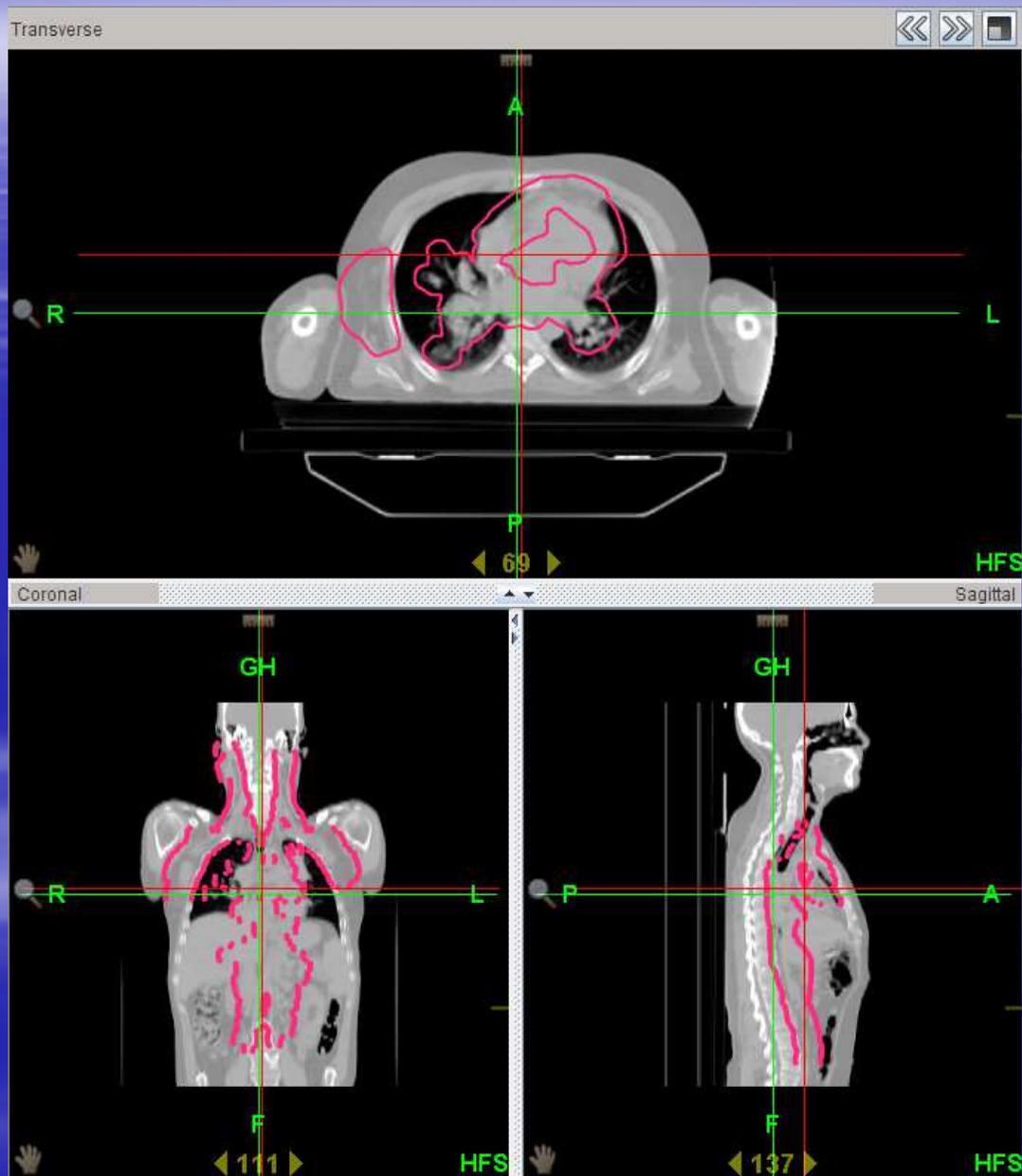
Select Auxiliary Data to View

Auxiliary Data Element	Moni...
Radiation	<input type="checkbox"/>
Position	<input type="checkbox"/>
DAS Control Board Temperature	<input type="checkbox"/>
DAS Power Supply Voltage	<input type="checkbox"/>
Dose 1	<input type="checkbox"/>

Viewed Auxiliary Data

Auxiliary Data Element	Value	Units
Ambient Air Temperature	30.37	degree...
Supply Water Temperature	40.82	degree...

IGRT



IGRT

Contouring
 ROIs
 Plan Settings
 Beam Angles
 Optimization
 Fractionation

Prescription
 % Vol: For: will receive **35.90 Gy** in Fractions
 ROI contours have been resampled.

Target Constraints

Name	Display	Color	Blocked	Use	Importance	Max Dose [Gy]	Max Dose Pen.	DVH Vol	DVH Dose [Gy]	Min Dose [Gy]	Min Dose Pen.
PTV	<input checked="" type="checkbox"/>	█	2 Unblocked	<input type="checkbox"/>							
PTV eval	<input type="checkbox"/>	█	1 Unblocked	<input checked="" type="checkbox"/>	40	37.50	100	70.00	35.90	35.00	50

Regions at Risk Constraints

Name	Display	Color	Blocked	Use	Importance	Max Dose [Gy]	Max Dose Pen.	DVH Vol	DVH Dose [Gy]	DVH Pt. Pen.
In retroauriculari	<input checked="" type="checkbox"/>	█	36 Unblocked	<input type="checkbox"/>						
lesione nasomolare	<input checked="" type="checkbox"/>	█	37 Unblocked	<input type="checkbox"/>						

Optimize
 Dose Calc Grid:
 Field Width:
 Modulation Factor:
 Pitch:
 Mode:
 Initiate Full Dose After iterations.

STANDARD Cumulative DVH Relative

Relative Volume (% Normalized) vs. Dose (Gy)

Vol Min: Vol Max: Gy Min: Gy Max:

Display Mode
 HU Density

Transverse:

Coronal:

Sagittal:

Friday, December 7, 2012 16:25:53

VARIAN 21 EX

Tubo radiogeno



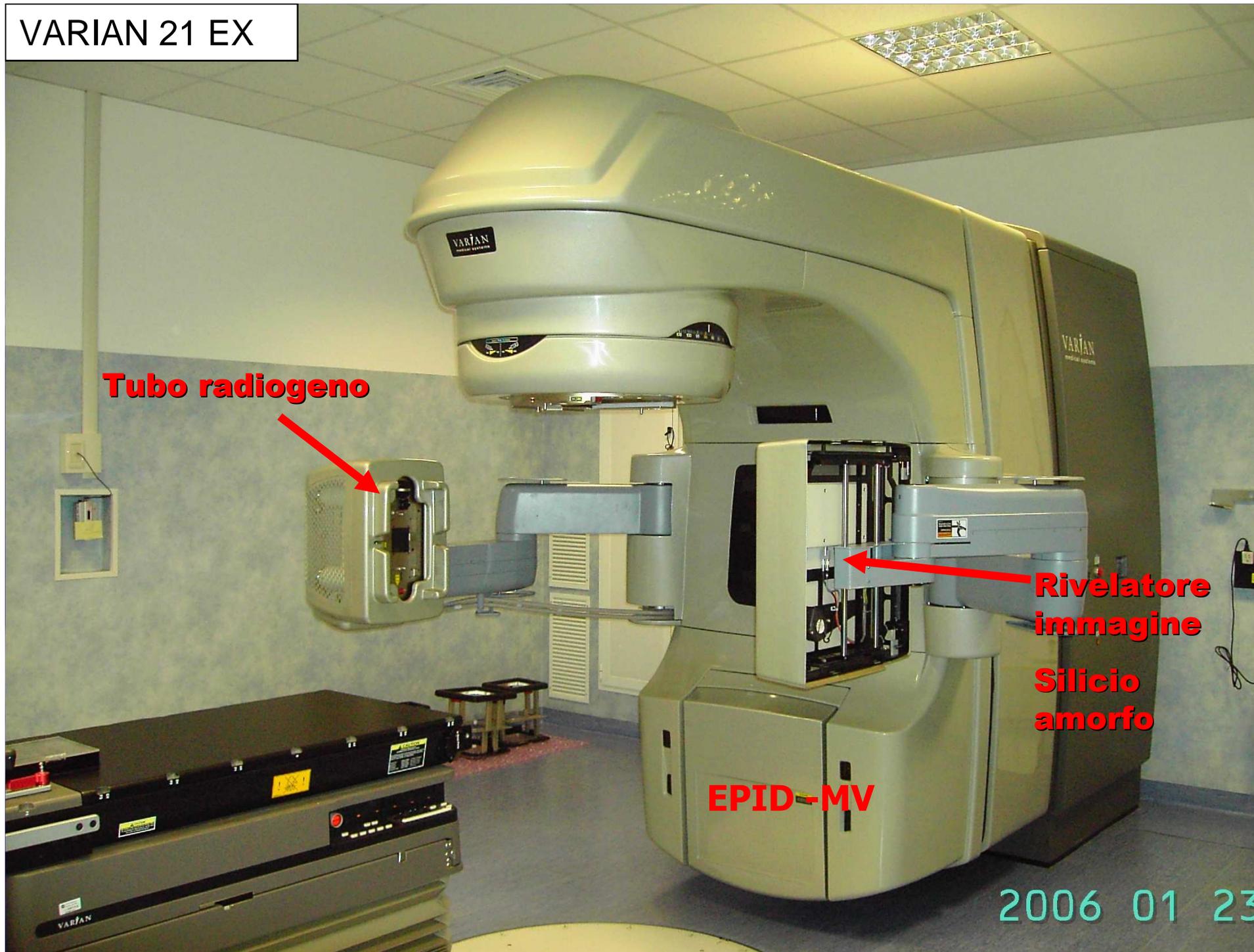
Rivelatore immagine



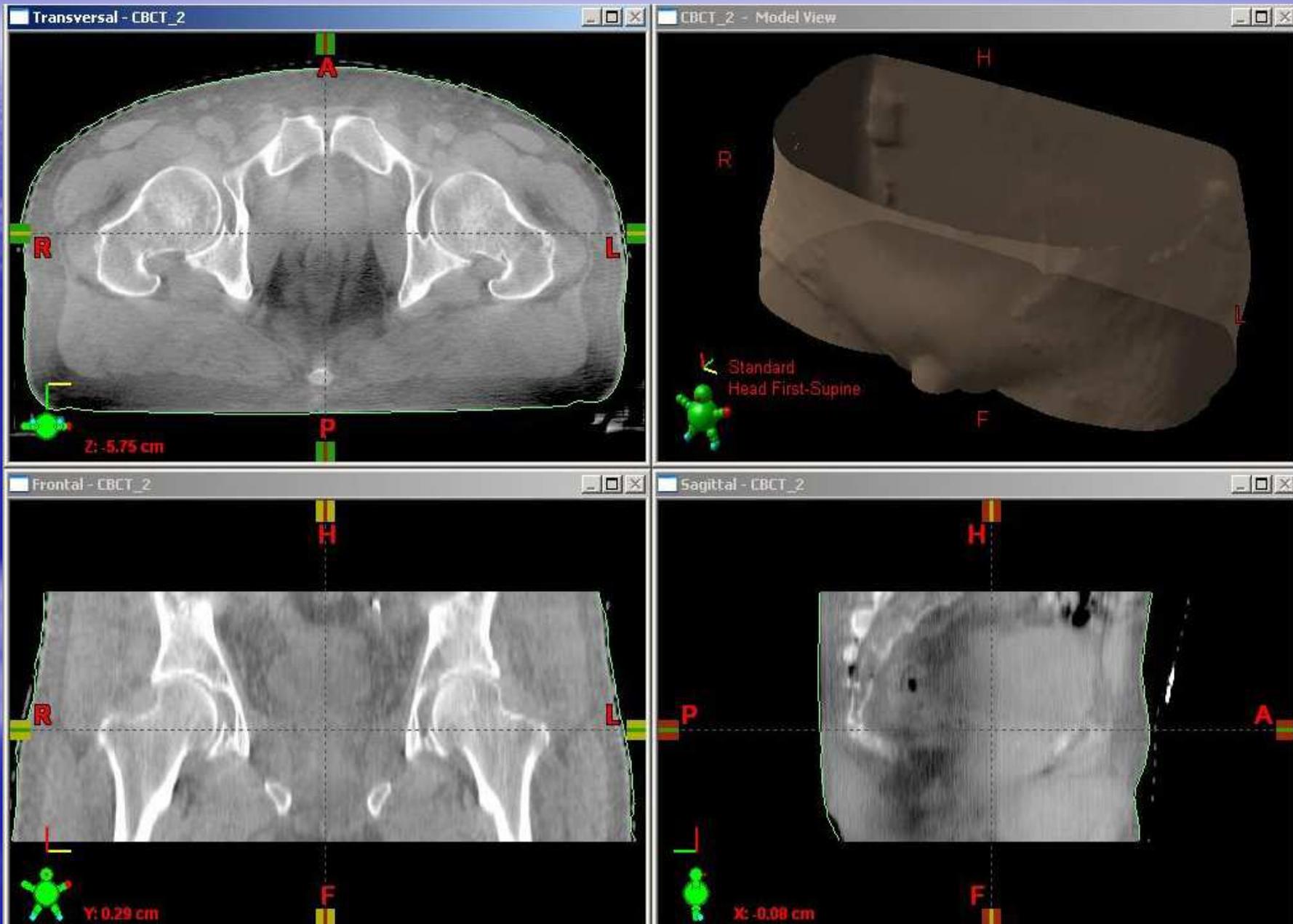
Silicio amorfo

EPID-MV

2006 01 23



CONE BEAM TC



MARKER MATCH: TRACKING 3D

The image displays a medical imaging software interface for 3D marker tracking. It shows four CT scan views: Transversal (top-left and top-right), Frontal (middle-left and middle-right), and Sagittal (bottom-left and bottom-right). Each view shows a patient's head and neck area with various contours and markers. Below the views are two tables for 'Couch Shift (VAR_IEC Scale)'. The first table has columns for TARGET, ACTUAL, and SHIFT, with the SHIFT values (0.0) circled in red. The second table has columns for TARGET, ACTUAL, and SHIFT, with the SHIFT values (-1.0, 0.1, 0.0) circled in green. A large blue arrow points from the tables to the text below.

	TARGET	ACTUAL	SHIFT		TARGET	ACTUAL	SHIFT		
Couch Vrt	11.7	11.7	0.0	<input checked="" type="checkbox"/> Include	Couch Lat	2.5	+2.5	0.0	<input checked="" type="checkbox"/> Include
Couch Lng	155.7	155.7	0.0	<input checked="" type="checkbox"/> Include	Couch Rtn	0.0	0.0	0.0	<input checked="" type="checkbox"/> Include

All units in cm and degrees

	TARGET	ACTUAL	SHIFT		TARGET	ACTUAL	SHIFT		
Couch Vrt	10.7	11.7	-1.0	<input checked="" type="checkbox"/> Include	Couch Lat	2.5	+2.5	0.0	<input checked="" type="checkbox"/> Include
Couch Lng	155.8	155.7	0.1	<input checked="" type="checkbox"/> Include	Couch Rtn	0.0	0.0	0.0	<input checked="" type="checkbox"/> Include

All units in cm and degrees

**CORREZIONE CONTEMPORANEA
ERRORE di SET UP e ORGAN MOTION INTERFRACTION**

OBIETTIVI DELLA IGRT

RIDURRE LE INCERTEZZE $CTV > PTV$



SET UP interfrazione

ORGAN MOTION interfrazione

ORGAN MOTION intrafrazione



FINO AD AVERE $CTV = PTV$



MINORE VOLUME TRATTATO



PIU' DOSE AL TUMORE



MENO DOSE AGLI OAR

immagini dal bunker

- **Portal Image MV**
- **Digital Radiography kV**
- **Digital Fluoroscopy**

- **Cone Beam CT**



2D

3D

3D-CBCT

vs

2D KV-KV



VANTAGGI

- ricostruzione 3D
- visibilità dei tessuti molli
- permette di verificare la posizione giornaliera degli organi interni

SVANTAGGI

- necessita di più tempo
- minor compliance del pz.
- si somministra più dose
(19-28 mGy)



VANTAGGI

- facile da usare
- veloce da eseguire
- maggior soddisfazione del pz.
- dose bassa (0.8+1.1 mGy)

SVANTAGGI

- immagini 2D
- non visibili i tessuti molli
- non confronto posizione giornaliera organi interni

DISPOSITIVI A ULTRASUONI

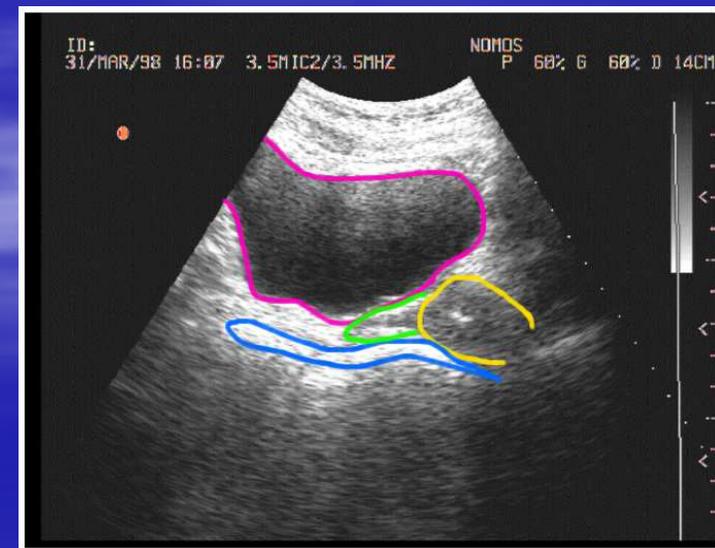
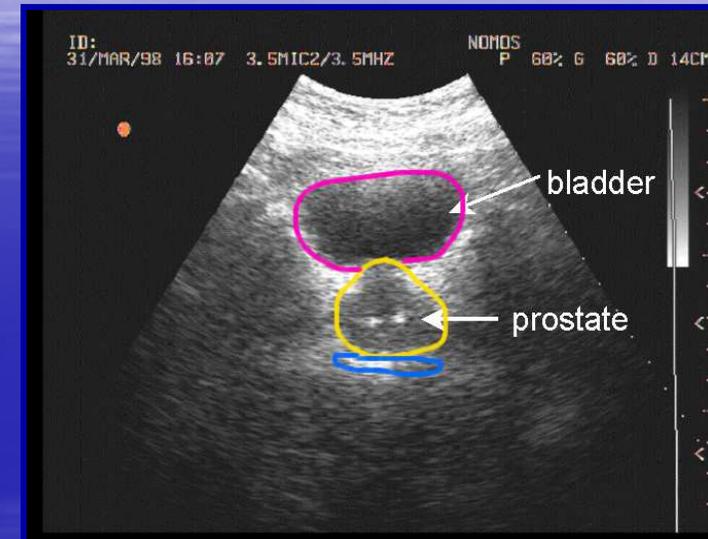
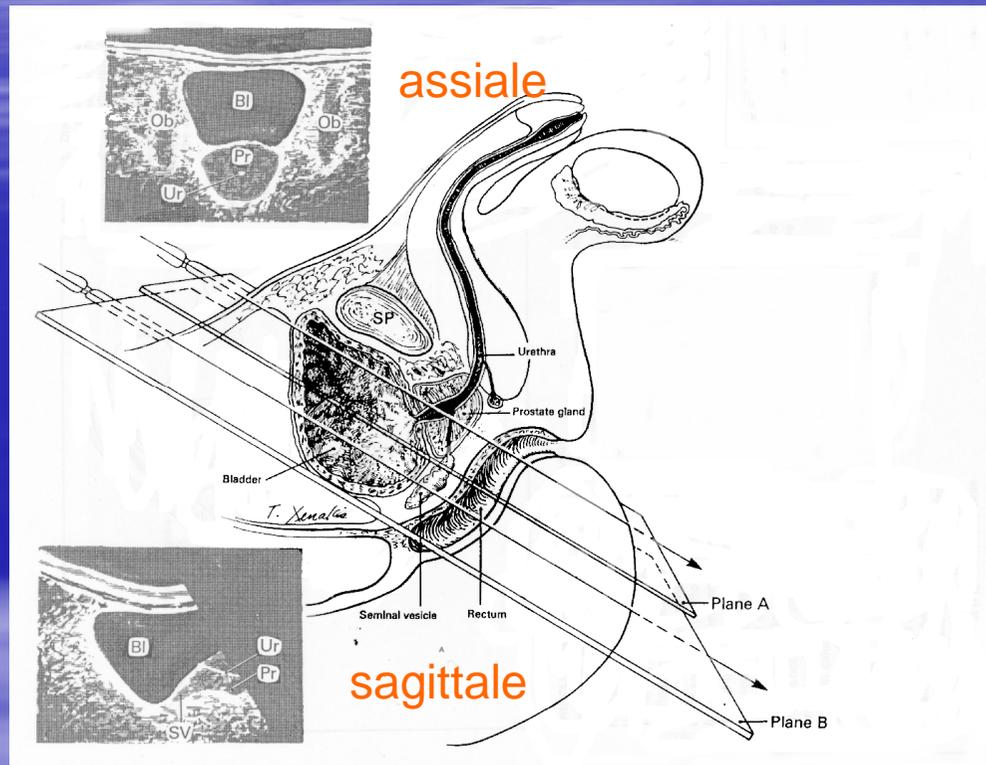
SonArray (Varian) 3D-US



Tracking ottico
della sonda US

- B-MODE ACQUISITION
and TARGETING
ULTRASOUND SYSTEM
BAT (Nomos) 2D-US

Imaging US della prostata



DISPOSITIVI A ULTRASUONI

- + Non invasivo
- + tempo reale
- + nessuna esposizione aggiuntiva per il paziente
- + procedura veloce (~ 3 min)
- + basso costo
- curva di apprendimento
- operatore - dipendente
- differenze tra contorni TC e US
- qualità dell'immagine non sempre buona



IGRT con ultrasuoni: applicazioni cliniche

- prostata
- addome superiore
- lesioni paraspinali
- lesioni pelviche
- parete toracica



Visualizzazione di strutture vascolari in prossimità della lesione

Fuss et al. IJROBP 2004

ORGAN MOTION INTRAFRAZIONE

- RESPIRAZIONE

- **battito cardiaco**
- **svuotamento stomaco**
- **transito esofageo**
- **transito intestinale**

GATING RESPIRATORIO NELLE NEOPLASIE

+

POLMONE

MAMMELLA

LINFOMI MEDIASTINO

PANCREAS

FEGATO

-

PROSTATA

IORT

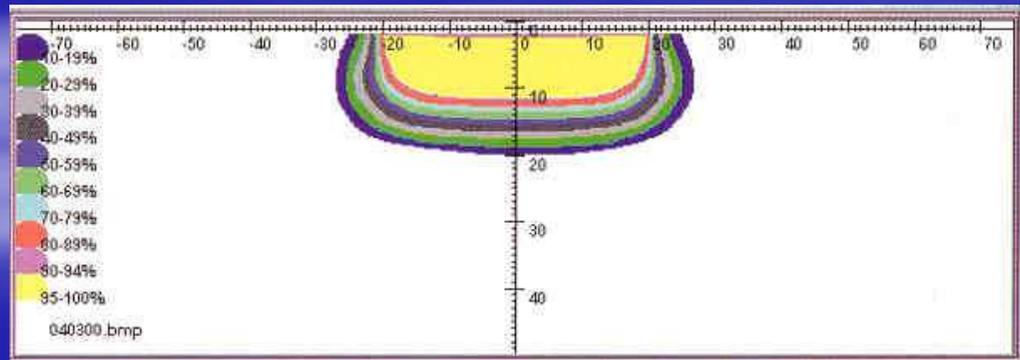
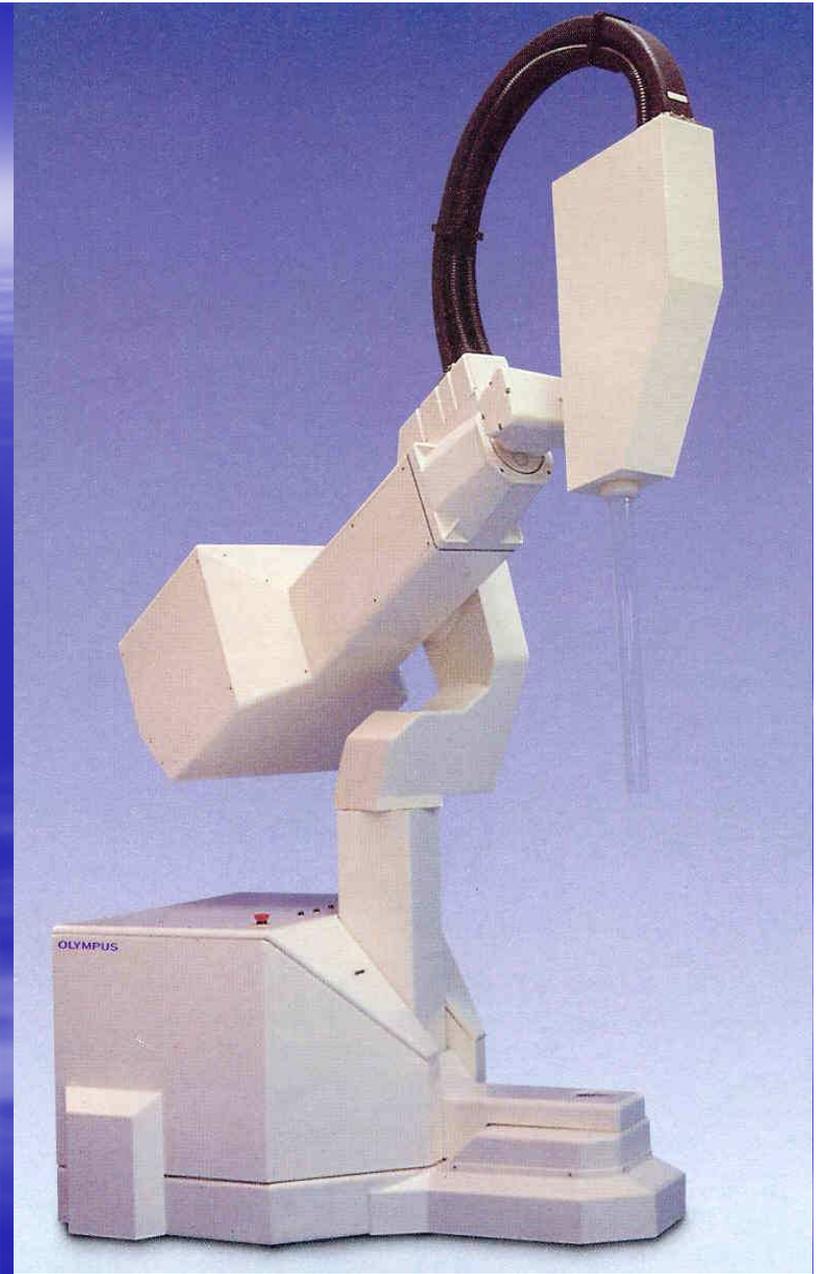
**LA RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA
CONSENTE DI EROGARE UNA DOSE
UNICA, ELEVATA, DI RADIOTERAPIA
DOPO L'ASPORTAZIONE DELLA
NEOPLASIA, DIRETTAMENTE
SULL'AREA ANATOMICA CHE LA
CONTENEVA, SU UN'AREA
ANATOMICA ESPOSTA
DIRETTAMENTE DURANTE
L'INTERVENTO CHIRURGICO**

IORT

- Scopo della IORT è quello di trattare la malattia microscopica subclinica o, in caso di una resezione non radicale, il residuo macroscopico di malattia.
- Il trattamento venne impiegato per la prima volta in Giappone agli inizi degli anni '70 del secolo scorso.
- Da quella data un numero crescente di pazienti è stato irradiato in un sempre maggior numero di centri nel mondo.

IORT

- Il principale vantaggio dell'impiego della IORT è la diretta visualizzazione del volume di irradiazione.
- Il suo impiego, come unica modalità terapeutica o associata alla somministrazione di un trattamento a fasci esterni, ha migliorato il controllo locale di malattia senza significativi incrementi di tossicità poiché i tessuti sani possono essere adeguatamente schermati o, se mobili, spostati al di fuori della traiettoria del fascio radiante



Trattamento IORT



IORT

- I Linac disegnati per effettuare esclusivamente la IORT producono fasci di elettroni ed emettono un basso livello di radiazione di fuga e radiazione diffusa.
- L'energia nominale degli elettroni (l'energia degli elettroni più energetici del fascio) è compresa tra 4 e 12 MeV
- Il rateo di dose è elevato, da 2.5 a 39 Gy/minuto, notevolmente più elevato rispetto a quello di un acceleratore convenzionale. Questo consente il rilascio della dose da pochi secondi a pochi minuti

IORT

- Il fascio di elettroni viene collimato mediante “applicatori”, più frequentemente di sezione circolare, di diametro variabile, compreso tra 3 cm e 10 cm.
- Dopo l'asportazione della neoplasia, l'applicatore ritenuto più idoneo per il trattamento viene fissato nella breccia chirurgica e, successivamente, collegato alla testata del Linac attraverso una procedura di Docking.
- Il TSRM esegue il Docking sotto il costante controllo del chirurgo e del radioterapista oncologo.

IORT

- Il loro impiego non richiede una sala operatoria dedicata, costruita o modificata in base a necessità radioprotezionistiche.
- Sono mobili e il loro peso è contenuto; possono quindi essere spostati sia all'interno della sala operatoria che da una sala operatoria all'altra. Per tale motivo aspetti quali mobilità, leggerezza e facilità di installazione sono particolarmente curati.

IORT

- Sono attualmente in commercio tre diversi Linac mobili dedicati alla IORT (Novac 11, Liac, Mobetron).
- Sono costituiti da un basamento motorizzato contenente l'elettronica di controllo, il Magnetron e i motori e da una testata radiante comprensiva di cannone elettronico e testata accelerante.









INDICAZIONI ALLA IORT

- Neoplasie del retto localmente avanzato
- Recidive delle neoplasie del retto
- Sarcomi parti molli
- Neoplasie del pancreas operabili

Unità di terapia produttori fotoni di bassa energia

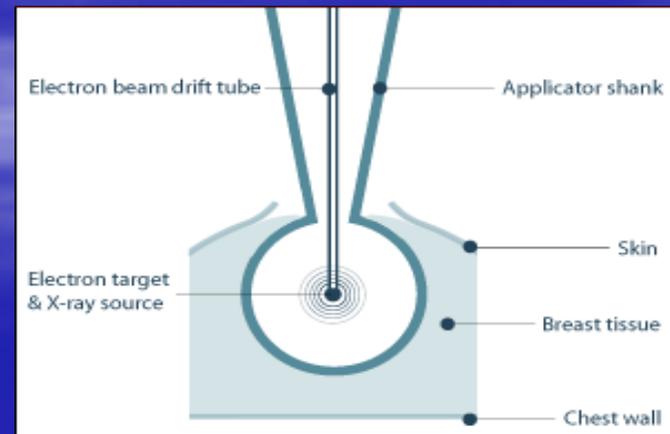
- l'Intrabeam, sviluppata dalla Photoelectron Corporation (Lexington, MA), ed attualmente prodotta dalla Carl Zeiss AG (Oberkochen, Germany)
- Ha dimensioni e peso estremamente contenuti e produce raggi x di energia massima pari a 50 KeV con un rateo di dose di circa 0.5-2 Gy/min.

INTRABEAM

- Gli applicatori hanno forma sferica e un diametro compreso tra 1,5 e 5 cm.
- Sono di materiale plastico e possono alloggiare un filtro in alluminio per assorbire i raggi x di più bassa energia.
- Dopo la rimozione della neoplasia l'applicatore sterile, collegato con la punta di una sonda della sorgente di raggi x è ancorato direttamente alla breccia chirurgica, previa assicurazione di un contatto con le superfici dell'area da irradiare.

INTRABEAM

- Schermi mobili possono essere usati per proteggere aree a rischio di tossicità.
- Il volume bersaglio viene irradiato in maniera isotropica, con una rapida attenuazione di dose in profondità.
- La durata del trattamento dipende dalla dose somministrata.
- È comunque significativamente maggiore rispetto a quella di un trattamento con Linac produttori elettroni e può raggiungere i 30 minuti.





RADIOTERAPIA STEREOTASSICA

- Tecnica di irradiazione che somministra la dose prescritta in un volume bersaglio di piccole dimensioni localizzato in maniera stereotassica.
- La localizzazione stereotassica viene ottenuta grazie all'impiego di un frames, un sistema di coordinate fisso 3D, posto al di sopra della lesione/i da trattare.
- La RT stereotassica ha avuto un grande sviluppo solo negli ultimi anni, grazie all'introduzione delle metodiche computerizzate di imaging.

Per quanto riguarda il frazionamento della dose, la radioterapia stereotassica è divisa in due categorie: la *radiochirurgia stereotassica*, e la *radioterapia stereotassica*.

Nella **radiochirurgia**, una dose elevata (tra 12 e 30 Gy), viene somministrata in un'unica frazione.

Nella **radioterapia stereotassica**, invece, la dose totale viene somministrata secondo un trattamento frazionato, che porta alla suddivisione della dose in più sedute.

Fondamentale, in radioterapia stereotassica, è la precisione.

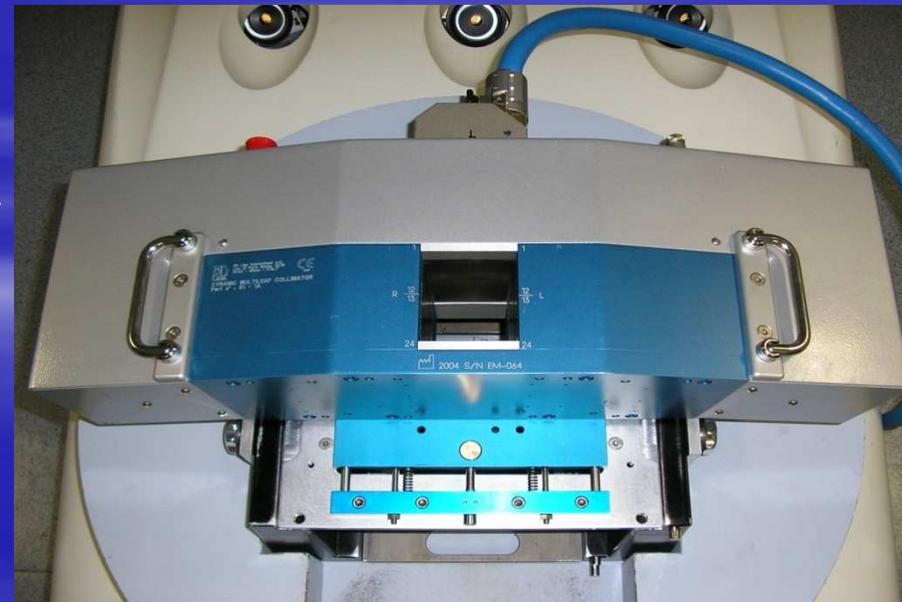
Per ottenerla, si basa su importanti dispositivi ausiliari, quali:

- *il sistema del casco stereotassico*
- *il frame*

} Definiscono un sistema di coordinate fisso per un'accurata localizzazione ed irradiazione del volume target;

- *il collimatore multilamellare dinamico,*

che consente di effettuare una conformazione dinamica dei raggi X durante i trattamenti radioterapici.



STEREOTASSIA

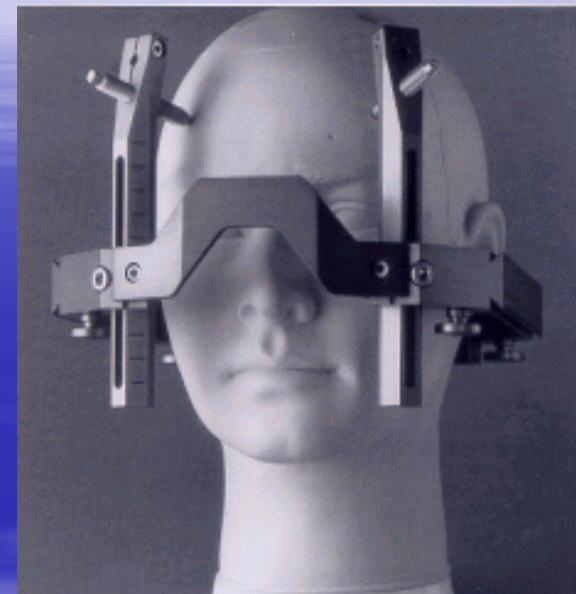
PRESUPPOSTO DELLA METODICA E' CHE LA PORZIONE DI CORPO UMANO NEL CUI INTERNO ESISTE LA LESIONE ED IL "FRAME" (cornice che genera le coordinate Cartesiane) FORMINO UNA UNITA' INDISSOLUBILE CHE ESCLUDA OGNI MOBILITA' RECIPROCA

PER L'ENCEFALO QUESTO E' OTTENIBILE ATTRAVERSO LA FISSAZIONE CRUENTA CON VITI ANCORATE AL TAVOLATO CRANICO DEL CASCO STEREOTASSICO: **Radiochirurgia - SRS (12-25 Gy in frazione unica)**



Casco stereotassico

Il casco stereotassico invasivo è un'apparecchiatura rigida a forma di un cubo cavo, che viene assicurato alla testa del paziente con delle viti

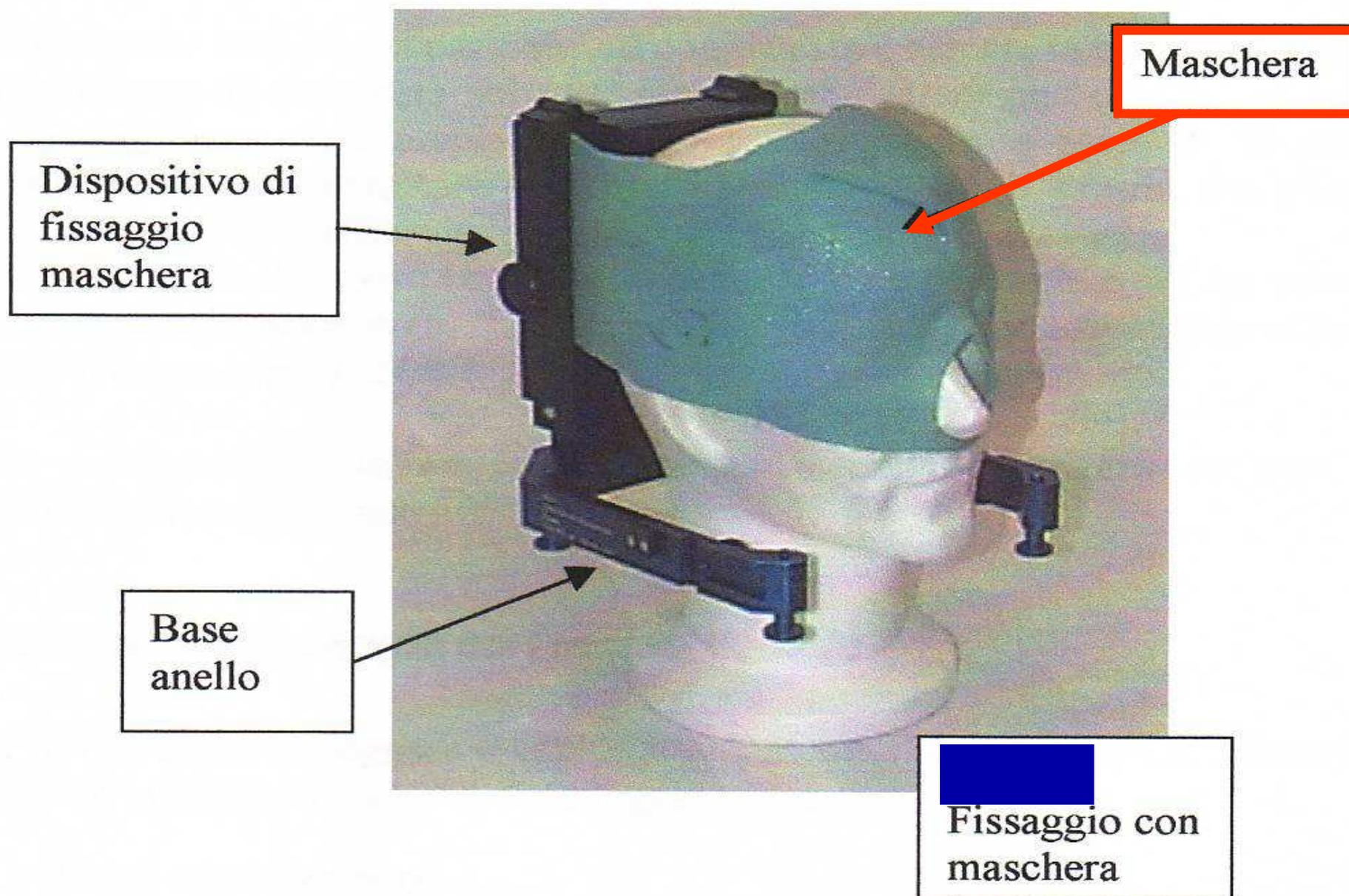


Il casco stereotassico riposizionabile, ha come obiettivo il dispensare dalla invasività del fissaggio del casco al corpo del paziente. Necessità di utilizzare la maschera termoplastica per immobilizzare la testa del paziente.

STEREOTASSIA

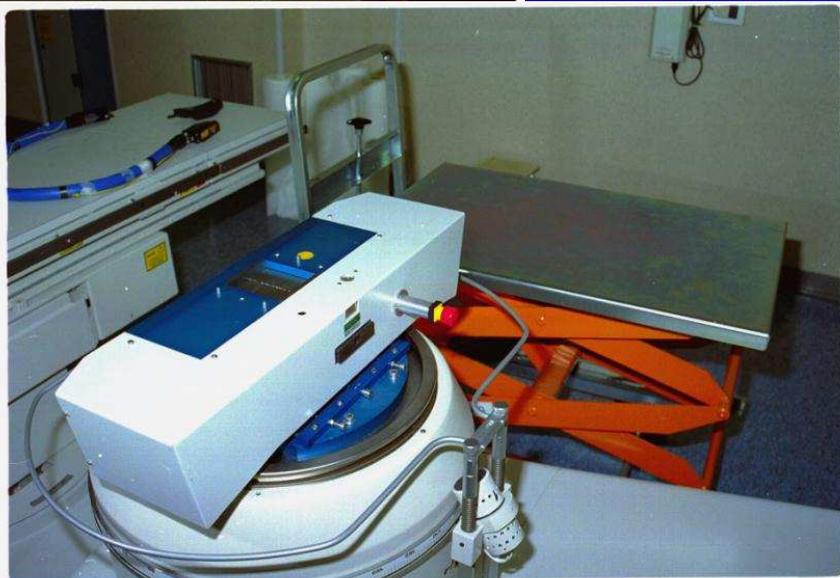
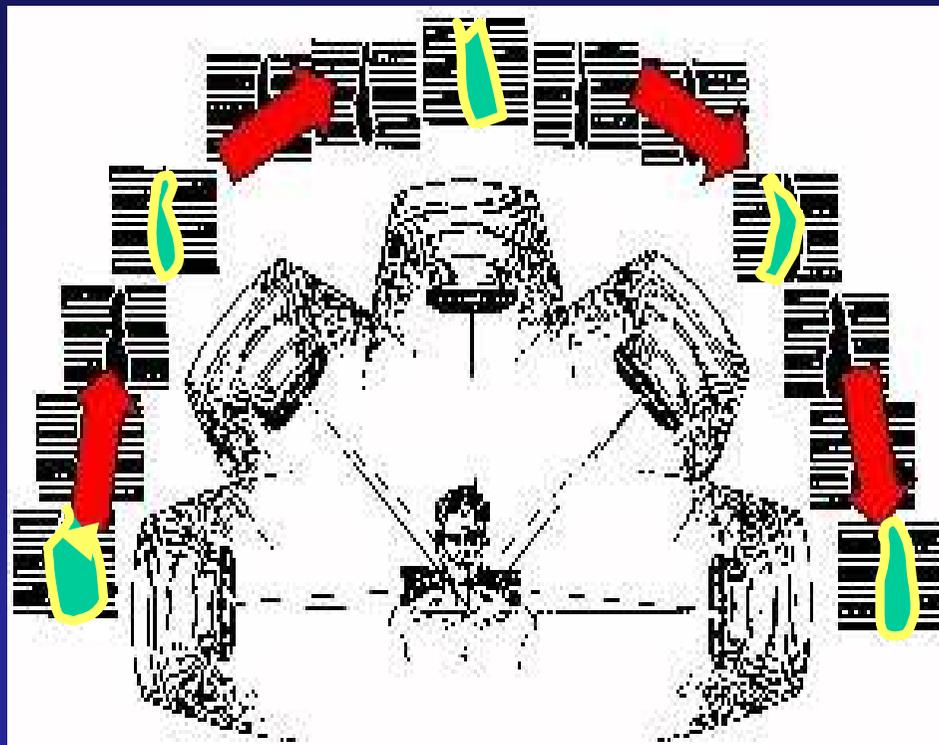
L'IMMOBILIZZAZIONE DEL PAZIENTE E'
OTTENIBILE ANCHE CON L'USO DI MASCHERA
e/o MORSO PERSONALIZZATI: **Radioterapia**
Stereotassica Frazionata – FSRT (3-30 frazioni)

Radioterapia stereotassica frazionata - FSRT

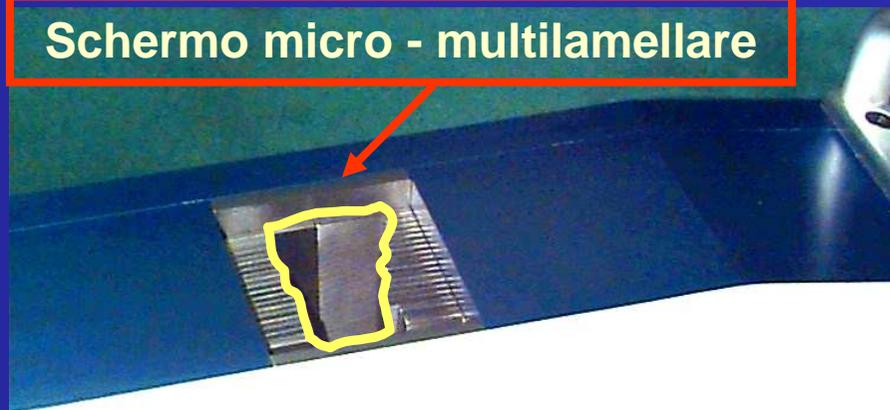




2005.05.28

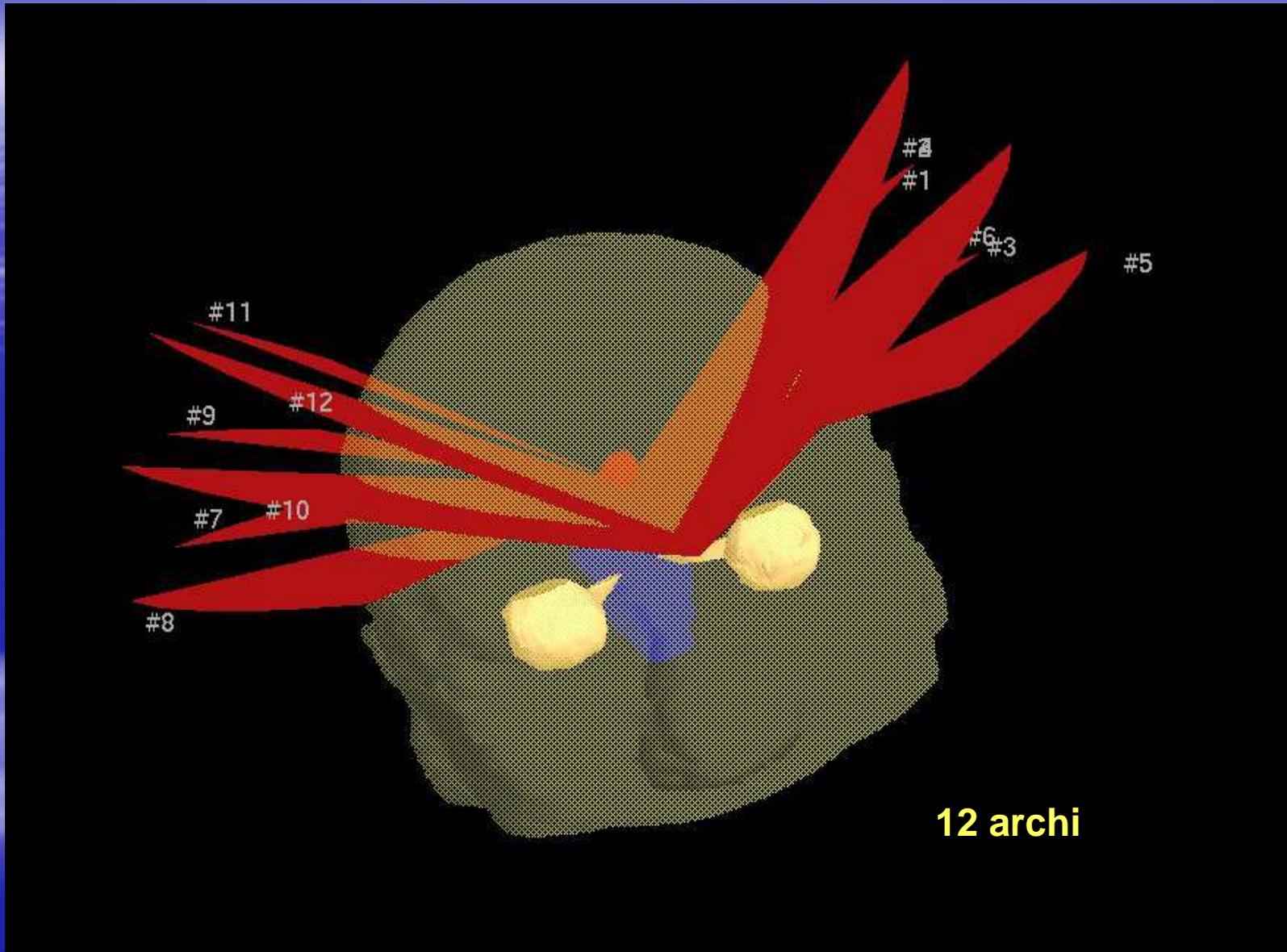


Schermo micro - multilamellare









Optimization Mode: None

Calculation Mode: NORMAL - Loaded

A

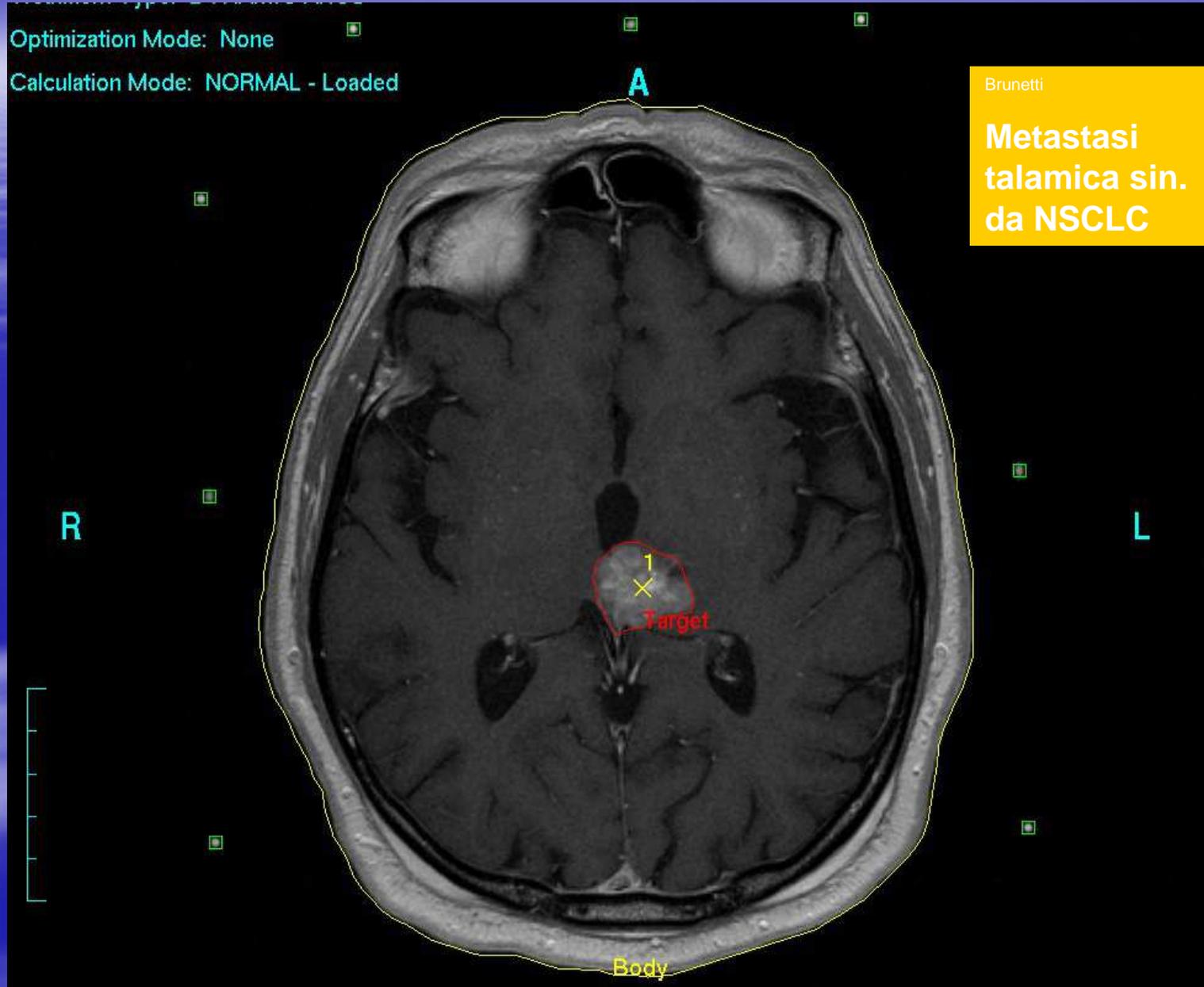
Brunetti

Metastasi
talamica sin.
da NSCLC

R

L

Body



Optimization Mode: None

Calculation Mode: NORMAL - Loaded

A

50 [%]

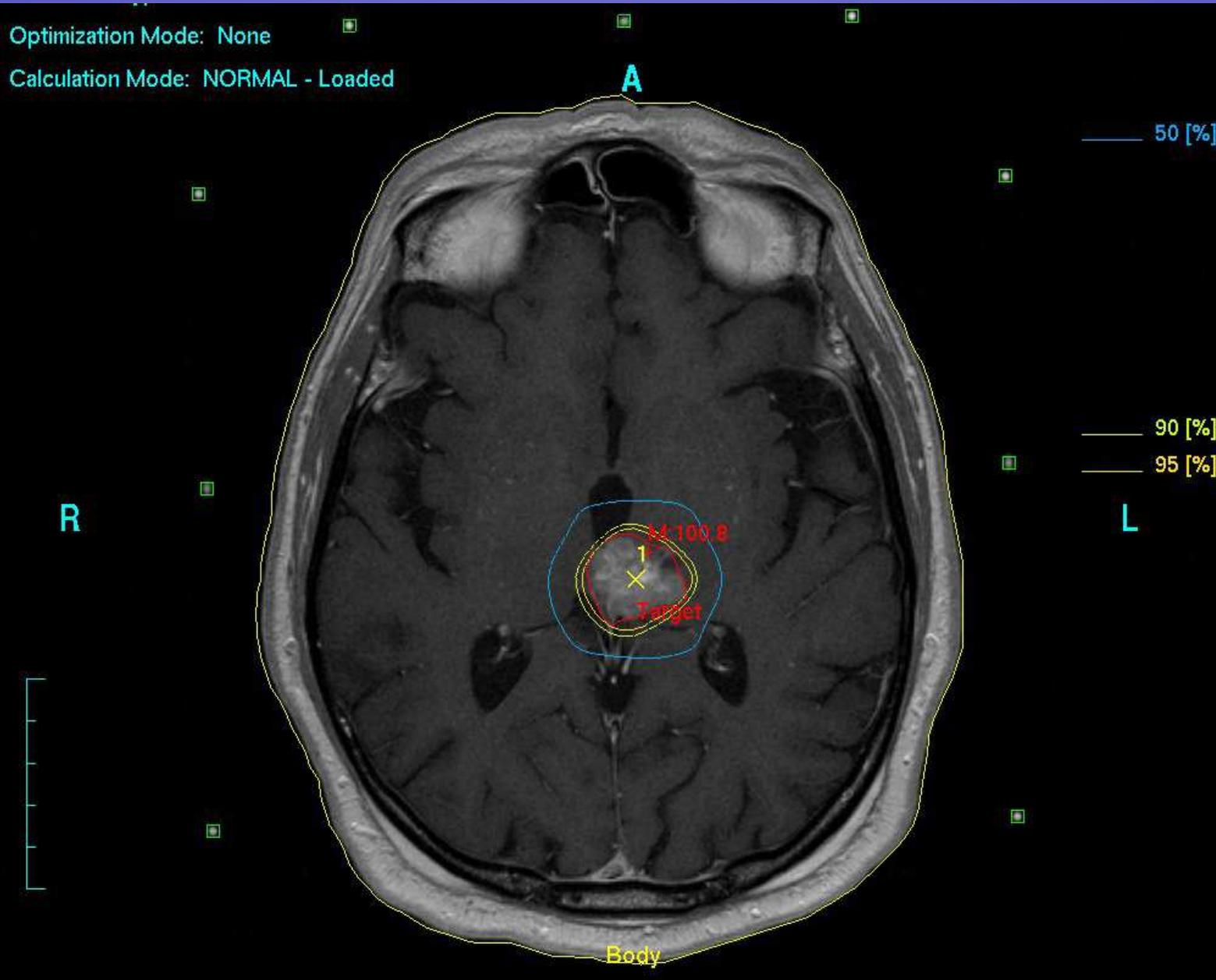
90 [%]

95 [%]

R

L

Body



Sc8/11



Met. da NSCLC

SRS 25 Gy

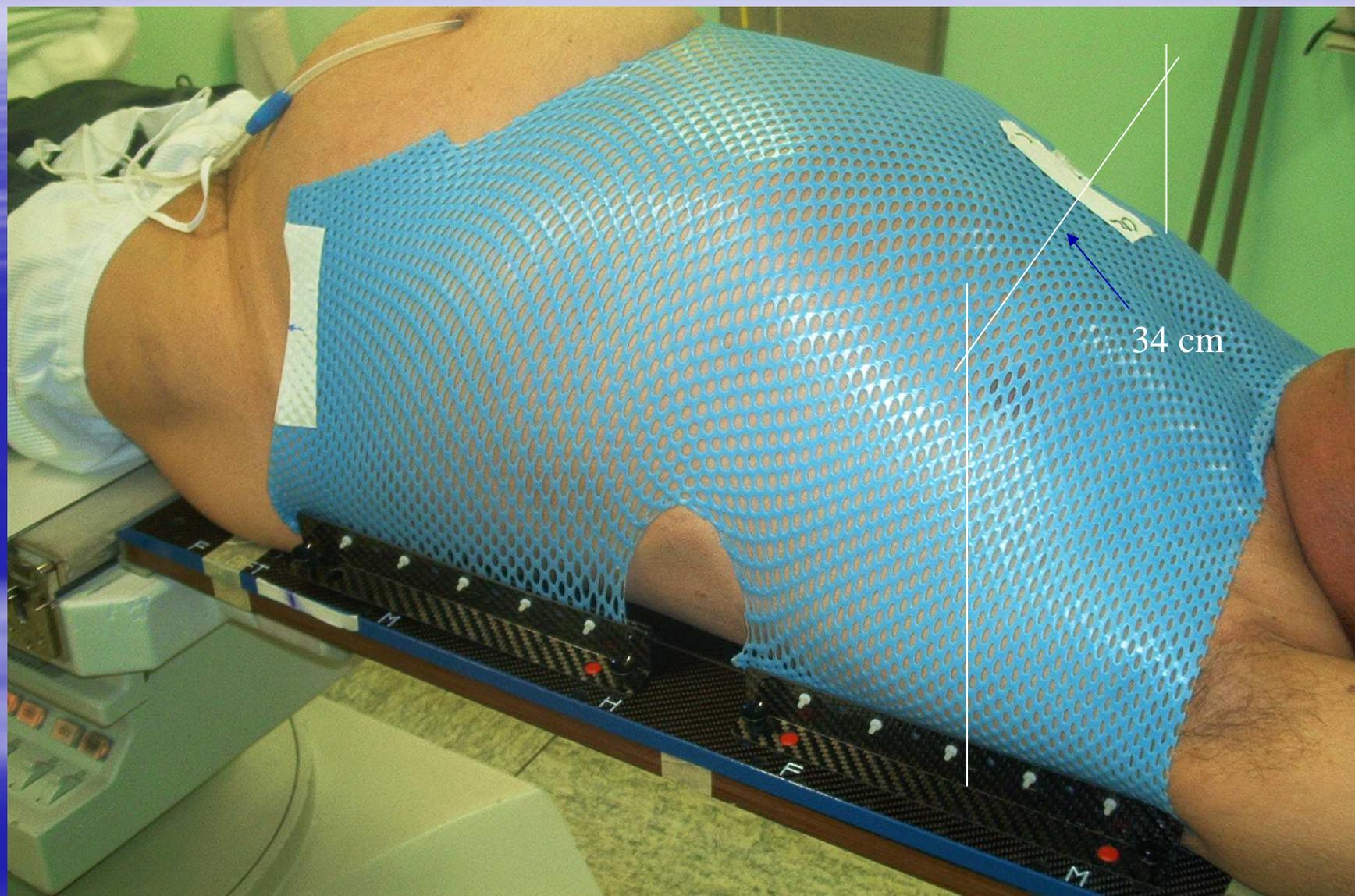
RP 80% dopo 2 mesi

L

W 2019

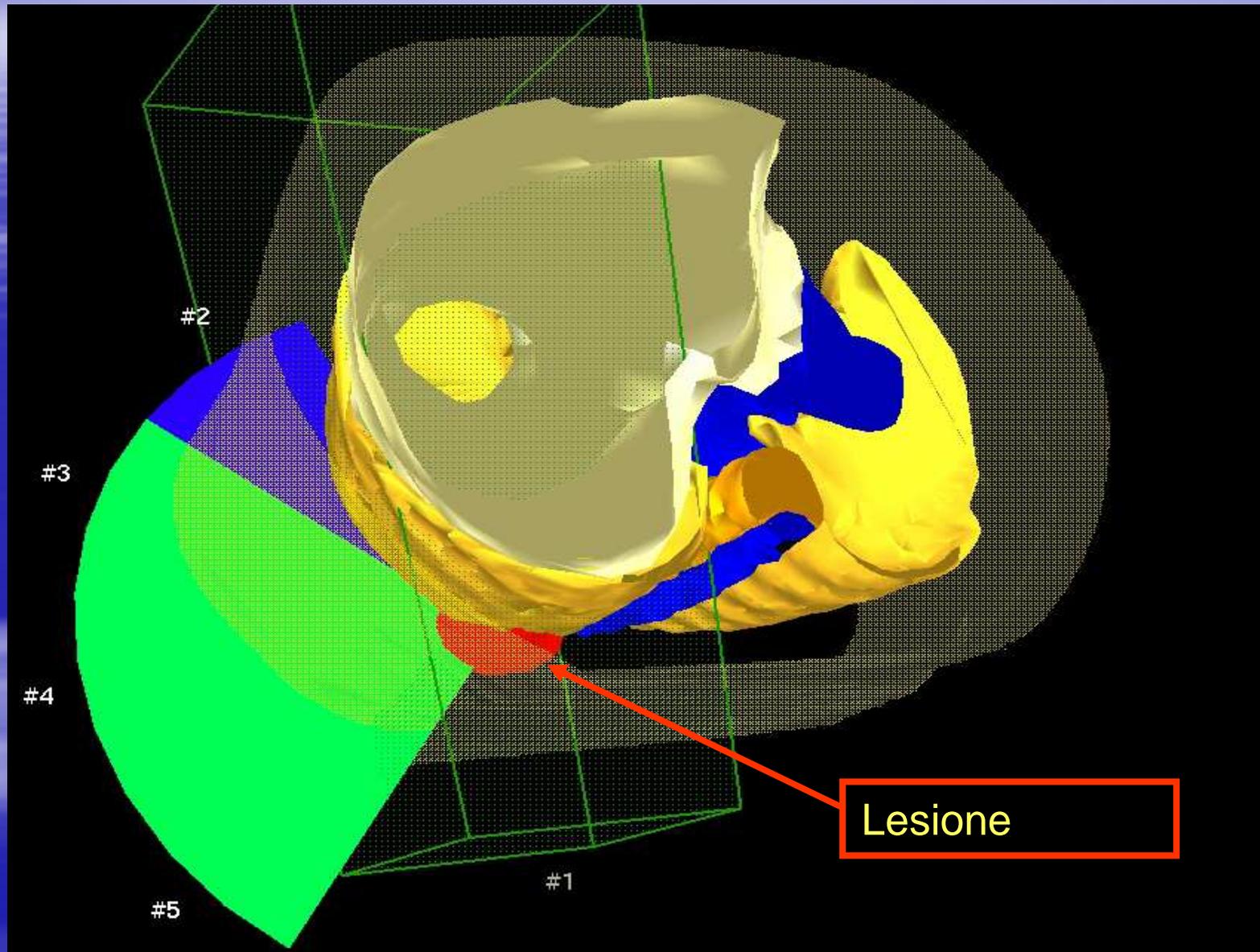
L 1010

Immobilizzazione



Localizzazione con Body Frame

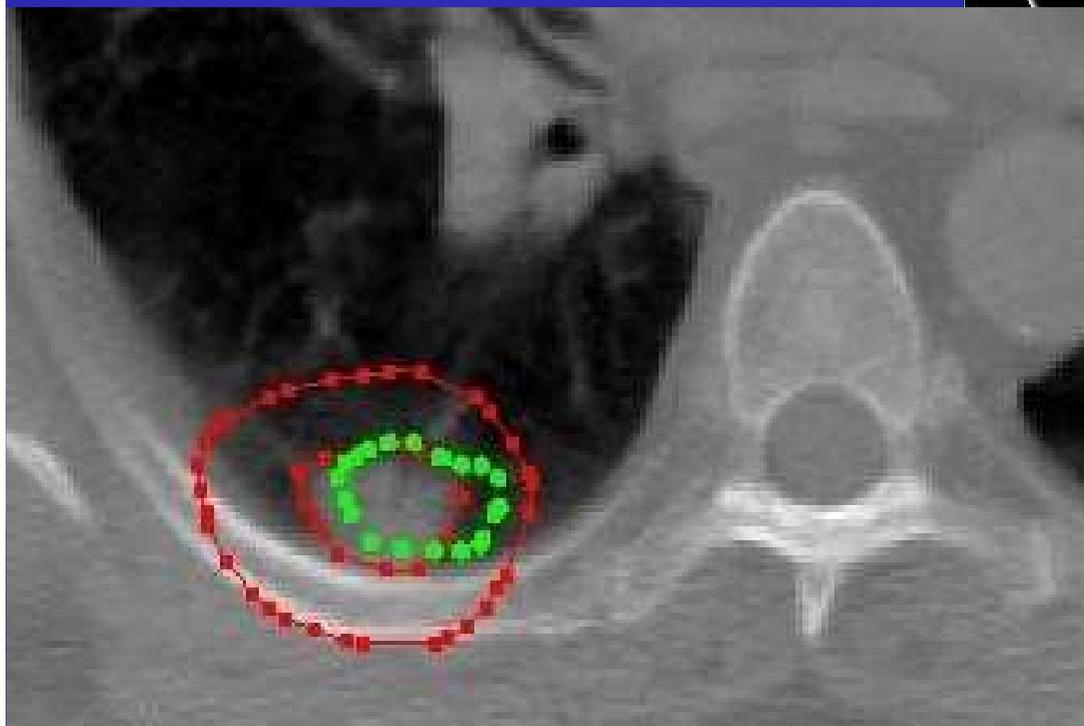
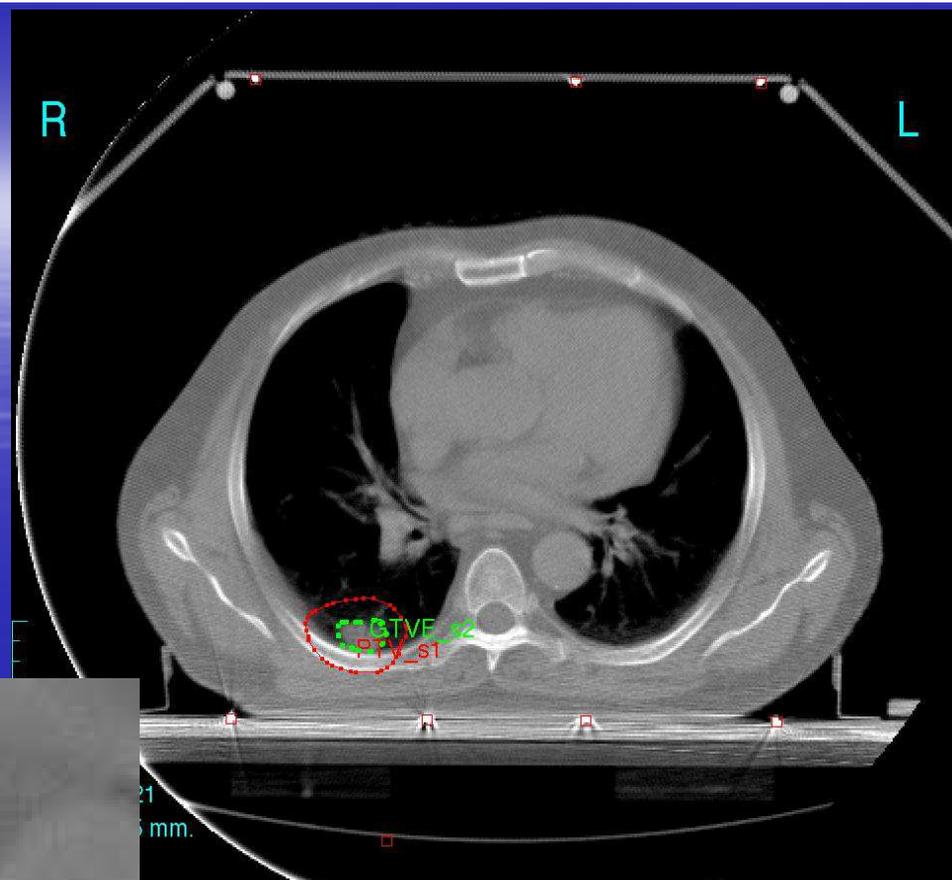


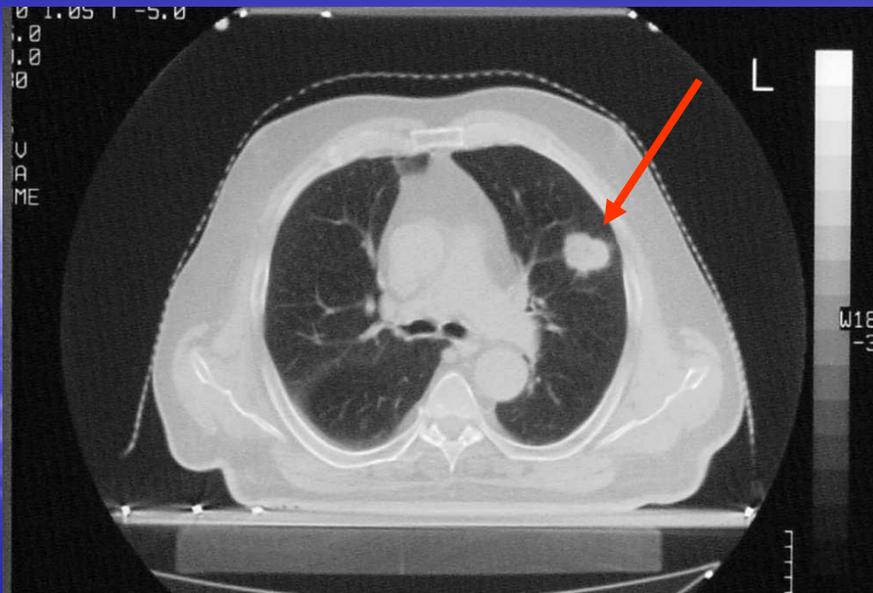


Lesione

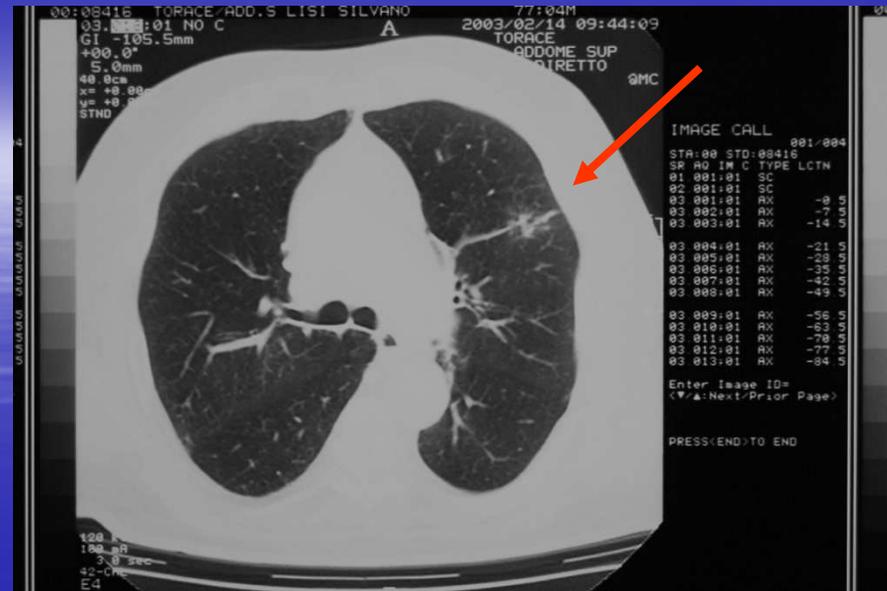
C.G. 65 anni, PSK 90,
metastasi polmonare
da carcinoma del colon

4 archi dinamici e 1
campo fisso coplanari

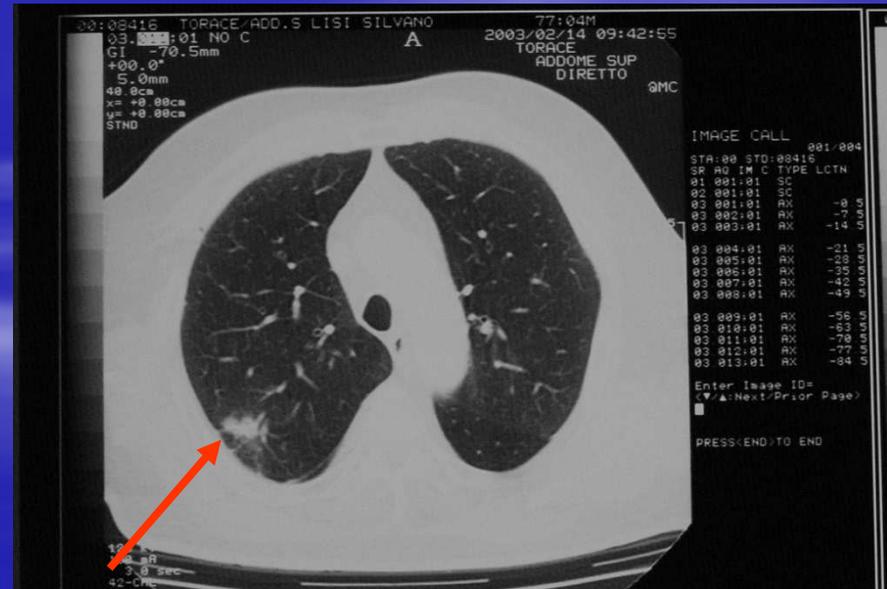
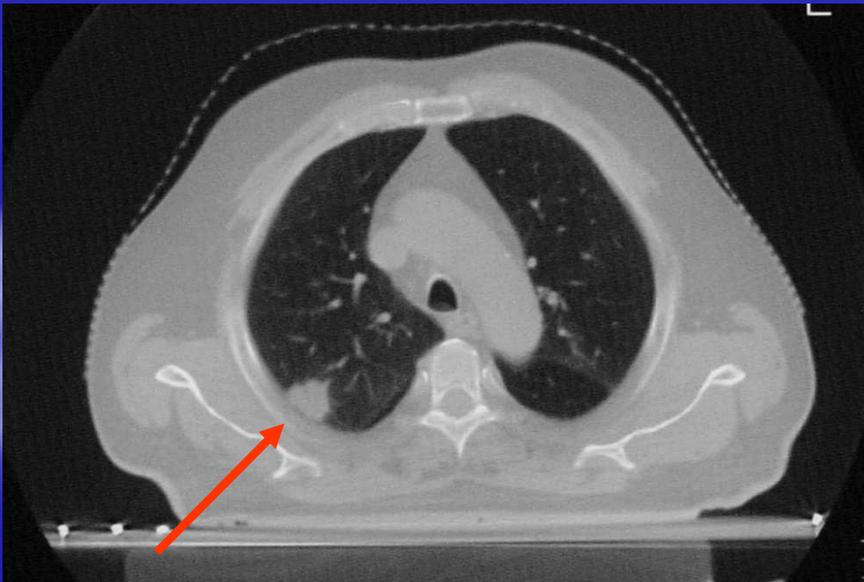




TC pre - trattamento



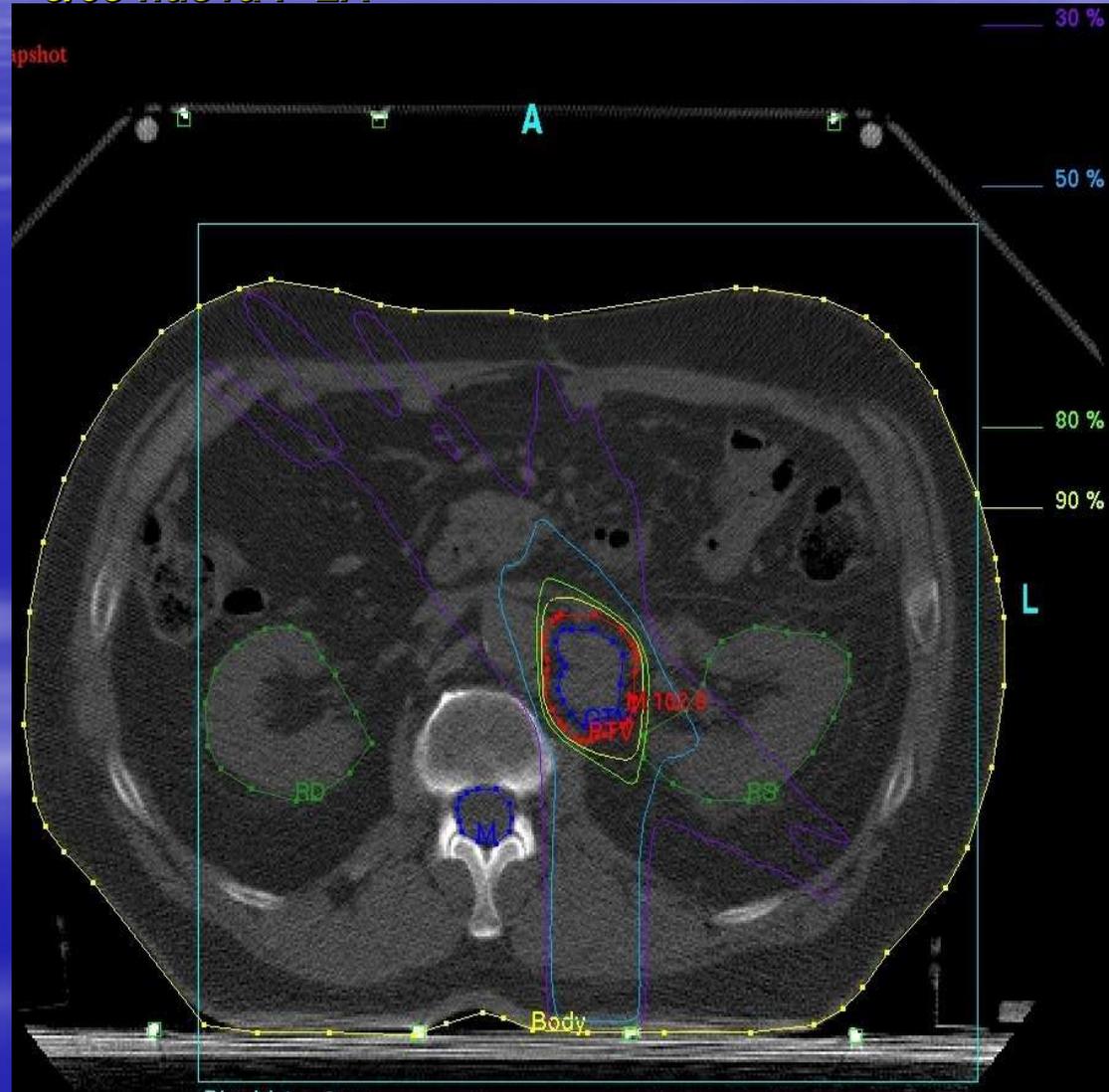
Controllo 2 m dopo la RT stereot.

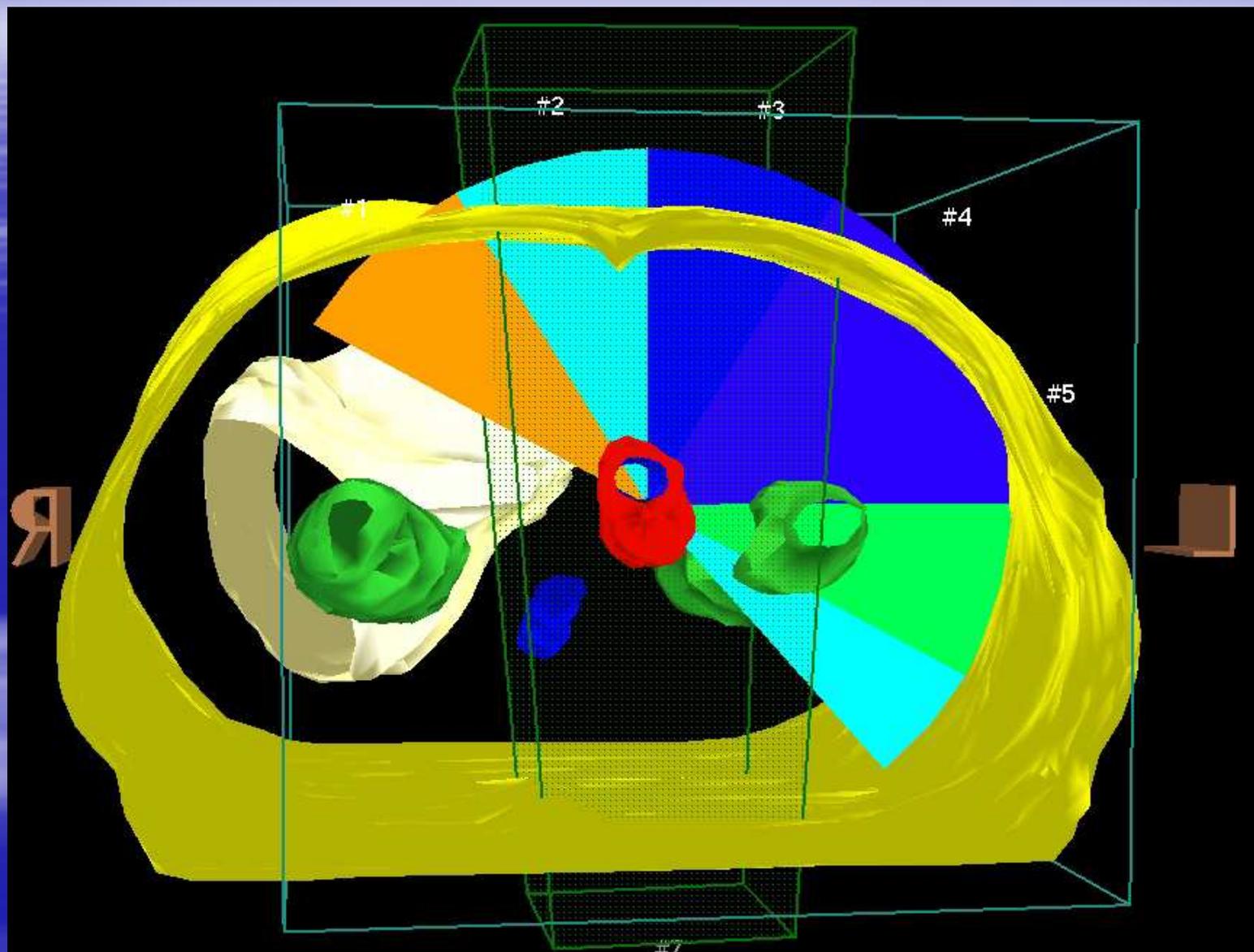


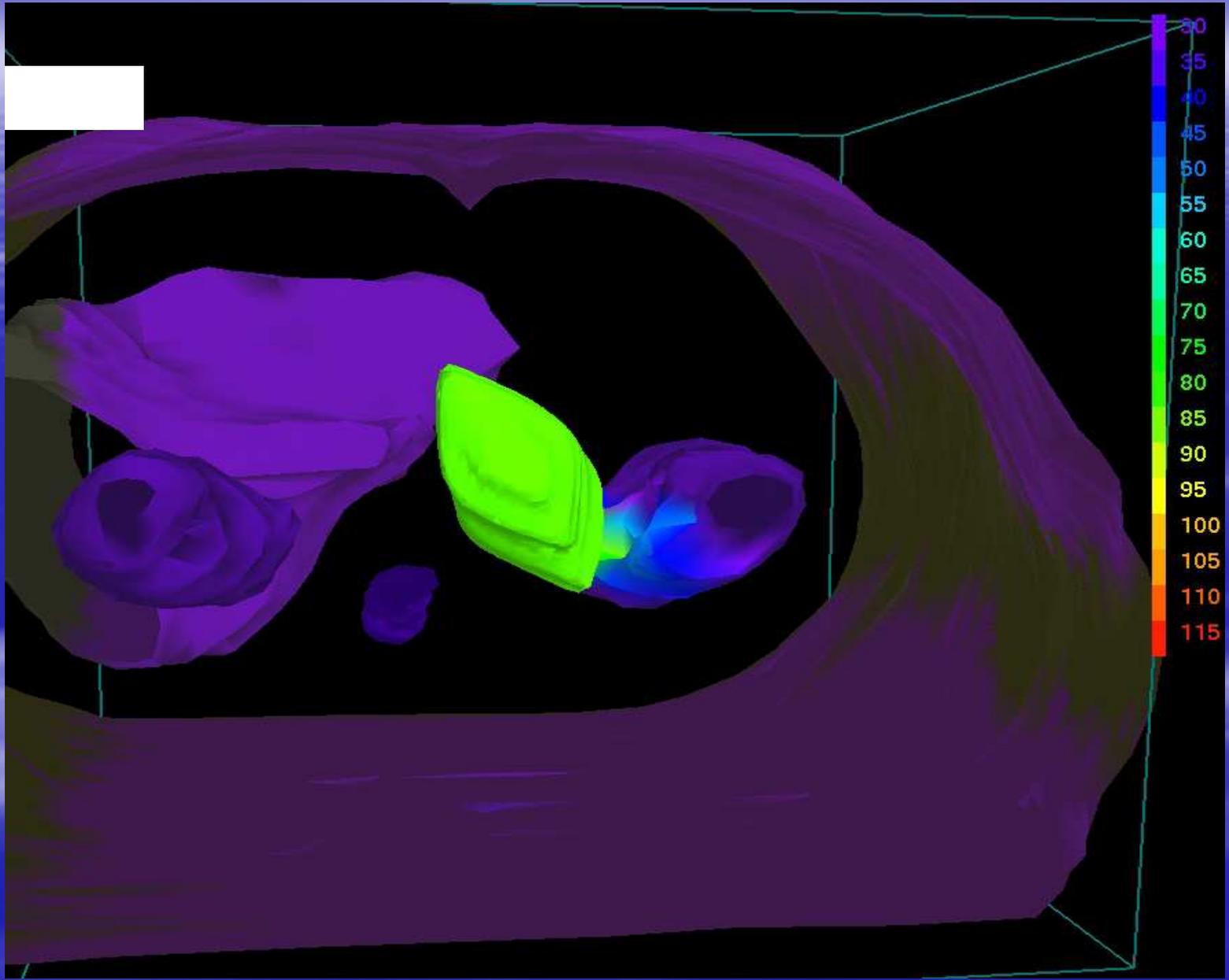
**B.O. 70 anni,
PSK 100**

M1 LA da K Retto-sigma: Linf. pararenale sn. \varnothing 1.5 x 2.5 cm

- **pT3N2 stadio C2 Duke**s
- **9/00 R.A.R. + CT adiuv.**
- **6/02 recidiva nodale: CT II°linea + RT LA (2 → 50 Gy)**
- **5/03 nuova P LA**







BRACHITERAPIA

- Una **dose elevata** è somministrata in un **periodo limitato di tempo** e in un **limitato numero di frazioni**.
- Le dosi ed il dose-rate impiegati potrebbero non essere tollerabili per i tessuti normali in un volume esteso quale quello comunemente usato in RT esterna.
- Questi possono essere invece utilizzati in brachiterapia per la **rapida caduta di dose intorno alle sorgenti** che consente di risparmiare le strutture sane circostanti il volume bersaglio
- Ovviamente il tumore deve essere accessibile ed i limiti tumorali ben definiti.

ICRU 38 divide i trattamenti brachiterapici in base al dose-rate in 3 categorie:

basso dose-rate (LDR) 0.4-2 Gy/h.

medio dose-rate (MDR) 2-12 Gy/h

alto dose-rate (HDR) ≥ 12 Gy/h

Pulsed dose-rate (PDR) che somministra la dose in un grande numero di **piccole frazioni con brevi intervalli**.

Impianti permanenti, che somministrano dosi estremamente elevate, (150 Gy), ad un dose-rate estremamente basso, in un tempo molto lungo, di mesi.

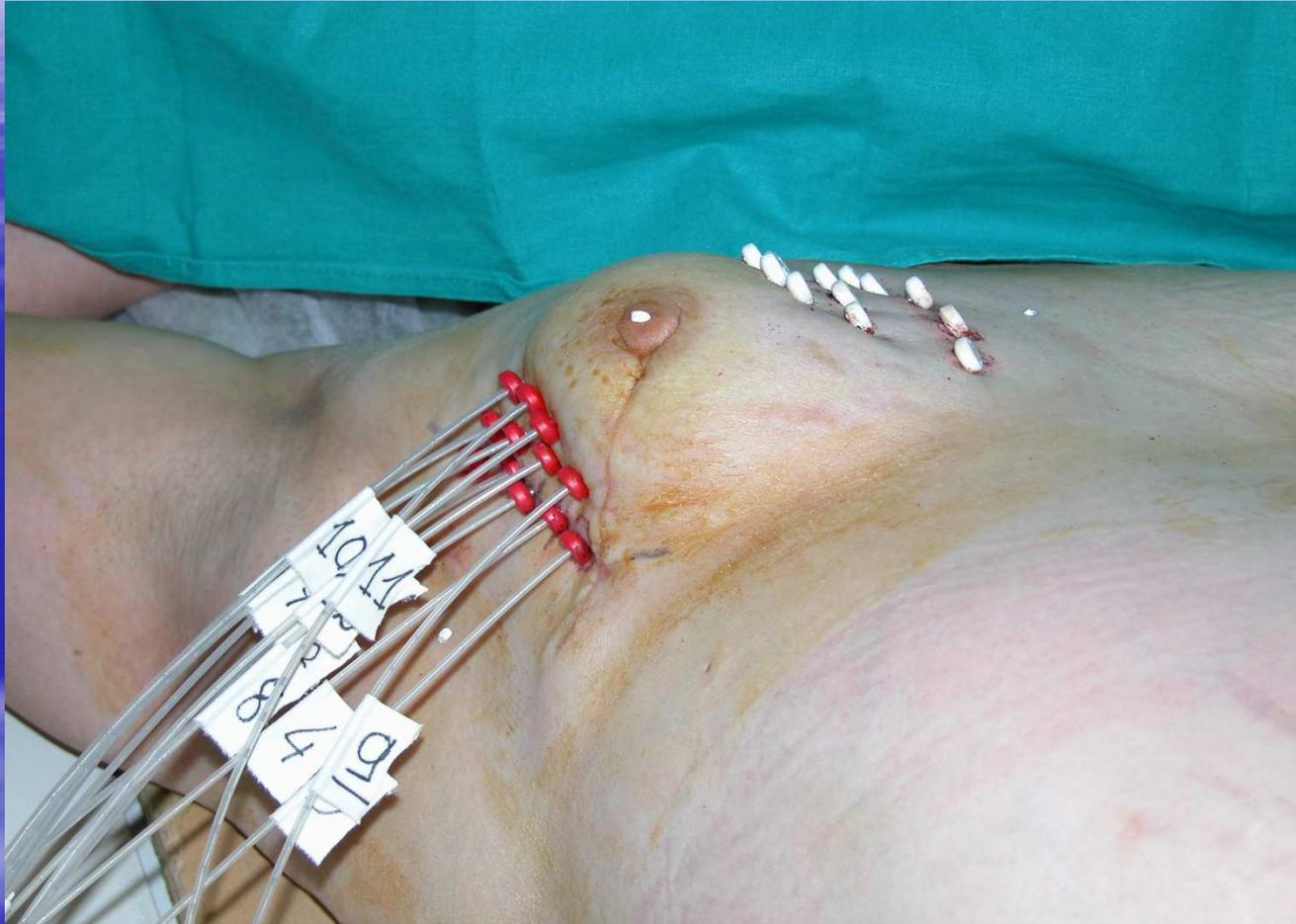
- In brachiterapia la distribuzione di dose è estremamente disomogenea. La dose è minima a distanza dalle sorgenti radioattive, ma dosi molto elevate sono somministrate nelle immediate vicinanze. Pertanto la dose media somministrata in un certo volume bersaglio è più alta rispetto a quella prescritta, che corrisponde alla dose prescritta alla periferia dell'impianto.
- È essenziale una perfetta geometria dell'impianto. Infatti, spostamenti anche di pochi millimetri delle sorgenti radioattive possono creare punti caldi o freddi.

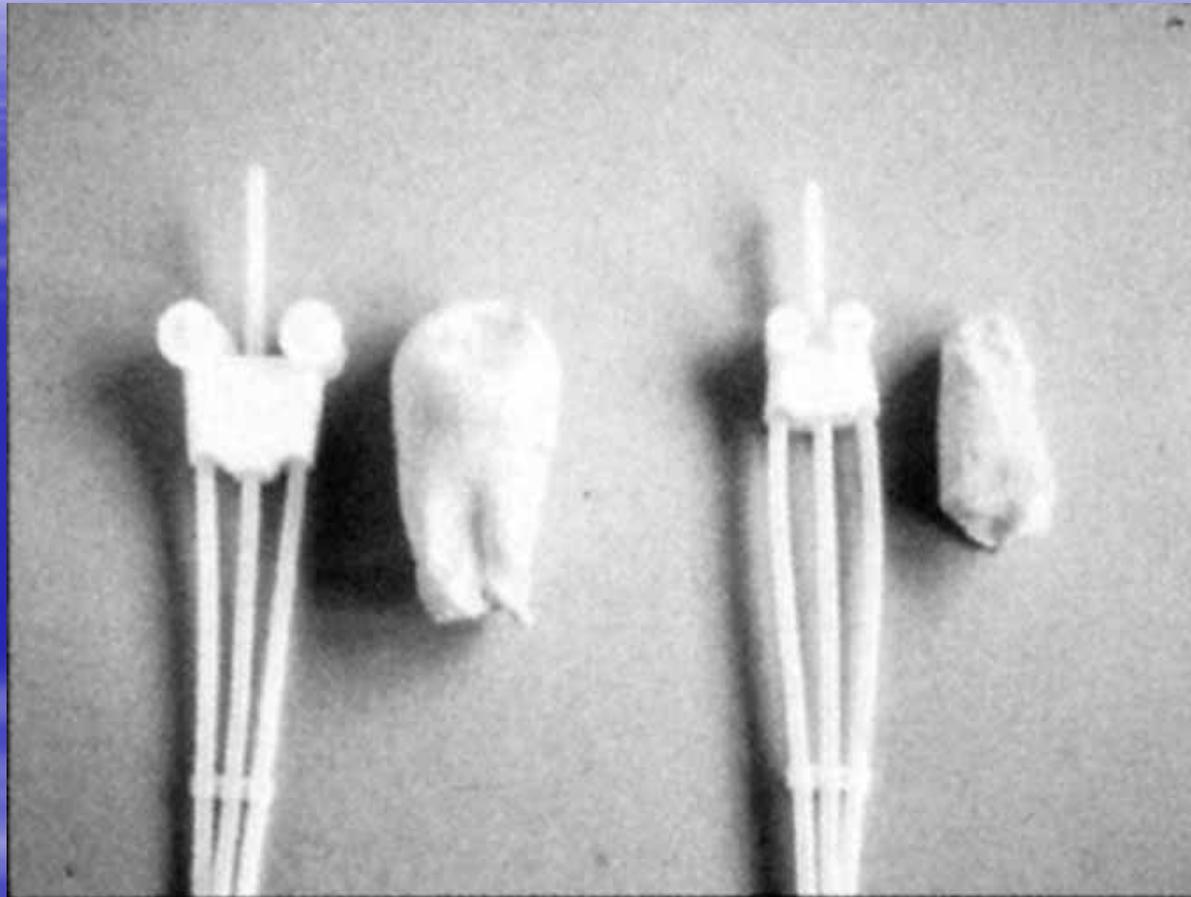
SORGENTI RADIOATTIVE UTILIZZATE IN BRACHITERAPIA

- LDR ^{192}Ir , ^{137}Cs Trattamento per più giorni consecutivi
- HDR ^{192}Ir Schemi ipofrazionati ± accelerati
- PDR ^{192}Ir Grande numero di piccole frazioni con brevi pause.
- Impianti Permanenti ^{125}I , ^{103}Pd



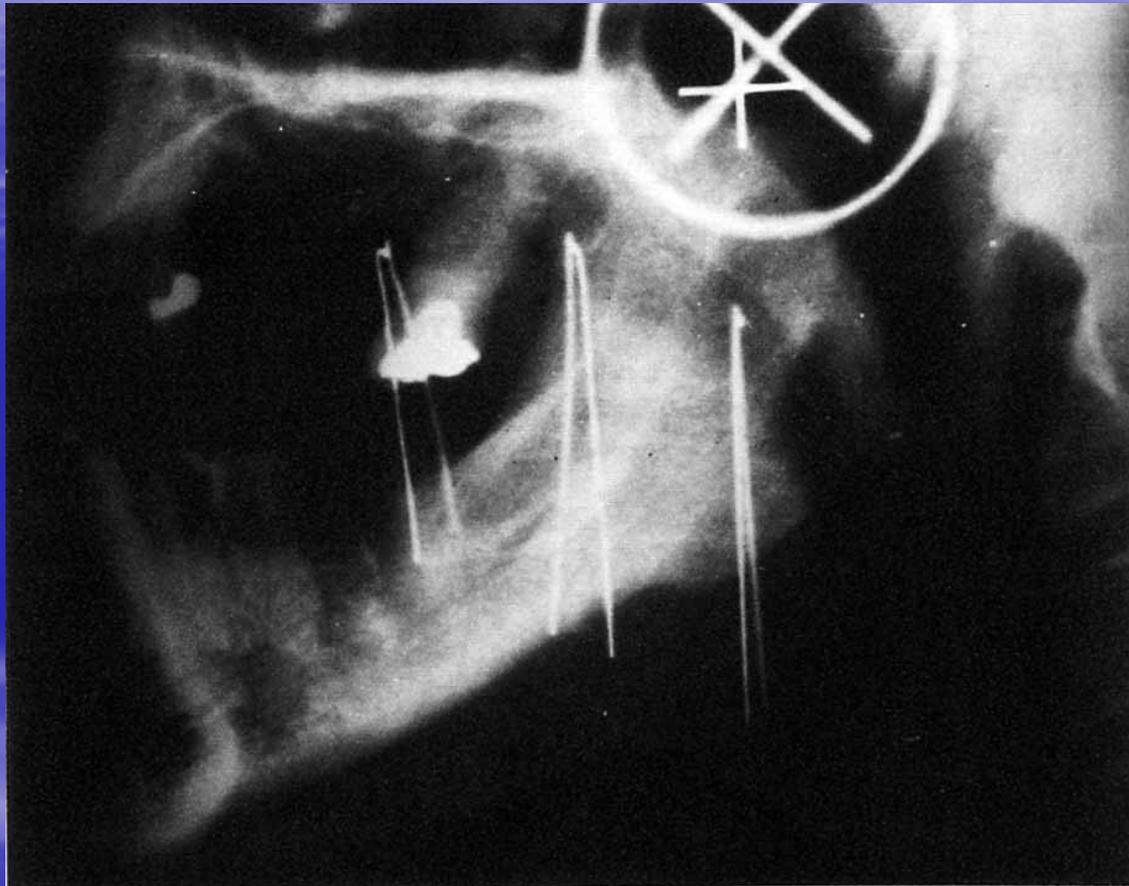
MICROSELECTRON HDR ^{192}Ir REMOTE
AFTERLOADING SYSTEM (NUCLEOTRON, THE
NEDERLANDS)





Applicatori detti moulage







BRACHITERAPIA LDR vs HDR

- Nel convertire schemi di brachiterapia LDR in HDR è necessario individuare la dose per frazione ed il numero di frazioni capaci di ottenere gli stessi risultati in termini di controllo della malattia e tossicità del trattamento.
- La conversione tra schemi LDR e HDR viene generalmente effettuata basandosi su modelli di bioeffec dose (BED); il modello più usato è quello α/β .