

**RADIAZIONI
IONIZZANTI**

**Radiodiagnostica
Radioterapia
Medicina Nucleare**

Radiobiologia

Radioprotezione

Radiopatologia

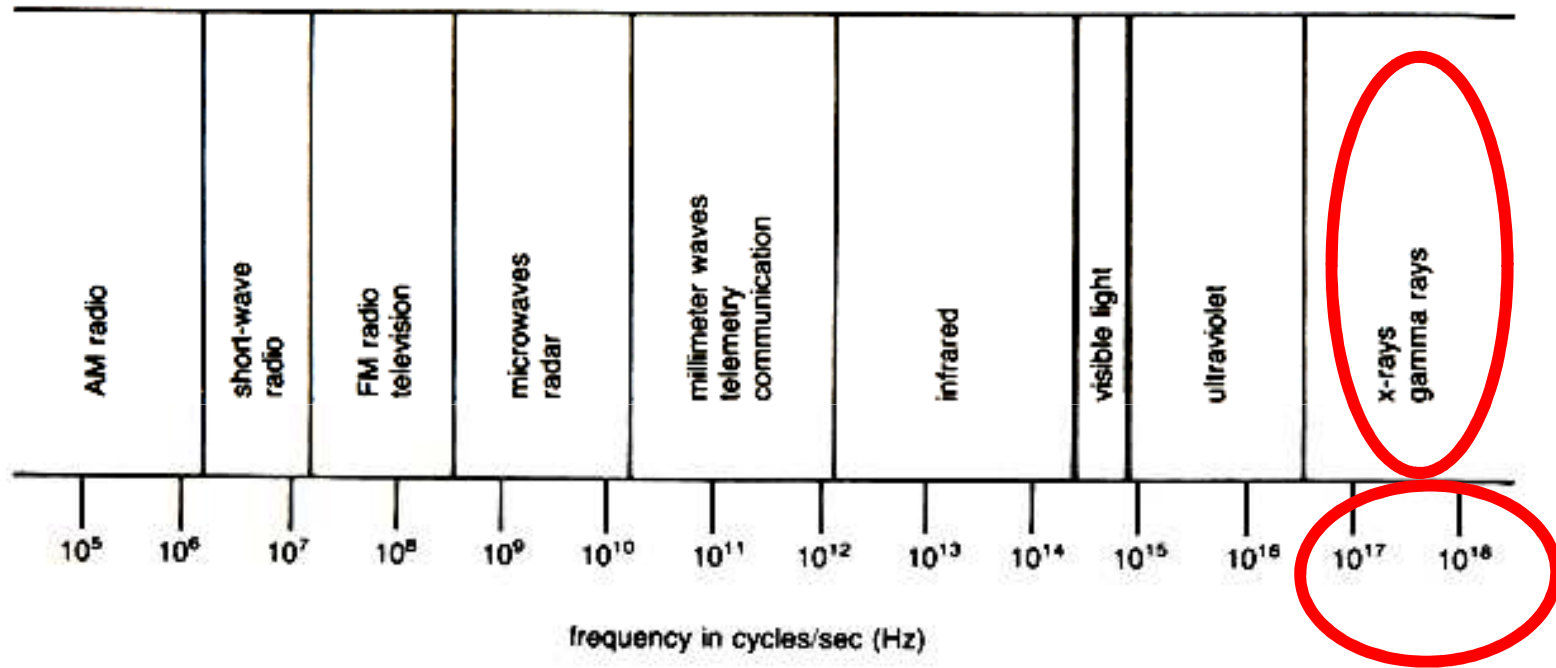


Radiazioni ionizzanti (RI)

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

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

Spettro elettromagnetico



Radiazioni non ionizzanti

Radiazioni ionizzanti

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)

1 Gy = energia ceduta alla materia per unità di massa

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

MECCANISMI RADIOBIOLOGICI

L'irradiazione di ogni sistema biologico genera, a livello del DNA, una successione di eventi, che possono essere divisi in fasi consecutive

Questi effetti sono evidenti sia a livello dei tessuti neoplastici che dei tessuti sani che circondano il tumore e che inevitabilmente sono esposti alle radiazioni

Cronologia degli eventi biologici successivi alla irradiazione

- Fase fisica → 10^{-6} secondi
- Fase chimica → 10^{-3} secondi
- Fase biochimica → secondi - minuti
- Fase biologica
 - riparazione danni → ore - giorni
 - morte cellulare → giorni - settimane
- Fase clinica
 - effetti acuti → giorni - settimane
 - effetti tardivi → mesi - anni

FASE FISICA

- Interazione fra la radiazione incidente e la materia con cessione di energia; è un fenomeno casuale
- La fase iniziale di durata molto breve (circa 10^{-16} - 10^{-8} secondi) nella quale le radiazioni interagiscono con gli atomi che compongono i tessuti, provocando processi di eccitazione o ionizzazione.

FASE FISICA

- Le modalità di interazione dipendono dalla natura della radiazione e dalla sua energia
- Le radiazioni corpuscolate collidono direttamente con gli elettroni orbitali o, meno frequentemente, con i nuclei; in entrambi i casi si ha la trasformazione dell'atomo in uno ione carico.
- Le radiazioni elettromagnetiche interagiscono con gli atomi con quattro diversi meccanismi, in funzione dell'energia: effetto fotoelettrico, effetto Compton, effetto coppia, fotodisintegrazione nucleare.

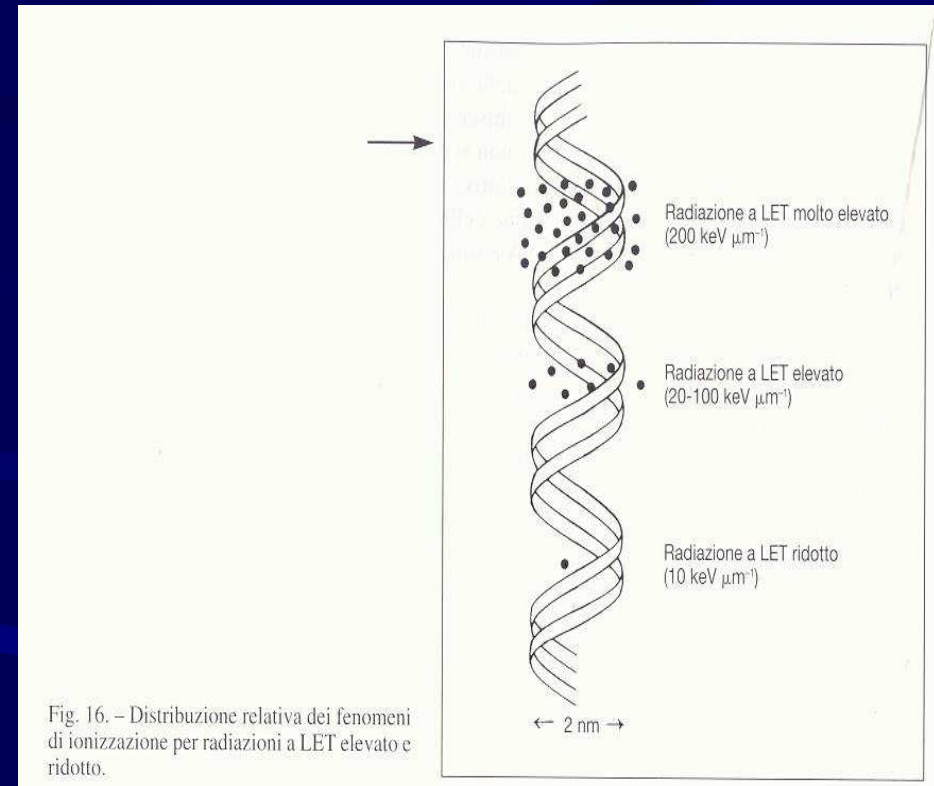
FASE FISICA

- Con le energie utilizzate in campo medico, si possono verificare i primi 3 fenomeni; con modalità diverse si ha l'allontanamento di un elettrone orbitale e la trasformazione dell'atomo in uno ione positivo.

FASE FISICA

- Le radiazioni secondarie (in genere elettroni) generate possono,, a loro volta dar origine ad una catena di ulteriori interazioni con altri atomi se sufficientemente energetiche fino a quando non è completamente dissipata la loro energia.
- I fenomeni di ionizzazione nella materia irradiata non si distribuiscono in modo omogeneo; sono condizionati dalla natura e dall'energia della RI, oltre che dalle caratteristiche del materiale biologico irradiato.

■ **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)

Ne consegue che:

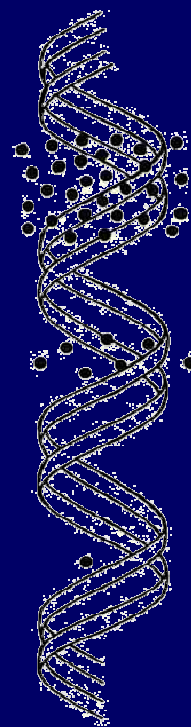
- a livello macroscopico, le radiazioni a basso LET hanno un potere di penetrazione nei tessuti maggiore
- a livello microscopico, al contrario, la probabilità di colpire il "bersaglio biologico" (cellula) è maggiore per le radiazioni ad alto LET.

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.

LET e Distribuzione del Danno nel DNA

Il tipo e la distribuzione spaziale delle lesioni dipende dalla qualità della radiazione. (LET = linear energy transfer, dipende da velocità e carica della particella ionizzante)



Very low LET
Fast electrons
 $0.01 - 0.03 \text{ keV } \mu\text{m}^{-1}$

Low LET
Fast electrons
 $0.1 - 1 \text{ keV } \mu\text{m}^{-1}$

High LET
Fast electrons
 $10 - 100 \text{ keV } \mu\text{m}^{-1}$

Source: [unreadable]

Basso LET
particelle cariche
velocità alta
elettroni



Distruzione di basi, nucleotidi,
SSB
Le tracce della radiazione sono
uniformemente distribuite
entro il nucleo

Alto LET
particelle cariche
velocità bassa
protoni
particelle pesanti



Le tracce della radiazione
sono "raggruppate" entro il
nucleo
• DSB

FASE CHIMICA

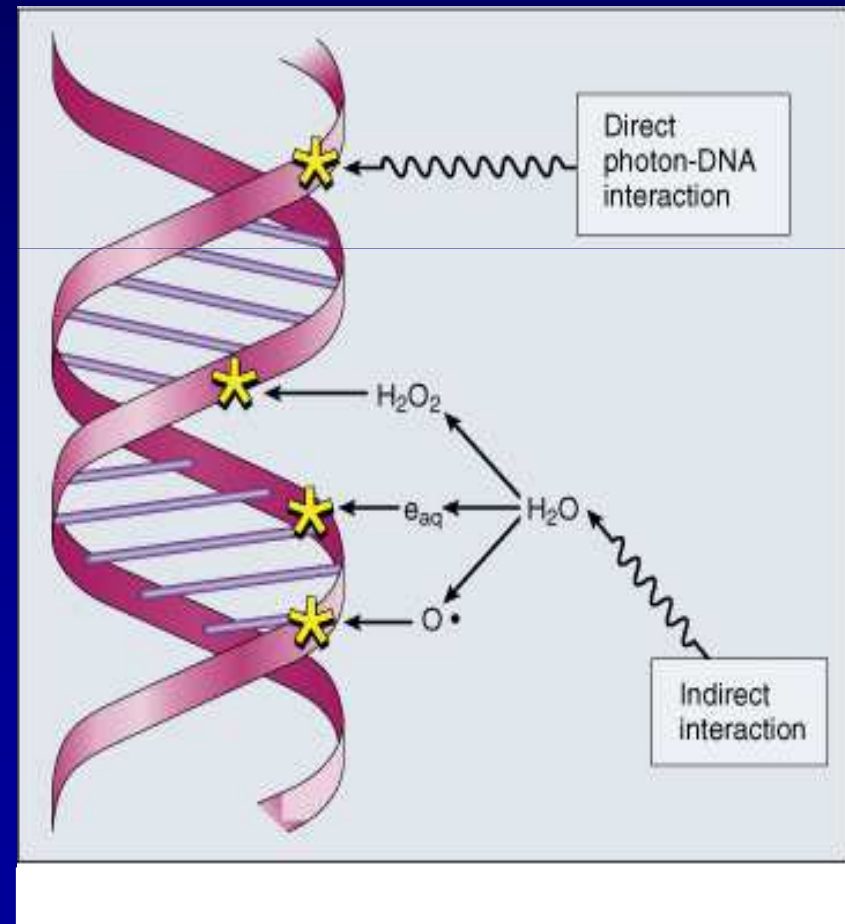
- Di durata molto breve (10^{-3} secondi) durante la quale gli atomi o le molecole danneggiati (ionizzati o eccitati) reagiscono, attraverso reazioni chimiche, con altri componenti cellulari.
- I processi di ionizzazione e eccitazione portano alla rottura di legami chimici provocando la **formazione di radicali liberi**, responsabili del danno biologico a livello del DNA.

FASE CHIMICA - BIOCHIMICA

La cessione di energia alla materia biologica provoca un danno alle macromolecole organiche

Danno diretto: ionizzazione a carico di un atomo di una macromolecola organica

Danno indiretto: ionizzazione di una molecola di acqua con sua frammentazione (radiolisi dell'acqua), formazione di radicali ossidanti (OH° e HO_2°) e di perossido di idrogeno, che a loro volta reagiscono chimicamente con le macromolecole organiche



Danni molecolari

Alle dosi utilizzate in RT ha significato solo il **danno al DNA**. Si possono avere alterazioni delle basi, perdite di basi, rotture di uno o di entrambi i filamenti.

In base alle capacità enzimatiche di riparo del danno al DNA, distinguiamo:

- danno non riparabile: - **danno letale** → morte della cellula
- danno riparabile:
 - **potenzialmente letale** → letale ma riparabile dai sistemi enzimatici
 - **danno subletale** → non comporta di per sé la morte cellulare, che si può però verificare quando vari danni subletali si realizzano in sedi vicine (danno letale da somma di subletali)

Due tipi di mortalità cellulare: **da colpo singolo** (letale o pot. letale) e **da colpi multipli** (somma di subletali)

FASE BIOLOGICA

- Della durata da secondi ad anni nella quale si osserva il manifestarsi delle reazioni a livello delle cellule danneggiate nelle fasi precedenti.
- La maggior parte delle lesioni indotte dalle radiazioni a livello del DNA vengono riparate da enzimi riparatori specifici.
- La mancata riparazione porta alla morte cellulare.

La morte cellulare

- **Morte in interfase:** rapida interruzione del metabolismo cellulare e disintegrazione della cellula; consegue ad una irradiazione con alte dosi (decine di Gray); avviene in poche ore ed è provocata dalla liberazione di enzimi litici intracellulari, frammentazione del nucleo e del citoplasma. Questo evento riguarda principalmente linfociti, ovociti e cellule nervose
- **Morte riproduttiva:** perdita della capacità della cellula di riprodursi in modo illimitato (in pratica per almeno 5 volte). La cellula talvolta può apparire imm modificata sia per la forma che per la funzione. E' provocata dall'azione delle radiazioni sul DNA. Questo evento riguarda soprattutto le cellule epiteliali intestinali e gli spermatogoni
- **Morte genica:** riguarda tutti i tipi cellulari ed è dovuta all'alterazione di geni indispensabili alla vita cellulare

La morte riproduttiva è quella più frequente nell'ambito delle dosi di esposizione normalmente impiegate nella pratica clinica

NECROSI

La necrosi è un processo patologico che non richiede processi metabolici cellulari attivi e non è una componente fisiologica dell' emostasi dei tessuti normali.

È caratterizzata da una perdita dell'integrità di membrana, da un aumento delle dimensioni cellulari, dal rilascio di enzimi lisosomiali e dall'instaurarsi di una risposta infiammatoria. Può rappresentare, ed è tipicamente, una risposta ad un danno vascolare. Si osserva in cellule che non possiedono un apparato che consente di indurre l' apoptosi.

Il bilancio tra sopravvivenza e morte cellulare è di estrema importanza nel determinare il risultato della irradiazione.

FASE BIOLOGICA

Effetti cellulari

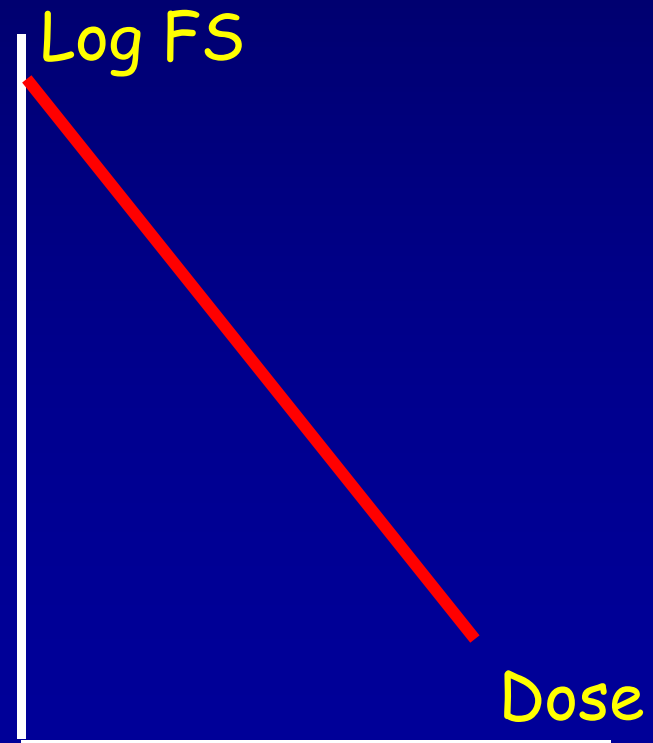
- Morte immediata della cellula, per necrosi coagulativa ; dosi molto elevate (> 100 Gy).
- Mutazioni geniche e aberrazioni cromosomiche (delezioni, frammentazioni, riarrangiamenti): **danni genetici e cancerogenesi**

FASI DEI PROCESSI DI INTERAZIONE FRA RADIAZIONI E MATERIA

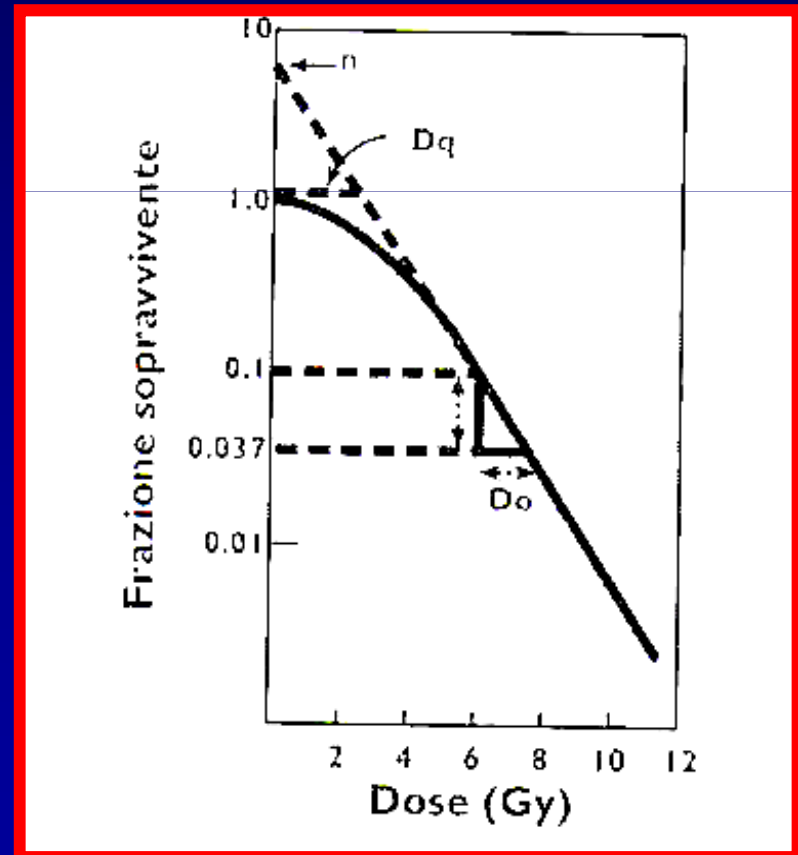
<i>Fase</i>	<i>Tempo</i>	<i>Effetto</i>
Fisica	10 ⁻¹³ sec.	Effetti elementari
Fisico-chimica	Tra 10 ⁻⁹ e 10 ⁻⁶ sec.	Formazione di radicali liberi e perossidi
Biochimica	Frazioni di s-settimane	Inattivazione di enzimi e di organuli cellulari
Biologica	Giorni-mesi-anni	Inattivazione, riparazione, morte cellulare e tissutale
Clinica	Giorni-mesi-anni	Manifestazioni cliniche a carico dell'organismo

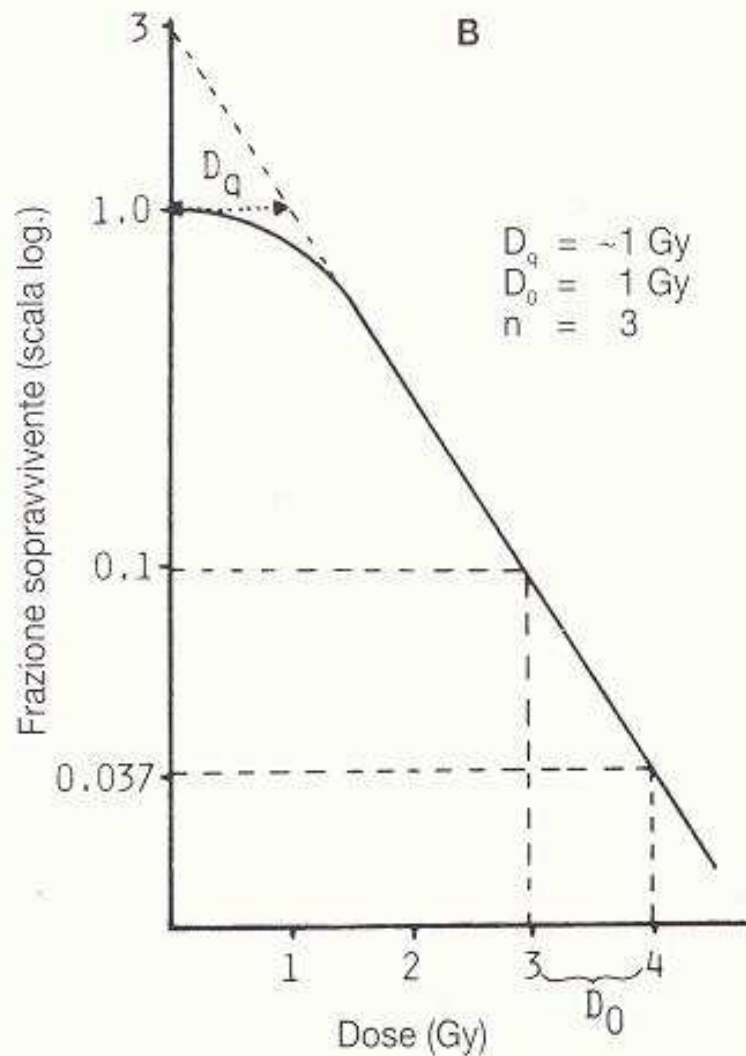
Effetti su popolazioni cellulari

- 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.

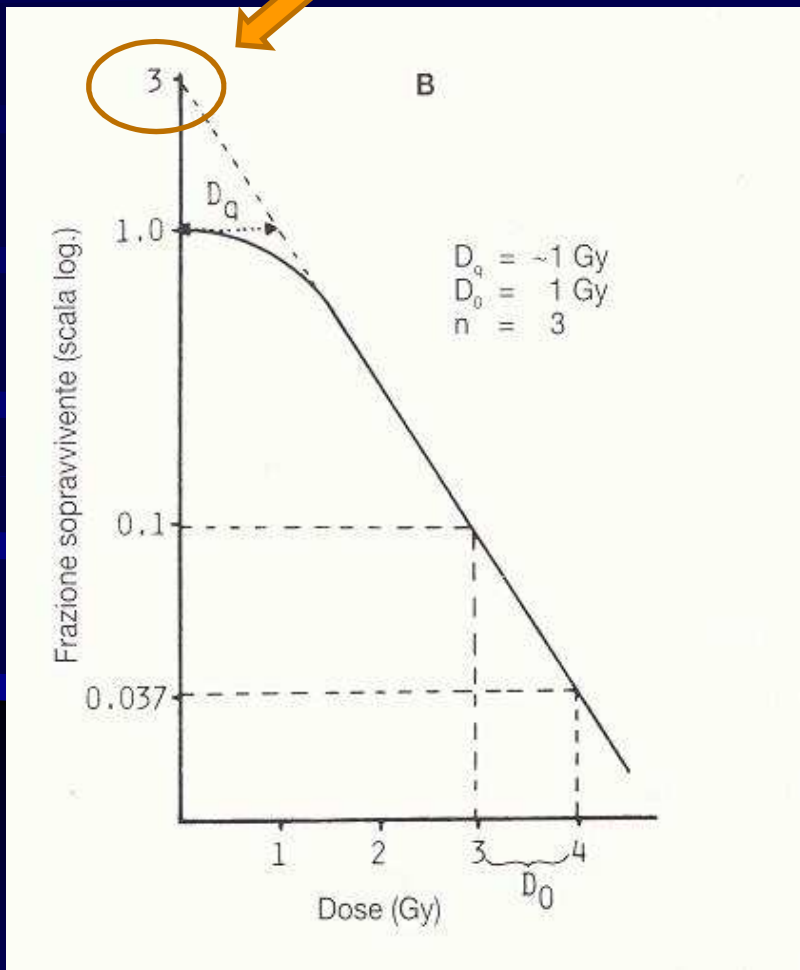


- Quando si irradiano cellule eucariotiche con RI a basso LET la mortalità cellulare è espressa da una curva esponenziale con spalla; il tratto iniziale presenta una curvatura caratteristica (la "spalla") con minore pendenza, seguita da una parte rettilinea, esponenziale.
- In questa condizione si ha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

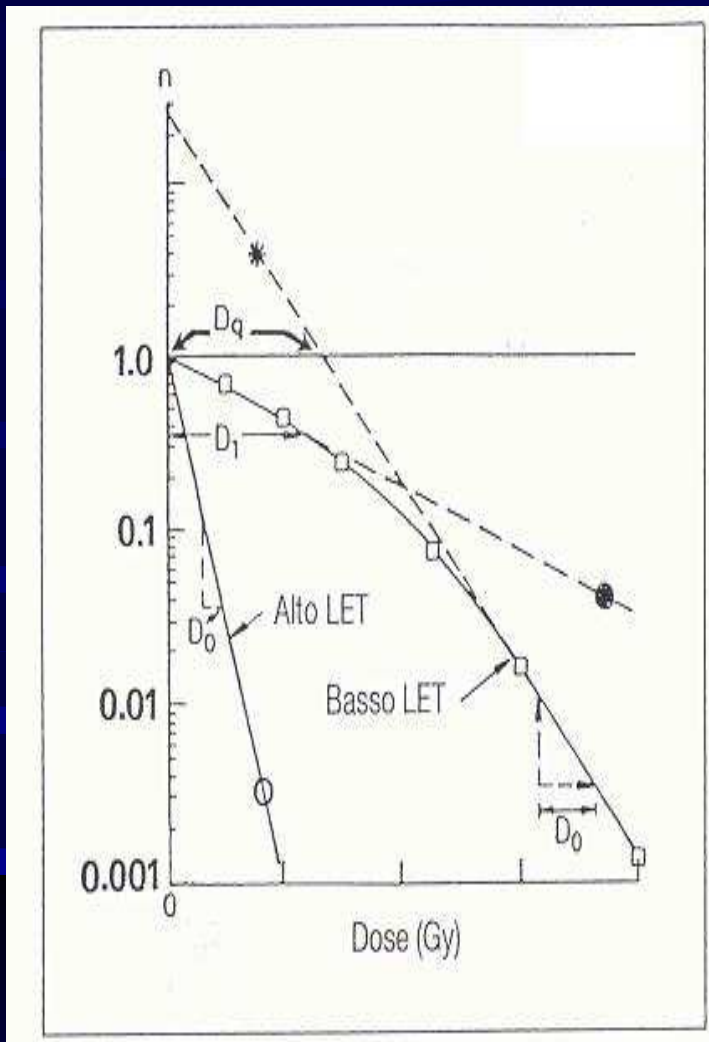


Il numero di estrapolazione n si ottiene estrapolando il tratto rettilineo della curva sull'asse di sopravvivenza:

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

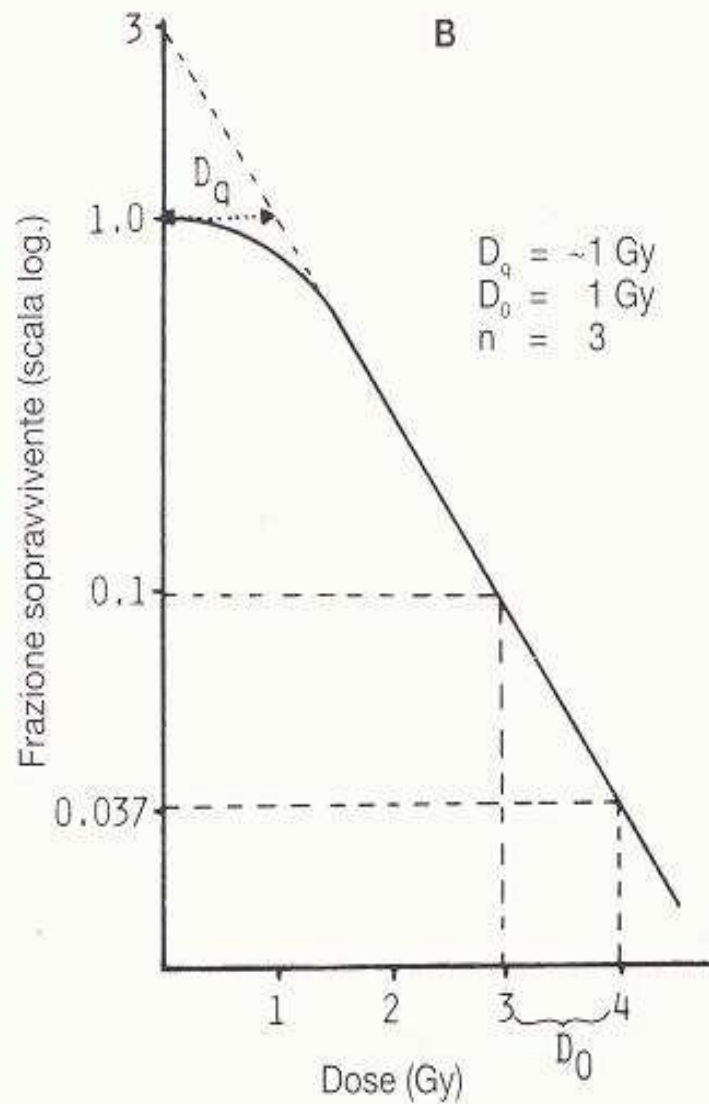
n è correlato con la capacità della cellula di accumulare e riparare il danno subletale e rappresenta il n° di bersagli da colpire

- La **spalla** è un importante parametro di radiosensibilità.
- **L'ampiezza della spalla è diversa a seconda delle diverse popolazioni cellulari:**
 - una **spalla ampia** indica una capacità di recupero del danno subletale indotto dalle radiazioni: **tessuti late responders**
 - una **spalla stretta** indica una limitata tendenza al recupero: **tessuti acute responders**



- 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



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

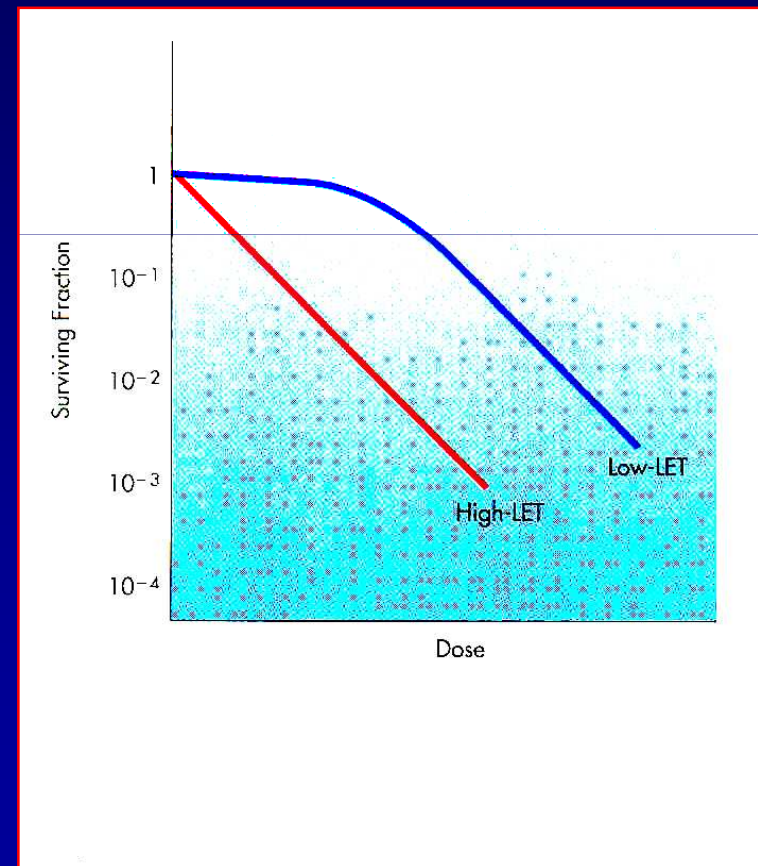
D_0 è una costante che indica l'incremento di dose capace di ridurre la sopravvivenza cellulare di un fattore $1/e$, pari a 0.37. Questa è anche indicata come **dose letale media**.

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.

FATTORI CHE INFLUENZANO LA SOPRAVVIVENZA CELLULARE

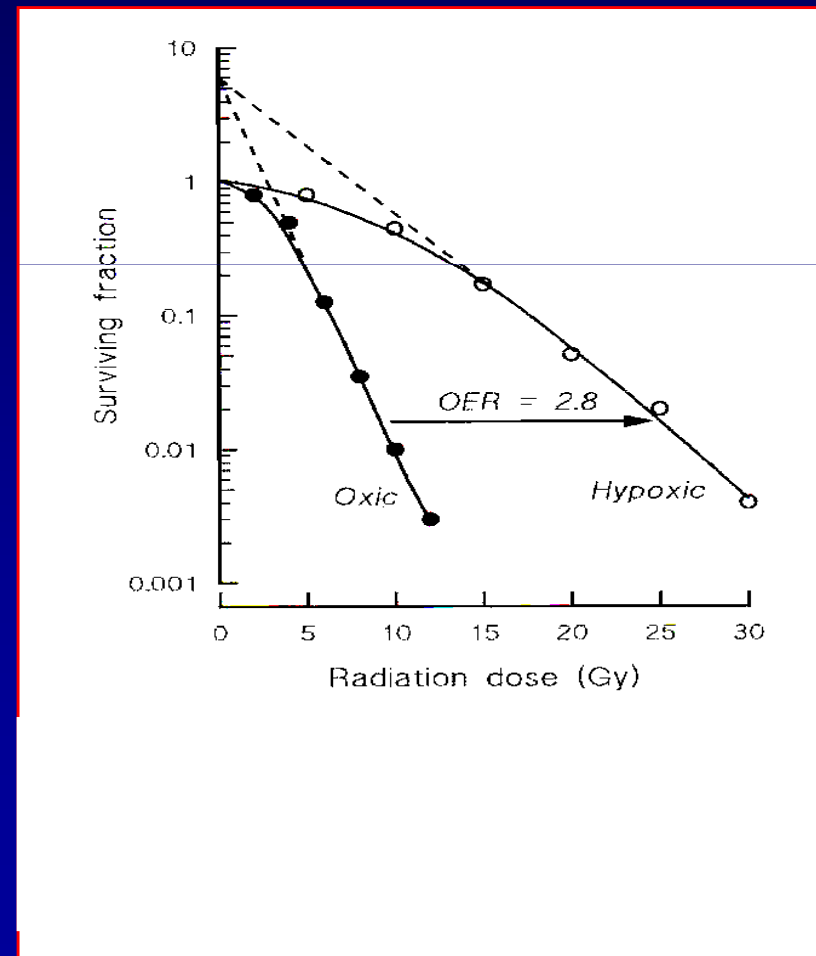
1. Qualità delle radiazioni

- 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 pO_2 .
- In carenza di ossigeno la radiolisi dell'acqua produce meno radicali liberi.
- Per le RI ad alto LET la influenza della pO_2 è minima.

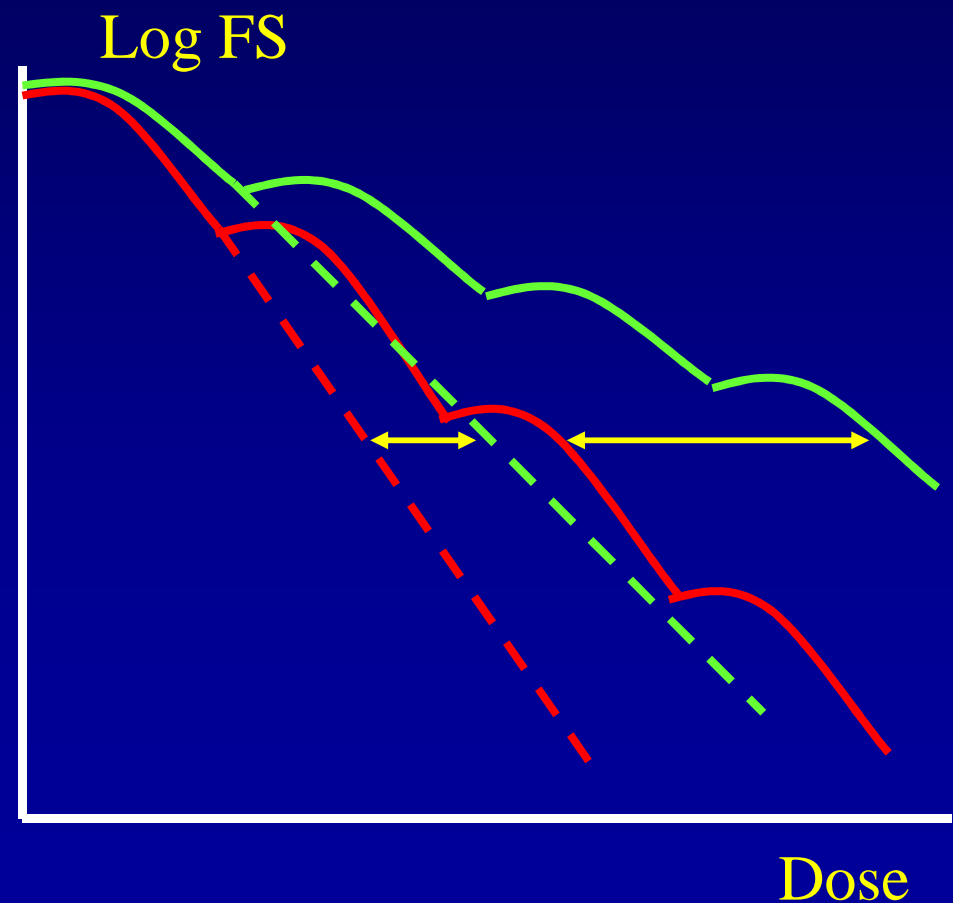


3. Radiosensibilità intrinseca

- 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
- Lo stesso si osserva fra i vari tipi di tumore, che 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.



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

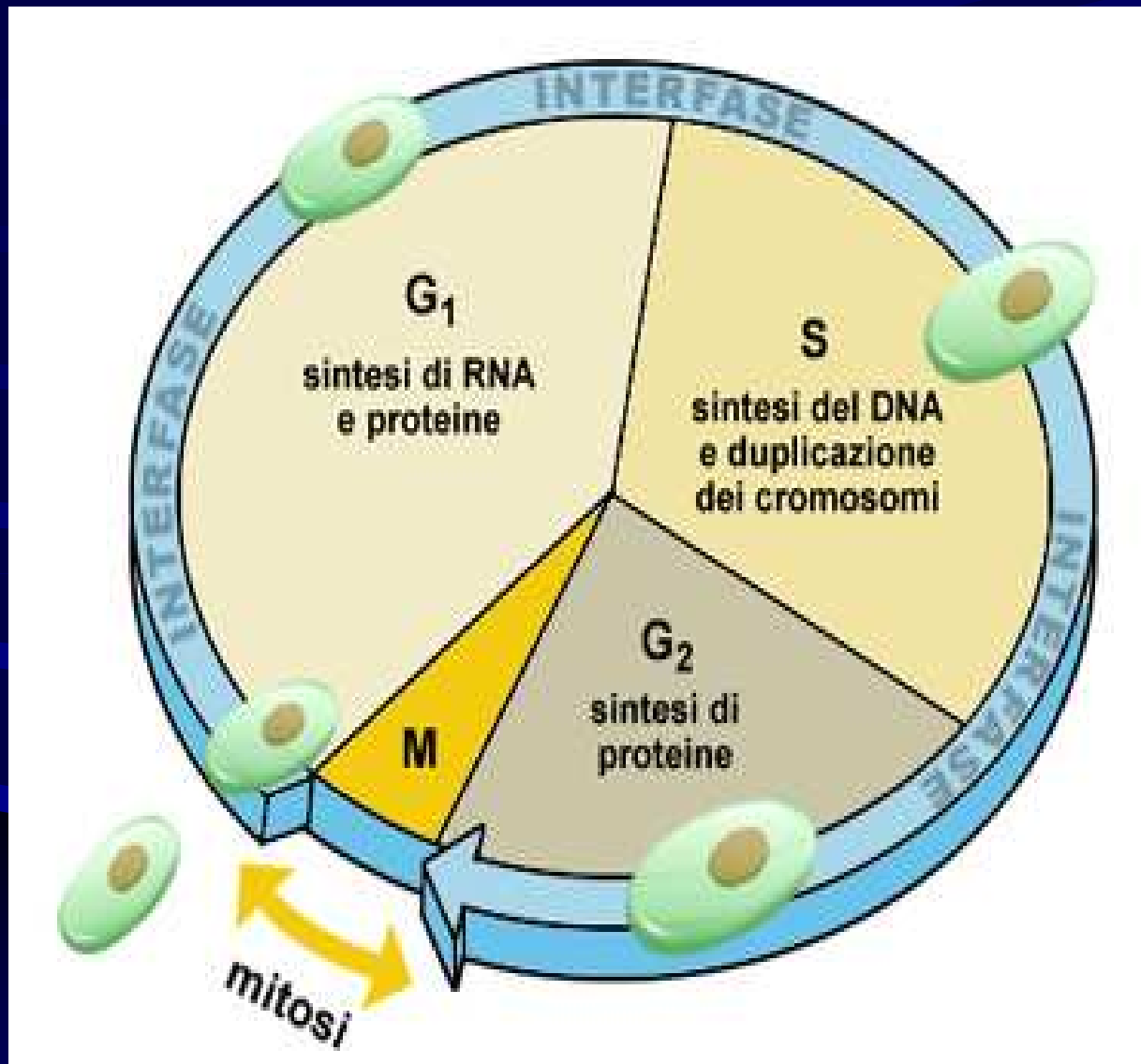
2. Ripopolamento cellulare

- 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.

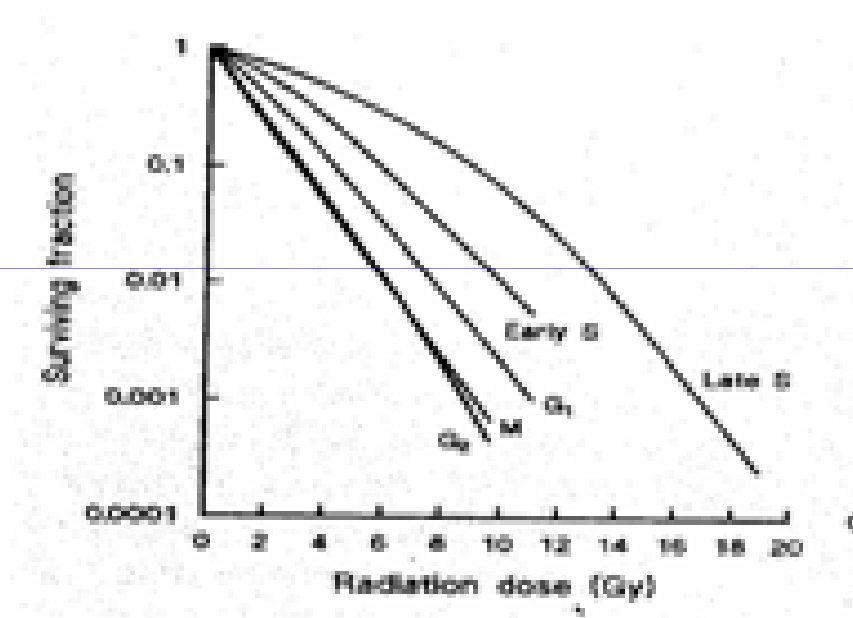
3. Ridistribuzione

- 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

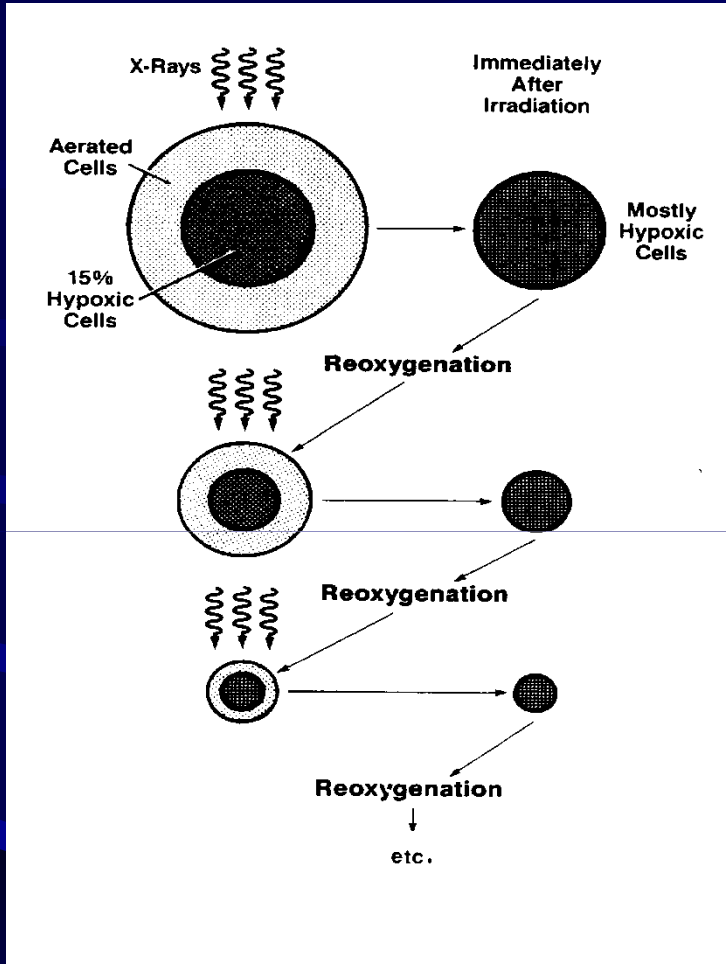


4. Riossigenazione

- 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**.

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

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).

Quasi iperfrazionato: a differenza dell'iperfrazionato, la dose totale non è aumentata (viene meno il razionale dell'iperfrazionamento).

Accelerato: la durata del trattamento è ridotta

Numero di frazioni

Dose per frazione

Dose totale

Immodificate o a volte ridotte

Dipende da quanto la durata totale del trattamento è ridotta

Quasi accelerato: La durata totale del trattamento non è ridotta poiché vengono effettuate delle interruzioni del trattamento (viene meno il razionale del trattamento accelerato).

Ipofrazionato: la dose per frazione è più elevata

Dose totale

Numero di frazioni

Durata di trattamento

Sono ridotti

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)

Quasi iperfrazionato

Nella strategia dell'iperfrazionamento la dose totale è aumentata, mentre quella singola è ridotta per ridurre la tossicità dei tessuti late-responding.

La riduzione del valore della dose singola, senza un parallelo aumento di quella totale, **non ha un senso logico** nel migliorare il controllo tumorale.

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.

QUASI ACCELERATO

- Lo scopo di un trattamento accelerato è quello di ridurre la durata totale della terapia al fine di ridurre la ripopolazione di tessuti rapidamente proliferanti.
- Non c'è aumentata incidenza di tossicità tardiva poiché il numero di frazioni e la dose per frazione non vengono modificati.
- Nei trattamenti quasi accelerati ci sono delle parti somministrate secondo uno schema accelerato, intervallate da pause, per cui la durata totale del trattamento non è ridotta.
- E' una strategia che non sembra poter migliorare il controllo neoplastico.

Ipofrazionato

- In generale 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 endpoint 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.

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

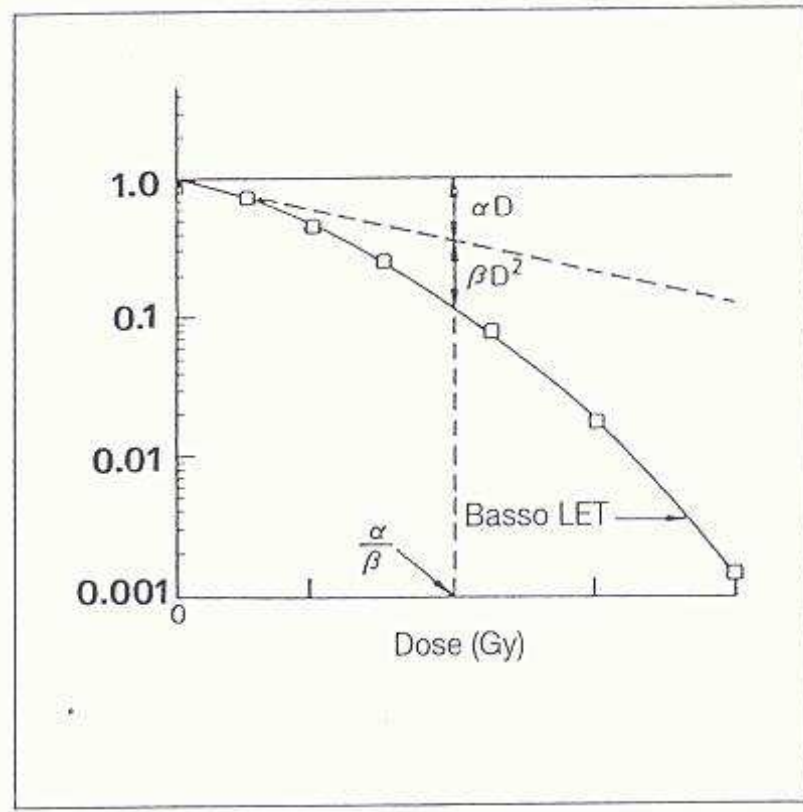
Relazioni di isoeffetto: Modello lineare quadratico

$$S = e^{- (\alpha \cdot D + \beta \cdot D^2) }$$

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

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



- Secondo questo modello ci sono 2 componenti che determinano la morte cellulare da radiazioni,
 - una componente proporzionale alla *dose somministrata* (α);
 - una componente proporzionale al *quadrato della dose* (β).

La componente αD rappresenta un danno non riparabile (il rapporto dose/effetto è lineare, da urto singolo, e perciò anche le piccole dosi sono in grado di determinare il danno).

La componente βD^2 indica l'esistenza dei processi di recupero (eventi a più urti) per vincere i quali la dose deve aumentare in maniera quadratica.

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

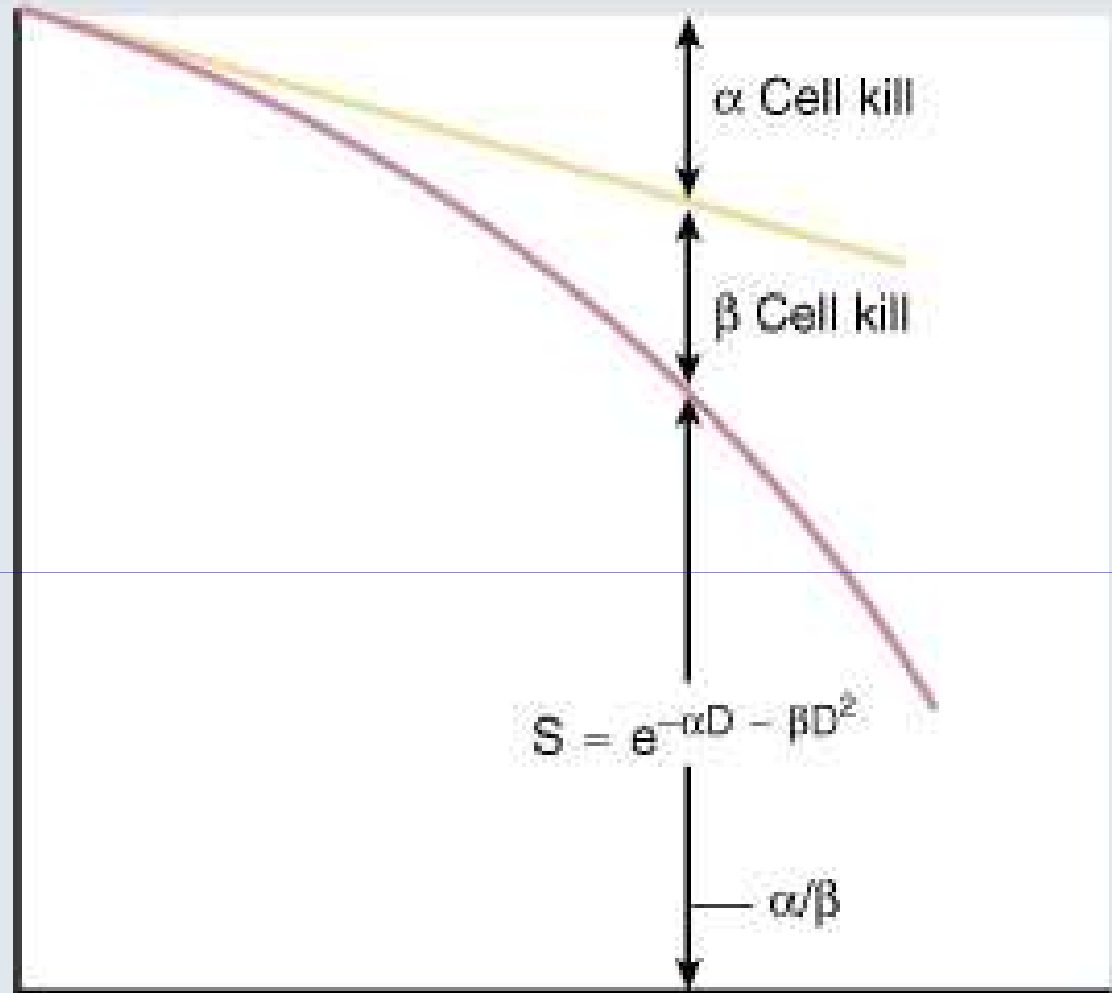
$$\alpha D = \beta D^2$$



$$D = \alpha/\beta$$

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

Damage



Dose per fraction

Il modello si basa sull'osservazione che esistono 2 diversi tipi di tessuti:

tessuti early responders

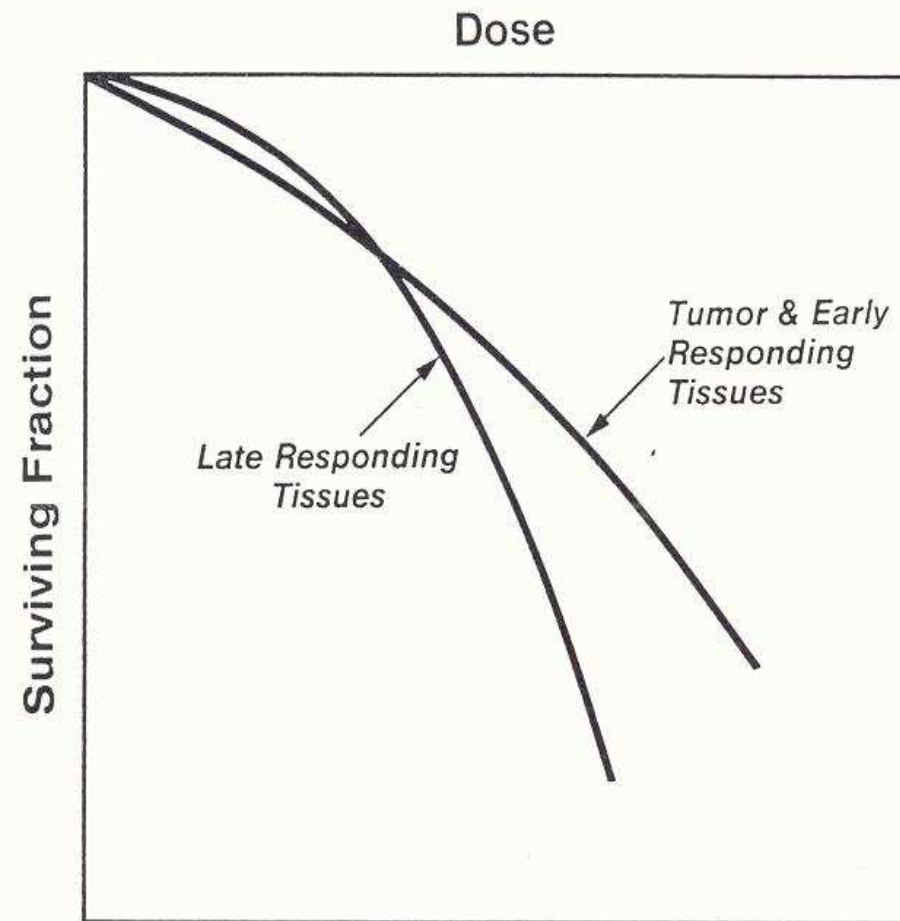
tessuti late responders

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

I tessuti neoplastici possono essere considerati analoghi ai tessuti normali early responders.

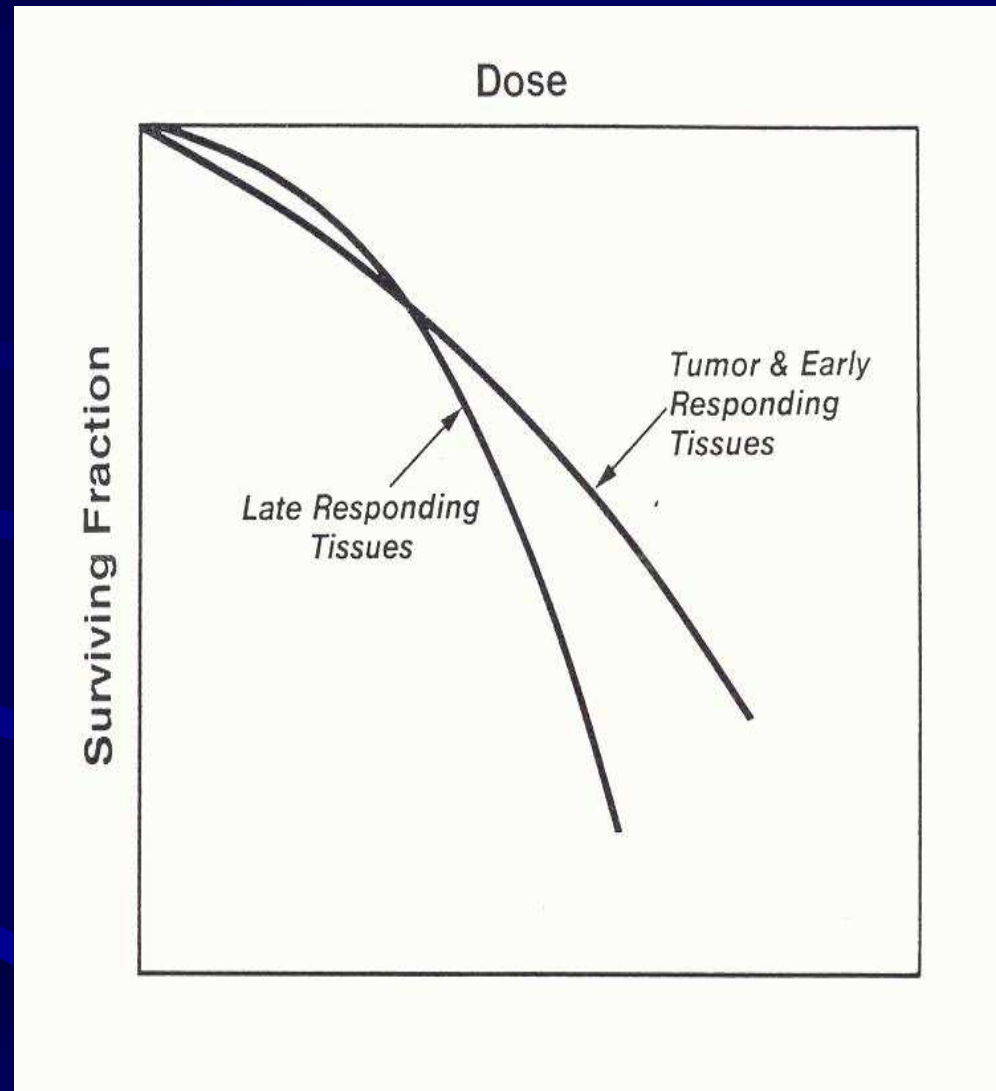
Le due componenti (α e β) coesistono, anche se con diverso peso relativo



• 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 turnover 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".

- Per radiazioni a basso LET, cioè 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

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.

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**

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?

OBIETTIVO DI OGNI TRATTAMENTO RADIANTE

Da un punto di vista clinico

**conoscere la storia naturale della neoplasia per
applicare il miglior approccio terapeutico**

OBIETTIVO DI OGNI TRATTAMENTO RADIANTE

Da un punto di vista tecnico

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

OBIETTIVO DI OGNI TRATTAMENTO RADIANTE

Da un punto di vista radiobiologico

**comprendere i fenomeni osservati e suggerire
miglioramenti alle terapie esistenti**



A Venn diagram consisting of three overlapping light blue ovals with orange borders. The top oval is labeled 'RICERCA TECNOLOGICA'. The bottom-left oval is labeled 'RICERCA CLINICA'. The bottom-right oval is labeled 'RICERCA RADIOBIOLOGICA'. The background is dark blue with wavy patterns.

RICERCA TECNOLOGICA

**RICERCA
CLINICA**

**RICERCA
RADIOBIOLOGICA**

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.

- 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.

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.

Radiocurabilità

Indica l'eradicazione del tumore

Riflette l'effetto dell'irradiazione

Non necessariamente un tumore radiosensibile è radiocurabile

VELOCITÀ DI REGRESSIONE DI UN TUMORE

- Dopo un trattamento radiante alcuni tumori dimostrano una rapida regressione del loro volume, mentre altri rispondono più lentamente.
- E' importantemente distinguere tra rapidità della riduzione del volume neoplastico e probabilità di controllo della neoplasia.
- In generale esiste una correlazione tra entità della riduzione del volume e controllo locale, ma questo non è sempre vero.

- Ad es. è stato dimostrato che tumori mammari che rispondono più rapidamente sono costituiti prevalentemente da cellule neoplastiche, mentre quelli che rispondono più lentamente sono ricchi di tessuto connettivo.
- Per giudicare l'efficacia di un trattamento è più opportuno scegliere una misura che riflette la componente di crescita piuttosto che la velocità di regressione
- La recidiva dipende infatti dall'entità della morte cellulare, o dalla non uccisione di alcune cellule staminali.

Probabilità di controllo dei tumori

- *Il controllo tumorale è un evento probabilistico: il controllo di una neoplasia dipende dalla distruzione di **tutte le cellule clonogeniche sopravvivenenti**, il cui numero è proporzionale al numero iniziale di cellule, poiché ogni frazione di dose produce la distruzione di una uguale proporzione (non di un uguale numero!) di cellule.*
- *La relazione tra la **probabilità di controllo tumorale** e la dose al di sopra di una certa soglia è descritta da una curva sigmoide*

