

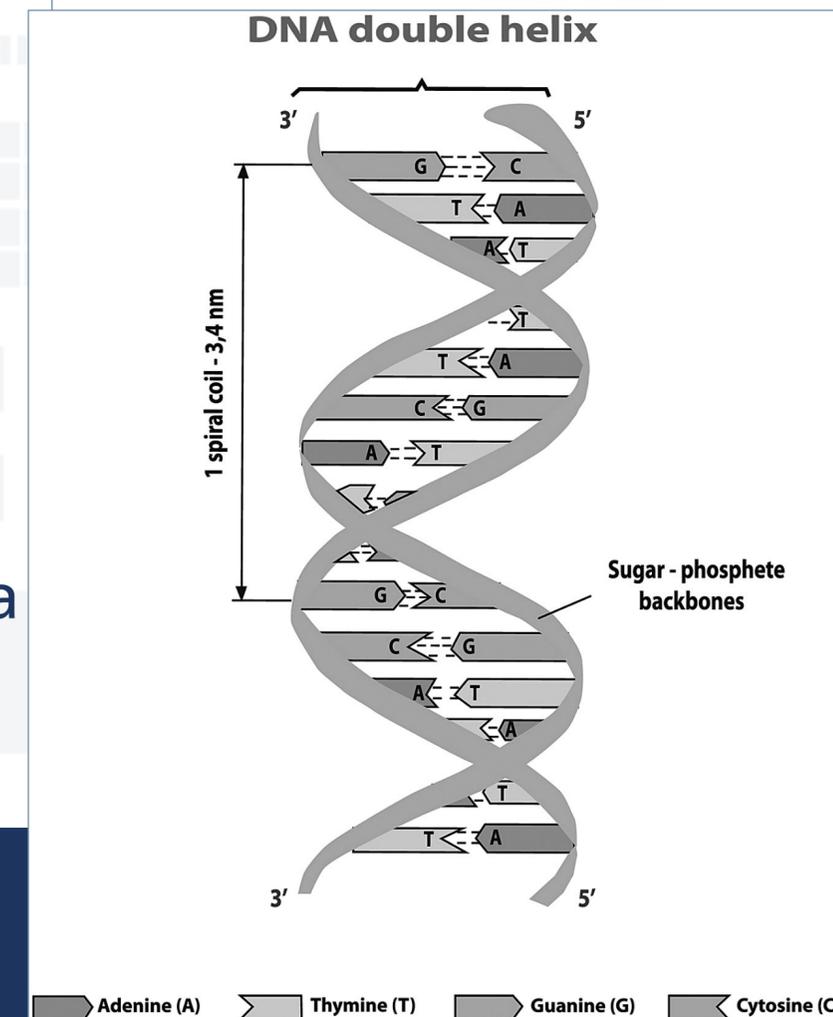
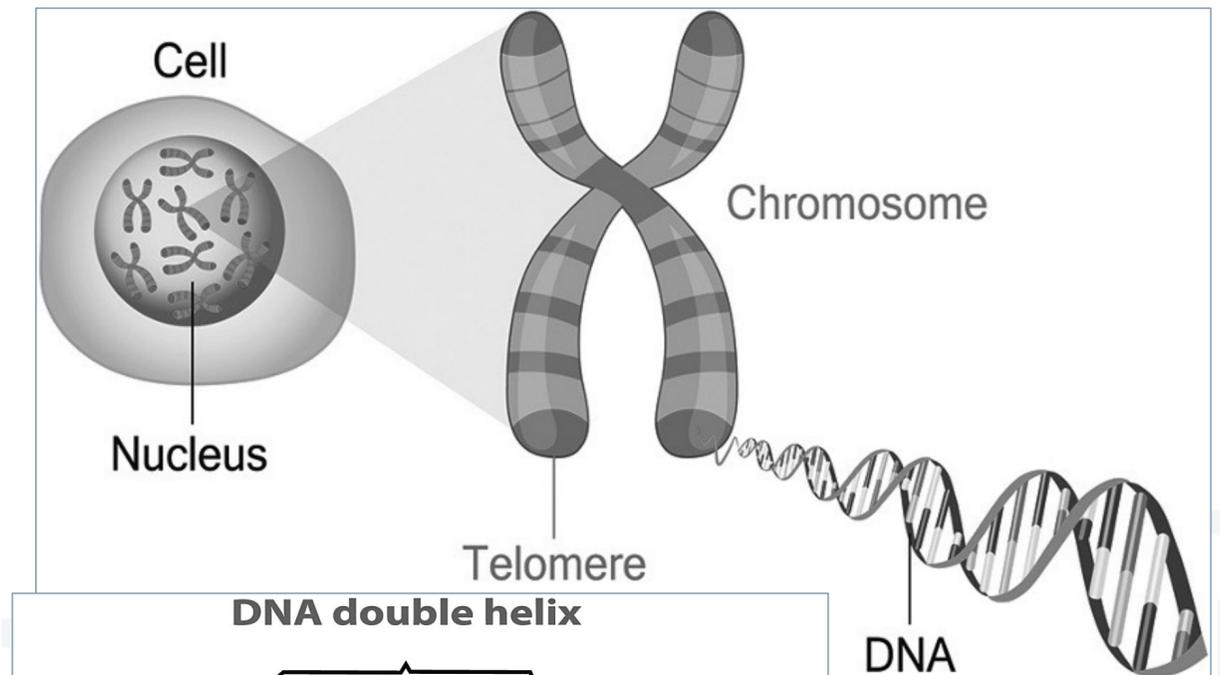
# EFFETTI BIOLOGICI DELLE RADIAZIONI IONIZZANTI

## La struttura cellulare

- ✓ Citoplasma: supporta le attività metaboliche
- ✓ Nucleo: sede del DNA

## Danni al DNA

- ✓ Diretti
  - Da parte dei fotoni o dalle particelle cariche incidenti
- ✓ Indiretti
  - La ionizzazione delle molecole d'acqua porta a radicali molto aggressivi che ionizzano



Istituto Nazionale di Fisica Nucleare



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI TRIESTE

# I DANNI DA RADIAZIONE

- ✓ Le cellule per la maggior parte dei casi si ripara correttamente
- ✓ In caso di mancata riparazione la cellula
  - solitamente andare incontro a morte nella fase di replicazione o per apoptosi
    - Morte programmata geneticamente
  - In alcuni casi continua a vivere e riprodursi
    - E' un'opportunità per l'evoluzione
    - Se ad essere danneggiato e' il meccanismo controllo della proliferazione cellulare si va incontro al cancro



Istituto Nazionale di Fisica Nucleare



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI TRIESTE

# I DANNI DA RADIAZIONE

- ✓ Danni somatici
  - Danni all'individuo che e' stato esporto
- ✓ Danni genetici
  - Danni alle cellule germinali portano possibili danni alle future generazioni
    - Rischi diversi per uomini e donne
- ✓ Danni teratogenici
  - Danni al feto



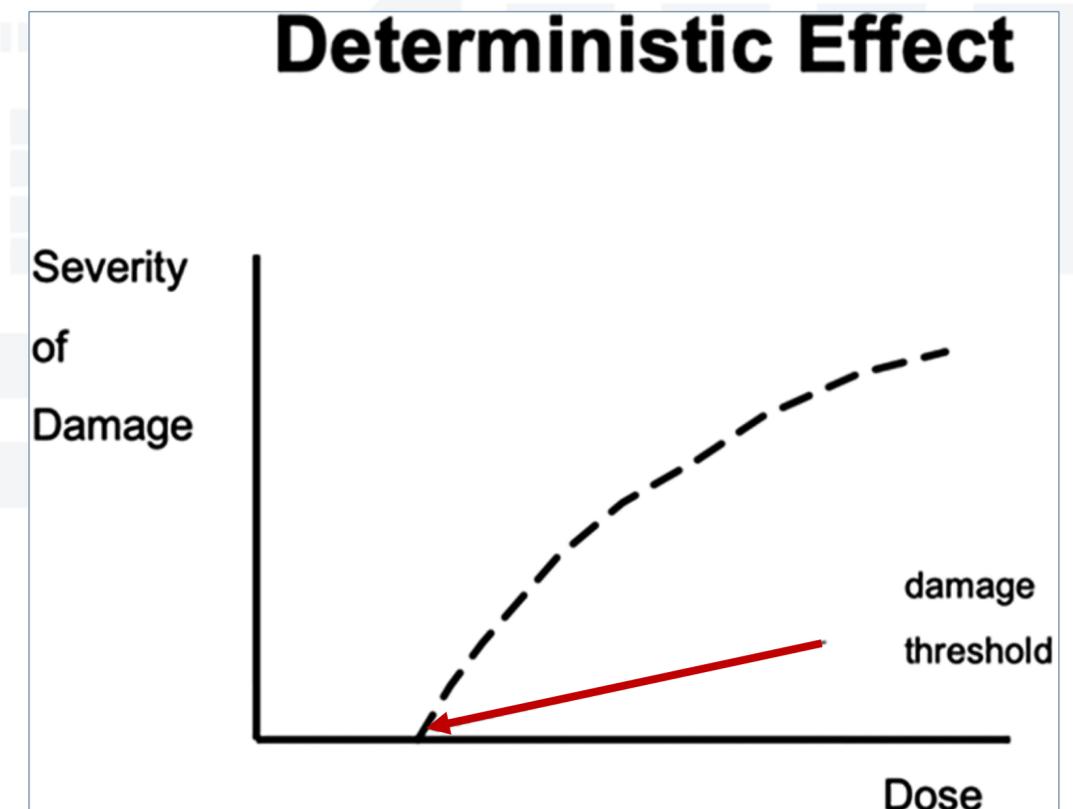
Istituto Nazionale di Fisica Nucleare



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI TRIESTE

# EFFETTI DETERMINISTICI

- ✓ I danni da radiazione che portano a morte cellulare sono detti effetti deterministici
- ✓ Si osservano quando la dose depositata supera una soglia
  - Maggiore la dose più gravi sono i danni all'individuo
- ✓ Danni alla cute: ustione
  - Soglia  $\sim 2$  Gy (2 Sv)
- ✓ Danni all'occhio: cataratta
  - Soglia  $\sim 0.5$  Gy (0.5 Sv)
- ✓ Organi riproduttivi: sterilità 2.5 Gy (2.5 Sv)
- ✓ Esposizioni Total Body .....



# EFFETTI DETERMINISTICI

## Esposizioni Total Body

- ✓ Gli studi da Total Body vengono da situazioni catastrofiche (bombe nucleari e incidenti nucleari) in cui l'esposizione e' intensa e istantanea
- ✓ Per le esposizioni a bassa dose protratta nel tempo ci sono pochi dati
  - Ad eccezione del danno all'occhio

### Effects of Whole Body Exposures

Absorbed Dose (Gy – Equivalent to Sv for Whole Body Exposure)

Syndrome or Tissue Involved

Symptoms

1–10

Bone marrow syndrome

Leucopenia, thrombopenia, haemorrhage, infections

10–50

Gastrointestinal

Diarrhoea, fever, electrolytic imbalance

> 50

Neurovascular syndrome

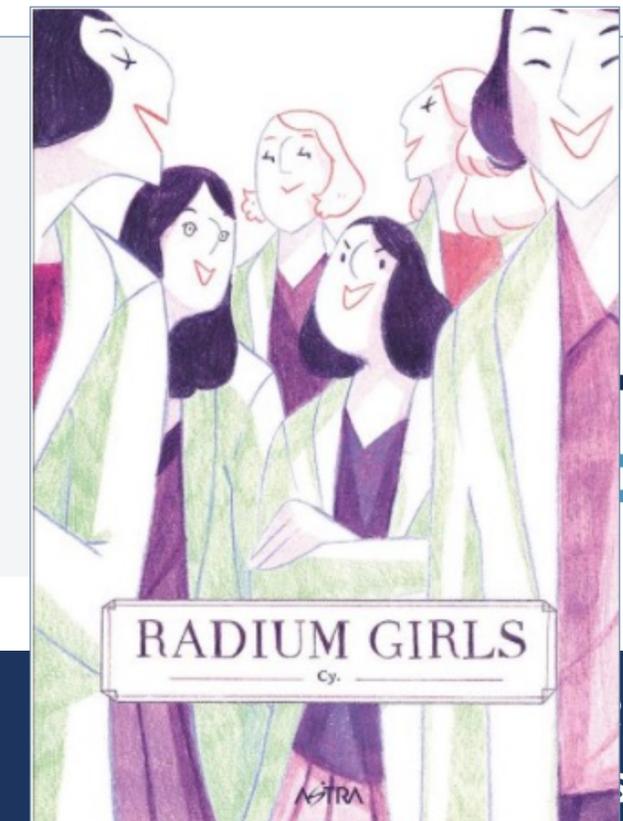
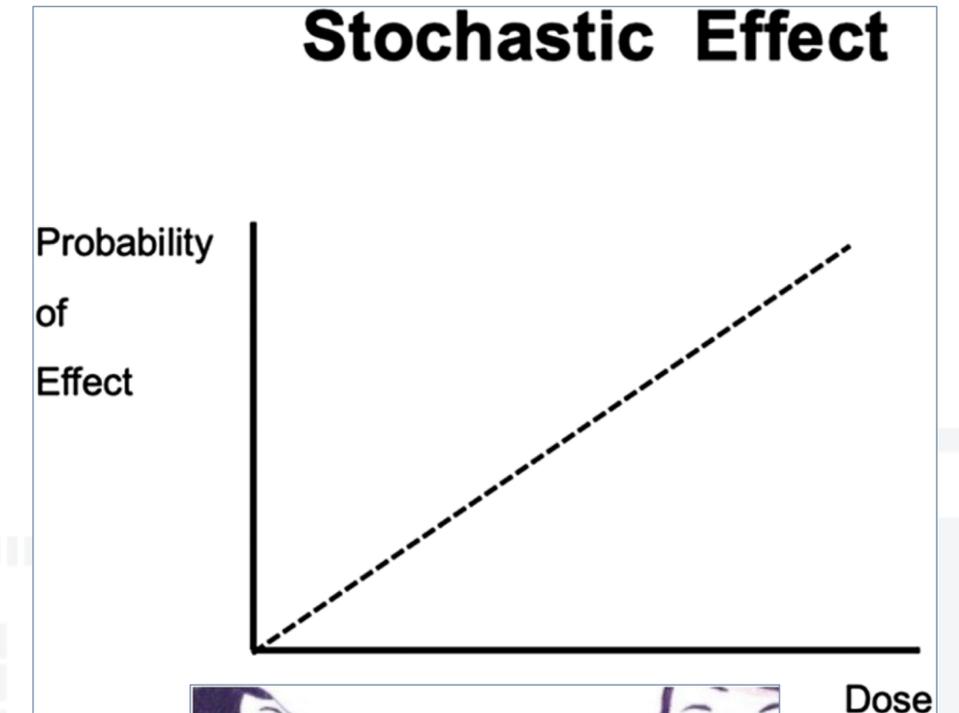
Cramps, tremor, ataxia, lethargy, impaired vision, coma



# EFFETTI STOCASTICI

Portano al cancro

- ✓ Valutazione del rischio
  - Richiede studi epidemiologici su molti anni
    - ~50 anni o lifespan studies (LSS)
- ✓ Esposizione occupazionale
  - Marie Curie e' morta di anemia radioindotta
  - Minatori, radium girls (anni '30)
- ✓ Esposizioni mediche
  - Diagnostica
  - Terapia
- ✓ Esplosioni nucleare



EN

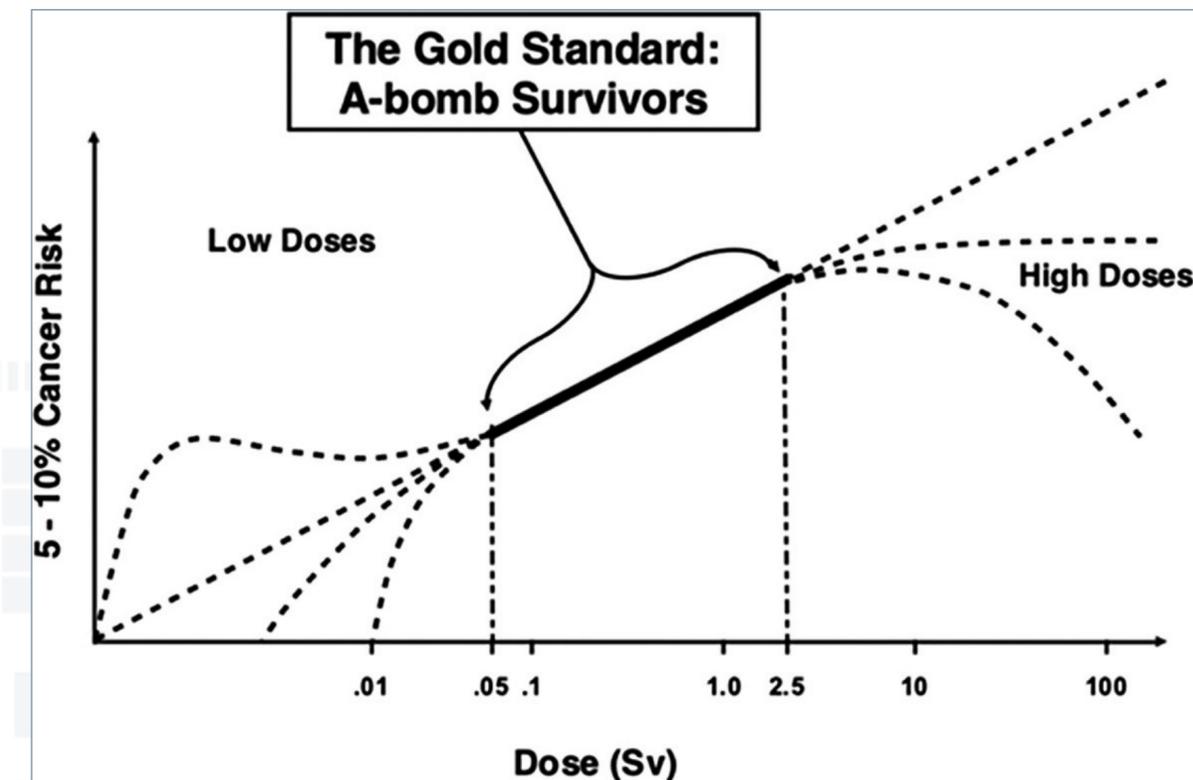
Nucleare

SITÀ  
TUDI  
STE

# DETERMINAZIONE DEL RISCHIO STOCASTICO

Relazione dose-risposta

- ✓ Studi epidemiologici valutano l'incremento di insorgenza del cancro in funzione della dose ricevuta
- ✓ La valutazione retrospettiva e' sempre discutibile
  - Il caso della relazione tumori all'orecchio e uso del telefonino
- ✓ La valutazione del rischio a basse dose e' particolarmente difficile
  - I dati piu' certi ottenuti da popolazioni che hanno ricevuto alte dosi in poco tempo



Istituto Nazionale di Fisica Nucleare



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI TRIESTE

# EFFETTI DELLA DOSE E DEL RATEO DI DOSE

La popolazione e' esposta a basse dosi a basso rateo di dose

- ✓ Quale applicabilità per i dati ottenuti da popolazioni che hanno ricevuto alte dosi ad alto rateo di dose
  - Dipende dal funzionamento dei meccanismi di riparazione cellulare
- ✓ E' evidenza sperimentale che alte dosi ad alto rateo producono piu' danno per unita' di dose di basse dosi a basso rateo
- ✓ I modelli radiobiologici includono questo fattore
  - Dose and Dose Rate Effectiveness Factor (DDREF)
  - Il valore numerico dipende dalle condizioni sperimentali
  - In prima approssimazione il rischio per basse dosi e basso rateo e' ridotto di un fattore 2



Istituto Nazionale di Fisica Nucleare



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI TRIESTE

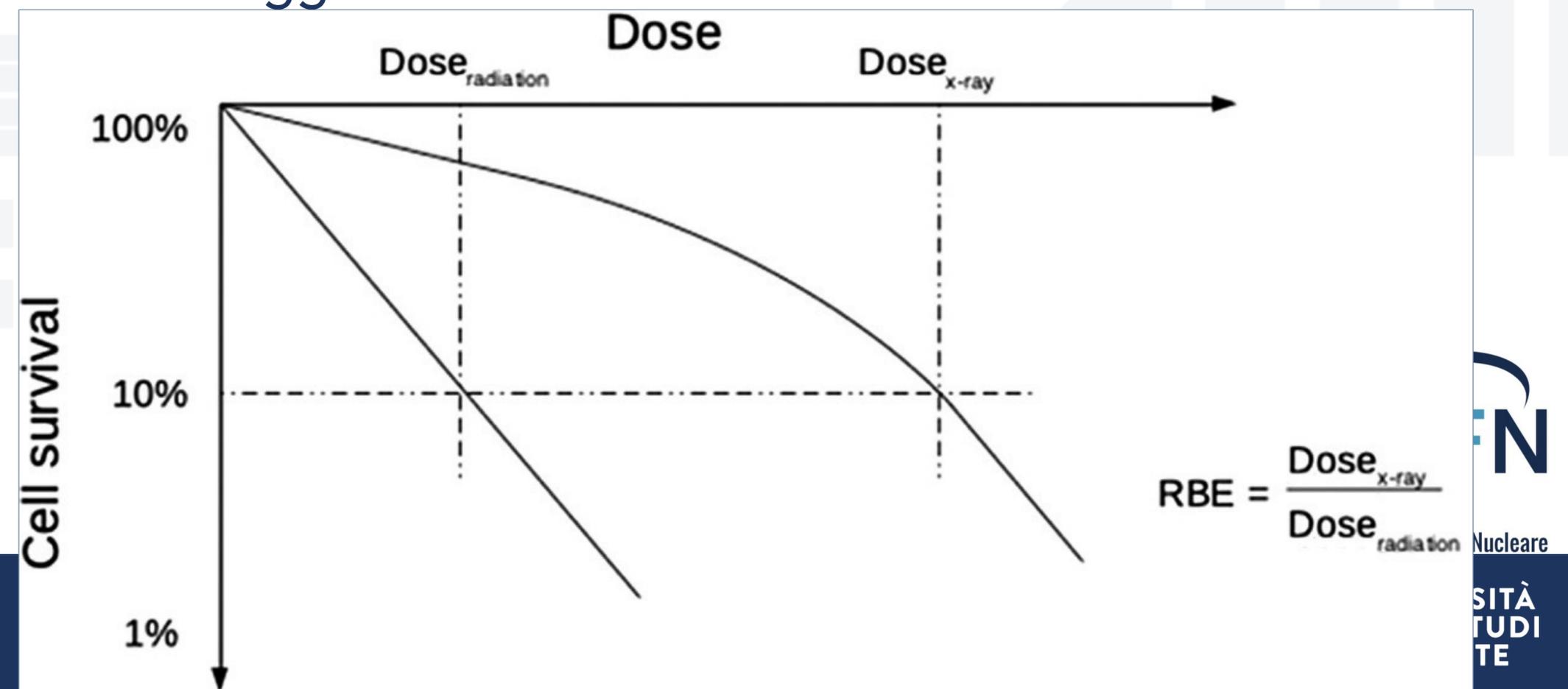
# EFFETTI LEGATI AL TIPO DI RADIAZIONE

Relative Biological Effectiveness (RBE)

- ✓ Radiazioni densamente ionizzanti producono piu' danni biologici a parita' di dose assorbita

Effetto biologico relativo (RBE)

- ✓ Fissato un certo effetto biologico si confronta la dose necessaria con una certa radiazione e con un fascio di raggi X
  - Nel range 2-20



# LA LATENZA

✓ Il tempo tra il danno al DNA e l'insorgere del cancro

- Eta'

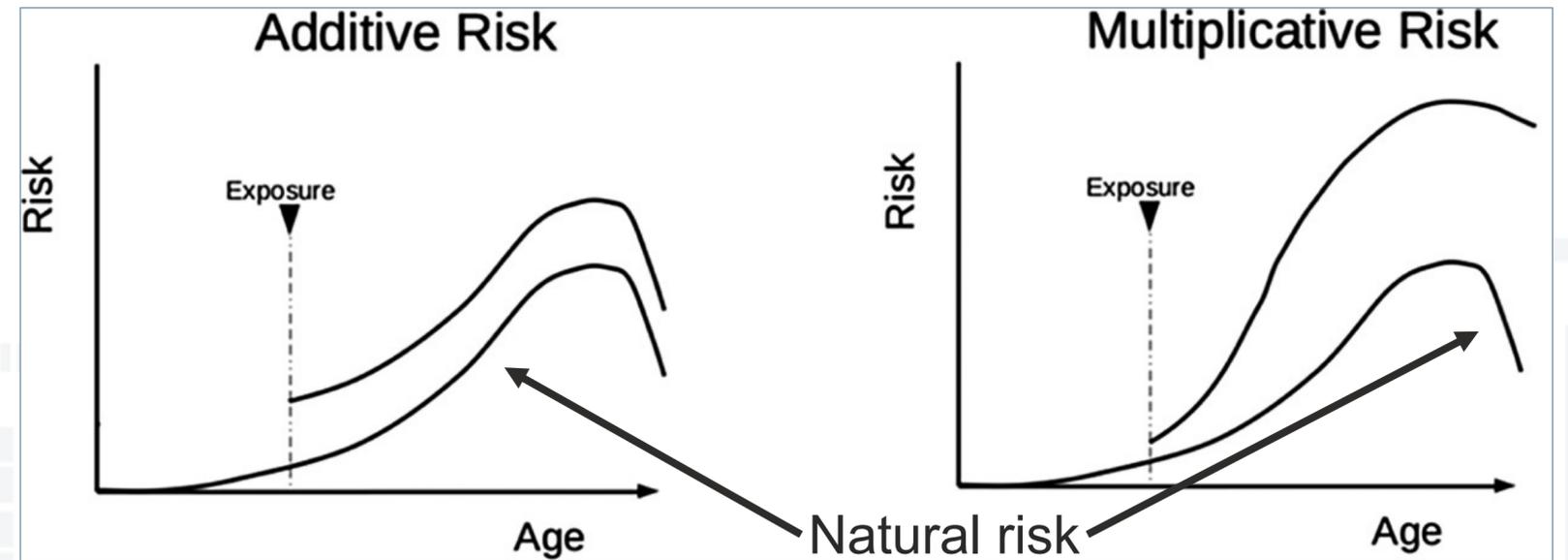
Come combinare i rischi

✓ Modello moltiplicativo

- E' quello piu' conservativo

✓ Modello additivo

- Evidenze a favore di questo modello per la mammella e il midollo osseo



Istituto Nazionale di Fisica Nucleare



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI TRIESTE

# TESSUTI RADIOSENSIBILI

Si ha maggior radiosensibilita' per

- ✓ Cellule che si dividono velocemente
- ✓ Cellule indifferenziate
  - Cellule staminali
- ✓ Cellule che continuano a dividersi per lungo tempo  
quindi
- ✓ I tessuti dei bambini
- ✓ Il midollo osseo e le cellule del sangue
- ✓ Tessuti degli organi riproduttivi
- ✓ La mammella



Istituto Nazionale di Fisica Nucleare



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI TRIESTE

# DESCRIVERE IL RISCHIO

Fattori di ponderazione

- ✓ RBE dipende dal sistema biologico investigato, non solo dalla radiazione
- ✓ In radioprotezione usano 2 fattori di fattore di peso
  - radiazione  $w_r$
  - organo  $w_T$ 
    - tessuto

## Radiation Weighting Factors

### Radiation Type

### Radiation Weighting Factor, $W_R$

Photons

1

Electrons and muons

1

Protons and charged pions

2

Alpha particles, fission fragments, heavy ions

20

Neutrons

Energy dependent



# EQUIVALENTE DI DOSE $H_T$

Dose equivalente all'organo

$$H_T = \sum_R w_R \cdot D_{T,R}$$

Unita' di misura:  
Sv

- ✓  $D_{T,R}$  e' la dose assorbita dall'organo o dal tessuto T dalla radiazione R
- ✓ Se il campo e' misto vanno sommate tutte le componenti
- ✓  $w_r$  e' adimensionale
  - Quindi dose e dose equivalente hanno le stesse dimensioni ma significato diverso
    - per questo e' stato introdotto il Sv
    - L'unita' Sv si usa solo in regime di effetti stocastici



Istituto Nazionale di Fisica Nucleare



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI TRIESTE

# DOSE EFFETTIVA

Descrivere il rischio all'individuo

- ✓ Per irraggiamenti che coinvolgono piu' di un organo si usa introducono fattori di peso che considerano la radiosensibilità dei diversi organi  $w_T$

$$E = \sum_T w_T \cdot H_T$$

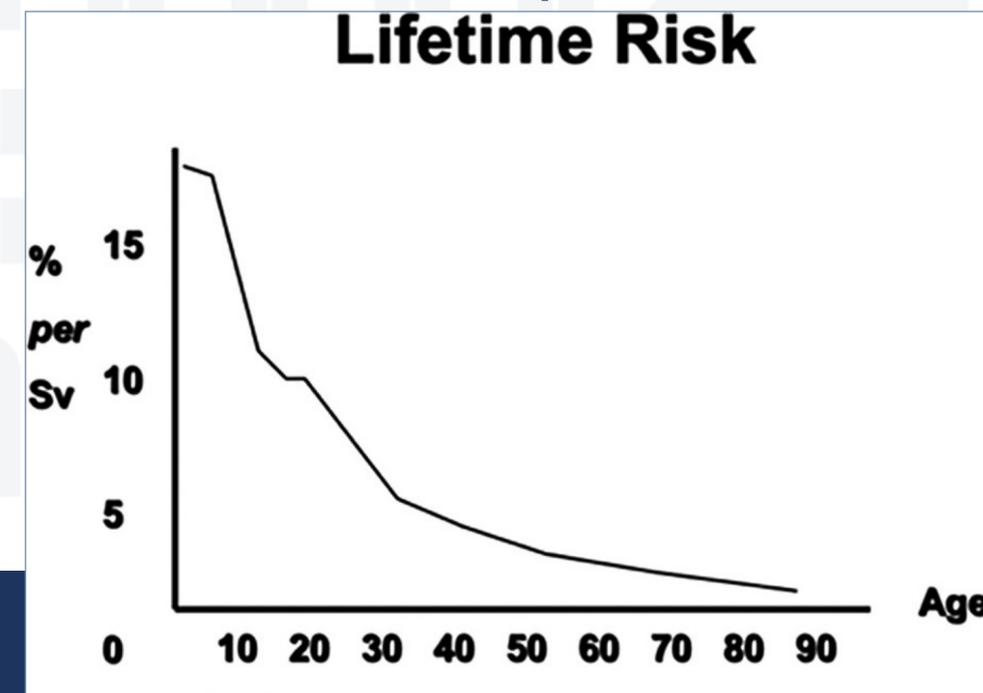
## Tissue Weighting Factors

Tissue	$w_T$	$\Sigma w_T$
Bone marrow, colon, lung, stomach, breast, remainder (14)	0.12	0.72
Gonads	0.08	0.08
Bladder, oesophagus, liver, thyroid	0.04	0.16
Bone surface, brain, salivary glands, skin	0.01	0.04

# RISCHIO STOCASTICO COMPLESSIVO

- ✓ Il rischio per il danno complessivo alla salute per qualsiasi cancro riconducibile a qualsiasi esposizione a radiazioni ionizzanti
  - Danno non solo decesso
- ✓ La maggior parte dei danni sono somatici
- ✓ Gli effetti genetici sulla popolazione sono difficili da dimostrare
- ✓ Una approssimazione e' di associare un 0.05 di rischio per ogni Sv
  - Per giovani adulti
    - 1 mSv corrisponde al rischio di 1/20000

Il problema di comunicare il rischio delle esposizioni mediche  
Direttiva 2013/59/Euratom



Istituto Nazionale di Fisica Nucleare

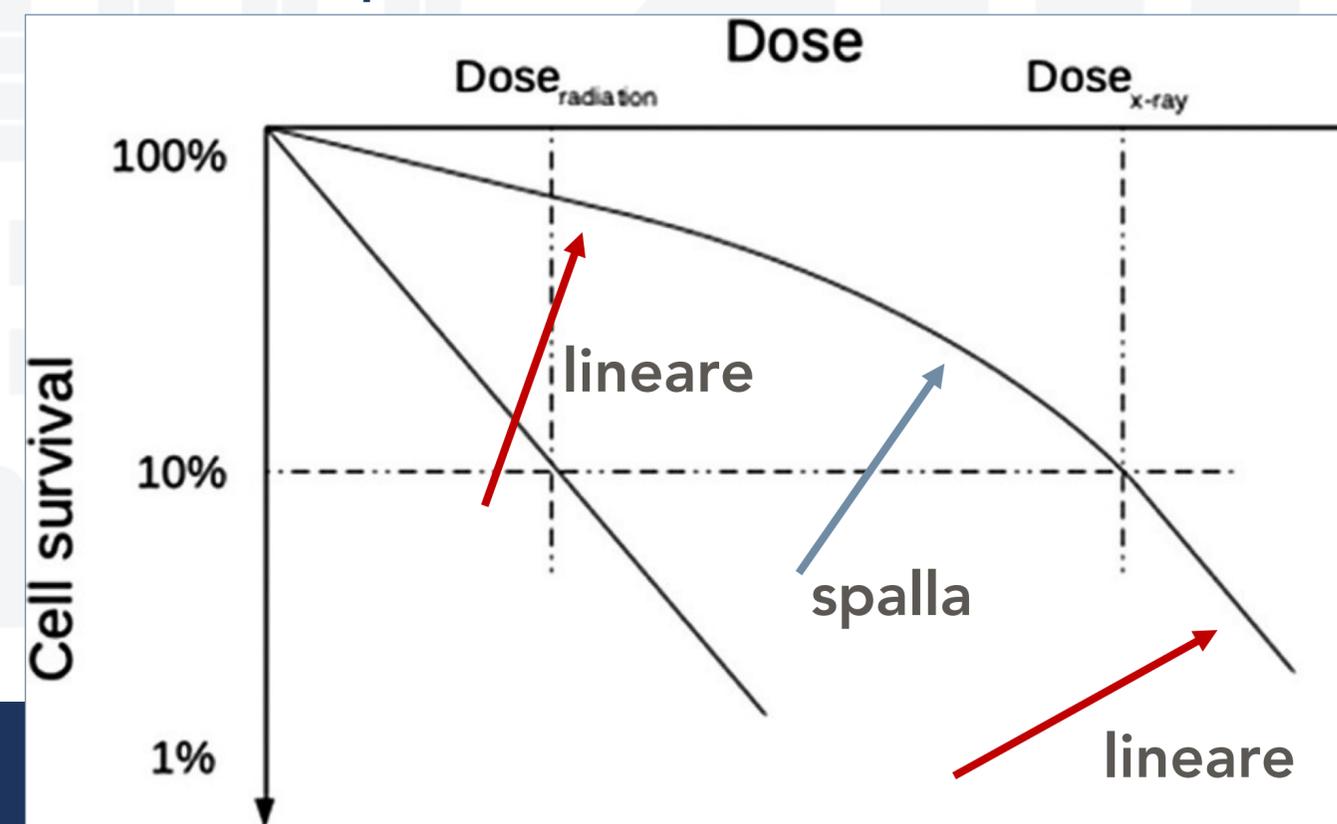


UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI TRIESTE

# CURVE DI SOPROVVIVENZA

Basi biologiche della radioterapia

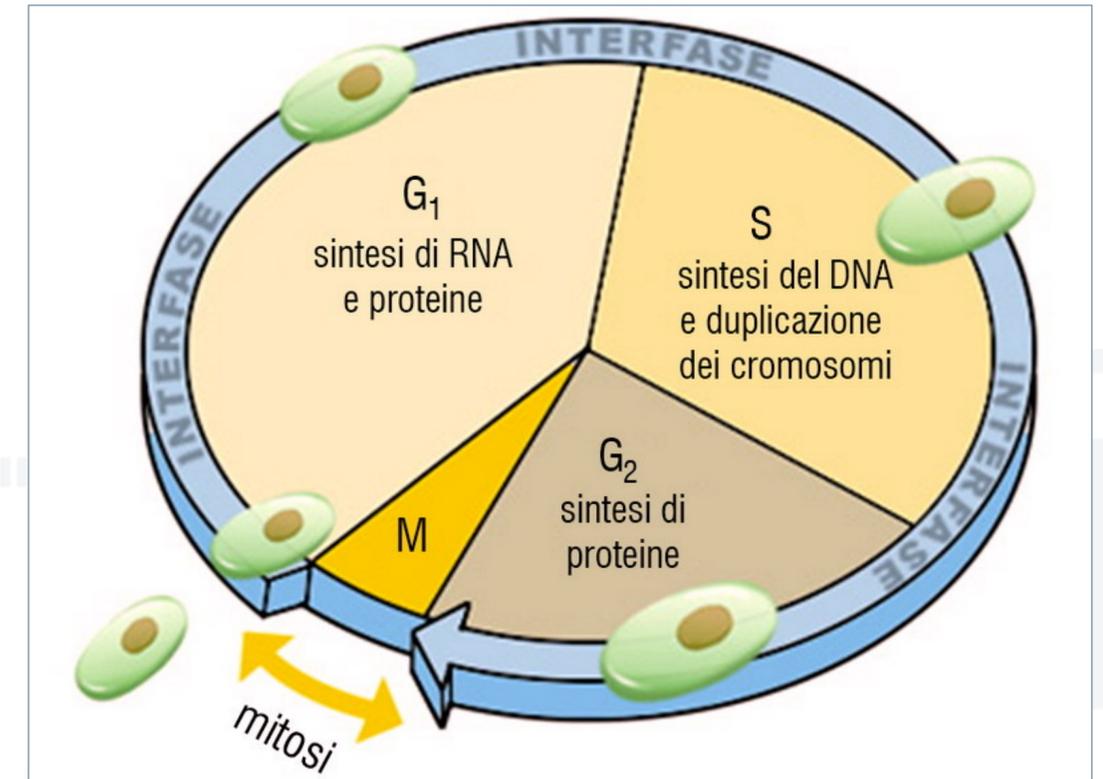
- ✓ In radioterapia si usa la proprietà della radiazione ionizzante di uccidere le cellule
- ✓ Cellule clonogeniche: sono le cellule interne al tumore che hanno la capacità di colonie in espansione
  - Se sopravvivono al trattamento si ha recidiva o metastasi
- ✓ Obiettivo del trattamento: frazione di sopravvivenza pari 0 delle cellule clonogeniche
  - SF Survival Fraction
- ✓ SF Plot
  - SF in scala logaritmica
  - Dose in scala lineare



# CELLULE CLONOGENICHE

Processi di regolazione

- 1) Riparazione dei danni non letali
- 2) Differente radiosensibilità durante il ciclo cellulare
  - La mitosi e' una fase estremamente radio sensibile
  - La fase S e' piu' resistente
  - Il trattamento ad alte dosi ha l'effetto di sincronizzare i cicli cellulari
    - ▣ reassortment
- 3) Ripopolazione: la divisione delle cellule sopravvissute
- 4) Riossigenazione
- 5) Radiosensibilita' della linea cellulare specifica del tumore da trattare



Istituto Nazionale di Fisica Nucleare



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI TRIESTE

# RADIOSENSIBILITA'

Variabilita' biologica

La dose necessaria per uccidere le cellule tumorali non e' univoca

- ✓ Dysgerminomas: trattamento efficace con 20-30 Gy
- ✓ Tumore della cervice uterina: oltre 70 Gy

Fondamentale la caratterizzazione istologica



Istituto Nazionale di Fisica Nucleare

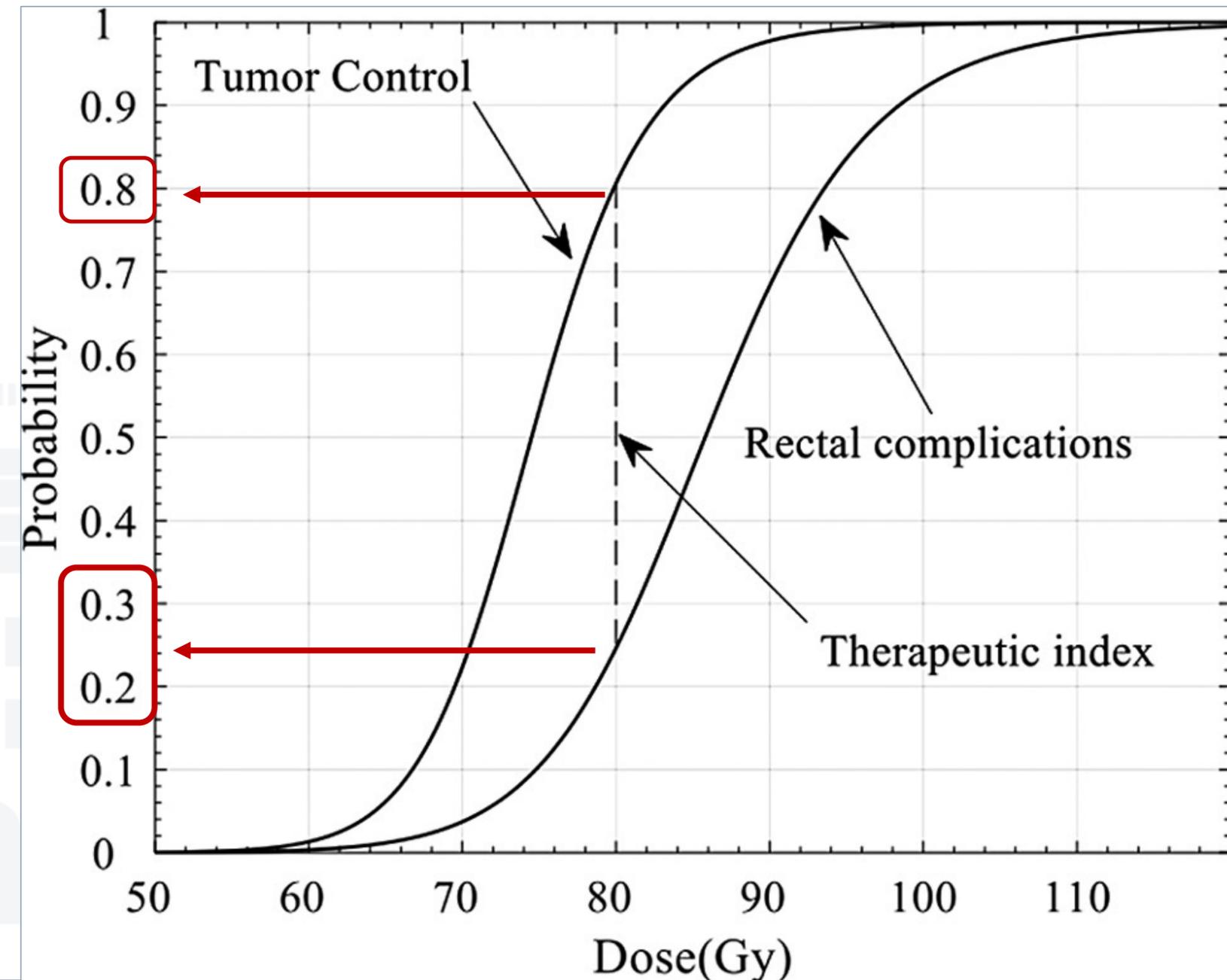


UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI TRIESTE

# CURVE DOSE-RISPOSTA

Bilanciare effetto sui tessuti sani

- ✓ Indice terapeutico: rapporto tra il danno al tumore per un livello di danno fissato ai tessuti normali
- ✓ In figura il caso del tumore alla prostata
  - La complicazione e' il sanguinamento del retto
- ✓ Ci sono evidenze che anche cellule tumorali non colpite dalla radiazione vadano a morire
  - By-stander effect
  - abscopal effect



# IL MODELLO LINEARE QUADRATICO

Studi in vitro

- ✓ Irraggiamento organizzato in frazioni
- ✓ Frazione di cellule sopravvissute
  - Si assume una completa correzione dei danni non letali

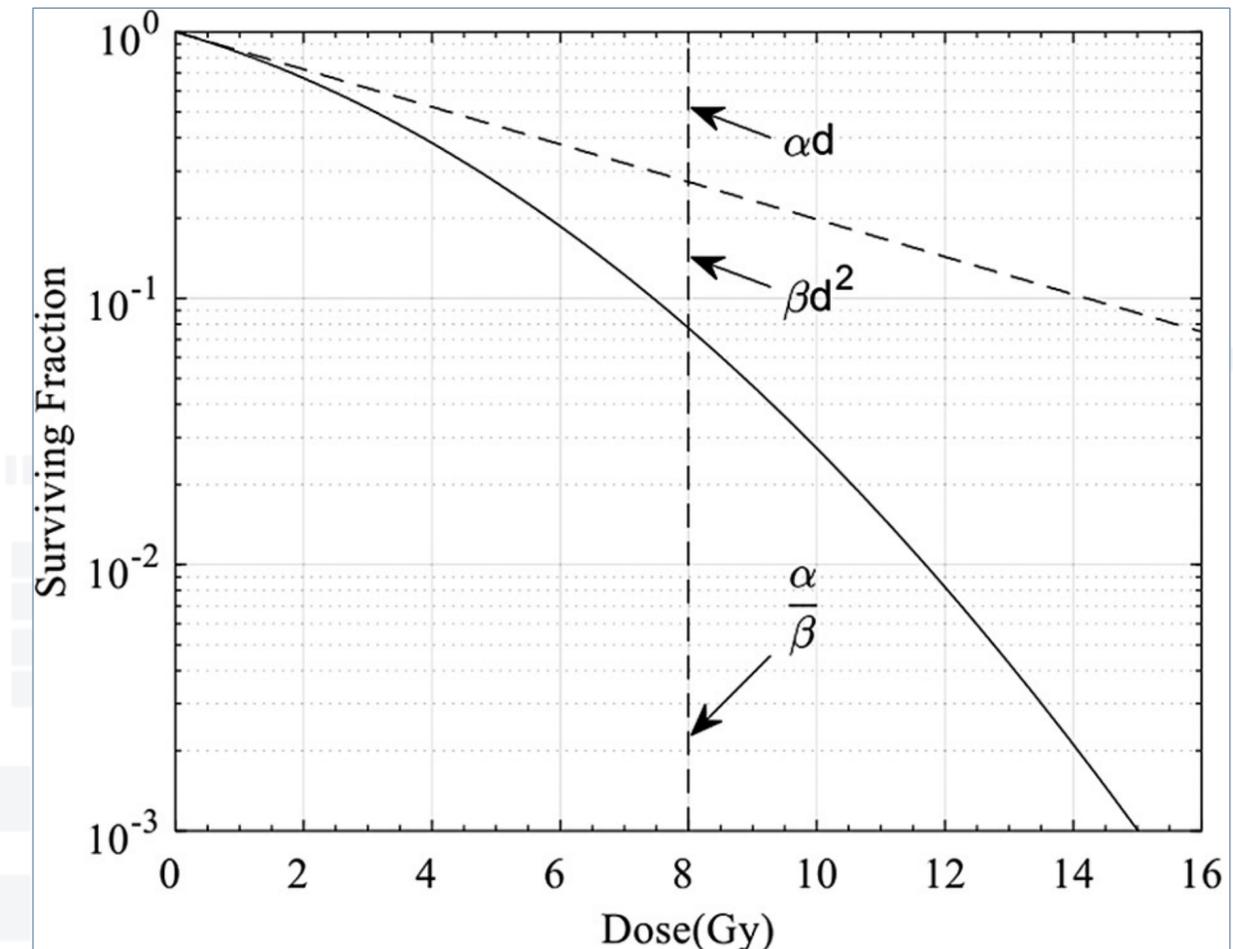
- D dose di una singola frazione

$$SF = e^{-\alpha d - \beta d^2}$$

- ✓ Per un trattamento in N frazioni

$$SF = (e^{-\alpha d - \beta d^2})^N = e^{-N(\alpha d + \beta d^2)}$$

- $\alpha$  probabilita' di uccidete con una solo interazione
- $\beta$  probabilita' di uccidete con 2 interazioni



Istituto Nazionale di Fisica Nucleare



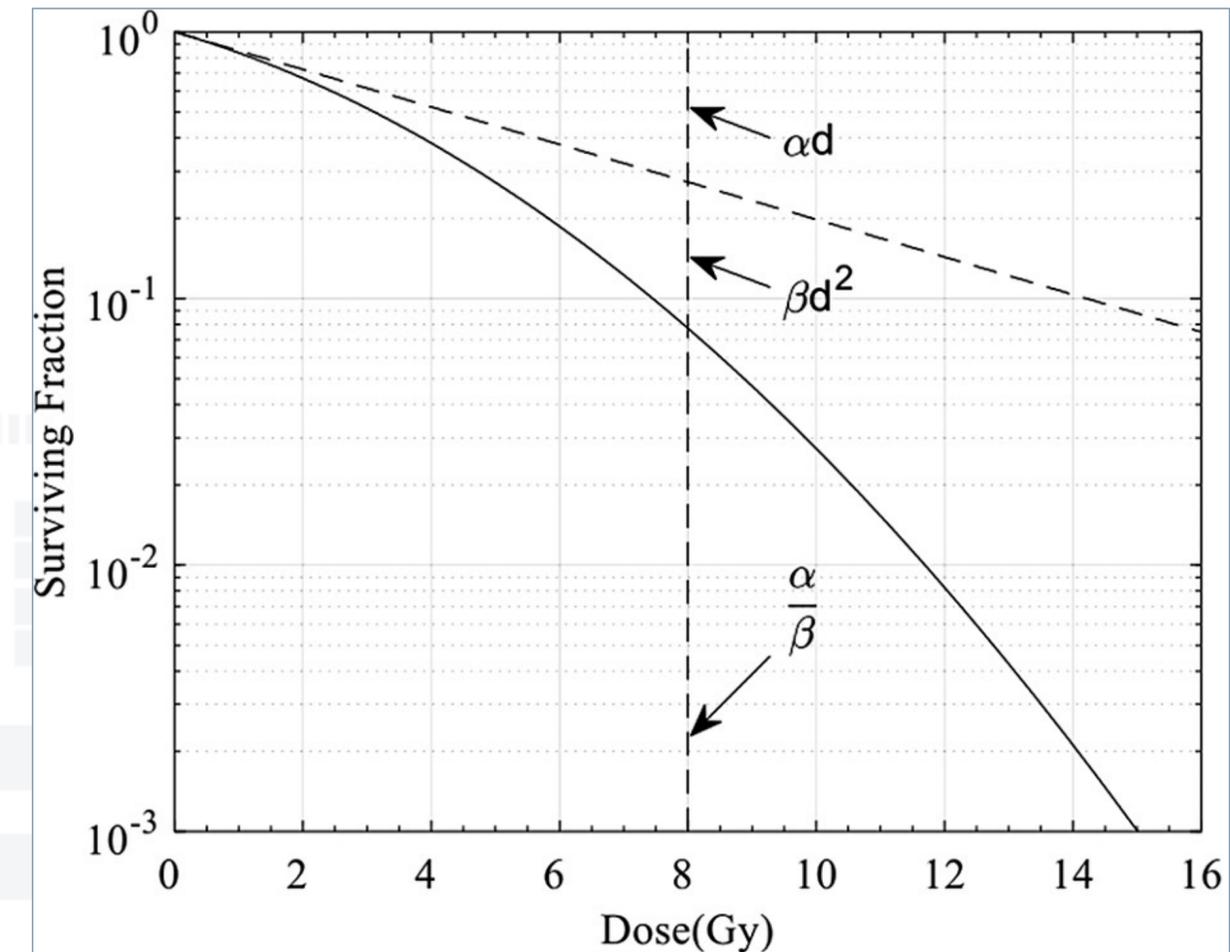
UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI TRIESTE

# MODALITA' DI TRATTAMENTO

- ✓ Trattamenti con diverse dosi per frazione e per numero di frazioni sono equivalenti se  $SF_1 = SF_2$

$$SF_1 = SF_2 \Leftrightarrow N_1 d_1 \left( \frac{\alpha}{\beta} + d_1 \right) = N_2 d_2 \left( \frac{\alpha}{\beta} + d_2 \right)$$

- ✓  $\alpha/\beta$  definisce la dose a cui l'effetto lineare e quello quadratico si equivalgono
  - Radiosensibilità dei tessuti
  - $\alpha/\beta$  dimensioni di una dose



# DOSE BIOLOGICA EFFICACE

BED biological effective dose

- ✓ Due trattamenti sono equivalenti se hanno lo stesso BED
- ✓ Un frazionamento standard e' di 2 Gy per frazione
- ✓ Quali valori per  $\alpha/\beta$ 
  - 10 Gy molto usato per i tumori
  - Tumore alla prostata 4 Gy
  - Tumore alla mammella 1.5 Gy

$$BED \equiv Nd \left( 1 + \frac{d}{\frac{\alpha}{\beta}} \right)$$



Istituto Nazionale di Fisica Nucleare



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI TRIESTE

# UN PO' DI REALISMO

Il termine della ripopolazione

- ✓  $t$  durata del trattamento in giorni
- ✓  $t_p$  potential doubling time
- ✓  $t_k$  tempo di inizio della ripopolazione
  - $t_k$  una settimana
  - $t_p$  2.5 giorni
- ✓ per calcolare come compensare in caso di interruzione di un trattamento
  - Malore del paziente o problemi tecnici del sistema di trattamento

$$BED = Nd \left( 1 + \frac{d}{\frac{\alpha}{\beta}} \right) - \frac{\ln 2}{\alpha} \max \left( 0, \frac{t + t_k}{t_p} \right)$$



Istituto Nazionale di Fisica Nucleare



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI TRIESTE

# I FATTORI TEMPO

- ✓ Quando la riparazione del danno non letale e' incompleta occorre correggere il termine quadratico
  - Esposizione a basso rate
  - Frazioni ravvicinate nel tempo
- ✓ G dipende dal tempo di riparazione
- ✓ D dose totale del trattamento
- ✓ Per la cute: tempi di riparazione di qualche ora
- ✓ Probabilmente 2 meccanismi di riparazione uno lento e uno veloce

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



Istituto Nazionale di Fisica Nucleare



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI TRIESTE

# EFFETTO OSSIGENAZIONE

Oxygen Enhancement Ratio (OER)

- ✓ L'ossigeno partecipa alle reazioni chimiche che aumentano il danno cellulare
- ✓ Le cellule ipo-ossigenate hanno un fattore 3 in piu' in termini di radio-resistenza
- ✓ Il frazionamento di dose aumenta la probabilita' che durante il trattamento la regione ipossica sia nuovamente ossigenata

$$OER = \frac{\text{Dose with reduced oxygen}}{\text{Dose with full oxygenation}}$$

- ✓ Studi in vitro danno il range di OER tra 1.5 e 3.25



Istituto Nazionale di Fisica Nucleare



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI TRIESTE

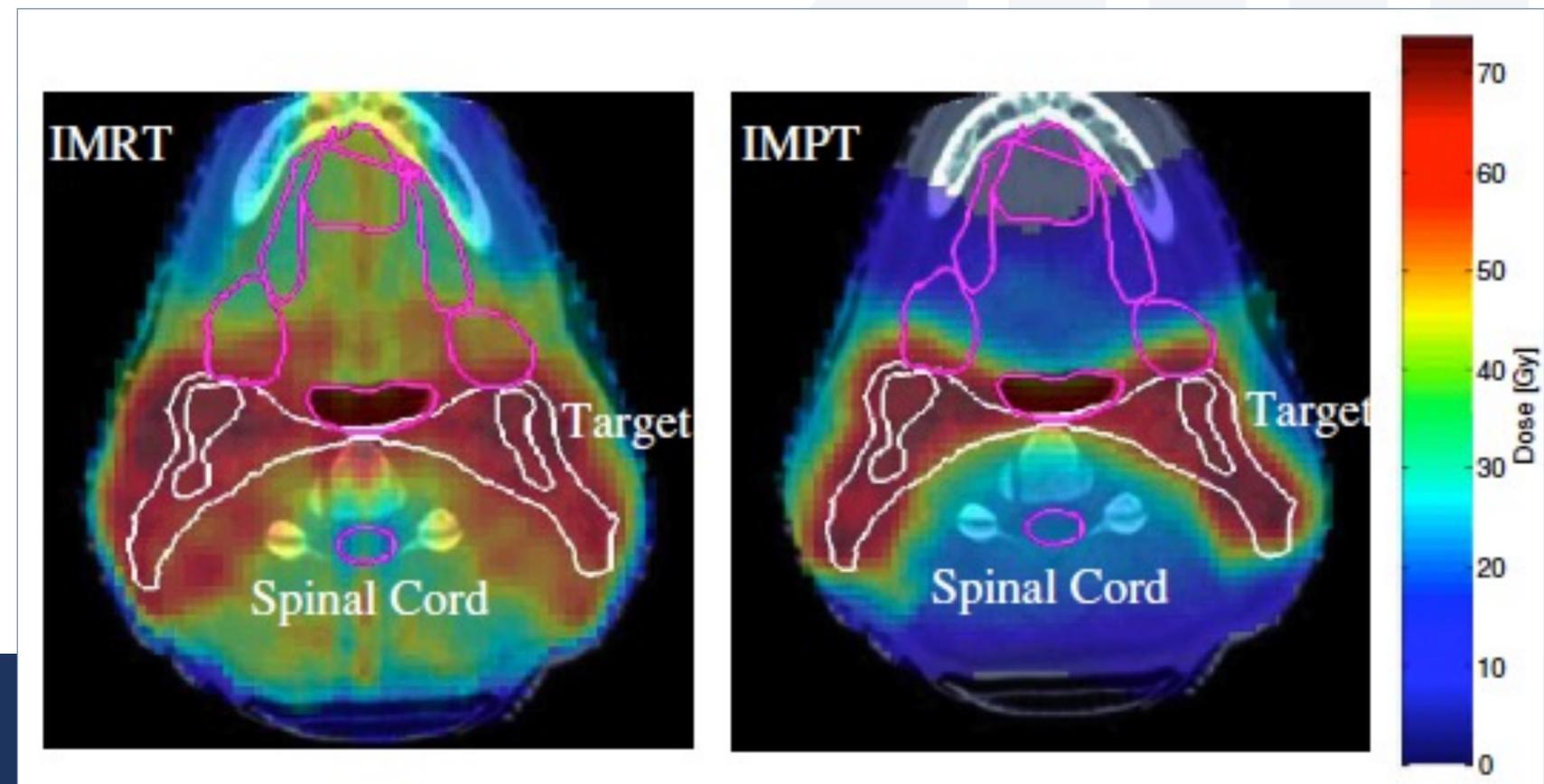
# IRRAGGIAMNETO NON OMOGENEO DEGLI ORGANI A RISCHIO

generalised equivalent uniform dose (gEUD)

Negli organi a rischio la dose e' molto disomogenea

- ✓ Equivalente di dose uniforme generalizzata (gEUD)
- ✓ Si usa per calcolare la probabilita' di complicazioni al tessuto normale
  - Normal Tissue Complication Probability (NTCP)

$$gEUD \stackrel{\text{def}}{=} \left( \sum_i v_i (D_i)^a \right)^{\frac{1}{a}}$$



# MODELLI DI PROBABILITA' DI CONTROLLO DI TUMORE

Tumour Control Probability (TCP)

- ✓ La probabilita' che nessuna cellula clonogeniche sia sopravviva nel volume irradiato e' data dalla distribuzione di Poisson

$$TCP = e^{-N}$$

- ✓ N numero di cellule che ci si aspetta sopravvivano al trattamento

$$TCP = e^{-N_0 e^{-\alpha D \left(1 + \frac{\beta}{\alpha} d\right)}}$$

- ✓  $N_0$  cellule presenti ad inizio trattamento
- ✓ D dose complessiva
- ✓ d dose per frazione



Istituto Nazionale di Fisica Nucleare



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI TRIESTE

# MODELLI DI PROBABILITA' DI CONTROLLO DI TUMORE

Tumour Control Probability (TCP)

- ✓ La probabilita' che nessuna cellula clonogeniche sia sopravviva nel volume irradiato e' data dalla distribuzione di Poisson

$$TCP = e^{-N}$$

- ✓ N numero di cellule che ci si aspetta sopravvivano al trattamento

$$TCP = e^{-N_0 e^{-\alpha D \left(1 + \frac{\beta}{\alpha} d\right)}}$$

- ✓ Molte correzioni a questo modello
  - Variabilita' interindividuale
  - Uso di farmaci radiosensibilizzanti e chemioterapici



Istituto Nazionale di Fisica Nucleare



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI TRIESTE

# 4 Biological Effects of Ionising Radiation

*Michele Avanzo*

IRCCS Centro di Riferimento Oncologico, Aviano, Italy

*Cornelius Lewis*

King's College Hospital NHS Foundation Trust, London, UK



Istituto Nazionale di Fisica Nucleare



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI TRIESTE