

Il rationale radiobiologico per l'uso di fasci di ioni carbonio in adroterapia

Lorenzo Manti

Laboratorio di Biofisica delle Radiazioni

Dipartimento di Scienze Fisiche

Radioterapia

- L'obiettivo è bloccare la proliferazione del tumore
 - Radioresistenza intrinseca
 - Posizione
 - Profondità
- Reazione del tessuto sano

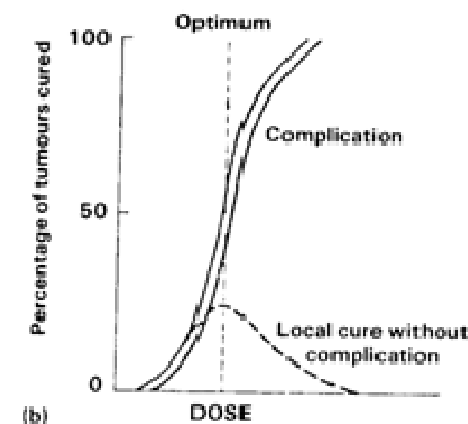
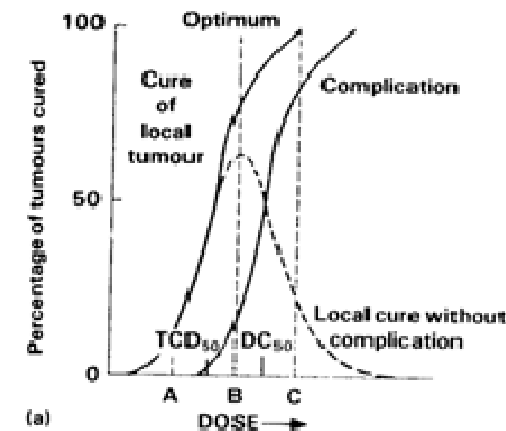


Figure 6.1. Theoretical dose-effect relationships for the percentage of local control of one particular type of tumour and the appearance of complications in the irradiated normal tissues.

(a) Tumour of average radiosensitivity;

(b) to a more radioresistant tumour than (a), cure without complication is possible only for a small proportion of tumours. At A, cure without complication; B, the optimal dose; C, cure of all the tumours but with a high proportion of complications. TCD_{50} dose to cure 50% of the tumours. DC_{50} = dose resulting in a complication in 50% of the patients.

Adronterapia



R. R. Wilson, (Radiology, 1946) *UTILIZZO DEGLI ADRONI PER IL TRATTAMENTO DEI TUMORI*

IMRT/protoni

Conformazione della dose

Riduzione del tessuto sano irradiato

Modulazione della distribuzione di dose in profondità

- Dal 1954 più di 40.000 pazienti trattati con protonterapia
- La terapia con ^{12}C è molto più recente
 - 3.500 casi negli ultimi 15 anni

CENTRI NEL MONDO

CHIBA



GSI



CNAO



Vantaggi degli ioni ^{12}C sui fotoni/protoni

Proprietà fisiche

- Picco di Bragg modulabile (SOBP)
- Ridotto straggling laterale

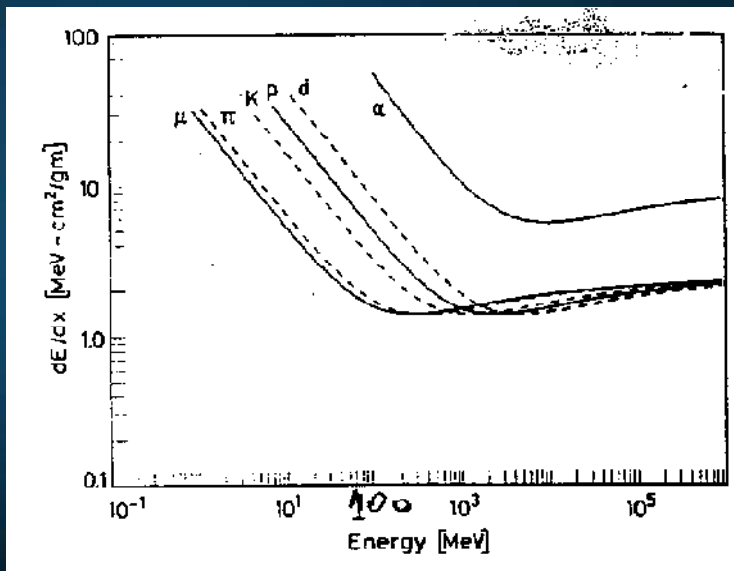
Proprietà radiobiologiche

- Danni complessi al DNA
- Indipendenza della radiorisposta da ciclo cellulare, ossigeno, etc.

PROPRIETÀ FISICHE-1

FORMULA DI
BETHE-BLOCH

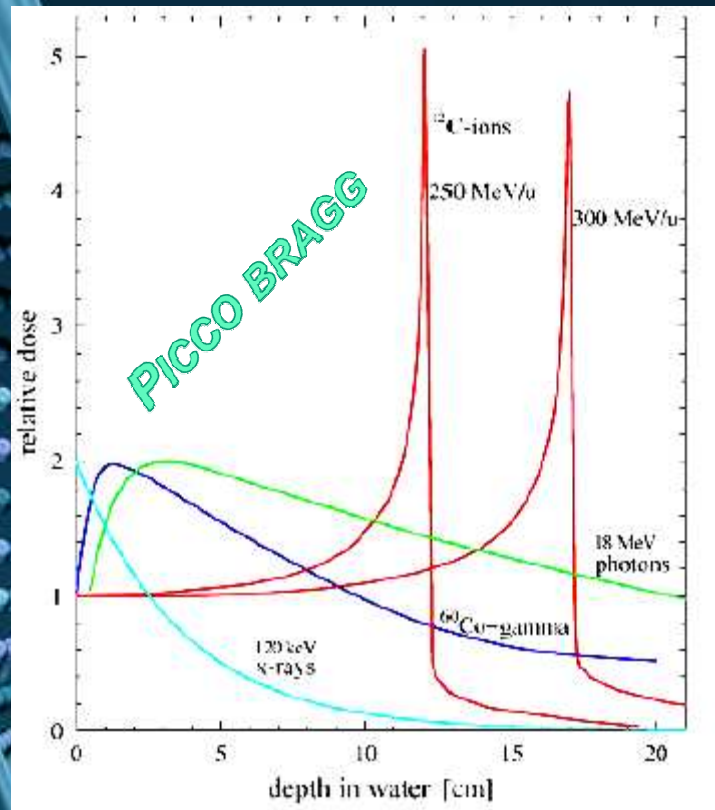
$$-\frac{dE}{dx} \propto \rho \frac{Z}{A} \cdot \frac{z^2}{\beta^2} \left[\ln \frac{2m_e \gamma^2 v^2 W_{\max}}{I^2} - 2\beta^2 - \delta - 2\frac{C}{Z} \right]$$



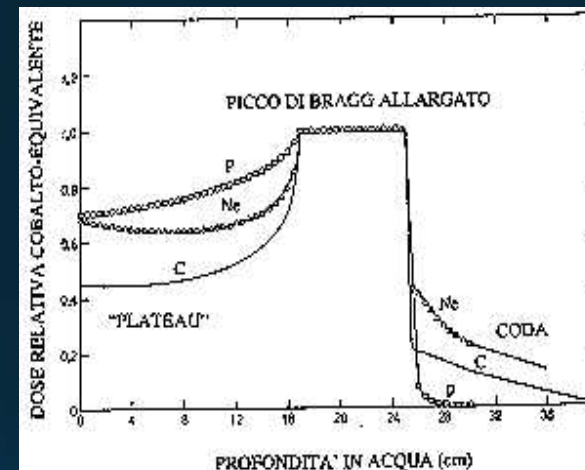
I fattori di correzione

- δ tiene conto di un effetto di densità, polarizzazione del dielettrico
- $2C/Z$ è la correzione di shell, è legato al fatto che la particella potrebbe avere una velocità confrontabile con quella degli elettroni orbitali del mezzo materiali.

PROPRIETÀ FISICHE-2

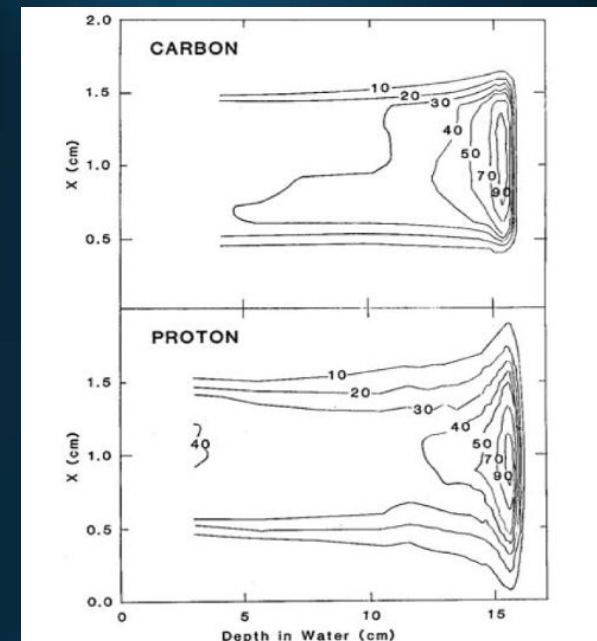
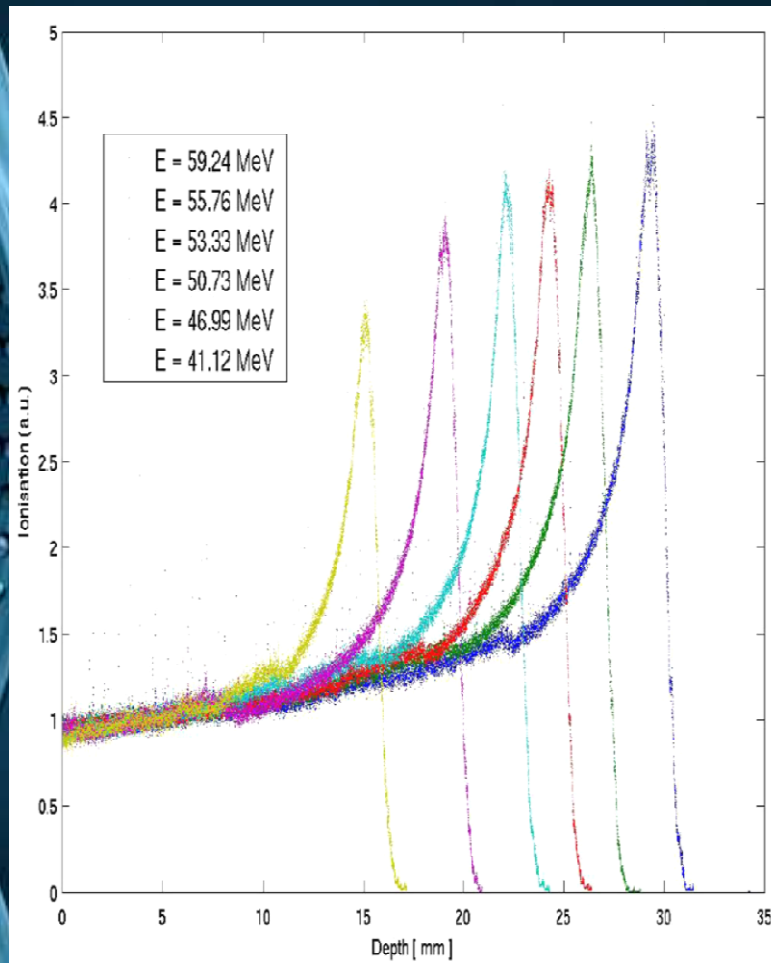


- ☞ Ingresso o **plateau** mostra come la dose assorbita sia relativamente bassa e costante;
- ☞ picco che copre dimensioni lineari ridotte (che possono essere opportunamente allargate)
- ☞ in corrispondenza del quale si verifica la maggiore deposizione di energia



SOBP

Variando l'energia durante l'irradiazione in modo ben controllato è possibile sovrapporre molti picchi di Bragg stretti e ottenere un *picco di Bragg allargato* (Spread-Out Bragg Peak=SOBP).

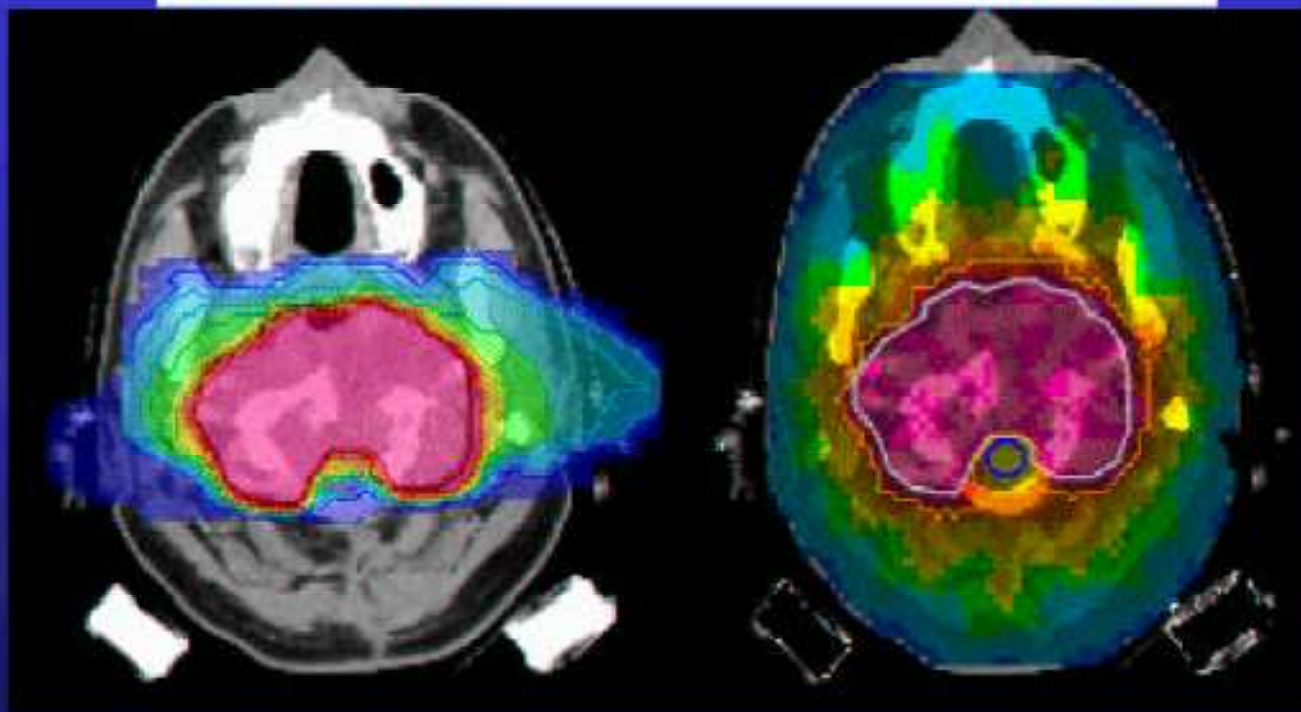


Proprietà fisiche-3

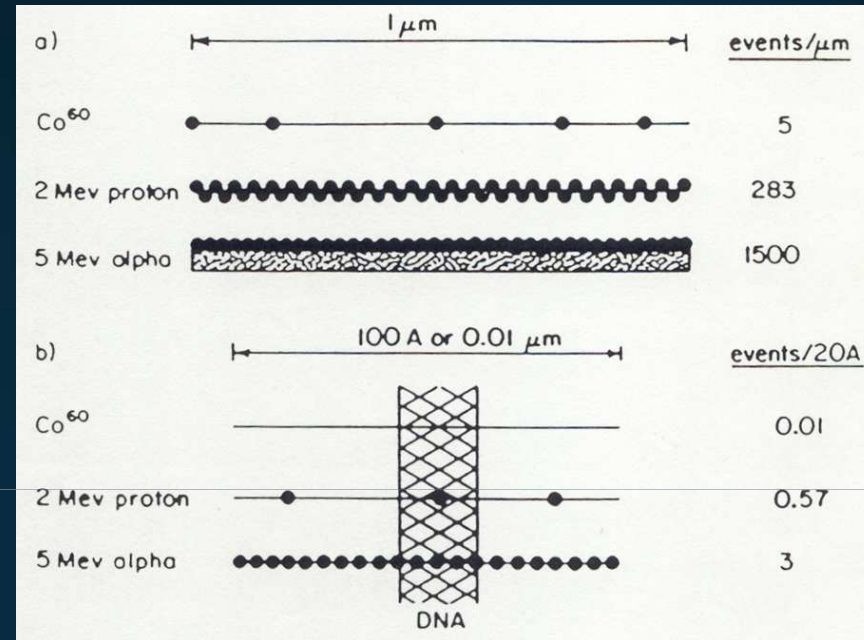
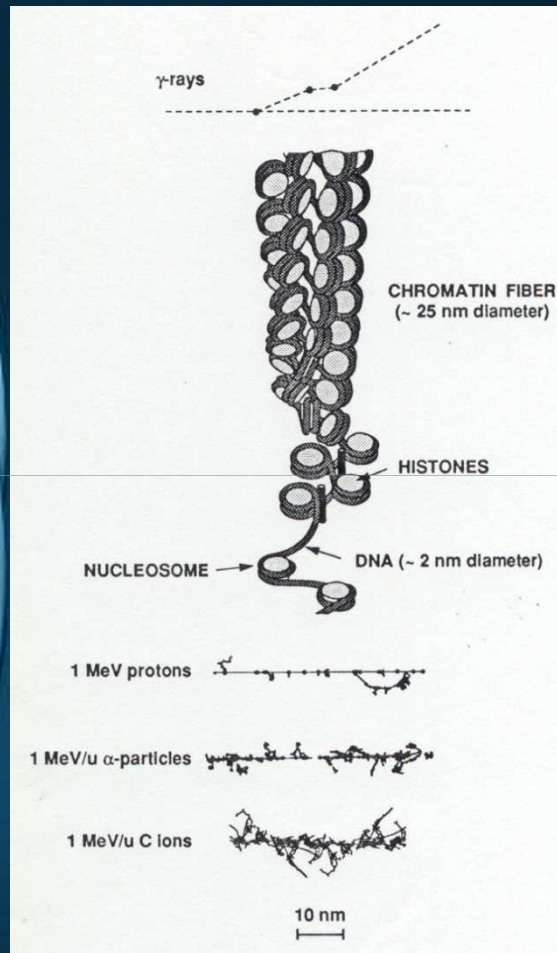
La distribuzione spaziale della dose è ***altamente localizzata***, quindi permette una maggiore precisione nel conformare il campo irraggiato con il volume occupato dal tumore

- ☛ radiazione con ***elevata efficacia biologica*** nell'inattivazione delle cellule cancerose
- ☛ la maggior parte della ***dose viene rilasciata a fine percorso***, risparmiando così il tessuto sano attraversato

Comparison of treatment plans
Carbon ions 2 fields IMRT 9 fields

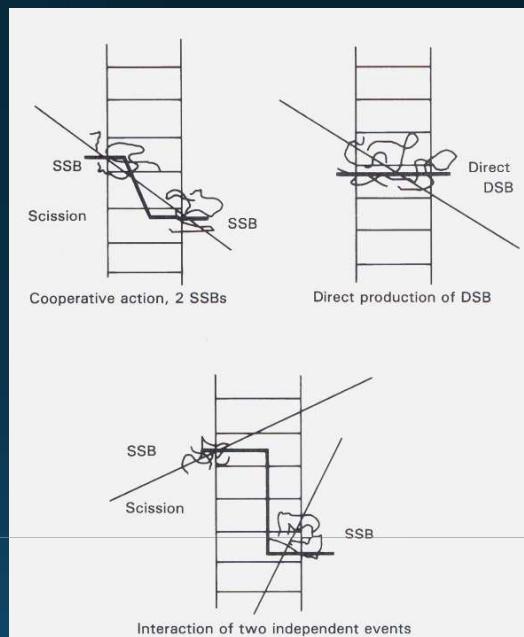


Danno al DNA-1



Crescita della densità di ionizzazione

Danno al DNA

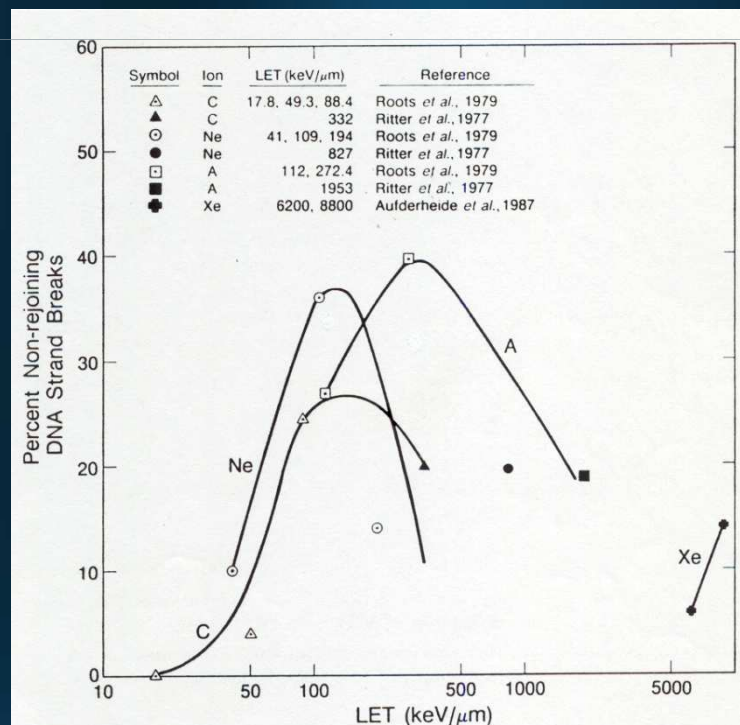


Una DSB può essere prodotta dal passaggio di una singola particella che la induce direttamente o tramite l'interazione di due SSB



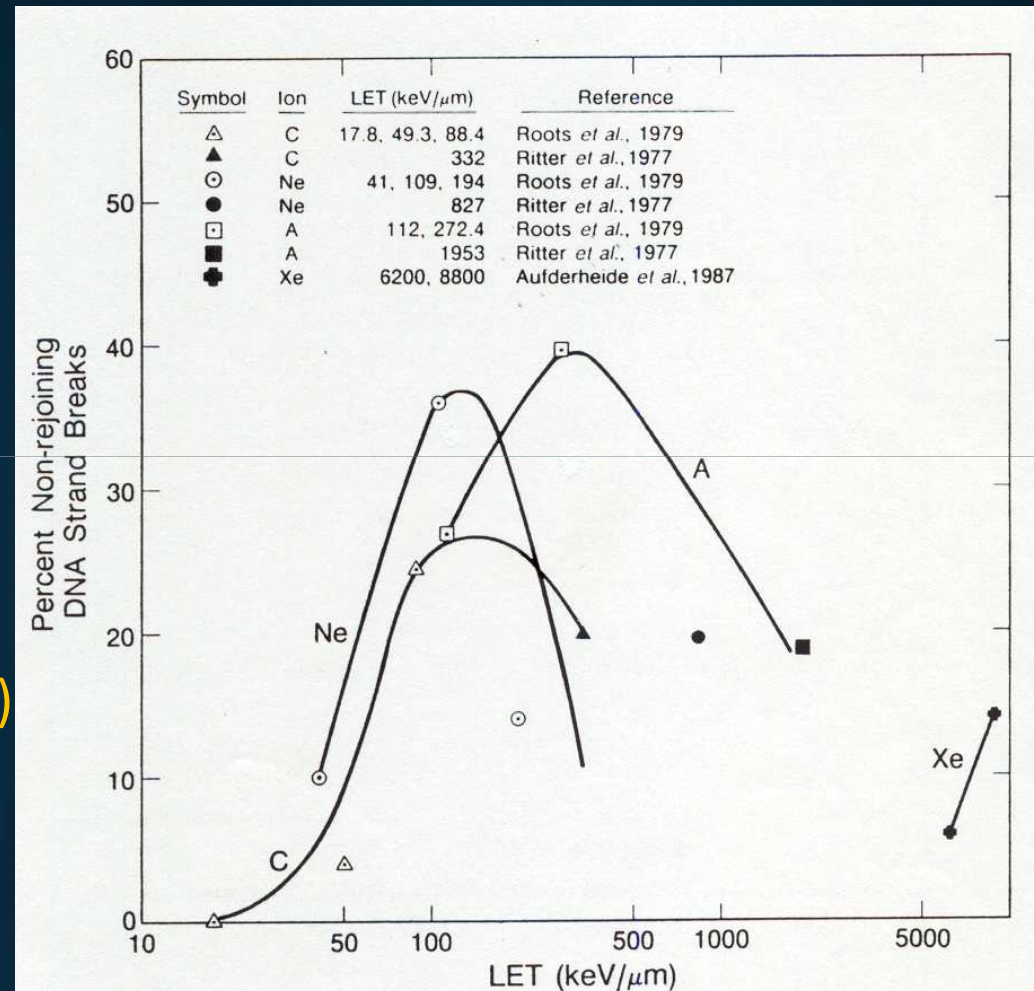
**Difficile da riparare
specialmente se correlata
spazialmente con altre lesioni**

**Dipendenza del
ricongiungimento
(rejoining) dei DSB dal
tipo di radiazione e dal
suo LET**



Rotture del DNA non riparate vs. LET

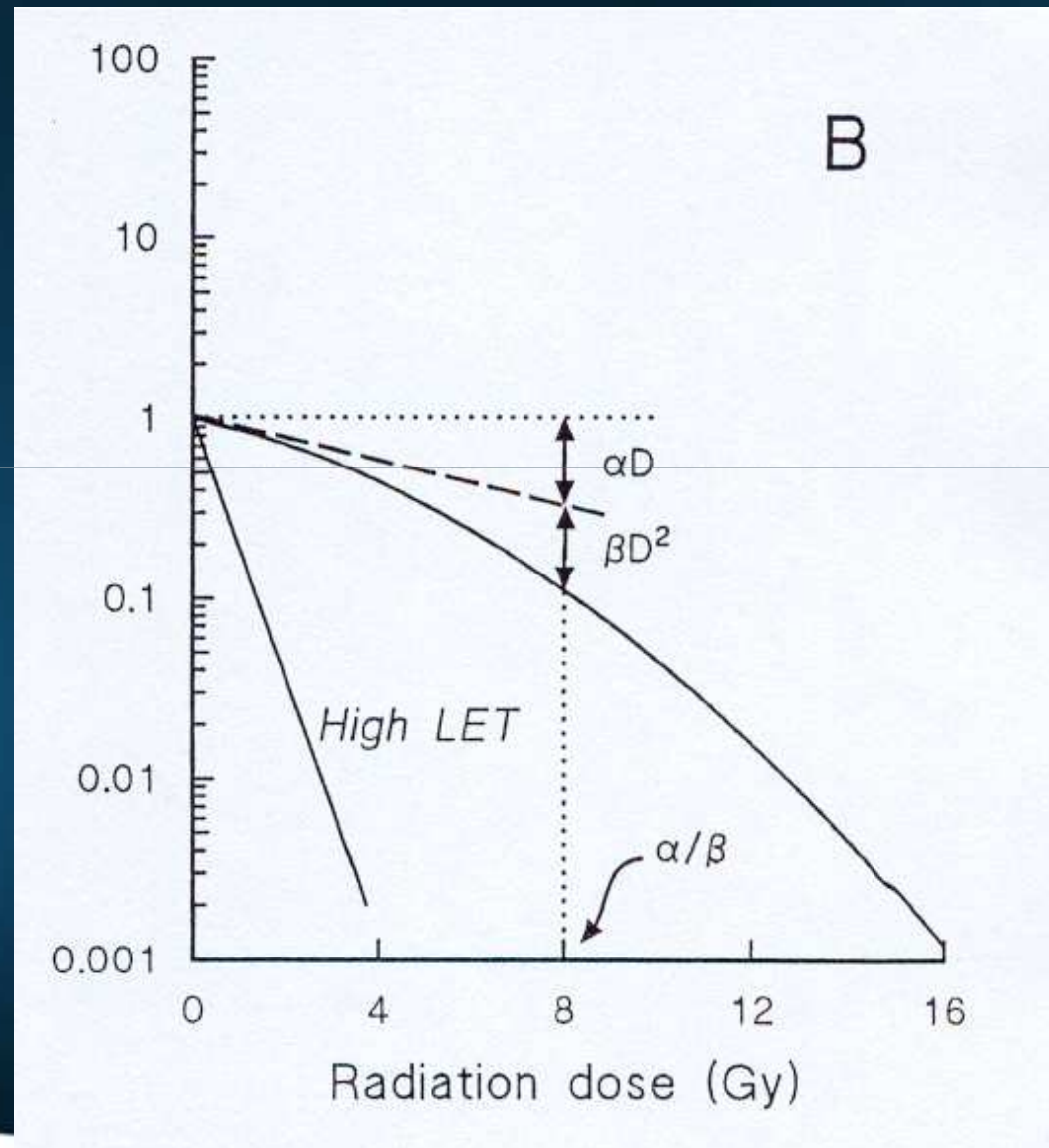
L'ipotesi corrente è che l'unica lesione radioindotta sul DNA difficilmente riparabile sia la rottura della doppia elica, specialmente se correlata spazialmente con altre lesioni (cluster), come dimostrato dalla forte dipendenza del ricongiungimento (rejoining) dei DSB dal tipo di radiazione e dal suo LET.



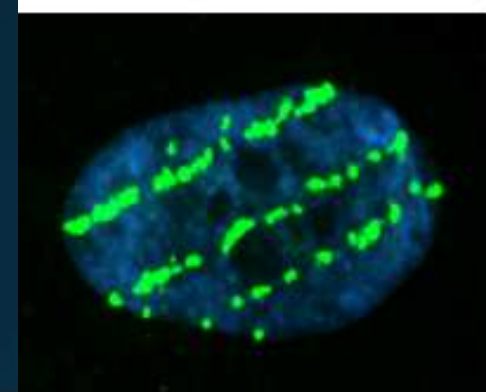
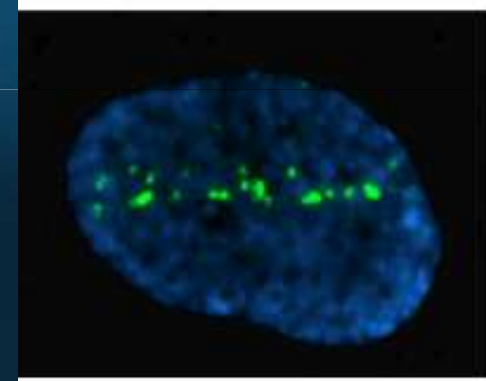
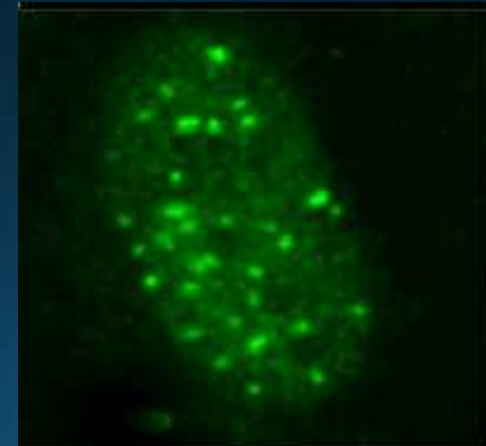
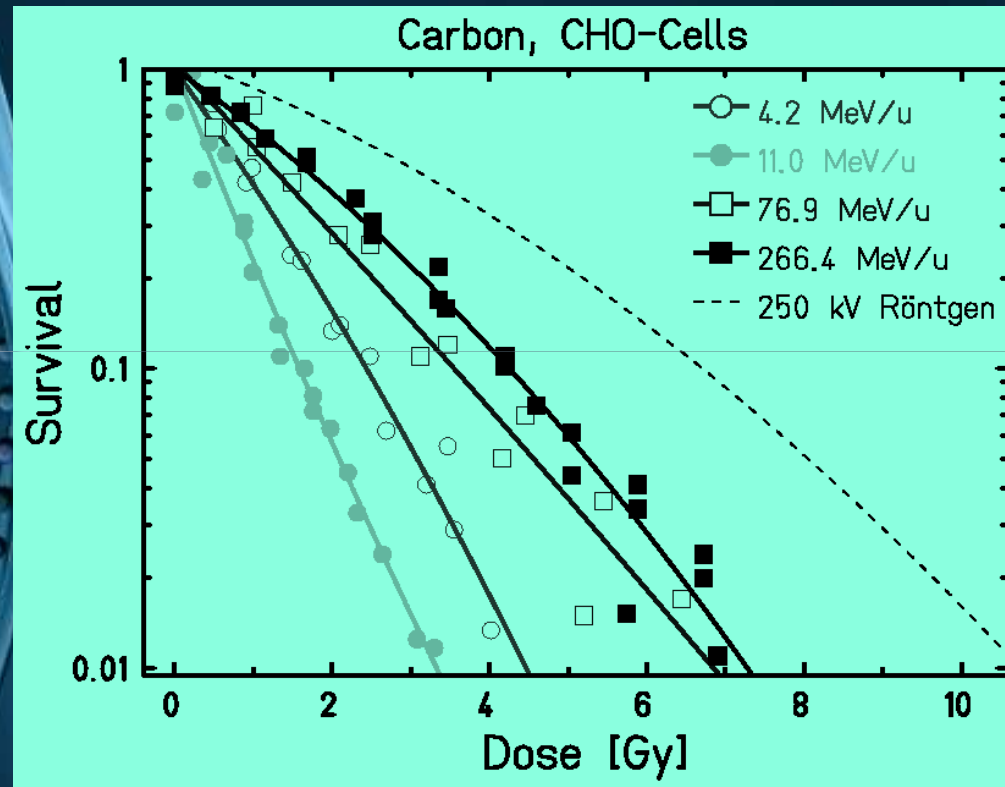
Siti con danni multipli (*cluster*)

- Quando due o più lesioni si formano entro pochi giri dell'elica di DNA si parla di siti con danni multipli o *cluster*.
- I *cluster* possono aumentare il tempo di riparazione del DNA fino a quattro volte.
- Questi siti con danni multipli sono dovuti ad elevate concentrazioni locali di energia, che si verificano principalmente con radiazioni densamente ionizzanti (alto LET).

Curve dose risposta per sopravvivenza clonogenica



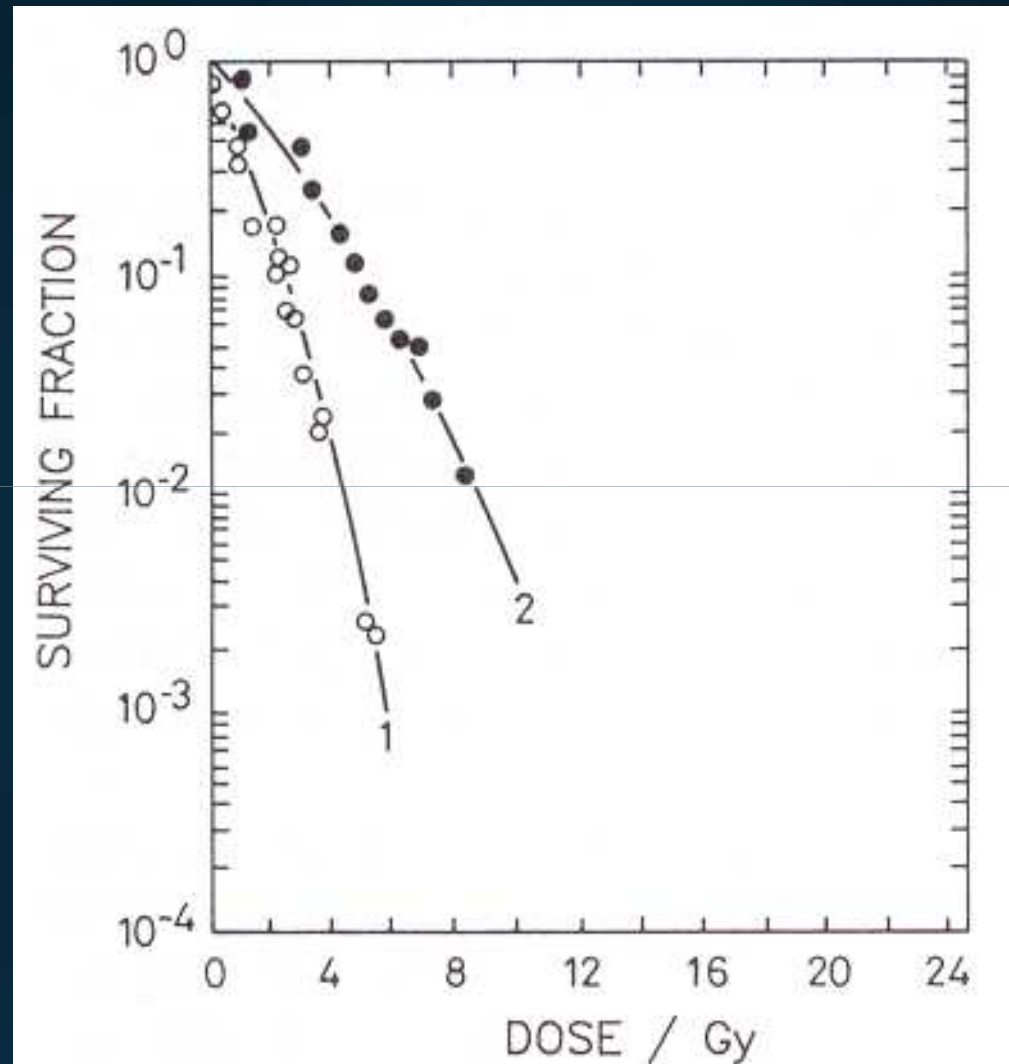
Proprietà radiobiologiche-2



Inattivazione e picco di Bragg

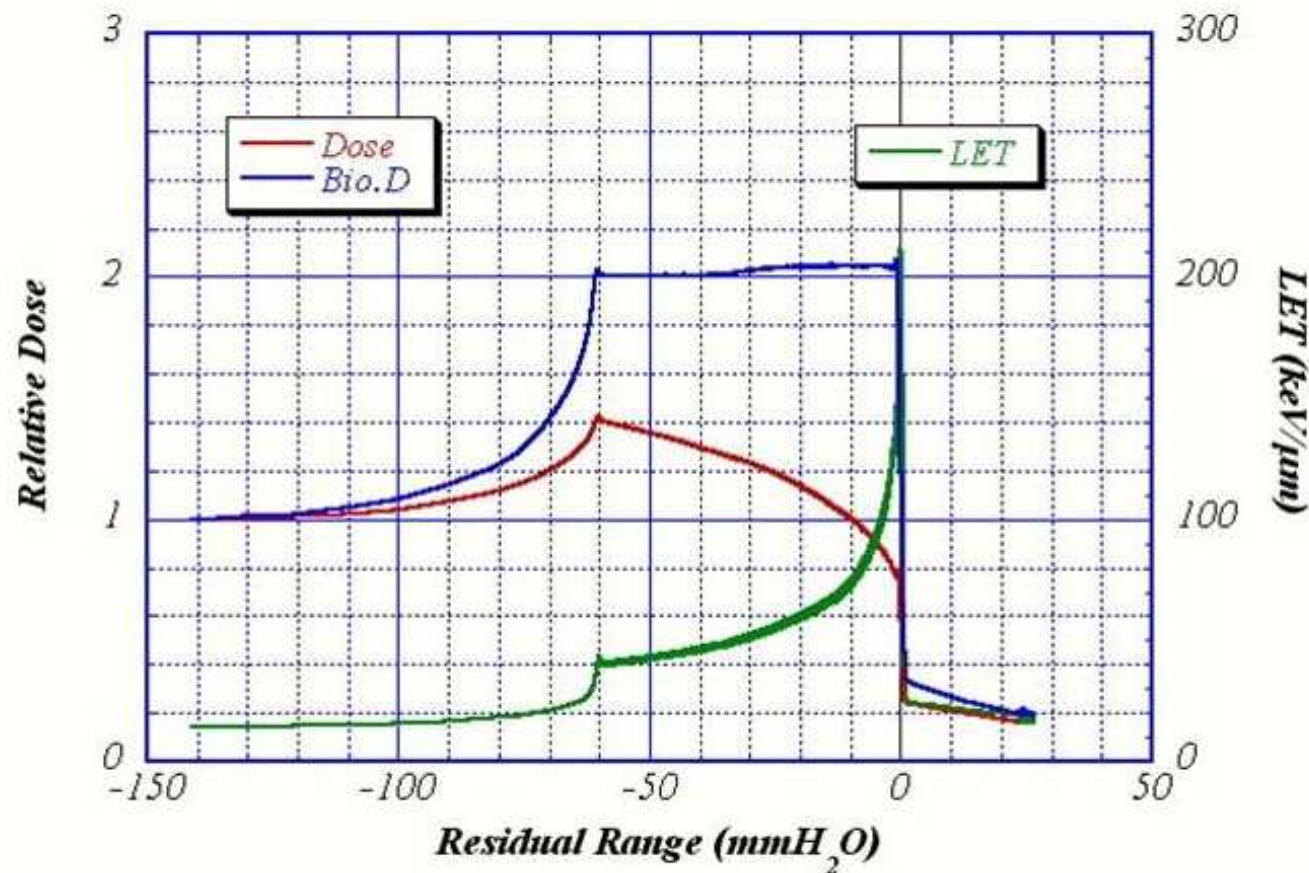
In figura sono mostrate le curve di SV per cellule umane esposte a ioni carbonio di 400 MeV/amu, posizionandole nel picco di Bragg (1) e nella zona di plateau (2).

A parità di dose, gli ioni carbonio nella zona del picco sono più efficaci che nel plateau, il che è dovuto al differente LET.



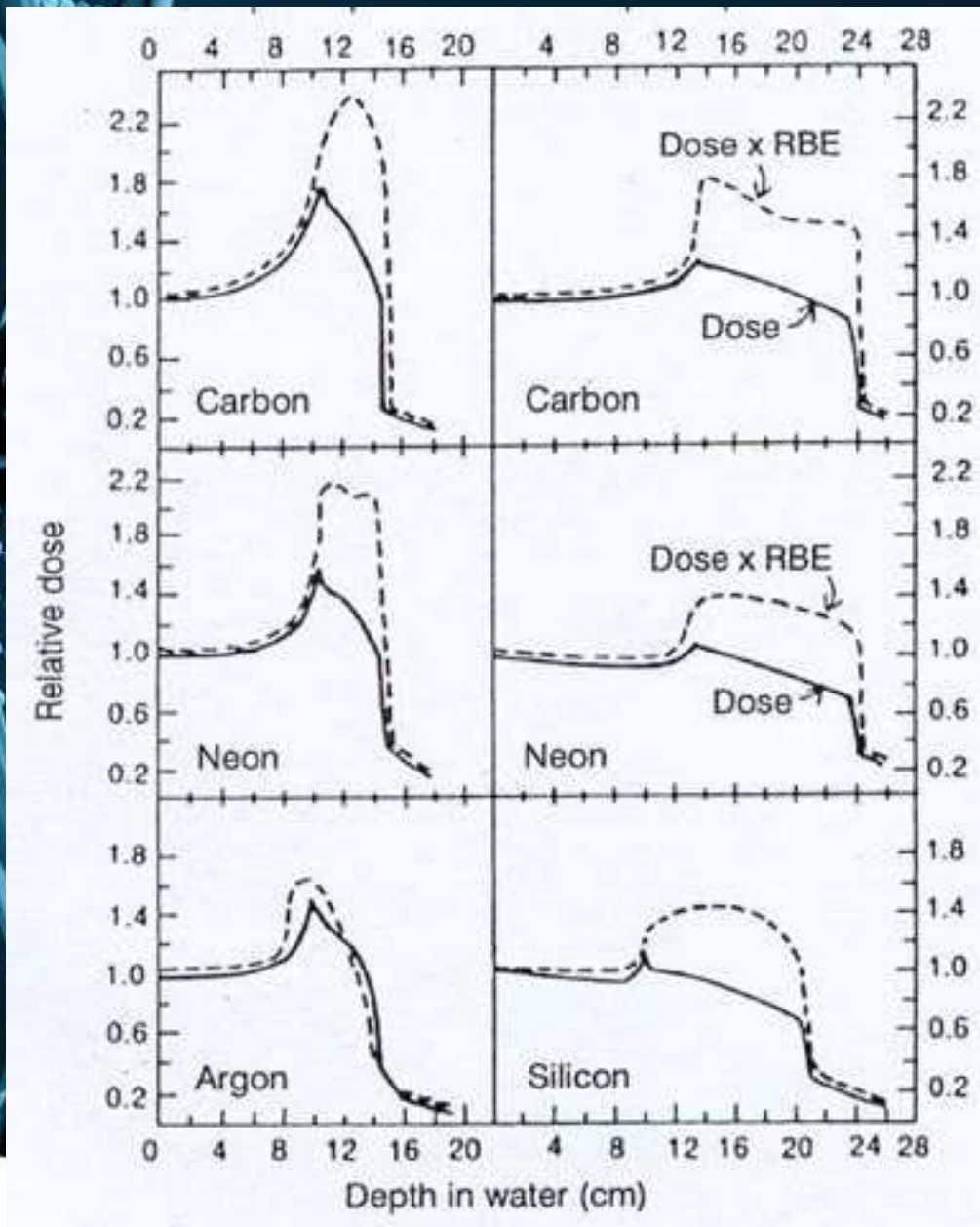
Motivazioni “radiobiofisiche” per preferire l’adroterapia con ioni “pesanti”

Maggiore inattivazione cellulare nel picco di Bragg (alto LET $\Rightarrow$ alto RBE) $\rightarrow$ aumento della Dose Biologica Efficace (DBE)



$\Leftarrow$ Per un fascio terapeutico di ioni ^{12}C da 290 A MeV si può modulare il SOBP (---) in modo che la DBE (---) sia costante nel volume del tumore.

Dose biologica efficace

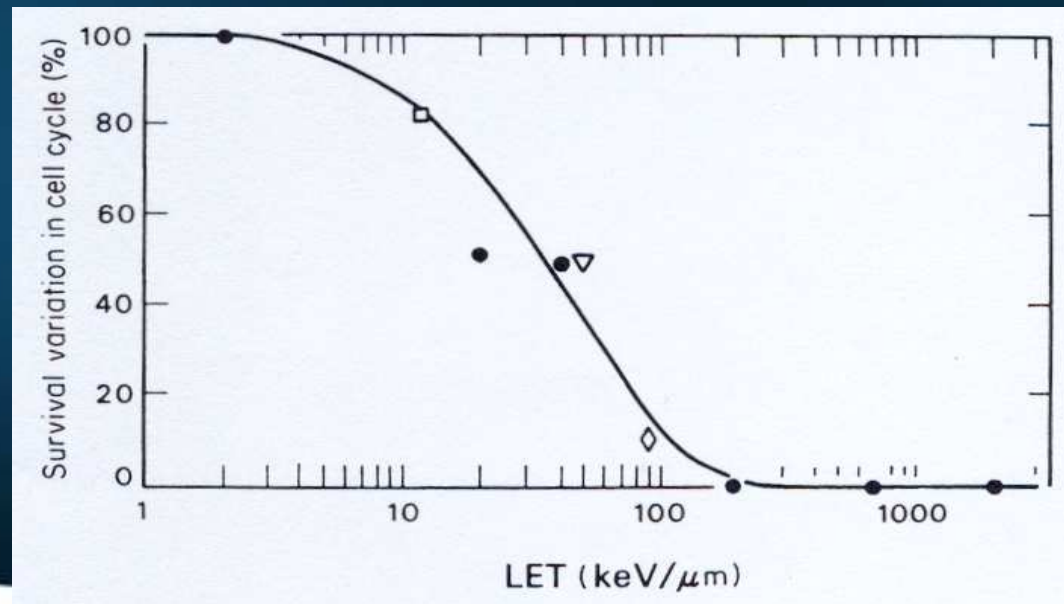
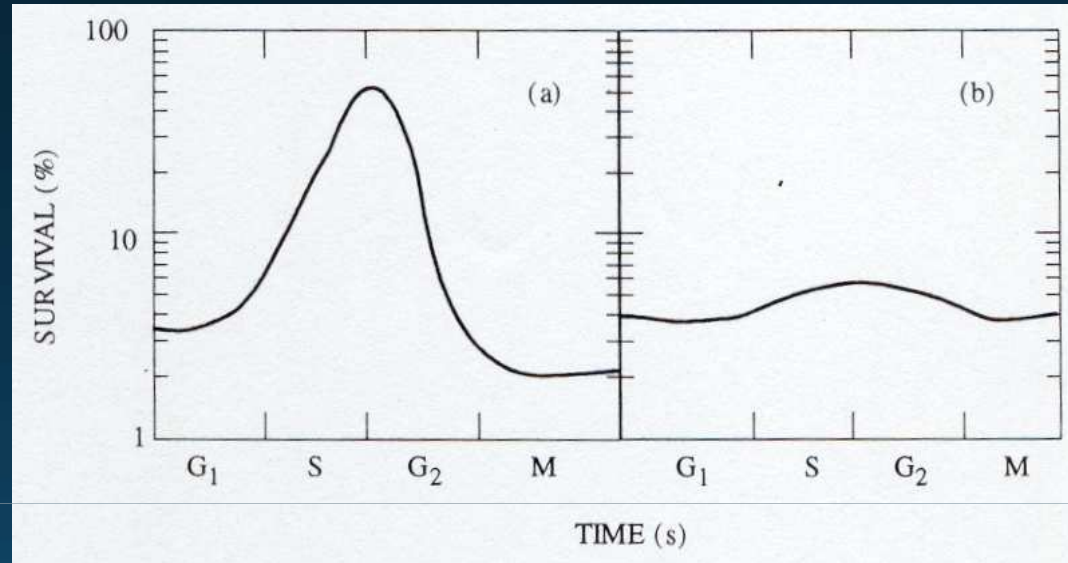


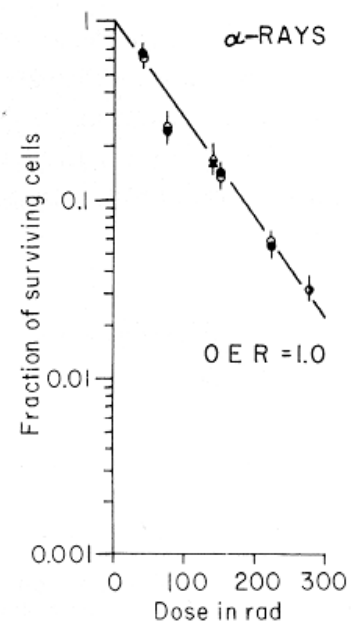
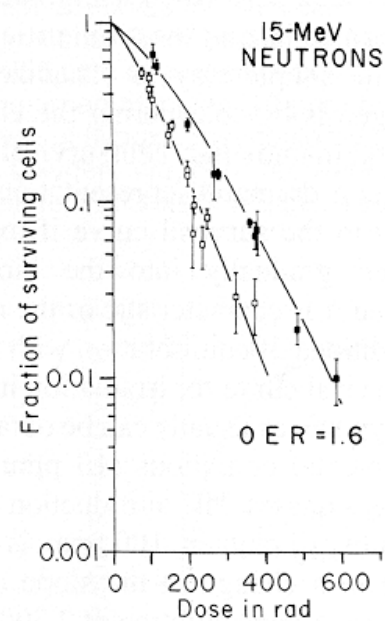
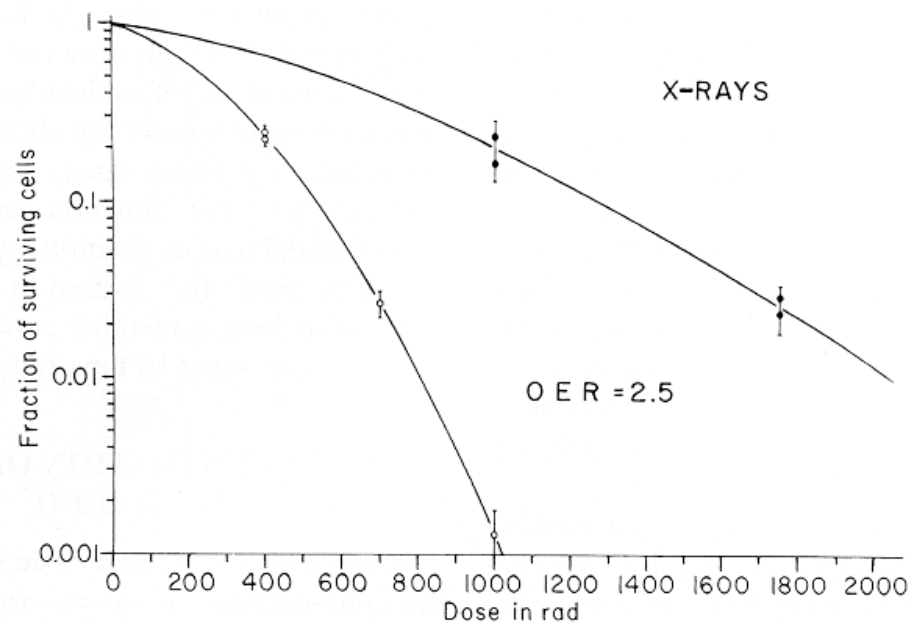
La dose biologicamente efficace si ottiene come:

$$DBE = \text{Dose} \times RBE$$

E' una grandezza usata specialmente in adroterapia

Radiosensibilità nelle varie fasi del ciclo per radiazioni di differente qualità e LET



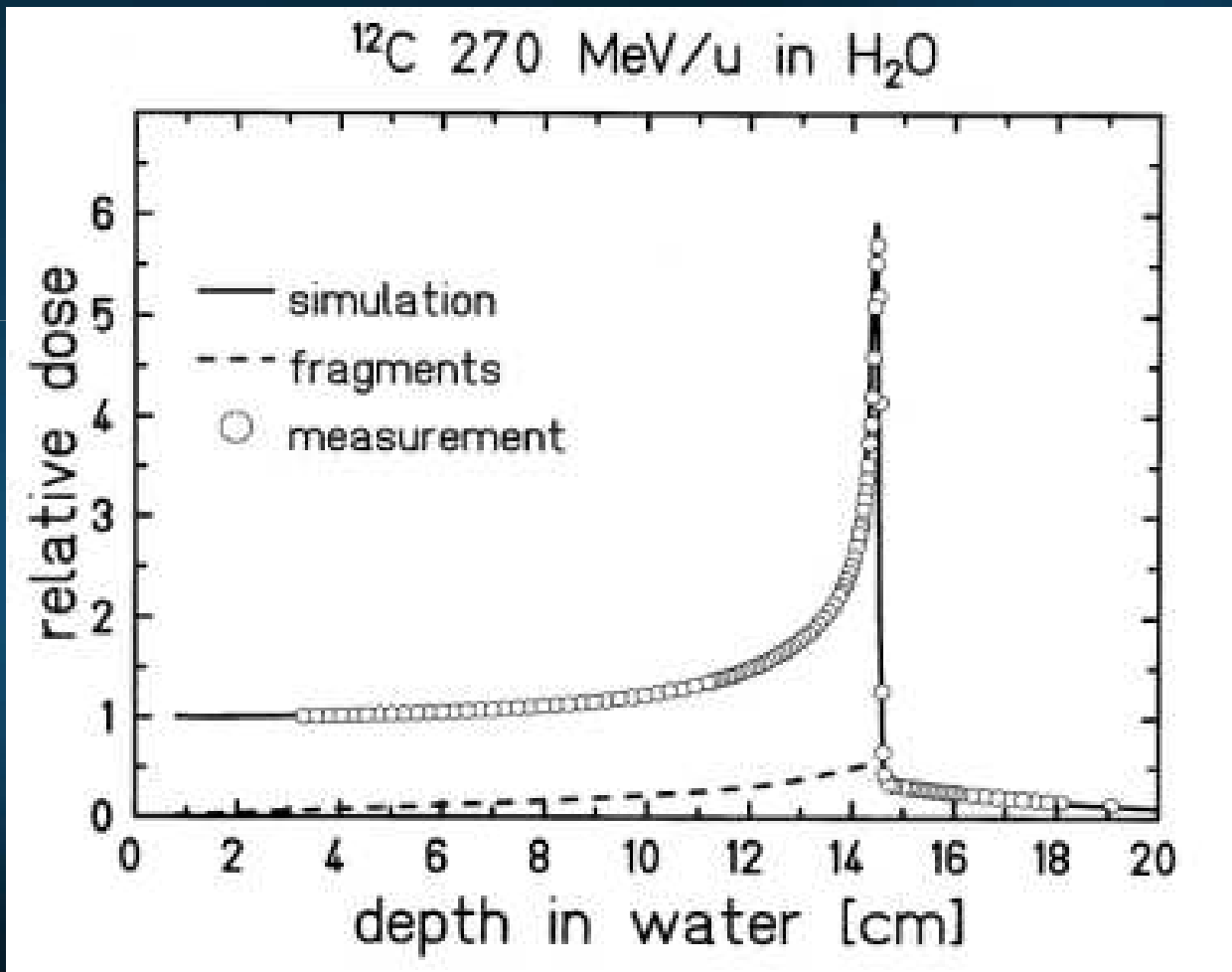


Problematiche radiobiologiche

- Non-cancer late effects
- La maggiore efficacia nell'inattivazione cellulare potrebbe riflettersi anche in una maggiore efficacia nell'induzione di altri effetti indesiderati
 - “The advent of radiotherapy using proton or heavy ion beam irradiations will inevitably lead to increases in SLGA-induction *in vivo*” (Suzuki and Boothman, *J. Radiat Res.*, 2008)

Curva di Bragg e frammentazione del bersaglio

Nel caso di fasci di particelle cariche che attraversano bersagli biologici (numero atomico piccolo-medio) si può avere anche la frammentazione del bersaglio in ioni di minore numero atomico che vengono accelerati.

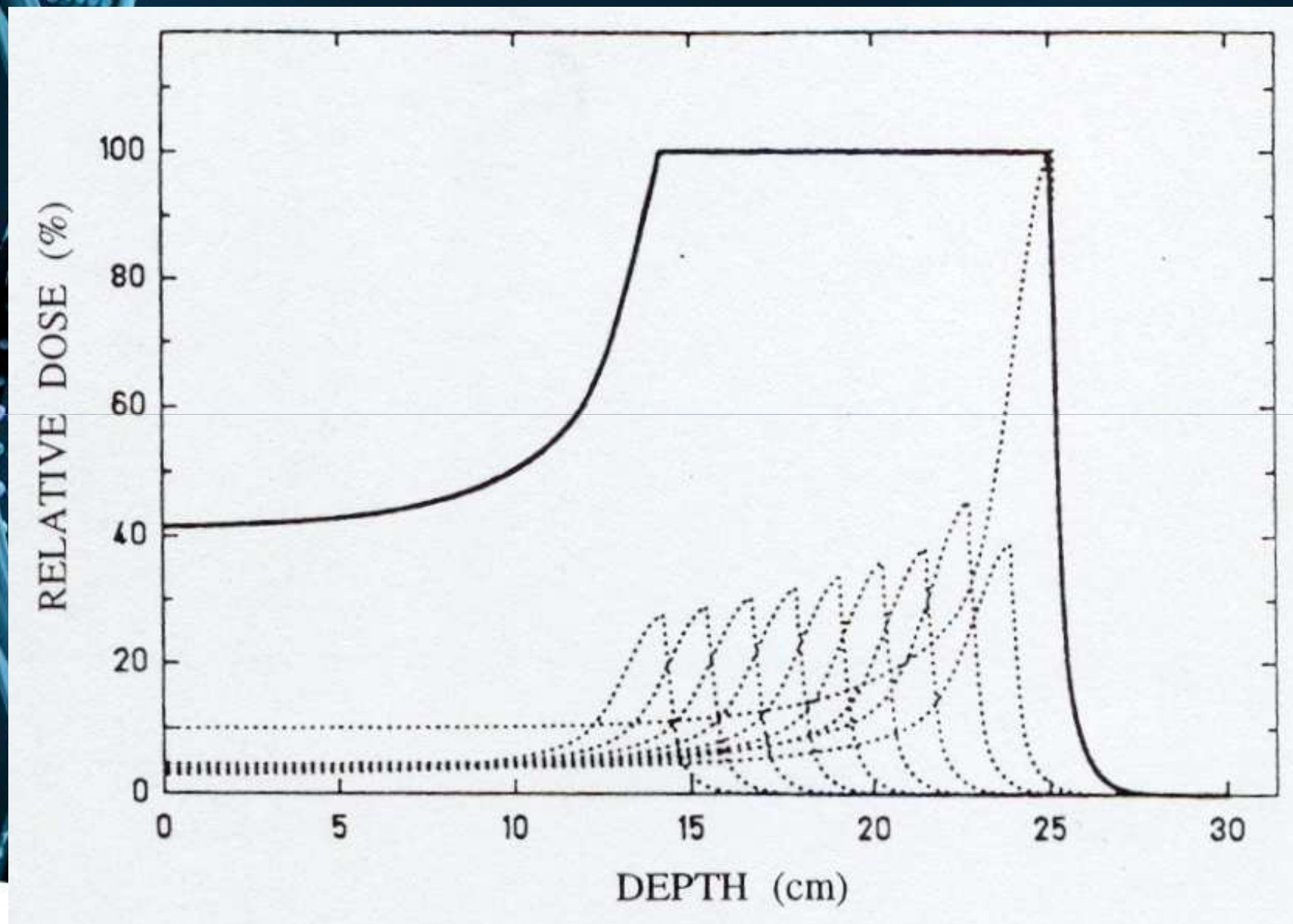


LA SCELTA DEGLI IONI CARBONIO

- ☛ Profilo di dose **conforme** in profondità
- ☛ **Piccola deflessione laterale** rispetto ai protoni: è rilevante clinicamente per il trattamento in vicinanza di organi [Formula di Highland]
- ☛ Maggiore efficacia in cell killing [**elevato RBE** a fine corsa: rapporto RBE tra ioni leggeri e protoni 3:1]
- ☛ Indipendenza dalla concentrazione di ossigeno intracellulare, sia dalle fasi del ciclo cellulare
- ☛ Applicazione del trattamento di tumori radioresistenti
- ☛ Frammentazione nucleare: reazioni nucleari di spallazione (centinaia di MeV/u) che risultano in una completa disintegrazione di proiettile e bersaglio o in reazioni di parziale frammentazione [modello di Serber per collisioni periferiche].
- ☛ Incertezza sugli effetti ritardati nel tessuto sano
- ☛ Tecnologie di produzione costose

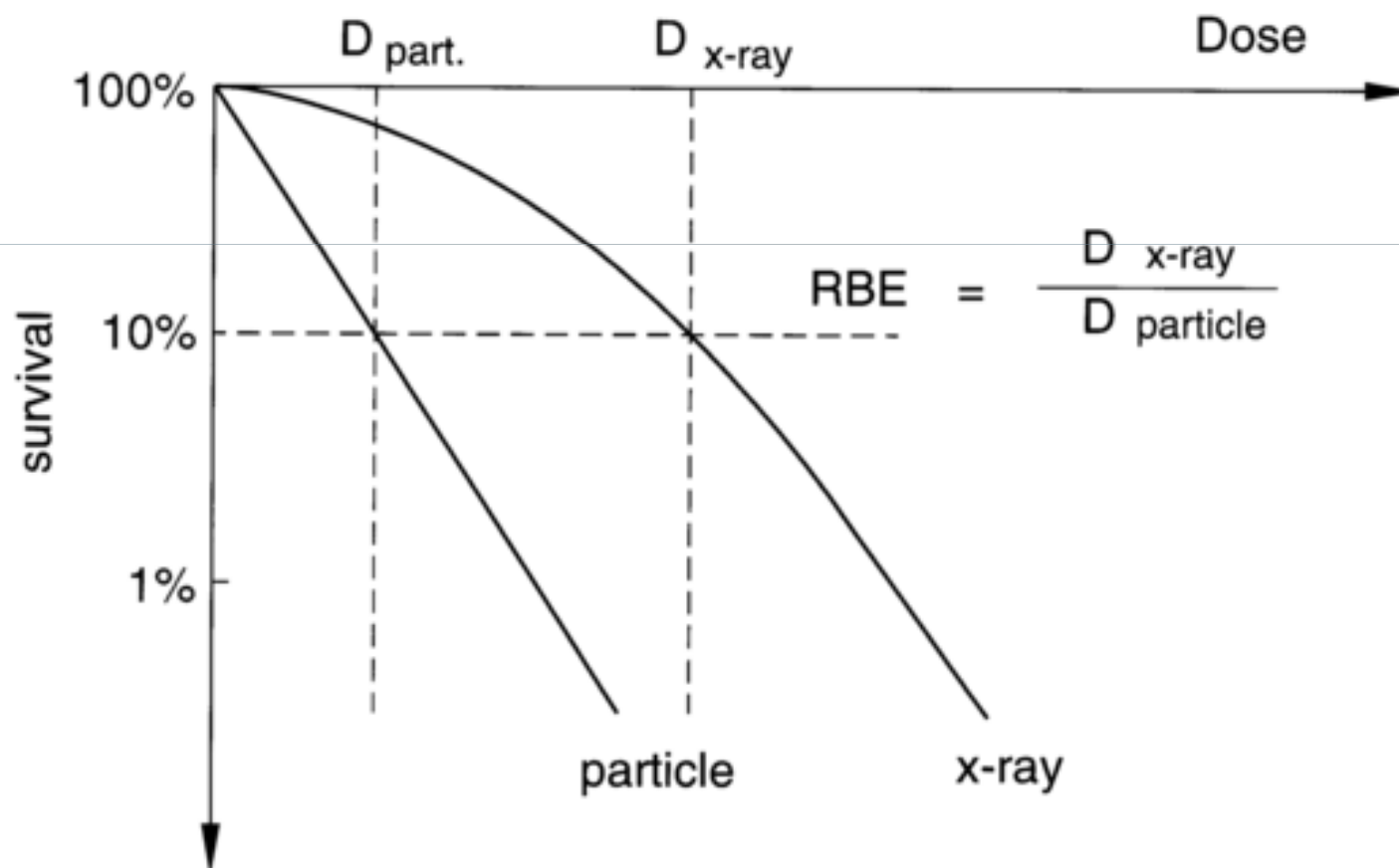


Picco di Bragg allargato (SOBP)

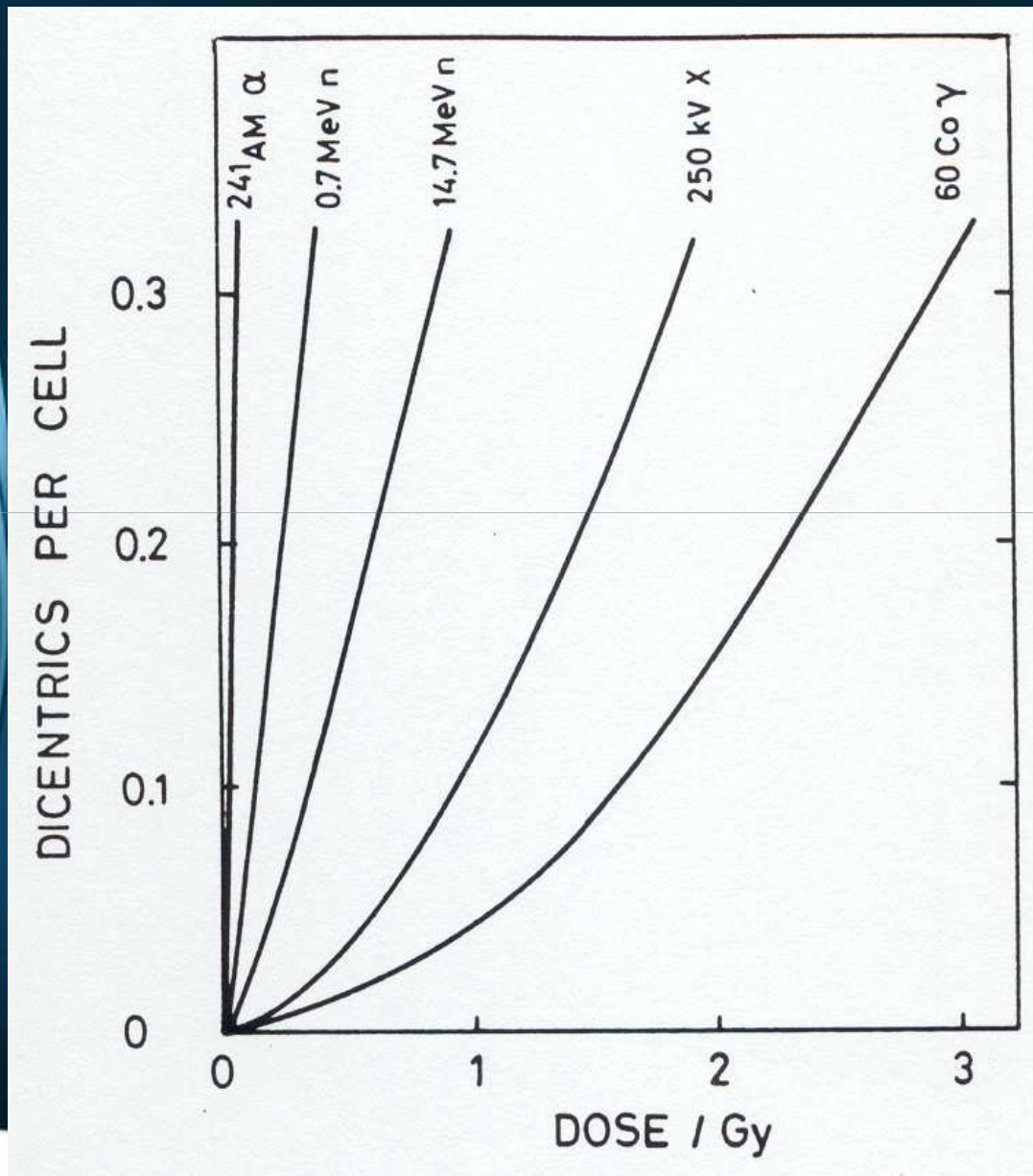


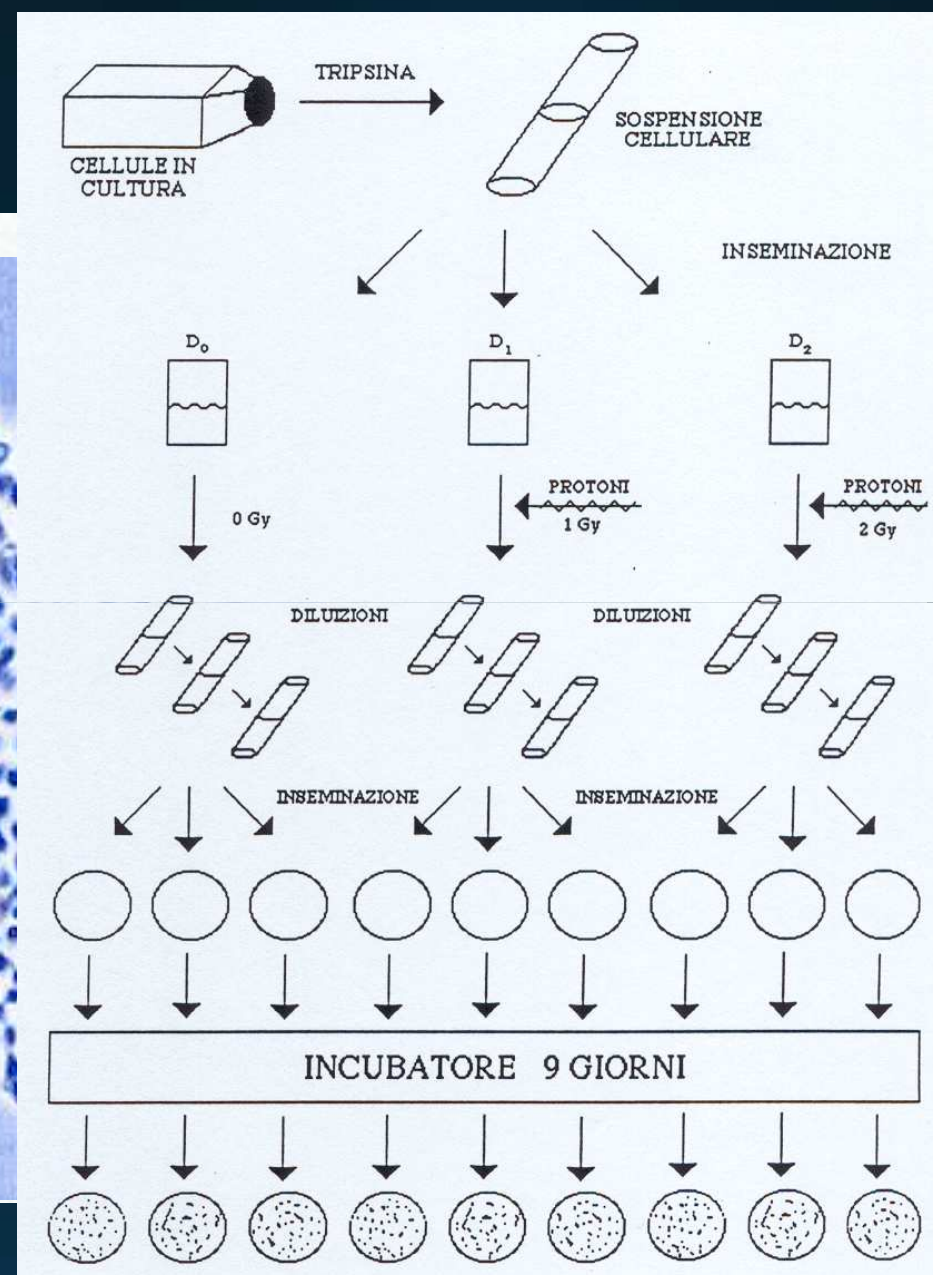
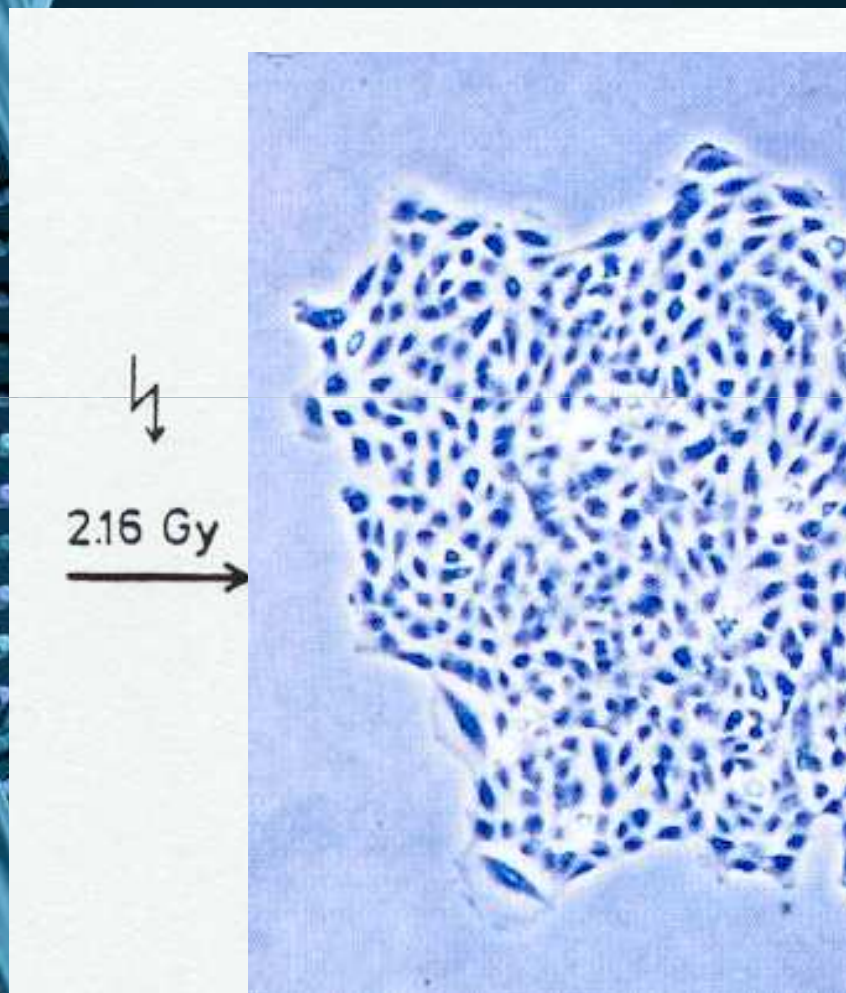
Efficacia biologica relativa

L'efficacia biologica relativa di una data radiazione è data dal rapporto tra la dose assorbita di una radiazione di riferimento D_x (raggi X o γ) e quella D_{particle} di una particolare radiazione sotto esame che è richiesta per avere lo stesso livello di effetto.



Aberrazioni vs. LET





Misura della SV attraverso il clonaggio

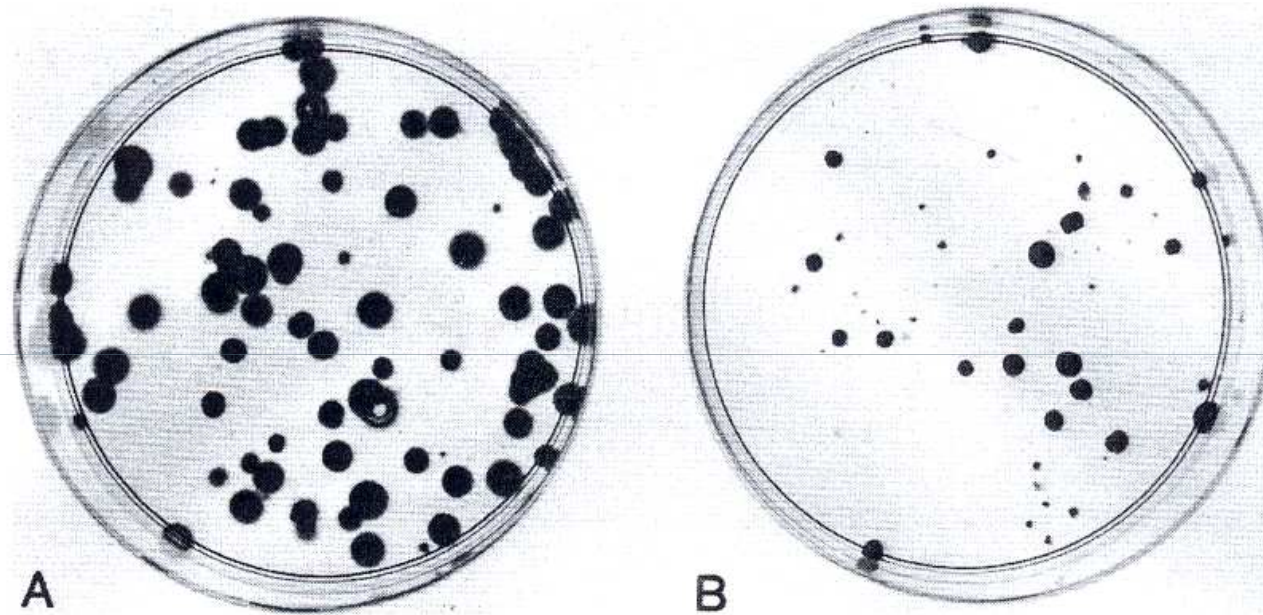
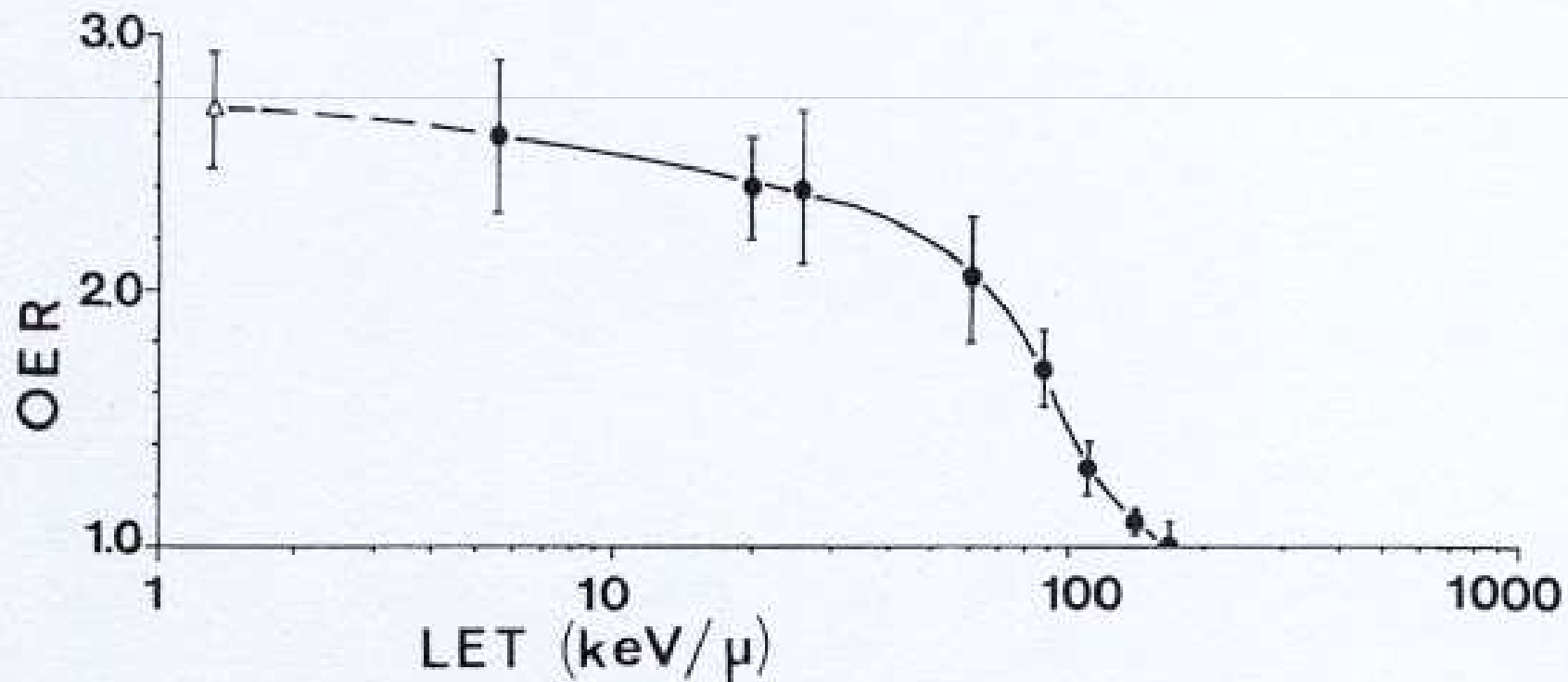


Figure 3.1. Colonies obtained with Chinese hamster cells cultured in vitro. **A:** In this unirradiated control dish 100 cells were seeded and allowed to grow for 7 days before being stained. There are 70 colonies; therefore the plating efficiency is 70/100, or 70%. **B:** Two thousand cells were seeded and then exposed to 800 rad (8 Gy) of x-rays. There are 32 colonies on the dish. Thus:

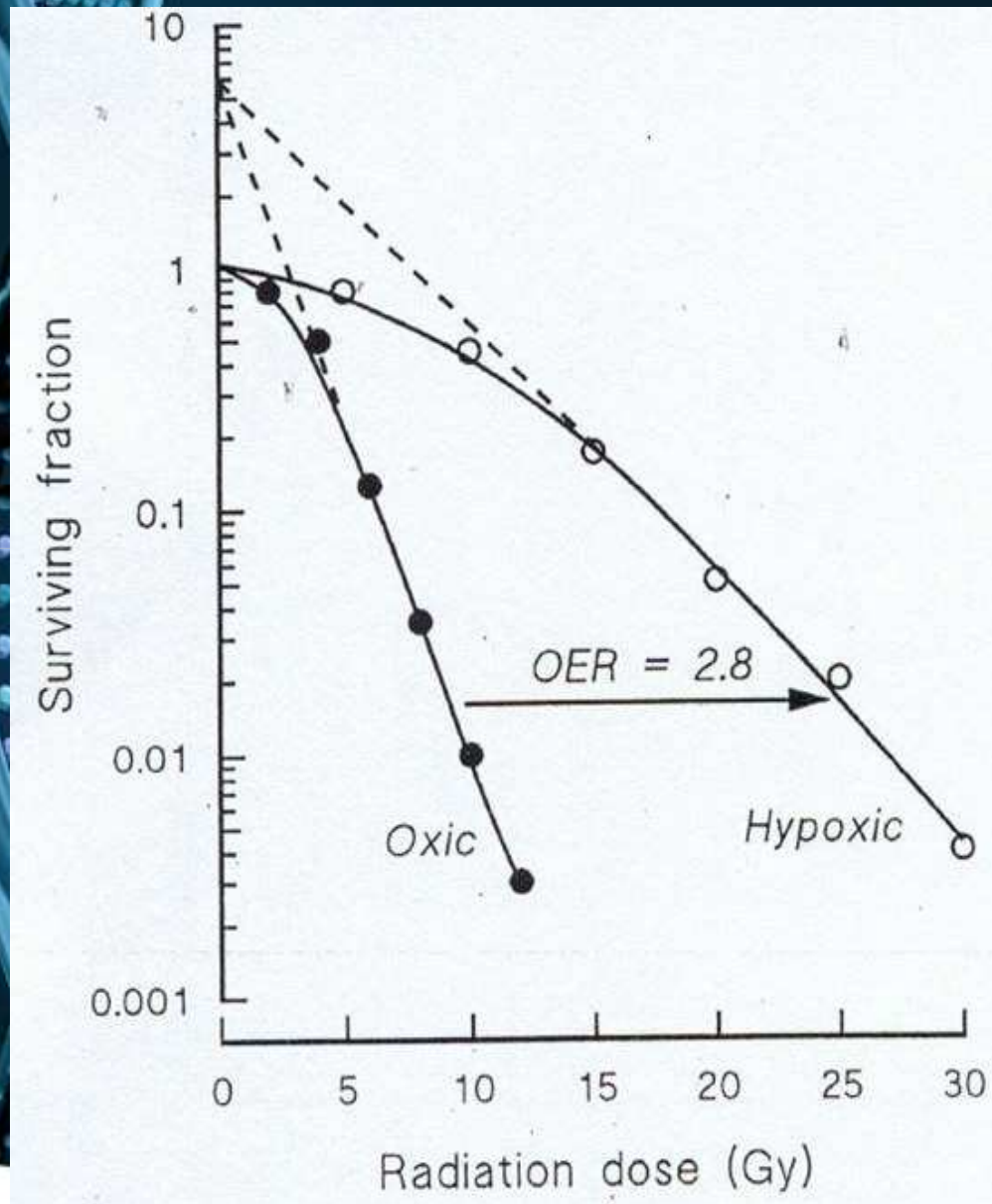
$$\begin{aligned}\text{Surviving fraction} &= \text{Colonies counted} [\text{colonies seeded} \times (\text{PE}/100)] \\ &= 32/2000 \times .7 \\ &= 0.023\end{aligned}$$

Effetto ossigeno vs. LET

Measurements were made with cultured cells of human origin. Closed circles refer to monoenergetic charged particles, the open triangle to 250-kVp x-rays with an assumed track average linear energy transfer of $1.3 \text{ keV}/\mu\text{m}$.



Definizione di OER



Se durante l'irraggiamento, o entro pochi millisecondi dalla sua fine, è presente ossigeno nelle cellule irraggiate, si ha un aumento dell'efficacia della radiazione definito OER (*Oxygen Enhancement Ratio*) e fornito dalla relazione:

$$\text{OER} = (\text{Dose in condizioni ipossiche} / \text{Dose in aria})_{\text{isoeffetto}}$$