

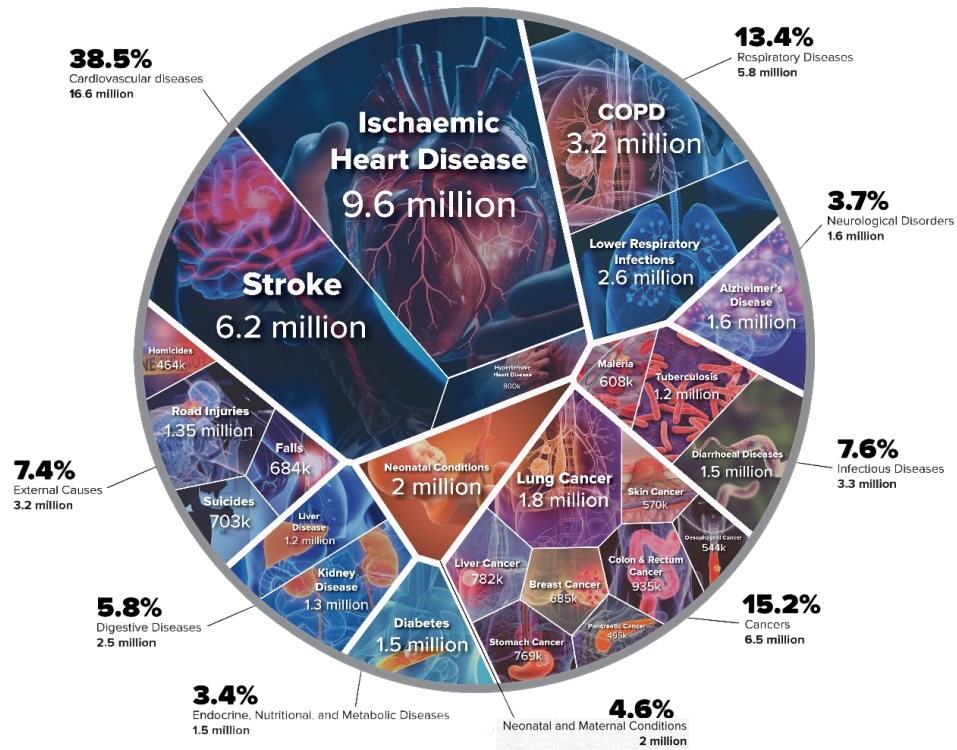


Gli effetti biologici delle radiazioni ionizzanti

G. Ubaldi R. Zarrella

IPPOG-INFN International Particle Therapy Masterclass

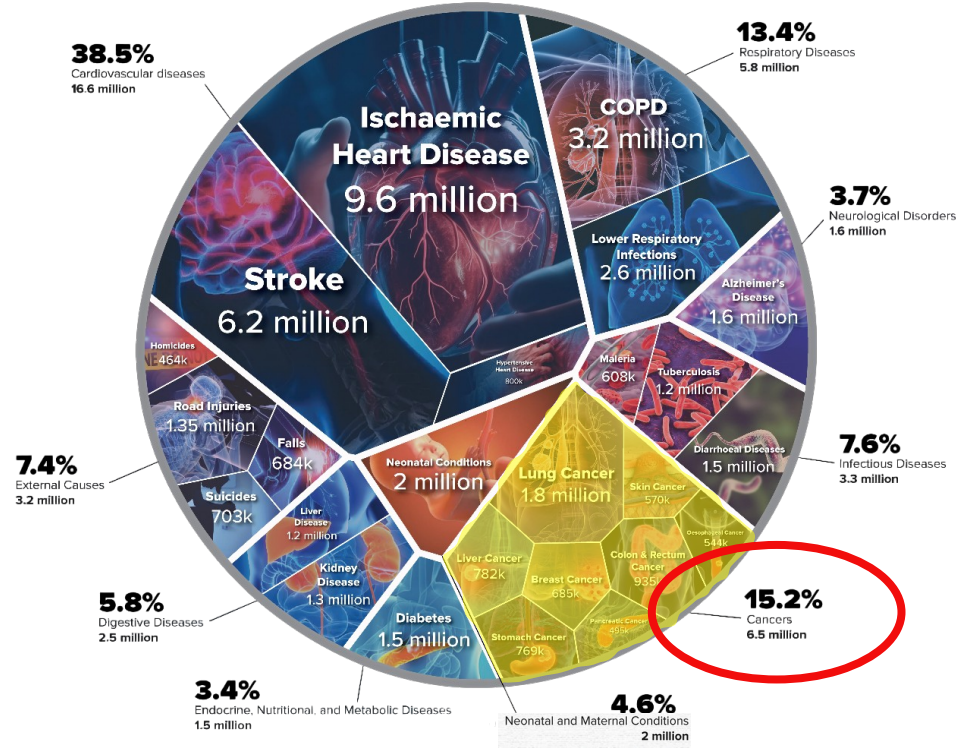
Principali cause di morte



Qualche statistica



Principali cause di morte

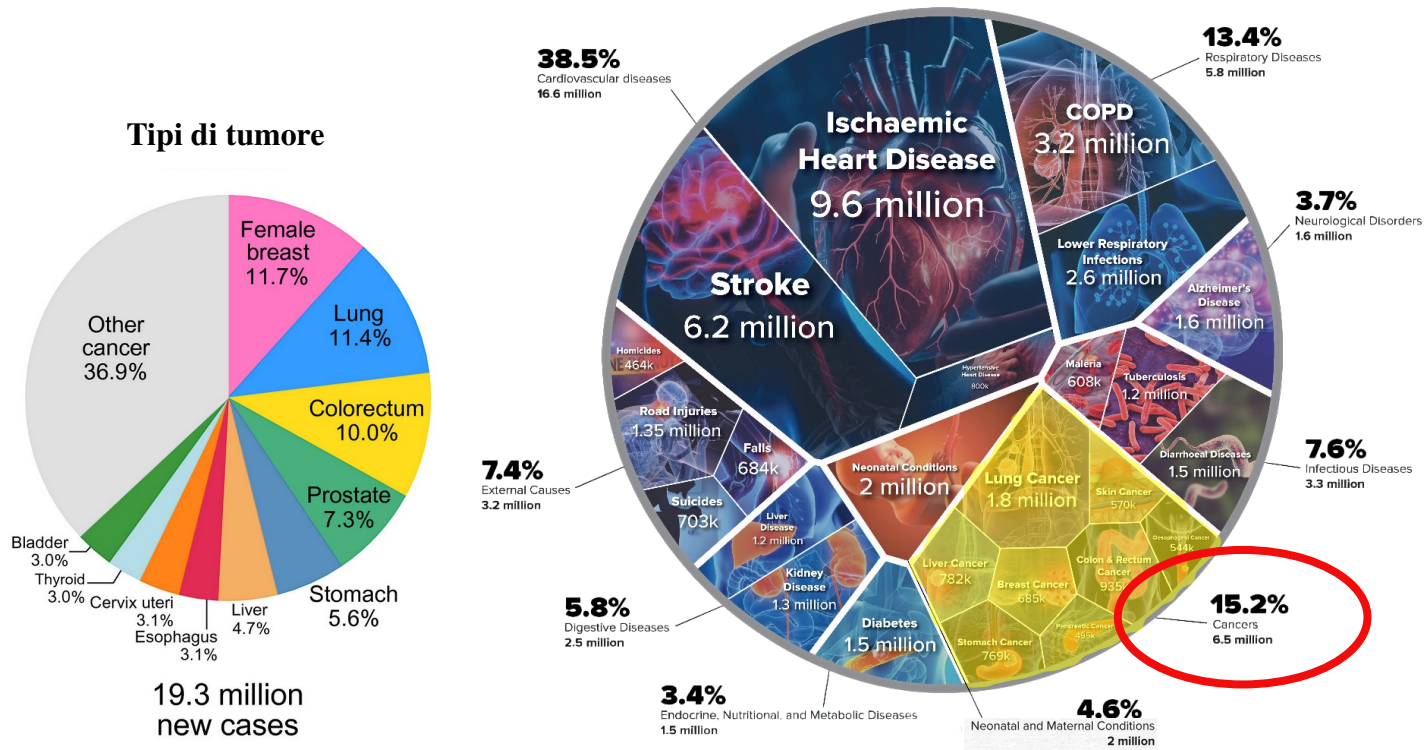


Il **cancro** è una delle principali cause di morte in tutto il mondo

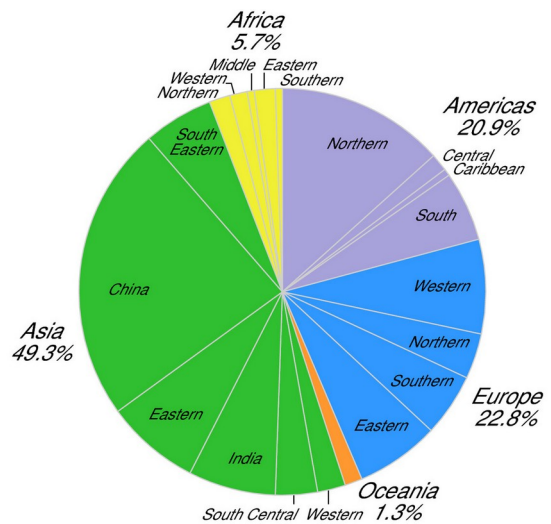
Qualche statistica



Principali cause di morte



Distribuzione geografica tra la popolazione

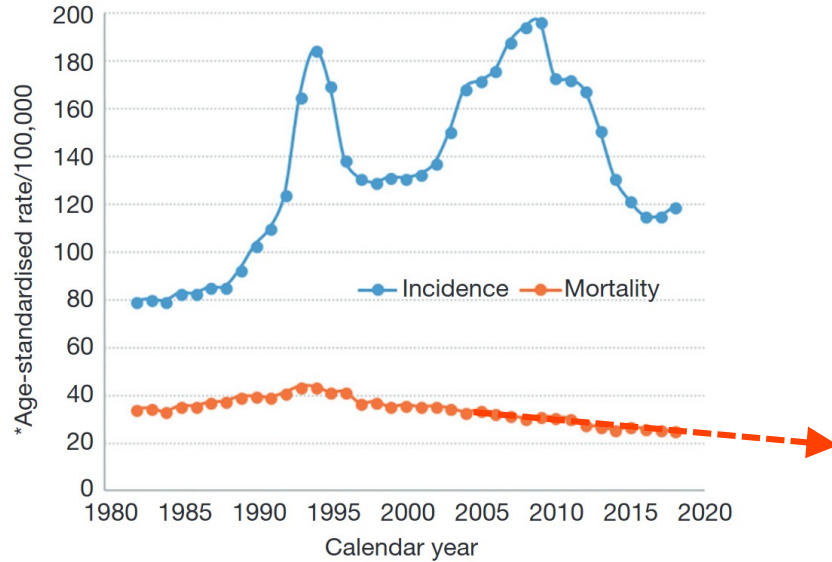


Il **cancro** è una delle principali cause di morte in tutto il mondo

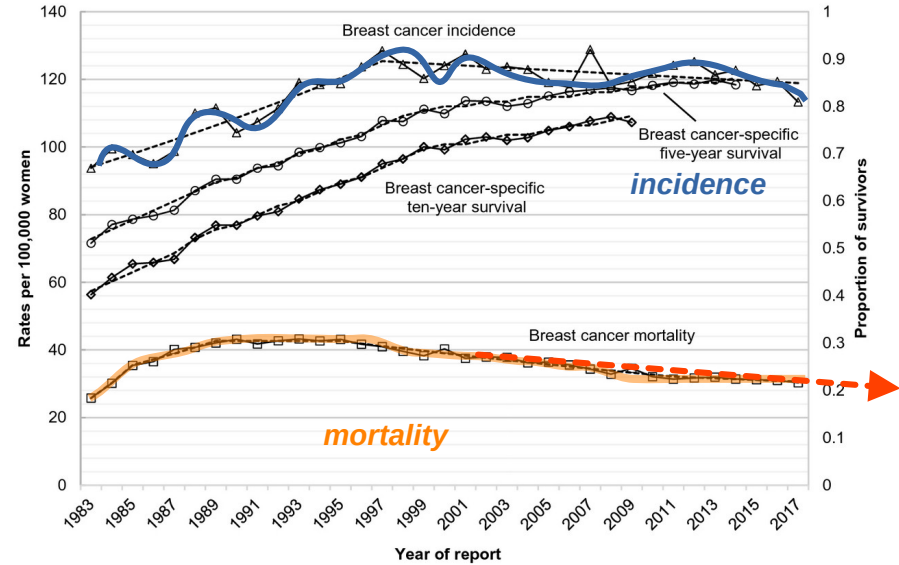
Incidenza dei tumori



Andamento del cancro alla prostata



Andamento del cancro al seno



L'incidenza del cancro è in aumento, ma **la mortalità è in diminuzione**

- Diagnosi precoce più efficace
- Maggiore consapevolezza e prevenzione
- **Progressi nella ricerca sul cancro**

Trattamenti con radiazioni



Il trattamento del cancro include la *chirurgia*, la *chemioterapia*, la *immunoterapia*...
ma la **radioterapia** si distingue:



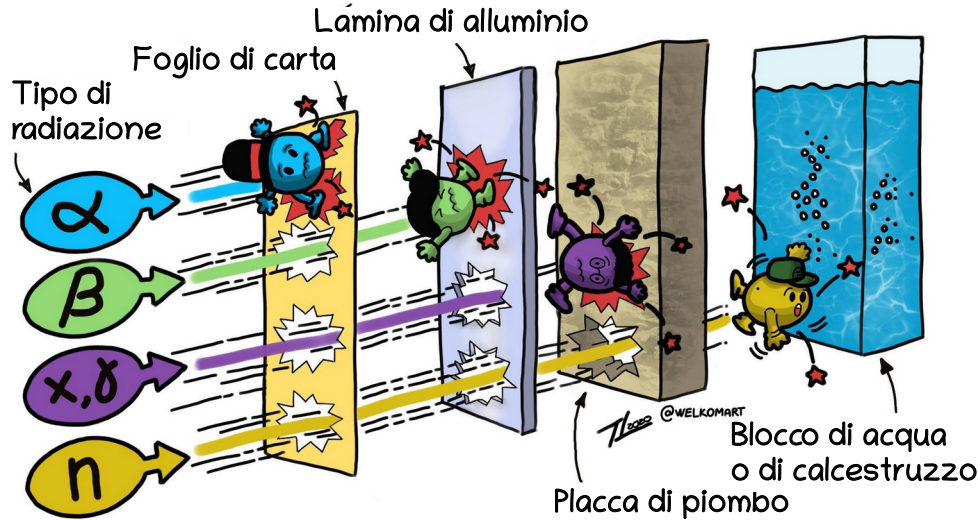
- Trattamento mirato
- Non invasivo
- Efficace se combinato
- Rapido
- Pochi effetti collaterali



Ma...

Cosa significa “trattare” il cancro con le radiazioni?

Le sorgenti della radiazione



- α Radiazione ALFA: nucleo di elio-4
- β Radiazione BETA: elettroni o positroni
- X, γ Radiazione X/GAMMA: radiazione elettromagnetica (fotoni)
- n Radiazione di neutroni: neutroni emessi dal nucleo atomico spontaneamente o durante la fissione nucleare

protoni, ioni di elio, carbonio, ossigeno:
protonterapia e adroterapia

elettroni:
(radio)terapia con elettroni

raggi X o gamma:
radioterapia o terapia con fotoni

neutroni:
terapia per la cattura neutronica del boro (BNCT)

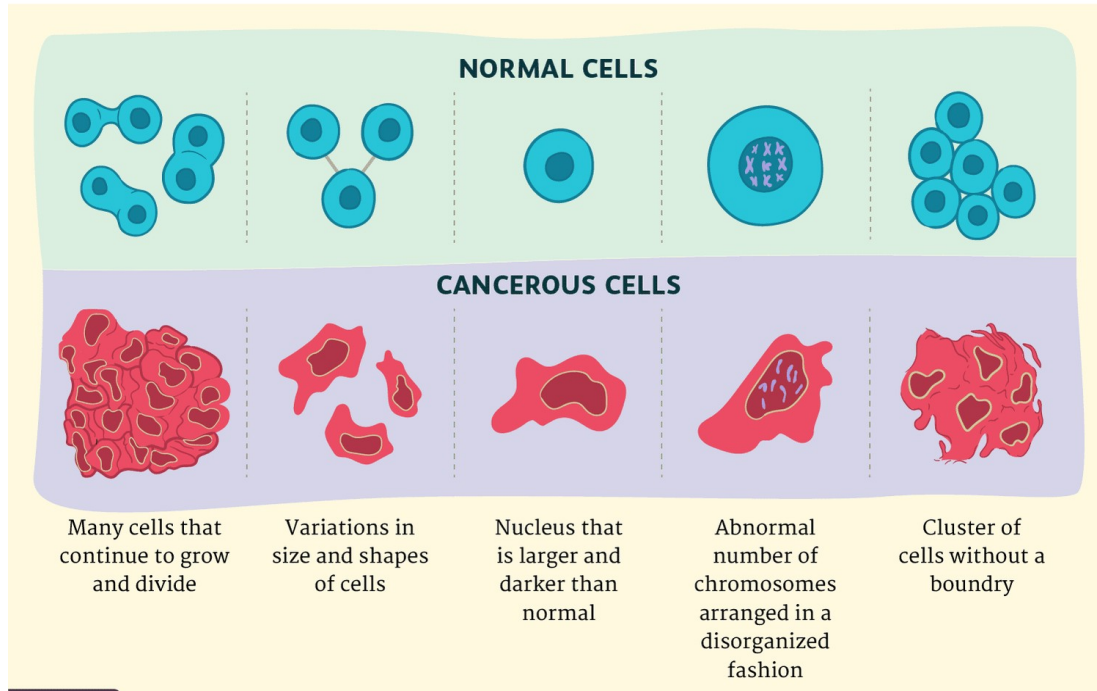
Cos'è il cancro



Mutazioni casuali nelle cellule



Proliferazione incontrollata

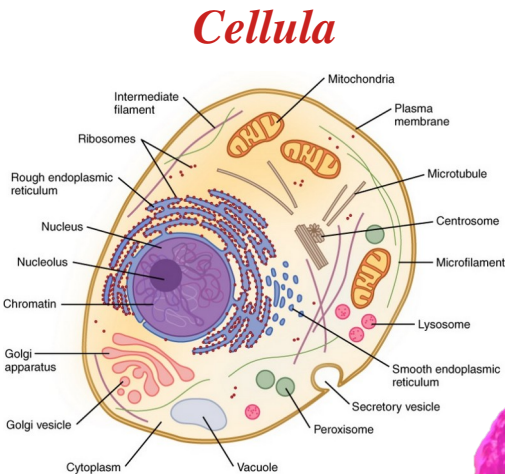


- Trasformazioni influenzate da fattori ambientali, genetici e metabolici
- Possono impiegare **settimane o mesi** per proliferare

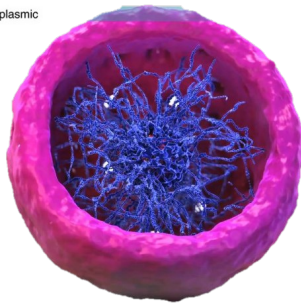
Danni da radiazione



In che modo la radiazione danneggia le cellule? **Ionizzazione** → rottura dei legami molecolari del DNA



Cellula



Nucleo



Cromosoma

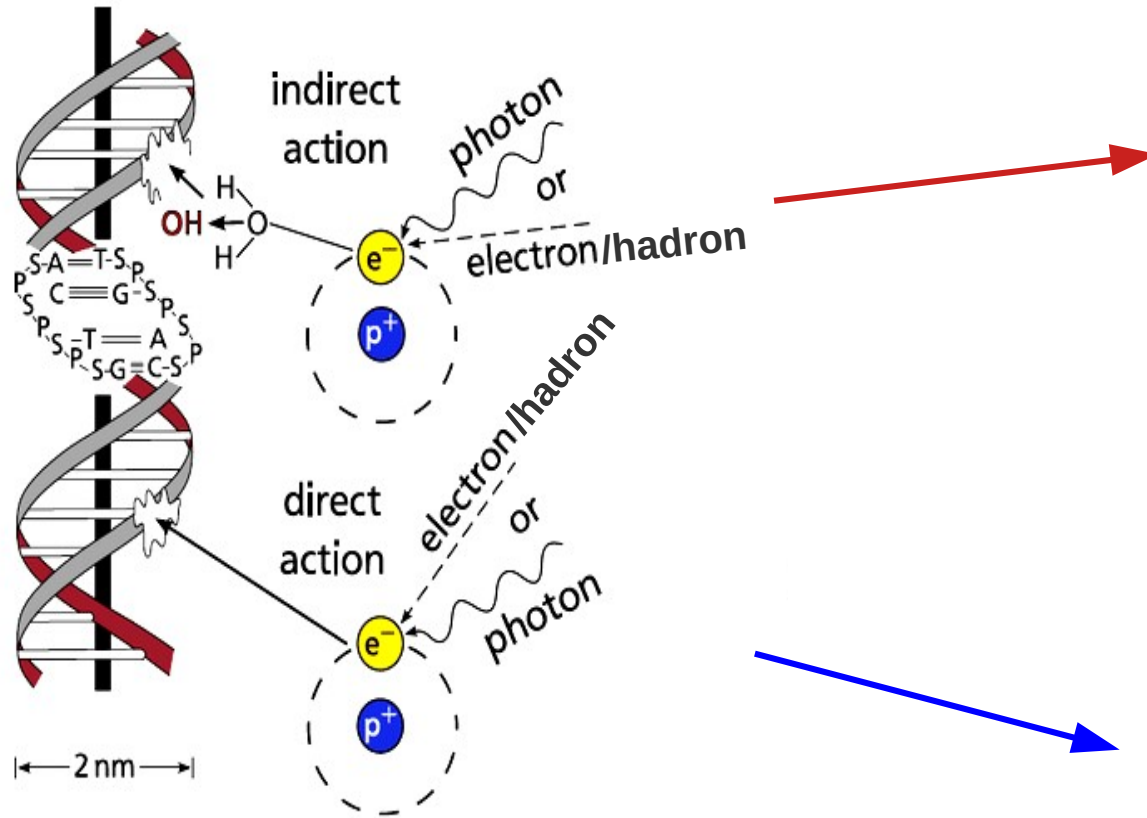


DNA

Molecola complessa, formata da:

- **Nucleotidi:**
 - zucchero (desossiribosio)
 - gruppo fosfato
 - base azotata (A-T C-G)
- **Doppio filamento** con struttura ad elica

Danni del DNA



Indiretti

La radiazione colpisce le
molecole d'acqua



Produzione di radicali
liberi



Danni del DNA

Diretti

Le radiazioni
colpiscono il DNA

Danni diretti al DNA

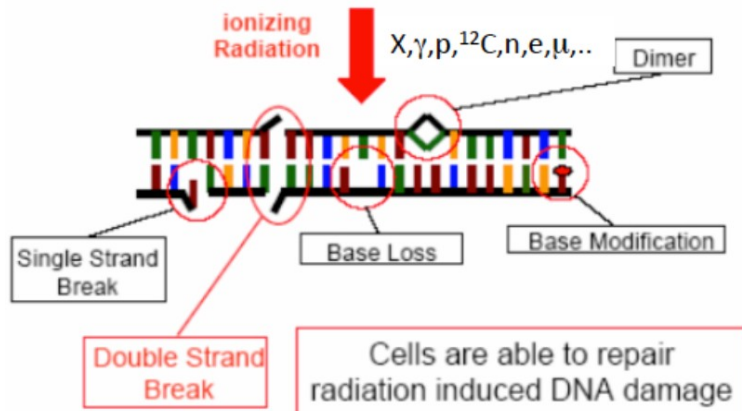


Il DNA si trova nel nucleo
e nei mitocondri



Diversi tipi di danno diretto

**Di solito solo i danni a singolo
filamento (SSB) sono riparabili**



Danni del singolo filamento (SSB)

rottura del singolo filamento



danno a base / zucchero



danni multipli



Danni doppi dei filamenti (DSB)

rottura di entrambi i filamenti



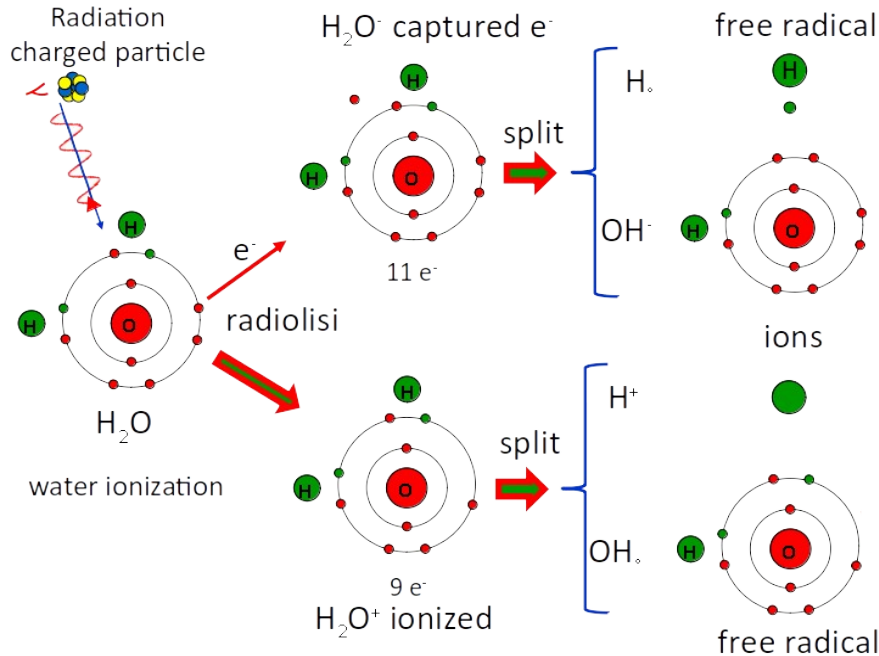
complex DSB



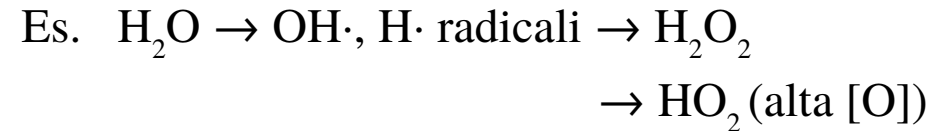
Danni indiretti al DNA



Il DNA è un bersaglio molto piccolo, non lo è il nucleo!



- Ionizzazione di bio-molecole (tra cui H_2O)
- Produzione di radicali liberi → **molto reattivi**
- Reazioni con altre molecole



I radicali liberi sono i principali responsabili per i danni da radiazioni ionizzanti su tessuti biologici

Dose assorbita

Come si misura l'esposizione alle radiazioni? **Dose assorbita**

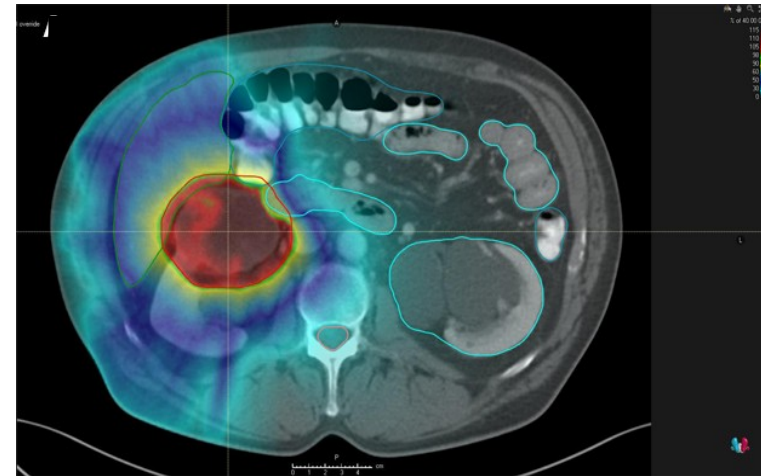
$$D = \frac{dE}{dm} \quad \rightarrow \quad [D] = 1\text{Gy} = \frac{1\text{J}}{1\text{kg}}$$

Energia depositata dalla radiazione ionizzante per unità di massa

La dose non misura il danno, solo l'energia depositata!

La dose di un tipico trattamento ~ 60-70 Gy

distribuzione di dose in un trattamento con RT



Cosa influenza il danno?



Argomento molto complesso, ma principalmente:

- Dose
- Tipo di radiazione (raggi X, elettroni, adroni, ecc.)
- Radiosensibilità dei tessuti
- Concentrazione di ossigeno
- Duplicazione delle cellule dei tessuti
- Differenziazione cellulare (down)
- Ciclo cellulare
- Molti altri...

Dose effettiva

- Misurata in Sievert (Sv)
- Misura i **danni/effetti** da radiazione!

Dose assorbita vs dose effettiva



Dose assorbita

- energia depositata



quantità fisica
[Gy]



Dose effettiva

- energia depositata
- effetti biologici



quantità biofisica
[Sv]

Gli effetti del danno da radiazione

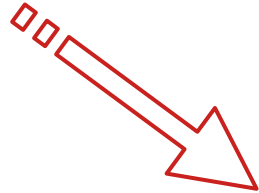


SOMATICI
(*su persona esposta*)

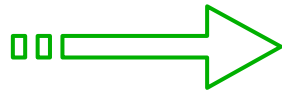


Deterministici
Effect \propto Dose over threshold

- Eritema, avvelenamento da radiazione, cataratta, etc.
- Sopra una soglia molto alta



GENETICI
(*su prole, gonadi*)



Stocastici
Probability of effect \propto Dose

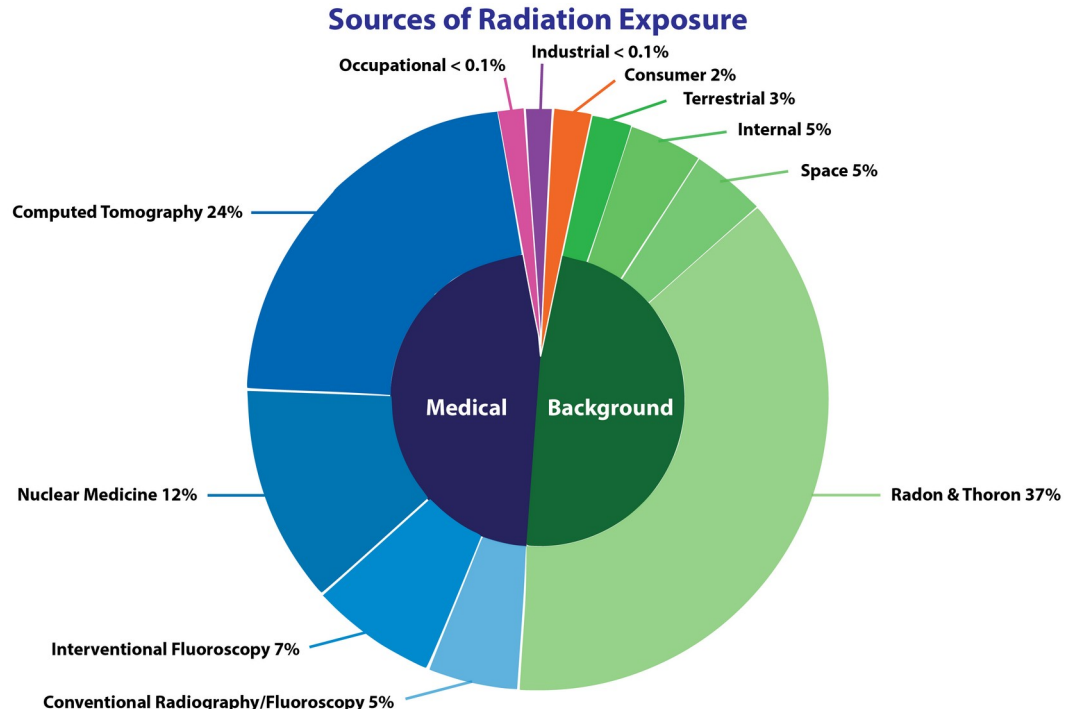
- Mutazioni, tumori, etc.
- Probabilità molto bassa

Gli effetti del danno da radiazione



Ricordate che siamo continuamente esposti alle radiazioni

- Raggi cosmici
- Radioattività naturale (cibo, suolo, ecc...)
- Medicina nucleare e diagnostica
- Etc...



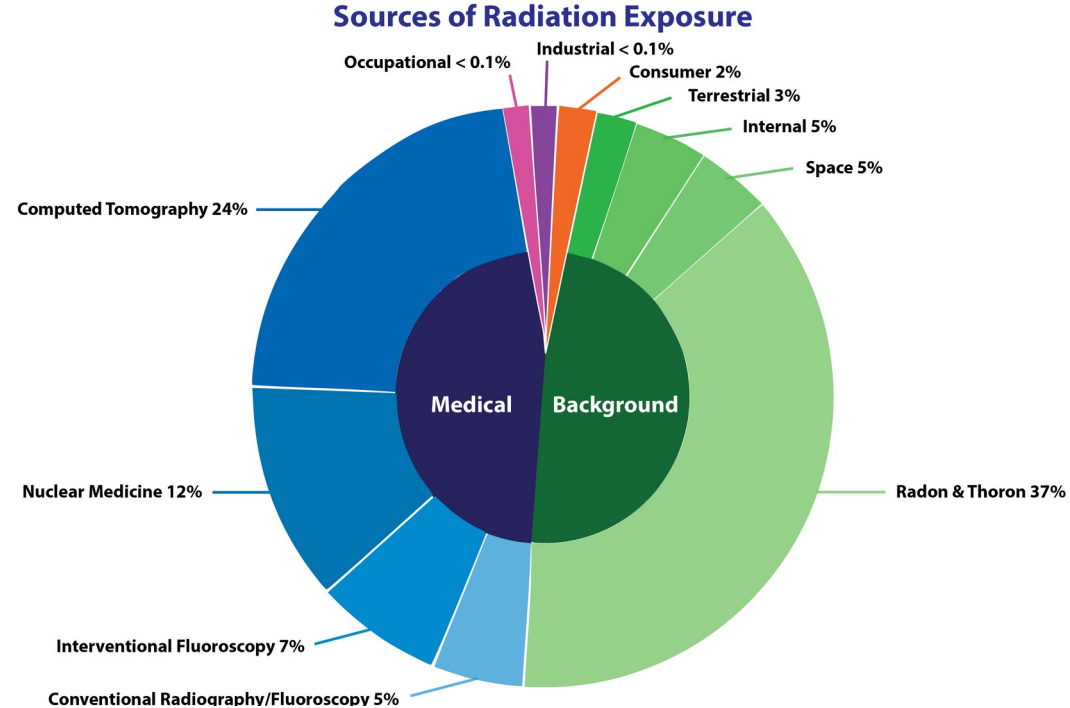
Gli effetti del danno da radiazione



Ricordate che siamo continuamente esposti alle radiazioni

- Raggi cosmici
- Radioattività naturale (cibo, suolo, ecc...)
- Medicina nucleare e diagnostica
- Etc...

Sembra un sacco di roba...
Mi dovrei preoccupare??



Gli effetti del danno da radiazione

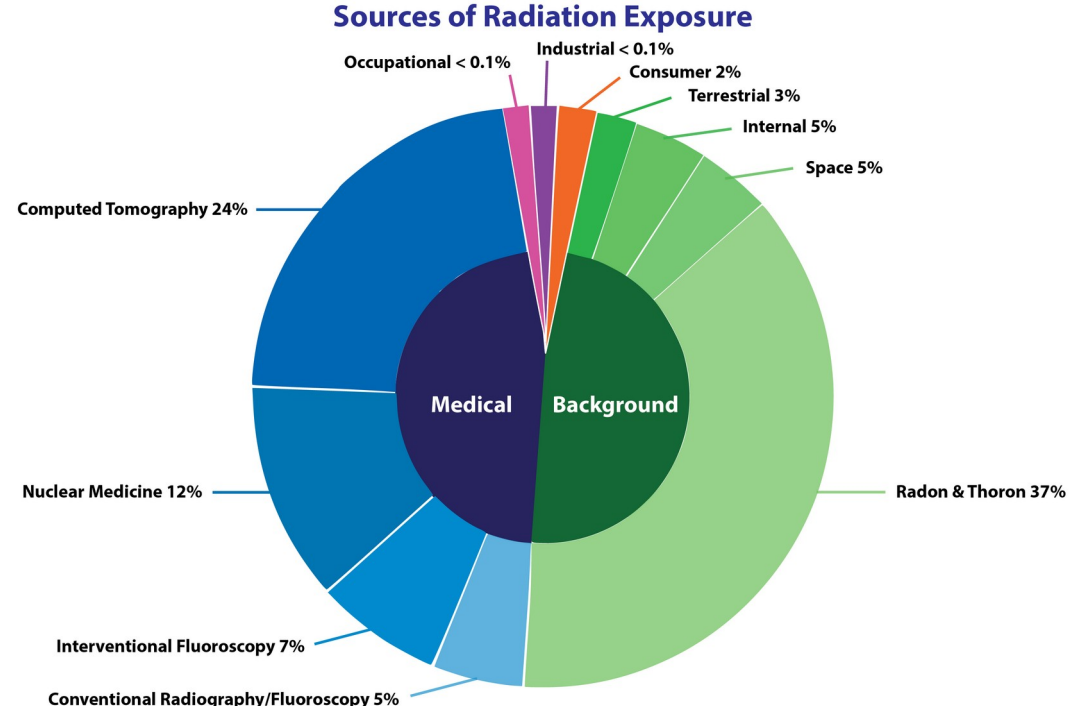


Ricordate che siamo continuamente esposti alle radiazioni

- Raggi cosmici
- Radioattività naturale (cibo, suolo, ecc...)
- Medicina nucleare e diagnostica
- Etc...

Sembra un sacco di roba...
Mi dovrei preoccupare??

NO



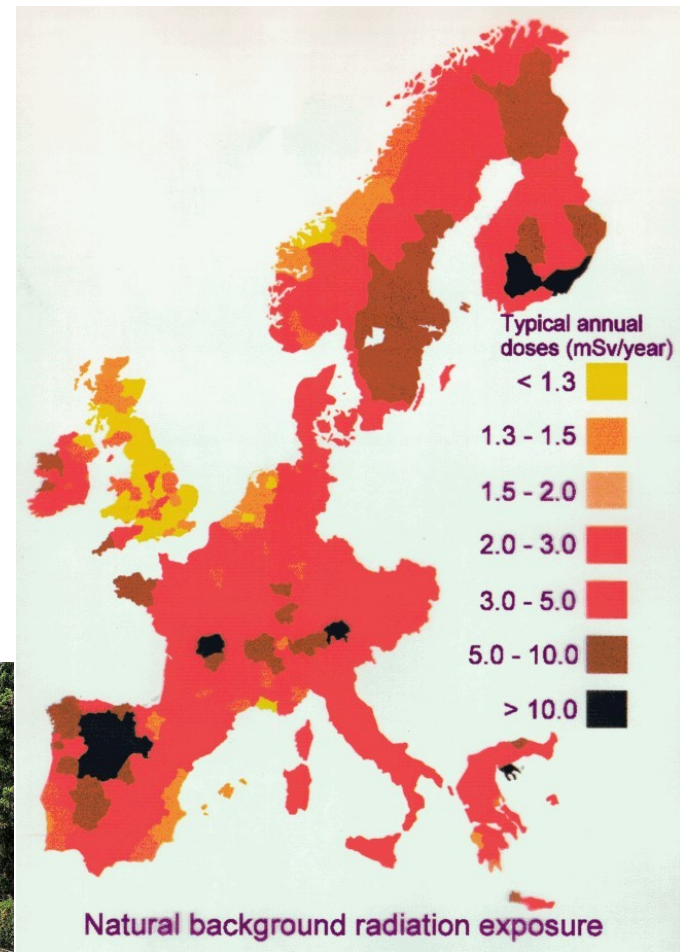
Limiti di esposizione alle radiazioni



È la quantità che fa la differenza!

- L'esposizione alle radiazioni è ben nota e strettamente regolamentata
- I limiti annuali per il pubblico (1 mSv) e per i lavoratori (6-20 mSv) sono altamente al di sotto della soglia comprovata di probabilità di tumore (200 mSv)
- Il background naturale non è lo stesso ovunque!

Ma che significano questi numeri?



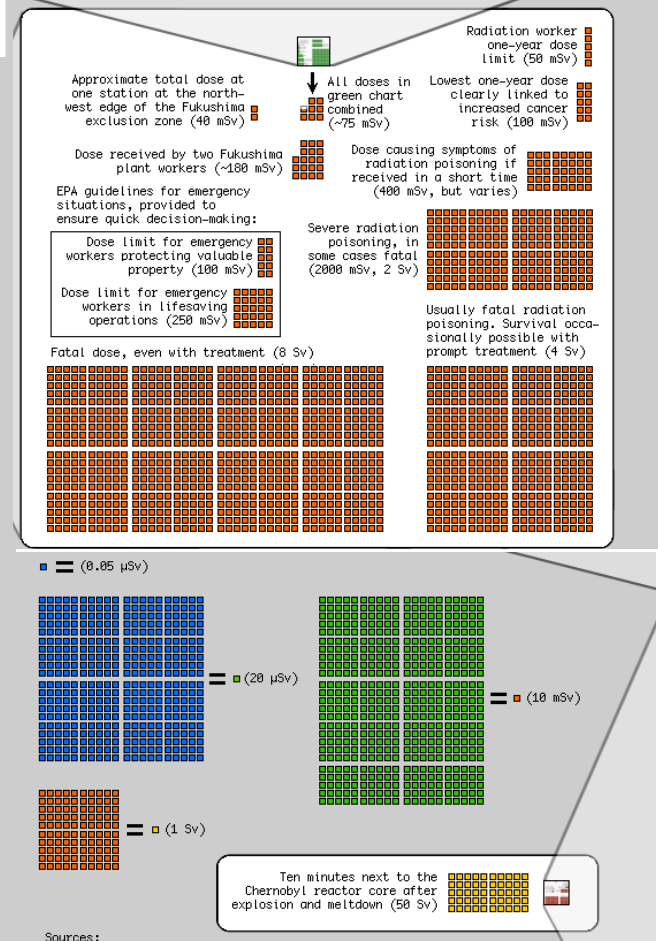
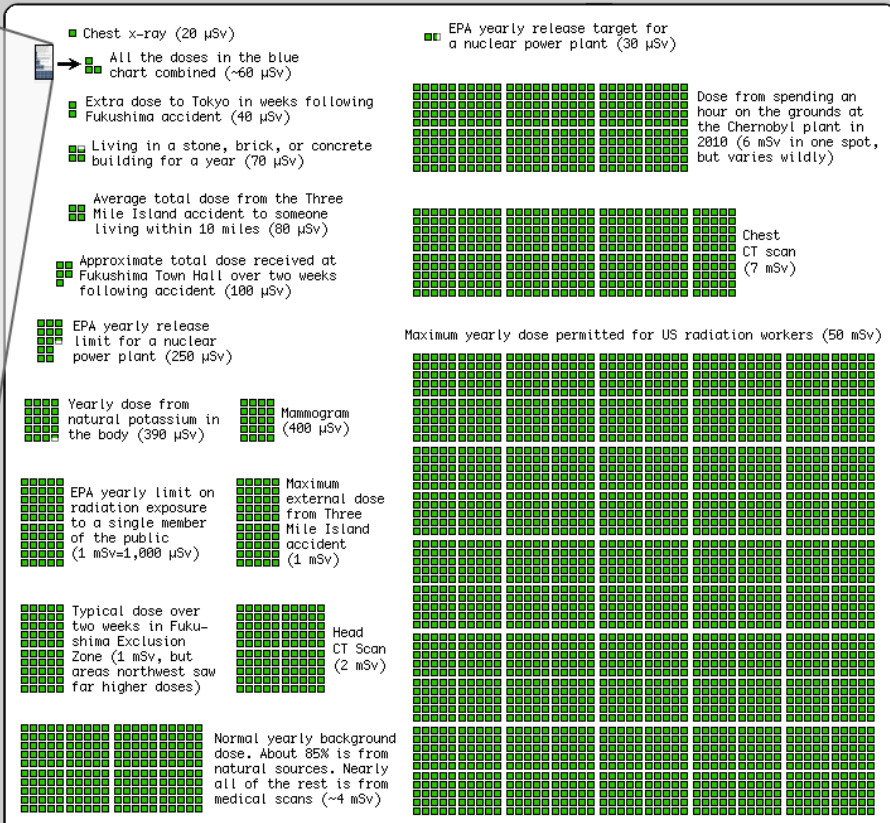
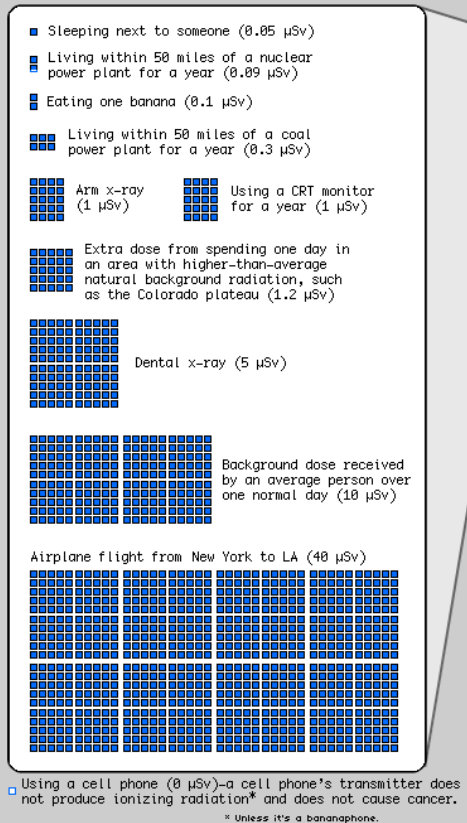
Alcuni esempi



Radiation Dose Chart

Source: <https://xkcd.com/radiation/>

This is a chart of the ionizing radiation dose a person can absorb from various sources. The unit for absorbed dose is "sievert" (Sv), and measures the effect a dose of radiation will have on the cells of the body. One sievert (all at once) will make you sick, and too many more will kill you, but we safely absorb small amounts of natural radiation daily. Note: The same number of sieverts absorbed in a shorter time will generally cause more damage, but your cumulative long-term dose plays a big role in things like cancer risk.



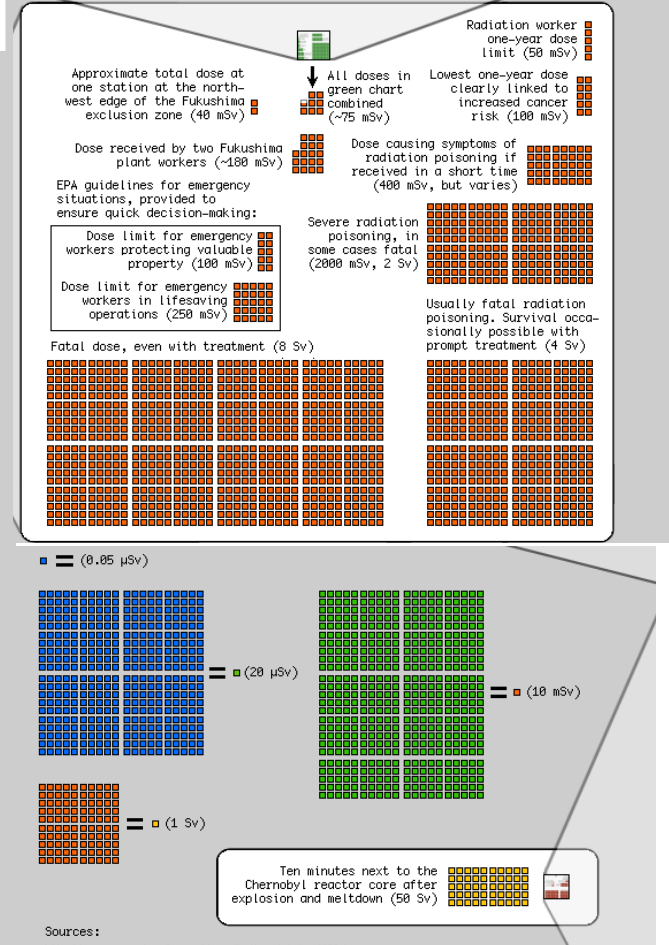
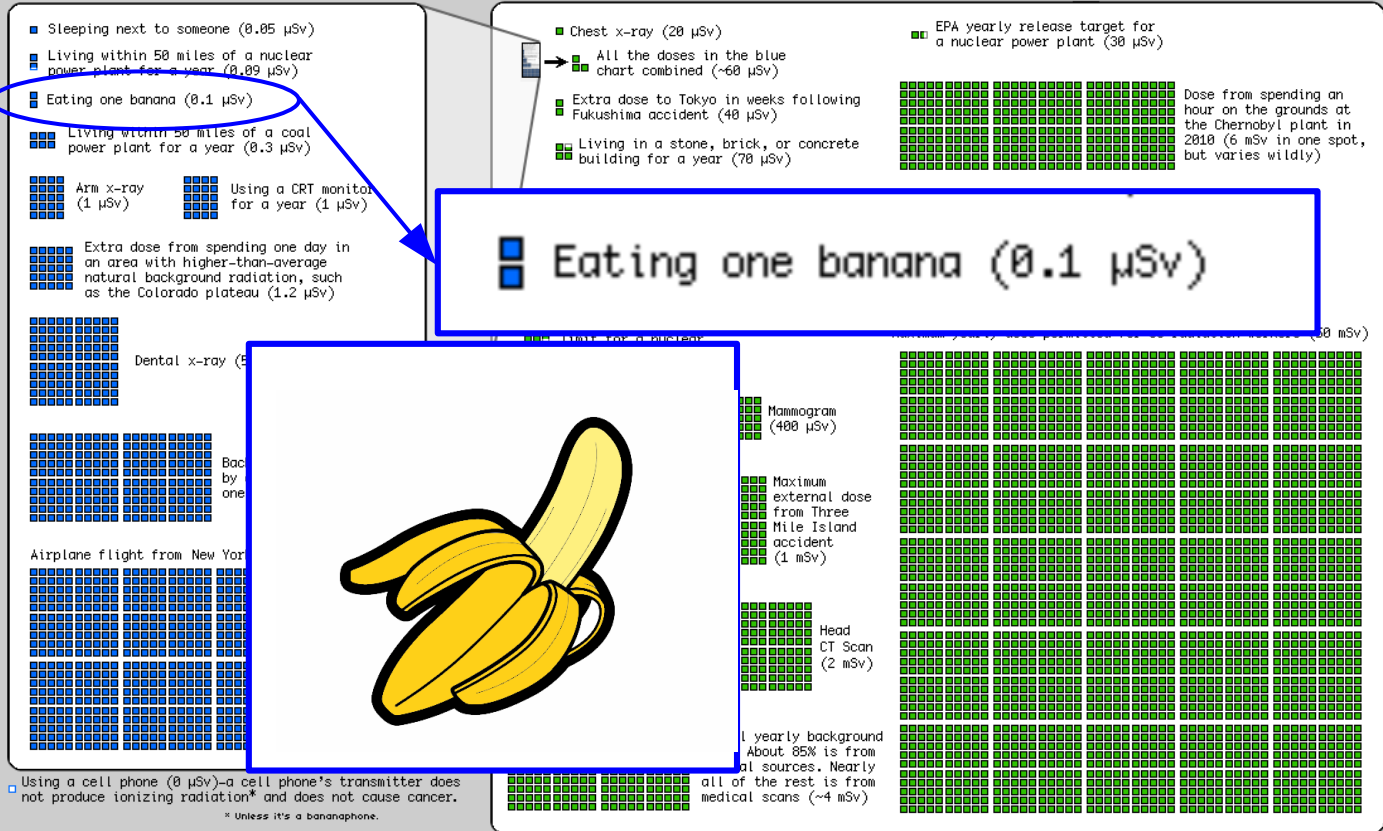
Alcuni esempi



Radiation Dose Chart

Source: <https://xkcd.com/radiation/>

This is a chart of the ionizing radiation dose a person can absorb from various sources. The unit for absorbed dose is "sievert" (Sv), and measures the effect a dose of radiation will have on the cells of the body. One sievert (all at once) will make you sick, and too many more will kill you, but we safely absorb small amounts of natural radiation daily. Note: The same number of sieverts absorbed in a shorter time will generally cause more damage, but your cumulative long-term dose plays a big role in things like cancer risk.



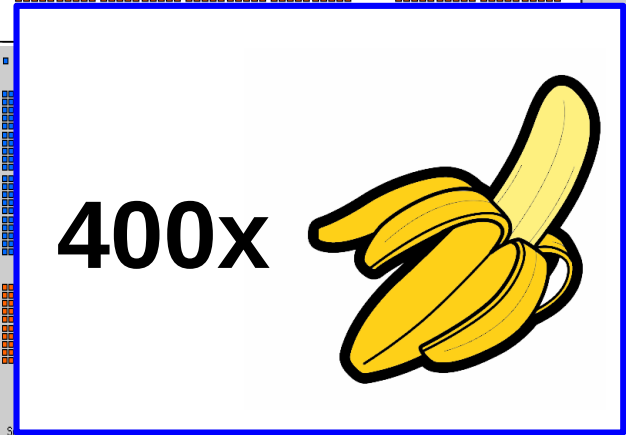
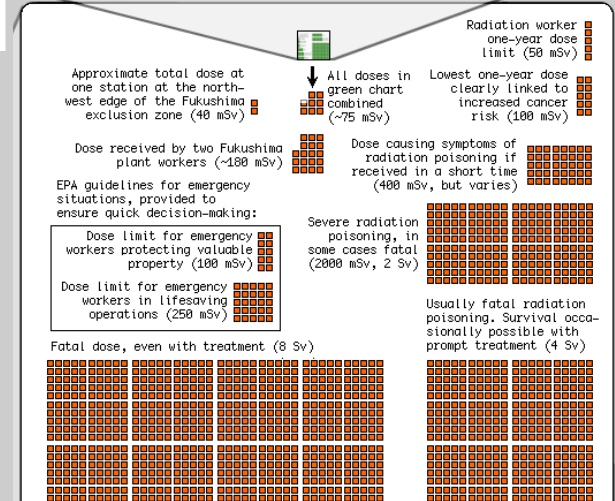
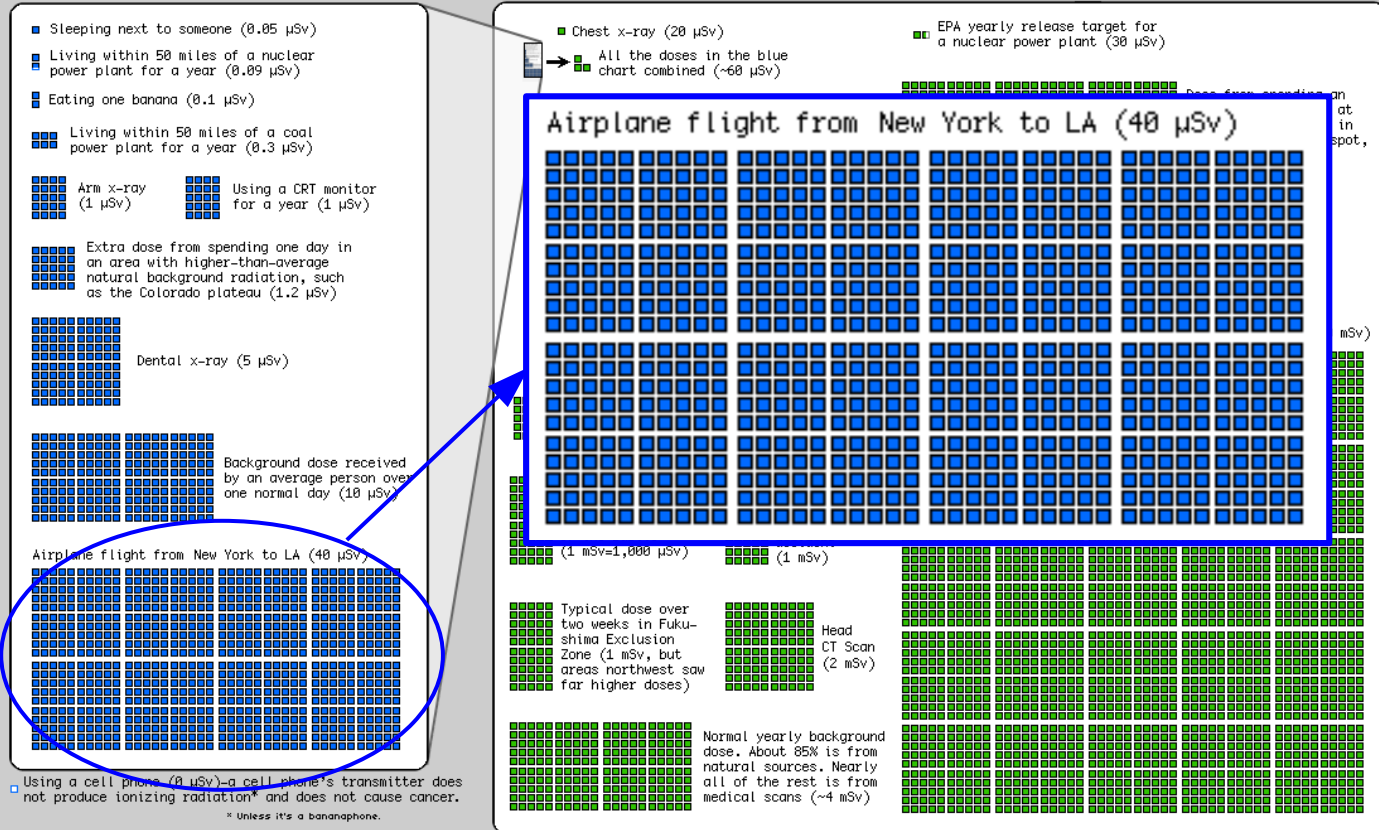
Alcuni esempi



Radiation Dose Chart

Source: <https://xkcd.com/radiation/>

This is a chart of the ionizing radiation dose a person can absorb from various sources. The unit for absorbed dose is "sievert" (Sv), and measures the effect a dose of radiation will have on the cells of the body. One sievert (all at once) will make you sick, and too many more will kill you, but we safely absorb small amounts of natural radiation daily. Note: The same number of sieverts absorbed in a shorter time will generally cause more damage, but your cumulative long-term dose plays a big role in things like cancer risk.



Alcuni esempi



Radiation Dose Chart

Source: <https://xkcd.com/radiation/>

This is a chart of the ionizing radiation dose a person can absorb from various sources. The unit for absorbed dose is "sievert" (Sv), and measures the effect a dose of radiation will have on the cells of the body. One sievert (all at once) will make you sick, and too many more will kill you, but we safely absorb small amounts of natural radiation daily. Note: The same number of sieverts absorbed in a shorter time will generally cause more damage, but your cumulative long-term dose plays a big role in things like cancer risk.

- Sleeping next to someone (0.05 μ Sv)
- Living within 50 miles of a nuclear power plant for a year (0.09 μ Sv)
- Eating one banana (0.1 μ Sv)

■ Living within 50 miles of a coal power plant for a year (0.3 μ Sv)

■ Arm x-ray (1 μ Sv) ■ Using a CRT monitor for a year (1 μ Sv)

■ Extra dose from spending one day in an area with higher-than-average natural background radiation, such as the Colorado plateau (1.2 μ Sv)

■ Dental x-ray (5 μ Sv)

■ Back by one

■ Airplane flight from New York

■ Using a cell phone (0 μ Sv)—a cell phone's transmitter does not produce ionizing radiation* and does not cause cancer.
* Unless it's a bananaphone.

- Chest x-ray (20 μ Sv)
- All the doses in the blue chart combined (~60 μ Sv)
- Extra dose to Tokyo in weeks following Fukushima accident (40 μ Sv)
- Living in a stone, brick, or concrete

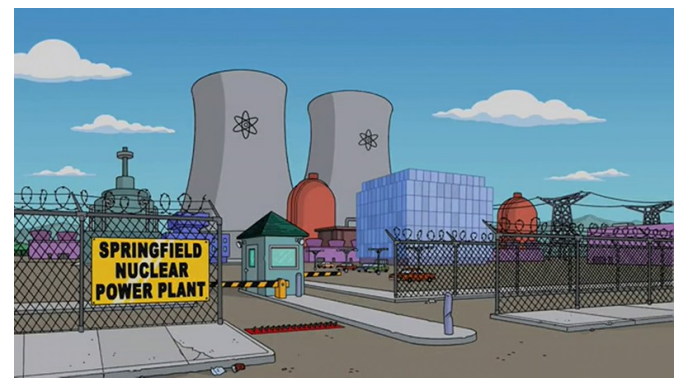
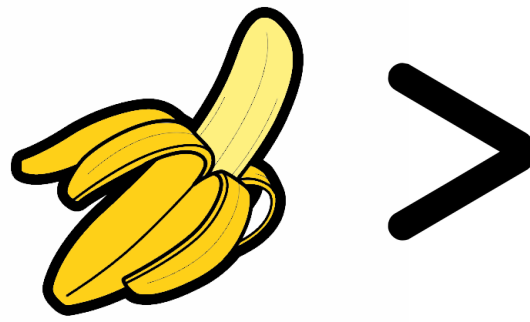
■ EPA yearly release target for a nuclear power plant (30 μ Sv)

■ Dose from spending an hour on the grounds at the Chernobyl plant in 2010 (6 mSv in one spot)

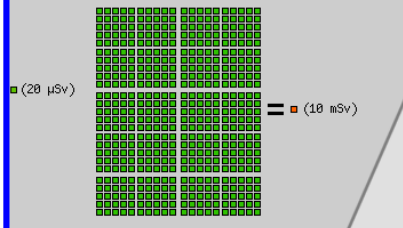
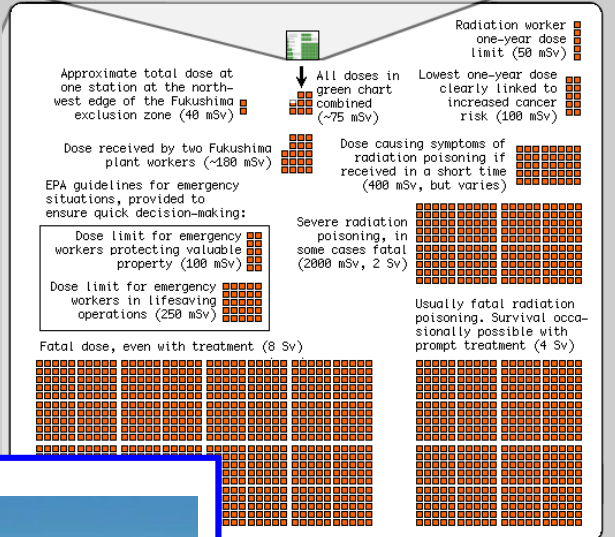
■ Living within 50 miles of a nuclear power plant for a year (0.09 μ Sv)

■ EPA yearly release limit for a nuclear power plant (100 μ Sv)

■ Maximum yearly dose permitted for US radiation workers (50 mSv)



■ all of the rest is from medical scans (~4 mSv)



■ Ten minutes next to the Chernobyl reactor core after explosion and meltdown (50 Sv)

Sources:

Alcuni esempi



Radiation Dose Chart

Source: <https://xkcd.com/radiation/>

This is a chart of the ionizing radiation dose a person can absorb from various sources. The unit for absorbed dose is "sievert" (Sv), and measures the effect a dose of radiation will have on the cells of the body. One sievert (all at once) will make you sick, and too many more will kill you, but we safely absorb small amounts of natural radiation daily. Note: The same number of sieverts absorbed in a shorter time will generally cause more damage, but your cumulative long-term dose plays a big role in things like cancer risk.

- Sleeping next to someone (0.05 μ Sv)
- Living within 50 miles of a nuclear power plant for a year (0.09 μ Sv)
- Eating one banana (0.1 μ Sv)
- Living within 50 miles of a coal power plant for a year (0.3 μ Sv)

- Arm x-ray (1 μ Sv)
- Using a CRT monitor for a year (1 μ Sv)
- Extra dose from spending one day in an area with higher-than-average natural background radiation, such as the Colorado plateau (1.2 μ Sv)

- Dental x-ray (5 μ Sv)

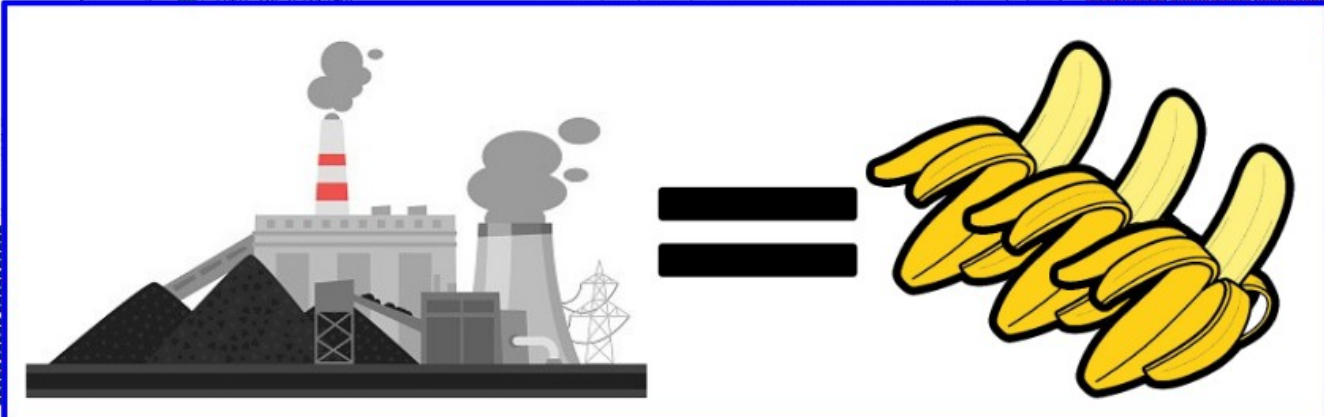
- Background dose by an average person one normal day (1 μ Sv)

- Airplane flight from New York to LA (40 μ Sv)

■ Using a cell phone (0 μ Sv)—a cell phone's transmitter does not produce ionizing radiation* and does not cause cancer.
* unless it's a banana phone.

- Chest x-ray (20 μ Sv)
- All the doses in the blue chart combined (~60 μ Sv)
- Extra dose to Tokyo in weeks following Fukushima accident (40 μ Sv)
- Living in a stone, brick, or concrete building for a year (20 μ Sv)
- Average Mile (1 μ Sv)
- Approx. Fukushima following (100 μ Sv)
- EPA yearly release limit for a nuclear power plant (30 μ Sv)
- Dose from spending an hour on the grounds at the Chernobyl plant in 2010 (6 mSv in one spot, but varies wildly)
- EPA guidelines for emergency situations, provided to ensure quick decision-making:
 - Dose limit for emergency workers protecting valuable property (100 mSv)
 - Dose limit for emergency workers in lifesaving operations (250 mSv)
- Total dose, even with treatment (0 Sv)
- EPA yearly release limit for a nuclear power plant (30 μ Sv)
- Maximum yearly dose permitted for US radiation workers (50 mSv)

Living within 50 miles of a coal power plant for a year (0.3 μ Sv)



- all of the rest is from medical scans (~4 mSv)

Approximate total dose at one station at the northwest edge of the Fukushima exclusion zone (40 mSv)

All doses in green chart combined (~75 mSv)

Radiation worker one-year dose limit (50 mSv)

Lowest one-year dose clearly linked to increased cancer risk (100 mSv)

Dose received by two Fukushima plant workers (~100 mSv)

Dose causing symptoms of radiation poisoning if received in a short time (400 mSv, but varies)

EPA guidelines for emergency situations, provided to ensure quick decision-making:

- Dose limit for emergency workers protecting valuable property (100 mSv)
- Dose limit for emergency workers in lifesaving operations (250 mSv)

Severe radiation poisoning, in some cases fatal (2000 mSv, 2 Sv)

Usually fatal radiation poisoning. Survival occasionally possible with prompt treatment (4 Sv)

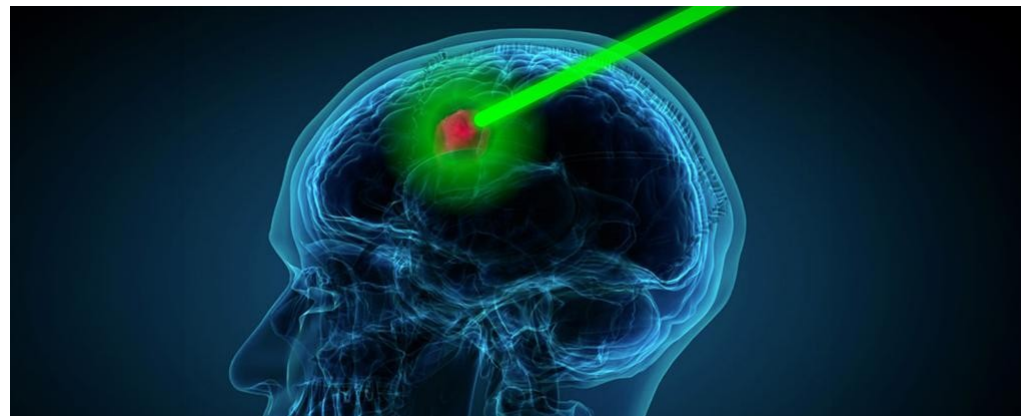
Minutes next to the reactor core after explosion and meltdown (50 Sv)

Sources:

Alcuni esempi



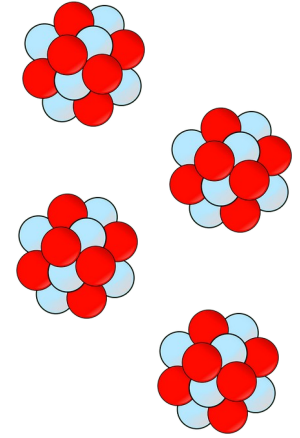
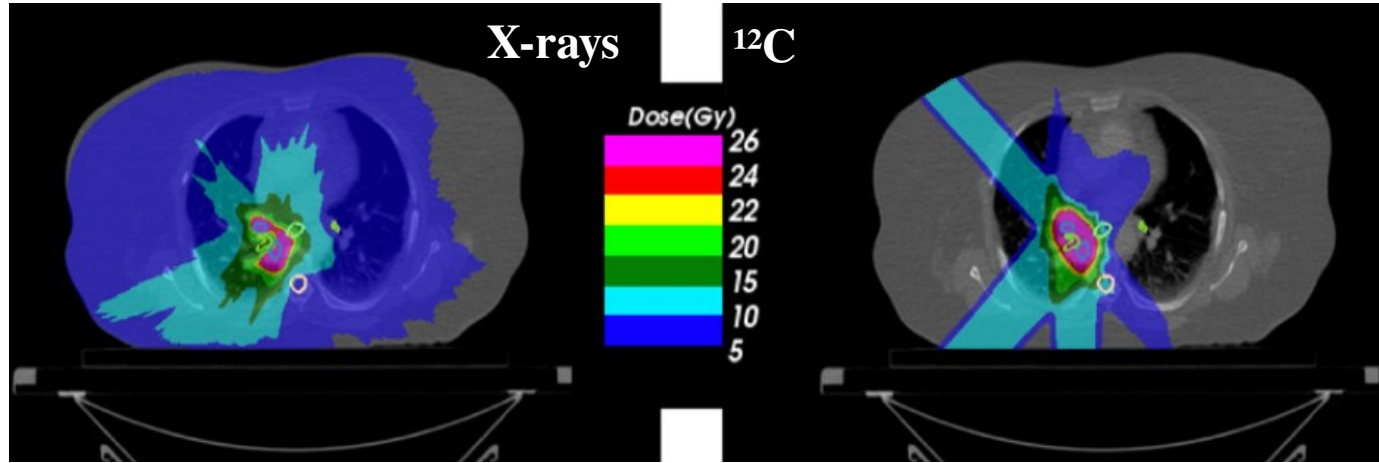
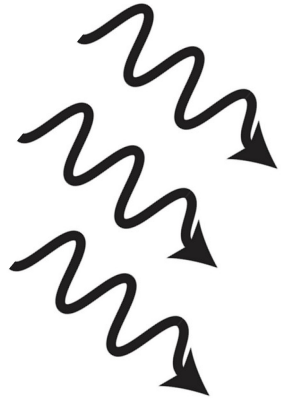
La dose di un tipico trattamento di adroterapia è di circa ~ **60-70 Gy**



MANY!



Radioterapia vs Adroterapia



- Più dose ai tessuti sani
- Meno dose mirata
- Dominano i danni indiretti (radicali liberi)
- Più dipendente dalla presenza o meno di O
- Più facile da realizzare

- Meno dose ai tessuti sani
- Più mirata (meglio per OAR)
- Dominano i danni diretti (ai filamenti di DNA)
- Meno dipendente dalla presenza di O
- Più difficile (e costoso) da realizzare

Da questa presentazione, avete capito
quali sono gli **effetti delle radiazioni** ionizzanti sulle cellule...
e come sfruttare questi processi per **trattamenti di radioterapia**

e, tra le righe,
come le *radiazioni* non siano una minaccia (ma addirittura una **cura!**),
come il *cancro* non sia un argomento intoccabile ma una **sfida**
che possiamo affrontare.

Grazie agli sforzi della **ricerca** e ai progressi della **scienza**,
possiamo continuare a compiere passi avanti!



Grazie per l'attenzione!

Ma ora mi sorge un dubbio...



**Sapendo che a Hiroshima
hanno ricevuto una dose di circa 6 Gy**

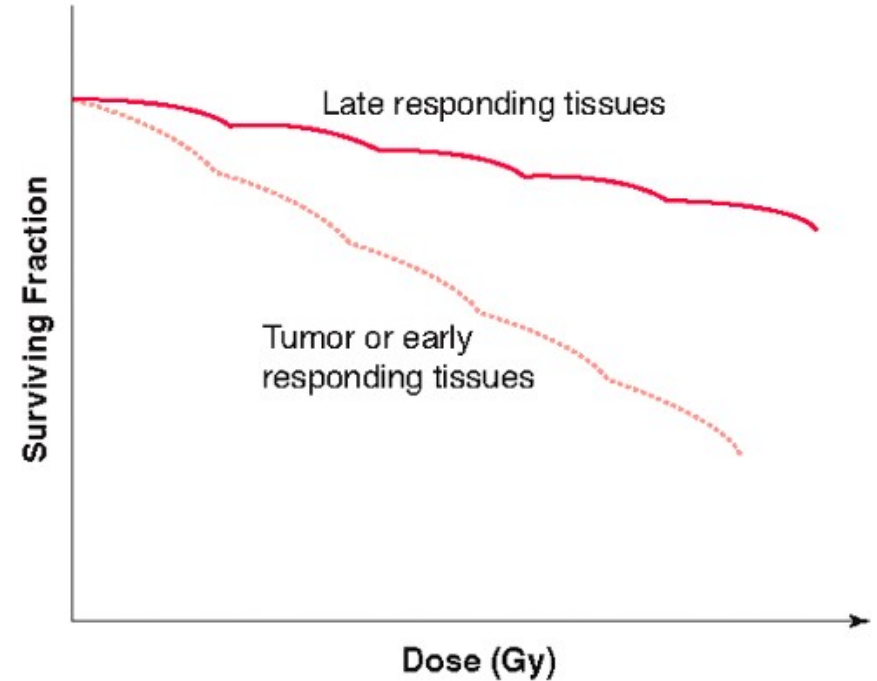
**perché si chiedono 60-70 Gy
in un tradizionale piano di trattamento
di radiote**

Dose frazionata e localizzata



La dose totale è frazionata e localizzata!!

- **Non viene colpito tutto il corpo del paziente**
- Il tessuto sano recupera meglio il danno da radiazioni
- Le cellule tumorali sono meno efficienti nel riparare il danno
- Il tessuto tumorale si arricchisce di ossigeno abbassando la sua radioresistenza
- **Fornire tutta la dose assieme potrebbe essere pericoloso**



Ottimizziamo il trattamento!

Radioterapia vs Adroterapia



l'adroterapia funziona!

ma non è il nostro unico strumento...

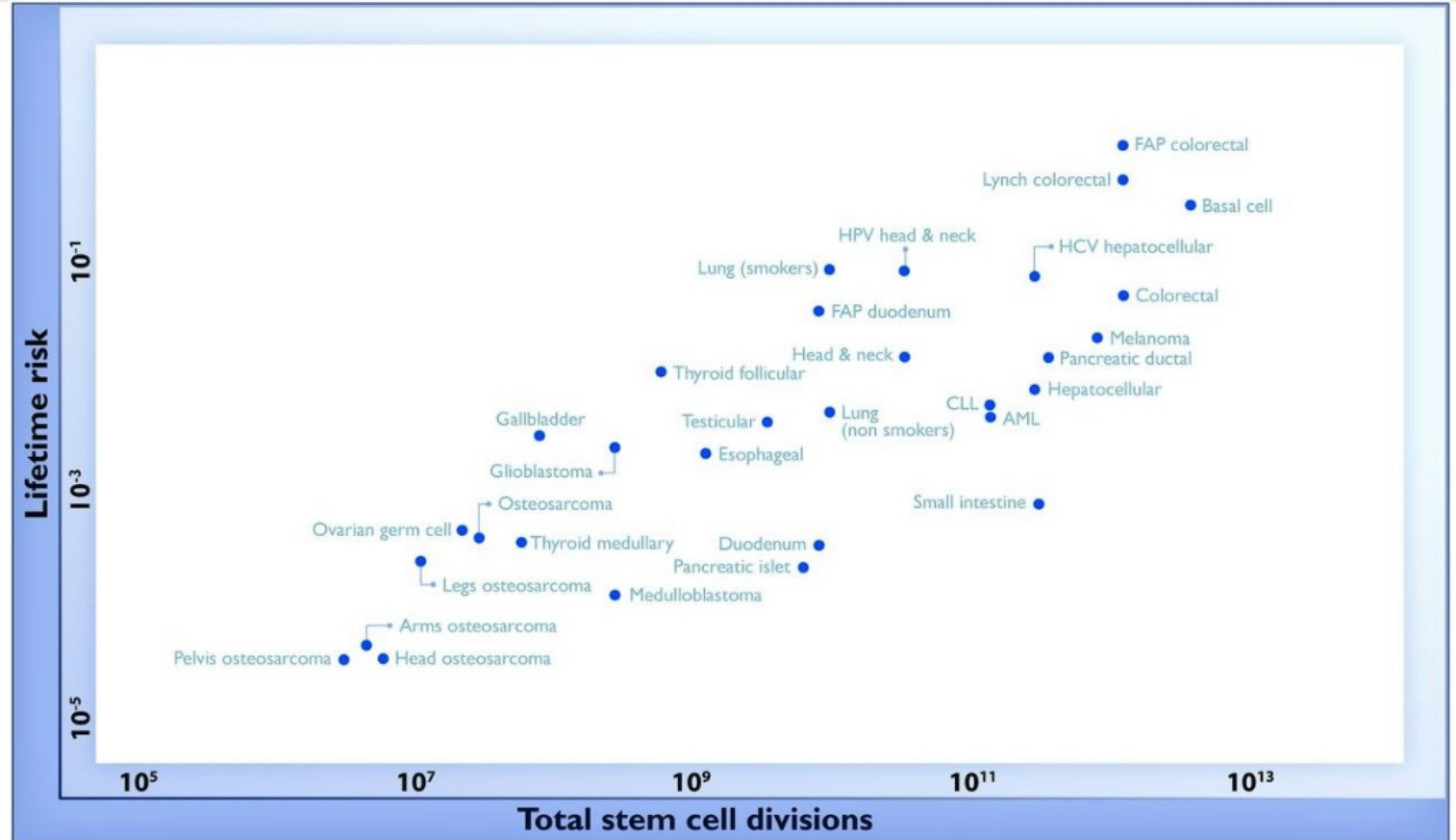
Indication	End point	Results photons	Results carbon HIMAC-NIRS	Results carbon GSI
Chordoma	local control rate	30 – 50 %	65 %	70 %
Chondrosarcoma	local control rate	33 %	88 %	89 %
Nasopharynx carcinoma	5 year survival	40 -50 %	63 %	
Glioblastoma	av. survival time	12 months	16 months	
Choroid melanoma	local control rate	95 %	96 % (*)	
Paranasal sinuses tumours	local control rate	21 %	63 %	
Pancreatic carcinoma	av. survival time	6.5 months	7.8 months	
Liver tumours	5 year survival	23 %	100 %	
Salivary gland tumours	local control rate	24-28 %	61 %	77 %
Soft-tissue carcinoma	5 year survival	31 – 75 %	52 -83 %	

Similar to protons

Table by G. Kraft 2007
Results of carbon ions

Only approx. 1/3 of the cancer risk is attributable to environment or genetics, the rest being “bad luck”: random mutations during DNA division

Tomasetti & Vogelstein, *Science* 2015



FAP = Familial Adenomatous Polyposis ♦ HCV = Hepatitis C virus ♦ HPV = Human papillomavirus ♦ CLL = Chronic lymphocytic leukemia ♦ AML = Acute myeloid leukemia