

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, nuclei atomici, neutroni
- Radiazioni elettromagnetiche o fotoniche:
 - raggi gamma (naturali) e raggi X (artificiali)

Unità di misura delle RI

- Energia di una radiazione → ElettronVolt (eV)

1 eV = energia che acquista un elettrone quando è sottoposto ad una differenza di potenziale di 1 Volt. Le misure più usate sono KeV e MeV

- Dose assorbita → Gray (Gy)

1 Gy = energia ceduta alla materia irradiata per unità di massa Gy = joule/Kg

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
- Fenomeno casuale
- Le modalità di interazione dipendono dalla natura della radiazione e dalla sua energia

Radiazioni elettromagnetiche

La cessione di energia può avvenire con quattro diversi meccanismi, in funzione dell'energia della radiazione incidente: effetto fotoelettrico, effetto Compton, effetto coppia, fotodisintegrazione nucleare.

Le radiazioni secondarie (fotoni ed elettroni) generate possono a loro volta dar origine ad una catena di ulteriori interazioni con altri atomi fino a quando non è completamente dissipata la loro energia .

Radiazioni corpuscolate

Le particelle cariche (elettroni, protoni, ioni pesanti) interagiscono prevalentemente con un elettrone orbitale, allontanandolo dall'atomo che si trasforma in uno ione positivo.

I neutroni, privi di carica, interagiscono soprattutto col nucleo

L'energia delle radiazioni ionizzanti viene ceduta al “materiale biologico” *in modo non uniforme*, con differenze in base alla natura delle radiazioni, alla loro energia e alle caratteristiche del tessuto irradiato.

La diversa distribuzione della dose nei tessuti produce:

- In Radiodiagnostica l'annerimento differenziato della pellicola, con evidenza delle strutture anatomiche. Si utilizzano fasci di fotoni di energia relativamente modesta (20 - 150 kV). L'energia del fascio è in parte depositata nei tessuti, in parte raggiunge il rivelatore. Tanto minore la densità dei tessuti, tanto maggiore la quota di energia del fascio che raggiunge il rivelatore.

- In radioterapia l'obiettivo è quello di depositare la maggior quantità di energia possibile nel tumore e la minore quantità possibile nei tessuti sani circostanti. Focolai superficiali sono trattati con fasci di energia minore, focolai profondi con fasci di energia maggiore o con la composizione di più fasci. Sono utilizzati fasci di fotoni X con energia $> 1 \text{ MeV}$ o fasci di elettroni.
- In medicina nucleare viene rilevata l'emissione di radiazioni ionizzanti di radionuclidi diversamente distribuiti nell'organismo.

Trasferimento lineare di energia (LET)

- Esprime la quantità di energia ceduta dalla radiazione nel suo percorso (LET = KV/micron)
- Il LET dipende dal tipo di radiazione. Distinguiamo:
 - radiazioni a basso LET (fotoni X e γ , elettroni)
 - radiazioni ad alto LET (protoni, neutroni, r. alfa)
- 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 un “bersaglio biologico” è maggiore per le radiazioni ad alto LET.

FASE CHIMICA

- 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 macro-molecole organiche

FASE BIOHIMICA

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
 - danno riparabile: - potenzialmente letale
- danno subletale

Danni molecolari

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

Gli eventi che si verificano a livello molecolare sono comuni ai vari tipi cellulari, senza differenze di tessuto o natura

FASE BIOLOGICA

1. Effetti cellulari

- Morte immediata della cellula, per necrosi coagulativa : dosi molto elevate (> 100 Gy).
- Morte in interfase per attivazione della apoptosi : dosi in funzione dei tipi di cellule.
- Inibizione della capacità proliferativa, con morte riproduttiva della cellula, per danno letale del DNA.
- Mutazioni geniche e aberrazioni cromosomiche (delezioni, frammentazioni, riarrangiamenti): danni genetici e cancerogenesi

2. Effetti su popolazioni cellulari

- Dopo una dose unica di radiazioni 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. Possiamo osservare due tipi di curve:
 - Esponenziali semplici
 - Esponenziali con spalla

Curve esponenziali semplici

- Si osservano dopo irradiazioni di batteri o virus, o con radiazioni ad alto LET in cellule eucariotiche
- Il bersaglio è inattivato da un singolo colpo letale; la distribuzione dei colpi sulle cellule è casuale
- Ogni incremento di dose uccide una frazione costante di cellule
- La curva ha un andamento esponenziale negativo; su scala semilogaritmica è rappresentata da una retta

www.fisiokinesiterapia.biz

Curve esponenziali con spalla

- Tipiche delle cellule eucariotiche sane e delle cellule neoplastiche, con radiazioni a basso LET
- Il tratto iniziale presenta, su scala semilogaritmica, una curvatura caratteristica (spalla), cui segue il tratto esponenziale, rettilineo
- Il bersaglio è inattivato, in modo prevalente, per somma di danni subletali
- L'entità della "spalla" esprime la capacità di riparazione del danno subletale

Curve esponenziali con spalla

- In realtà, dopo l'irradiazione di cellule eucariotiche con radiazioni a basso LET, si osservano eventi letali sia per danno singolo (curva priva di spalla), sia per sommazione di danni (curva con spalla).
- L'andamento globale delle curve dipende sia dalla ripartizione fra i due tipi di letalità, sia dalla capacità cellulare di recupero del danno subletale.

FATTORI CHE INFLUENZANO LA SOPRAVVIVENZA CELLULARE

1. Qualità delle radiazioni
2. Tensione di ossigeno
3. Radiosensibilità intrinseca
4. Frazionamento della dose

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.
- Per radiazioni ad alto LET la spalla della curva di sopravvivenza è ridotta o abolita ed il tratto rettilineo più ripido.

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.

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.
- La radiosensibilità relativa aumenta con la tensione di ossigeno, per poi stabilizzarsi. L'ulteriore aumento di O₂ in cellule ben ossigenate non comporta un aumento della radiosensibilità.

Tensione di ossigeno

- In carenza di ossigeno la radiolisi dell'acqua produce meno radicali liberi e quindi si riducono i danni indiretti.
- Per le radiazioni ad alto LET l'influenza della tensione di ossigeno è nettamente minore.
- L'"effetto ossigeno" influisce sulla radiosensibilità dei tumori, che presentano spesso quote significative di cellule ipossiche.

3. Radiosensibilità intrinseca

- Esiste una significativa variabilità di danno 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 di sopravvivenza cellulare si ha la ricomparsa della spalla, la cui entità è in funzione del tempo fra le due frazioni.
- Il frazionamento della dose riduce la pendenza complessiva della curva.

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 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.

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 migliorando il flusso ematico, con conseguente aumento della radiosensibilità delle cellule tumorali.

La sopravvivenza di una popolazione cellulare irradiata in modo frazionato dipende da una serie di 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)

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

- 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 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 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 nelle varie popolazioni cellulari:

- dosi frazione elevate provocano maggiori effetti nelle popolazioni cellulari con basso rapporto alfa/beta (a risposta tardiva)
- l'iperfrazionamento della dose comporta un parziale risparmio nelle popolazioni cellulari "late responding" a parità di effetto su quelle "early responding".

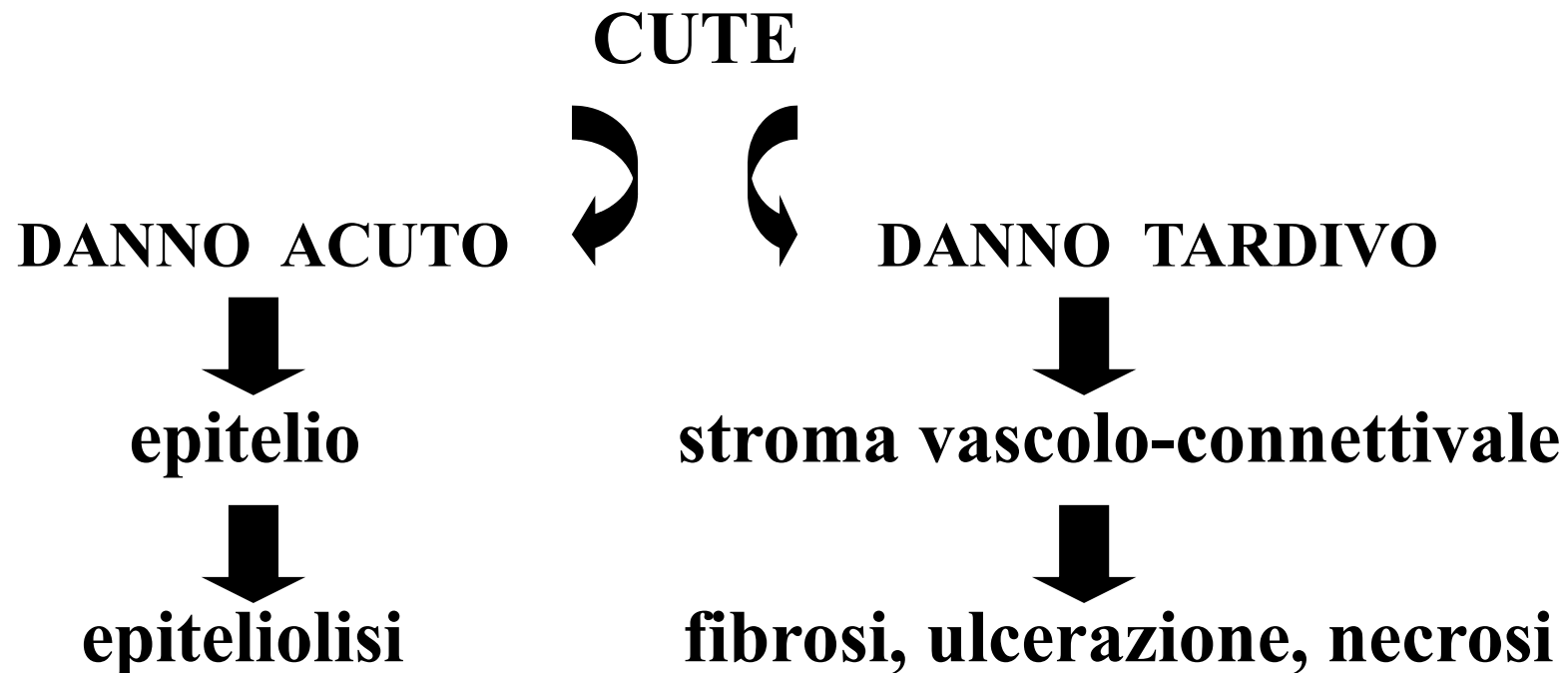
Danno radioindotto: aspetti clinici

I tempi della manifestazione clinica del danno ai tessuti sani sono condizionati dai tempi del turnover (cinetica proliferativa, cell loss) delle cellule irradiate.

Possiamo distinguere:

- risposte acute: durante il trattamento stesso
- risposte subacute: 2-3 mesi dopo la terapia
- risposte tardive: vari mesi o anni dopo la terapia

Nello stesso tessuto o organo possiamo osservare diversi effetti acuti e tardivi, in conseguenza delle differenti risposte delle diverse popolazioni cellulari che lo compongono



Risposte acute

I tessuti a risposta acuta (cute, midollo osseo, mucosa ORL e GI) presentano una organizzazione “gerarchica” (di tipo H) con un piccolo numero di cellule staminali, un compartimento proliferativo intermedio ad alta cinetica ed un compartimento differenziato, non proliferante.

L’irradiazione, agendo sulle cellule proliferanti, provoca una deplezione dei compartimenti staminale e proliferativo.

Questo danno si manifesta a livello clinico con una cinetica condizionata dalla velocità di ricambio del compartimento differenziato. La rapidità della manifestazione clinica del danno non è un'espressione della radiosensibilità del tessuto.

L'entità del danno acuto è in funzione della dose erogata, con una gradualità di manifestazione clinica

eritema → epiteliolisi → ulcerazione → necrosi

La riparazione del danno si realizza grazie alla proliferazione delle cellule superstiti dei compartimenti staminale e proliferativo, in un tempo condizionato dalla cinetica proliferativa dei compartimenti stessi.

Se la deplezione dei compartimenti proliferanti non supera un livello critico si ottiene una completa restitutio ad integrum; in caso contrario la riparazione avviene per processo di cicatrizzazione, con danno permanente.

www.fisiokinesiterapia.biz

Risposte subacute

Sono l'espressione del danno a popolazioni cellulari con un turnover più lento

Sono generalmente reversibili, con entità clinica condizionata dalla dose e dal volume di tessuto irradiato

- polmonite attinica subacuta (alveolite essudativa)
- encefalopatia subacuta; sindrome di Lhermitte

Risposte tardive

Sono il risultato della deplezione di cellule a lenta cinetica proliferativa (fibroblasti, cellule endoteliali, osteoblasti, condroblasti, oligodendrociti, cellule di Schwann).

I tessuti a risposta tardiva presentano una organizzazione “flessibile” (di tipo F) caratterizzata da cellule funzionali che mantengono una potenziale capacità proliferativa (a domanda), in genere limitata.

Il danno clinico è spesso severo, con limitata capacità di recupero; è strettamente correlato, come probabilità e come intensità, alla dose erogata.

Si manifesta in tempi anche molto lunghi, con latenza inversamente proporzionale alla entità della dose.

Può essere incrementato e anticipato nei tempi dalla associazione con chirurgia o chemioterapia, da traumi o infezioni.