

Radioterapia

Branca medica che fa uso di radiazioni ionizzanti, elettromagnetiche e corpuscolari, a scopo terapeutico.

Le prime, sono rappresentate da raggi X e radiazioni gamma.

Le seconde, da fasci di particelle cariche (elettroni, protoni, particelle alfa, mesoni, ioni leggeri) e da fasci di neutroni.

Fasi cronologicamente successive di interazione delle radiazioni ionizzanti con la materia sono:

1. Fase fisica, caratterizzata da cessione, trasferimento ed assorbimento di energia.

2. Fase biofisica, in cui si hanno fenomeni di **ionizzazione** ed **eccitazione** degli atomi costituenti la materia biologica che hanno assorbito energia.

La **ionizzazione** avviene quando l'energia fornita ad un elettrone è maggiore dell'energia di legame.

Ciò comporta l'espulsione dell'elettrone dall'atomo, con formazione di una coppia di ioni.

L'**eccitazione** avviene quando l'energia fornita all'elettrone è minore dell'energia di legame.

Ciò determina il passaggio dell'elettrone da un orbitale più interno ad uno più esterno, con emissione di energia quando l'elettrone ritorna nell'orbitale originario.

3. Fase fisico-chimica, nella quale le radiazioni ionizzanti determinano ionizzazione degli atomi delle biomolecole non solo direttamente ma anche indirettamente tramite radicali liberi, derivanti dalla radiolisi dell'acqua.

La ionizzazione indiretta degli atomi delle biomolecole è quella prevalente, in quanto le radiazioni ionizzanti interagiscono più con molecole d'acqua che con le biomolecole.

4. Fase chimica, in cui si verificano rottura di legami, polimerizzazioni e depolimerizzazioni delle biomolecole

5. Fase biochimica, durante la quale la struttura molecolare viene alterata

6. Fase biochimico-biologica, caratterizzata da danni a carico di DNA, RNA, proteine citoplasmatiche e da inibizioni enzimatiche

7. Fase biologica, in cui si osservano alterazioni morfo-funzionali delle cellule, che presentano lesioni del loro materiale genetico.

La fase biologica può essere seguita da:

- Riparazione dei danni sub-letali

- Blocco riproduttivo e morte cellulare

Si tratta di un *effetto a breve termine* (h, gg, settimane)

- Accumulo di mutazioni genetiche non corrette, con possibile trasformazione neoplastica della cellula

Si tratta di un *effetto a lungo termine* (mesi ed anni)

La sopravvivenza delle cellule di mammifero esposte alle radiazioni ionizzanti può essere rappresentata da una **curva** costruita in un sistema di assi cartesiani nel quale, sulle ordinate, viene riportata la *frazione di cellule sopravvivenenti in scala logaritmica*; sulle ascisse, la *dose di radiazioni ionizzanti, espressa in Gy*.

Nella curva di sopravvivenza delle cellule di mammifero, si riconoscono:

- un tratto iniziale non rettilineo, cdt "spalla" che dimostra l'esistenza di un range di dose entro il quale si ha l'accumulo di un danno subletale che progressivamente predispone la cellula all'effetto letale indotto da un ulteriore aumento della dose.
- una successiva porzione rettilinea, in cui il danno subletale può considerarsi massimale. Pertanto, ad ogni aumento della dose di radiazioni ionizzanti ("colpo") si verifica una proporzionale riduzione della quota di cellule sopravvivenenti.

Tale curva suggerisce l'esistenza, nel contesto della cellula, di più bersagli in ciascuno dei quali dovrà essere depositato almeno un "colpo", per indurre morte cellulare.

Numerosi **fattori** – fisici, chimici e biologici – sono capaci di influenzare la risposta della materia vivente alle radiazioni ionizzanti.

Fattori fisici

- 1. Dose totale somministrata**
- 2. Modalità di somministrazione della dose**
- 3. Qualità delle radiazioni**
- 4. Intensità della dose nell'unità di tempo (dose rate)**

Per quanto riguarda la **modalità di somministrazione della dose**, a parità degli altri fattori fisici, si hanno effetti diversi a seconda che l'esposizione sia in *seduta unica, frazionata o cronica*.

Dividendo, infatti, la stessa dose totale in più frazioni, separate tra loro da un certo intervallo di tempo, la mortalità cellulare radio-indotta è minore che dopo irradiazione in seduta unica.

Ciò dipende dal fatto che, negli intervalli tra le diverse frazioni, il danno subletale arrecato alle cellule viene più o meno completamente riparato. Pertanto, ad ogni nuova frazione di dose, le cellule sopravvissute si presentano come se non fossero state precedentemente irradiate, con la curva di sopravvivenza che ripete la "spalla".

Tale fenomeno viene sfruttato per ottenere l'effetto desiderato su di una lesione tumorale ma con minore incidenza di reazioni avverse a carico dei tessuti sani irradiati, poiché le cellule neoplastiche hanno una più bassa capacità delle cellule sane di riparare i danni subletali.

Per quanto riguarda la **qualità delle radiazioni**, si distinguono radiazioni ionizzanti **ad alto ed a basso trasferimento lineare di energia (LET)**: *energia in keV ceduta per micron di percorso al sistema molecolare irradiato*.

Sono **a basso LET**: le radiazioni elettromagnetiche (raggi X e gamma), gli elettroni accelerati ed i protoni

Sono **ad alto LET**: le particelle alfa, i neutroni, i mesoni e gli ioni pesanti.

A parità di dose fisica assorbita, l'effetto biologico osservato impiegando radiazioni con **alto LET** è maggiore di quello prodotto da radiazioni con **basso LET**.

Per normalizzare l'effetto biologico di radiazioni ionizzanti con LET differente, è stato introdotto il parametro dell'**efficacia biologica relativa (EBR)**. L'EBR è data dal rapporto tra la dose di una radiazione di riferimento (radiazione gamma del ⁶⁰Co) e quella della radiazione oggetto di studio necessaria per produrre lo stesso effetto biologico.

Neutroni e particelle alfa hanno un'ERB pari a 10. Raggi X e gamma, elettroni accelerati e protoni hanno un'ERB pari ad 1. Ciò significa che, per ottenere lo stesso effetto biologico ottenuto con raggi gamma, è sufficiente una dose di neutroni 10 volte inferiore.

Il prodotto dell'ERB della radiazione ionizzante considerata per la dose fisica assorbita (espressa in Gy) fornisce la **dose equivalente**: dose che provoca lo stesso effetto biologico, la cui unità di misura è il **Sievert (Sv)**.

Il Sievert permette quindi di confrontare l'effetto biologico di radiazioni con diverso LET.

N.B. Le radiazioni ad alto LET hanno una minore capacità di penetrazione di quelle a basso LET poiché cedono gran parte della loro E ai primi tessuti che incontrano.

L'intensità della dose nell'unità di tempo viene espressa in Gy/h

All'abbassarsi dell'intensità della dose nell'unità di tempo, la "spalla" di una stessa popolazione cellulare si allarga, per recupero dal danno subletale.

Fattori chimici

1) Ossigeno

L'ossigeno esalta gli effetti delle radiazioni ionizzanti, formando radicali liberi, per combinazione con i prodotti della radiolisi dell'acqua ed ostacolando i processi di riparazione del danno da radiazioni.

La presenza di ossigeno potenzia soprattutto gli effetti delle radiazioni **a basso LET** poiché il loro meccanismo di azione è prevalentemente indiretto, mediato cioè dai radicali liberi che si formano per radiolisi dell'acqua.

L'effetto delle radiazioni ad alto LET è invece meno influenzato dalla presenza di ossigeno poiché la loro azione è prevalentemente diretta.

2) Radiosensibilizzanti

Sono sostanze che, con varie modalità, rendono le strutture cellulari più radiosensibili, caso dei chemioterapici antineoplastici

3) Radioprotettori

Sono sostanze che riducono gli effetti delle radiazioni ionizzanti

Esempi:

- Vitamine B6 e B12
- Peptidi dotati di gruppi tiolici, come l'amifostina, che, donando equivalenti riducenti, favoriscono la riparazione dei danni da radicali liberi.

N.B. I radioprotettori per poter svolgere la loro azione devono essere presenti prima dell'irradiazione.

Fattori biologici

1) Attività proliferativa

2) Grado di differenziazione

3) Fase del ciclo cellulare

4) Efficacia dei meccanismi di riparazione

Per quanto riguarda l'**attività proliferativa** ed il **grado di differenziazione**, secondo la **Legge di Bergonie e Tribondeau**, *la radiosensibilità delle cellule è tanto maggiore quanto più è alto il loro ritmo mitotico e quanto più è basso il loro grado di differenziazione.*

Presentano, pertanto, una radiosensibilità decrescente:

- **Tessuti labili, in continuo rinnovamento**, come MO, epidermide ed epitelio intestinale
- **Tessuti stabili**, che mantengono la capacità di proliferare e di riparare perdite solo se sottoposti a particolari stimoli di natura distruttiva.
Caso di: tessuto epatico e renale, parenchimi endocrini.
- **Tessuti perenni**, costituiti da cellule ben differenziate che raramente proliferano e che si dimostrano incapaci di riparare qualsiasi perdita.
Caso di: tessuto muscolare e nervoso

Per quanto riguarda le **fasi del ciclo cellulare**, quelle più radiosensibili sono la M e la G2; le più radioresistenti, sono la G1, la S e la G0.

In ambito oncologico, per **radiosensibilità** s'intende la *risposta di un tumore, in termini di regressione, ad un trattamento con radiazioni ionizzanti.*

Presentano una **radiosensibilità decrescente**:

1. Neoplasie maligne del sistema emolinfopoietico
2. Seminomi
3. Ca indifferenziati delle prime vie aeree e digestive
4. Basalioma cutaneo
5. Ca spino-cellulare
6. Adenocarcinomi
7. Sarcomi dei tessuti molli
8. Osteosarcomi
9. Melanomi

Il termine di **radiocurabilità**, invece, si riferisce alla *possibilità di eradicare il tumore sia dalla sua sede di insorgenza che dalle stazioni di drenaggio linfatico.*

Fattori che condizionano la radiocurabilità di una neoplasia sono:

1. Radiosensibilità propria del tumore
2. Volume della massa
3. Vascolarizzazione della lesione (la lesione, infatti, quanto più è vascolarizzata, tanto più risulta radiocurabile, per un maggiore apporto di ossigeno)
4. Estensione locale della neoplasia
5. Presenza di ripetizioni neoplastiche a distanza
6. Tolleranza dei tessuti sani irradiati
7. Condizioni cliniche generali del paziente

La radiocurabilità di una neoplasia è quantizzabile mediante il cdt **indice terapeutico**: *rapporto tra dose di tolleranza dei tessuti sani e dose letale del tumore.* La neoplasia è tanto più radiocurabile quanto più l'indice terapeutico è maggiore di 1.

N.B. La dose di tolleranza che viene definita come quella dose che, a 5 anni, comporta un rischio di complicanze del 5% (*dose di tolleranza minima*) o del 50% (*dose di tolleranza massima*).

Nell'ambito della radioterapia si distinguono:

- **TELERADIOTERAPIA**
- **BRACHITERAPIA**

La **TELERADIOTERAPIA** è anche definita come **RADIOTERAPIA A FASCI ESTERNI** o **TRANSCUTANEA** in quanto la sorgente delle radiazioni ionizzanti risulta esterna al pz.

MODALITÀ DI RADIOTERAPIA A FASCI ESTERNI

ROENTGENTERAPIA CONVENZIONALE

Prevede l'utilizzo di raggi X prodotti da tubi radiogeni sollecitati con ddp minori di 300 KVolt posti ad una distanza fuoco-pelle non superiore a 50 cm.

Varianti della roentgenterapia convenzionale sono:

- **Plesio-roentgenterapia**
- **Mesoplesio-roentgenterapia**
- La **plesio-roentgenterapia** utilizza raggi X prodotti da tubi radiogeni che vengono sollecitati con ddp comprese tra 40 e 60 KVolt, impostando una distanza fuoco-pelle breve (2-6 cm)
È impiegata per il trattamento di *lesioni cutanee*.
- La **mesoplesio-roentgenterapia** utilizza raggi X prodotti da tubi radiogeni che vengono sollecitati con ddp comprese tra 120 e 160 KVolt, impostando una distanza fuoco-pelle di 15-30 cm.
È impiegata per la terapia di *tumori semiprofondi, come carcinomi della mammella*.

RADIOTERAPIA CON RADIAZIONI AD ALTA ENERGIA

Radioterapia con fotoni gamma

Viene utilizzata per il trattamento di *neoplasie poste a non più di 10 cm di profondità dal piano cutaneo*.

Forme di RT con fotoni gamma sono:

- **Telecesioterapia**
Si avvale del cesio 137.
È stata tuttavia abbandonata per i problemi di smaltimento del cesio 137 che ha tempi di decadimento estremamente lunghi.
- **Telecobaltoterapia**
Si avvale del cobalto 60 che emette una particella beta (opportunitamente schermata) e due fotoni gamma.
Anche la telecobaltoterapia è poco utilizzata per le problematiche connesse allo smaltimento dell'isotopo radioattivo.

Radioterapia con acceleratore di elettroni

Gli acceleratori di elettroni sono rappresentati da:

- **Betatrone**
Accelera gli elettroni mediante campi magnetici, con l'emissione che risulta non continua ma ad impulsi di brevissima durata.
Viene impiegato in presenza di *focolai superficiali o semiprofondi*.
- **Acceleratore lineare**
In esso, gli elettroni vengono accelerati da campo elettrico alternato, ad altissima frequenza, secondo un tragitto rettilineo lungo l'asse dell'acceleratore.

Gli **elettroni così accelerati** possono essere:

1. Utilizzati come tali, per il trattamento di *tumori superficiali e semisuperficiali, situati ad una profondità massima dalla cute di 2-7 cm* (caso ad esempio di *linfadenopatie neoplastiche cervicali, sopraclaveari, ascellari ed inguinali*).
2. Fatti urtare contro un bersaglio, originando **raggi X ultraduri** (di energia > 1MeV), sfruttabili per il trattamento di *tumori situati in profondità*.

N.B. Caratteristica dell'acceleratore lineare consiste nell'essere un apparecchio *isocentrico*: la sorgente ruota, cioè, intorno ad un punto prestabilito posto all'interno dell'organismo, con margine di errore di pochi mm.

La **RADIOTERAPIA A FASCI ESTERNI** viene prevalentemente condotta mediante il **frazionamento della dose totale** che consente di ottenere l'effetto desiderato sulla lesione tumorale, con minore incidenza di reazioni avverse a carico dei tessuti sani irradiati. Ciò dipende dal fatto che le cellule neoplastiche hanno una minore capacità delle cellule sane di riparare i danni sub-letali nell'intervallo tra le singole frazioni.

Il frazionamento richiede la valutazione di *5 parametri* tra loro strettamente correlati:

1. *Dose totale*
2. *Dose per frazione*
3. *Rateo di dose*
4. *Intervallo di tempo tra le frazioni*
5. *Durata totale del trattamento*

Va inoltre considerata la *quantità di malattia da irradiare*.

Qualora, infatti, si tratti di un focolaio subclinico – caso di residuo di malattia dopo intervento chirurgico e/o chemioterapia – la dose totale può essere ridotta.

Qualora, invece, si tratti di un focolaio clinicamente e radiologicamente evidente, la dose totale deve essere necessariamente più elevata, poiché nei grossi focolai neoplastici le cellule possono trovarsi in uno stato di ipossigenazione, risultando, pertanto, meno radiosensibili.

Si riconoscono:

Frazionamento convenzionale

Prevede la somministrazione di dosi giornaliere di 2 Gy, per 5 giorni/w.

La durata totale del trattamento è di diverse settimane, a seconda del tipo di tumore e della sua estensione.

Frazionamenti non convenzionali

Ipfrazionamento

È caratterizzato dalla somministrazione di meno di 5 frazioni nell'arco di una settimana, con dose per frazione più elevata (4-6 Gy).

La dose totale è minore rispetto a quella utilizzata nel frazionamento convenzionale.

È principalmente indicato *a scopo palliativo*.

Iperfrazionamento

Prevede, rispetto al frazionamento convenzionale:

- Più somministrazioni nell'arco della giornata, distanziate di quattro-nove ore, la cui dose risulta ridotta.
- Incremento della dose totale
- Durata complessiva del trattamento inalterata

Viene impiegato per *neoplasie poco radiosensibili*.

Frazionamento accelerato

Prevede, rispetto al frazionamento convenzionale:

- Più somministrazioni nell'arco della giornata, distanziate di quattro-nove ore, la cui dose risulta inalterata
- Dose totale invariata
- Durata complessiva del trattamento ridotta

È indicato per *tumori a rapida proliferazione*.

Trattamento "a ciclo spezzato" o split course

Prevede 2-3 cicli di radioterapia, con un'unica frazione giornaliera per 5 gg la settimana, alternati ad intervalli di 2-4 settimane.

È stato per lo più abbandonato perché si associa ad una maggiore incidenza di recidive.

Treatment planning radioterapico

Consiste nell'*insieme delle procedure di preparazione e di impostazione di un trattamento radioterapico*.

È possibile identificare **tre percorsi** di *treatment planning radioterapico*

1) Percorso semplice

Si articola nelle seguenti fasi:

1. Simulazione, mediante apparecchiature – definite *simulatori* – simili a quelle utilizzate in radiodiagnostica ma con la prerogativa di riprodurre la stessa geometria del fascio di radiazioni che sarà utilizzato per il trattamento radioterapico. Lo scopo della procedura di simulazione è la **centratura** e, cioè, *l'allineamento tra la sorgente di radiazioni ed il bersaglio*.
2. Calcolo della dose e dei tempi di esposizione
3. Esecuzione della terapia

2) Percorso complesso

Prevede:

1. Prima simulazione
2. TC di centratura, con ricostruzione del volume bersaglio
3. Definizione del piano di trattamento
4. Seconda simulazione o di verifica che il piano sia corretto
5. Realizzazione di tatuaggi definitivi, per far sì che la stessa area sia irradiata con precisione ad ogni seduta
6. Esecuzione della terapia radiante

3) Radioterapia conformazionale tridimensionale

Si articola nelle seguenti fasi:

1. Identificazione del volume da irradiare
2. Definizione della posizione del pz, con immobilizzazione dello stesso
3. **TC, RM o Simul-TC**, per ottenere dati utili alla **ricostruzione tridimensionale dei volumi di interesse intorno a cui sarà conformato il fascio di radiazioni ionizzanti**
4. Sagomatura con schermi personalizzati o con collimatori multilamellari
5. Elaborazione di un piano di trattamento 3D
6. Simulazione di verifica
7. Realizzazione di tatuaggi definitivi
8. Preparazione delle protezioni
9. Calcolo di dose, con valutazione dei tempi di esposizione
10. Esecuzione della terapia radiante

TECNICHE PARTICOLARI DI RADIOTERAPIA A FASCI ESTERNI:

- **Radiochirurgia**
- **IORT (radioterapia intraoperatoria)**

Radiochirurgia

Il termine di radiochirurgia è utilizzato per indicare l'irradiazione stereotassica tridimensionale, con fasci esterni, di un bersaglio che, originariamente, poteva essere solo intracranico.

Veniva effettuata fissando, con tecnica cruenta, al cranio, un casco semicircolare, sul quale erano riportate le coordinate delle 3 dimensioni dello spazio. Dal momento che il sistema di fissazione era cruento la radiochirurgia prevedeva un'unica seduta di trattamento, con dose elevata, impiegando una macchina dedicata dotata di sorgenti multiple di cobalto (*Gamma-Knife*).

Attualmente lo sviluppo di:

- sistemi di posizionamento del cranio non cruenti
- sistemi di immobilizzazione stereotassica anche sul corpo
- acceleratori lineari robotizzati (*Cyber-Knife*), sincronizzabili con i movimenti respiratori del pz

ha permesso di effettuare una **radioterapia stereotassica** in più sedute e non soltanto per lesioni endocraniche.

Radioterapia intraoperatoria (IORT)

È una tecnica che consiste nella somministrazione di una singola dose di radiazioni ionizzanti, compresa tra 10 e 20 Gy, durante l'esecuzione di un intervento chirurgico.

Il volume bersaglio è costituito dalla neoplasia o dal letto chirurgico, dopo la rimozione della stessa.

Consente di ridurre le recidive post-operatorie, per distruzione dei residui tumorali microscopici.

In passato, il suo principale limite risiedeva nella difficoltà di spostare il pz dal tavolo operatorio al bunker della radioterapia.

Tale limite è stato attualmente superato dallo sviluppo di apparecchi mobili dedicati, utilizzabili in sala operatoria.

BRACHITERAPIA o CURIETERAPIA

Si caratterizza per il fatto che le sorgenti di radiazioni ionizzanti sono portate in contatto con il focolaio da irradiare.

La dose viene pertanto somministrata in maniera **continua**, a bassa intensità nell'unità di tempo.

TECNICHE DI BRACHITERAPIA

- **Brachiterapia endocavitaria**

Prevede l'introduzione, mediante appositi applicatori, di sostanze radioattive in cavità naturali.

Viene ad esempio impiegata per il trattamento di *neoplasie uterine*.

- **Brachiterapia a contatto**

Si realizza appoggiando isotopi radioattivi sul tumore, mediante appositi calchi personalizzati.

Viene ad esempio impiegata per il trattamento di *lesioni neoplastiche della cute e del palato duro*.

- **Brachiterapia interstiziale**

Prevede l'introduzione, con tecnica cruenta, di sostanze radioattive, come aghi di radio e di iridio, nel contesto della massa neoplastica.

Viene ad esempio impiegata per il trattamento di *carcinomi di prostata e lingua*.

In radioterapia, il responsabile è il medico **radioterapista** che viene coadiuvato dal tecnico di radiologia, per gli aspetti pratici e dal fisico specialista

Compiti del **radioterapista**:

1. Identificare posizione e profondità del volume-bersaglio
2. Individuare gli organi da risparmiare
3. Scegliere modalità e tecnica di irradiazione
4. Determinare la dose totale e quella bersaglio giornaliera
5. Scegliere tra i vari piani radioterapeutici, proposti dal fisico specialista, quello a suo avviso ottimale

Il **fisico specialista** ha il compito di definire:

- dose al volume bersaglio
- dose agli organi di rispetto
- dose di build-up
- curve di iso-dose
- tempo di esposizione

TERMINOLOGIA

Volume bersaglio

È il volume corporeo che si intende irradiare a scopo terapeutico

Nell'ambito del volume bersaglio vengono distinti:

- Volume-tumore o volume neoplastico
Corrisponde alla neoplasia clinicamente conosciuta
- Volume a rischio
Comprende tessuti ed organi clinicamente indenni, ma che occorre irradiare perché, in base alla conoscenza della storia naturale di quel tipo di neoplasia, presentano un rischio più o meno elevato di interessamento

Dose bersaglio

È la dose somministrata al volume bersaglio.

Curva di isodose

È la linea che unisce tutti i punti che assorbono la stessa dose.

Le curve di isodose standard si riferiscono a valori percentuali: viene dato il valore 100 ai punti che assorbono il massimo della dose, di 90, 80, 70... ai punti che assorbono rispettivamente il 90%, 80%, 70%

Volume irradiato

È tutto il volume corporeo che viene irradiato, indipendentemente dalla volontà di farlo.

Dose volume o dose integrale

È la quantità di energia assorbita dal volume irradiato (Gy x Kg)

Rappresenta un parametro significativo per prevedere il danno arrecato all'individuo dalla irradiazione →
 $dose \times volume = danno$

Organo critico

Organo (o tessuto) che, pur essendo clinicamente sano, si trova nella situazione di ricevere una dose vicina o superiore al suo limite di tolleranza.

Esempi di organi critici, in rapporto al volume irradiato, sono:

- Midollo spinale, retina, mucosa orale, gh. salivari, mandibola, nell'irradiazione di capo e collo
- Midollo spinale, linfonodi ascellari, plesso brachiale, pericardio, polmoni, nell'irradiazione di torace-mammella
- Midollo spinale, fegato e reni, nell'irradiazione dell'addome superiore
- Vescica, retto, ossa, nell'irradiazione della pelvi

Campo di irradiazione

È l'area cutanea interessata dal fascio incidente di radiazioni. Viene determinata regolando opportunamente l'apertura del collimatore, eventualmente con l'aiuto di schermi aggiuntivi

Build up

È il fenomeno per cui lo strato di tessuto che assorbe la maggiore energia non è situato nell'immediata superficie, ma a profondità crescenti in rapporto all'energia delle radiazioni.

Es: per il ^{60}Co il build-up è di 5 cm