

BIORT

radioBiologia della Intra-Operative Radiation Therapy

Sezioni partecipanti:

NAPOLI

Marco Durante
Gianfranco Grossi
Giancarlo Gialanella
Vera Magaddino
Paola Scampoli

PISA

Giuseppina Bisogni
Fabio di Martino
Marco Giannelli

IORT

Vantaggi della IORT

- Diminuzione del volume irradiato grazie alla visualizzazione diretta del tumore
- Esclusione delle strutture che possono limitare la dose somministrata grazie allo spostamento o schermatura in loco
- Diminuzione del tempo di latenza tra l'intervento e la radioterapia

➡ Aumento del rapporto terapeutico

Pazienti da indirizzare alla IORT

- Ci si aspetta un controllo locale della malattia basso con la sola chirurgia
- La dose richiesta per il controllo locale della malattia con radioterapia con fasci esterni è maggiore della tolleranza per il tessuto sano
- Mancanza di metastasi
- Cura conservativa di stadi precoci di carcinoma mammario

Acceleratori di elettroni compatti per IORT

Acceleratori che non necessitano di particolari accorgimenti di radioprotezione ed estremamente versatili in una sala operatoria



Energie Nominali	3, 5, 7 9 MeV
Corrente di fascio (max)	1.5 mA
Lenti Magnetiche	NO
Filtri diffusori	NO
Frequenza di ripetizione	5 Hz
Uniformità del Campo	$\leq 5\%$
Simmetria del Campo	$\leq 3\%$
Rateo di dose	≥ 6 e ≤ 26 Gy/min
Dimensioni dei Campi	4, 6, 8, 10 cm
Contaminazione da raggi X	$\leq 0.2 \%$

Altezza: 2.55 m
Lunghezza: 2.3 m
Peso: 600 kg

Condizioni tipiche di un trattamento IORT

	IORT	Linac per fasci esterni
Rateo di dose (Gy/s)	0.16 – 0.65	0.015 – 0.035
Dose per impulso (cGy/imp)	2 - 13	0.03 – 0.20
Frazionamento del trattamento	1 frazione di circa 20 Gy	Circa 25 frazioni di 2 Gy

Qualità del fascio IORT e RBE

L'efficacia biologica di questi fasci può essere legata a:

1. **Somministrazione di un rateo di dose così elevato**
2. **Somministrazione di una dose per impulso così elevata**
3. **Somministrazione di un'alta dose in una singola frazione in condizione di alto rateo di dose**

Dose in un trattamento IORT

Modello lineare quadratico

$$E = \alpha D + \beta D^2$$

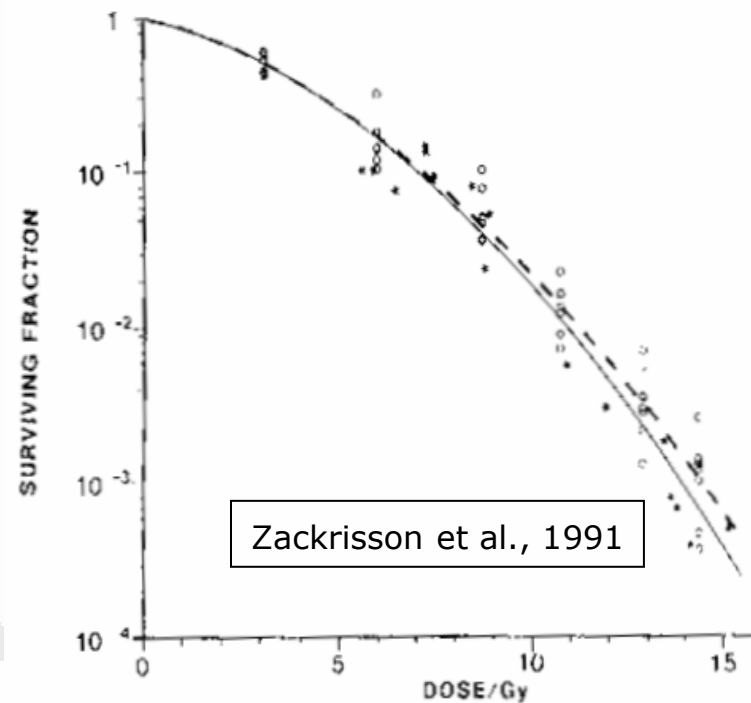
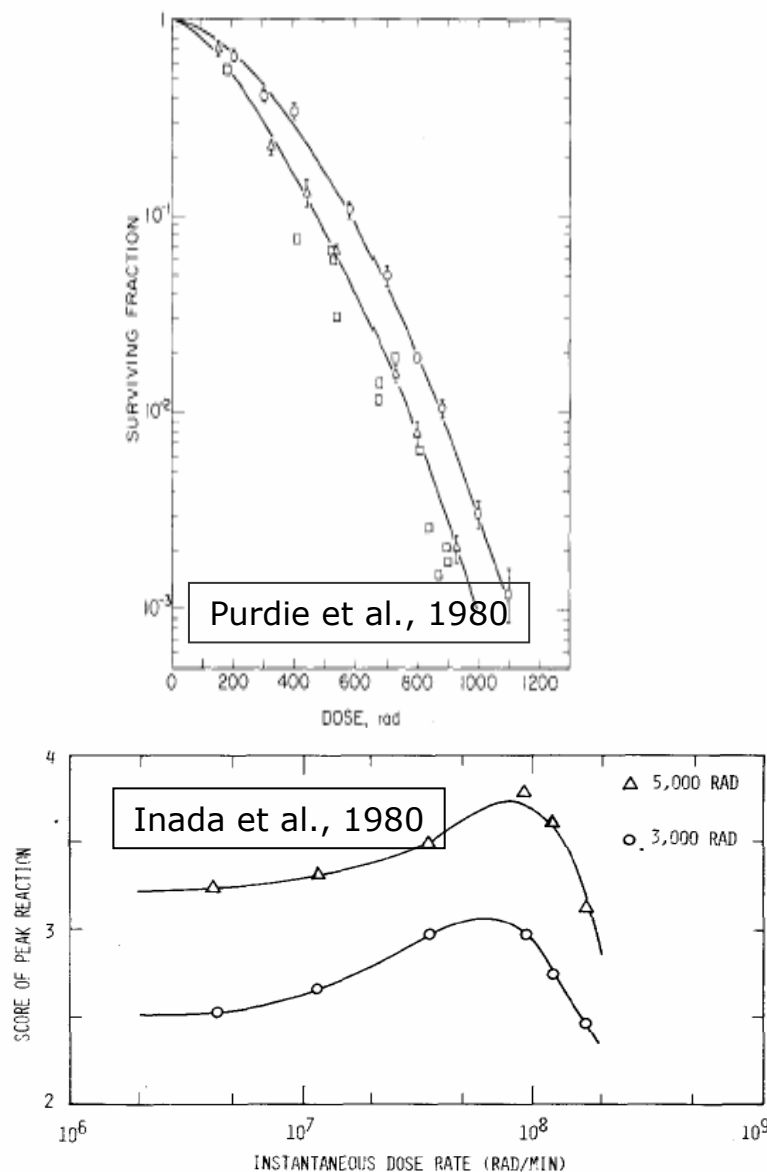
Per un trattamento frazionato in n frazioni con una dose d per frazione:

$$E = n(\alpha d + \beta d^2)$$

Nel caso particolare di una dose per frazione $d=2\text{Gy}$:

$$D_{IORT} = \left(\frac{1}{2}\right) \left\{ \left[\left(\frac{\alpha}{\beta}\right)^2 + 4D_{EBRT} \left(\frac{\alpha}{\beta} + 2\right) \right]^{\frac{1}{2}} - \frac{\alpha}{\beta} \right\}$$

Stato dell'arte sulla radiobiologia



Surviving fraction related to absorbed dose for cells irradiated with 9.6×10^{-2} Gy/s and 3.8×10^2 Gy/min under oxic conditions. The curves represent the ordinary least squares fit to the quadratic model. Symbols represent the experimental data: * — high dose rate; O — — — conventional dose rate.

Figure 2. Peak skin reactions observed in various sets of average and instantaneous dose rates.

Stato dell'arte sulla radiobiologia

Autore	End-point	Energia e ⁻ (MeV)	Rateo di dose medio (Gy/s)	Rateo di dose istantaneo (Gy/s)	Effetto
Schulz et al. (1978)	Sopravvivenza clonogenica di cellule di criceto cinese	30		$(0.5 \div 5) 10^8$	Diminuzione della radiosensibilità comparando raggi X e elettroni pulsati
Purdi et al. (1980)	Sopravvivenza clonogenica di cellule umane di rene	35		$(0.25 \div 2.5) 10^8$	Aumento della radiosensibilità in funzione del rateo di dose
Inada et al. (1980)	Reazione della pelle del topo	8	$0.08 \div 2.5$	$(0.07 \div 8) 10^4$	Aumento della radiosensibilità in funzione del rateo di dose istantaneo
Zackrisson et al. (1991)	Sopravvivenza clonogenica delle V79 (anche in condizioni ipossiche)	50	$9.6 \cdot 10^{-2} ; 3.8 \cdot 10^2$	$1.2 \cdot 10^2 ; 2.7 \cdot 10^5$	Curve sovrapponibili indipendentemente dal rateo di dose
BIORT	Sopravvivenza clonogenica di cellule umane di carcinoma mammario	$6 \div 7.5$	$0.04 \div 1.6$	$(0.02 - 3.25) 10^6$	

Esperimento proposto

Caratterizzazione radiobiologica di un fascio di elettroni usati nella IORT (alta dose in singola frazione, alto rateo di dose, alta dose per impulso; $E=6 - 7.5 \text{ MeV}$)

Effetto biologico in funzione della qualità del fascio

Effetto biologico in funzione del rateo di dose

Effetto biologico in funzione della dose per impulso

Effetto biologico in funzione delle singole alte dosi

Esperimento proposto

Studio in vitro di effetti biologici sulla linea cellulare di adenocarcinoma mammario MCF-7

- Sopravvivenza clonogenica “standard”
 - Sopravvivenza clonogenica su cellule cresciute in megacolonie
-
- Raggi X 250kVp – Dipartimento di Scienze Fisiche, Napoli
 - Linac PRIMUS – Az. Ospedaliero-Universitaria, Pisa
 - Linac NOVAC7 per IORT – Az. Ospedaliero-Universitaria, Pisa

Dosimetria e simulazioni

Dosimetria

1. Misura di dose assoluta in condizioni di riferimento prima di ogni singola seduta sperimentale per tutte le energie utilizzate (camera a ionizzazione)
2. Misure di caratterizzazione del fascio, PDD (percent-depth-dose) e profili di dose alla profondità in acqua di irraggiamento per tutte le combinazioni utilizzate sperimentalmente (camere a ionizzazione e pellicole gafchromic)
3. Misure di dose all'interno delle fiasche di coltura (pellicole gafchromic)

Simulazioni con Montecarlo EGSnrc

1. Valutazione degli spettri energetici degli elettroni usati per gli esperimenti mediante simulazione della testata e dei fasci
2. Valutazione dei fattori perturbativi introdotti dall'elemento da irraggiare sul fascio incidente, mediante simulazione delle fiasche e delle colture