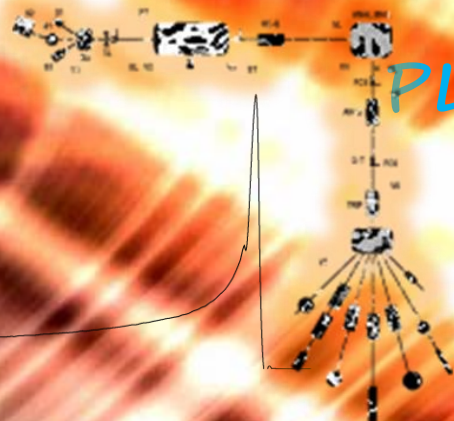




PLS Virtual Summer School per Studenti (PVS3)

7 settembre 2021

**Convivere con le radiazioni ionizzanti:
più rischi o benefici?**

Lorenzo Manti

*Laboratorio di Biofisica delle Radiazioni,
Dipartimento di Fisica «E. Pancini»
Università di Napoli Federico II*



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI FEDERICO II - DIPARTIMENTO DI
FISICA «ETTORE PANCINI»

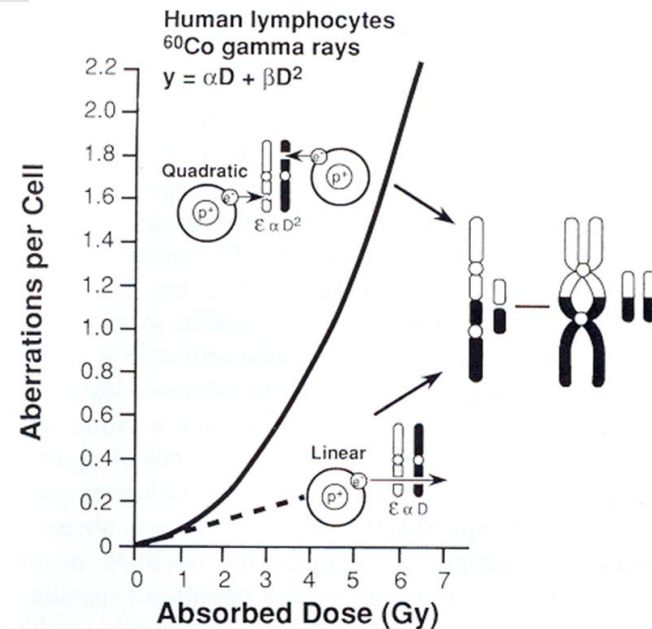
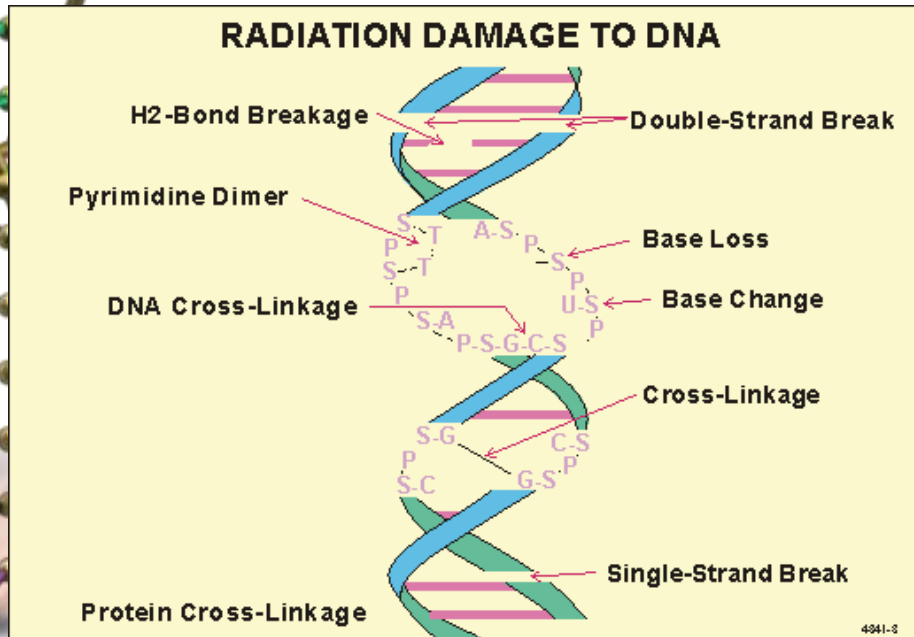
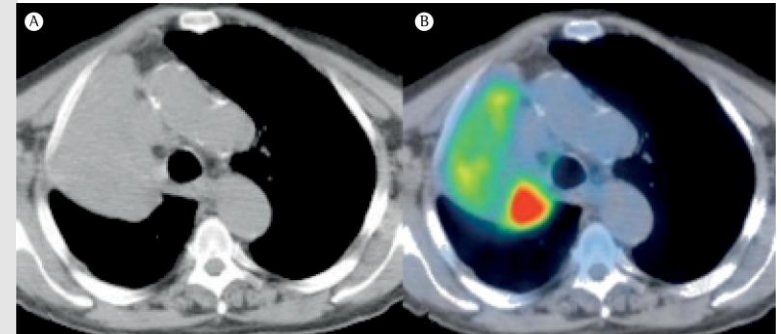
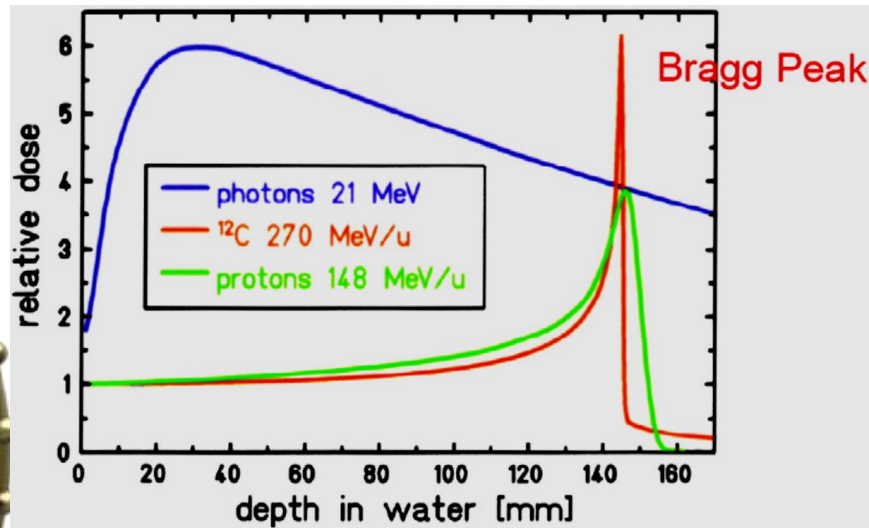


Panoramica



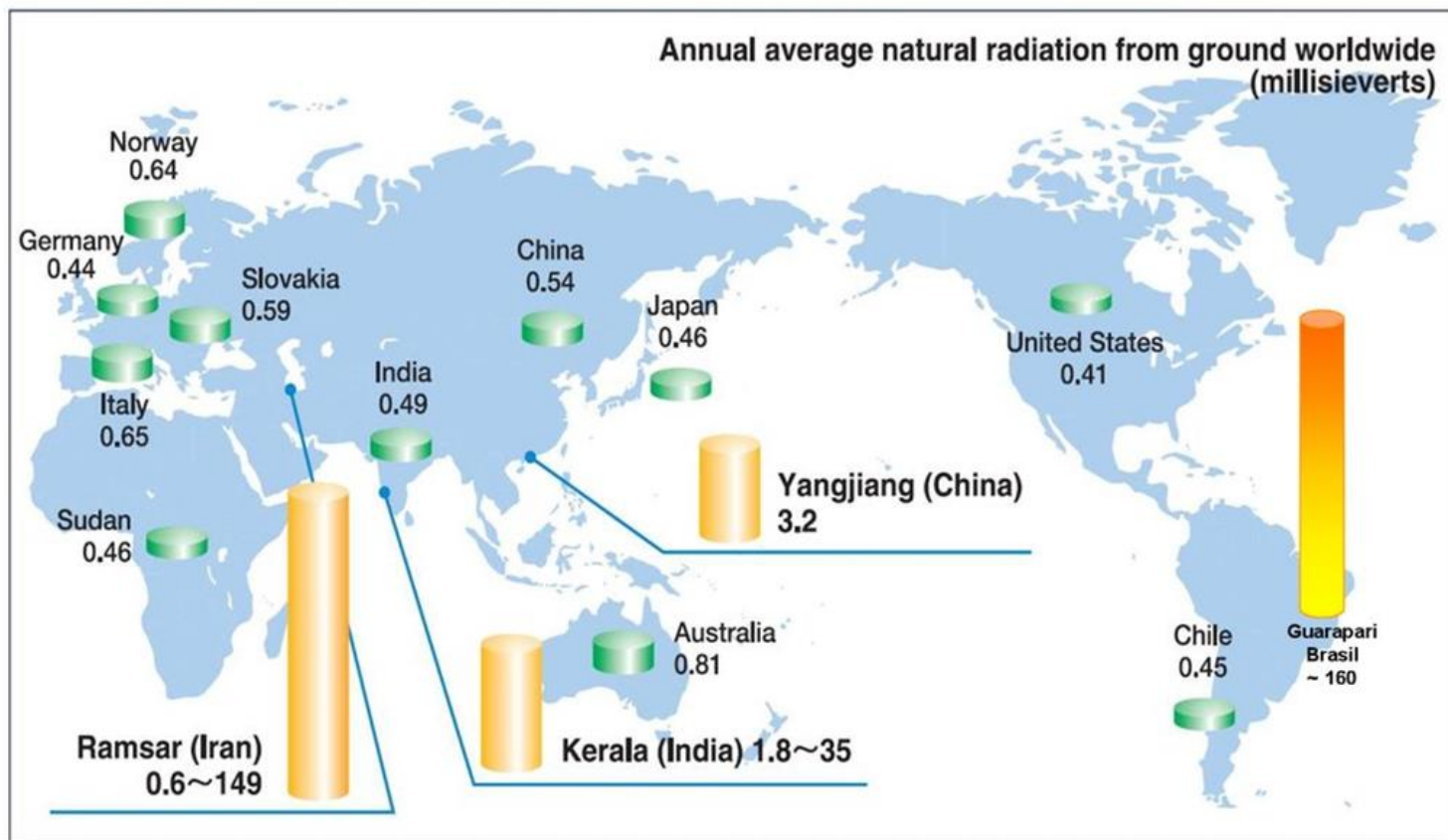
- L'uomo e la radiazione ionizzante (RI)
- Danni radioindotti a livello del DNA e della cellula
- Effetti deterministici e stocastici
- Impieghi terapeutici della RI

La radiazione ionizzante (RI) e l'uomo



LA RADIAZIONE IONIZZANTE È OVUNQUE...

BACKGROUND RADIATION IN THE WORLD



La dose equivalente media totale è stimata in 3.6 mSV all'anno





High Background Radiation Areas (HBRAs): epidemiological and ecological studies

Inconclusive evidence for adverse health effects

No significant increase in risk cancer

No significantly increased mortality/morbidity

No consistently found increase in malformations or birth defects

Oddly, higher-than-control occurrence of genetic damage often found

Fonti di esposizione alla RI



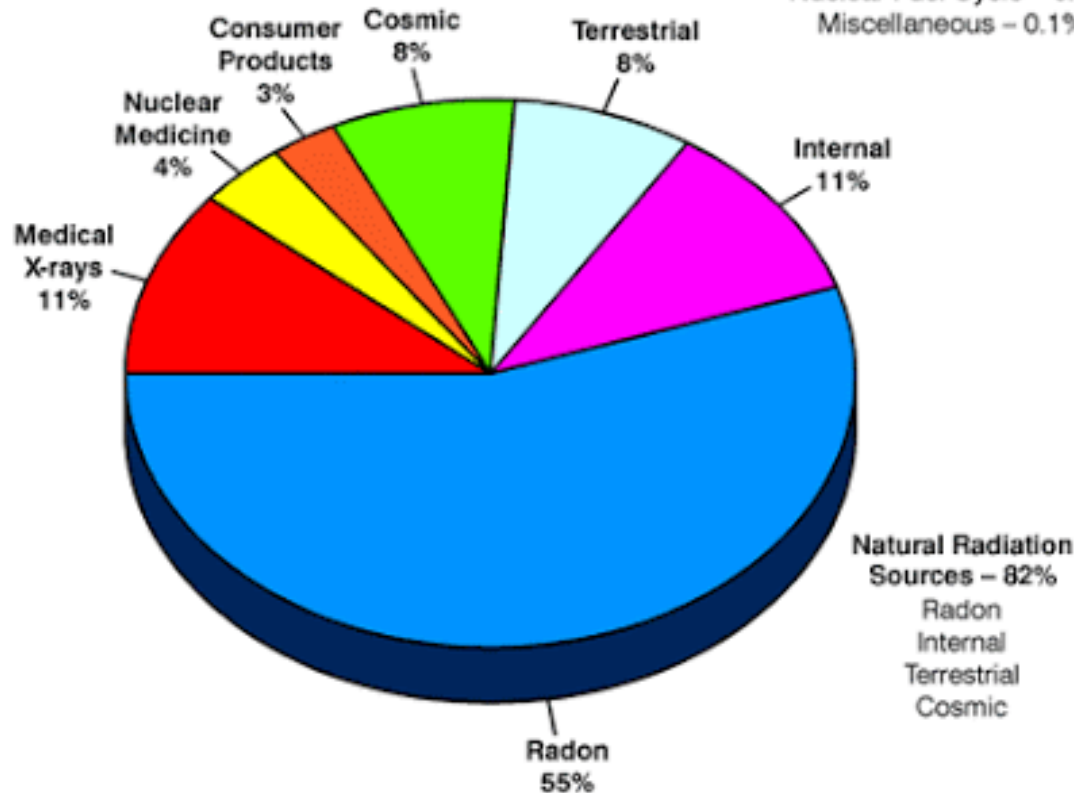
Man Made Radiation Sources – 18%

Medical X-rays
Nuclear Medicine
Consumer Products
Other

Other – <1%

This Includes:

Occupational – 0.3%
Fallout – <0.3%
Nuclear Fuel Cycle – 0.1%
Miscellaneous – 0.1%



The above chart is taken from the National Council on Radiation Protection and Measurements (NCRP) Report No. 93, "Ionizing Radiation Exposure of the Population of the United States," 1987.

This chart shows that natural sources of radiation account for about 82% of all public exposure while man-made sources account for the remaining 18%.

Radiazione ionizzante (RI)

Se l'energia assorbita è minore di quella necessaria a tenere legati gli elettroni negli orbitali atomici (~ 10 eV) si ha la loro eccitazione; se è maggiore si può avere anche ionizzazione. Tenendo conto della complessità delle biomolecole, l'energia necessaria a produrre una ionizzazione in una biomolecola è circa 34 eV (incluse eccitazioni), per cui:

- Radiazioni ionizzanti

$$\nu > 3 \cdot 10^{16} \text{ Hz}$$

Raggi X e γ

Particelle

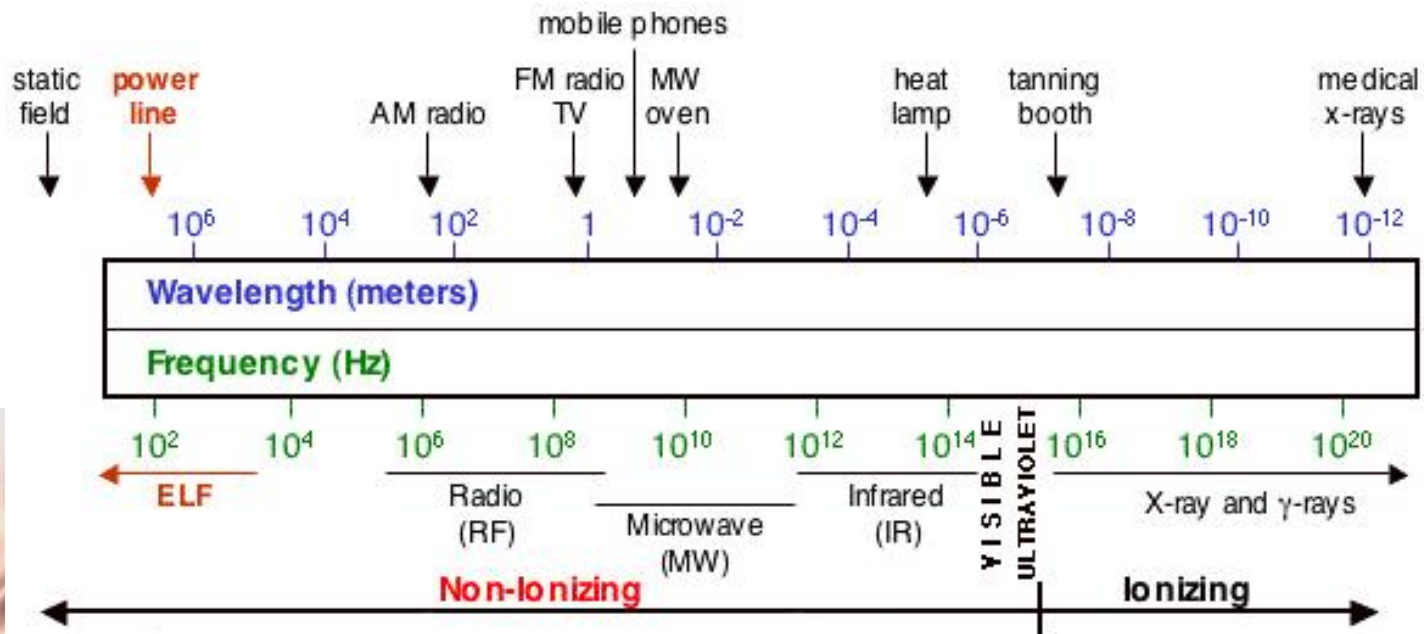
Radiazioni non ionizzanti

$$\nu < 3 \cdot 10^{16} \text{ Hz}$$

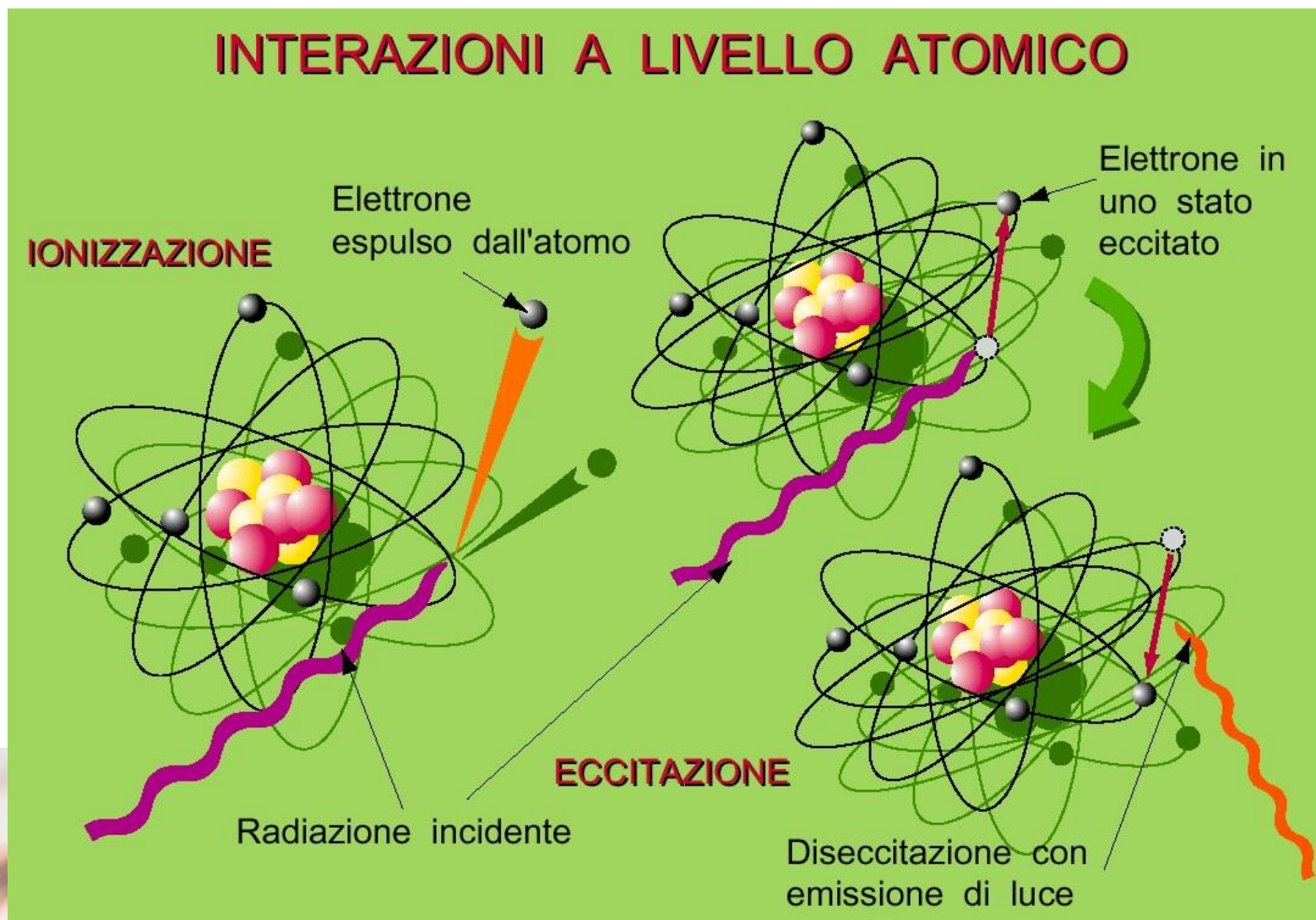
Campi elettromagnetici statici ed ELF (*Extremely Low Fields*)

Onde radio, televisive e microonde

Radiazione ottica (infrarosso, visibile, UV)

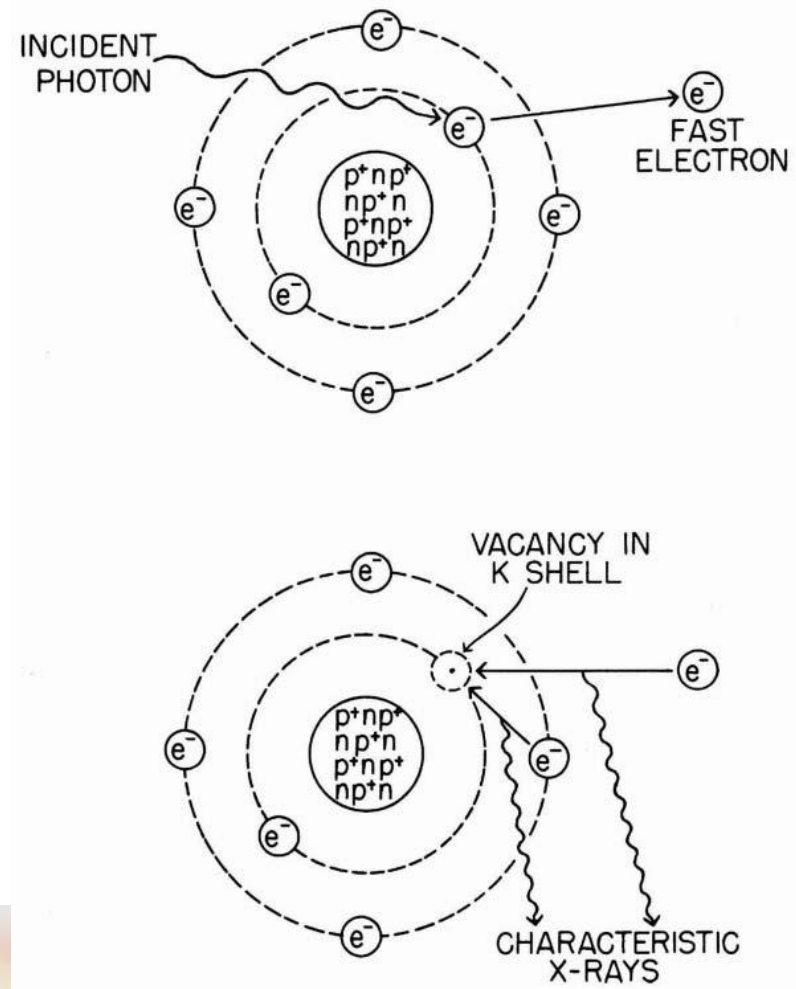


Ionizzazioni ed eccitazioni



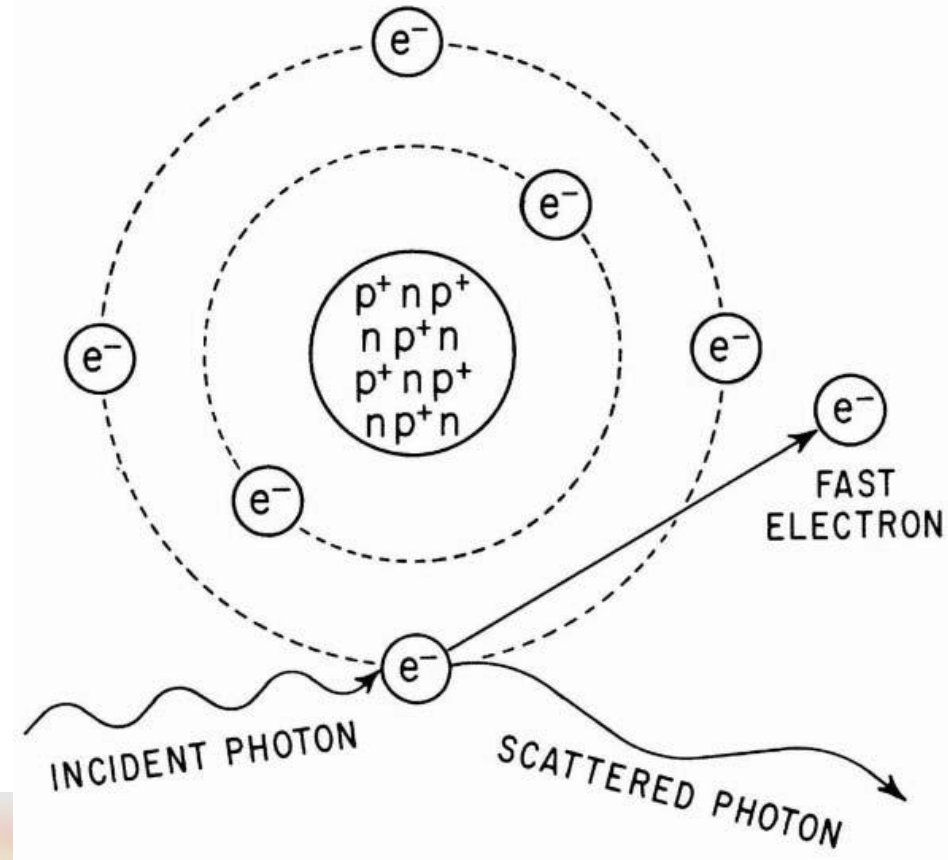
Effetto fotoelettrico

- Fotone di energia $h\nu$ estrae un elettrone delle shell interne (K,L,M o N)
- L'elettrone emesso ha $E' = h\nu - E_S$ con E_S l'energia di legame della shell di provenienza
- L'atomo emette radiazione caratteristica ed elettroni Auger
- La sezione d'urto τ dipende dall'energia incidente e Z del materiale assorbente:

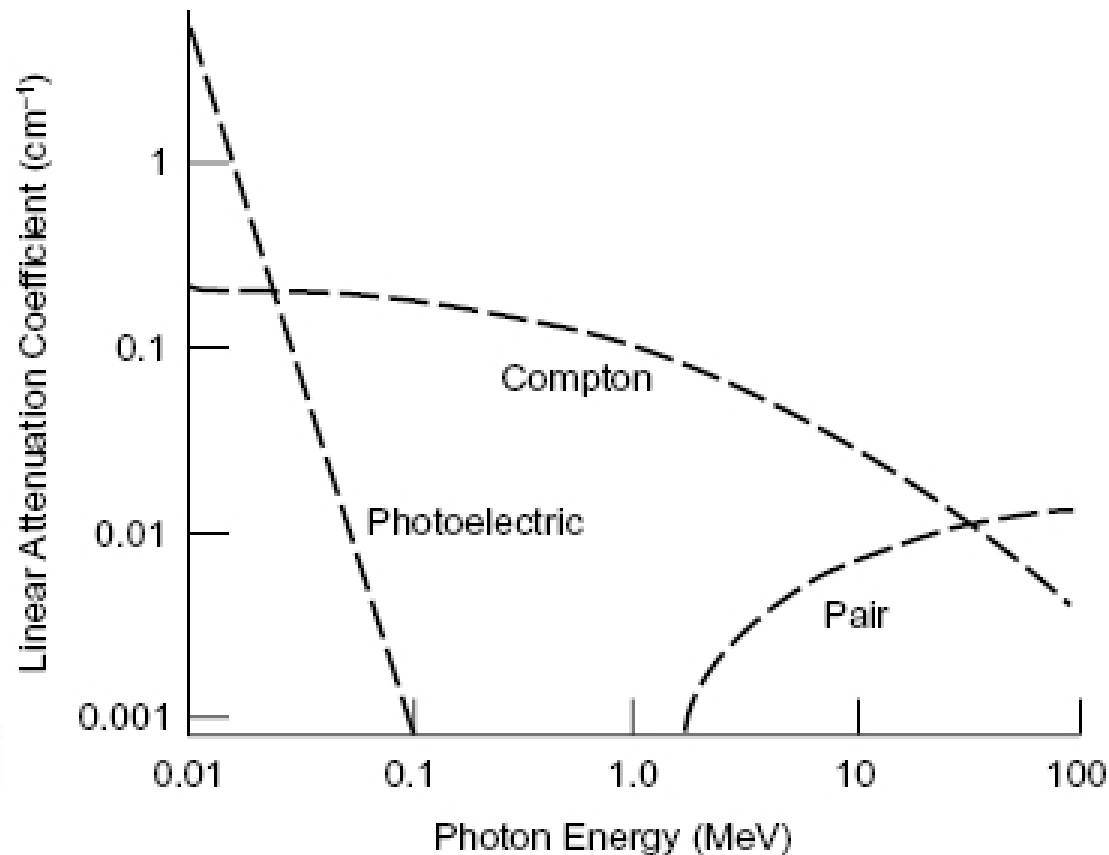


Scattering (effetto) Compton

- Il fotone di energia $h\nu$ è «scatterato» da un elettrone debolmente legato
- L'elettrone si mette in moto con energia E mentre il fotone viene emesso con $E' = E - h\nu$
- Praticamente indipendente da Z
- Nei tessuti biologici è l'effetto dominante nel range $100 \text{ keV} \div 10 \text{ MeV}$



Assorbimento nei tessuti



A seconda di quale processo predomina, le conseguenze sono fondamentalmente differenti. Il coefficiente di assorbimento massico per l'effetto Compton non dipende dallo

Z del materiale assorbente, mentre per il fotoelettrico ha una dipendenza da Z^3

Esempio di radiografie effettuate con una macchina a raggi x «standard» da 80 kV (sx) e da una operante a

2 MV (dx): ad elevate energie, l'assorbimento differisce poco tra ossa e tessuti prevalendo l'effetto

Compton (trachea ben visibile perché piena d'aria), mentre per la radioterapia devono essere usate energie più alte: prevalendo il Compton,

la dose assorbita è identica in tessuto molle, ossa e muscolo, evitando la deposizione eccessiva di energia nelle ossa che si verificava quando fotoni a bassa energia erano usati

Deposizione di energia: dose assorbita

Gli effetti dell'esposizione alla RI sono quantificabili in funzione della dose D:

$$D = dE_{abs}/dm$$

dE_{abs} rappresenta il valore medio dell'energia della radiazione ionizzante assorbita in un elemento di volume di massa dm .

Nel S.I.

$$[D] = \text{gray (Gy)}$$

In radioprotezione al posto del Gy si usa il Sievert (SV):

$$1\text{Sv} = \text{absorbed dose (Gy)} \times Q (\text{radiation quality}) \times N (\text{organ radiosensitivity})$$

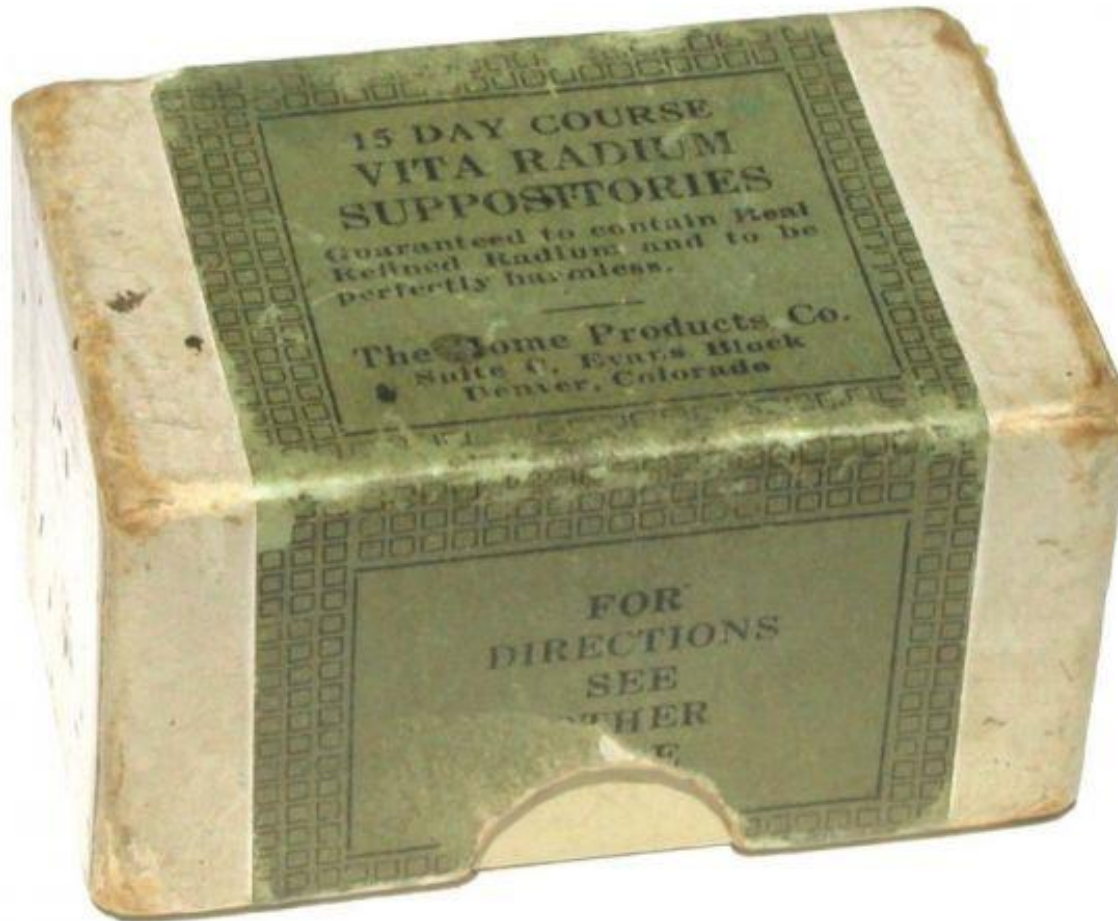


Prime evidenze di applicazioni biomediche della RI



Nel 1895 Röntgen scoprì i raggi x: è datata 1896 la prima radiografia di un oggetto vivente, la mano del professore svizzero di anatomia van Kölliker.

Quando la radiazione non faceva paura....

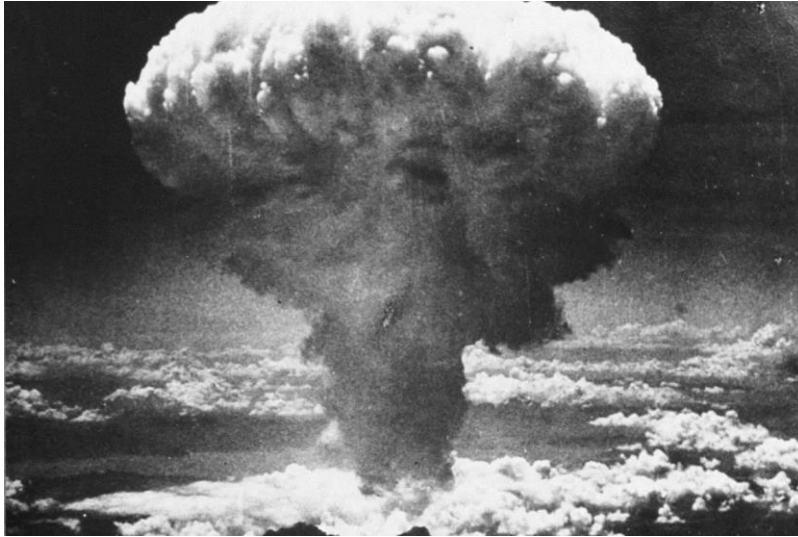


easy
each
Avoid
drink

hoes



Ma le cose cambiano...



Fukushima Nuclear Power Plant accident

Nuclear Power Stations Nuclear Reactors near Epicenter of the Earthquake

Fukushima Dai-ichi NPP



Fukushima Dai-ni NPP



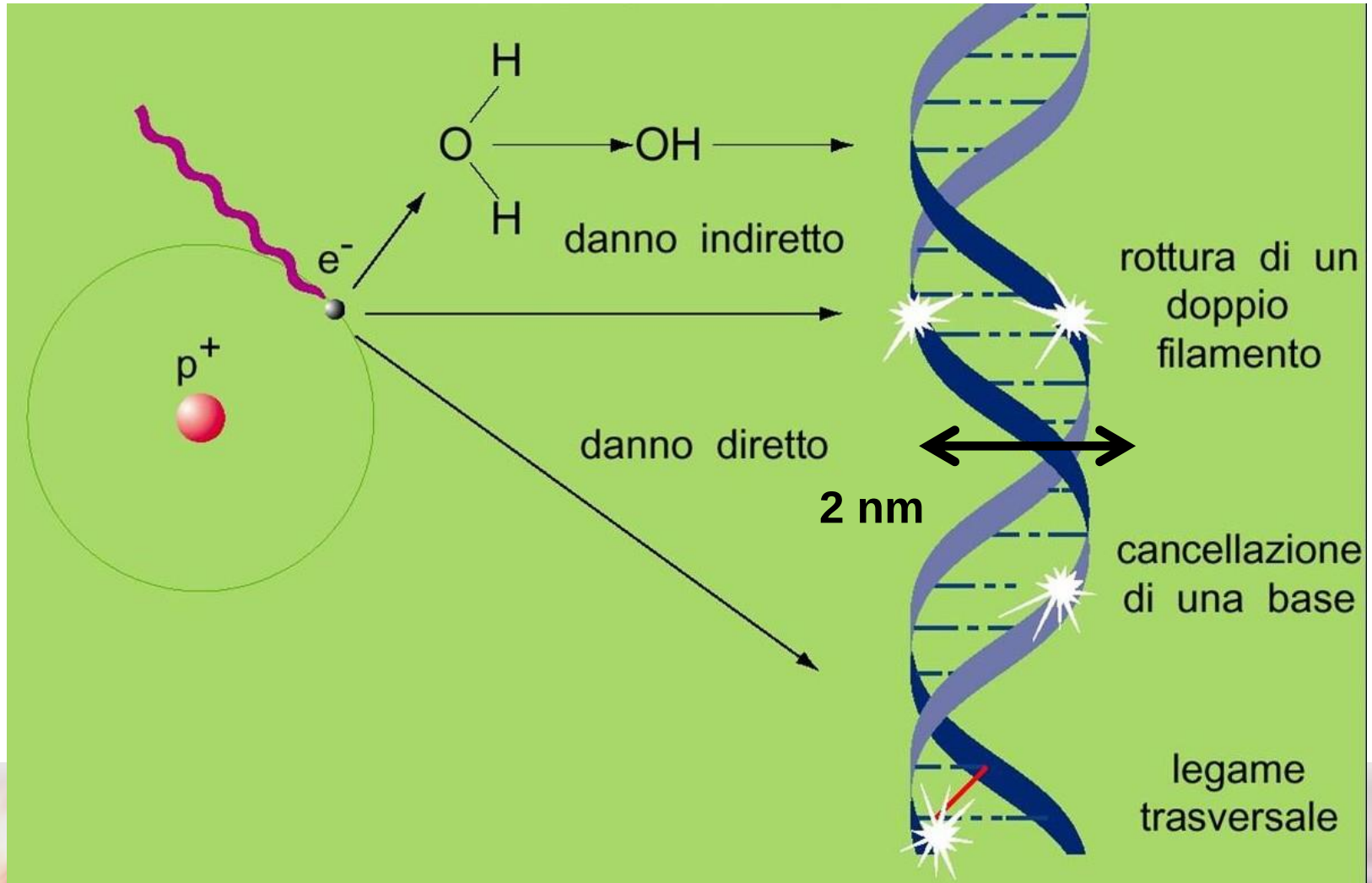
- Occurred 14:46 March 11, 2011
- Magnitude: 9.0 Mw
- Epicenter location: $38^{\circ} 6''\text{N}$ and $142^{\circ} 51''\text{E}$, and 24km in depth
- It is said that the height of tsunami which attacked Fukushima NPP was higher than 14 m (Max. 39 m at Taro town)





- L'uomo e la radiazione ionizzante (RI)
- **Danni radioindotti a livello del DNA e della cellula**
- Effetti deterministici e stocastici
- Impieghi terapeutici della RI

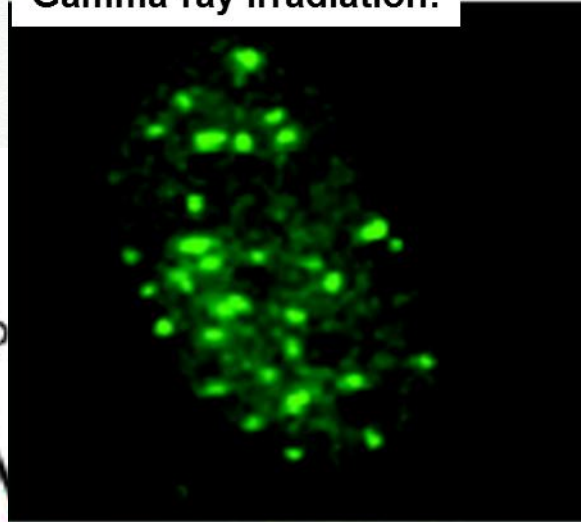
Azione diretta ed indiretta sul DNA



Densità di ionizzazione e DNA



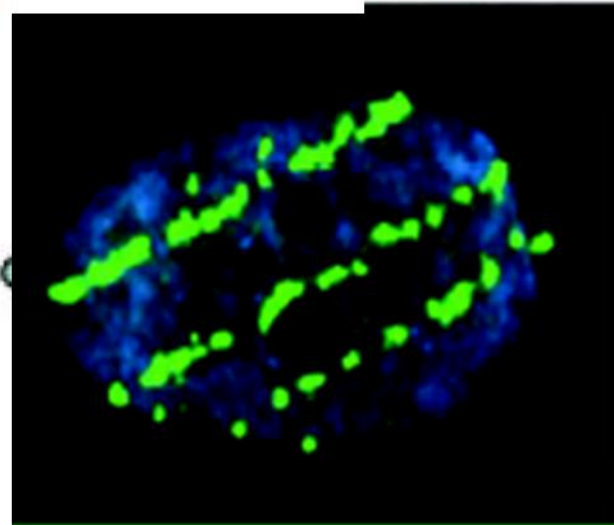
Gamma-ray irradiation:



ionization
excitation



Fe ion irradiation:



clustered DNA
damage

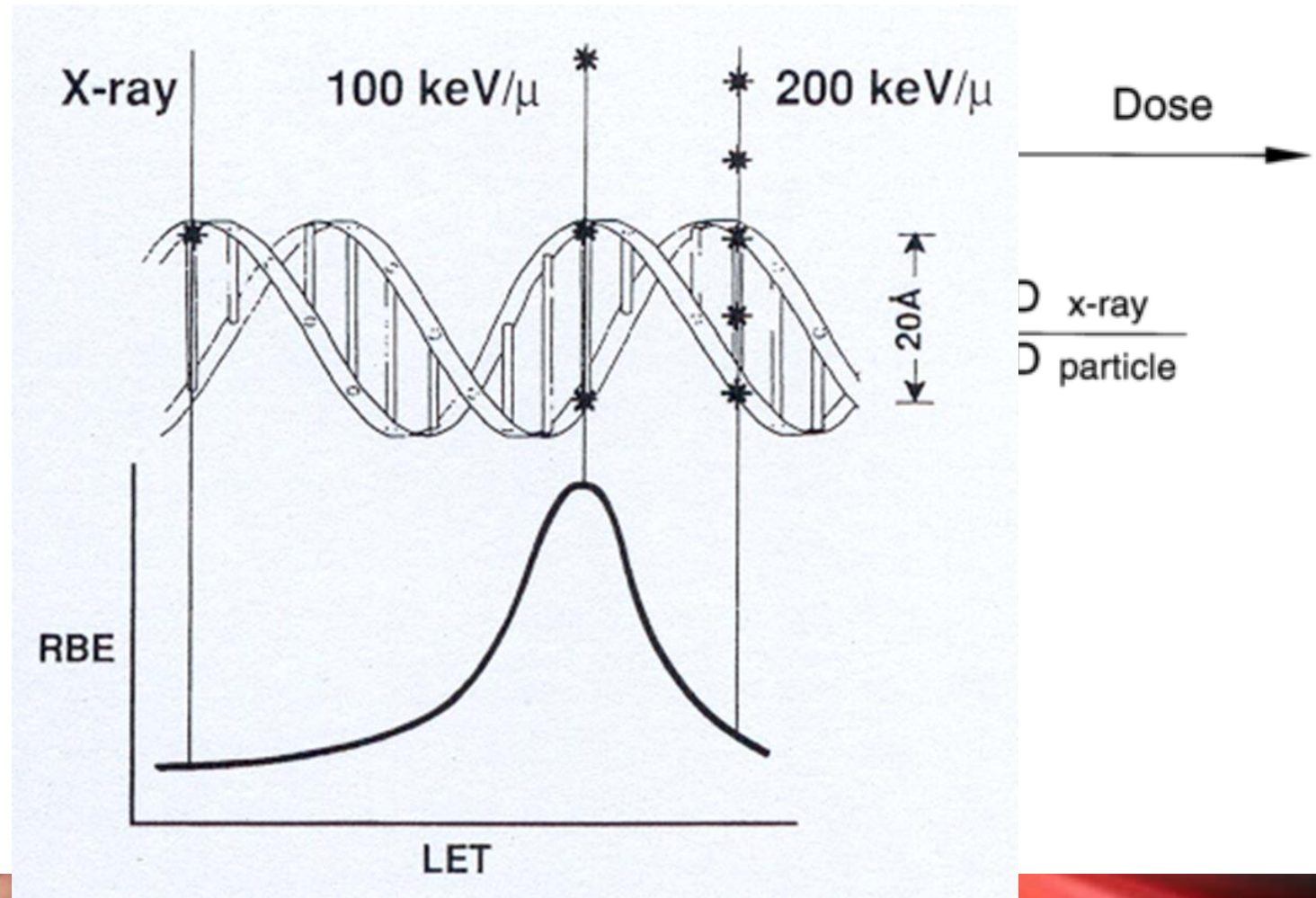


ted damage

10 nm
|-----|

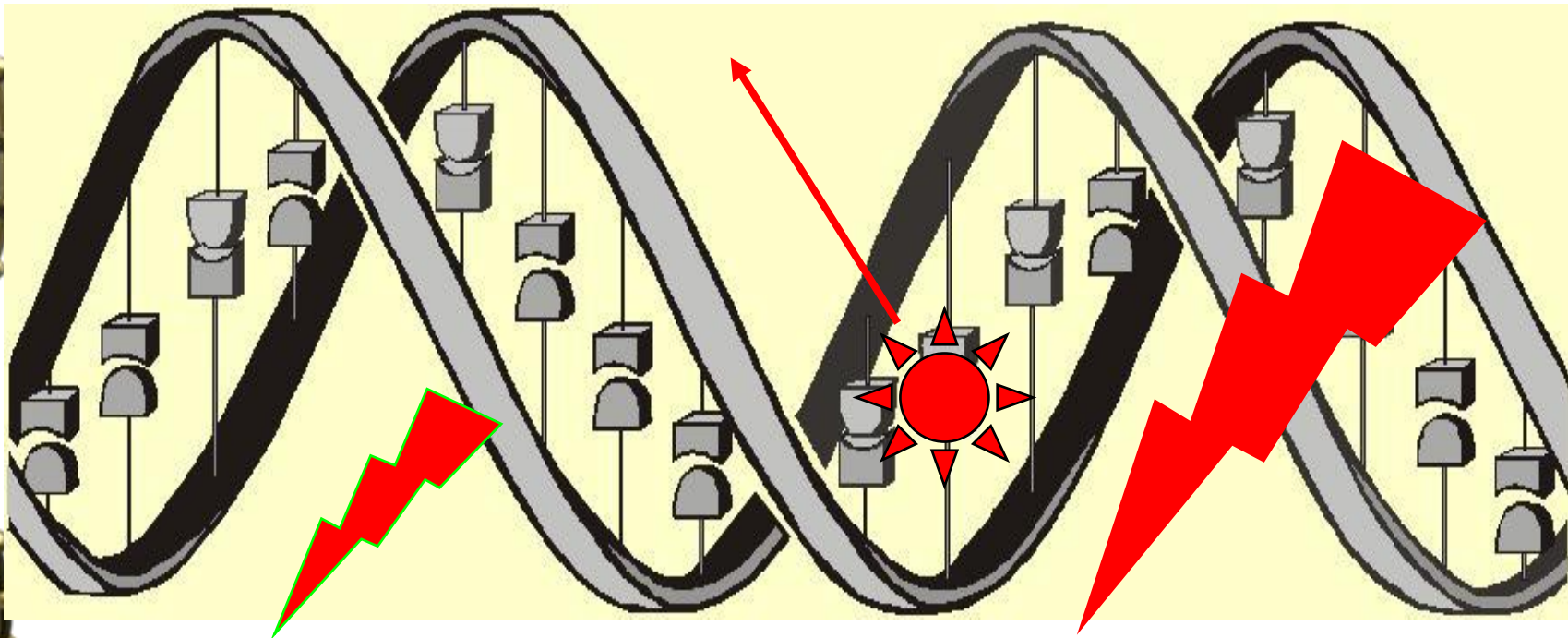
Efficacia biologica relativa (RBE)

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.



The most important types of radiation-induced lesions in DNA

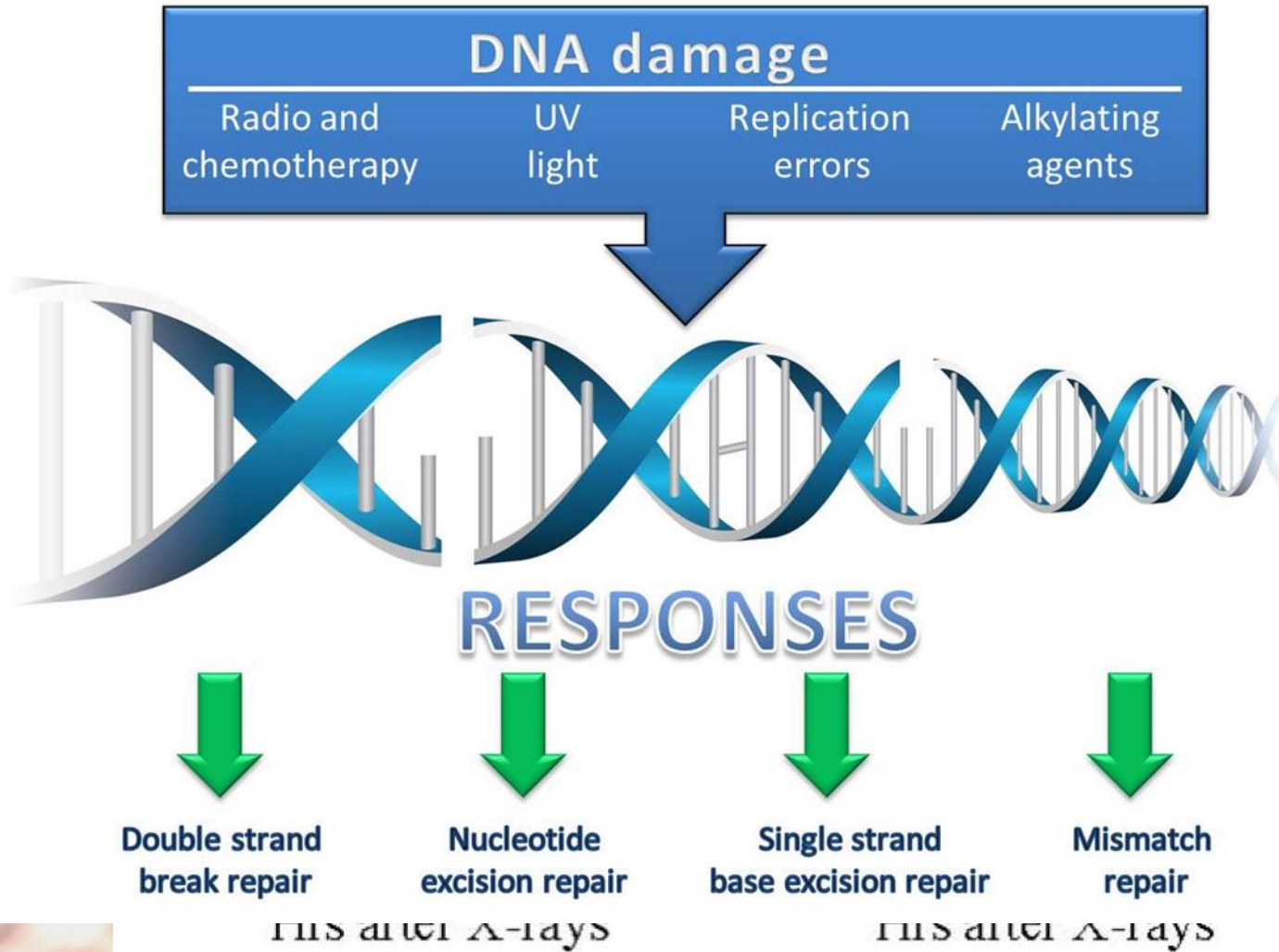
Base damage: 1000-2000 per Gy



**Single-strand breaks
500-1000 per Gy**

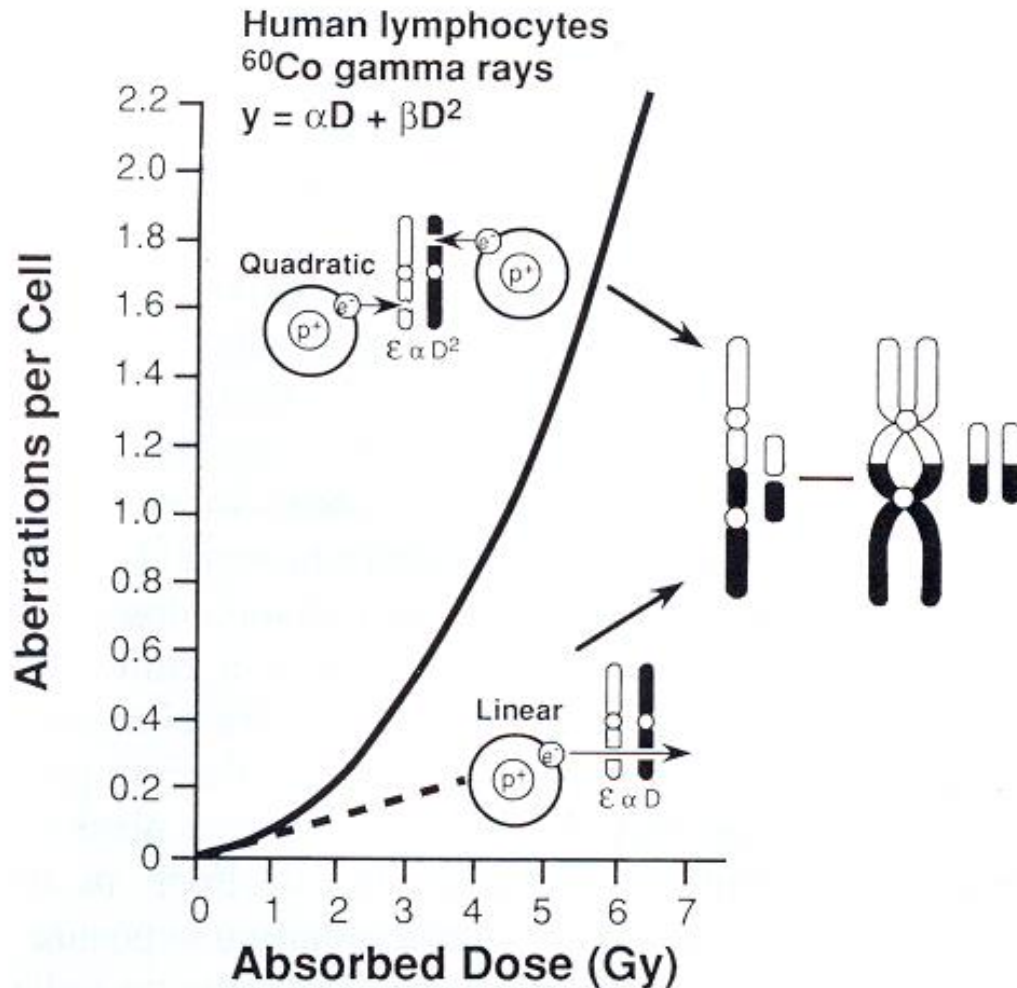
**Double strand breaks
40-50 per 1 Gy**

La riparazione è un meccanismo molto efficiente



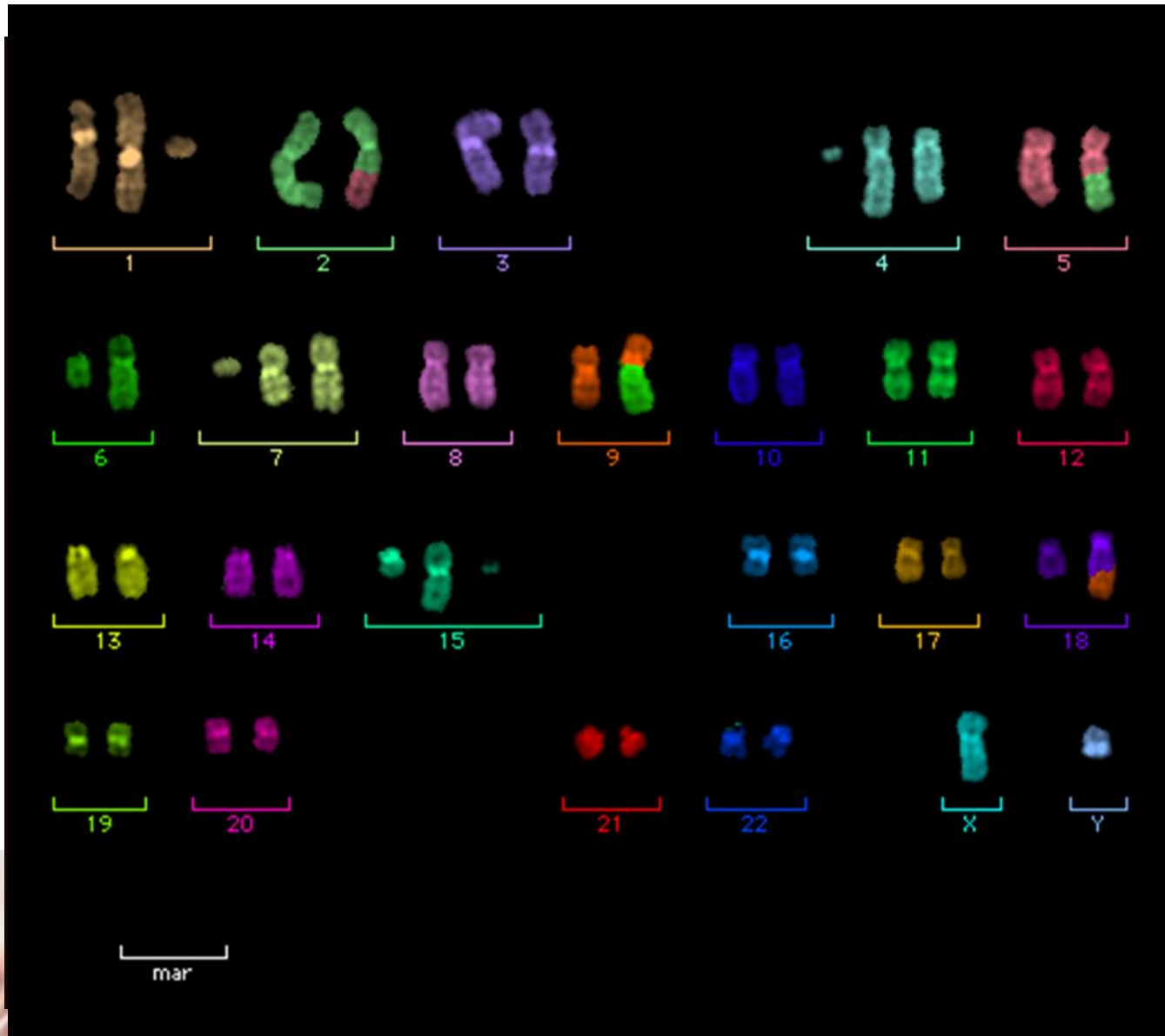
Aberrazioni vs. dose

The frequency of chromosomal aberrations (dicentric and rings) is a linear-quadratic function of dose because the aberrations are the consequence of the interaction of two separate breaks.



At low doses, both breaks may be caused by the same electron; the probability of an exchange aberration is proportional to dose (D). At higher doses, the two breaks are more likely to be caused by separate electrons. The probability of an exchange aberration is proportional to the square of the dose (D^2).

Tecniche di ibridizzazione fluorescente in situ (FISH)





- L'uomo e la radiazione ionizzante (RI)
- Danni radioindotti a livello del DNA e della cellula
- Effetti deterministici e stocastici
- Impieghi terapeutici della RI

Effetti deterministici e stocastici

- Effetti deterministici

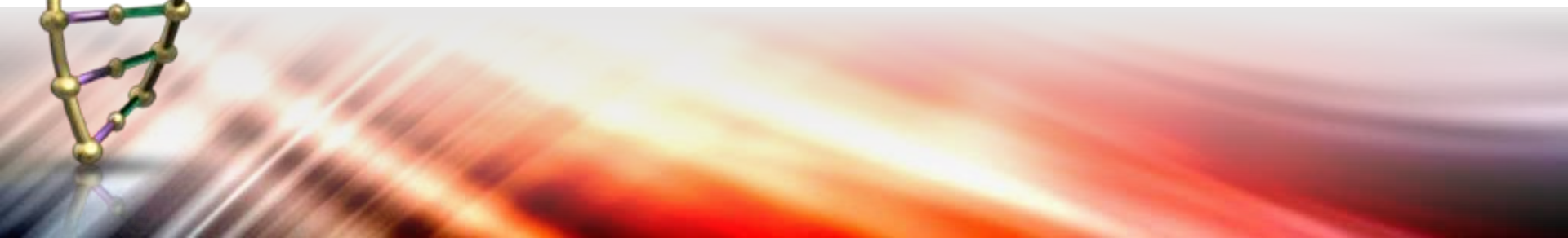
- Dose soglia
- Gravità aumenta con la dose
- Probabilità aumenta con la dose

- Effetti stocastici

- Nessuna soglia
 - Anche un singolo fotone può produrre una mutazione
- Indipendenza della gravità dalla dose
- Probabilità aumenta con la dose

- La carcinogenesi è l'effetto stocastico somatico più importante

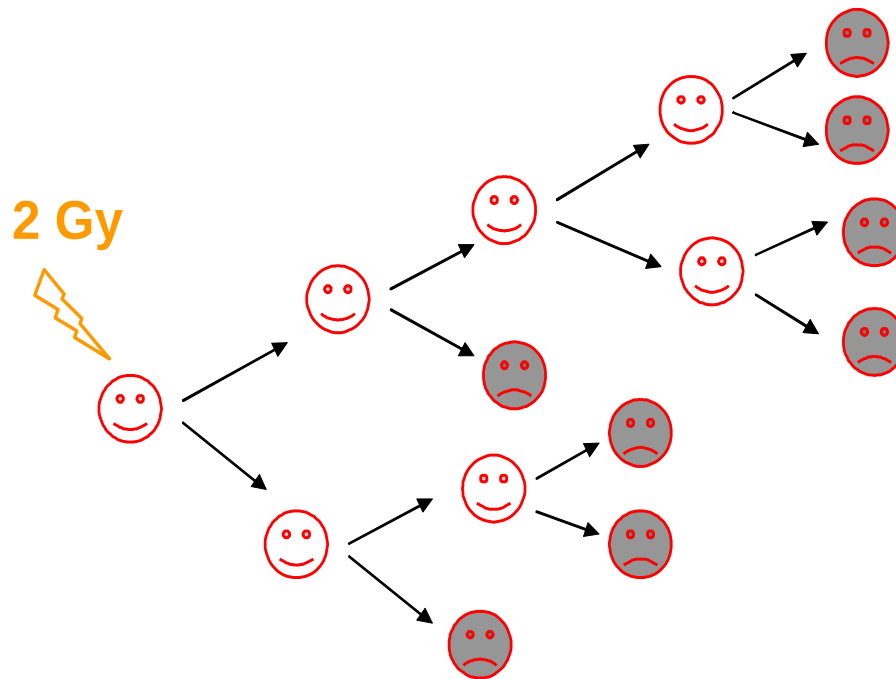
- Leucemia e carcinogenesi da radiazione si basano su studi condotti sull'uomo



Effetti a Livello Cellulare

Per convenzione si considerano sopravvissute cellule che hanno dato origine ad una colonia con almeno 50 cellule (5-6 divisioni).

Le cellule irradiate non perdono immediatamente la loro capacità proliferativa:

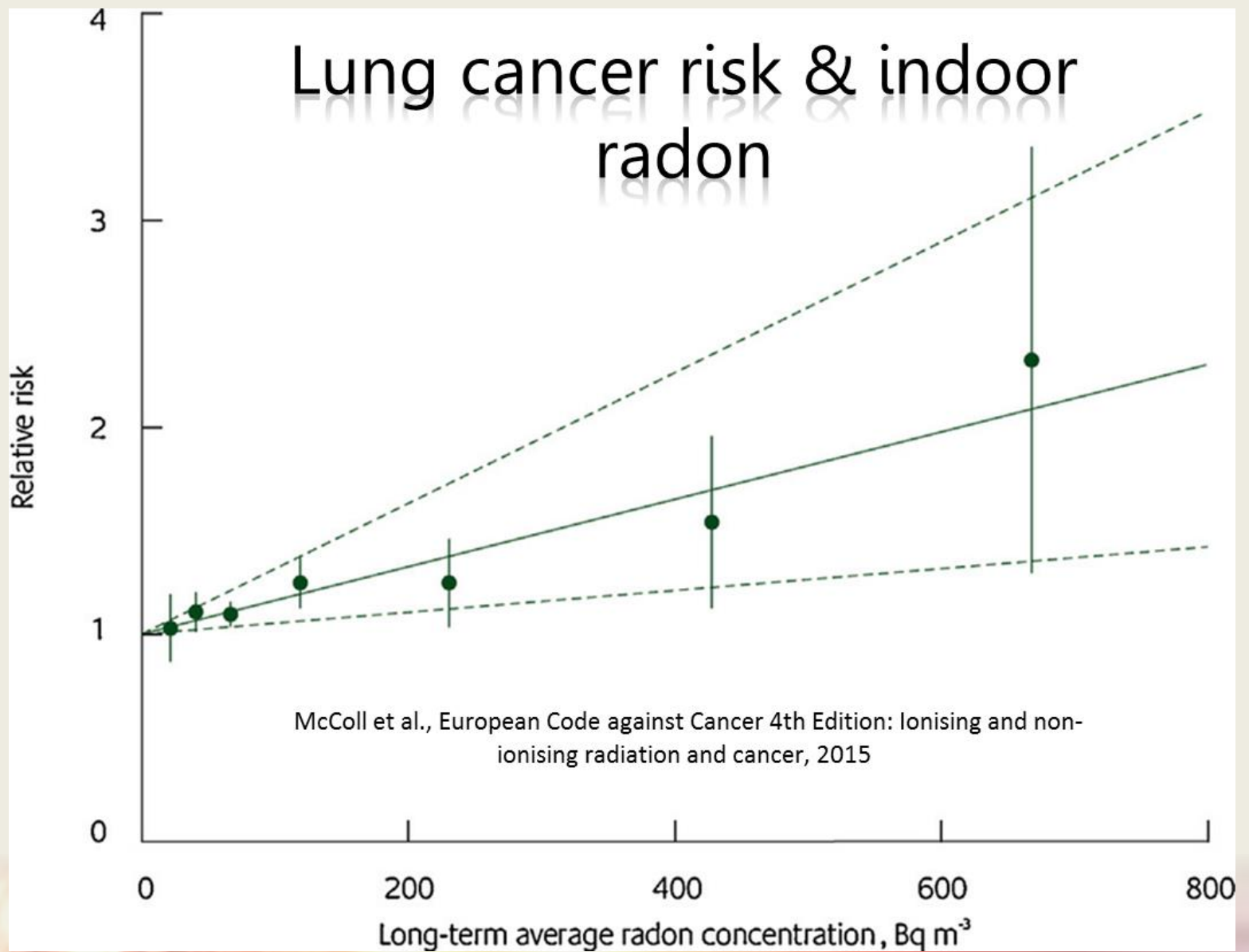


Carcinogenesi radioindotta



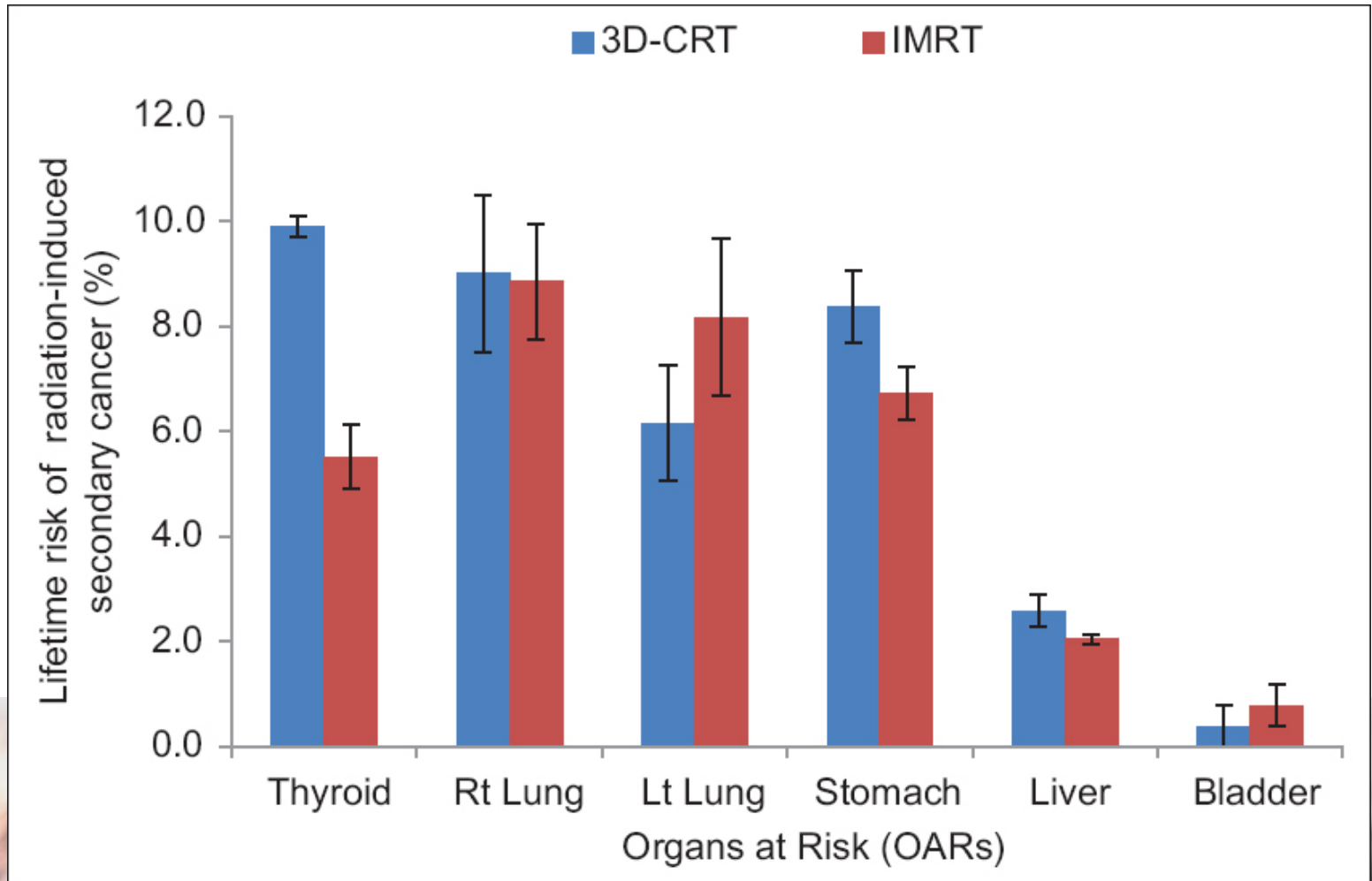
- Incidenti e lavoratori esposti
 - Cancro alla pelle e leucemie comuni fra i primi radiologi
 - Cancro polmonare fra minatori (radio e uranio) attribuiti al radon inalato
- Pazienti curati mediante radioterapia possono sviluppare tumori secondari
- Database dei sopravvissuti di Hiroshima e Nagasaki

Lung cancer risk & indoor radon

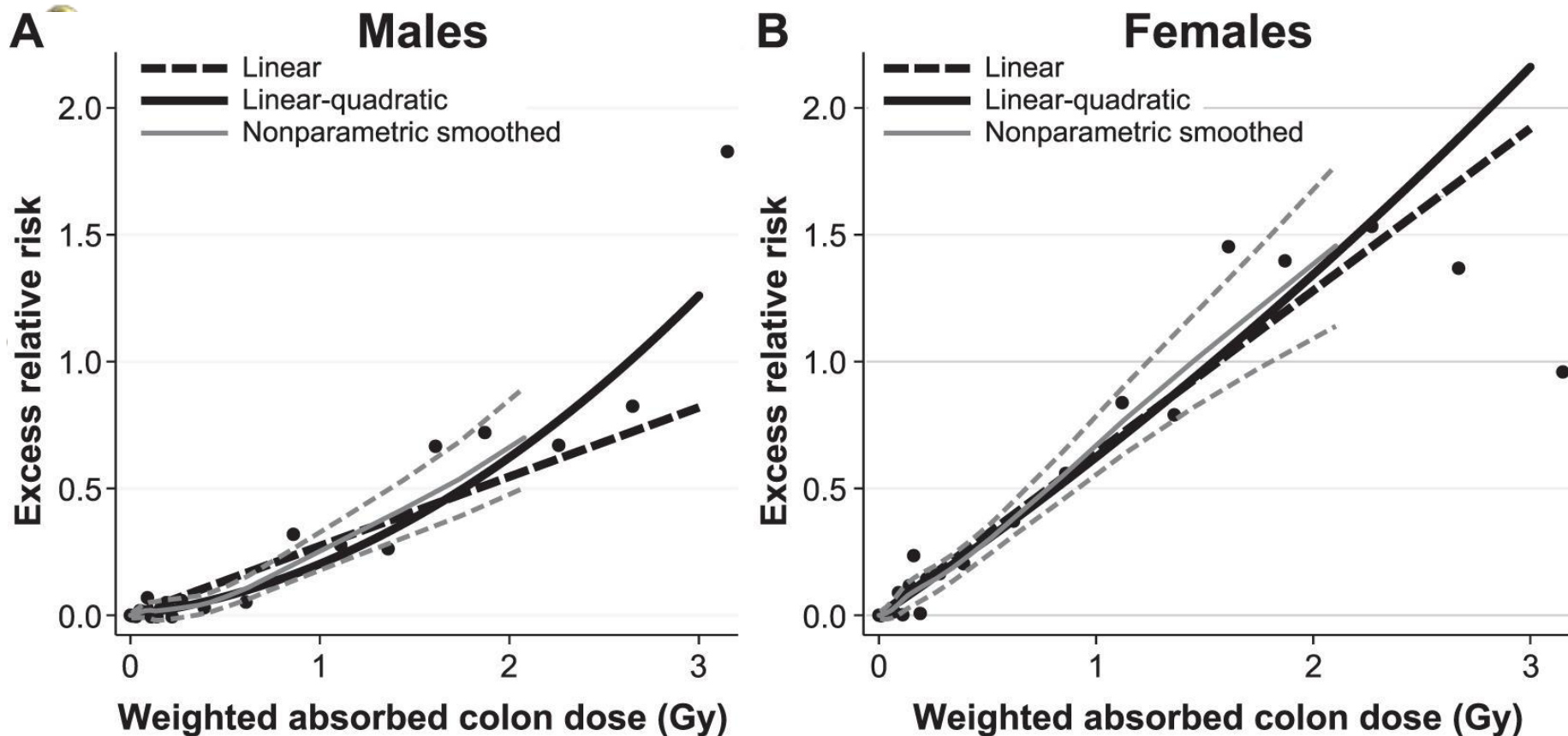


Secondary cancer risk in RT patients

Average lifetime risk of induced secondary cancer in various organs at risks for 10 medulloblastoma pediatric patients for 3-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy (Sherif et al., 2018)



Life-Span Study: A-bomb survivors

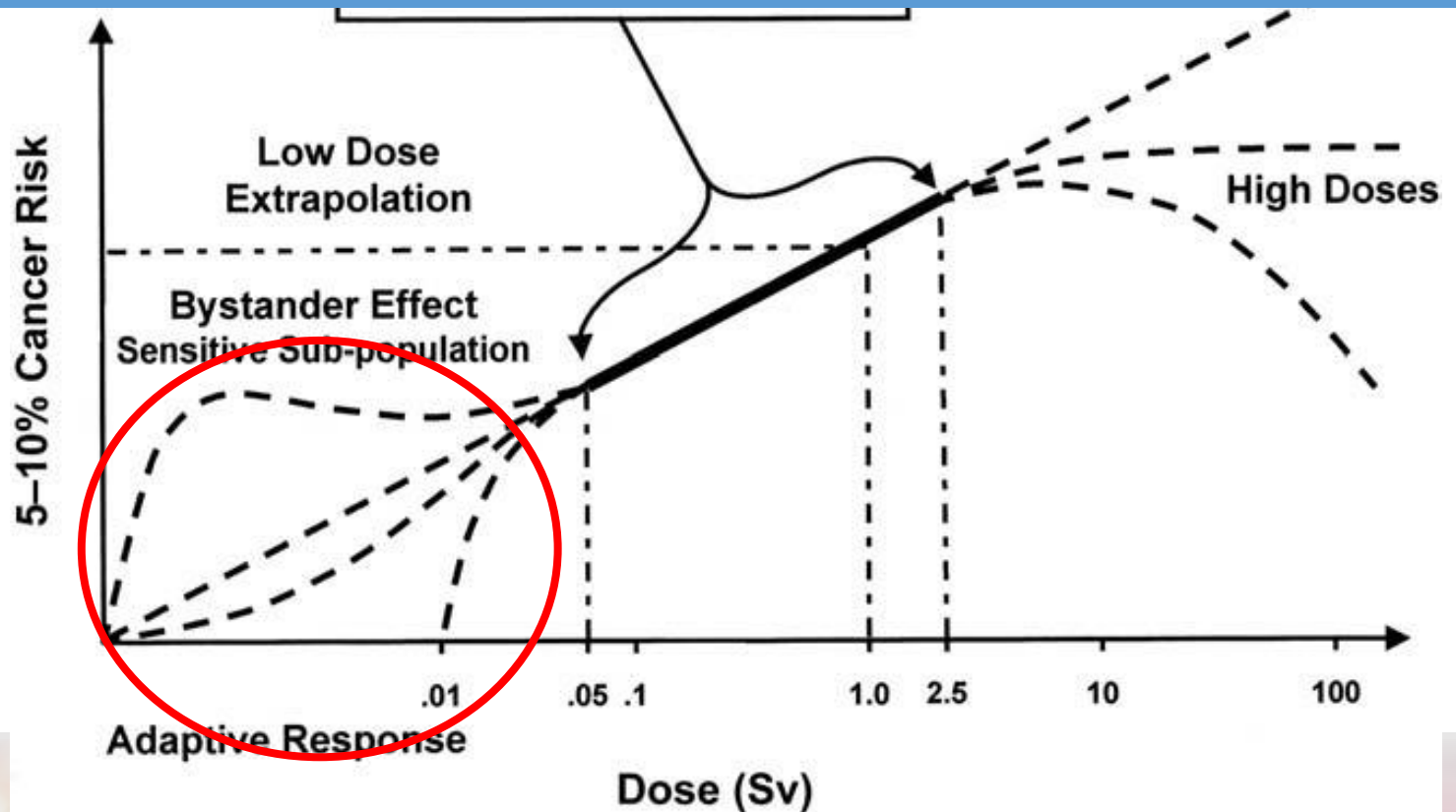


放影研
RERF

Radiation Effects Research Foundation
A Cooperative Japan-US Research Organization

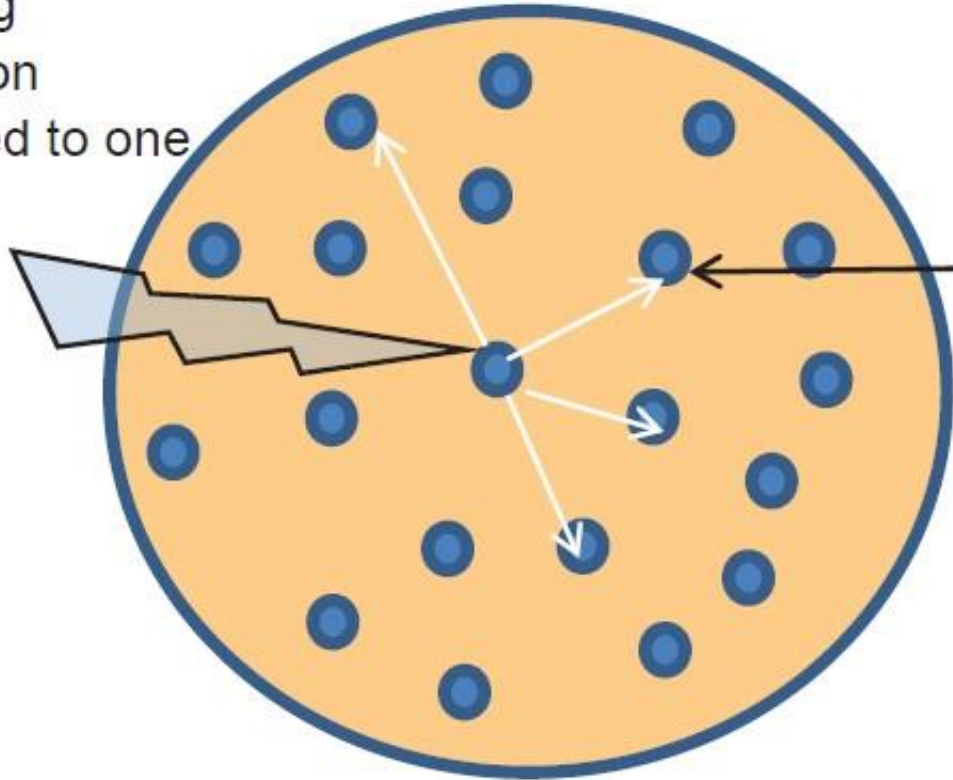
Dose-response relationship for induced cancer

**International Commission on Radiological Protection
National Council on Radiation Protection and Measurements**

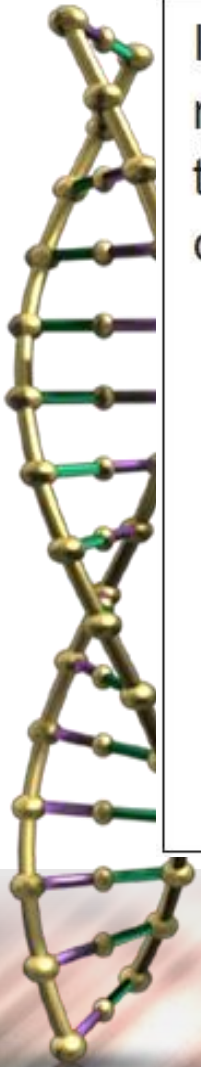


Non-targeted effects

Ionizing
radiation
targeted to one
cell

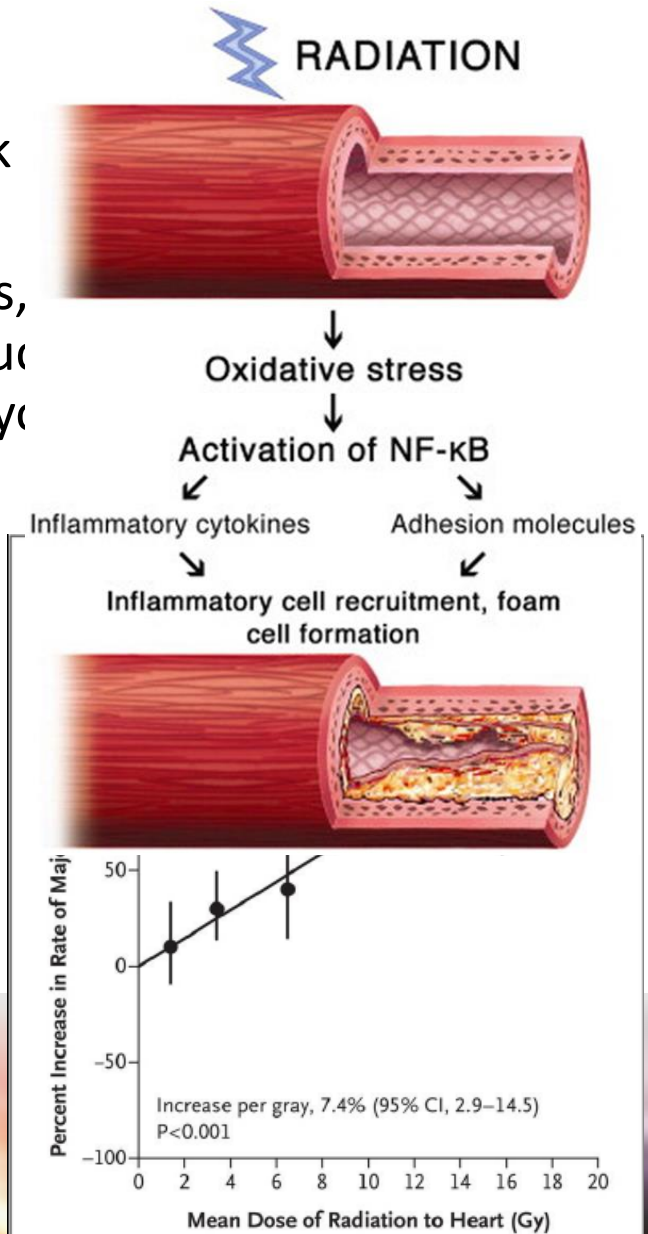
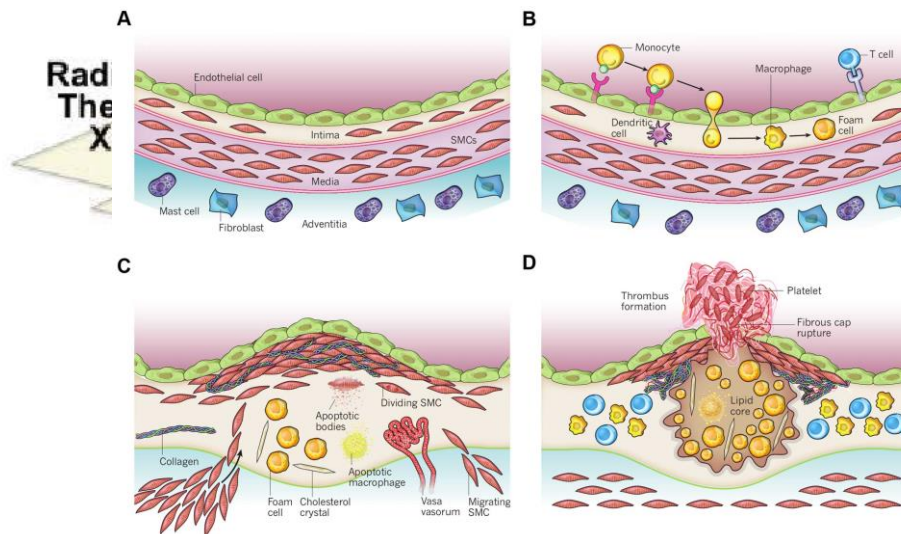


Non-targeted
cell receiving
bystander signal



NON-CANCER EFFECTS OF RADIATION

- Radiation identified as an independent risk disease
- Atomic bomb survivors, Chernobyl workers, increased cardio-vascular disease (CVD), such as heart failure, arrhythmia, angina pectoris and myocardial infarction and also:
 - Increased risk of ischemic stroke
 - Increased stenosis and reduced blood flow





- L'uomo e la radiazione ionizzante (RI)
- Danni radioindotti a livello del DNA e della cellula
- Effetti deterministici e stocastici
- **Impieghi terapeutici della RI**

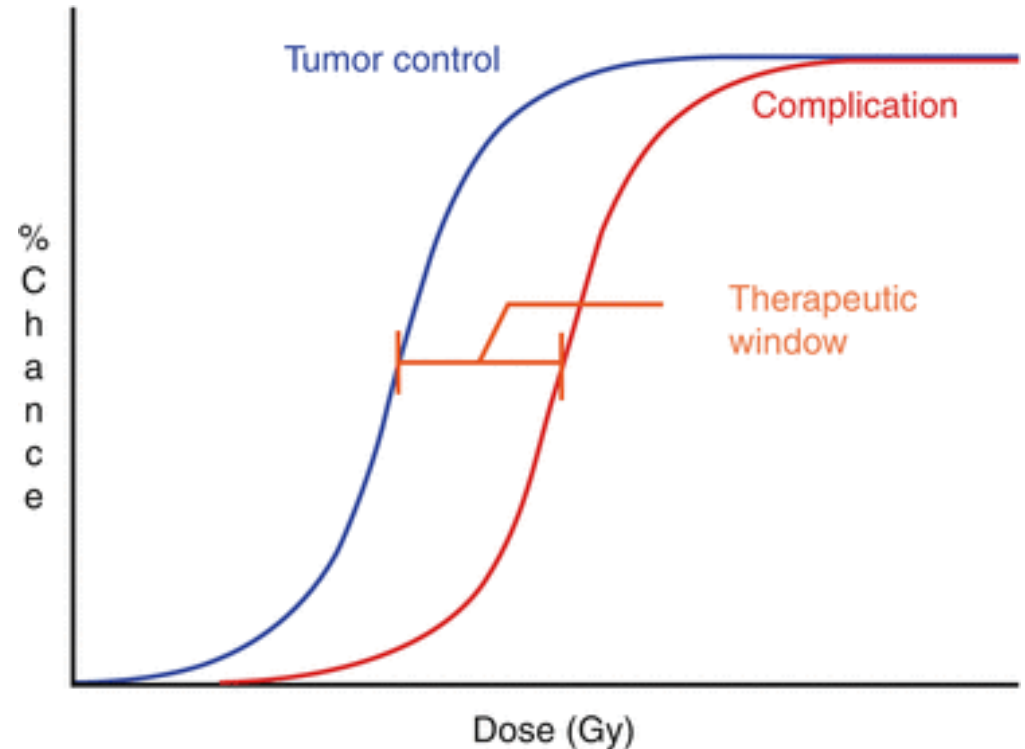
Usi terapeutici della radiazione

Radioter



Radioterapia

- L'obiettivo è bloccare la proliferazione del tumore
- Reazione del tessuto sano è il fattore che limita la dose massima amministrabile



Frazionamento in RT

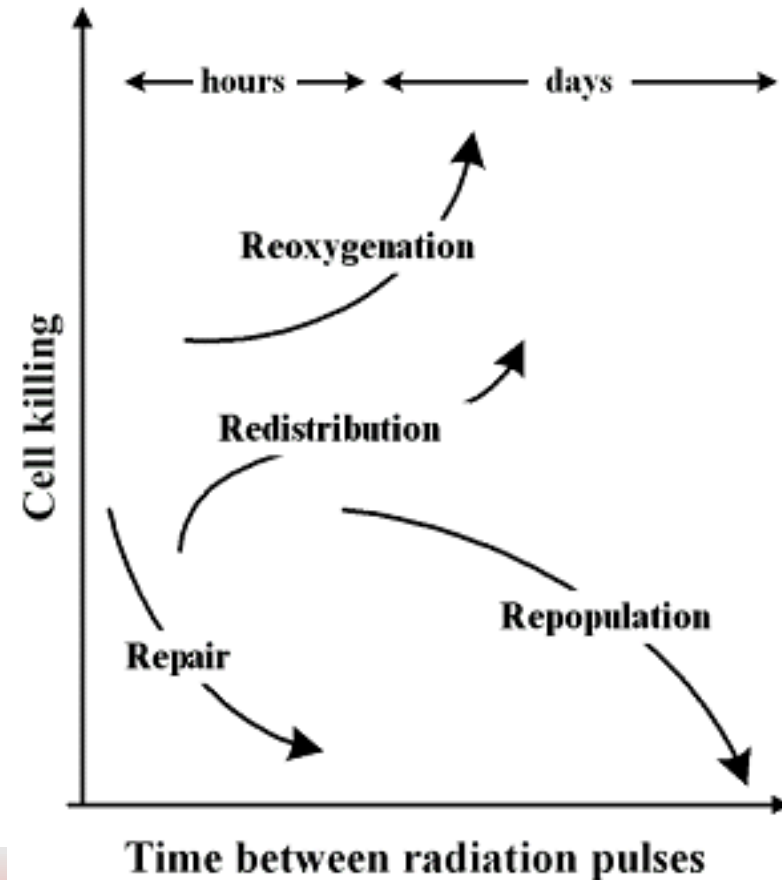


Conventional multifraction radiotherapy was based on experiments performed in Paris in the 1920s and 1930s. Rams could not be sterilized with a single dose of x-rays without extensive skin damage, whereas if the radiation were delivered in daily fractions over a period of time, sterilization was possible without skin damage. The testes were regarded as a model of a growing tumor and skin as dose-limiting normal tissue. The advantages of prolongation of treatment are to spare early reactions and to allow adequate reoxygenation in tumors. Excessive prolongation, however, allows surviving tumor cells to proliferate during treatment.

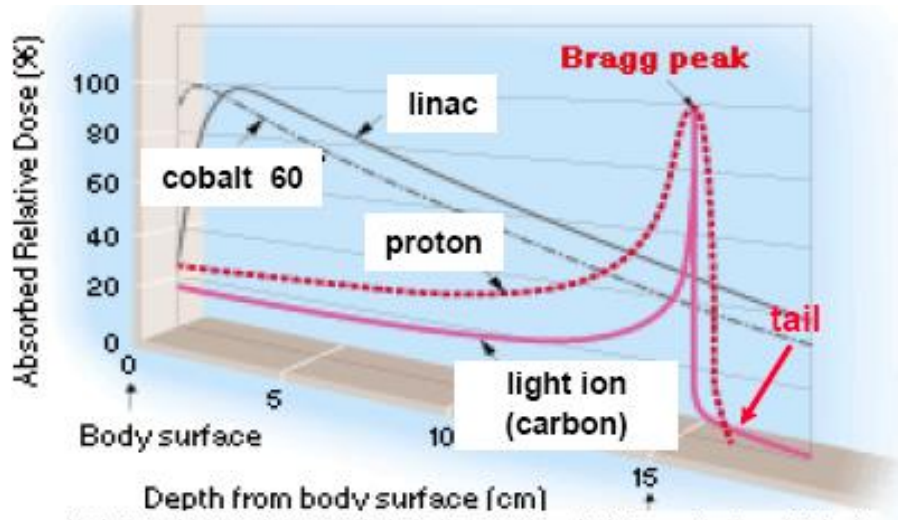
Fattori che influenzano il *local tumour control*: le 4 R della radiobiologia clinica (Withers, 1975)



- **Riparo** del danno cellulare subletale
- **Riossigenazione** del tumore
- **Ridistribuzione** delle cellule nelle fasi del ciclo cellulare
- **Ripopopolamento**
- Quinta R: Radiosensibilità intrinseca (diversa tolleranza del tessuto sano al frazionamento-Steel et al., 1989)



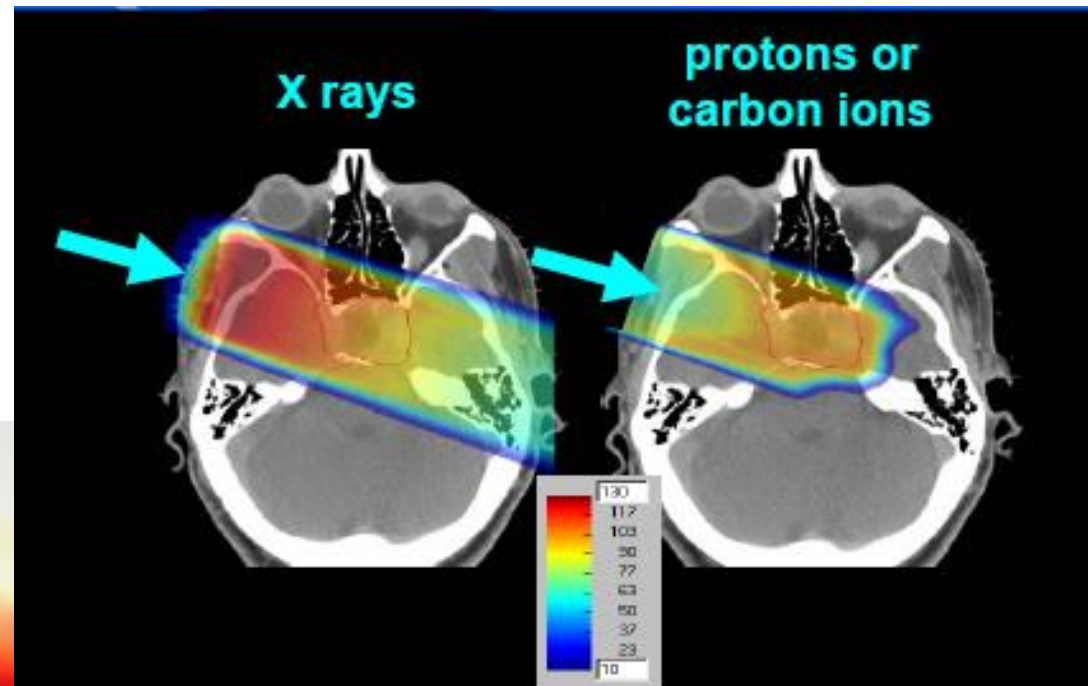
Radioterapia con fasci di particelle (adronterapia)



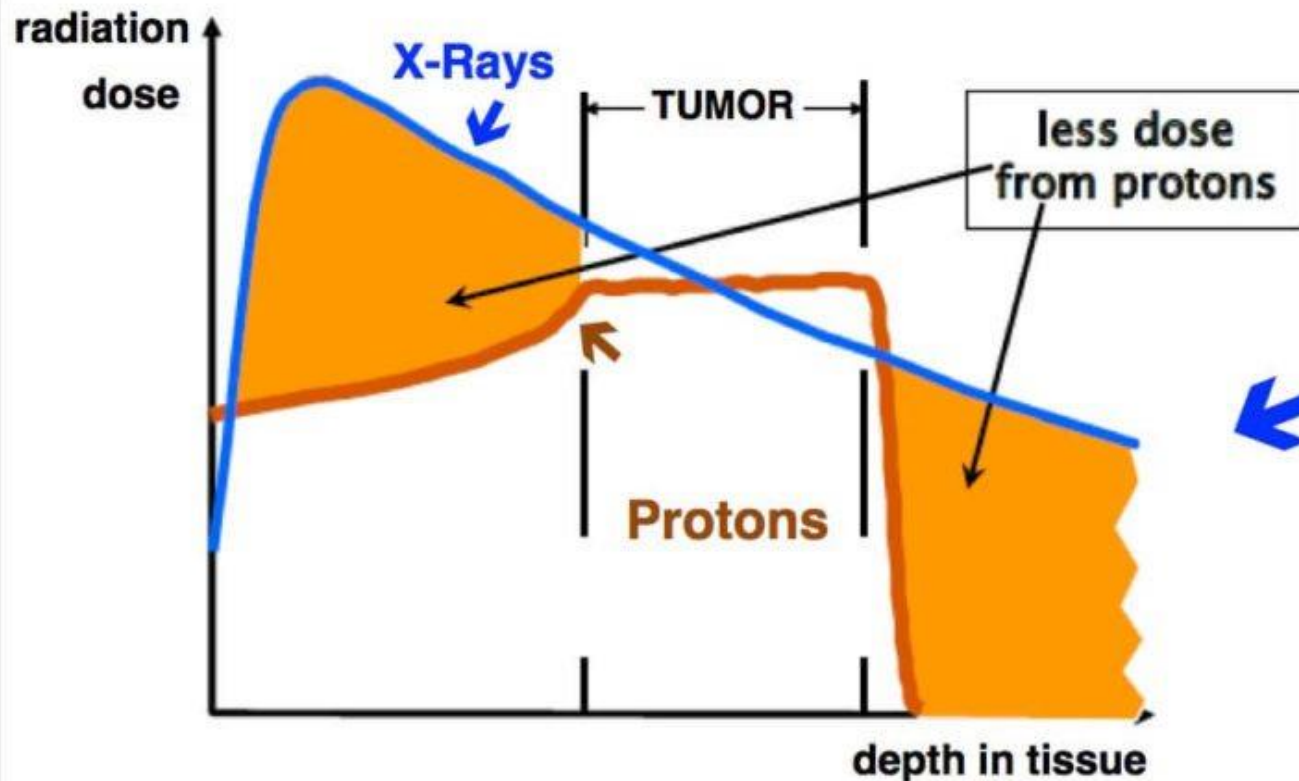
Dose Distributions for Photons (X-rays) and hadrons (protons and carbon ions)



Single field of Photons or hadrons



Razionale fisico della adroterapia



Protons 

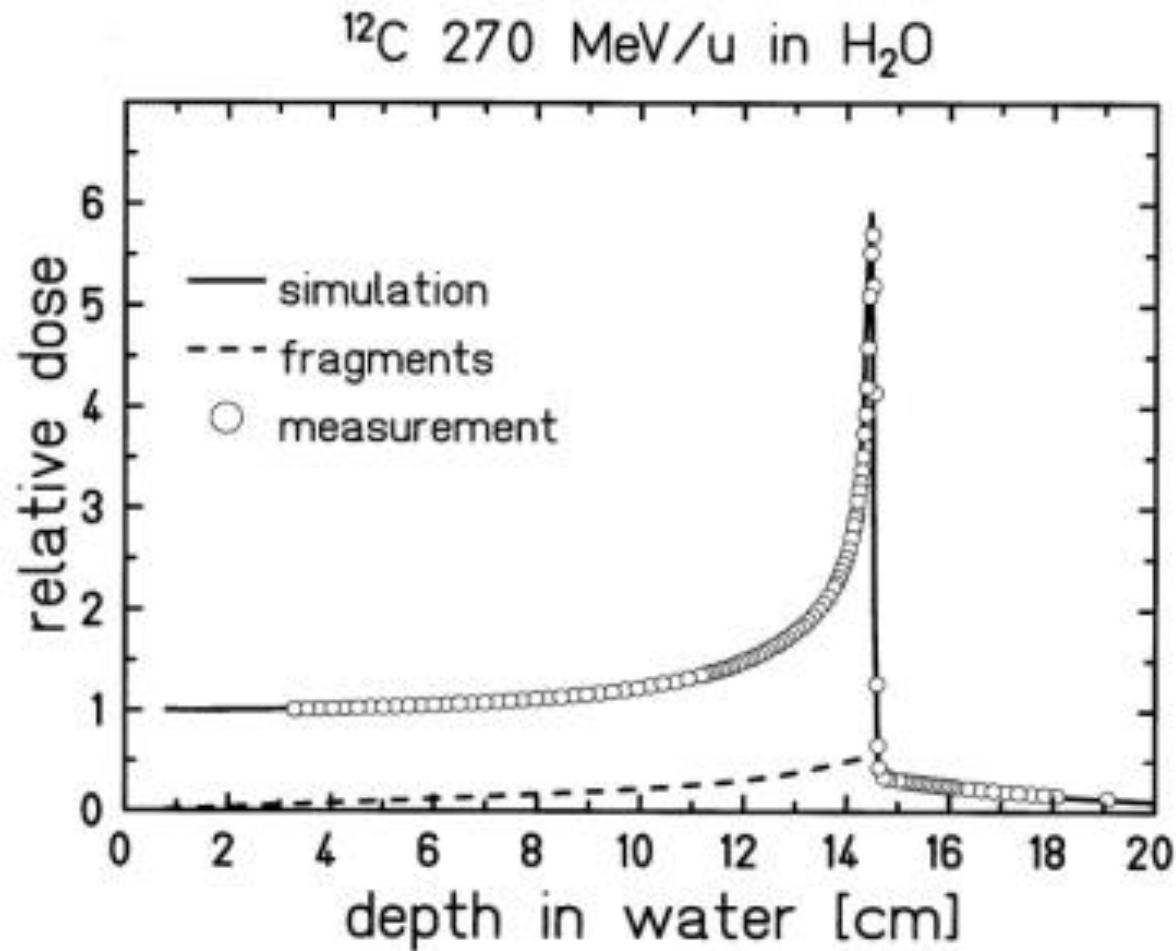
X-Rays Do Not

Excess radiation to healthy tissue results in costly side effects and secondary tumors

Chart Source: Shannon M MacDonald, Barbara Rombi. "Proton Radiotherapy for Childhood Tumors: An Overview of Early Clinical Results." *Journal of Nuclear Medicine & Radiation Therapy* 4, no. 4 (2013). <https://doi.org/10.4172/2155-9619.1000161>.

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.



Adroterapia



CNAO
Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica

Nuove frontiere in radioterapia

➤ Radioimmunotherapy

➤ Exploiting biology-based systemic responses

➤ Binary strategies

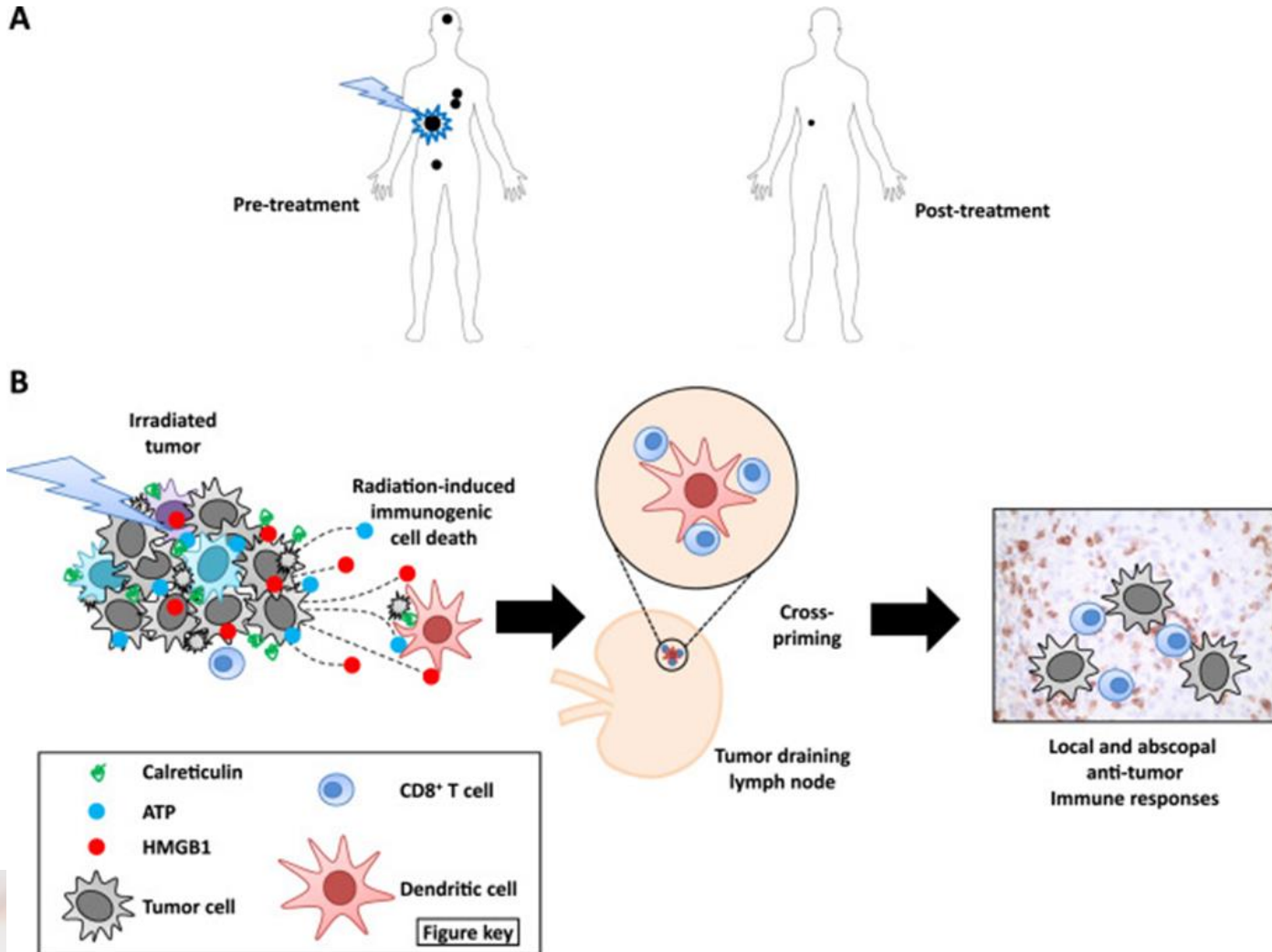
➤ Exploiting nuclear fusion reactions

➤ FLASH RT and ultra-high dose rates

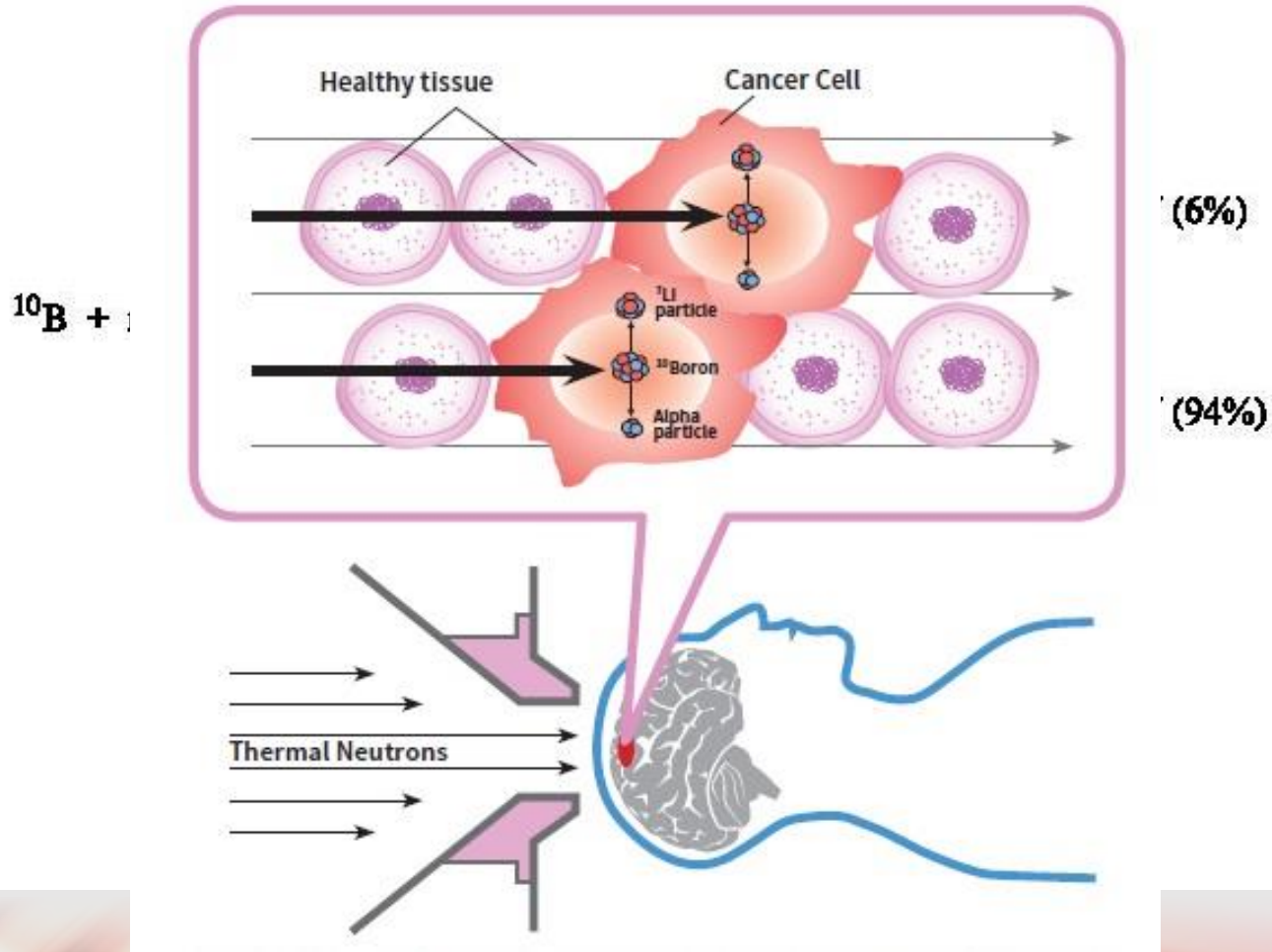
➤ Exploiting new time-based phenomena and novel technologies



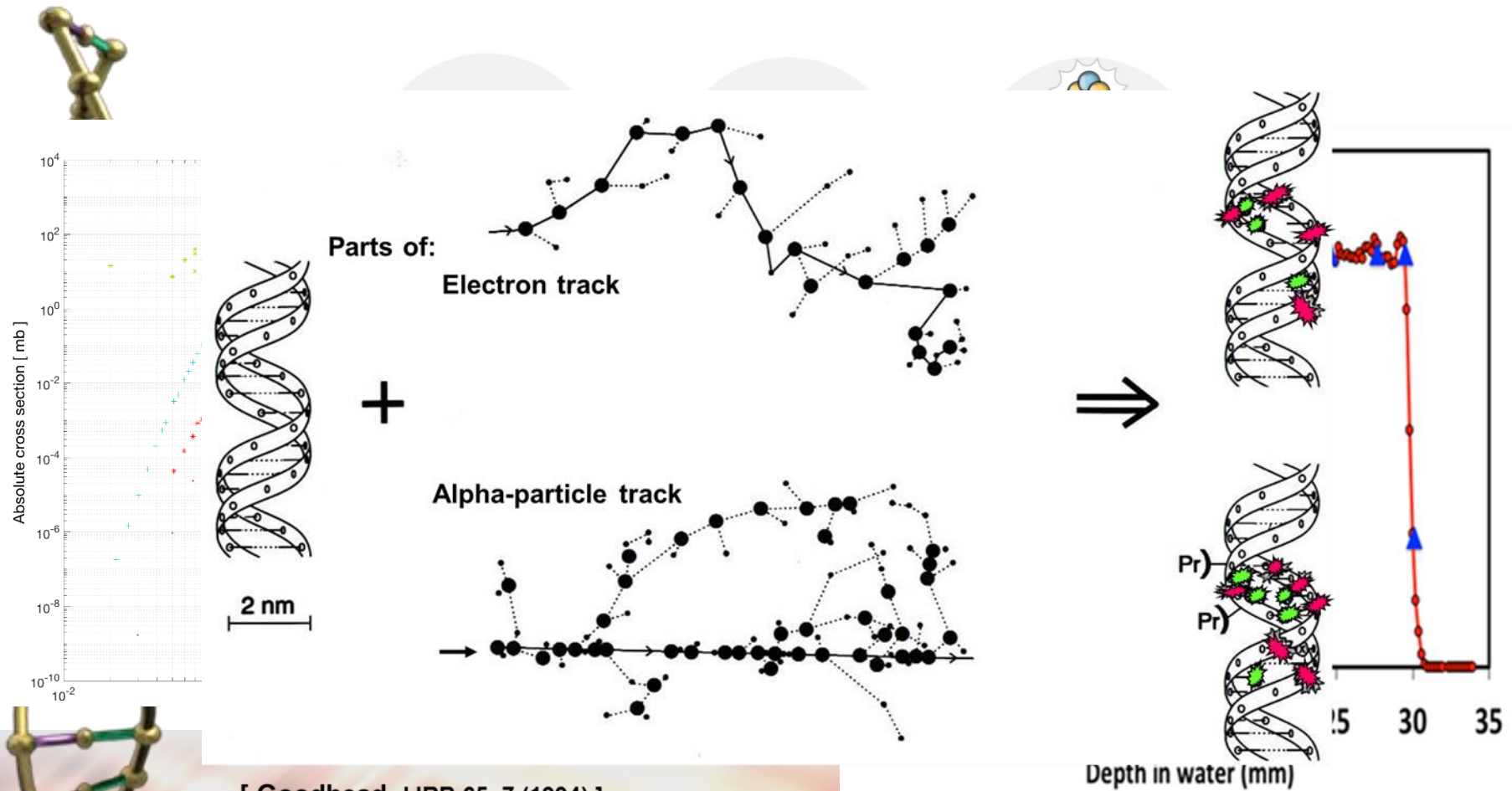
Radiation and the immune system



Boron-Neutron Capture Therapy (BNCT)



Towards Proton-Boron Capture Therapy (PBCT)



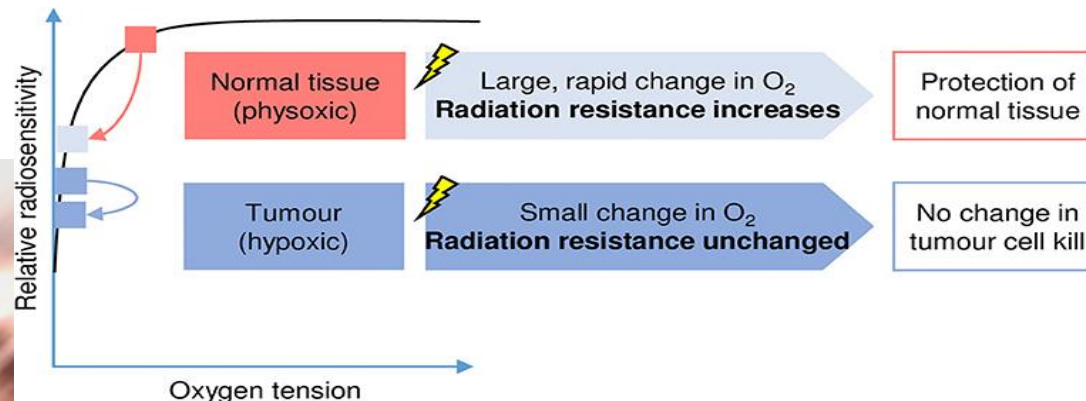
[Goodhead, IJRB 65, 7 (1994)]

FLASH radiotherapy

- Il *FLASH effect* consiste in una significativa riduzione del danno a lungo termine nel tessuto sano che si manifesta se la dose è erogata a ratei di almeno 40 Gy/s
- Meccanismi ancora non chiari, legati probabilmente ad una deplezione temporanea dell'ossigeno a livello tissutale



Vozenin et al., The Advantage of FLASH Radiotherapy Confirmed in Mini-pig and Cat-cancer Patients, Clin Cancer Res. 2018



In conclusione....



- La radiazione è parte ineludibile della nostra vita
- Il metodo scientifico ci ha aiutato a comprenderne gli effetti, sia come rischio che come alleato per la salute
 - E' un potente agente genotossico e carcinogeno
 - Al tempo, stesso, l'uso della radiazione è fondamentale nella cura dei tumori e nella diagnostica medica
- Nella convivenza con essa, quindi, è necessario sempre soppesare il delicato equilibrio costo-beneficio



Grazie per l'attenzione!!!

