



XXIII CONGRESSO
AIRO2013

Taormina, 26-29 ottobre
Giardini Naxos

DICHIARAZIONE

Relatore: **BARBARA VISCHIONI**

Come da nuova regolamentazione della Commissione Nazionale per la Formazione Continua del Ministero della Salute, è richiesta la trasparenza delle fonti di finanziamento e dei rapporti con soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario.

- Posizione di dipendente in aziende con interessi commerciali in campo sanitario **(NIENTE DA DICHIARARE)**
- Consulenza ad aziende con interessi commerciali in campo sanitario **(NIENTE DA DICHIARARE)**
- Fondi per la ricerca da aziende con interessi commerciali in campo sanitario **(NIENTE DA DICHIARARE)**
- Partecipazione ad Advisory Board **(NIENTE DA DICHIARARE)**
- Titolarità di brevetti in compartecipazione ad aziende con interessi commerciali in campo sanitario **(NIENTE DA DICHIARARE)**
- Partecipazioni azionarie in aziende con interessi commerciali in campo sanitario **(NIENTE DA DICHIARARE)**



XXIII CONGRESSO
AIRO2013

Taormina, 26-29 ottobre
Giardini Naxos

TOLLERANZA MIDOLLARE ALL'IRRAGGIAMENTO CON ADRONI: RISULTATI SPERIMENTALI ED IMPLICAZIONI CLINICHE

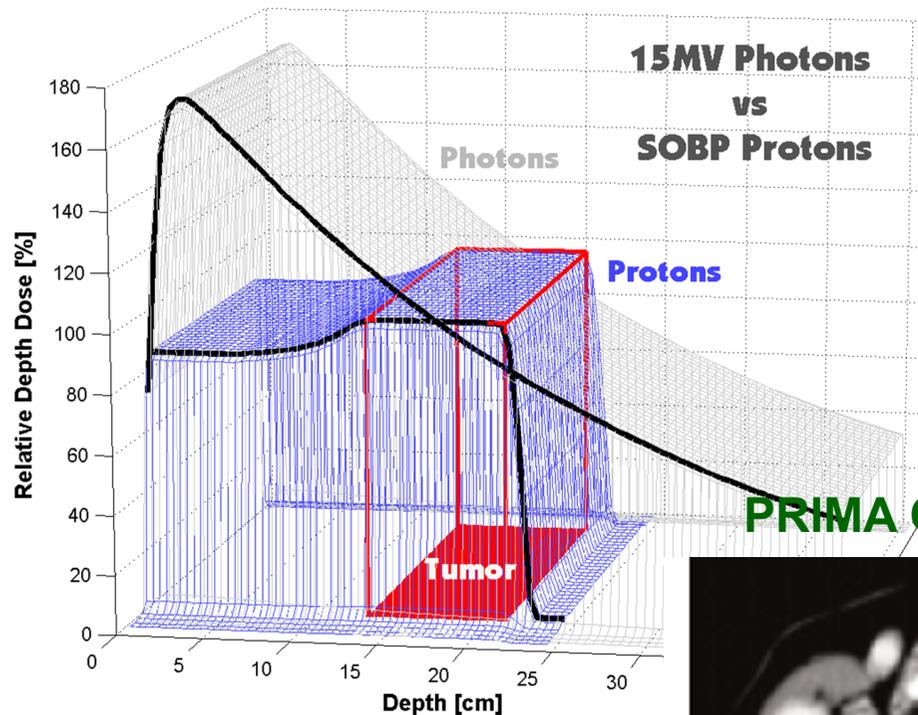
B. Vischioni

fondazione **CNAO**



XXIII CONGRESSO
AIRO2013
Taormina, 26-29 ottobre
Giardini Naxos

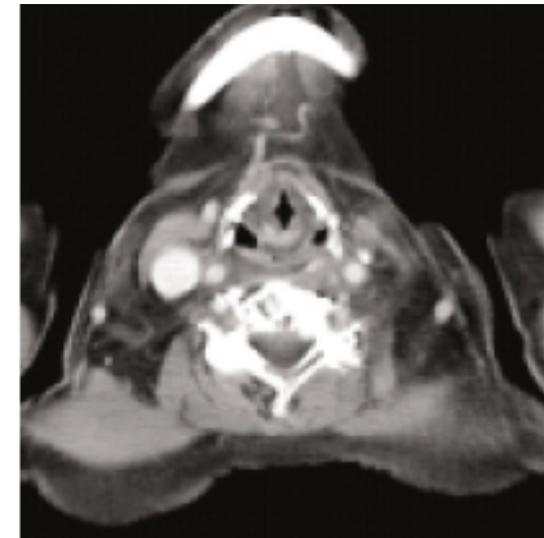
ADROTERAPIA NEL TRATTAMENTO DEI TUMORI SOLIDI



- Proprietà fisiche che consentono un'alta conformazione della dose

PRIMA CARBON-RT

DOPO CARBON-RT



- Proprietà biologiche che assicurano effetto tumoricida

Imai et al, 2006

TOLLERANZA MIDOLLARE ALL'IRRAGGIAMENTO CON ADRONI

- **EFFETTO DOSE-VOLUME**
- **EFFICACIA BIOLOGICA RELATIVA (RBE)**
- **ASPETTI DI PIANIFICAZIONE**

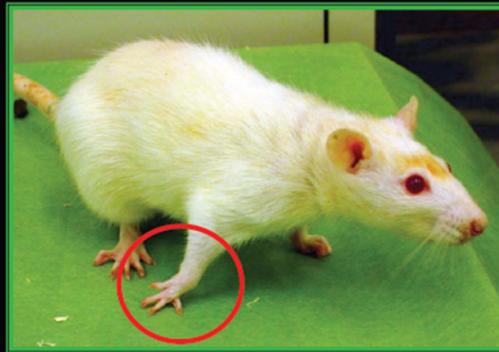
TOLLERANZA MIDOLLARE ALL'IRRAGGIAMENTO

Experimental Design



Biological Endpoint:

Paresis [Classification according to Ruifrook et al. 1994]



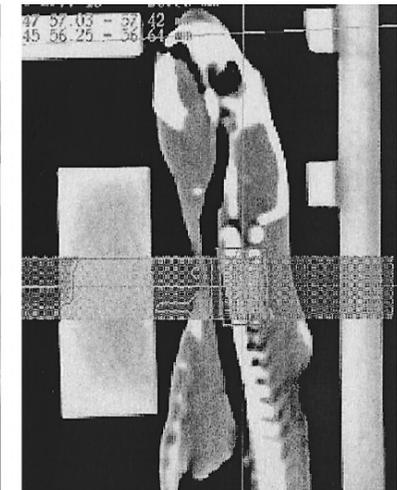
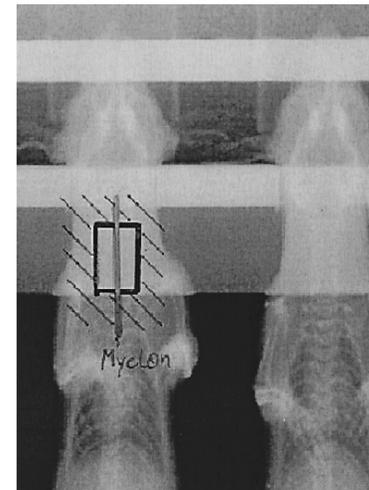
Grade II locomotion disorders of extremities, limping



Latency



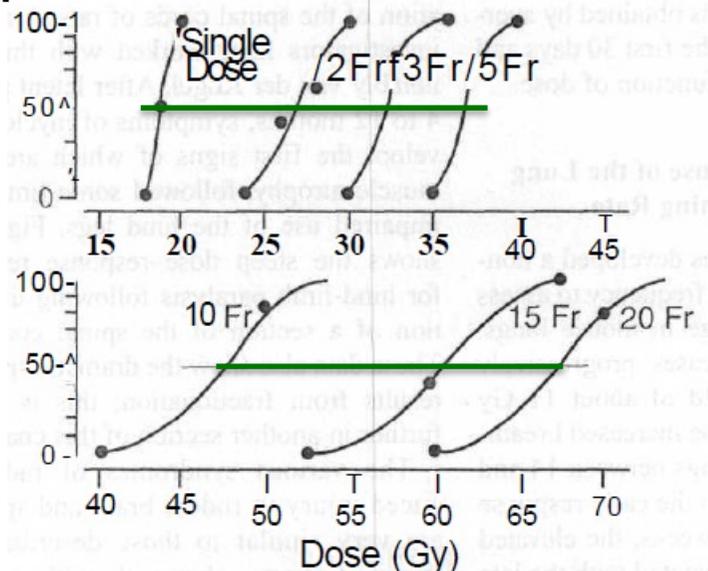
Damage probability
related to dose and dose/fraction



Debus et al, 2003

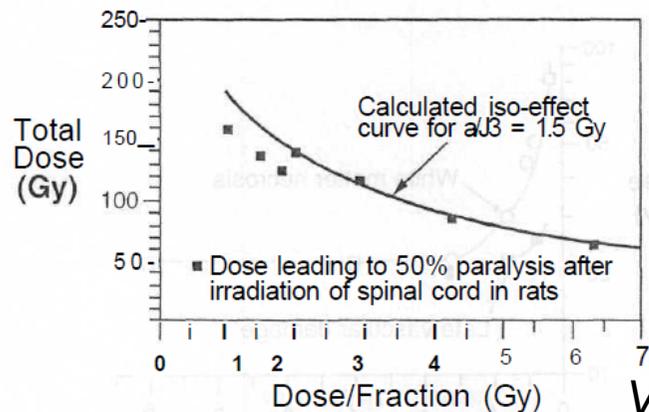
TOLLERANZA MIDOLLARE ALL'IRRAGGIAMENTO

- esperimenti con fotoni: effetto frazionamento della dose



ED₅₀ (dose con il 50% di probabilità di complicanze)

- esperimenti con fotoni: sensibilità al frazionamento della dose



Van der Kogel et al, 1977

EFFETTO DOSE-VOLUME IRRAGGIAMENTO COLONNA SPINALE

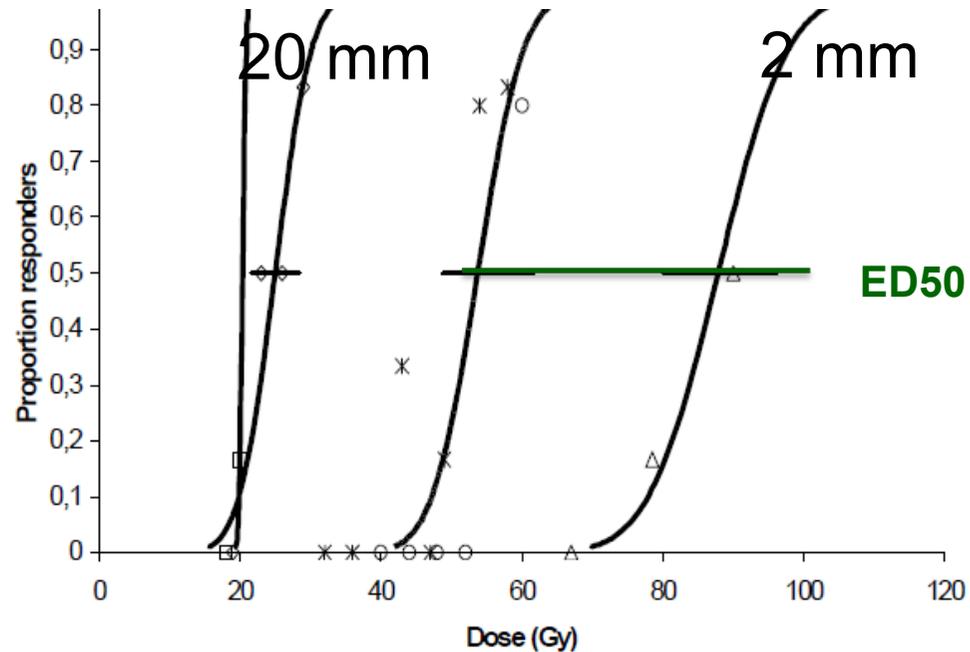
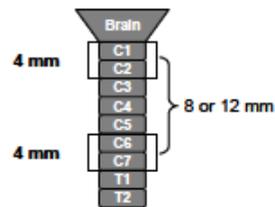


Figure 2. Dose-response curves for paralysis in fore and/or hind limbs after single dose irradiation of variable lengths of the rat cervical spinal cord. The curves are fitted by probit analysis. Irradiated lengths: (□) 20 mm; (◇) 8 mm; (*) 4 mm (I); (○) 4 mm (II) and (△) 2 mm.

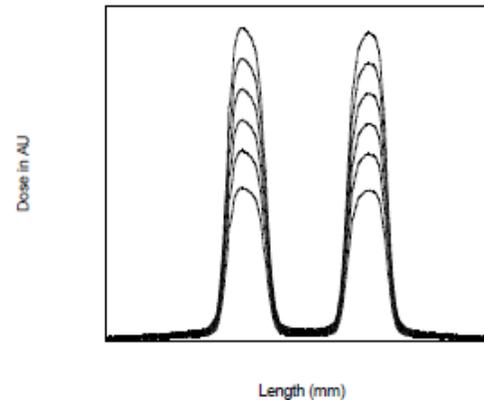
- dati con fotoni sovrapponibili a dati con protoni
- curve dose-risposta (endpoint paralisi) sempre più ripide fino a 8 mm di colonna irraggiata

Bijl et al, 2002

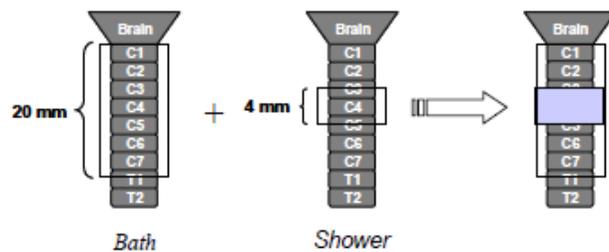
EFFETTO OMOGENEITA' DISTRIBUZIONE DI DOSE SULLA TOLLERANZA MIDOLLARE



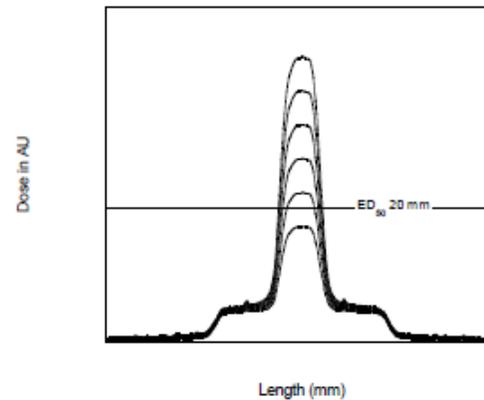
A: Split-field



SPLIT FIELD



B: Symmetrical bath and shower



BATH AND SHOWER

Bijl et al, 2003

EFFETTO OMOGENEITA' DISTRIBUZIONE DI DOSE SULLA TOLLERANZA MIDOLLARE

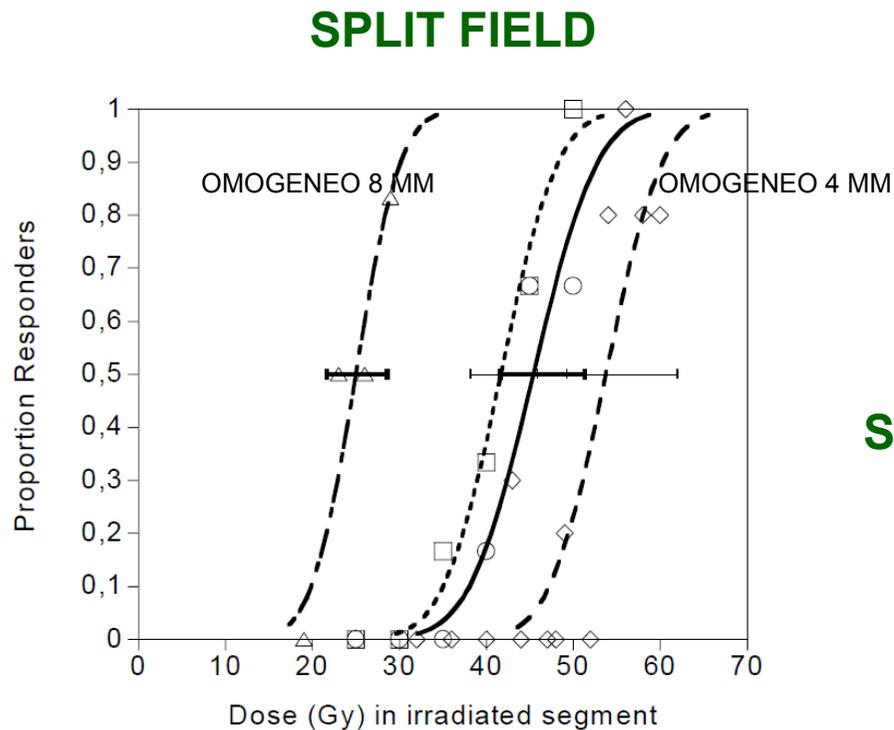


Figure 3. Dose-response curves for paralysis after *split-field irradiation* (squares: 12 mm spacing; circles: 8 mm spacing) compared with homogeneous single field irradiations of 4 mm (diamonds) and 8 mm (triangles) (3). Error bars: 95% confidence intervals.

Bijl et al, 2003

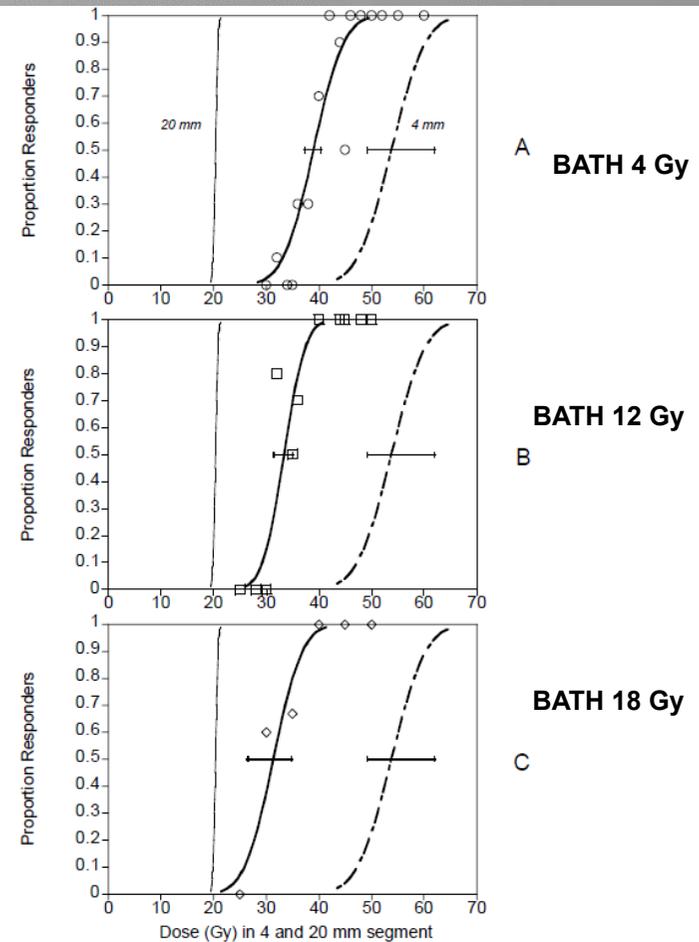


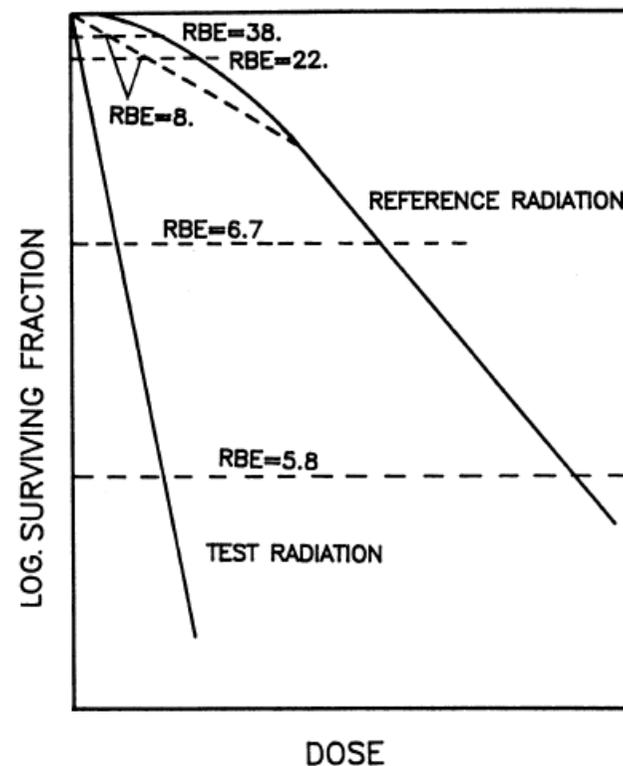
Figure 4. Dose-response curves for paralysis after symmetrical bath and shower irradiation compared with homogeneously irradiated 4 and 20 mm single fields (3). The three graphs show the impact of a 4 Gy (circles), 12 Gy (squares) and 18 Gy (diamonds) bath dose on the dose-response relationship of the 4 mm single field. Error bars: 95% confidence intervals.

EFFICACIA BIOLOGICA RELATIVA (RBE)

RBE_ iso-dose: rapporto tra l'effetto indotto dalla radiazione di riferimento e quello indotto dalla radiazione in esame a parità di dose assorbita.

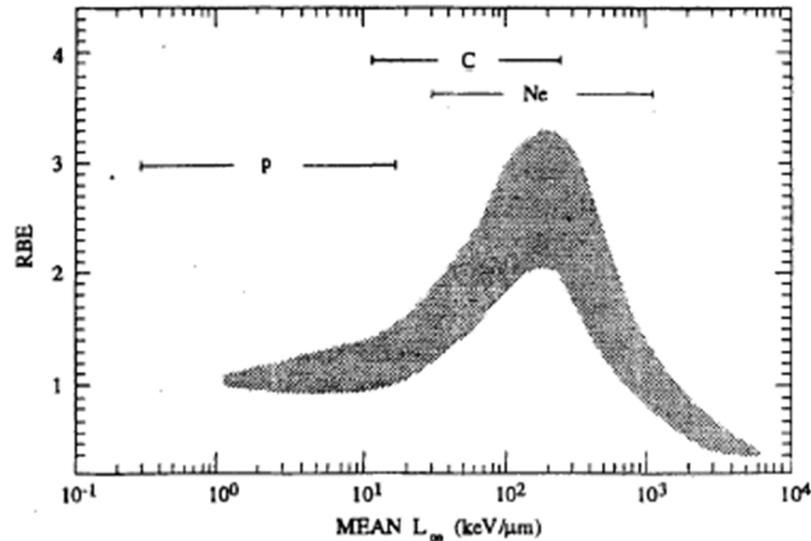
Nel caso della sopravvivenza cellulare:

$$R.B.E. = \left(\frac{SF_{RX}}{SF_r} \right)_{D=2Gy}$$



EFFICACIA BIOLOGICA RELATIVA (RBE)

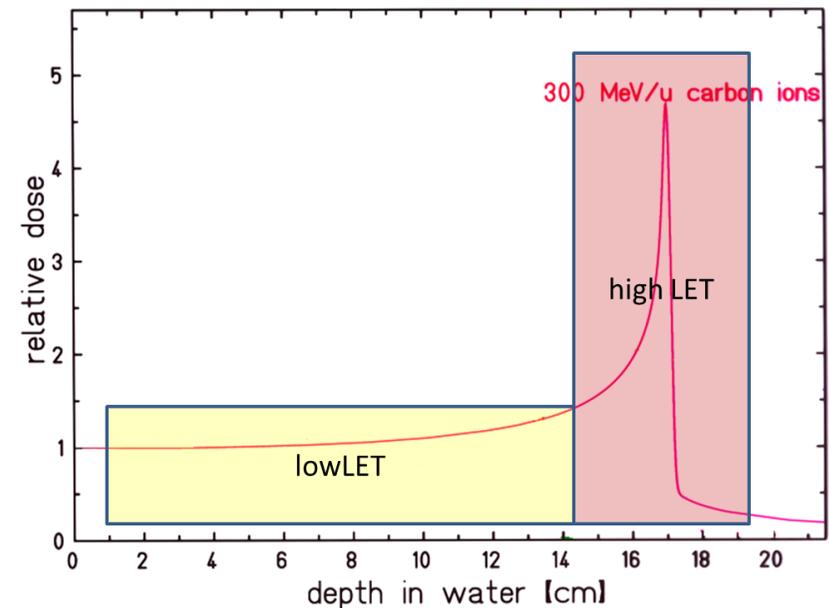
RBE ADRONI



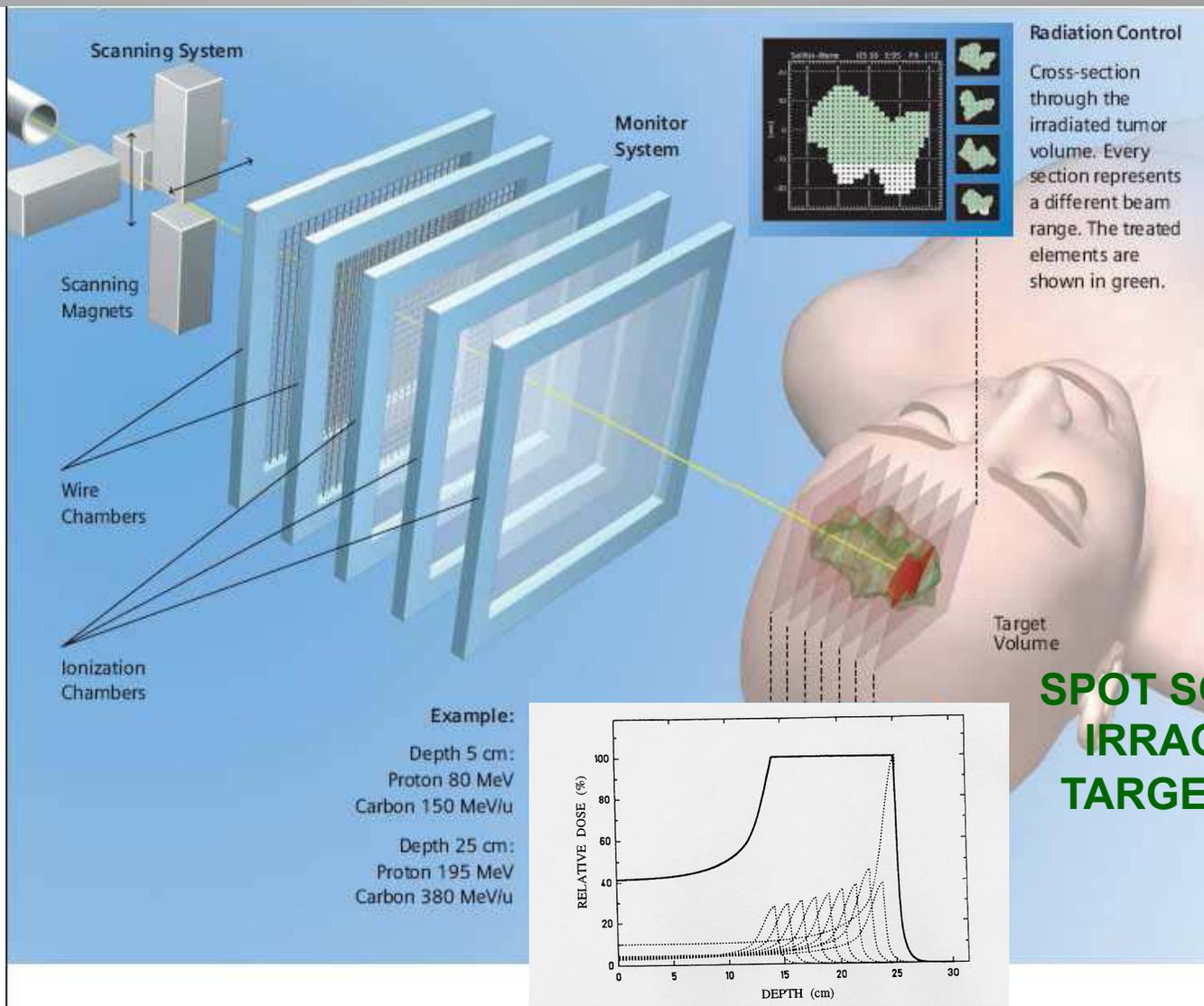
- RBE IONI CARBONIO dipende da
 - LET
 - Dose
 - Dose/frazione
 - Tipo di cellula o tessuto irraggiato
 - Endpoint selezionato

- RBE PROTONI 1.1

LET IONI CARBONIO



MODELLO LEM PER IL CALCOLO DELL'RBE DEL TPS DI CNAO



SPOT SCANNING PER IRRAGGIAMENTO TARGET TUMORALE

TOLLERANZA MIDOLLARE ALL'IRRAGGIAMENTO CON IONI CARBONIO

Radiation Tolerance of the Rat Spinal Cord after Single and Split Doses of Photons and Carbon Ions¹

Jürgen Debus,^{a,d} Michael Scholz,^c Thomas Haberer,^d Peter Peschke,^{d,2} Oliver Jäkel,^b Christian P. Karger^b and
Michael Wannemacher^a

^a Department of Clinical Radiology, University of Heidelberg, Germany; ^b Department of Medical Physics, German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Germany; ^c Department of Biophysics, Gesellschaft für Schwerionenforschung, Darmstadt, Germany; and ^d Department of Radiation Oncology, German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Germany

Rad Res, 2003

RADIATION TOLERANCE OF THE RAT SPINAL CORD AFTER 6 AND 18 FRACTIONS OF PHOTONS AND CARBON IONS: EXPERIMENTAL RESULTS AND CLINICAL IMPLICATIONS

CHRISTIAN P. KARGER, PH.D.,* PETER PESCHKE, PH.D.,[†] RITA SANCHEZ-BRANDELIK, PH.D.,[‡]
MICHAEL SCHOLZ, PH.D.,[§] AND JÜRGEN DEBUS, M.D., PH.D.[¶]

Departments of *Medical Physics in Radiation Oncology; [†]Clinical Cooperation Unit Radiation Oncology; [‡]Central Animal Laboratory, German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Germany; [§]Department of Biophysics, Gesellschaft für Schwerionenforschung (GSI), Darmstadt, Germany; [¶]Department of Clinical Radiology, University of Heidelberg, Heidelberg, Germany

Int J Radiation Oncology Biol Phys, 2006



TOLLERANZA MIDOLLARE ALL'IRRAGGIAMENTO CON IONI CARBONIO

- Ingresso e picco di Bragg da confrontare con i fotoni
- Follow-up necessario: 10 mesi
- Curve dose-risposta e calcolo ED50 per RBE

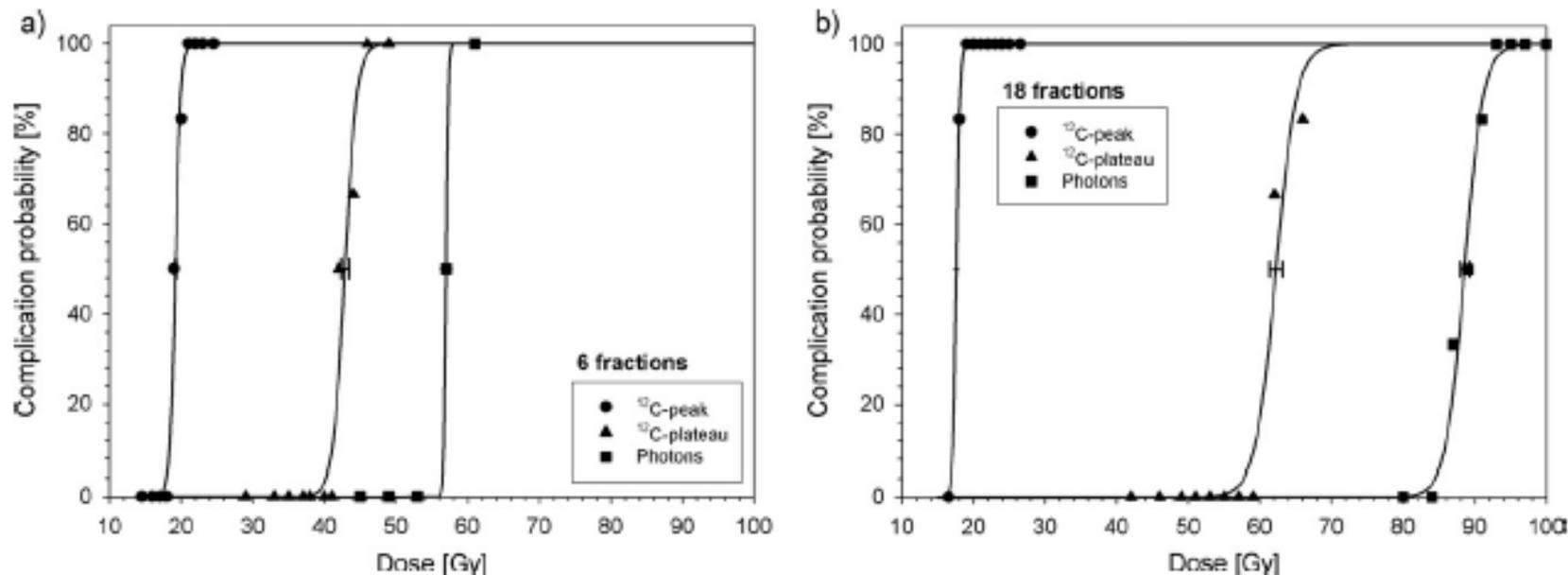


Fig. 2. Dose–response curves for 6 (a) and 18 (b) fractions measured for a photon-, ^{12}C -plateau, and ^{12}C -peak irradiation (error bars: 1 SE).

Int J Radiation Oncology Biol Phys, 2006

TOLLERANZA MIDOLLARE CON IONI CARBONIO E FRAZIONAMENTO

Set-up	Photons D ₅₀ [Gy]	Carbon Ions D ₅₀ [Gy]	Measured RBE	Calculated * RBE
Plateau (13 keV/μm)				
1 Fx	24.5±0.8	17.1±0.8	1.43±0.08	1.14 (1.12-1.16)
2 Fx	34.2±0.7	24.9±0.7	1.37±0.05	1.19 (1.17-1.21)
6 Fx	57.0±4.0	42.8±1.5	1.33±0.10	1.37 (1.35-1.39)
18 Fx	88.6±2.0	62.2±3.5	1.42±0.09	1.72 (1.65-1.77)
Peak (125±25 keV/μm)				
1 Fx	24.5±0.8	13.9±0.8	1.76±0.12	1.28 (1.26-1.30)
2 Fx	34.2±0.7	15.8±0.7	2.16±0.11	1.61 (1.57-1.65)
6 Fx	57.0±4.0	19.2±0.2	2.97±0.21	2.35 (1.25-2.44)
18 Fx	88.6±2.0	17.7±1.3	5.01±0.37	3.80 (3.50-4.20)

* Based on the LEM using $\alpha/\beta = 2 \pm 1$ Gy for photons

Table 3. Values for α/β determined by logistic regression (eq. 2).

	$\alpha/\beta \pm$ SE [Gy]	90% CL
Photons	2.8 ± 0.4	2.2 – 3.5
¹² C-ions (plateau)	2.1 ± 0.4	1.4 – 2.8
¹² C-ions (peak)	37.0 ± 5.3	29.5 – 48.5

Int J Radiation Oncology Biol Phys, 2006

PREVISIONI DEL MODELLO LEM E TOLLERANZA MIDOLLARE

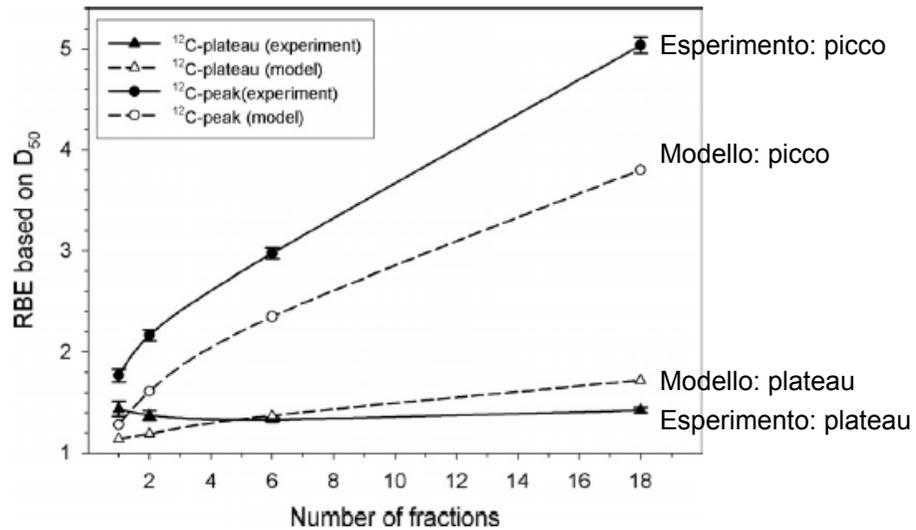
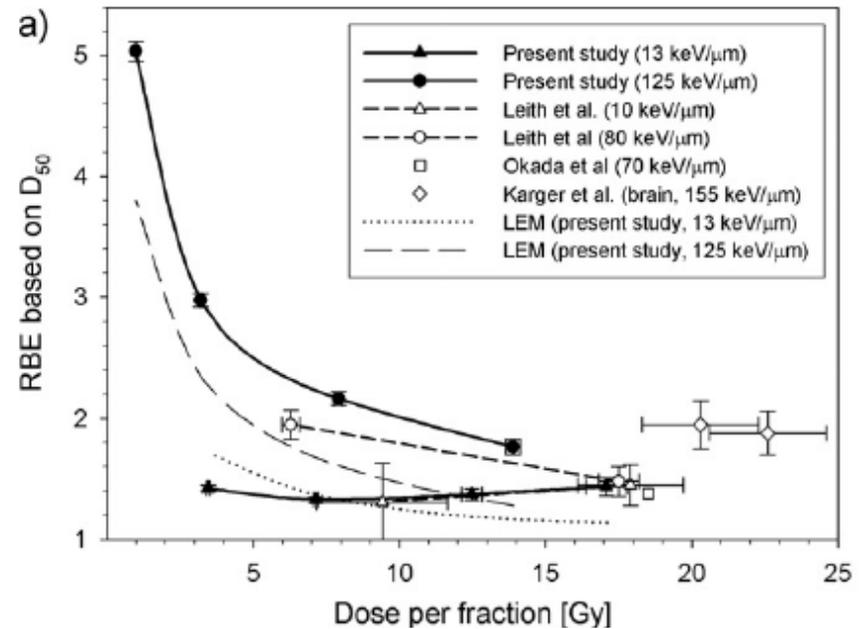


Fig. 4. Comparison of measured and calculated relative biologic effectiveness (RBE)-values for 1, 2, 6, and 18 fractions (error bars: 1 SE). (Note: the experiments for 1 and 2 fractions have been published previously (1) and the dose-response curves have been recalculated for this analysis using the model of Eqn. 1)

DATI DI LETTERATURA SULLA RELAZIONE TRA RBE E FRAZIONAMENTO



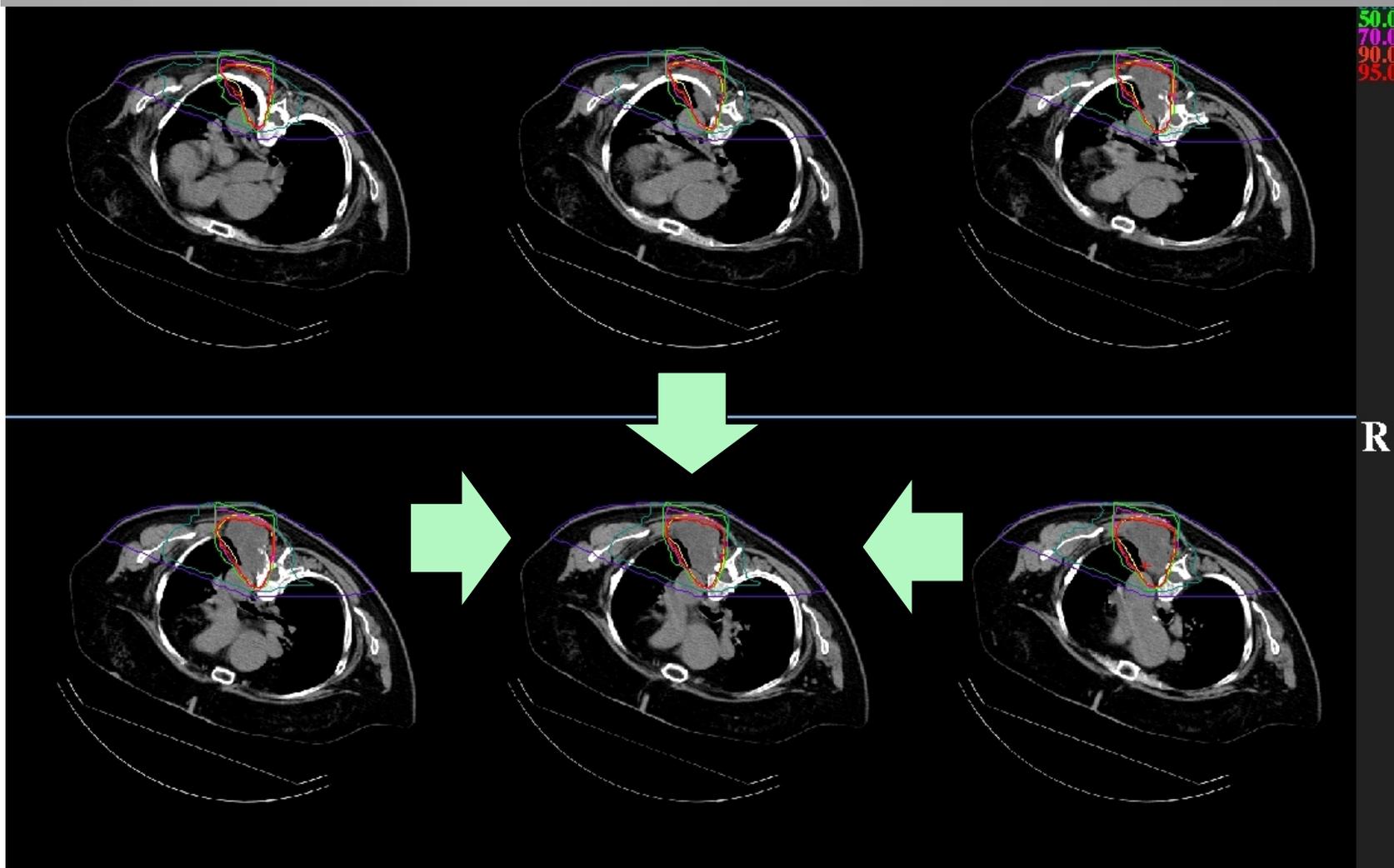
Int J Radiation Oncology Biol Phys, 2006

ASPETTI DI PIANIFICAZIONE CON ADRONI DI TUMORI PARASPINALI

- **CON PROTONI (da DeLaney et al, 2009)**
 - Dose totale: 70-74 Gy(RBE)
 - Dose/frazione: 2 Gy(RBE)
 - Limiti di dose al midollo: Dmax al centro 54 Gy(RBE), Dmax alla superficie 64 Gy (RBE)

- **CON IONI CARBONIO (da Matsumoto et al, 2013)**
 - Dose totale 70.4 Gy(RBE)
 - Dose/frazione 4.4 Gy(RBE)
 - Limiti di dose al midollo: Dmax al PRV midollo (2 mm di espansione) 40 Gy(RBE)
Dmax alla superficie 30 Gy(RBE)

ASPETTI DI PIANIFICAZIONE CON IONI CARBONIO



Concessione di Reiko Imai, National Institute for Radiological Sciences

CONCLUSIONI

- Attesi altri studi sulla tolleranza midollare in diversi punti dello SOBP per studio di importanza di basso vs alto LET lungo SOBP (parte distale composta quasi tutta di alto LET)
- Attesi altri studi su RBE di tessuto nervoso con il beam di CNAO da paragonare a dati già pubblicati
- Difficile dire quali sono constraints di dose per evitare il rischio di mielopatia. Più sicuro il trattamento di tumori piccoli e $>$ di 5 mm di distanza dalla colonna (Matsumoto et al, 2013)
- Dati clinici di tolleranza e efficacia provenienti dai centri di adroterapia oggi operativi depongono per la sicurezza dei trattamenti

GRAZIE



XXIII Congresso
AIRO2013
Taormina, 26-29 ottobre
Giardini Naxos