

# **RADIOBIOLOGIA (AA 2010-2011)**

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI CAGLIARI  
Facoltà di Medicina e Chirurgia  
SCUOLA DI SPECIALIZZAZIONE IN FISICA MEDICA**

***Prof. Mauro Belli***  
***mauro.belli@iss.it   mauro.belli@iss.infn.it***  
***mau.belli1@gmail.com***

**Parte 13**  
**Cenni di radiobiologia clinica e basi  
radiobiologiche della radioterapia**

# La comunicazione cellulare

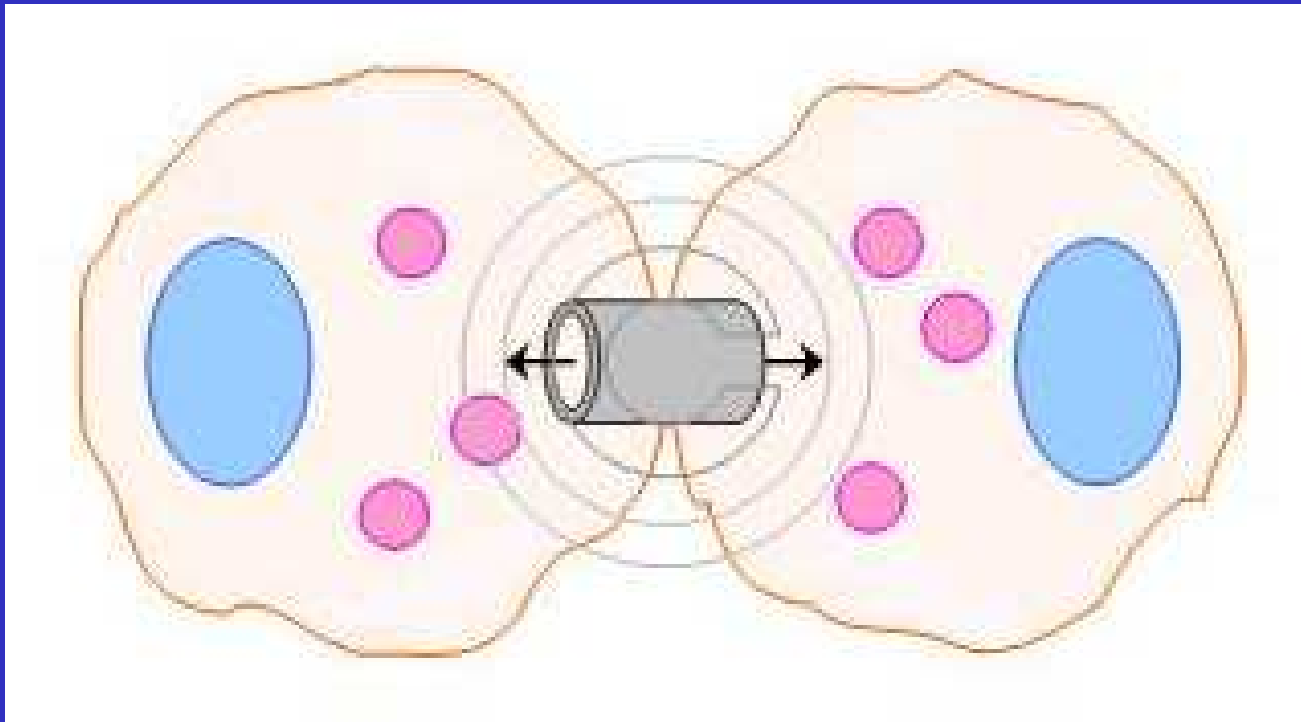
In un organismo multicellulare vi sono tre principali processi di comunicazione:

- **Intracellulare** (attraverso secondi messengeri quali calcio, diacilglicerolo, ceramide, NO, c-AMP, ROS, etc.)
- **Intercellulare** (mediata dalle gap junctions)
- **Extracellulare** (attraverso ormoni, fattori di crescita, neurotrasmettitori, citochine, etc.)

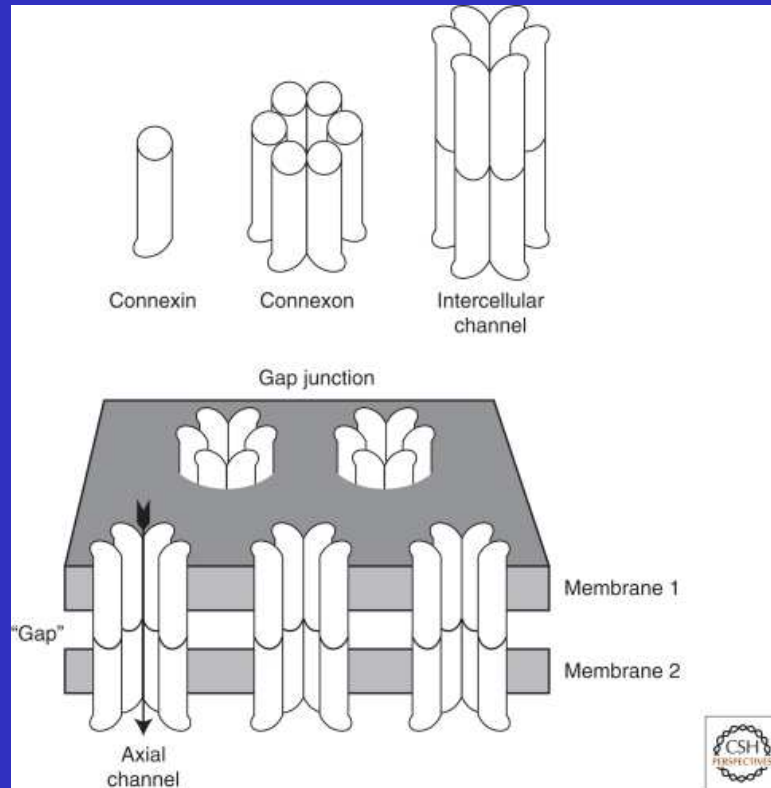
Alterazioni di tali processi possono causare alterazioni nell'**omeostasi**, con distruzione dei delicati equilibri tra proliferazione cellulare, differenziamento, apoptosi, adattamento. Si ritiene che l'alterazione dell'omeostasi sia alla base della **cancerogenesi** (*Trosko and Ruch, Frontiers in Bioscience, 1998*).

# Le giunzioni comunicanti o “gap junctions”

Le giunzioni comunicanti, o “gap junctions”, costituiscono dei passaggi attraverso cui ioni e piccole molecole possono direttamente passare da una cellula all'altra. In questo tipo di giunzioni, le membrane plasmatiche delle due cellule adiacenti sono separate da uno spazio molto regolare di 2-3 nm.



# Le giunzioni comunicanti o “gap junctions”

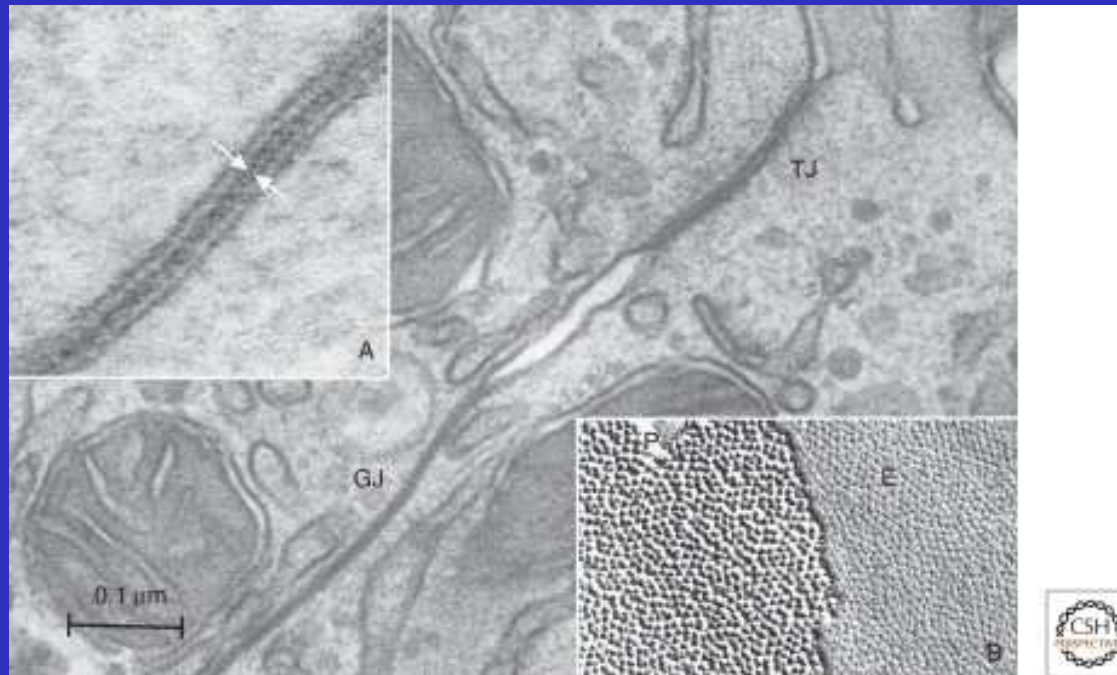


Le giunzioni comunicanti sono costituite da cilindri cavi disposti con l'asse maggiore perpendicolare alla superficie delle cellule (detti connessioni) che attraversano lo spazio intercellulare delle giunzioni comunicanti. Per ogni giunzione il numero di connessioni varia da poche decine a qualche centinaio e ogni connessione è costituita da un numero variabile da 4 a 6 molecole di una proteina detta connessina.

Goodenough, Cold Spring Harb Perspect Biol. 2009

A diagram showing the multiple levels of gap junction structure. Individual connexins assemble intracellularly into hexamers, called connexons, which then traffic to the cell surface. There, they dock with connexons in an adjacent cell, assembling an axial channel spanning two plasma membranes and a narrow extracellular “gap.”

# Le giunzioni comunicanti o “gap junctions”



Le gap junctions sono espresse in tutti i tessuti dell'organismo, ad eccezione delle cellule mobili (ad es. sperma, cellule del sangue).

Goodenough, Cold Spring Harb Perspect Biol. 2009

Electron microscopy of gap junctions joining adjacent hepatocytes in the mouse. The gap junction (GJ) is seen as an area of close plasma membrane apposition, clearly distinct from the tight junction (TJ) joining these cells. (*Inset A*) A high magnification view of the gap junction revealing the 2–3 nm “gap” (white arrows) separating the plasma membranes. (*Inset B*) A freeze-fracture replica of a gap junction showing the characteristic particles on the protoplasmic (P) fracture face and pits on the ectoplasmic (E) fracture face. The particles and pits show considerable disorder in their packing with an average 9-nm center-to-center spacing.

# Le giunzioni comunicanti o “gap junctions”

I canali delle giunzioni non sono sempre aperti, ma possono aprirsi e chiudersi a seguito di segnali chimici quali modificazioni del pH o della concentrazione degli ioni calcio, che probabilmente innescano transizioni conformazionali delle molecole di connessina che costituiscono le pareti.

# La radioterapia

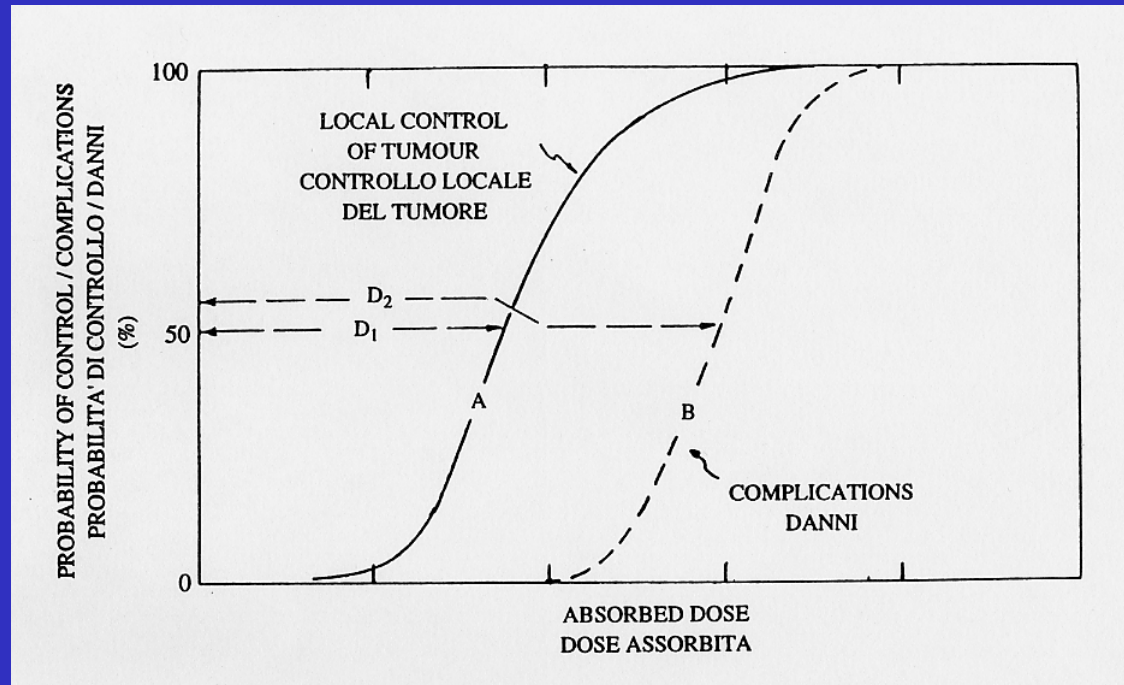
**Stime nazionali e internazionali indicano che circa il 50% dei pazienti oncologici necessitano di trattamenti radioterapeutici.**

**Secondo le stime dell'AIRO (Associazione Italiana di Radioterapia Oncologica) in Italia almeno 12.000 pazienti all'anno si avvantaggerebbero dalla protonterapia e che per circa il 10% di questi si tratterebbe di un trattamento elettivo. Tra questi ultimi vi sono i tumori oculari (melanomi dell'uvea), valutabili in qualche centinaio l'anno.**

**La radioterapia ha in genere l'obiettivo di curare il tumore, ma in alcuni casi può avere obiettivi palliativi ed è usata principalmente per trattamenti loco-regionali.**

# Obiettivi della radioterapia

Fornire al "bersaglio" una dose tanto alta da distruggerlo mantenendo al tempo stesso la dose ai tessuti circostanti, inevitabilmente irradiati, entro limiti tali da non comportare complicazioni e danni gravi o irreversibili.



controllo locale del tumore  
espresso dalla Probabilità di  
Controllo del Tumore  
=TCP (Tumor Control  
Probability)

Frequenza di complicanze :  
espressa dalla Probabilità di  
Complicanze del Tessuto  
Normale = NTCP (Normal  
Tissue Complicance  
Probability)

Rapporto Terapeutico (TR): rapporto tra la dose  $D_2$  corrispondente al 50% di probabilità di fare danni e la dose  $D_1$  corrispondente al 50% di probabilità di ottenere il controllo locale del tumore.



# Ottimizzazione della radioterapia

Per trattamenti curativi:

massimizzare il rapporto terapeutico TR

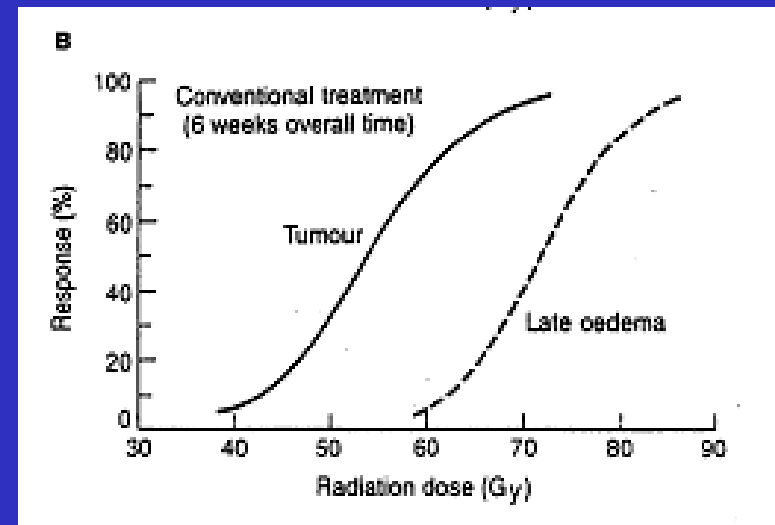
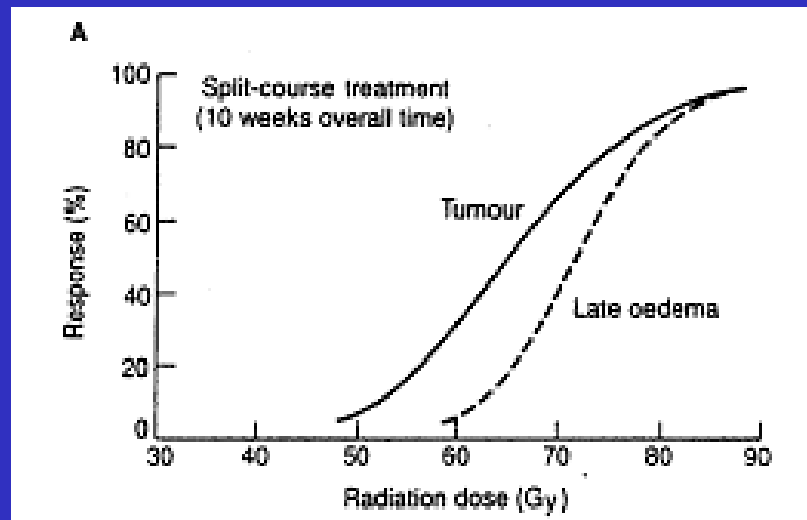
Per trattamenti palliativi:

Ottenere miglioramenti della sintomatologia pur senza eradicare il tumore  
((ad es. nelle metastasi ossee)

# La finestra terapeutica

## PENDENZA DELLE CURVE DOSE-RISPOSTA: LA FINESTRA TERAPEUTICA

Il confronto tra le caratteristiche (posizione relativa e andamento) delle curve dose-risposta relative al tumore e quelle per il tessuto sano permette di migliorare i piani di trattamento. Lo spazio tra le due curve viene chiamato finestra terapeutica e la sua larghezza dipende dai parametri caratterizzanti il piano di trattamento (figure A e B), che è tanto più favorevole quanto più la finestra è larga.



**Figure 10.6** Dose-response curves for local control of laryngeal carcinoma and late laryngeal oedema as estimated from the data by Overgaard *et al* (1988). Protraction of overall treatment time narrowed the therapeutic window. From Bentzen and Overgaard (1996), with permission.

# Danni sui tessuti normali in radioterapia

## Reazioni acute (< 1 mese)

In genere reversibili, sono tipiche dei tessuti a rapido rinnovamento (cute, mucose, midollo emopoietico). Dipendono dall'estensione dell'area trattata. Sintomi: mucositi/esofagiti, nausea, diarrea, arrossamento della pelle. Se la reazione è molto intensa in corso di terapia, questa va sospesa.

## Danni tardivi (> 1 mese).

Sono tipici dei tessuti a lento rinnovamento, di per sé poco sensibili, per lesione vascolare e connettivale. Sintomi; polmoniti, fibrosi polmonare, ipotiroidismo, enteriti, infertilità/menopausa

## Danni tardivi a lungo termine(10-20 anni).

Secondi tumori

Danni cardiovascolari (nel trattamento della regione cardiaca)

Reazioni acute e danni tardivi dalla dose totale e dal protocollo di frazionamento

# Danni sui tessuti normali in radioterapia

## PERIODO DI LATENZA

Gli effetti tardivi nel tessuto normale generalmente si presentano dopo un periodo di latenza che può andare da tre mesi a molti anni.

Per osservare questi effetti occorre pertanto fissare un ragionevole periodo di osservazione (follow-up) dopo il trattamento, che è generalmente di cinque anni.

A causa della lunghezza di questo periodo e della complessità dei fenomeni in esame, per l'analisi dei dati occorre utilizzare metodi statistici adeguati, che vengono comunemente indicati come statistica di sopravvivenza analizzata con metodi attuariali.

# Il rapporto $\alpha/\beta$

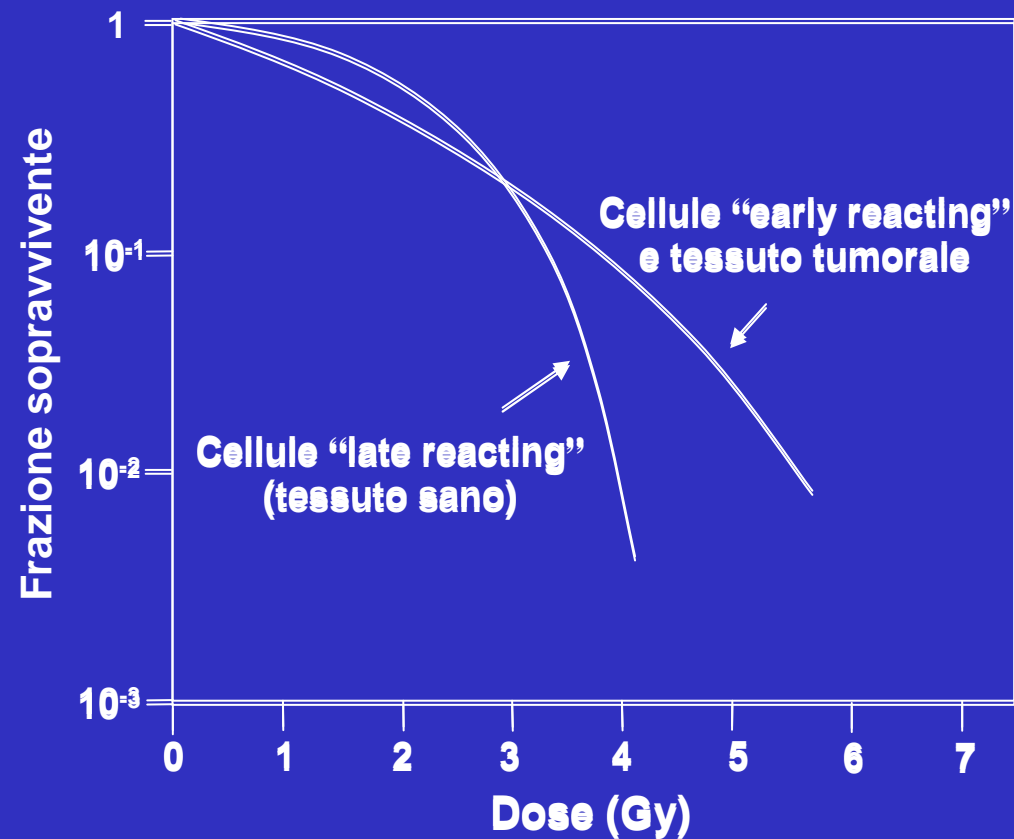
Nel grafico è mostrata la differente risposta (dovuta alla differente capacità riparativa) tra i tessuti early- e late- responding

Nella descrizione con l'equazione lineare quadratica

$$-\ln S = \alpha D + \beta D^2$$

$\alpha$  è maggiore per gli early effects rispetto ai late effects

$\beta$  è maggiore per i late effects rispetto agli early effects.



Il rapporto  $\alpha/\beta$  rappresenta la dose per cui la mortalità delle cellule dovuta al termine lineare ( $\alpha$ ) uguaglia quella del termine quadratico ( $\beta$ ).

Il rapporto  $\alpha/\beta$  è grande per early effects e piccolo per i late effects

# Il rapporto $\alpha/\beta$

Il rapporto  $\alpha/\beta$  descrive il tipo di risposta tessutale al frazionamento:

- un basso rapporto (0.5 – 6 Gy) è caratteristico di tessuti normali con risposta tardiva (mesi, anni dopo l'irraggiamento) e indica un rapido aumento della dose totale con la diminuzione della dose per frazione e una curva di sopravvivenza per le cellule target significativamente curvata;

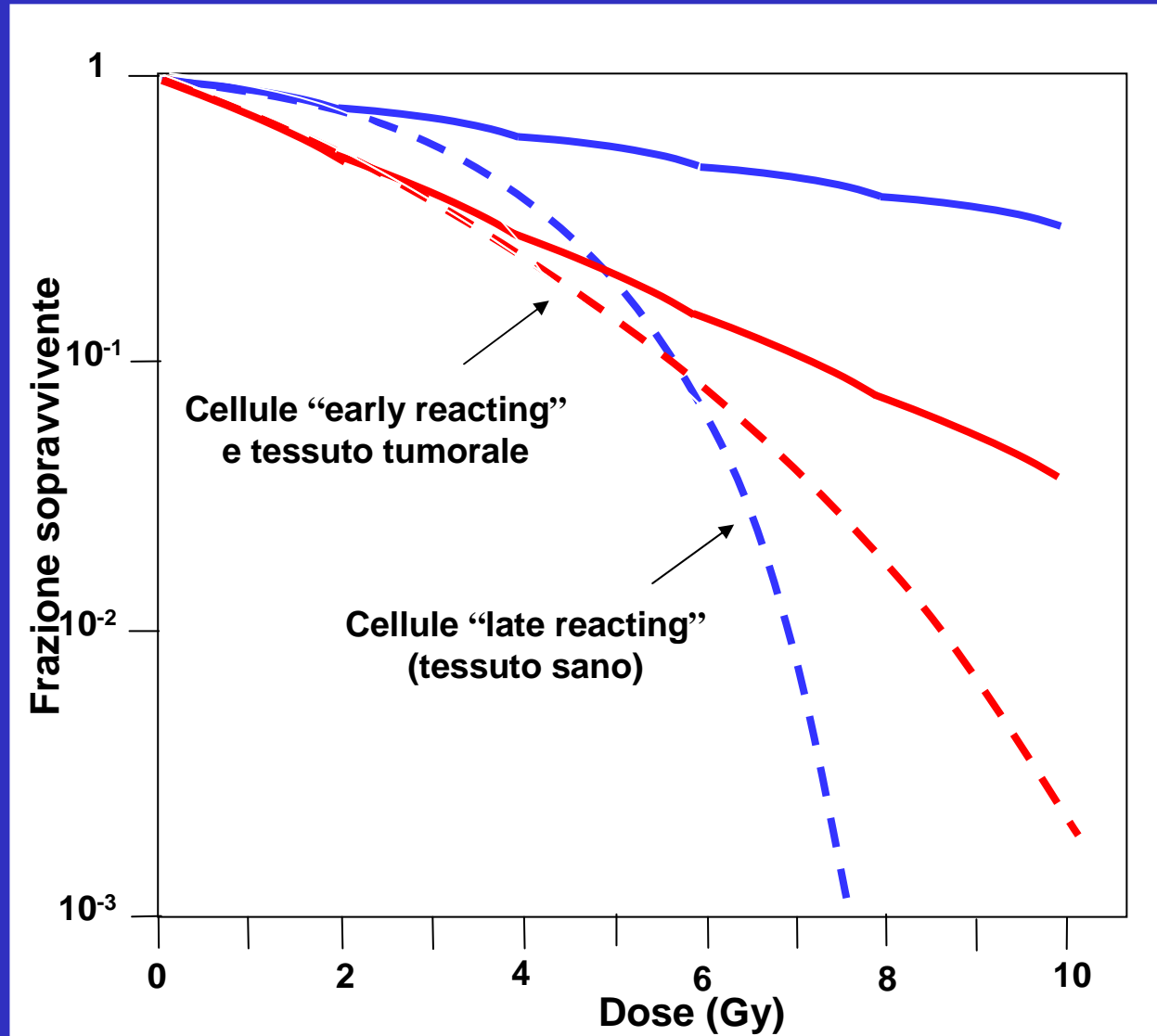
- un alto rapporto (7 – 20 Gy) è caratteristico dei tessuti normali e tumorali con risposta acuta (giorni, settimane dopo l'irraggiamento) e indica un lento aumento della dose totale con la diminuzione della dose per frazione e una curva di sopravvivenza per le cellule target poco curvata.

Va comunque sottolineato che il **rapporto  $\alpha/\beta$**  non è costante e i suoi valori vanno scelti con attenzione in considerazione del tessuto in esame.

## Il rapporto $\alpha/\beta$

	$\alpha/\beta$ [Gy]
Early	
Skin	9-12
Jejunum	6-10
Colon	10-11
Testis	12-13
<b>Tumor-Tissue</b>	<b><math>\sim 10</math></b>
Late	
Spinal Cord	1,7-4,9
Kidney	1,0-2,4
Lung	2,0-6,3
Bladder	3,1-7

# Il rapporto $\alpha/\beta$ e il frazionamento



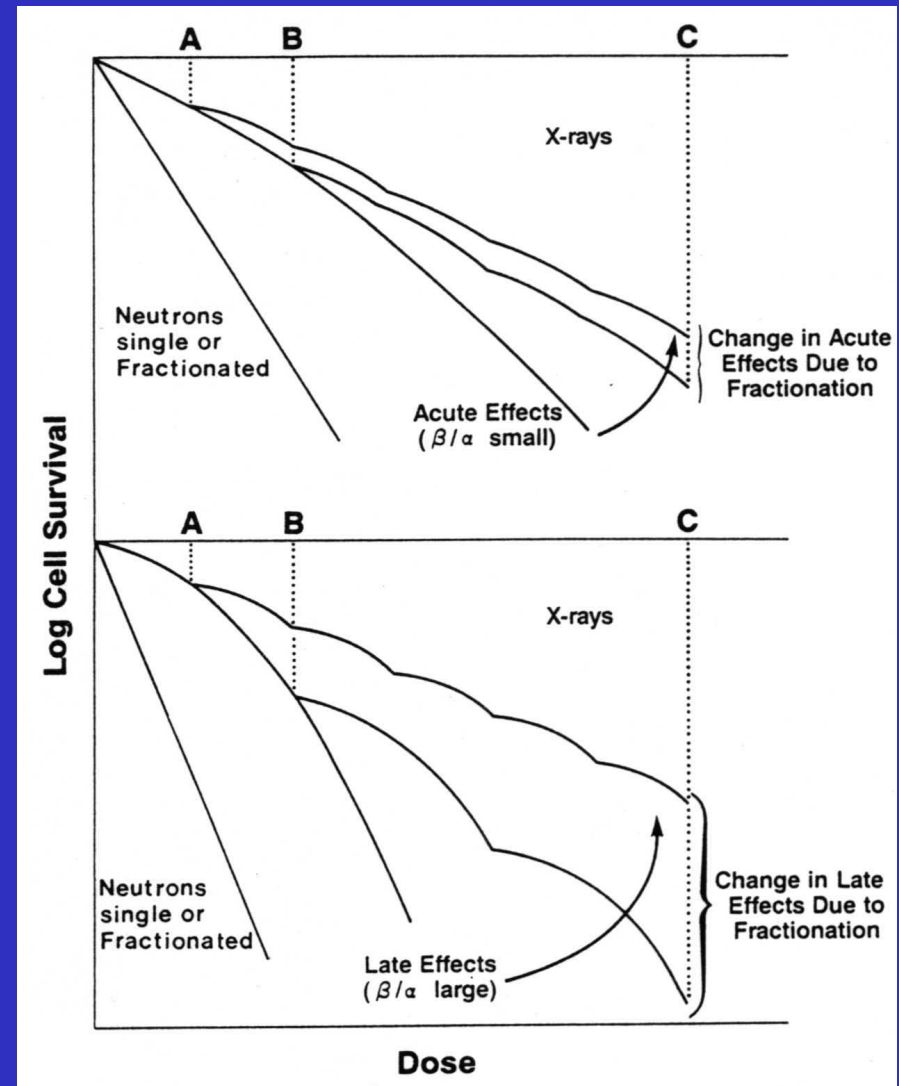
Frazionando la dose totale di 10 Gy in 5 frazioni da 2 Gy il tessuto sano è più risparmiato del tumore



# Frazionamento della dose in radioterapia

Per i fotoni il frazionamento comporta una radioresistenza maggiore per i tessuti normali, late-responding, rispetto al tumore, early-responding.

Ciò grazie al piccolo rapporto  $\alpha/\beta$ .



# Il frazionamento della dose in radioterapia

## Alcune conclusioni (per radiazioni sparsamente ionizzanti)

Cellule de tessuti normali, late-reacting, tendono ad avere curve di sopravvivenza più curve delle cellule tumorali e presentano maggiore capacità riparativa alle basse dosi (piccolo rapporto  $\alpha/\beta$ ).

Ciò rende importante il frazionamento della dose.

Le curve di sopravvivenza con dose frazionata sono quasi lineari, con pendenza media che diminuisce maggiormente (maggiore radioresistenza) nei tessuti sani “late responding” rispetto alle cellule tumorali “early responding”.

La probabilità di controllo locale può essere stimata dalla pendenza media di queste curve.

# Il frazionamento della dose in radioterapia

Effetto di n frazioni, ciascuna di dose d (dose totale  $D = nd$ ), supponendo completo recupero tra una dose e l'altra:

$$E = -\ln(S_d)^n = -n \ln(S_d) = n(\alpha d + \beta d^2) = \alpha D + \beta d D$$

$$E = \alpha D + \beta D^2/n \quad (\text{Limite per } n \rightarrow \infty \quad E = \alpha D)$$

$$E/\alpha = D [1 + d/(\alpha/\beta)]$$

-----

$$1/D = (\alpha/E) + (\beta/E) d$$

$$1/n = (\alpha/E) d + (\beta/E) d^2$$

$$D = (E/\alpha) / [1 + d/(\alpha/\beta)]$$

# Dose Biologicamente Efficace (BED)

Misura l'effetto  $E$  di un protocollo di frazionamento di dose singola  $d$  e totale  $D$ .

La sua misura è in Gy ed esprime la dose teorica richiesta per produrre l'isoeffetto  $E$  attraverso un numero infinitamente grande di frazioni di dosi infinitamente piccole.

$$\text{BED} = E/\alpha = D \left[ 1 + d/(\alpha/\beta) \right] \longrightarrow \text{RBE}$$

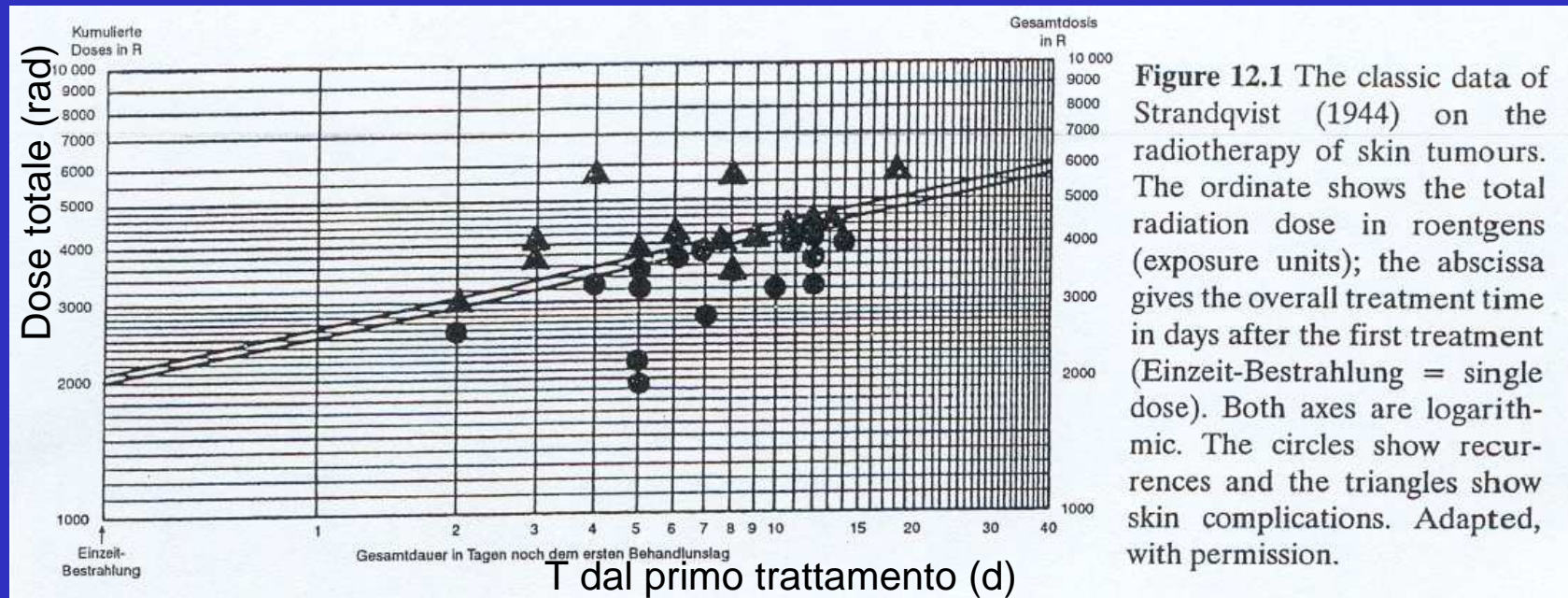
Tale formula può essere corretta per tener conto dell'eventuale ripopolazione tumorale durante i giorni complessivi  $T$  di trattamento:

$$\text{BED} = Nd \left[ 1 + \frac{d}{(\alpha/\beta)} \right] - K T$$

Il fattore  $K$  è espresso in termini del tempo  $T_{\text{pot}}$  di raddoppiamento potenziale della massa tumorale:

# Relazioni tempo-dose in radioterapia

Un primo tentativo di trovare una relazione matematica tra la dose complessiva, la durata del trattamento radioterapico e la risposta clinica fu formulato da M. Strandqvist negli anni '40.



Riportando in una scala bi-logaritmica le risposte al trattamento in funzione della dose e della durata totali è possibile individuare una linea di esclusione che separi le complicanze (al di sopra della linea) dalle recidive (al di sotto).

La pendenza della linea di esclusione è pari a 0.22, per cui la relazione tra dose totale e durata complessiva del trattamento risulta essere:

$$D = k \times T^{0.22}$$

dove  $k$  è una costante e 0.22 viene denominato esponente di recupero.

# Relazioni tempo-dose in radioterapia: la formula di Ellis

Un contributo molto importante per valutare la dose totale che poteva essere tollerata dai tessuti sani fu elaborato alla fine degli anni '60 da F. Ellis, che introdusse un sistema basato sulla dose nominale standard (Standard Nominal Dose, **NSD**),

**La formula di Ellis** è una relazione matematica che mette in relazione la dose totale di tolleranza per il tessuto connettivo **D** con il numero di frazioni **N** e il tempo totale di trattamento **T**:

$$D = NSD \times N^{0.24} \times T^{0.11}$$

dove **NSD** (dose standard nominale) è una opportuna costante (originariamente espressa in unità di rad-equivalent-therapy o rets).

La formula di Ellis può essere usata per calcolare ad es. di quanto occorre variare la frazione di dose a seguito del cambiamento del numero di frazioni se si vuole mantenere la **stessa tolleranza** del tessuto sano.

Poiché la formula si basa su varie assunzioni, tra le quali quella di riferirsi a reazioni cutanee per la tolleranza dei tessuti sani, essa non può essere utilizzata per valutare gli effetti tardivi.

# Relazioni tempo-dose in radioterapia: modifiche della formula di Ellis

In tempi più recenti sono state introdotte variazioni alla formula NSD per tener conto sia di miglioramenti computazionali, sia di alcuni aspetti del modello alla base della formula.

Formula empirica per il calcolo della dose complessiva  $D$  in funzione del tempo totale di trattamento  $T$  e del numero di frazioni  $N$ , del tipo

$$D = k \cdot N^m \cdot T^\tau$$

con  $m$  e  $\tau$  ricavati dai dati clinici.



# TCP

L'andamento a sigmoide può essere interpretato attraverso due modelli: il modello di Poisson e il modello logistico.

## Modello di Poisson

Si basa sull'ipotesi clonogenica del controllo radioterapico dei tumori (per curare completamente un tumore bisogna uccidere ogni singola cellula potenzialmente tumorale) .

La probabilità di cura di un tumore (TCP) dipende soltanto dal numero medio  $\lambda$  di cellule clonogeniche tumorali sopravvissute al trattamento :

$$\text{TCP} = \exp(-\lambda)$$

Facendo l'ipotesi che  $\lambda$  dipenda dalla dose secondo la risposta di tipo L-Q, si avrà:

$$\text{TCP} = \exp[-N_0 \exp(-\alpha D - \beta D d)]$$

dove  $N_0$  è il numero di cellule clonogeniche del tumore prima del trattamento radioterapico, e il secondo esponenziale indica la frazione di cellule sopravvissute a una dose totale  $D$  ottenuta attraverso frazioni di dose  $d$ .

$N_0$  può essere valutato dal volume e dalla densità del tumore.



# Tumori radiosensibili e radioresistenti

## Radiosensibili

Linfomi  
Tumori dell'apparato  
riproduttivo  
Carcinoma a piccole  
cellule

## Radioresistenti

Melanomi  
Sarcomi  
Glioblastomi

# La radiosensibilità intrinseca

Data una linea cellulare, la frazione sopravvivente a 2 Gy (tipica frazione di dose di trattamento). è detta **radiosensibilità intrinseca**.

Le basi razionali dei test predittivi basati sulla radiosensibilità intrinseca poggiano sulla possibilità di correlare la radiosensibilità di linee cellulari coltivate in vitro con la risposta clinica di tumori umani dello stesso rupo istologico.

Vari studi hanno mostrato che la pendenza iniziale delle curve di sopravvivenza correla con la risposta clinica. Questa pendenza iniziale può essere valutata dal valore di SF2.

I vari tipi istologici di tumore sono stati classificati in gruppi, a seconda della loro radiosensibilità.

Semplificando, si possono identificare due categorie: quella dei tumori radiosensibili con  $SF2 \cong 0.2$  e quella dei tumori radioresistenti con  $SF2 \cong 0.5$ . Si può calcolare che in una linea cellulare un trattamento completo di 30 frazioni da 2 Gy, pari a 60 Gy, fornisce un numero di cellule sopravvissute  $\cong 10^{-9}$  per una SF2 di 0.5 e  $\cong 10^{-21}$  per una SF2 di 0.2.

# Ipossia nei tumori

## Chronic hypoxia

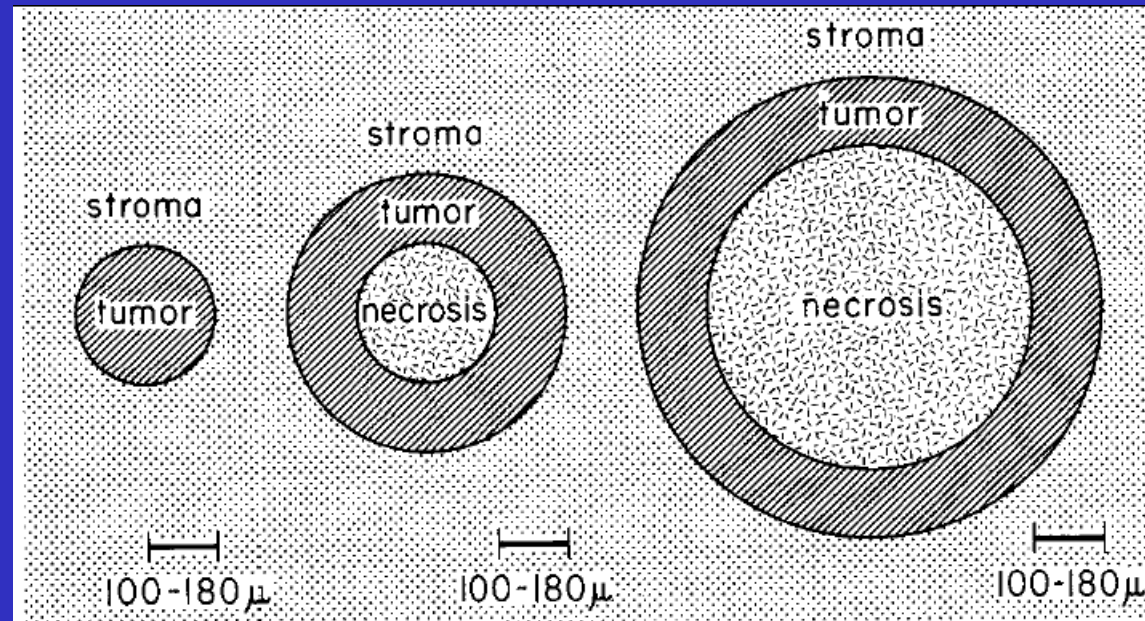
- *due to limited diffusion distance of oxygen through tissue*
- *cells may remain hypoxic for extended periods*

## Acute hypoxia

- *due to temporary closing of a blood vessel*
- *transient*

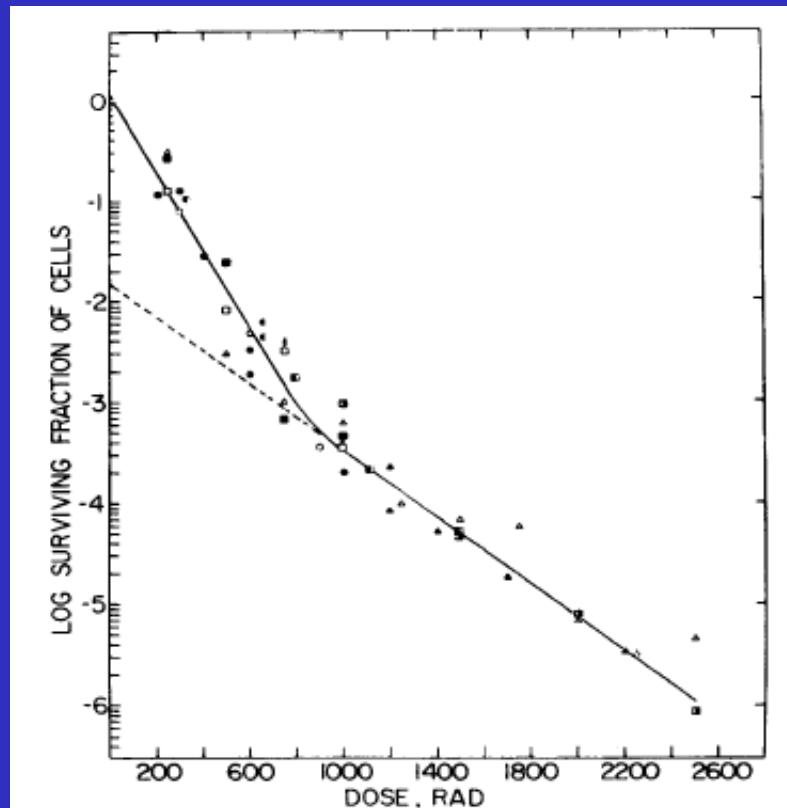
Typical hypoxic fractions in human tumors are in the range 10 - 20%

# Ipossia nei tumori



**Chronic hypoxia: maximum penetration of O<sub>2</sub> from vascular stroma into tumor cords is about 100 mm**

# Ipotesi nei tumori



Mouse lymphosarcoma irradiated *in vivo* (Powers and Tolmach, 1973)

Radioresistant (hypoxic) component

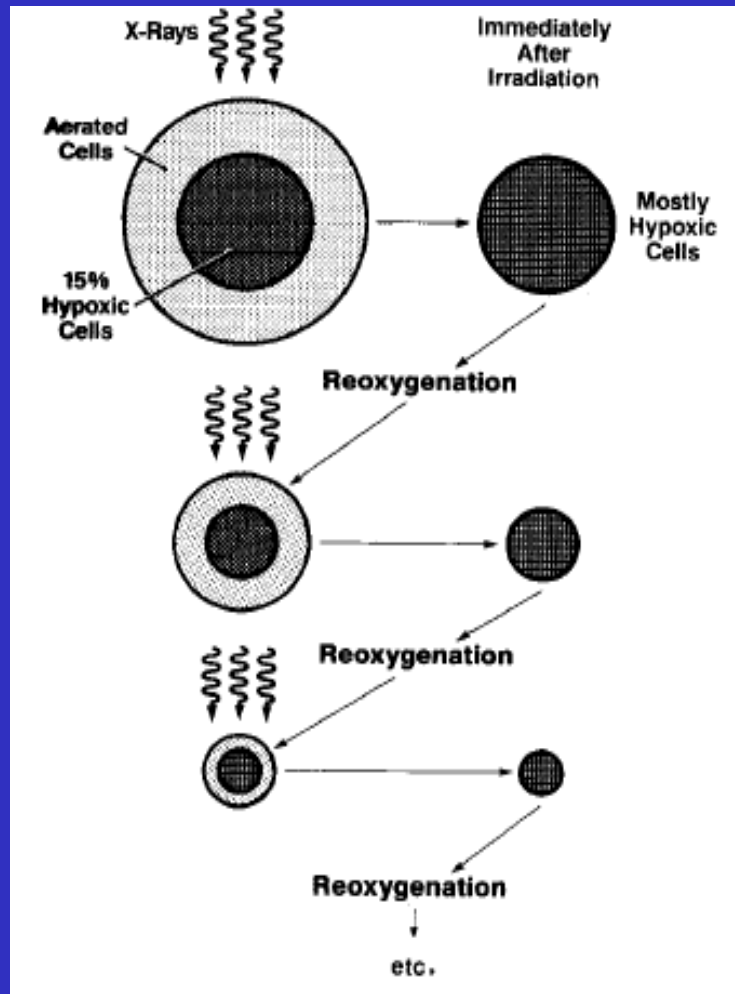
Cell-survival curves for hypoxic tumors will be biphasic

# Le 4 (5) R della radioterapia

**Il frazionamento trae le basi razionali dalle cosiddette 4(5) R della Radioterapia.**

- 1.Riparazione:** le cellule possono riparare il cosiddetto danno subletale prodotto dalla radiazione attraverso i sistemi enzimatici di riparazione
- 2.Ripopolazione:** i tessuti possono ripopolarsi di cellule tra una frazione l'altra
- 3.Ridistribuzione:** tra una frazione l'altra la popolazione cellulare può ridistribuirsi lungo il ciclo cellulare, aumentando la frazione di cellule nelle fasi radiosensibili
- 4.Riossigenazione:** tra una frazione l'altra le cellule ipossiche possono riossigenarsi, acquisendo maggiore radiosensibilità alla frazione successiva
- (5).Radiosensibilità:** il frazionamento uccide preferenzialmente le cellule con più elevato rapporto alfa/beta (“early responding”), come quelle tumorali

# Ipossia e riossigenazione



Ci si aspettano miglioramenti nell'efficacia dei trattamenti dal prolungamento dell'irradiazione mediante frazionamento della dose o utilizzando ratei di dose molto bassi (brachiterapia con impianti permanenti).

# Benefici del frazionamento della dose in radioterapia

Nella radioterapia con fotoni il frazionamento comporta due effetti benefici:

- un aumento di radioresistenza dei tessuti normali maggiore di quella del tumore
- una maggiore efficacia verso le cellule tumorali ipossiche grazie al meccanismo della riossigenazione



# Protocolli di frazionamento della dose in radioterapia

Nei normali protocolli le frazioni sono giornaliere, per 5 giorni/settimana, con una durata complessiva tipicamente di 6-8 settimane .

Il prolungamento del trattamento serve a risparmiare i tessuti sani nei confronti delle reazioni acute e a far riossigenare il tumore, ma l'eccessivo prolungamento ha effetti negativi perché non diminuisce la probabilità di effetti tardivi, mentre permette una maggiore proliferazione del tumore.

Per diminuire il tempo totale di trattamento sono state studiate due diverse strategie.

## 1. **Trattamento accelerato.**

Stessa dose totale, stesso numero di frazioni, 2 frazioni/giorno, tempo totale dimezzato. I danni tardivi non cambiano, mentre aumenta il problema della tossicità acuta.

## 2. **Iperfrazionamento.**

Ridotto numero di frazioni, maggiore dose per frazione, tempo totale ridotto. Occorre ridurre la dose totale per mantenere accettabili gli effetti tardivi.

Un'altra strategia che usa più frazioni giornaliere è l'**iperfrazionamento**.

Minore dose/frazione, 2 frazioni/giorno, stesso tempo totale. La dose totale deve essere aumentata (tipicamente 10-15%). L'obiettivo è la riduzione degli effetti tardivi con uguale o migliore controllo del tumore.

# Il problema delle cellule staminali tumorali

Studi recenti hanno mostrato l'esistenza nel tumore di specifiche cellule staminali e che esse siano un bersaglio critico per il successo della radioterapia dei tumori.

È stato ipotizzato che le cellule staminali siano importanti nella cancerogenesi da radiazione [Clarke and Fuller 2006] e che esse, a causa della loro longevità, possono accumulare mutazioni cancerogene [Dontu et al. 2003, Molyneux et al. 2007, Kalirai and Clarke 2006, Clarke et al. 2003, Williams 2009] .

È stato ipotizzato anche che vi possa essere una stretta relazione tra cellule staminali normali e cellule staminali tumorali, ed è stato suggerito che queste ultime derivino dalla trasformazione di cellule staminali normali [Cariati 2008] .

La determinazione della presenza di cellule staminali tumorali e della loro radiosensibilità, anche rispetto a radiazioni di varia qualità, è un aspetto che sta sollevando notevole interesse in relazione ad un loro possibile ruolo nelle recidive

# Qualità della radiazione e frazionamento

## Alcune conclusioni (per radiazioni densamente ionizzanti)

A seguito di irradiazione con radiazioni densamente ionizzanti (ad es. neutroni) sia la risposta delle cellule dei tessuti normali, sia quella delle cellule tumorali è caratterizzata da un termine  $\beta$  nullo o molto piccolo.

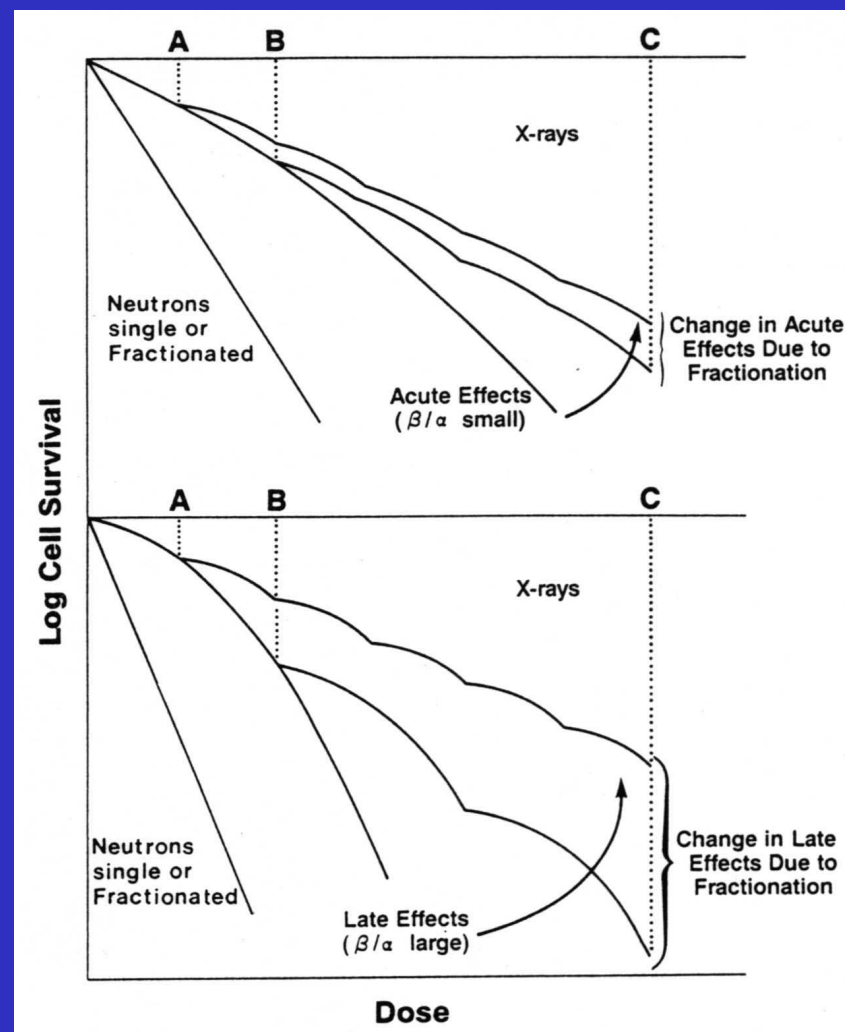
Il frazionamento della dose non cambia significativamente la risposta.

Il frazionamento in questi casi non può essere usato per ridurre gli effetti indesiderati (complicanze) sui tessuti sani.

# Qualità della radiazione e frazionamento

Osservazioni cliniche mostrano che per i neutroni non ci sono differenze tra un regime frazionato e non.

Inoltre i late effects sono molto più gravi.



# Tipi di radioterapia

## Terapia esterna con fotoni (teleterapia)

Terapia conformazionale, Intensity Modulated Radio Therapy con raggi X (IMRT), Tomoterapia, gamma-knife,...

## Terapia esterna con adroni carichi (Adroterapia)

Protonterapia, Intensity Modulated Proton Therapy (IMPT), Carbonterapia o Terapia con ioni carbonio,...

## Brachiterapia

Intracavitaria, Interstiziale,...

## Terapia sistemica

Terapia con Iodio-131, terapie con altri beta-emettitori o con particolari alfa-emettitori

# Tipi di radioterapia: la brachiterapia

La **brachiterapia** è una tecnica di radioterapia caratterizzata da irradiazione **fortemente localizzata**

La dose è erogata da una o più sorgenti radioattive **sigillate**

## Diverse tipologie in base al:

- Posizionamento dei radionuclidi (interstiziale, endocavitaria, di contatto);
- Durata dell'irradiazione (impianti permanenti, impianti temporanei);
- Rateo di dose: basso (LDR: 0.4 - 2 Gy/h), medio (MDR: 2 – 12 Gy/h), alto (HDR: > 12 Gy/h)

## Vantaggi della brachiterapia:

- Rapida caduta di dose nell'intorno della sorgente, concentrando la dose sulla massa tumorale e risparmiando le strutture sane circostanti;
- Minor durata del trattamento rispetto alle tecniche tradizionali, riducendo il rischio di ripopolazione tumorale

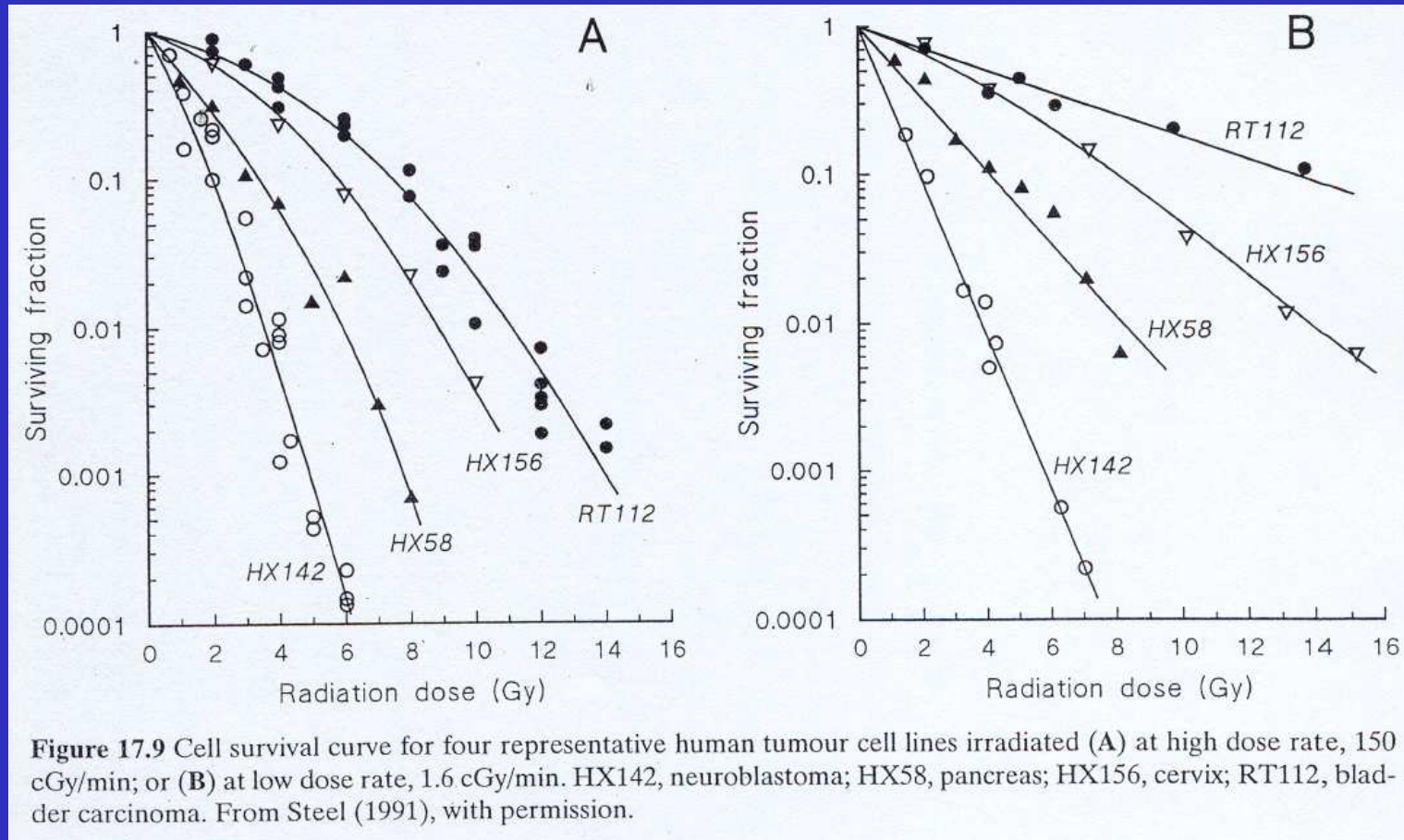
## Indicazioni in brachiterapia:

- Il tumore su cui fare l'impianto deve essere accessibile;
- I limiti del tumore devono essere ben definiti
- La brachiterapia può essere associata a trattamenti chirurgici, chemioterapici o a radioterapia con fasci esterni

# Principali radionuclidi in brachiterapia

<i>Nuclide</i>	<i>Average energy (in MeV) of the emitted photons</i>	<i>Half life</i>	<i>HVL (mm LEAD)</i>
<sup>198</sup> Au	0.42	2.7 d	2.5
<sup>60</sup> Co	1.25	5.3 y	
<sup>137</sup> Cs	0.66	30.2 y	5.5
<sup>125</sup> I	0.028	59.4 d	0.025
<sup>103</sup> Pd	0.021	17 d	0.008
<sup>192</sup> Ir	0.38	74.0 d	2.5
<sup>226</sup> Ra	0.83	1600 y	

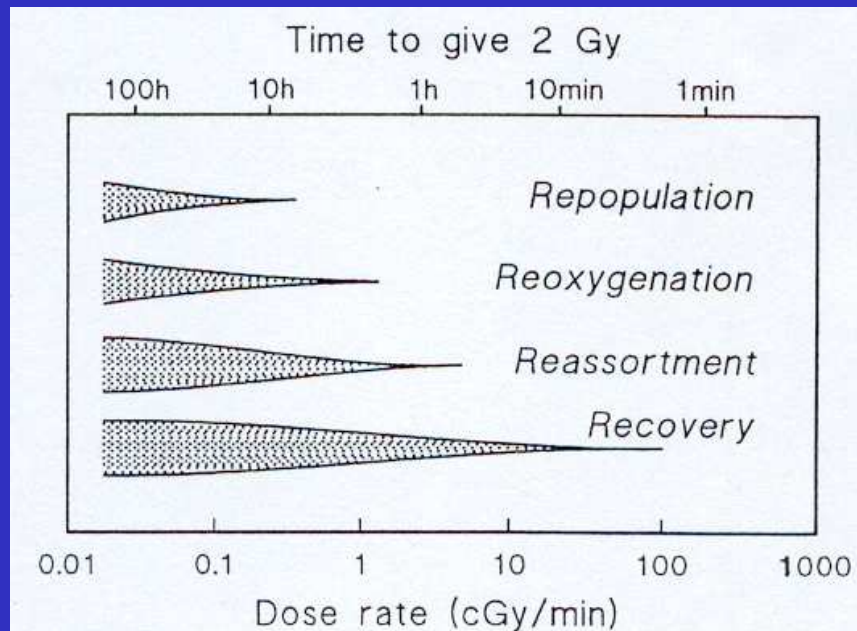
# Effetto del rateo di dose



Al diminuire del rateo di dose da 1.5 Gy/min a 1.6 cGy/min la forma delle curve di inattivazione passa progressivamente da lineare-quadratica a lineare. Tuttavia il valore di SF2 (indice di radioresistenza) aumenta poco.



# Effetto del rateo di dose in Brachiterapia



**Figure 18.1** The range of dose rates over which repair, reassortment and repopulation modify radiosensitivity depends upon the speed of these processes. From Steel *et al* (1986), with permission.

Tipico rateo di dose in brachiterapia  
1 cGy/min

Sui tessuti sani: maggiore risparmio  
dei tessuti con risposta tardiva  
Sul tumore: le altre “R” hanno effetti  
contrastanti.

Tendenza ad aumentare il  
rateo di dose

**fine**