

13 Ottobre 2021

Anno Accademico: 2021/2022



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO
FACOLTÀ DI SCIENZE E TECNOLOGIE

L'EFFETTO FLASH IN RADIOTERAPIA: LO STATO DELL'ARTE

Tesi di Laurea di:

Leonardo LAMPERTICO

Matricola: 907359

Relatore:

Ivan VERONESE

Relatore esterno:

Ilaria MATTEI

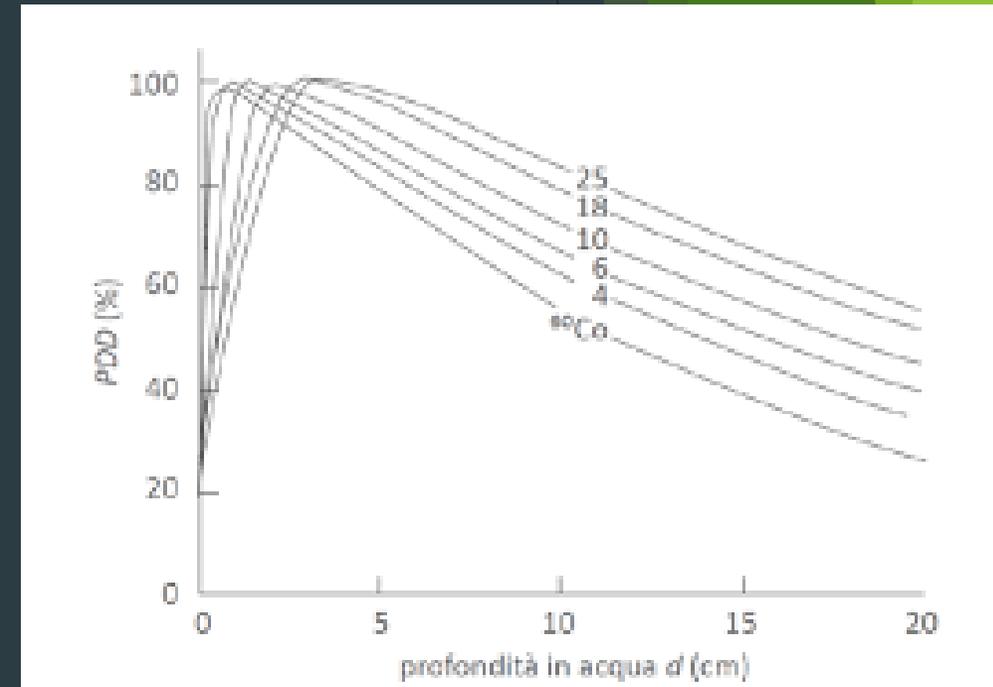
RADIOTERAPIA CONVENZIONALE A FOTONI

- ▶ I fotoni rilasciano energia nel tessuto attraverso interazioni con gli elettroni degli atomi (effetto fotoelettrico, effetto Compton e produzione di coppia).

- ▶ Dose assorbita:

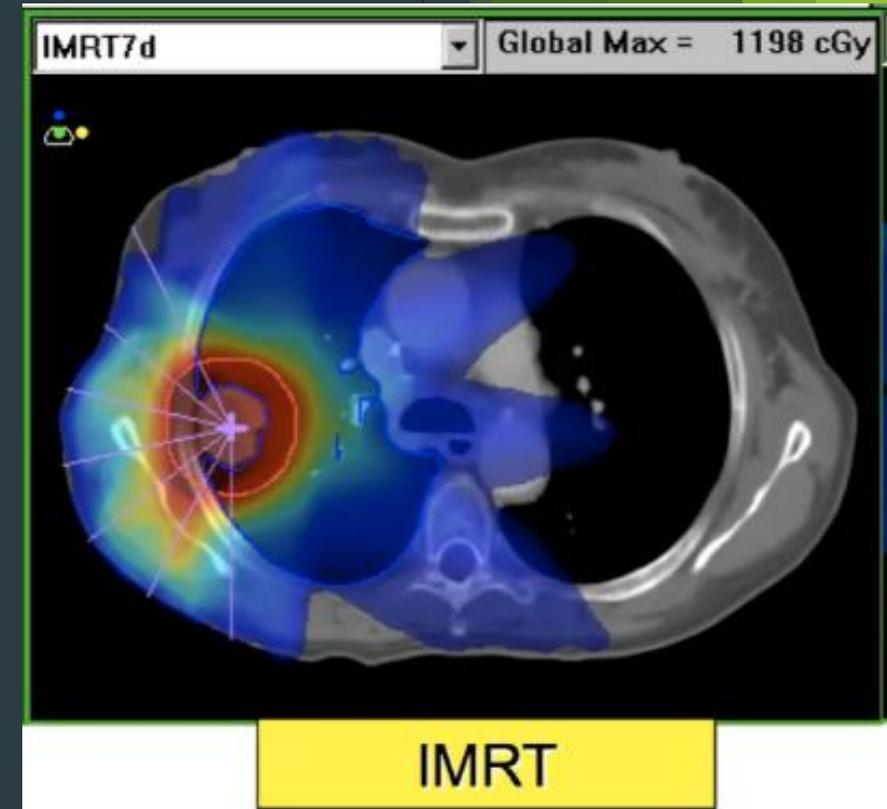
$$D = \frac{dE}{dm} \quad [\text{Gy}]$$

- ▶ I ratei di dose (dose per unità di secondo) tipici della radioterapia convenzionale (CONV-RT) sono dell'ordine di 10^{-2} Gy/s.



RADIOTERAPIA CONVENZIONALE A FOTONI

- ▶ Si utilizzano più fasci esterni che si vanno a sommare sul volume tumorale.
- ▶ Il frazionamento del trattamento è necessario per favorire la riossigenazione e la riparazione delle cellule sane.
- ▶ Dose totale in un intervallo di 20-60 Gy e dose per frazione di circa 2 Gy.



EFFETTO FLASH

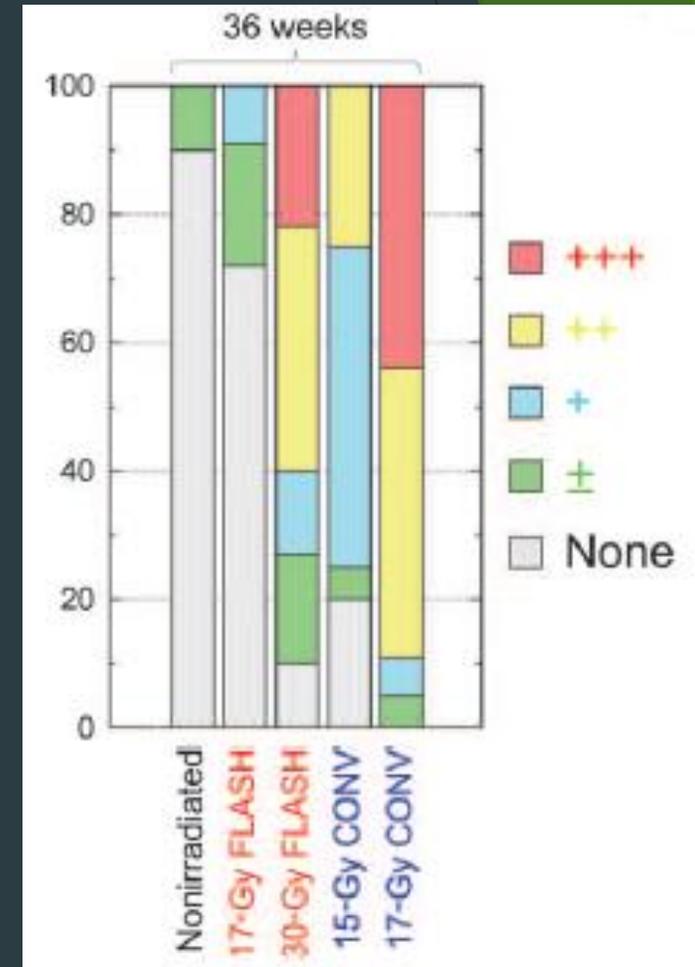
- ▶ Ratei di dose ultra-elevati (maggiori di 30 Gy/s).
- ▶ Miglior tollerabilità da parte dei tessuti sani.
- ▶ Stessa risposta anti-tumorale della radioterapia convenzionale.
- ▶ Meccanismi alla base dell'effetto Flash tuttavia ancora poco chiari.



TOSSICITA' DEI TESSUTI SANI (I)

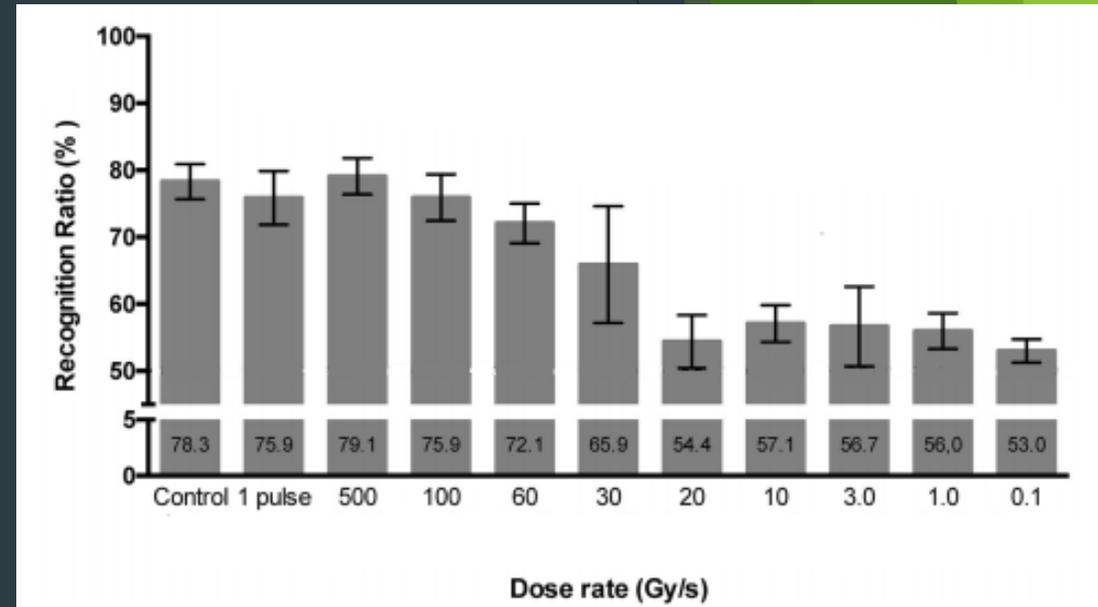
- ▶ FLASH-RT meno fibrogenica. Confronto fra 0.03 Gy/s (CONV-RT, ^{137}Cs raggi- γ) e 40 Gy/s (FLASH-RT, e^- , 4.5 MeV) irradiati sull'addome di modelli murini: necessaria una dose di 30 Gy FLASH per equiparare il danno di una dose di 17 Gy CONV. [1]

[1] Vincent Favaudon et al. Ultrahighdose-rate flash irradiation increases the differential response between normal and tumor tissue in mice. Science translation al medicine, 2014.



TOSSICITA' DEI TESSUTI SANI (I)

- ▶ FLASH-RT meno fibrogenica. Confronto fra 0.03 Gy/s (CONV-RT, ^{137}Cs raggi- γ) e 40 Gy/s (FLASH-RT, e^- , 4.5 MeV) irradiati sull'addome di modelli murini: necessaria una dose di 30 Gy FLASH per equiparare il danno di una dose di 17 Gy CONV. [1]
- ▶ Minor danno celebrale. Singola dose di 10 Gy (e^- , 4.5 MeV) irradiata con un'escalation di ratei di dose da 0.1 Gy/s fino a 1000 Gy/s su cervello di modelli murini. Effetto neuroprotettivo osservato da 30 Gy/s in poi e effetto totale osservato da 100 Gy/s in su. [2]



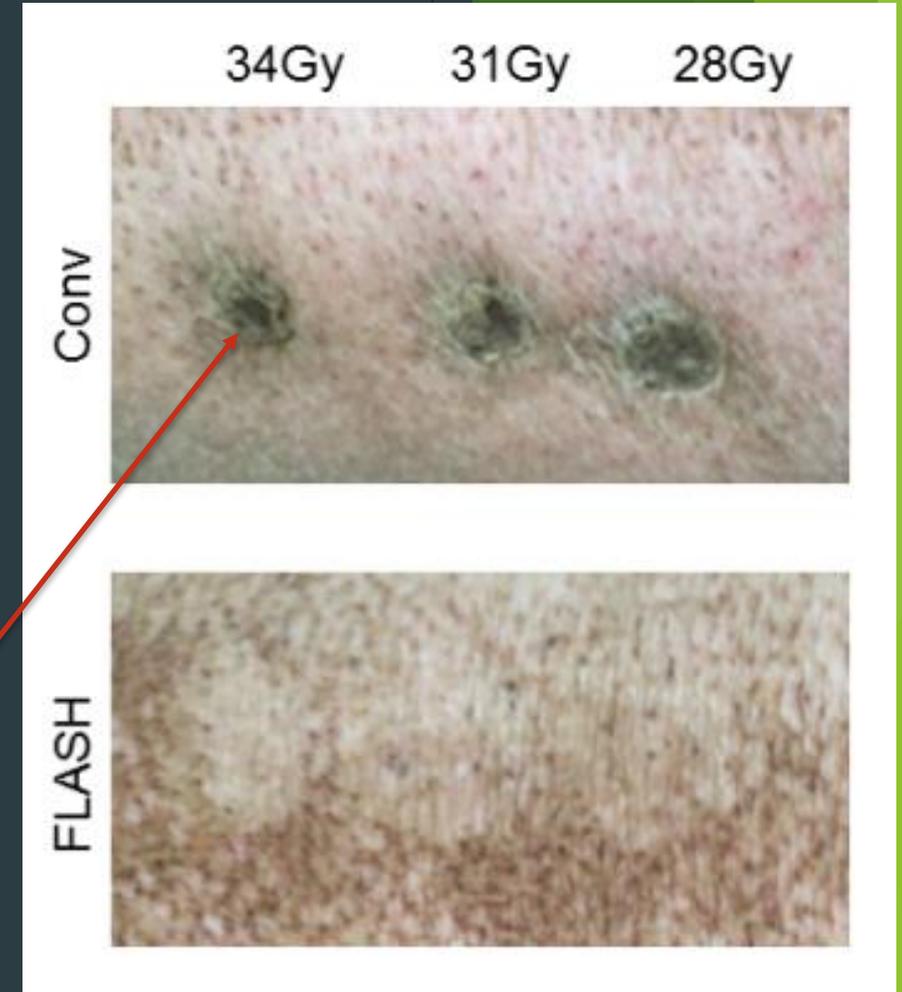
[2] Pierre Montay-Gruel et al. Irradiation in a flash: Unique sparing of memory in mice after whole brain irradiation with dose-rate above 100 Gy/s. Radiotherapy and Oncology, 2017.

TOSSICITA' DEI TESSUTI SANI (II)

- Effetti collaterali ridotti al tessuto epiteliale di un maiale. Confronto tra modalità FLASH (300 Gy/s) e CONV (0.08 Gy/s) a tre dosi differenti: 28 – 31 – 34 Gy (e^- , 4.5-6 MeV). [3]

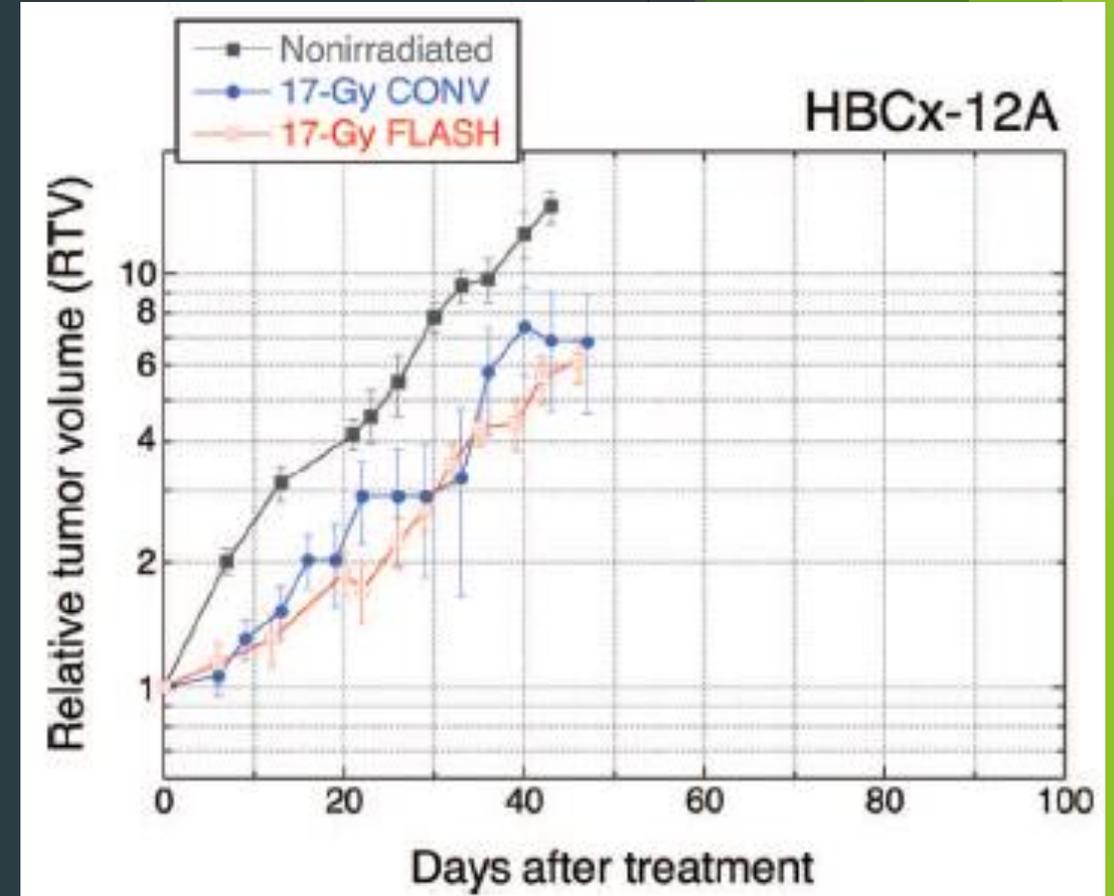
[3] Marie-Catherine Vozenin et al. The advantage of flash radiotherapy confirmed in mini-pig and cat-cancer patients. *Clinical Cancer Research*, 2019.

FIBRONECROSI



RISPOSTA ANTI-TUMORALE (I)

- ▶ Risposta anti-tumorale simile a quella indotta dalla radioterapia convenzionale.
- ▶ Confronto tra 17 Gy erogati in modalità FLASH (60 Gy/s) e erogati in modalità CONV (0.03 Gy/s). [1]



RISPOSTA ANTI-TUMORALE (II)

- ▶ Radioterapia FLASH su sei gatti affetti da carcinoma al planum nasale. Singola frazione con un range 25 - 41 Gy di dose totale. [3]
 - Nessun effetto collaterale grave
 - Completa guarigione per tutti i gatti
 - Recidiva trovata in soli due pazienti



Before RT



7 months post-FLASH



14 months post-FLASH

RISPOSTA ANTI-TUMORALE (II)

- ▶ Radioterapia FLASH su sei gatti affetti da carcinoma al planum nasale. Singola frazione con un range 25 - 41 Gy di dose totale. [3]
 - Nessun effetto collaterale grave
 - Completa guarigione per tutti i gatti
 - Recidiva trovata in soli due pazienti

- ▶ Unico caso clinico: uomo di 75 anni affetto da un linfoma cutaneo. Trattato con un rateo di dose di 167 Gy/s (15 Gy in 90 ms, e^- a 5.6 MeV). [4]
 - Tossicità limitate
 - Rapida risposta del tumore con risposta completa dopo 36 giorni



[4] Jean Bourhis et al. Treatment of a first patient with flash-radiotherapy. Radiotherapy and oncology, 2019.

MECCANISMI ALLA BASE DELL'EFFETTO FLASH

- ▶ Tanti potenziali fattori che possono influenzare l'effetto FLASH su cui far chiarezza (dose totale, modalità di irraggiamento, frequenza dell'impulso...).
- ▶ Ipotesi dei meccanismi alla base:
 - Deplezione dell'ossigeno
 - Differente risposta immunitaria
 - Ricombinazione dei radicali perossilici
 - Risparmio selettivo di nicchie di cellule staminali nel tessuto sano

MECCANISMI ALLA BASE DELL'EFFETTO FLASH

- ▶ Tanti potenziali fattori che possono influenzare l'effetto FLASH su cui far chiarezza (dose totale, modalità di irraggiamento, frequenza dell'impulso...).
- ▶ Ipotesi dei meccanismi alla base:
 - Deplezione dell'ossigeno
 - Differente risposta immunitaria
 - Ricombinazione dei radicali perossilici
 - Risparmio selettivo di nicchie di cellule staminali nel tessuto sano

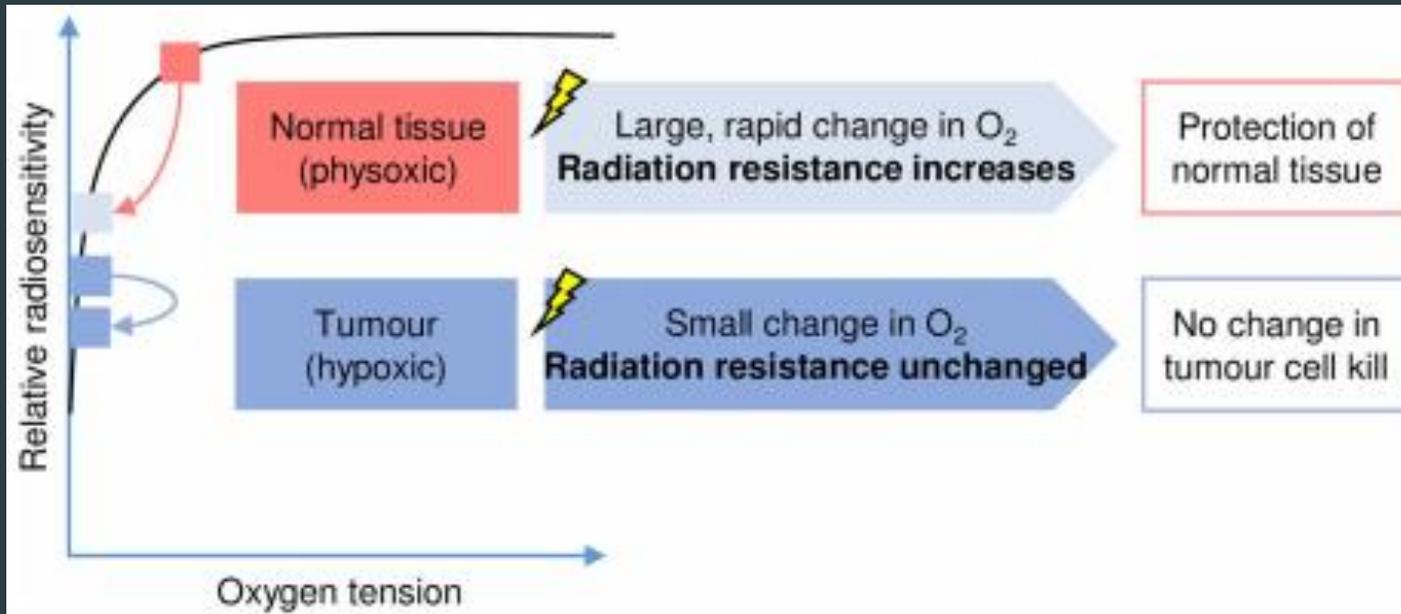
DEPLEZIONE DELL'OSSIGENO (I)

- ▶ Radicali molto pericolosi perché possono indurre danni a entrambe le eliche del DNA (danno irreparabile) portando alla morte della cellula.
- ▶ Assenza di ossigeno nella cellula non permette la formazione dei radicali: basse percentuali di ossigeno implica tessuto radioresistente.



DEPLEZIONE DELL'OSSIGENO (II)

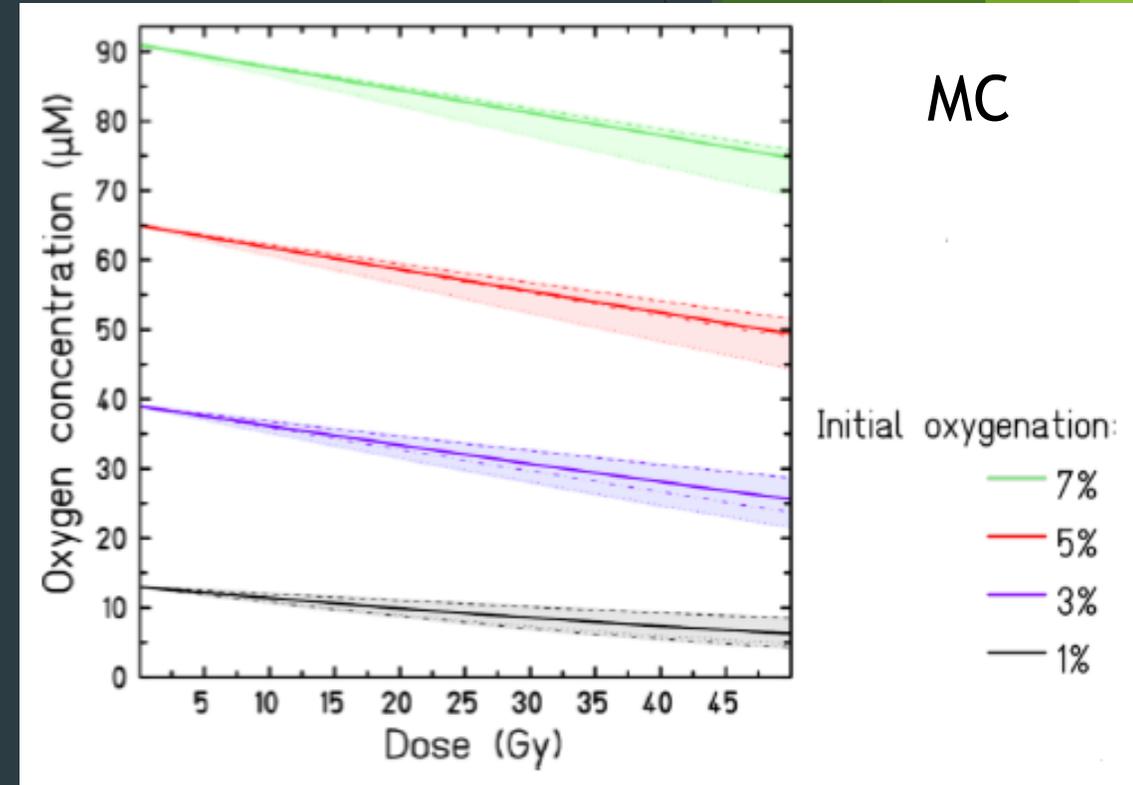
- ▶ L'irradiazione con ratei di dose ultra elevati è in grado di esaurire significativamente l'ossigeno prima che possa ricostituirsi. [6]
- ▶ Il tessuto tumorale non risente in gran parte del consumo di ossigeno poiché può essere già di per sé in parte ipossico.



[6] DL Dewey and JW Boag. Modification of the oxygen effect when bacteria are given large pulses of radiation. Nature, 1959.

DEPLEZIONE DELL'OSSIGENO (III)

- ▶ Esaurimento dell'ossigeno avviene solo a dosi totali clinicamente troppo elevate (≥ 100 Gy). [5]
- ▶ Consumo dell'ossigeno proporzionale alla dose. Diminuisce la concentrazione. Simulazione Montecarlo su modello d'acqua.
- ▶ Non è possibile osservare un esaurimento completo dell'ossigeno per qualsiasi concentrazione iniziale.



[5] Daria Boscolo et al. May oxygen depletion explain the flash effect? A chemical track structure analysis, 2021.

RISPOSTA IMMUNITARIA DIFFERENTE

- ▶ Durante il trattamento i linfociti che circolano nel sangue vengono irradiati. [7]
- ▶ Breve durata del trattamento FLASH comporta una percentuale di linfociti irradiati minore rispetto ad un trattamento convenzionale.
- ▶ Linfociti in FLASH-RT sono irradiati con dosi maggiori rispetto a CONV-RT.
- ▶ Non è ancora chiaro se questa ipotesi sia una conseguenza dell'effetto FLASH o un fattore che lo influenza.



CONCLUSIONI

- ▶ La stessa risposta anti-tumorale e la maggior tolleranza dei tessuti sani ci permettono di somministrare al paziente una dose maggiore provocando un danno maggiore al tumore.
- ▶ Passo importante il primo e unico caso clinico.
- ▶ I meccanismi alla base dell'effetto FLASH sono ancora oscuri. Ci sono varie ipotesi ma serviranno molti studi per far maggior chiarezza (la migliore ipotesi è stata recentemente scartata).
- ▶ Siamo ancora lontani dall'introdurre la radioterapia FLASH come trattamento clinico. Difficoltà anche nella strumentazione e nell'ottimizzazione di un piano di trattamento.

GRAZIE PER L'ATTENZIONE :)

BIBLIOGRAFIA

- ▶ [1] Vincent Favaudon et al. Ultrahighdose-rate flash irradiation increases the differential response between normal and tumor tissue in mice. *Science translation al medicine*, 2014.
- ▶ [2] Pierre Montay-Gruel et al. Irradiation in a flash: Unique sparing of memory in mice after whole brain irradiation with dose-rates above 100 gy/s. *Radiotherapy and Oncology*, 2017.
- ▶ [3] Marie-Catherine Vozenin et al. The advantage of flash radiotherapy confirmed in mini-pig and cat-cancer patients. *Clinical Cancer Research*, 2019.
- ▶ [4] Jean Bourhis et al. Treatment of a first patient with flash-radiotherapy. *Radiotherapy and oncology*, 2019.
- ▶ [5] Daria Boscolo et al. May oxygen depletion explain the flash effect? A chemical track structure analysis, 2021.
- ▶ [6] DL Dewey and JW Boag. Modification of the oxygen effect when bacteria are given large pulses of radiation. *Nature*, 1959.
- ▶ [7] Joseph D Wilson et al. Ultra-high dose rate (flash) radiotherapy: silver bullet or fool's gold? *Frontiers in oncology*, 2020.
- ▶ [8] Billy W Loo et al. (p003) delivery of ultra-rapid flash radiation therapy and demonstration of normal tissue sparing after abdominal irradiation of mice. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 2017.
- ▶ [9] Uli Andreas Weber et al. Flash radiotherapy with carbon ion beams. *Medical Physics*, 2021.