

LE MICROPARTICELLE NEGLI IMPIANTI DIAGNOSTICI E CURATIVI

*G. Barcellona**, *D. Bellomo**, *S. Casini**, *E. Davi**, *S. Di Chiara**,
*G. Giannettino**, *G. Giaquinta**, *R. Li Causi**, *M. Montana**, *R. Sciarrino**

* INAIL - Direzione Regionale Sicilia - Consulenza Tecnica Accertamento Rischi e Prevenzione

RIASSUNTO

Si va diffondendo sempre di più l'uso di microparticelle quali neutroni, positroni ed elettroni negli impianti diagnostici e curativi: parliamo della boro terapia, della scintillografia e della PET (positron-electron tomography).

Le microparticelle permettono di localizzare in maniera molto precisa l'applicazione sull'organo bersaglio, senza il bisogno di intrusione chirurgica, e di visualizzare non solo la struttura anatomica dell'organo, ma anche la sua struttura funzionale: in questo lavoro si fornisce una panoramica generale sulle tecnologie in uso e sulle reazioni in giuoco.

SUMMARY

In this work we propose a general survey about the use of micro particles in health and diagnosis applications: definitions, technologies, and reactions.

1. INTRODUZIONE

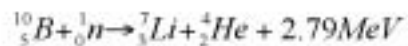
Mentre è noto l'uso delle onde elettromagnetiche e degli effetti benefici che possono produrre, pochi sanno dell'uso dei neutroni e di altre particelle (elettroni, positroni) negli impianti sanitari. Nel caso della boro terapia un fascio neutronico, collimato e termalizzato, è indirizzato nella zona del tumore dopo una opportuna preparazione. La fase più importante si svolge all'interno del corpo umano dove una particolare molecola ricca di ^{10}B è stata introdotta all'interno della cellula tumorale, per essere facilmente individuata dal neutrone. Gli anticorpi monoclonali grazie alla loro specificità sono in grado di trasportare selettivamente il boro alle cellule cancerose; l'interazione dei neutroni con il boro genera un effetto termico localizzato che "brucia" le cellule tumorali, senza interessare i tessuti sani circostanti.

Nel caso della scintillografia (nota anche come scintigrafia) il decadimento di una sostanza radioattiva tracciante introdotta in una zona del corpo umano produce fotoni, rilevati da un impianto elettronico, che consente di ricostruire in virtuale l'immagine dell'organo in questione. Tra le varie caratteristiche dei radiofarmaci si ricorda che devono avere una attività ed una energia di decadimento sufficiente per essere rilevati, un tempo dimezzamento sufficiente in relazione alla terapia da adottare. Generalmente sono introdotti nel corpo umano già attivati e vengono eliminati attraverso feci, urine, sudore.

2. LA BORO TERAPIA

L'organo malato, in cui è stato veicolato l'isotopo di boro attivato, viene sottoposto ad un flus-

so neutronico collimato. L'azione terapeutica è dovuta alle particelle prodotte dalla reazione nucleare del ^{10}B con il neutrone termico; queste sono una particella ^7Li ed una particella α , che cedono energia all'interno della cellula tumorale dove sono state generate, "bruciandola" senza provocare danno alle cellule vicine prive di boro. La sostanza adoperata per veicolare il boro è la borofenilalanina capace di veicolare concentrazioni di boro differenti tra le cellule sane e quelle neoplastiche. La reazione nucleare adoperata nella boro terapia è:



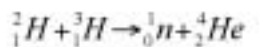
la cui energia sviluppata è sufficiente a eliminare la cellula tumorale. La sezione di assorbimento totale del boro varia con l'inverso della velocità del neutrone entro il campo di applicazione compreso tra 100 eV e pochi eV.

La reazione sopra descritta gode delle seguenti caratteristiche:

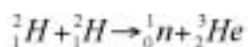
1. ha un'elevata sezione d'urto per i neutroni a bassa energia (circa 4000 barn a 0.025 eV);
2. l'energia è rilasciata dai prodotti di reazione entro un raggio di circa 6 mm, ossia praticamente all'interno della cellula in cui avviene la reazione;
3. la dose di radiazione viene rilasciata solo durante l'irraggiamento neutronico, dato che i prodotti di reazione non sono radioattivi, preservando il resto del corpo del paziente da dosi indesiderate.

I flussi neutronici possono essere ricavati con sorgenti trasportabili di ^{252}Cf oppure essere ottenuti con reazioni di fissione nucleare o fusione nucleare.

Tra le reazioni nucleari più comuni che producono neutroni si ricordano quella prodotta dalla reazione tra il deuterio ed il trizio:



e tra deuterio e deuterio:



3. LA SCINTILLOGRAFIA

Il decadimento di una sostanza radioattiva (tracciante) introdotta nel corpo umano, concentrata in una zona opportunamente voluta produce fotoni, rilevati da un impianto elettronico, che consentono di ricostruire in virtuale l'immagine dell'organo, del tessuto, dello scheletro nella zona in questione. L'immagine ottenuta in seguito agli impulsi di decadimento che emergono è costituita con l'insieme di segnali la cui densità varia nello spazio secondo il flusso di radiazioni che emerge dalla superficie dell'organo in proiezione. Al contrario dell'immagine radiografica dove la mancata rappresentazione è assenza della struttura, la mancata rappresentazione nella scintillografia può essere dovuta alla mancanza locale della funzione distrettuale.

Le sostanze adoperate come radiofarmaci sono ^{131}I , ^{186}Re , ^{32}P , ^{153}Sm ed ^{89}Sr ; il più adoperato è lo ^{131}I la cui somministrazione con dosi maggiori di 500 MBq è praticata con il ricovero. Questa particolarità richiede che l'ospedale venga progettato con particolari requisiti prescritti dalla ICRP (International Commission on Radiological Protection), e che vengano adottati opportuni comportamenti. L'accesso al reparto è consentito soltanto agli addetti all'attività

ospedaliera per quel paziente, alla guardia medica, all'esperto qualificato e al personale del servizio di fisica sanitaria. Il percorso per il personale in entrata è diverso di quello in uscita, con l'arrivo in una zona di decontaminazione e monitoraggio, con una doccia e un monitor mani - piedi. I pazienti in entrata ed in uscita compiono anche loro percorsi di entrata ed uscita differenziati e diversi dal personale.

Altre caratteristiche sono: i pavimenti ricoperti di PVC, lavabili, termosaldati risalenti a guscio, facilmente decontaminabili; la ventilazione deve consentire almeno 10 ricambi di aria/ora con un afflusso dalle aree fredde a quelle calde (camere di degenza).

I radiofarmaci necessari per eseguire le analisi possono essere somministrati sotto forma di capsule; la somministrazione avviene subito dopo avere aperto il contenitore di trasporto versando la capsula nelle mani del paziente, che provvede alla somministrazione orale personalmente; misure di sicurezza sono predisposte per prevenire la caduta della capsula ed è finanche presente un vassoio in caso di rigurgito. Questo è il caso dell'uso dello ^{131}I , mentre nel caso di ^{186}Re , ^{32}P , ^{153}Sm ed ^{89}Sr la somministrazione avviene mediante fiala per via endovenosa da parte di personale medico.

Per la rilevazione dei fotoni vengono usati gli scintillatori, i quali colpiti dai fotoni liberano elettroni che sono rilevati con fotomoltiplicatori. Lo scintillatore più antico fra i più efficienti è lo ioduro di sodio talliato per i raggi γ .

Per la rilevazione di particelle si adoperano anche rilevatori a semiconduttore di Si e di Ge drogati, ottenendosi una migliore risoluzione rispetto agli scintillatori. L'immagine dello spettro più nitida con i rilevatori a semiconduttore consente un più sicuro riconoscimento dell'elemento di decadimento, con l'individuazione di picchi probabilmente difficilmente distinguibili con scintillatori tradizionali.

4. LA PET

La PET (positron-electron tomography) è una particolare scintillografia dove vengono rilevati i raggi γ causati dalla annichilazione del positrone con l'elettrone. Il positrone, emesso dal ^{18}F o dall' ^{15}O attivato iniettato per via endovenosa nel paziente, prima di annichilarsi compie un certo percorso all'interno dell'organo, e ciò costituisce il limite fondamentale per la risoluzione. Dall'annichilazione del positrone con l'elettrone nascono 2 raggi γ , la cui emissione dovrebbe avvenire contemporaneamente in direzioni diametralmente opposte (in realtà sono possibili sfasamenti di qualche grado). L'energia dei raggi γ emessi è di circa 511 keV. Avvenuto il fenomeno della annichilazione l'impianto rileva le coincidenze vere, cioè i raggi γ che fuggono senza interazione con il corpo umano e causano l'effetto fotoelettrico nel rilevatore. Se invece si ha interazione con il tessuto organico ed uno dei due raggi γ prodotti dall'annichilazione risulta deviato o non contemporaneo, l'impianto non darà luogo alla rivelazione.

L'impianto rileva la densità di emissione dei raggi γ coincidenti prodotti dalle annichilazioni, e ricostruisce l'immagine in virtuale dell'organo basandosi su tale densità.

5. LA RILEVAZIONE DELLE MICROPARTICELLE

Oltre alle normali procedure della radio protezione, consistenti in schermi anteposti alla sorgente per attenuare gli effetti della radiazione, gli ambienti di lavoro devono essere dotati di apparecchiature di conteggio per tenere sotto controllo il valore della radioattività.

Infatti, sia il paziente che l'ambiente circostante, una volta bombardati dal fascio neutronico possono attivarsi emettendo radiazioni γ e β . Le sorgenti attivate hanno una legge di decadimento del tipo:

$$A = A_0 e^{-\lambda t}$$

dove A_0 è l'attività iniziale della sorgente rilevata mediante conteggio e λ è la costante di decadimento del radioisotopo.

Un'apparecchiatura portatile per individuare le sorgenti è il contatore Geiger, strumento in grado di rilevare particelle α , γ e β ; **per la rilevazione di particelle β nei fotomoltiplicatori si utilizzano cristalli di antracene i quali non rilevano l'effetto Compton, bensì quello fotoelettrico.**

I neutroni sono particelle non elettriche, dotate di massa, che possono essere rilevate mediante reazioni (n,γ) , (n,α) , (n,p) e $(n,\text{fissione})$; si nota come la rilevazione dei neutroni è sempre di tipo indiretto, in quanto il rivelatore registra solo altri tipi di particelle prodotte da una reazione appositamente generata con il neutrone.

In aggiunta, a seconda dell'energia posseduta dal neutrone, è diverso l'elemento chimico con cui deve interagire affinché si generino i prodotti di reazione che ne permettono il rilevamento; per i neutroni termici (0,025 eV) si utilizzano materiali ad alta sezione di assorbimento (ad es. Cd), mentre per i neutroni veloci (oltre 100 keV) si utilizza ad esempio **In**; la reazione più usata per la cattura dei neutroni termici è (n,γ) , mentre per i neutroni veloci si utilizzano le altre reazioni.

6. LA DOSE

Si definisce dose assorbita il rapporto tra l'energia media impartita dalla radiazione ionizzante in un elemento di materia ed il volume dell'elemento stesso:

$$D = \frac{d\varepsilon}{dm}$$

e l'unità di misura è il gray (Gy), pari ad 1 Jkg^{-1} .

Nel campo radioprotezionistico viene utilizzato il concetto di **Dose Equivalente**, che tiene conto della qualità delle radiazioni assorbite (fattori di peso della radiazione, w_R):

$$H_T = \sum_R w_R D_{T,R}$$

e l'unità di misura è il sievert (Sv), pari ad 1 Jkg^{-1} .

Tipo ed intervallo di energia	Fattore di peso per la radiazione w_R
Fotoni, tutte le energie	1
Elettroni e muoni, tutte le energie	1
Neutroni, energia < 10 keV	5
Neutroni, energia 10 keV - 100 keV	10
Neutroni, energia, 100 keV - 2 MeV	20
Neutroni, energia 2 MeV - 20 MeV	10
Neutroni, energia > 20 MeV	5
Protoni, energia > 2 MeV	5
Particelle α , frammenti di fissione, nuclei pesanti	20

Inoltre si utilizza il concetto di **Dose Efficace**, che tiene conto dell'organo o tessuto irradiato (fattore di peso dei tessuti, w_T):

$$E = \sum_T w_T H_T = \sum_T w_T \sum_R w_R D_{T,R}$$

anch'essa misurata in sievert (Sv).

Organo o tessuto	Fattore di peso per il singolo tessuto w_T	Fattore di peso normalizzato $\sum w_T$
Superfici ossee, cute	0,01	0,02
Vescica, mammella, fegato, esofago, tiroide, altri tessuti	0,05	0,30
Midollo osseo, colon, polmone, stomaco	0,12	0,48
Gonadi	0,20	0,20

I limiti di dose (*) raccomandati dalla ICRP sono i seguenti:

	Esposizione professionale	Pubblico
Dose efficace	20 mSv per anno, come media su periodi definiti di 5 anni	1 mSv in un anno

Dose equivalente annua	Esposizione professionale	Pubblico
- Cristallino	150 mSv	15 mSv
- Cute	500 mSv	50 mSv
- Mani e piedi	500 mSv	—

(*) - per le gestanti i limiti sono inferiori

7. EFFETTI DELLE RADIAZIONI SULL'UOMO

Gli effetti sull'uomo si distinguono in deterministici e stocastici.

Per gli effetti deterministici è stato introdotto il concetto di Dose Letale, raggiunta la quale il 50% della popolazione irradiata muore entro 60 giorni dall'esposizione ($DL_{50/60}$); per un uomo adulto il valore di $DL_{50/60}$ è compreso tra 3 e 5 Gy; per dosi maggiori di 10 Gy la morte sopraggiunge in pochi giorni.

A parità di dose, alcuni organi sono molto più danneggiati dalla radiazione assorbita: il cristallino, le gonadi, la tiroide ed il midollo osseo.

Gli effetti stocastici non sono in correlazione diretta con la dose, e si manifestano con notevoli tempi di latenza: includono sia la genesi di tumori, quasi certa per dosi superiori ad 1 Gy, sia

effetti ereditari, con trasmissione alla prole dei difetti e delle mutazioni genetiche indotte nel DNA dell'individuo irradiato; in alcuni casi le mutazioni genetiche si manifestano nei discendenti di generazioni successiva alla prima.

8. ASSORBIMENTO DELLE RADIAZIONI E DEI FLUSSI NEUTRONICI

Quando un fascio di radiazioni γ , x attraversa la materia la sua intensità diminuisce a causa dei fotoni assorbiti dallo spessore di materiale. La diminuzione dell'intensità del fascio di radiazioni è data da:

$$dI = -\mu I dx$$

dove μ è il coefficiente di assorbimento lineare. Integrando l'equazione tra 0 e lo spessore x , e tenendo conto che $\mu' = \mu / \rho$, dove μ' è il coefficiente di assorbimento massico e ρ è la densità della sostanza attraversata, si ottiene la relazione:

$$I = I_0 e^{-\mu' \rho x}$$

dalla quale si evince che l'assorbimento delle radiazioni γ aumenta con lo spessore e la densità del materiale attraversato.

Quando un neutrone interagisce con uno schermo può perdere quasi per intero la propria energia, può cambiare direzione, può urtare elasticamente, può essere assorbito se si trova ad energia termica.

La collisione col nucleo di elementi leggeri (H, He) causa la perdita della quasi totalità dell'energia cinetica del neutrone. Tuttavia una piccola percentuale di neutroni del flusso non risultano rallentati e continuano a penetrare nello schermo con tutta la loro energia, causando una variazione della legge di penetrazione, effetto che è detto "build-up". Se la sezione d'assorbimento degli elementi reagenti è molto elevata il neutrone viene assorbito dal nucleo del reagente e si verifica l'emissione di una o più radiazioni γ di energia pari a qualche MeV.

Gli urti del neutrone con elementi pesanti generalmente sono elastici quando il neutrone ha meno di 1 MeV, anelastici per energie superiori, con perdita di energia maggiore che nel caso precedente.

Nella costruzione della schermatura per la protezione dai neutroni è quindi necessario porre in serie prima un moderatore in grado di rallentare i neutroni veloci (schermo biologico) e poi un materiale con elevata sezione di cattura neutronica, capace anche di schermare i raggi γ emessi dal processo di cattura (schermo termico).

Un tipico schermo biologico è formato da Boral (miscela di B_4C in Al) - Pb; altri tipi di schermi sono formati da Cd - Pb, con circa il 4% di Cd. Si possono realizzare schermi termici di ferro. Gli schermi termici sono generalmente raffreddati con liquidi o gas. Gli schermi biologici sono in calcestruzzo che, oltre ad essere resistente, contiene molto idrogeno per rallentare i neutroni veloci e con l'aggiunta di opportuni materiali può schermare i raggi γ ; i più adoperati sono: il calcestruzzo Portland, il calcestruzzo baritico, il calcestruzzo ferrico.

9. I DANNI CAUSATI ALL'ELETTRONICA DAI NEUTRONI

Le apparecchiature che emettono flussi collimati di neutroni possono essere seriamente

danneggiate in seguito alla diffusione del flusso di neutroni nei circuiti elettronici; poiché dette apparecchiature sono controllate dall'elettronica, un simile danno è quanto di più grave possa accadere riguardo la sicurezza degli impianti, fermo restando che tutti i dispositivi di comando e di controllo sono ridondanti e molto spesso realizzano più funzionamenti per lo stesso scopo.

Diodi, transistor, mosfet ed i componenti dell'elettronica digitale sono realizzati normalmente usando semiconduttori drogati di tipo p ed n; il comportamento del neutrone cambia se si trova in prossimità del lato n o del lato p. Il drogaggio per ottenere il Si o Ge di tipo p è ottenuto con atomi trivalenti, quali ad esempio il B o il Li, mentre per ottenere un drogaggio di tipo n si utilizzano atomi pentavalenti quale ad esempio il P. Mentre il fosforo si attiva in ^{32}P e poi decade, gli atomi di B e Li reagiscono con il neutrone con una reazione esotermica, determinando l'eliminazione dell'atomo accettore all'interno della struttura di silicio o di germanio ed interrompendo una possibile via di trasferimento della lacuna. L'effetto del flusso di neutroni diffusi è quello di cambiare l'equilibrio tra atomi accettori e donatori per via delle differenti sezioni di assorbimento al neutrone che hanno gli elementi pentavalenti e trivalenti droganti.

Il danno elettrico provoca la variazione del punto di funzionamento dei transistori nella regione attiva di saturazione, causando la variazione della trans-conduttanza e della resistenza differenziale di ingresso e di uscita nel modello per piccoli segnali; in sostanza si modifica il comportamento dei transistori.

Si riporta la sezione di assorbimento degli elementi di più comune impiego:

Elemento chimico	^6Li	^7Li	^{10}B	^{11}B	^{149}Sm	Cd	Si
Sezione d'assorbimento totale σ_t (barn)	945	0,037	3837	0,005	40800	2450	0,16

Ne consegue che i transistori utilizzati per la fabbricazione dei circuiti elettronici debbono avere la sezione di assorbimento totale al neutrone la più piccola possibile, per coniugare il funzionamento elettronico con quello nucleare: pertanto il B utilizzato deve essere il ^{11}B e per il Li il ^7Li per il lato p; inoltre, i componenti elettronici possono essere difesi con uno schermo di Cd o di Sm, con anteposto un opportuno spessore assorbitore anche dei raggi γ .

10. CONCLUSIONI

La sicurezza negli impianti diagnostici e curativi si realizza soprattutto come opera di prevenzione primaria attraverso l'utilizzo di macchinari estremamente controllati e sicuri; inoltre i reparti dove vengono eseguite le terapie sono separati dagli altri ed opportunamente costruiti, con l'identificazione di zone controllate e zone sorvegliate, non accessibili se non ai pazienti ed agli operatori autorizzati; laddove l'operatore sia in presenza di sostanze radioattive (ad esempio durante l'iniezione nel paziente del tracciante) usa DPI anti radiazione; le operazioni sono costantemente monitorate da contatori di radioattività, e gli operatori muniti di dosimetro; in caso di contaminazione, le zone affette vengono evacuate in sicurezza applicando il piano di emergenza e gli operatori vengono sottoposti a docce, cambio dei vestiti e monitoraggio nel tempo per l'eventuale comparsa di effetti biologici.

BIBLIOGRAFIA

MILLMAN J., HALKIAS C. C.: Integrated electronics: analog and digital circuits and system, 1972, Mc Graw - Hill, New York.

JAEGER R. C.: Microelettronica, 1998, Mc Graw - Hill.

ANGELAO G.: Schermi biologici, 1960.

ANGELAO G., PUCCIO P.: Dosimetria ed effetti delle radiazioni sui materiali, 1994.

SCAFATI A.: Problemi di sicurezza e dosimetria, 1958.

VERRI A.: LA Boroterapia: una nuova tecnica per la cura dei tumori.

Boron neutron capture therapy BNCT, <http://virtualtrials.com/bnct.cfm>.

SCIUTI S.: Rilevatori delle radiazioni nucleari, Libreria Eredi Virgilio Veschi.

Decadimento radioattivo, www.elettricità.ch/new/energia-ambiente/ecologia3/pdf.

Le leggi del decadimento radioattivo, www.ge.infn.it/~corri/doc/didattica/radioattivita/dispense/pdf/oz.decred.pdf.

Research reactor utilization (BNCT), 2001, www.fnca.jp/english/fnca/kenkyuro/4/10-4-1-4-1-3.pdf.

CAMPANELLA R., CAPUANI S., DE LUCA F., RAZA G.H., MARAVIGLIA B.: Imaging NMR del B(10) per BNCT (Boron Capture Therapy), www.phys.uniroma1.it/docs/ricerche-95/bio.html.

SDN: Che cosa è la scintigrafia, www.sdn-napoli.it/vivo/scintigrafia.htm.