

la Cronobiodose in Radio-Terapia Esterna (R.T.E.).

(tratto dal libro fuori commercio “La terapia dei tumori con Gadolinio 159 in Risonanza Magnetica Nucleare” G.Nacci. Italo Svevo Editore, 2000)

Cap.6.1.: la Cronobiodose

Studi dosimetrici effettuati in Italia circa 30 anni fa da Bistolfi (¹³), e riconfrontati in questi ultimi anni su pazienti ancora viventi dallo stesso Autore (^{14, 15}), hanno dimostrato la buona capacità di stima bio-dosimetrica degli effetti delle radiazioni X da 200-250 keV sul tumore e sui tessuti sani, attraverso l'impiego di un particolare sistema di calcolo noto come *Cronobiodose*, proposto appunto circa 30 anni fa dallo stesso Bistolfi.

In tale metodica di calcolo fu quantificato il dosaggio preciso di radiazioni ionizzanti esterne tali da determinare un ben preciso effetto biologico sul tessuto vascolare colpito, noto come “*eritema cutaneo vivace*” (⁵⁷), a partire da 8 giorni di distanza da una applicazione esterna di 1.000 Roentgen per centimetro quadrato di cute sana, erogati in seduta unica (tab. 6.2).

Da importanti studi compiuti risultano ormai note, con buona precisione, le dosi di radiazioni ionizzanti di tipo X o *gamma* che, con il loro tempo di esposizione, sono capaci di determinare questo ben preciso bio-effetto vascolare, noto come “*eritema da raggi*”, o “*eritema profondo da raggi*” o anche chiamato “*eritema d'organo*” se compiuto sugli organi profondi: bio-effetti del tutto simili fra loro, pur nelle diversità anatomiche che li contraddistinguono, e caratterizzati da un lieve danno inflitto alle impalcature vascolo-connettivali, egualmente radio-sensibili, in qualunque regione corporea considerata, e alle medesime dosi di esposizione di raggi X.

E' nota, infatti, la diversa radio-sensibilità alle radiazioni dei diversi tipi di cellule, che sono state riassunte da Ellinger nella seguente scala (tabella 6.1.):

Tab. 6.1.: radio-sensibilità alle radiazioni delle cellule, secondo Ellinger

1) Linfociti.
2) Eritroblasti e granulociti.
3) Mieloblasti.
4) Cellule basali testicolari, delle cripte intestinali, cellule ovariche, cutanee, delle ghiandole secreteorie, alveolari, polmonari e dei dotti biliari.
5) Cellule endoteliali.
6) Cellule connettivali.
7) Cellule tubulari renali.
8) Cellule ossee.
9) Cellule nervose.
10) Cellule muscolari.

Tratto da: Ellinger F., “*Medical Radiation Biology*”, T. Sprigfield, Illinois, 1957

Da questa scala, Bistolfi ha preso in considerazione il danno endoteliale e vascolare, inteso nella sua forma più lieve, e cioè l'*eritema*.

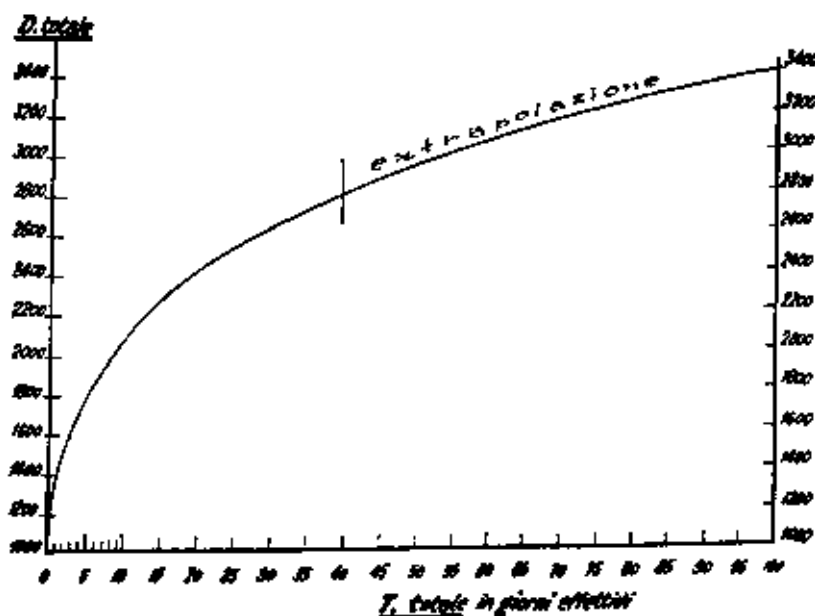
Tale danno, reversibile e transitorio, è costituito da processi di trasudazione e di essudazione, con flogosi interstiziale acuta e subacuta locale.

L'origine di tale fenomeno è un blocco radio-indotto delle arteriole, che provoca una riduzione dell'apporto di ossigeno ai tessuti: ciò induce una vasodilatazione dei capillari nel tentativo di compensare questa ridotta perfusione di ossigeno.

Considerando la R.T.E. condotta sperimentalmente sulla cute integra, Bistolfi già 30 anni fa ⁽¹³⁾ definì tali risultati come del tutto sovrapponibili a quelli che si potrebbero considerare per gli organi profondi, intendendo il tessuto connettivo-vascolare della cute perfettamente uguale come radiosensibilità al tessuto connettivo-vascolare degli organi e degli apparati profondi.

E' utile considerare, anche per ragioni che saranno esposte successivamente, il fatto che, pur aumentando apparentemente la dose erogata alla cute, per motivi inerenti al recupero dai danni subiti dai tessuti con il tempo, come dimostrato dalla curva di Strandquist sulla *dose-eritema*, indicata nel grafico 6.1, l'effetto biologico desiderato (in questo caso "*eritema cutaneo*", oppure "*eritema d'organo*") è uguale ad un unico valore, indicato da Bistolfi come Crono-Dose-Eritema unitaria (C.D.E = 1) vale a dire come l'unità di misura delle radiazioni date o assorbite, completamente svincolate dal tempo di esposizione alle radiazioni per il calcolo della dose assorbita.

Grafico 6.1.: curva di Strandquist sulla *dose-eritema*



Curva delle Crono-Dosi-Eritema (C.D.E.) costruita su normale carta da grafici in base ai valori della curva originale di Strandquist (rettilinea su carta log log) estrapolata nell'intervallo 40-100 giorni. I valori di CDE riportati nella tabella 6.4. (nei primi 30 giorni) corrispondono, giorno per giorno, alle cronodosi di questa curva.

Da: Bistolfi F., "*La Cronobiodose in Radioterapia*", pag.43, fig.24, Piccin Editore, 1967.

Nella vecchia definizione di *dose-eritema*, essa veniva indicata come la quantità di raggi duri che somministrati in una sola volta ad un soggetto sano di media età, da una distanza fuoco-pelle di 23 cm su un campo addominale di 6 x 8 cm, produceva entro 1-3 ore un semplice arrossamento della cute seguito da una lieve colorazione bruno-chiara nelle prime 3 settimane, e da una evidente pigmentazione dopo altre 3 settimane.

Discrepanze fra diversi Autori circa l'intensità-standard dell'eritema erano dovute alle diverse curve di *dose-eritema* considerate: e cioè quelle elaborate sugli studi di Martin (1948), basate sul grado di

eritema-soglia, e quelle elaborate sui valori sperimentali già ottenuti precedentemente con Reisner (1933) e successivamente con Strandquist (1944) e basati sul grado di **eritema-vivace**.

Sul piano pratico ciò era estremamente importante, poiché le dosi tumoricide, per esempio riferite ai tumori cutanei (CDE = 2,25), variavano da 3,2 volte la *dose-eritema* secondo Martin (**eritema-soglia**), a 2,3 volte la *dose-eritema* secondo Strandquist (**eritema-vivace**)⁽¹³⁾.

Nella tabella 6.2 sono indicati i diversi livelli di *dose-eritema* considerati:

Tab.6.2.: classificazione dei diversi livelli di *dose-eritema* conosciuti

Dose in Roentgen (R)	Reazione precoce, che subentra in 1-3 ore.	Reazione principale, che termina entro 5-6 settimane	Reazione tardiva, che compare dopo la 4^a - 6^a settimana
<i>Livello 1:</i> 300 R	1) Arrossamento leggero	-----	Pigmentazione leggera
<i>Livello 2:</i> 400-500 R	2) Arrossamento leggero.	Depilazione entro 3 settimane	Pigmentazione leggera con ricomparsa dei peli
<i>Livello 3:</i> 600 R	3) Arrossamento leggero.	Eritema, con punta massima al 14-20 giorno.	Pigmentazione. Cute secca. Depilazione.
<i>Livello 4:</i> 800-1.000 R	4) Arrossamento leggero.	Eritema fortemente rosso già a partire <i>dall'ottavo giorno.</i> Depilazione.	Pigmentazione. Edema della cute dalla 6 ^a alla 12 ^a settimana. Secchezza della cute. Disturbi nella ricrescita dei peli.
<i>Livello 5:</i> fino a 1.600 R	5) Arrossamento.	Eritema rosso-cupo già al 5-6 giorno. Eventuale epitelite essudativa.	Edema della cute, con successiva sclerosi. Depilazione permanente. Atrofia del pigmento. Formazioni connettivali nel tess. sottocutaneo. Teleangectasie.
<i>Livello 6:</i> da 2.000 R in su	6) Arrossamento	Eritema rosso-cupo intorno al 5-6 giorno. Poi epitelite essudativa, con al centro formazione di ulcera.	Formazioni connettivali con forte atrofia del pigmento. Teleangectasie ai margini. Al centro eventuale ulcera.

Tratto da: Raiewsky, "Wissenschaftliche", Karlsruhe, pag.12, 1957

La curva di Strandquist, da cui poi è derivato il concetto di *cronobiodose* in R.T.E, è in riferimento al livello 4 della tabella 6.2 sopraindicata.

Bistolfi considerò che l'*eritema cutaneo* da raggi, se condotto con raggi Roentgen da 200-250 keV, richiedeva apparentemente dosi più alte di quelle richieste per un'unica dose in seduta unica, sempre con raggi X da 200-250 keV (vedi anche tabella 6.3, e prime righe di tab. 6.4):

- 1). 1.000 Roentgen in seduta unica.
- 2). Oppure 1.470 Roentgen frazionati in due sedute da 730-740 Roentgen ciascuna.
- 3). Oppure 1.600 Roentgen frazionati in tre sedute da 530 Roentgen ciascuna.
- 4). Oppure 1.700 Roentgen frazionati in quattro sedute da 420-430 Roentgen ciascuna.
- 5). Oppure: 1.790 Roentgen frazionati in cinque sedute da 360 Roentgen ciascuna.

Tab. 6.3.: dosimetria per insorgenza dell'eritema cutaneo da raggi.

Dose totale	Dose frazionata	C.D.E.
1.000 R alla cute	seduta unica	1 C.D.E.
1.470 R totali alla cute	730-740 Roentgen / giorno 730-740 Roentgen / giorno	1 C.D.E.
1.600 R totali alla cute	530 Roentgen / giorno 530 Roentgen / giorno 530 Roentgen / giorno	1 C.D.E.
1.700 R totali alla cute	420-430 Roentgen / giorno 420-430 Roentgen / giorno 420-430 Roentgen / giorno 420-430 Roentgen / giorno	1 C.D.E.
1.790 R totali alla cute	360 Roentgen / giorno 360 Roentgen / giorno 360 Roentgen / giorno 360 Roentgen / giorno 360 Roentgen / giorno	1 C.D.E.

Tratto da: Bistolfi F., "La Cronobiodose in Radioterapia", Piccin Editore, 1967.

Tale correlazione è ben documentabile in tabella 6.4.

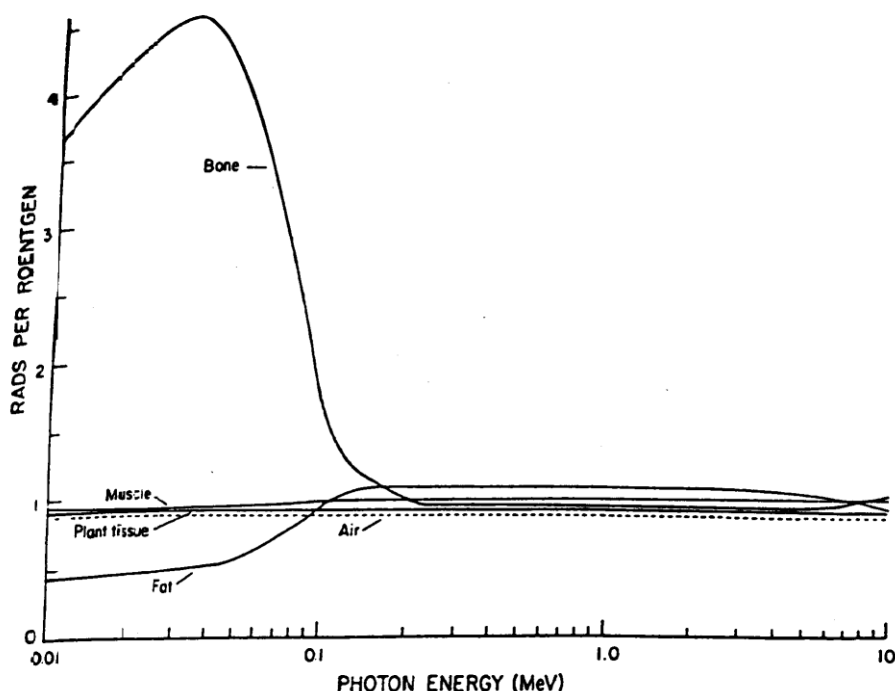
Tab.6.4.: dosimetria particolareggiata per l'insorgenza dell'*eritema cutaneo* da raggi.

C.D.E. =1	Raggi X da 250 keV in dose frazionata	
1 seduta unica (tempo di erogazione non noto)	1.000 R	950 RAD
1 giorno effettivo di esposizione	1.265	1.200
2 giorni effettivi di esposizione	1.470	1.396
3 giorni effettivi di esposizione	1.600	1.520
4 giorni effettivi di esposizione	1.700	1.615
5 giorni effettivi di esposizione	1.790	1.700
6 giorni effettivi di esposizione	1.860	1.768
7 giorni effettivi di esposizione	1.950	1.852
8 giorni effettivi di esposizione	1.980	1.882
9 giorni effettivi di esposizione	2.030	1.928
10 giorni effettivi di esposizione	2.080	1.976
11 giorni effettivi di esposizione	2.120	2.014
12 giorni effettivi di esposizione	2.160	2.052
13 giorni effettivi di esposizione	2.200	2.090
14 giorni effettivi di esposizione	2.235	2.124
15 giorni effettivi di esposizione	2.270	2.156
16 giorni effettivi di esposizione	2.300	2.185
17 giorni effettivi di esposizione	2.330	2.214
18 giorni effettivi di esposizione	2.355	2.238
19 giorni effettivi di esposizione	2.380	2.260
20 giorni effettivi di esposizione	2.410	2.290
21 giorni effettivi di esposizione	2.435	2.312
22 giorni effettivi di esposizione	2.460	2.338
23 giorni effettivi di esposizione	2.485	2.360
24 giorni effettivi di esposizione	2.510	2.384
25 giorni effettivi di esposizione	2.530	2.404
26 giorni effettivi di esposizione	2.550	2.422
27 giorni effettivi di esposizione	2.570	2.440
28 giorni effettivi di esposizione	2.590	2.460
29 giorni effettivi di esposizione	2.610	2.480
30 giorni effettivi di esposizione	2.630	2.500

Tratto da: Bistolfi F., "La Cronobiodose in Radioterapia", Piccin Editore, 1967.

Per la legge di conversione di R (Roentgen) in R.A.D. (*Radiation Adsorbed Dose*, Dose Assorbita di Radiazioni), si può notare (grafico 6.2.) che 1.000 Roentgen da 200-250 keV equivalgono a 950 RAD su tessuto molle.

Grafico 6.2.: relazione fra dose assorbita (RAD) e dose di esposizione (Roentgen) in funzione dell'energia dei fotoni e al variare dei diversi tipi di materiale assorbente.



Tratto da: Whicker F.W., “Radioecology: Nuclear Energy and the Environment”, pag. 65, fig. 9, CRC Press, Inc. Boca Raton, Florida, 1982.

La *Crono-Dose-Eritema*, pur essendo un dato unitario che unifica la dose erogata, il tempo di esposizione e l'organo trattato, semplificando notevolmente i calcoli successivi di terapia, dev'essere però calcolata in base alla sua unità fondamentale di misura, la CDE, la quale è diversa a seconda del tipo di radiazione ionizzante impiegata, cioè del suo valore energetico, espresso in keV. Il keV è legato alla Densità di Ionizzazione (D.I.), o al Trasferimento Lineare di Energia (L.E.T.). Infatti, la *dose-eritema* è diversa per ogni fascio energetico ionizzante, sia esso di tipo corpuscolare (*alfa*, *beta*), o elettromagnetico (*gamma*, X-Ray).

Ad esempio, è noto che, per fotoni X-Ray o *gamma*, valgono i seguenti dati sperimentali (sulla cute integra), riferiti a dosi erogate in seduta unica (tab.6.5):

Tab. 6.5.: *dose-eritema* in funzione del diverso fascio energetico ionizzante

Energia in keV	RAD necessari per ottenere 1 C.D.E.
Se con energia da 80 keV	330 RAD
Se con energia da 180 keV	720 RAD
Se con energia da 250 keV	950 RAD
Se con energia da 480 keV	960 RAD
Se con energia da 800 keV	1.600 RAD

Tratto in parte da: Stuart C., “Manuale di Radiologia Medica”, pag.571, Piccin Editore, 1984.

Sicché, mentre per la R.T.E. da 200-250 keV, indicata da Bistolfi, la CDE (vista non solo come dose per determinare un'inflammatione dei vasi, ma anche come unità di misura dosimetrica), era facilmente stimabile sfruttando le nozioni sperimentali sugli eritemi cutanei indotti dalla R.T.E. tradizionale da 200-250 keV, meno facilmente appare calcolare la Crono-Dose-Eritema unitaria (1 C.D.E.) da R.I.T. eseguita con radionuclidi *beta*-emittenti, come nel caso del ^{159}Gd , a causa della diversa caratteristica fisica delle sue radiazioni *beta* rispetto a quelle X o *gamma* da 200-250 keV, queste ultime prese come metro di misura per il calcolo della CDE da Bistolfi.

Il ^{159}Gd emette raggi *beta* su uno spettro di emissione molto ampio, variabile da pochi keV fino a 1 MeV circa di energia.

L'impiego in terapia oncologica del modello di *cronobiodose* proposto da Bistolfi, ma applicato a radio-isotopi *beta*-emittenti, risulterebbe estremamente utile per calcolarne gli effetti biologici micro-dosimetrici, perché pur conoscendo il volume di tessuto biologico raggiunto dai complessi molecolari di $^{157-159}\text{Gd}$ - ^{159}Tb , grazie alla T.R.M.N., e pur conoscendo la dose di assorbimento relativa (espressa in **RAD/hr**, e in **RAD/totali**) emessa da ogni microCurie di ^{159}Gd per grammo di tessuto, quantificabili anche in base alla G.C. (fig.1.1 e 2.2.c) e tramite prelievi ematici, non saremmo ancora nelle condizioni sufficienti per conoscere i precisi effetti biologici provocati sul tumore e sui tessuti biologici sani circostanti, rendendo pertanto estremamente difficile una precisa microdosimetria a livello di microaggregati neoplastici, esprimibili in **REM/hr** o **REM/totali** di questo radionuclide, tali da poterci informare circa la reale dose inflitta al tumore e, in caso di mancato raggiungimento di una *dose ottimale* (D.O.: vedi tab.6.15 per sua definizione), di stimare la relativa resistenza biologica del tessuto sano circostante ad una eventuale R.T.E. mirata, e di pianificare quest'ultima sulla base dei valori CDE conosciuti per raggiungere una effettiva radicalità terapeutica, con sufficienti margini di sicurezza di non incorrere in necrosi radio-indotta dei tessuti sani peri-tumoral.

Questo fatto, applicabile a radioterapie esterne tradizionali (acceleratori lineari) o particolari come i neutroni, i protoni o i nuclei leggeri (di futuro impiego in alcuni centri anche italiani), ci obbliga a riassumere brevemente la fisica delle radiazioni.

Cap.6.2.: Attività (A) e Dose di Esposizione (X)

L'esposizione alle radiazioni può essere *esterna*, se prodotta da sorgenti di radiazione poste all'esterno dell'organismo (Radio-terapia Esterna, R.T.E.).

L'esposizione è invece considerata *interna* se proveniente da sorgenti introdotte nell'organismo (Curie-Terapia Interstiziale o Endocavitaria *after loading*, Radio-Immuno-Terapia, Radio-Terapia Metabolica).

Nota 1: La R.T.E. può essere a base di fotoni o di elettroni (R.T.E. tradizionale) oppure di tipo innovativo, basata su neutroni, protoni o nuclei leggeri (Carbonio 12 o Ossigeno 16).

La R.T.E. con elettroni, eseguita "a cielo aperto" in sala operatoria, può essere considerata un genere di R.T.E. a sè stante, data la possibilità di massima ionizzazione del fascio di elettroni sul tumore stesso (vedi cap.3.2.d), con effetto radio-tossico simile in parte al *Picco di Bragg* (vedi cap.3.2.b)

Benchè la R.T.E. più recente, basata su neutroni, protoni e nuclei leggeri, prenda oggi il nome di R.T.E. *adronica*, da parte dell'autore del presente lavoro, si preferisce, per semplicità espositiva, limitare tale termine alla sola R.T.E. basata su protoni o su nuclei leggeri, poichè caratterizzata dal *Picco di Bragg*, di notevole efficacia terapeutica su tumori profondi.

Viceversa, si preferisce togliere tale denominazione di *adronica* alla R.T.E. con neutroni, poichè tale genere di R.T.E. è priva di *Picco di Bragg*, conservando invece una caduta di dose esponenziale nei tessuti biologici in maniera sostanzialmente simile alla vecchia R.T.E. fotonica o eseguita con elettroni, con i noti svantaggi applicativi di cura efficace, anche se applicata con Boro 10 o Gadolinio 157 (vedi cap.3.2.c).

La sorgente di radiazioni può essere una macchina radiogena, generatrice di radiazioni ionizzanti, (es.: R.T.E. fotonica, neutronica o adronica, quest'ultima discussa per esteso al cap.20), oppure materia radioattiva contenuta o meno in apparecchiature di protezione.

In quest'ultimo caso (sorgenti radioattive), è utile specificare rispettivamente:

- 1). Sorgenti sigillate per R.T.E. (es.: R.T.E. fotonica al Cobalto 60, o Cobalto-Terapia).
- 2). Sorgenti sigillate per Curie-Terapia interstiziale o endocavitaria, in cui sorgenti radioattive sigillate vengono inserite direttamente nei tessuti (es.: aghi di Iridio 192), oppure introdotte in cavità corporee accessibili chirurgicamente o meno (es.: sfere di Cesio 137).
- 3). Sorgenti *non* sigillate (es. R.I.T. con Gadolinio 159, Radio-Terapia Metabolica con Iodio 131), ove i radionuclidi vengono direttamente somministrati per via parenterale o per bocca.

Nota: se la quantità di sorgente irradiante, esterna o interna, è proveniente da radionuclidi, questa si indica come *attività* (A).

Si può distinguere la Dose di Esposizione (X) dalla Dose di Assorbimento (D).

Quest'ultima deve poi tenere conto della diversa natura della radiazioni (*alfa, beta, gamma, neutroni, e altro.*), determinando così la sua trasformazione in Dose Equivalente (H_T), e infine deve tener conto della diversa suscettibilità degli organi ad incorrere in danni genetici radio-indotti (Dose Efficace: E).

L'*attività* è il numero di disintegrazioni nell'unità di tempo:

è definita come la quantità di nuclide radioattivo misurabile in Curie (Ci) oppure in Bequerel (Bq).

1 Curie = $3,7 \cdot 10^{10}$ disintegrazioni radioattive al secondo.

1 Bequerel = 1 disintegrazione radioattiva al secondo = $2,7 \cdot 10^{-11}$ Curie.

1 Rutherford (Rd) = 1 MBq (1 mCi = 37 Rutherford).

La Dose di Esposizione è la quantità di carica elettrica che si genera in un centimetro cubo di aria in condizioni normali quando questo viene attraversato da un fascio di radiazioni ionizzanti.

La vecchia unità di misura della Dose di Esposizione era il Roentgen (R), che si definiva come quella dose di radiazioni X o *gamma* che, attraversando un centimetro cubo di aria secca, a zero gradi centigradi e alla pressione di 1 atmosfera, vi genera un totale di 2.080.000.000 di coppie di ioni ⁽⁴⁰⁾.

Essa era anche definita come l'unità di misura della Dose di Esposizione di raggi X o *gamma*, tale che l'emissione corpuscolare ad essa associata per 0,001293 grammi in un centimetro cubo di aria, producesse, in aria, ioni portanti una carica pari ad una unità elettrostatica ⁽⁴⁰⁾.

Tale definizione era, e rimane, valida soltanto per radiazioni ionizzanti.

Essa si riferiva unicamente a irraggiamento di aria e non di tessuto.

Attualmente tale unità di misura è stata sostituita dal Coulomb / kg ⁽⁴¹⁾, definibile come la carica elettrica di un solo segno degli ioni prodotti in un chilogrammo di aria da un fascio di fotoni. Simbolo: X .

$$1 \text{ Roentgen} = 3,36 \text{ E}^{-10} \frac{\text{Coulomb}}{\text{cm cubo di aria}}$$

$$(\text{Nota: } 1 \frac{\text{cm cubo di aria}}{\text{kg}} = 773,4)$$

$$1 \text{ Roentgen} = 3,36 \text{ E}^{-10} \times 773,4 \text{ E}^{+3} \frac{\text{Coulomb}}{\text{kg}}$$

$$1 \text{ Roentgen} = 2,599 \text{ E}^{-4} \frac{\text{Coulomb}}{\text{kg}}$$

$$1 \text{ Coulomb / kg} = 3.847 \text{ Roentgen}$$

Una misura della Dose di Esposizione, valutata in base alle caratteristiche di emissione delle radiazioni elettromagnetiche di ciascun radionuclide, è data dal *rateo di Esposizione*.

Il rateo di Esposizione è ottenuto moltiplicando la *Costante Gamma Specifica* dell'elemento (Γ) per la frazione dei fotoni emessi per disintegrazione (η), o frequenza percentuale di emissione, entrambe caratteristiche proprie di ciascun radionuclide.

Spesso si trova in letteratura anche y_1 , che è diverso da η_1

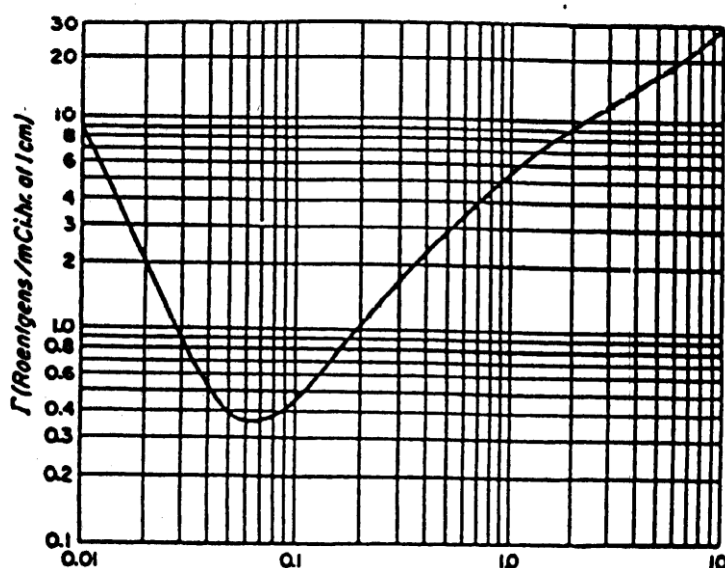
y_1 rappresenta il numero medio di emissioni, comprese anche quelle corpuscolari *beta* e da elettroni.

η_1 rappresenta solo il numero medio di emissioni elettromagnetiche, senza le emissioni corpuscolari *beta* e da elettroni.

$$\text{Rateo di Dose di Esposizione} = \Gamma \times \eta$$

Γ può essere ottenuta sulla base delle diverse energie di emissione del radionuclide e di quanto indicato in grafico 6.3. ⁽³⁵⁾.

Grafico 6.3.: Costante Gamma Specifica (Γ), in Roentgen / mCi.hr.1 cm (in ordinata).
In ascissa è riportata invece l'energia in MeV della radiazione considerata.



Harold E.J., "The Physics of Radiology", pag. 306, fig. IX-10, Springfield, Illinois, USA

Nel caso del ^{159}Gd , caratterizzato da emissioni gamma da 363 keV (con $\eta_1 = 0,1$) ed emissione gamma da 58 keV, (con $\eta_2 = 0,022$), si avrà:

$\Gamma_1 = 2$ in base al grafico 6.3, che indica tale valore come corrispondente all'energia di 363 keV.

$\Gamma_2 = 0,38$ in base al grafico 6.3, che indica tale valore come corrispondente all'energia di 58 keV.

Si ottiene così il primo prodotto $\Gamma_1 \times \eta_1$, e lo si addiziona al secondo prodotto $\Gamma_2 \times \eta_2$, ottenendo in tal modo il rateo di Dose di Esposizione totale (vedi sotto), definibile come:

Roentgens / milliCurie.hr. ad 1 cm di distanza dalla sorgente, supposta puntiforme.

In altri termini:

Γ relativa a 0,058 MeV: 0,38 Roentgen / mCi.hr.1 cm

Γ relativa a 0,363 MeV: 2 Roentgen / mCi.hr.1 cm

Rateo di Dose di Esposizione relativa a 0,058 MeV, (con $\eta = 0,022$): $0,38 \times 0,022 = 0,008 \text{ R/mCi.hr.1 cm.}$

Rateo di Dose di Esposizione relativa a 0,363 MeV (con $\eta = 0,1$): $2 \times 0,1 = 0,2 \text{ R / mCi.hr.1 cm.}$

Sommatoria dei Rateo di Dose di Esposizione: $0,008 + 0,2 = 0,208 \text{ R / mCi.hr.1cm}$

Il rateo di Dose di Esposizione totale può anche essere espresso in *Roentgens / Curie.hr. ad 1 m di distanza dalla sorgente*, supposta sempre puntiforme.

I valori ottenuti saranno uguali a quelli indicati sopra, purché i valori indicati sull'asse y del grafico 6.3 vengano ridotti di 10 volte, volendo intendere un rateo di Dose di Esposizione totale espresso in *Roentgens / Curie.hr. ad 1 metro di distanza dalla sorgente* anziché in *Roentgens / milliCurie.hr. ad 1 centimetro di distanza dalla sorgente* ⁽³⁵⁾ risultando quindi pari a $0,0208 \text{ R / Ci.hr.1 m.}$

Tale unità dosimetrica è diversa dalla costante di Dose Assorbita all'equilibrio (Δ), espressa in RAD g / μ Curie / hr (vedi cap. 6.3).

Il *rateo* di Dose di Esposizione è quindi l'*intensità* di Dose di Esposizione presente ad una certa distanza, dovuta ad una certa quantità di sostanza radioattiva (*attività*).

Esso si può anche definire come il rapporto fra la Dose di Esposizione e il tempo impiegato per l'esposizione stessa.

Il *rateo di Dose di Esposizione* è molto utile nella pratica ospedaliera della M.N., poiché permette di calcolare l'incremento o il decremento delle dosi di esposizione di un radionuclide al variare della distanza e della quantità di esso.

Inoltre, tenendo invariata l'*attività*, si può calcolare il *rateo di Dose di Esposizione totale* incognita dello stesso tipo di radionuclide, posto ad una certa distanza nota, oppure il suo contrario, attraverso la seguente formula:

$$i : I = D^2 : d^2$$

Dove :

I = Intensità nota del radionuclide di *attività* nota (Roentgen / hr.metro.Curie)

D = Distanza nota del radionuclide di *attività* nota (in Curie)

i = intensità del radionuclide, nota o ignota, a distanza ***d***, diversa da ***D***.

d = distanza del radionuclide, nota o ignota, di intensità ***i***, diversa da ***I***.

Ovviamente, deve essere ignoto soltanto uno dei due termini finali: ***d*** oppure ***i***.

Modello pratico-mnemonico di calcolo dell'intensità di dose:

Se dose ad 1 metro	=	1
allora:		
dose a 50 centimetri	=	1 x 4
dose a 40 centimetri	=	1 x 6
dose a 30 centimetri	=	1 x 11
dose a 10 centimetri	=	1 X 100
dose a 1 centimetro	=	1 X 10.000

Ma il fine delle misure radiologiche è quello di stabilire criteri di valutazione del danno ricevuto da un individuo sottoposto a radiazioni.

Tale danno ovviamente dipende dall'energia dissipata dalla radiazione nel tessuto che essa investe. Occorreva comunque una grandezza che misurasse l'entità di tale danno, e ciò determinò il passaggio dal concetto di *Dose di Esposizione* (X) a quello di *Dose di Assorbimento* (D) (cap.6.3).

Cap 6.3.: Dose di Assorbimento (D)

La vecchia unità di misura era il R.A.D. (*Radiation Adsorbed Dose*, Dose Assorbita di Radiazioni), definibile come la quantità di energia ceduta da onde elettromagnetiche o da particelle, direttamente o indirettamente ionizzanti, alla unità di massa della sostanza irradiata, intesa come *grandezza definita nel punto preso in esame*, qualunque fosse stata la natura delle radiazioni ionizzanti utilizzate.

Ad essa si arrivò attraverso alcune considerazioni:

la dose di **1** Roentgen corrisponde alla dissipazione dell'energia di **88,3** erg (1 erg = $1,0 \text{ E}^{-7}$ Joule).

A tale valore venne dato il nome di R.E.P.: *Roentgen Equivalent Physical* (Equivalente Fisico del Roentgen): 1 REP = 88,3 erg.

Arrotondando per comodità a 100 erg di energia dissipata, si ebbe il RAD: **1** RAD = **100** erg.

Si definiva quindi il RAD come la dose corrispondente all'assorbimento di 100 erg di energia per grammo di sostanza.

Attualmente il RAD è stato sostituito dal Gray (⁴¹), vedi cap.6.6.

Una misura della Dose di Assorbimento (D), valutata in base alle caratteristiche di emissione della radiazioni di ciascun radionuclide, è data dalla:

costante di Dose Assorbita per unità di attività accumulata, in ambiente infinito e omogeneo, detta anche: *costante di Dose Assorbita all'equilibrio* (Δ).

Essa esprime la quantità di radiazione assorbita per grammo di tessuto biologico, in 1 hr, dovuta all'emissione di $3,7 \text{ E}^{+4}$ fotoni al secondo (1 microCurie [μCi]) con energia misurata in MeV, da parte del radionuclide in esame, in ambiente omogeneo ed infinito.

$$\Delta = 2,13 \times y_1 \times E_1$$

Dove :

y_1 : numero medio di emissioni, comprese anche quelle *beta* e da elettroni.

E_1 = energia delle emissioni.

2,13 = fattore di conversione.

Tale unità dosimetrica è diversa dalla misura del *rateo di Dose di Esposizione*.

(Rateo di Dose di Esposizione = $\Gamma \times \eta$).

La costante di Dose Assorbita / attività all'equilibrio (Δ) è quindi una pratica utilizzazione delle unità di attività somministrate nell'uomo, esprimibili in RAD g /Ci/hr, in tutti i loro multipli e sottomultipli. E' a sua volta in relazione con Gray kg / Bequerel / sec. (tabella 6.6).

Tab.6.6.: Δ : costante di Dose Assorbita / attività all'equilibrio

1 RAD g / μCurie / hr = $7,51 \text{ E}^{-14}$ Gray kg / Bequerel / sec.
1 RAD g / μCurie / hr = $7,51 \text{ E}^{-12}$ Gray kg / centi-Bequerel / sec.
1 RAD g / μCurie / hr = $7,51 \text{ E}^{-8}$ Gray kg / Mega-Bequerel / sec.
1 Gray kg / Bequerel / sec. = $1,33 \text{ E}^{+13}$ RAD g / μCurie / hr
1 centi-Gray kg/ Bequerel / sec. = $1,33 \text{ E}^{+11}$ RAD g / μCurie / hr
1 Gray kg / Mega- Bequerel / sec. = $1,33 \text{ E}^{+7}$ RAD g / μCurie / hr

Loevinger R., "M.I.R.D. Primer for absorbed Dose Calculations", Society of Nuclear Medicine, New York, 1988

La costante di Dose Assorbita all'equilibrio (Δ) può essere trovata per qualsiasi radionuclide desiderato, consultando le tavole numeriche I.C.R.P. (vedi tab.6.7).

Tab.6.7. : costante di Dose Assorbita all'equilibrio (Δ) in RAD / μ Ci/hr e in μ Gy / MBq per ^{15}O , ^{18}F , ^{67}Ga , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{123}I , ^{131}I , ^{201}Tl , ^{90}Y e ^{159}Gd .

	Particelle <i>beta</i> ed elettroni di conversione interna		Raggi <i>gamma</i> ed X	
	RAD g μ Ci - hr	Gy kg Bq-s	RAD g μ Ci - hr	Gy kg Bq-s
^{15}O	1,56	$1,18 \text{ E}^{-13}$	2,17	$1,63 \text{ E}^{-13}$
^{18}F	0,533	$4,0 \text{ E}^{-14}$	2,17	$1,63 \text{ E}^{-13}$
^{67}Ga	0,0729	$5,48 \text{ E}^{-15}$	0,33	$2,48 \text{ E}^{-14}$
$^{99\text{m}}\text{Tc}$	0,034	$2,58 \text{ E}^{-15}$	0,269	$2,02 \text{ E}^{-14}$
^{123}I	0,06	$4,52 \text{ E}^{-15}$	0,367	$2,76 \text{ E}^{-14}$
^{131}I	0,405	$3,04 \text{ E}^{-14}$	0,81	$6,09 \text{ E}^{-14}$
^{201}Tl	0,092	$6,9 \text{ E}^{-15}$	0,196	$1,48 \text{ E}^{-14}$
^{90}Y	4,23	$3,17 \text{ E}^{-13}$	$7,6 \text{ E}^{-6}$	$5,7 \text{ E}^{-19}$
^{159}Gd	0,643	$4,82 \text{ E}^{-14}$	0,106	$9,96 \text{ E}^{-15}$

I.C.R.P., "International Commission on Radiological Protection", Pergamon Press, N. 30 e 38

Cap. 6.4. : frazione di energia assorbita (ϕ)

E' il rapporto fra l'energia emessa dalla sorgente e l'energia assorbita dal bersaglio.

Per la radiazione penetrante si ha un solo parziale assorbimento nel tessuto contenente il radionuclide e nei tessuti circostanti: in questo caso le percentuali di assorbimento sono determinate usando un fantoccio di uomo-standard.

Il fantoccio è una forma geometrica che approssima forma e dimensione del corpo umano.

Le frazioni assorbite vengono calcolate mediante computer, al quale vengono forniti tutti i parametri (energia perduta per interazione, angolo di diffusione, e altro...) tenendo conto dell'interazione dei fotoni durante le loro traiettorie possibili in un mezzo assorbente.

Risulta chiaro che la *frazione di energia assorbita* è funzione sia dell'energia dei fotoni, sia della forma e delle dimensioni del tessuto contenente i radionuclidi; (vedi anche cap.13.2)

Nota: la frazione assorbita effettiva sarà data da: $\phi / \text{massa (in grammi)} = \Phi$ (vedi cap.13.2)

Cap. 6.5. : la funzione S di Snyder

La costante di Dose Assorbita / attività all'equilibrio (Δ) è molto simile anche alla **funzione S di Snyder** (vedi capitolo 13), da cui si differenzia dal fatto che quest'ultima riguarda la radiazione considerata ancora capace di interazione con la materia posta ad una certa distanza nota dalla sorgente, poiché la **funzione S di Snyder** valuta la Dose Assorbita in ambiente disomogeneo e finito, anziché in ambiente omogeneo ed infinito.

L'impiego della **funzione S di Snyder** è essenzialmente pratico, poiché strettamente legato, attraverso l'uso delle tavole M.I.R.D., al calcolo dosimetrico interno degli organi e dei tessuti biologici da radio-isotopi introdotti in vivo: *S* è la *dose media per unità di attività* somministrata.

Altre relazioni: $1 \text{ MeV} = 1,602 \text{ E}^{-13} \text{ Joule}$; $1 \mu\text{Curie} / \text{hr} = 133,2 \text{ MBq} / \text{sec}$.

La *costante di Dose Assorbita per attività accumulata (S)* viene generalmente espressa in milliRAD / milliCurie / ora (mRAD / mCi / hr), ma la relazione numerica con le nuove unità di misura, espresse in microGray / Mega-Bequerel / sec ($\mu\text{Gray} / \text{MBq} / \text{sec}$), è variata rispetto alla precedente di tabella 6.6 (vedi tabella 6.8). La relazione numerica è infatti la seguente (⁵¹):

Tab.6.8. : costante di Dose Assorbita per attività accumulata (S)

$1 \text{ RAD} / \mu\text{Curie} / \text{hr} = 7,51 \text{ E}^{-11} \text{ Gray} / \text{Bequerel} / \text{sec}.$
$1 \text{ RAD} / \mu\text{Curie} / \text{hr} = 7,51 \text{ E}^{-9} \text{ Gray} / \text{centi-Bequerel} / \text{sec}.$
$1 \text{ RAD} / \mu\text{Curie} / \text{hr} = 7,51 \text{ E}^{-5} \text{ Gray} / \text{Mega-Bequerel} / \text{sec}.$
$1 \text{ Gray} / \text{Bequerel} / \text{sec} = 1,33 \text{ E}^{+10} \text{ RAD} / \mu\text{Curie} / \text{hr}$
$1 \text{ centi-Gray} / \text{Bequerel} / \text{sec} = 1,33 \text{ E}^{+8} \text{ RAD} / \mu\text{Curie} / \text{hr}$
$1 \text{ Gray} / \text{Mega-Bequerel} / \text{sec} = 1,33 \text{ E}^{+4} \text{ RAD} / \mu\text{Curie} / \text{hr}$

Loevinger R., "M.I.R.D. Primer for absorbed Dose Calculations", Society of Nuclear Medicine, New York, 1988.

Cap. 6.6.: Energia Assorbita Effettiva (E.A.E.)

L'energia Assorbita Effettiva (E.A.E.), espressa in RAD, sarà pari a: $\Delta \times \Phi$ (vedi cap.13.2).

L'attuale unità di misura (⁴¹) è il Gray (Gy), corrispondente a 100 RAD, e definibile come la quantità di energia ceduta da onde elettromagnetiche o da particelle, direttamente o indirettamente ionizzanti, alla unità di massa della sostanza irradiata intesa come *grandezza mediata* nel tessuto preso in esame, quale che sia la natura delle radiazioni ionizzanti utilizzate.

E' l'energia ceduta dalla radiazione ad 1 kg di materia.

$1 \text{ Gray} = 1 \text{ Joule} / \text{kg} = 100 \text{ RAD}$ (simbolo : D). $D = dE / dm$ (in unità del S.I.)

Dove: E = energia

m = massa di tessuto

A questo livello di unità dosimetrica non c'è ancora distinzione sulla diversa natura della radiazione: neutroni, protoni, particelle *alfa*, particelle *beta*, elettroni di conversione, elettroni *Auger*, radiazioni elettromagnetiche X o *gamma*, raggi *delta*. Fu perciò introdotta dall'I.C.R.P., l'Equivalente del Roentgen sull'Uomo (*Roentgen Equivalent Man*, R.E.M.), in seguito modificata in Equivalente di Dose Assorbita (⁴⁰) e poi in Dose Equivalente, in entrambi i casi espressa come *Sievert* (H_T) (⁴¹).

Cap.6.7.: Equivalente di Dose Assorbita e Dose Equivalente (H_T).

L'Equivalente del Roentgen sull'Uomo, espressa come REM (*Roentgen Equivalent Man*), tiene conto del tipo particolare di radiazione che investe il tessuto umano, dato che una stessa energia, dissipata da radiazioni diverse, provoca danni diversi anche se rilasciata sullo stesso genere di tessuto biologico.

Questo dato è descritto attraverso il concetto di Efficacia Biologica Relativa (E.B.R.): essa corrisponde al rapporto tra la dose di raggi X da 200-250 keV, presi come riferimento, e la dose di radiazioni ionizzanti considerate che produce lo stesso effetto biologico (vedi tabella 6.9).

Tab.6.9.: Efficacia Biologica Relativa (⁴)

Radiazioni	EBR
<i>beta, X, gamma</i>	1
<i>beta < 30 kev</i>	1,7
neutroni termici	4-5
protoni	10
<i>alfa</i>	20

Amaldi U., "Fisica delle Radiazioni", Boringhieri, Torino, 1971.

Essa dipende dal numero di ionizzazioni prodotte, valore che può essere indicato come *Densità lineare di Ionizzazione* (D.I.), oppure come *Trasferimento Lineare di Energia* (L.E.T.).

Densità lineare di ionizzazione (D.I.): numero di coppie di ioni prodotte dalla radiazione considerata per micrometro di percorso.

Trasferimento Lineare di Energia (L.E.T.): energia trasferita per micrometro di percorso (*Linear Energy Transfer*), misurata in keV /micrometro.

Il RAD veniva così moltiplicato per l'Efficacia Biologica Relativa (E.B.R.), ottenendo in tal modo il R.E.M.: *Roentgen Equivalent Man* (Equivalente del Roentgen sull'Uomo).

Il REM era la dose di radiazioni ionizzanti che, assorbita dal corpo umano, produceva un effetto biologico identico a quello prodotto nello stesso tessuto dall'assorbimento di 1 RAD di raggi X.

Tali raggi X, usati come riferimento, erano quelli che producevano una ionizzazione specifica media uguale a 100 coppie di ioni per micrometro di percorso in acqua, corrispondente a raggi X di 250 chiloelettronvolt (keV).

1 chiloelettronvolt (keV) = energia che acquisisce un elettrone spostandosi fra due punti fra i quali esiste una differenza di potenziale di 1.000 Volt.

1 megaelettronvolt (MeV) = energia che acquisisce un elettrone spostandosi fra due punti fra i quali esiste una differenza di potenziale di 1.000.000 di Volt.

Successivamente, nel 1977 (⁴⁰), esso fu sostituito dal Fattore di Qualità (F.Q.).

Il Fattore di Qualità (F.Q.), analogamente all'E.B.R., dipende anch'esso dal numero di ionizzazioni prodotte, valore indicato come *Densità lineare di Ionizzazione* (D.I.), oppure come *Trasferimento Lineare di Energia* (L.E.T.).(Vedi tabella 6.10.).

Successivamente, il F.Q. è stato anche indicato come W_R , cioè come fattore di peso della radiazione considerata, rappresentativo dei valori di E.B.R.; (vedi tab.6.12).

Nota: D.I. e L.E.T. sono in rapporto numerico fra loro secondo la formula: $D.I. \times 0,034 = L.E.T.$
D.I. e L.E.T. sono proporzionali al quadrato della carica delle particelle materiali.

F.Q. è direttamente proporzionale al L.E.T. sino a 50 keV / micrometro.

Dopo tale soglia, il danno inflitto ai tessuti non è più quantificabile con precisione.

Questi valori sono dipendenti dal livello di energia e dal tipo di radiazione impiegata; (vedi tabella 6.11.a,b,c):

Tab.6.10.: Fattore di Qualità (F.Q.), Densità lineare di Ionizzazione (D.I.), Trasferimento Lineare di Energia (L.E.T.)

F.Q.	D.I.	L.E.T. (keV / μ metro)
1	< 100 coppie	<3,5
1-2	100-200 coppie	3,5-7
2-5	200-676 coppie	7-23
5-10	676-1.558 coppie	23-53
10-20	1.558-5.148 coppie	53-175

I.C.R.P. 60, Pergamon Press, 1988.

Tab.6.11.a.: D.I. e L.E.T. da onde elettromagnetiche X o *gamma*

Onde elettromagnetiche X o <i>gamma</i>		
Energia	D.I. (coppie di ioni)	L.E.T. (keV / μ metro)
200-250 keV	100	3,5
1,7 MeV	7,5	0,25
25 MeV	6	0,20

I.C.R.P. 60, Pergamon Press, 1988.

Tab.6.11.b.: D.I. e L.E.T. da radiazioni *beta*

Radiazioni <i>beta</i>		
Energia	D.I. (coppie di ioni)	L.E.T. (keV / μ metro)
5 keV	70	2,4
50 keV	13-14	0,45
500 keV	3-4	0,12
5.000 keV	3	0,1

I.C.R.P. 60, Pergamon Press, 1988.

Tab.6.11.c.: D.I. e L.E.T. da adroni

Adroni (protoni, nuclei leggeri)		
Energia	D.I. (coppie di ioni)	L.E.T. (keV / μ metro)
<i>Alfa</i> da 5 MeV	1.500	50
Protoni da 1 MeV	450-500	15
Protoni da 10 MeV	70	2,4
Protoni da 100 MeV	10	0,34
Ioni di Carbonio da 10 MeV	5.000	170
Ioni di Carbonio da 250 MeV	410	14

I.C.R.P. 60, Pergamon Press, 1988.

La Commissione I.C.R.P. 26 e 60 (^{40, 41}) ha così sostituito il REM con la grandezza *Equivalente di Dose* (H_T), e poi con *Dose Equivalente* (H_T), in entrambi i casi espresse in Sievert, pari a 100 REM: esse sono intese come la *Dose Assorbita* (D) mediamente nel tessuto o organo (espressa in Gray, pari a 100 RAD) moltiplicata per il Fattore di Qualità (F.Q.) [tabella 6.12.a.].

Il *fattore qualitativo di peso della radiazione* (Fattore di Qualità, F.Q.) è preferibilmente definito come *fattore di peso della radiazione considerata* W_R , rappresentativo dei valori di E.B.R. indicati in tabella 6.12 e 6.12.b.

Tab. 6.12.a.: Fattore di Qualità della radiazione (F.Q.) analogo a W_R

Tipo di radiazione	F.Q. (W_R)
Fotoni di tutte le energie	1
Muoni, elettroni di tutte le energie (esclusi elettroni <i>Auger</i>)	1
Neutroni di energia < 10 keV	5
Neutroni di energia tra 10 keV e 100 keV	10
Neutroni di energia tra 100 keV e 2 MeV	20
Neutroni di energia tra 2 MeV e 20 MeV	10
Neutroni di energia superiore a 20 MeV	5
Protoni diretti o di rinculo con energia > 2 MeV	5
Particelle <i>alfa</i> , frammenti di fissione, nuclei pesanti	20

I.C.R.P. 60, "Pergamon Press", 1988

Nota: Il valore della Dose Equivalente (H_T) assorbita delle radiazioni *beta* è ancora oggetto di discussione.

Attualmente esso è posto come pari a 1 (⁴¹), ma questo valore non è considerato definitivo.

In realtà potrebbe essere considerato lievemente superiore ad essi (1,1-1,7 R.B.E.)

In questo lavoro si assume anche per il Gadolinio 159 un valore R.B.E. , F.Q., o H_T pari a 1.

L'autore del presente lavoro si riserva comunque, in futuro, di modificare i calcoli finali di dose relativa ai tessuti da parte del Gadolinio 159, indicati nel cap.13, calcolati su un fattore R.B.E. , F.Q., o H_T pari ad 1, in base ad eventuali modifiche di detti valori.

Nota: quanto sopra, vale anche per le emissioni di radiazioni fotoniche o corpuscolate derivanti dall'interazione di neutroni termici o epitermici con Gadolinio 157 (vedi cap.3.2.c), attualmente considerati di valore R.B.E., F.Q., o H_T , pari ad 1.

Cap. 6.8.: il problema della C.D.E. applicata ai radionuclidi

Per quanto riguarda le radiazioni *beta*, come indicato nella tabella 6.11.b., quanto finora detto si traduce in valori di D.I. o di L.E.T. estremamente vari, con notevole difficoltà per una stima assolutamente precisa della Dose di Assorbimento (D) espressa in RAD, al tessuto connettivo-vascolare, a differenza invece della *Dose di Assorbimento Equivalente* (espressa in REM), che possiamo invece ritenere riferibile con estrema precisione a 950 REM se su tessuto molle, cioè alla *dose-eritema*, assumendo tale valore *cronobiodosimetrico* pari ad **1 C.D.E.**, e considerando quest'ultimo valore (**1 CDE**) quale unità di misura per i calcoli radio-dosimetrici del nostro lavoro.

Cioè: 1 CDE di ^{159}Gd =
=..??.. RAD di ^{159}Gd / grammo di tessuto / in dose acuta =
= **950 REM** di ^{159}Gd / **grammo** di tessuto / in dose acuta =
=..??.. erg di ^{159}Gd / grammo di tessuto / in dose acuta =
=..??.. erg di ^{159}Gd / **decigrammo** di tessuto / in dose acuta =
= **95 REM** di ^{159}Gd / **decigrammo** di tessuto / in dose acuta =
= 8,3 microCurie di ^{159}Gd / **decigrammo** di tessuto / in dose acuta.
=...??.. nanomoli di $^{157-159}\text{Gd}$ / **decigrammo** di tessuto / in dose acuta (in T.R.M.N., vedi cap.11 e 13).

Nota: per dose acuta si intendono 16,5 ore di esposizione, in base a quanto riportato al cap.13.

Se si assume il fenomeno biologico dell'*eritema cutaneo*, o dell'*eritema d'organo*, come la quantità di emissione *beta*, (e di emissione *gamma* e X) di ^{159}Gd , espressa in **mCi**, che determina questo particolare grado di infiammazione ("eritema da raggi"), e a tale **CDE** poniamo il valore unitario di **1**, tale che: **CDE = 1**, allora possiamo calcolare le dosi tumoricide in base al tipo di neoplasia, successivamente anche in base alla grandezza del tumore, e del relativo rischio di necrosi ai tessuti sani peri-tumoral, anche se in sede di eventuali organi critici.

Conoscendo il preciso valore del CDE del ^{159}Gd , saremmo in grado di compiere le seguenti stime dosimetriche:

- 1). Calcolo dei *danni generali da radiazione* (tabella 6.13)
- 2). Calcolo delle *bio-dosi tumoricide* per ogni grammo di tumore (tabella 6.14)
- 3). Calcolo del *rischio radio-necrotico* ai tessuti sani peri-tumoral (tabella 6.16).
- 4). Calcolo delle *biodosi massime tollerabili per masse tumorali di diversa grandezza* (tabella 6.17).

Integrazione dosimetrica del Gadolinio 159 con R.T.E. neutronica con cattura da Gadolinio 157

Nota: questo paragrafo è discusso per esteso al cap.3.2.c., a cui si rimanda il lettore per i calcoli di dose C.D.E. relativi, e delle conseguenti considerazioni finali in merito alla fattibilità o meno di R.T.E. con neutroni termici su complessi di Gadolinio 157 o Boro 10 in situ neoplastico.

Uno studio tutto particolare è quello che si potrebbe prefiggere l'obiettivo di unificare sotto una unica unità di misura, la CDE, anche la R.T.E. condotta con attivazione di Boro 10 e Gadolinio 157 da neutroni termici.

Ma occorre fare ulteriori precisazioni:

1). Non è noto il preciso valore dosimetrico indotto da neutroni sui tessuti sani del paziente, via via che essi decrementano la loro velocità di attraversamento dei tessuti, anche se tali valori potrebbero essere teoricamente deducibili dalla produzione di Ossigeno 15 o Carbonio 11, con emissione di fotoni da 511 keV, o di raggi *gamma* di altra energia a seguito dell'interazione $^1\text{H} (n, \text{gamma}) ^2\text{H}$, (vedi graf. 3.5), e quindi calcolabili complessivamente in termini K.E.R.MA. (*Kinetic Energy Released in Material*) dal grafico 3.6 e pertanto, secondo l'autore del presente lavoro, esprimibili successivamente in unità C.D.E., sulla base della tabella 3.6 e quindi della tab. 3.7.

2). Non è noto il preciso valore dosimetrico da emissione X, *gamma* e da elettroni *Auger* indotta da attivazione neutronica su ^{157}Gd (52), anche se teoricamente stimabile intorno ad un fattore R.B.E. pari ad 1 o leggermente superiore ad esso (vedi tab. 6.9).

3). Non è noto il preciso valore CDE dello stesso ^{159}Gd (forse risolto, ma su sola base teorica, al cap.13).

Tab.6.12.b.: Fattore di Qualità (F.Q.) per neutroni, in dipendenza del Trasferimento Lineare di Energia (L.E.T.)

L.E.T. (keV / μ metro)	F.Q.
0-3,5	1
3,5-7	1,5
7-15	2,82
15-25	4,47
25-35	6,18
35-50	8,28
50-62,5	10,3
62,5-75	11,8
75-87,5	13,6
87,5-100	14,9
100-200	17,5
200-1.000	20

Attix F.H., "Radiation Dosimetry Second Edition", Vol.1, Fundamentals, Academic Press, pp. 287, 1968.

Cap. 6.9: stime dosimetriche di base:

Tab. 6.13.: scala dei danni generali da radiazione in CDE, svincolata da qualsiasi riferimento temporale

CDE	Effetti biologici
0,21 (*)	Dose massima ammissibile al midollo osseo Dose letale nel 5 % dei casi per aplasia midollare, con morte entro 30 giorni
0,23- 0,26 (*)	Dose letale nel 50% dei casi per aplasia midollare, con morte entro 30 giorni
0,25	Cataratta
0,58 (*)	Dose letale nel 100% dei casi per aplasia midollare, con morte entro 14 giorni
0,75	Lesioni renali tardive. Castrazione ovarica
0,80	Limite massimo ammissibile per reni e vescica
1,00	1) Iperemia dopo 8 giorni 2) Aumento della permeabilità vascolare 3) Limite massimo consentito in toto per entrambi i polmoni
1,25	Rischio di polmonite e di fibrosi tardiva
1,32	1) Limite massimo consentito in toto del fegato 2) Limite massimo consentito in toto di un solo polmone
1,50	1) Alterazioni gastro-intestinali (stenosi del tenue) 2) Limite di tolleranza cerebrale per irradiazione in toto
1,68	Limite di tolleranza per porzioni limitate del polmone
1,75	Radio-gastrite, radio-cistite e radio-proctite di media entità
2	1) Epidermolisi 2) Mucositi aero-digestive di grave entità 3) Limite di tolleranza cerebrale per irradiazione in piccolo volume 4) Perforazione dell'intestino 5) Limite massimo di assorbimento per lobo epatico isolato 6) Epitelicida in genere, su ogni tipo di cellula epiteliale dell'organismo
3,00	Necrosi nel 3% dei casi, da danno vascolo-connettivale su area di 1 centimetro quadrato di cute

(*) Dati calcolati dall'autore del presente lavoro sulla base di quanto indicato al cap. 6.16
Tratto da: Bistolfi F., "La Cronobiodose in Radioterapia", Piccin Editore, 1967.

Tab. 6.14.: bio-dosi tumoricide (in CDE) per diversi tipi di neoplasia

Tipo di tessuto neoplastico	Bio-dosi tumoricide in CDE per unità di massa (*) di neoplasia
Leucemie	0,5
Linfomi, sarcoma di Kaposi, emangiomi e linfangiomi	1
Linfosarcomi	1,5
Mieloma	2
Reticolosarcoma	1,9
Melanoma	3,35
Altri tumori cutanei	2,25
Tumori del labbro	2,4
Tumori del cavo orale e carcinomi della faringe e della laringe	2,3
Adenocarcinoma della tiroide	1,5
Carcinoma dell'esofago	2,0
Adenocarcinoma della mammella	2,0
Tumori del midollo spinale	1,5
Tumori del polmone	2,5
Sarcoma osteogenico	2,6
Sarcoma di Ewing	1,6
Osteoclastoma	1,3
Carcinoma generico a cellule squamose	2,0
Carc. generico con metastasi alle catene linfatiche lombo-aortiche	2,8 (♦)
Adenocarcinoma del retto-sigma	2,5
Disgerminoma ovarico	1,5
Altri tumori dell'ovaio	2,0
Carcinoma epidermoide del collo uterino	2,1
Carcinoma del corpo uterino	1,5
Ipernefoma del rene	1,25
Tumore di Wilms	1,0
Tumori della vescica	2,25
Seminoma puro	1,0
Altri tumori del testicolo	2,0
Neuroblastoma sotto i due anni di età	0,5
Neuroblastoma sopra i due anni di età	1,3
Retinoblastoma	1,9
Adenomi ipofisari di tipo basofilo	1,0
Adenomi ipofisari di tipo eosinofilo o cromofobo	1,5
Craniofaringioma	2,0
Emangioblastoma	1,5
Emangioendotelioma e Gliomi (escluso il medulloblastoma)	1,9
Medulloblastoma sotto i due anni di età	1,0
Medulloblastoma dai 3 anni in su	1,5

Tratto da: Bistolfi F., "La Cronobiodose in Radioterapia", Piccin Editore, 1967.

(♦) E' interessante notare che già più di 30 anni fa Bistolfi abbia osservato questo fenomeno (¹³): le metastasi sembrerebbero essere più radio-resistenti (2,8 CDE) del tumore primitivo.

In letteratura esiste un recente lavoro di Suit che ritorna su questo fatto (⁶⁵).

In tal senso, sarebbe inoltre necessario, assumendo 2,8 CDE quale valore di dose curativa per *qualsiasi* metastasi carcinomatosa *normo-ossigenata*, moltiplicare tale valore per 2,5-3 volte, essendo in genere anche le metastasi fortemente ipossiche o anossiche (in genere in H-IFP) identificando così la loro dose curativa come pari a 7 - 8,4 CDE (vedi dopo).

(*) L'**unità di massa** per i raggi X, *gamma*, o neutroni è in **cm cubo** o **millilitro** (= 1 grammo).

(*) L'**unità di massa** per le radiazioni *beta* (o *alfa* da ¹⁰B), è stata assunta in **decigrammo di tessuto molle** dall'autore del presente lavoro per i calcoli di dose CDE eseguiti al cap.13

Tale differenza di masse tissutali irradiate (1 CDE / **1 grammo**, se CDE da raggi *gamma*, X, o neutroni; 1 CDE / **0,1 grammi** se CDE da raggi *beta* (o *alfa* da ¹⁰B), è dovuto al motivo che solo per le radiazioni *gamma*, X o neutroni, vi è un uniforme assorbimento della dose in tutto l'**intero grammo di tessuto biologico**: nel caso invece delle radiazioni *beta* da ¹⁵⁹Gd, la dose si riduce al 10% già dopo 0,8 mm di tessuto molle, supponendolo di superficie unitaria pari ad 1 centimetro quadrato: **0,1 grammi di tessuto biologico** (¹⁰).

Tale *range* è ancora più ridotto nel caso della terapia *alfa* da ¹⁰B indotta da neutroni, o da Astatto 211, quest'ultimo già proposto in terapia di *pre-targeting*, con MoAbs / avidina / biotina (²⁹).

Il valore di **1 Dose-Eritema** da raggi *beta* può pertanto essere fatta corrispondere a circa 0,1 grammi di tessuto biologico, ricordando che un grammo di tessuto biologico deve assorbire da 600 a 800 RAD di raggi *beta* per andare incontro al fenomeno biologico dell'*eritema cutaneo* da raggi (⁶⁶).

Dalla letteratura scientifica (¹⁰) nel caso del ¹⁵⁹Gd, il 90% circa della *dose totale* necessaria per produrre la *dose-eritema* viene assorbita dal primo decimo di grammo di tessuto.

Nota: Il valore della *dose ottimale* (cioè *curativa*), indicato in tabella 6.14, è riferito a tessuti tumorali *normo-ossigenati*.

Bisognerebbe pertanto considerare un aumento di 2-3 volte di questi valori CDE per raggiungere un effetto curativo per brevi esposizioni (*Dose-Booster*) su tumori necrotici o comunque fortemente ipossici, in caso di R.T.E.

I valori indicati in tabella 6.14, possono però essere riferiti anche a tessuti neoplastici inizialmente anossici, qualora si supponga un ciclo frazionato o continuo di radiazioni prolungato nel tempo (10-20 giorni almeno), e tale quindi da determinare la riossigenazione del tessuto neoplastico anossico oppure ipossico.

Tale aspetto di irradiazione prolungata nel tempo risolve anche il problema della possibile presenza di cellule neoplastiche in fase *S tardiva*, oppure in fase *G zero*, per le quali la *dose curativa* è anch'essa valutabile intorno a valori da 2 a 3 volte superiori a quelli indicati in tabella 6.14.

Perciò, un ciclo di radiazioni frazionato o prolungato nel tempo (superiore comunque a 10 giorni), dovrebbe essere sufficiente a riportare la CDE ottimale (curativa) ai valori indicati in tabella 6.14, risolvendo in pratica il problema delle cellule neoplastiche ipossiche o anossiche, e delle cellule tumorali in fase *S tardiva* o *fuori ciclo*, rendendo pertanto pienamente accettabili le dosi CDE sopraindicate.

Tale fatto non può essere compiuto con la sola infusione del ¹⁵⁹Gd, data la sua breve emivita fisica (18,5 hr), ma richiede l'impiego combinato di diversi tipi di radiazioni ionizzanti e di altre tecniche aggiuntive quali l'Iper-Termia (I.T.), o l'impiego precedente di farmaci fortemente tossici per le cellule ipossiche, come il SR 4233 (vedi cap. 9.2).

L'I.T., misurabile in termini di Dose Termica Equivalente (D.T.E.), è significativa per l'effetto di potenziamento delle radiazioni ionizzanti sul tumore; (vedi cap.7).

Essa è in grado di convalidare i valori CDE indicati in tabella 6.14, determinando un effetto di riossigenazione e di caduta della spalla di recupero da parte delle cellule neoplastiche sottoposte ad I.T. ^(36, 37).

Sono anche note le misure di potenziamento dell'effetto CDE complessivo sui tumori indotte da farmaci radio-sensibilizzanti come il SR-4233 ⁽³⁸⁾; (vedi cap.9.2).

Purtroppo non sono ancora note le misure di potenziamento dell'effetto CDE complessivo sui tumori indotte da radio-frequenze ELF impulsate in campo magnetico (cap.8.5), dove Warnke dimostrerebbe un effetto di iperemia vascolare e di lieve I.T. con onde ELF da 20-80 Hz in C.M.V. da 3 Gauss: tale fenomeno risulterebbe documentato da misurazione teletermografica.

Cap. 6.10.: i 4 livelli radioterapici

Sostanzialmente, gli effetti della radioterapia possono essere suddivisi su 4 livelli (vedi tab. 6.15); ⁽¹³⁾.

Tab.6.15. : livelli radioterapici

Livello A	Dose-eritema (di tessuto o di organo) = 1 CDE
Livello B	Dose palliativa (non curativa del tumore)
Livello C	Dose ottimale (curativa nel 91% dei casi, non curativa nel 9 % dei restanti casi)
Livello D	Dose necrotizzante (non curativa [*])

Tratto da: Bistolfi F., "La Cronobiodose in Radioterapia", Ed. Piccin, Padova, 1967

[*] Il livello D, quello necrotizzante, è un livello che non può essere previsto in modo preciso e assoluto: può essere raggiunto anche prima di toccare il livello di dose curativa C. Perciò D, è in realtà un *potenziale* livello di necrosi.

Effetto sopra-letale di Paterson:

La *radio-necrosi* prepara l'istaurarsi della recidiva neoplastica, a causa del crollo delle resistenze mesenchimali locali da eccessivo dosaggio radiante e la ripresa incontrollata di sviluppo da parte di residui tumorali non del tutto devitalizzati, ma rimasti quiescenti per lungo tempo ⁽¹³⁾.

Secondo l'autore del presente lavoro, potrebbe anche essere supposta la caduta delle difese immunitarie locali, in seguito alla distruzione dei vasi ematici; (vedi cap.9.4).

Cap. 6.11.: il Rapporto Radiolesivo Percentuale (R.R.P.)

Nella R.T.E. è molto difficile riuscire ad ottenere dei rapidissimi gradienti di dose subito al di fuori del volume-bersaglio.

Perciò, se il divario fra dosi somministrate e dosi teoricamente tollerabili è troppo alto, con forte predominanza delle dosi realmente somministrate (CDE **date**) rispetto a quelle teoricamente tollerabili (dette CDE **massime tollerabili**, indicate in tabella 6.17), si rischia di incorrere nel rischio di *radio-necrosi*.

Il *Rapporto Radiolesivo Percentuale* aiuta a calcolare la quantità di dose sufficiente per provocare questo danno indesiderato e quindi a prevenirlo, nei limiti del possibile.

Rapporto Radiolesivo Percentuale:

$$\frac{\text{Biodosi / focolaio realmente somministrate (CDE date)}}{\text{Biodosi / focolaio teoricamente tollerabili (CDE massime tollerabili)}} \times 100$$

Tab.6.16.: rischio di *radio-necrosi*

<i>Rapporto radiolesivo percentuale</i>	<i>Rischio di necrosi</i>
150 %	30 %
130 %	20 %
110 %	10 %
100 %	5 %
90 %	3 %

Tratto da: Bistolfi F., "La Cronobiodose in Radioterapia", Ed. Piccin, Padova, 1967

Intorno a un *Rapporto Radiolesivo Percentuale* del 100 %, il periodo di latenza per eventuale *radio-necrosi* è di circa 4 mesi.

Viceversa, per un *rapporto radiolesivo percentuale* del 150%, la *radio-necrosi* è immediatamente successiva all'evento radiante con frequenza del 30% (¹³).

Non è noto se l'impiego di sostanze capaci di agire sul tono delle pareti venose, possa in qualche modo ridurre tale rischio di *radio-necrosi*.

Tali sostanze potrebbero essere i flavonoidi concentrati a base di diosmina, esperidina, flavonoidi idrosolubili (*Alven®*, *Doven®*, *Diosven®*, *Arvenum®*, *Daflon®*), antocianosidi del mirtillo in antocianidine (*Tegens®*), escina (*Reparil®*), asiaticoside, acido asiatico e acido madecassico (*Centellase®*), O-rutoside (*Venoruton®*), sale di dietilammonio (*Fludarene®*), solfomucopolisaccaride (*Erevan®*), tribenoside (*Glyvenol®*).

Nè sono noti i possibili vantaggi di farmaci capaci di ridurre l'effetto CDE, indotto da radiazioni a livello di organo, apparato o tessuti come l'apparato gastro-intestinale, che presenta livelli particolarmente critici di dosaggio, come cortisonici topici, o un impiego più estensivo della Salazopirina o Sulfasalazina (*Salazopyrin EN®*); (vedi cap.9.3.b).

Non sono noti, inoltre, i potenziali vantaggi di una terapia adiuvante in C.M.V. pulsato, dopo il nono-decimo *step*, in associazione ai farmaci sopraindicati: data la lunga latenza di tempo per l'insorgenza della *radio-necrosi*, non dovrebbe essere teoricamente sbagliato fare eseguire ai pazienti, a rischio di *radio-necrosi*, sedute prolungate di almeno 1 ora al giorno, per almeno 1 mese, sotto *Magnetron* a solenoide, così come indicato al capitolo 8, sulla base delle esperienze di diversi Autori, con terapia farmacologica associata.

Tab. 6.17: biodosi massime tollerabili (CDE / Unità di massa) a cui sottoporre tumori di diverso volume, nelle condizioni di volume-bersaglio *ottimali* (*) con fotoni X da 200-250 keV

Raggio del tumore in cm. (**)	Rapporto critico di tolleranza	<i>Tempo totale dei giorni effettivi di esposizione</i>					
		0,5-2 hr	1 die	2 die	3 die	4 die	5 die
0,65	4,6	3,1	3,28	3,40	3,47	3,53	3,59
1	3	3,03	3,13	3,20	3,24	3,27	3,30
1,3	2,3	2,95	2,99	3,02	3,05	3,07	3,09
1,5	2	2,88	2,91	2,94	2,96	2,98	3,00
1,7	1,7	2,81	2,83	2,85	2,87	2,89	2,90
1,8	1,6	2,74	2,76	2,78	2,79	2,81	2,82
2	1,5	2,68	2,7	2,72	2,73	2,74	2,75
2,14	1,4	2,61	2,63	2,65	2,66	2,67	2,68
2,3	1,3	2,56	2,58	2,59	2,61	2,63	2,64
2,5	1,2	2,51	2,53	2,54	2,55	2,57	2,58
3	1	2,31	2,34	2,37	2,39	2,42	2,44
3,3	0,9	2,19	2,23	2,27	2,29	2,32	2,34
3,75	0,8	2,09	2,14	2,18	2,21	2,23	2,25
4,28	0,7	2,01	2,06	2,10	2,16	2,18	2,21
4,5	0,65	1,97	2,0	2,05	2,10	2,12	2,15
5	0,6	1,9	1,95	1,99	2,02	2,05	2,07

Tratto da: Bistolfi F., “*La Cronobiodose in Radioterapia*”, Ed. Piccin, Padova, 1967.

(* *) Una neoplasia dalla forma sferica e dal raggio di 1 cm esatto pesa 4 grammi (⁴⁴).

(*) I volumi-bersaglio *ottimali* vengono definiti da Bistolfi secondo due condizioni:

- 1). Essere circondati senza soluzione di continuità da un tessuto funzionalmente e identico anatomicamente a quello del volume-bersaglio.
- 2). Avere un *rapidissimo gradiente* di dose peri-focale, paragonabile a quello che si verifica all'intorno di un campo cutaneo irradiato con R.T.E. fotonica tradizionale.

Attualmente, si è alla ricerca di una ottimizzazione delle tecniche correnti di R.T.E. ⁽¹⁷⁾.
Dal rapporto I.C.R.U. 50, sul trattamento radiante esterno, si riporta quanto segue :

1). Volume Tumorale Macroscopico (*Gross Tumour Volume* o G.T.V.):

E' costituito dalla massa tumorale palpabile visibile o dimostrabile radiologicamente.

Le metodiche diagnostiche utilizzate per determinare la localizzazione, le dimensioni e la forma del G.T.V. devono essere sempre indicate nella cartella clinica del paziente.

Il G.T.V. può non essere definito, essendo stato asportato chirurgicamente il tumore primitivo, oppure possono essere definiti più di un G.T.V. (adenopatie associate al tumore primitivo).

Ognuno dei G.T.V. dovrebbe essere evidenziato con contorno sulla documentazione prodotta dai sistemi per i piani di terapia (*Treatment Planning System*, T.P.S.), possibilmente stereotassica.

2). Volume Bersaglio Clinico (*Clinical Target Volume* o C.T.V.)

Il C.T.V. è un volume tissutale che contiene un G.T.V. evidenziabile e/o una regione di malattia maligna microscopica, che deve essere eliminata; il C.T.V. è quindi un'entità anatomo-clinica che deve essere definita prima della scelta della modalità di trattamento.

3). Volume Bersaglio Pianificato (*Planning Target Volume* o P.T.V.)

Nel caso di radioterapia con fasci esterni (R.T.E), è necessario aggiungere dei margini intorno al C.T.V. per tener conto dei movimenti degli organi e del paziente nonché di inaccuratezze nel fascio e nel posizionamento giornaliero del paziente e di eventuali accessori. Ciò porta al concetto geometrico di P.T.V., che viene definito allo scopo di selezionare dimensioni e caratteristiche dei fasci tali da garantire che la dose prescritta venga effettivamente assorbita dal C.T.V.

Possono essere definiti ulteriori sottovolumi (P.T.V. II, P.T.V. III, ecc...), come ad esempio nel caso del *boost*, il cui volume può contenere il G.T.V. e un margine di sicurezza per l'estensione locale (subclinica) della malattia.

Questo margine intorno al G.T.V. dovrebbe essere indicato esplicitamente nella documentazione clinica in termini di distanza (cm) e di reperi anatomici.

Si può però aggiungere che l'impiego del Gadolinio 157-159 in I.T-R.M.N., o l'impiego comunque di Gadolinio 159 in G.C., debbano essere in grado di definire i sotto-volumi, anche se attualmente non si è in grado di capirne con precisione la sensibilità e la specificità.

Da altre fonti, è riportato che la Immuno-Tomo-Scintigrafia (I.T.S.), essendo basata su MoAbs diretti su antigeni tumorali specifici di superficie cellulare, di matrice intercellulare o di altra origine, raggiunge una specificità di quasi il 100%, a cui però corrisponde una sensibilità di circa il 60-70%, a causa delle limitazioni intrinseche dello strumento detettore, in genere una G.C. *Anger* o *non-Anger*, in cui la scarsa risoluzione spaziale (R.S.) del collimatore e del cristallo rende aleatoria qualsiasi capacità di identificazione di masse neoplastiche anche importanti, ma poste in profondità e di dimensioni contenute sotto il centimetro (vedi cap. 15).

Solo l'eventuale impiego di *Camere Proporzionali Multifili* (non in commercio), o di radionuclidi a bassa energia in emissione di positrone come il Fluoro 18 (0,6 MeV) per sistemi P.E.T., potrebbero parzialmente risolvere il problema, avvicinandosi alle possibilità offerte dalla T.R.M.N. (vedi cap.1).

Allo scopo di risolvere la scarsa R.S., si ritiene di gran lunga preferibile l'acquisizione delle immagini in I.T-R.M.N. ottenute attraverso l'impiego di Gadolinio 157,159 (cap.11), metodica che potrebbe consentire una precisa valutazione della disseminazione neoplastica, sia in sede primitiva che metastatica, permettendo una precisa stesura del piano di R.T.E. e, dall'altra, consentire una

dosimetria accurata delle dosi rilasciate dal Gadolinio radioattivo sulle medesime sedi (vedi cap.11, 13 e 15).

Tornando all'aspetto radioterapico è importante puntualizzare, secondo Bistolfi (¹³), ciò che segue:

- 1). Con il termine di “volume-bersaglio” si intende la sola massa tumorale irradiata.
- 2). Con “volume d'organo” ci si riferisce al volume complessivo, costituito da tumore e tessuto sano peri-focale.
- 3). Con “margine vitale peri-focale” si intende la zona degli scambi biologici fra tessuti radiolesi e tessuti risparmiati.

Tale margine può essere considerato come una superficie che circonda il volume-bersaglio, nel nostro caso la superficie periferica della massa neoplastica.

Soltanto nel rispetto di queste condizioni, potranno ammettersi i fattori di *biodose massima tollerabile dai tessuti sani* elencati nella tabella 6.17.

Ma, secondo Bistolfi (¹³), nella realtà clinica della R.T.E. di tumori profondi è impossibile avvalersi dei dati di questa tabella, poiché i raggi X, gli elettroni e i neutroni non mantengono, in profondità, quell'elevatissimo gradiente di dose peri-focale che consenta di mantenere sul tumore una CDE di livello ottimale (D.O.).

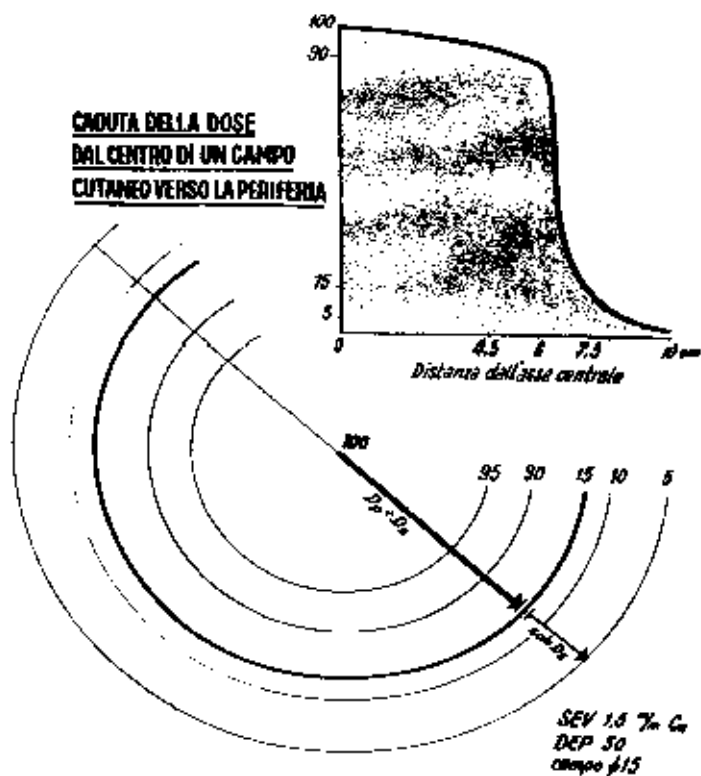
Come esempio, in figura 6.1. è riportata la caduta di dose peritumorale quale viene osservata nella irradiazione acuta della cute con fotoni X da 200-250 keV (¹³).

Nella irradiazione della cute con fotoni X da 200-250 keV, la quantità di Dose Assorbita (D) dai tessuti scende già al 10-15 % dopo i primi 6-7 centimetri di lato (fig.6.1).

Ma tale curva non si mantiene più così nella irradiazione di tessuti profondi con fotoni X o *gamma* per l'attenuazione del fascio attraverso i tessuti: non è più possibile raggiungere una *dose ottimale*.

Solo nei tumori infiltranti la cute, o ben raggiungibili con la Curie-Terapia endocavitaria o interstiziale, (in R.T.E. fotonica) si possono ottenere dei buoni dosaggi, simili a quelli indicati sopra.

Fig. 6.1.: caduta di dose peri-tumorale nella irradiazione della cute con fotoni X da 200-250 keV.



Nella R.T.E. di tumori profondi, sempre effettuata con i raggi X, o con gli elettroni, o con i neutroni, è impossibile raggiungere le dosi CDE riportate in tabella 6.17: questo a causa del già indicato basso gradiente di dose ai tessuti peri-tumorali, sicché la *dose effettiva* CDE decisa nella maggior parte dei casi reali di R.T.E., risulta essere inferiore, generalmente, del 20-30%. Incide, inoltre, la caduta di dose esponenziale, come ben evidenziato dal grafico 3.1.

Perciò, spesso le dosi CDE risultano essere palliative (livello B) anziché tumoricide (livello C), come indicato in tab. 6.15.

E' interessante soffermare la nostra attenzione su questo importantissimo punto: solo disponendo di un rapidissimo gradiente di dose peri-focale, simile o superiore a quello ottenuto con l'irradiazione della cute con fotoni X da 200-250 keV (e le radiazioni *beta* hanno un rapidissimo gradiente di dose peri-tumorale superiore a quello dei raggi X sulla cute integra), si possono utilizzare correttamente i valori di radio-resistenza elencati in tabella 6.17, valori che sono estremamente elevati se si considera che, ad esempio, per ammassi neoplastici abbastanza grandi (4,5 cm di raggio) si possono mantenere ancora valori di CDE uguali a 2,00 e quindi, in base alla tabella 6.13, sicuramente tumoricidi per molte forme neoplastiche.

Notevole interesse ha perciò ridestato l'avvento dell'Adroterapia con protoni o nuclei leggeri come Carbonio 12 e Ossigeno 16 (vedi cap.3.2.b), della R.T.E. neutronica su Boro 10 o Gadolinio 157 (vedi cap. 3.2.c) e infine della Radio-Terapia Intra-Operatoria con elettroni (I.O.R.T.) (vedi cap.3.2.d) dove, complessivamente, pur nella diversità dei sistemi, si sono ottenuti gradienti di dose più o meno ottimali, ma comunque superiori alla R.T.E. tradizionale.

Radio-Terapia Intra-Operatoria con elettroni (I.O.R.T.)

Con la terapia radiante intra-operatoria, attuata con elettroni, su tumore esposto al tavolo operatorio, il gradiente di dose è simile a quello dai fotoni X su cute integra superficiale, poiché il chirurgo sposta i tessuti sani posti sopra il bersaglio neoplastico, protegge al contempo i lati del campo di irradiazione prescelto con appositi schermi sterili, e i tessuti sani posti al di sotto del tumore vengono anch'essi risparmiati data la rapidissima caduta di dose insita nell'impiego stesso degli elettroni (vedi Graf. 3.1).

Radio-Terapia neutronica su Boro 10 o Gadolinio 157

Nel caso della R.T.E. neutronica a cute integra su tumori *gadolinizzati* o *borati*, teoricamente presenti nel tumore a seguito di terapia di *pre-targeting* come descritto in questo lavoro (5 E^{-10} moli / grammo), si raggiungerebbero gradienti di dose uguali a quelli ottenuti dai fotoni X su cute integra, ma purtroppo con dose relativa al fascio di R.T.E. neutronica non trascurabile per il paziente stesso, a causa dell'elevata decrescita esponenziale della deposizione di energia da parte del fascio neutronico stesso, in funzione della propria distribuzione dose / profondità (vedi cap. 3.2.c).

Radio-Terapia adronica con protoni o nuclei leggeri

Per la terapia con adroni esistono già diversi lavori, che hanno in parte migliorato le iniziali esperienze dello statunitense Castro (^{16, 21, 43, 53, 55, 60}).

Nel caso di queste particelle, impiegate come R.T.E. a cute integra (fig. 3.5 e graf. 3.1), si sono raggiunti, fino a ben 20 cm di profondità dei tessuti biologici, gradienti di dose superiori a quelli ottenuti dai fotoni X su cute integra superficiale: a 20 cm di profondità, la dose depositata decresce infatti dal 90% al 10% del suo massimo valore in soli 2,5 millimetri nel caso di ioni leggeri (Carbonio 12) e di soli 11 millimetri nel caso di protoni, rispetto ai 6-7 centimetri dei fotoni X su cute integra.

Notevole interesse sta inoltre rivestendo l'impiego combinato di un sistema P.E.T., per la rilevazione, in tempo reale e in vivo, del *Picco di Bragg*, date le note reazioni nucleari fra protoni e tessuti biologici, di cui soprattutto quella $^{16}\text{O} (p, pn) ^{15}\text{O} (^{24}, ^{50})$, anche se i nuclei di Carbonio 12, risulterebbero preferibili (vedi cap.3.2.b): con i nuclei leggeri si sono inoltre superati i gradienti di dose degli stessi protoni, raggiungendo prestazioni superiori e tali pertanto da superare i valori indicati in tabella 6.17 in merito alle dosi massime tollerabili dai tessuti sani circostanti (⁵).

Il gradiente di dose raggiunto dagli isotopi *beta*-emittenti resta comunque più elevato rispetto ad essi: nel caso del ^{159}Gd , il 90% della dose viene assorbito entro 0,8 mm (¹⁰).

Cap.6.12: il margine vitale peri-tumore

A livello peri-tumorale non devono realizzarsi *cronobiodosi* superiori a 0,85 CDE in dose acuta (¹³).

A 0,8 millimetri di distanza, nei tessuti molli, la quantità di dose assorbita da una sorgente puntiforme di ^{159}Gd scende al 10 % (¹⁰).

Come detto sopra, nella irradiazione della cute con fotoni X da 200-250 keV, la quantità di dose assorbita dai tessuti scende già al 10-15 % dopo i primi 6-7 centimetri di lato in condizioni di *dose ottimale* (fig.6.1. e tab. 6.17).

Nel caso invece della radiazione *beta* da ^{159}Gd , questa caduta di dose peri-focale viene sempre mantenuta, ed è di un *range* notevolmente inferiore (0,8 mm contro i circa 6-7 cm) a quella delle radiazioni X da 200-250 keV sulla cute.

La tabella 6.17 riporta le dosi CDE *massime tollerabili dai tessuti sani peri-tumoral*i valutate nei primi 5 giorni di R.T.E. fotonica alla cute da 200-250 keV; ma può essere considerata per qualsiasi altro tessuto sottoposto ad un rapido gradiente di dose (R.I.T., I.O.R.T., Curie-Terapia interstiziale, endocavitaria o da contatto, R.T.E. adronica).

E' interessante notare come la resistenza dei tessuti sani peri-tumorali aumenti, *all'aumentare del frazionamento delle dosi*.

Ma bisogna anche far rilevare che la R.T.E. con raggi X da 200-250 keV su cute umana integra, con situazione ottimale di irradimento peri-focale ad altissimo gradiente di dose, se il rapporto superficie / volume del tumore (definito come *rapporto critico di tolleranza*, vedi avanti), risulta essere inferiore a 0,6 (ultima cifra indicata nella seconda colonna della tabella 6.17, nel caso di tumore dal raggio di 5 cm) allora la CDE che può essere inflitta alla neoplasia, senza determinare la necrosi dei tessuti sani peritumorali, scende già al di sotto di 2 CDE /grammo di tumore (considerando solo i primi 2 giorni di irradiazione efficace).

Non è nota la CDE *massima tollerabile* con i raggi *beta* del ^{159}Gd , in cui il gradiente di dose peri-tumorale è molte volte più elevato, rendendo quindi possibile il mantenimento di CDE superiori a 2 anche nel caso di un *rapporto critico di tolleranza* inferiore a 0,6.

Si potrebbe invece stimare la CDE *massima tollerabile* per protoni, a 20 cm di profondità di tessuto molle, sostanzialmente sovrapponibile a quella indicata in tabella 6.17 per i fotoni X da 200-250 keV su cute integra, in base a dati indiretti della letteratura corrente (⁵).

Con la Curie-Terapia a contatto, endocavitaria ed interstiziale, la *dose massima ottimale* dovrebbe essere leggermente superiore alle stime indicate sopra alla tabella 6.17.

Cap. 6.13.: il Rapporto Critico di Tolleranza (R.C.T.)

Si ottiene con diverse formule, a seconda della forma volumetrica della massa neoplastica (¹³):

Volume-bersaglio sferico = 3 diviso lunghezza del raggio

Volume-bersaglio cubico = 6 diviso lunghezza del lato

Volume-bersaglio cilindrico = 2 x (altezza + raggio) / altezza x raggio

Considerando la tabella 6.17, secondo l'autore del presente lavoro, tali formule si potrebbero ulteriormente modificare, introducendo il fattore α .

Dove:

$$\alpha = 1$$

per:

- 1). Fotoni da 200-250 keV su cute integra (tabella 6.17) (*non* lateralizzazione del fascio).
- 2). Elettroni su tessuto neoplastico "esposto a cielo aperto" (I.O.R.T).
- 3). Radiazioni secondarie da interazione di neutroni termici o epitermici su Gadolinio 157 (ma senza tenere conto dei danni biologici apportati al paziente dalla R.T.E. neutronica stessa).

$$\alpha = >1$$

per:

- 1). Fotoni ed elettroni su tessuti posti in profondità (laterizzazione del fascio e assorbimento).
- 2). Neutroni su tessuti posti in profondità, anche medio-bassa (per forte assorbimento di dose).

$$\alpha = <1$$

per:

- 1). Radiazioni *alfa* (es.: da Astat 211)
- 2). Radiazioni *beta* (es.: da Gadolinio 159, Iodio 131, Ittrio 90, Renio 186 / 188)
- 3). Adroterapia con protoni su tessuti posti fino ad un massimo di circa 20 cm circa di profondità.
- 4). Adroterapia con nuclei leggeri su tessuti posti fino ad un massimo di 30 cm circa di profondità.
- 5). Radiazioni secondarie da interazione di neutroni termici o epitermici su Boro 10 (ma senza tenere conto dei danni biologici apportati al paziente dalla R.T.E. neutronica stessa).

Così, per *Volume-bersaglio sferico*, il R.C.T. risulterebbe: = $\frac{3 \times \alpha}{\text{raggio}}$

Per *Volume-bersaglio cubico* il R.C.T. risulterebbe = $\frac{6 \times \alpha}{\text{lunghezza del lato}}$

Per *Volume-bersaglio cilindrico* il R.C.T. risulterebbe = $\frac{2 \times \alpha \times (\text{altezza} + \text{raggio})}{\text{altezza} \times \text{raggio}}$

Cap.6.14. effetti sull'uomo delle radiazioni

Solo in organi di grandi dimensioni, caratterizzati da continuità anatomica e omogeneità funzionale tra tessuto-bersaglio e tessuto-perifocale, come nei casi del polmone, del fegato e del rene, si possono effettuare irradiazioni esterne selettive di una loro piccola parte.

A livello cerebrale, invece, caratterizzato da *organula in organu*, la lesione irreversibile di un piccolo volume, variamente localizzato all'interno della massa encefalica, rischierebbe di determinare conseguenze molto diverse fra loro, potendosi avere da nessun segno clinico percettibile, alla perdita di importanti funzioni cerebrali, o arrivare all'exitus, per lesioni, ad esempio, del ponte e del bulbo (¹³).

Cap. 6.14.a : cuore e vasi sanguigni

Per il *cuore*, non tutte le sue parti sono identiche di fronte all'insulto radiante (¹³).

Questo fatto, valido nella R.T.E., lo è anche in R.I.T., data la presenza in circolo, per diverso tempo, di elevata attività *beta* da ¹⁵⁹Gd.

Dovendo considerare l'eventuale anamnesi positiva per cardiopatia ischemica o pregresso infarto miocardico, si ritiene che la dose al cuore non dovrebbe superare il valore di 950 REM /dose acuta (1 CDE) o forse meno, questo per evitare danni a livello epicardico, pericardico e miocardico.

I rischi sarebbero: pericardite; turbe del ritmo come extrasistoli, fibrillazioni, tachicardie sinusali; turbe di conduzione intra-ventricolari; infarto miocardico acuto su area cardiaca critica.

Per i *vasi sanguigni* è sostanzialmente una questione di danno ischemico da lesione dei *vasa-vasorum*, determinante un deficit nutrizionale di parete più che un danno diretto sulle tonache parietali (⁵⁹).

Il meccanismo d'azione ricorda quindi abbastanza da vicino l'effetto radiogeno indotto sulle pareti dell'intestino (vedi cap.6.14.d).

Vi è maggior suscettibilità al danno vascolare nei pazienti ipertesi e dislipidemici per via delle alterazioni metaboliche preesistenti (⁴⁹).

La dose potrebbe essere ritenuta, da parte nostra, come inferiore a 1 CDE, secondo la scala di Bistolfi.

Su tessuti sani, Fonkalsrud (²⁸) ha dimostrato che dosi da 4.000 RAD in 10 giorni (equivalenti a 2 CDE secondo la scala di Bistolfi) determinano danni acuti e cronici nelle arterie, così definibili: i danni acuti insorgono già dopo 48 ore e consistono in rottura dei nuclei delle cellule dell'endotelio con conseguente sfaldamento in alcuni tratti, e successiva sostituzione con depositi di fibrina e aggregati piastrinici.

La tunica media e l'avventizia non sono interessate dal danno precoce.

Le alterazioni a carico dei *vasa-vasorum* rappresentano poi la fase cronica di fibrosi e di necrosi locale con emorragie focali e flogosi cronica avventiziale a partire da 4-6 settimane post-irradiazione. Le grandi arterie, invece, possono tollerare dosi equivalenti a quelle sopracitate (²³).

Gli effetti biologici delle radiazioni sui vasi ematici non si discostano pertanto da quanto già visto dal lavoro di Bistolfi per gli altri organi.

E' però forse utile ritenere la *cronobiodose* di 1 CDE quale limite di rischio per i piccoli vasi e dei *vasa-vasorum* dei grandi vasi, e una *cronobiodose* di 2 CDE quale limite di rischio per le pareti dei grandi vasi.

Ciò è importante anche per i calcoli per la somministrazione del Gadolinio 159 sotto gradiente di C.M.S., capaci di tenere conto del flusso ematico locale (^{1,56}); (vedi cap 16, 17, 18).

Cap. 6.14.b : rene

Lo si può considerare come una “spugna vascolare filtrante”, perciò i radio-isotopi iniettati rivestono, nelle prime ore dopo l’inoculo, un comportamento del tutto analogo a quello riscontrato dalla R.T.E. in toto dell’organo.

In tal caso, la biodose di tolleranza, simile al “bagno addominale” della R.T.E., potrebbe essere di 0,8 CDE (¹³).

Le cellule epiteliali dei glomeruli sono più radio-sensibili delle cellule endoteliali e di quelle connettivali (¹³).

Viceversa, le cellule tubulari renali sono più resistenti di quelle connettivali ed endoteliali (¹³).

I danni sarebbero quindi caratterizzati soprattutto da oblitterazione parziale delle anse capillari, danno glomerulare diffuso, ma con tipica distribuzione a focolaio, necrosi fibrinoide, proliferazione dell’epitelio della capsula di Bowman, fibrosi capsulare precoce.

Successivamente subentrerebbe ipertrofia glomerulare, ipertensione, albuminuria, cilindruria, anemia, proteinuria, iperazotemia e, nelle forme più gravi, uremia.

Effetti biologici in C.D.E.:

0,75 CDE : lesioni renali tardive

0,8 CDE : limite massimo di assorbimento per reni e vescica

1,75 CDE : radio-cistite

1,8-2 CDE : danni alle cellule tubulari renali

Cap. 6.14.c : fegato

L’organo è caratterizzato da un’assoluta omogeneità morfologico-funzionale (¹³).

Criteri di diagnosi per radio-epatite (¹³):

- 1). Alterazioni significative dei test di funzionalità epatica (esami di laboratorio).
- 2). Alterazioni significative all’esame ecografico (di difficile valutazione).
- 3). Comparsa di epatomegalia, assente prima del trattamento, e riscontrabile all’esame X-Ray diretto con innalzamento della cupola epatica, abbassamento della flessura colica destra, dislocazione verso sinistra e in avanti della bolla gastrica gassosa in proiezione latero-laterale.
- 4). Comparsa di ascite.
- 5). Accertamento biptico transparietale di alterazioni istologiche radio-indotte.

Secondo Bistolfi, si evidenzerebbe nel fegato una fase reattiva acuta.

Sarebbe sostanzialmente un bio-effetto prevalentemente vascolare: emorragie centro-lobulari, congestione dei sinusoidi epatici, con minimi segni di atrofia delle cellule adiacenti.

Effetti tardivi: degenerazioni parenchimali con alterazioni parietali della vena centrolobulare.

Limiti di tolleranza (¹³):

- 1). Irradiazioni esterne omogenee di tutto il fegato: 1,3 CDE
- 2). Irradiazioni selettive di una porzione limitata del fegato: 2 CDE

Nota: nelle irradiazioni selettive superiori a 2 CDE si produce una radio-epatite localizzata, che però è ben compensata dal parenchima circostante grazie alle restanti porzioni epatiche risparmiate (¹³).

Cap. 6.14.d : apparato gastro-intestinale

L'intestino è praticamente privo di margine vitale peri-focale (¹³).

Lo stesso mesentere, portatore delle vie vascolari essenziali al trofismo intestinale, è quasi sempre all'interno del volume-bersaglio nella R.T.E. con raggi X.

Poiché con la Curie-Terapia endocavitaria si è in parte risolto questo problema (carcinoma cervico-uterino), si ritiene che, con la R.I.T., si dovrebbe quindi risparmiare del tutto, o quasi, il mesentere.

Il *turn-over* cellulare degli epitelii intestinali è di 1-2 giorni; sono cellule estremamente radio-sensibili; è da questa radio-sensibilità estrema che dipende, in pratica, la dose massima erogabile all'intestino: il duodeno è più sensibile del digiuno, seguito quest'ultimo da ileo, cieco, colon, sigma e infine retto.

La *radio-enterite acuta* è caratterizzata da iperemia, edema e desquamazione mucosa (¹³).

Può andare incontro a regressione clinica oppure a una rapida progressione fino alla perforazione (coperta da reazione peritoneale locale).

La *radio-enterite cronica* è invece caratterizzata da ulcerazioni mucose con emorragie, eventuale fistolizzazione, ispessimenti mesenteriali con retrazione e fissità delle anse, endoarterite obliterante, fino all'infarto intestinale (¹³).

E' importante, nell'uomo, fare la diagnosi differenziale con:

- 1). Recidiva neoplastica.
- 2). Enterite segmentaria di Crohn (utile l'impiego di biotina marcata con ^{99m}Tc per G.C. (biotina-lisina-N₄-Tc^{99m}), oppure, secondo l'autore del presente lavoro, marcata con magnetite o Gadolinio 157 per T.R.M.N., come indicato al cap.11.6).
- 3). Enterite tubercolare.
- 4). Infiltrazione linfomatosa.

Con la R.T.E. la fase critica viene raggiunta quando la bio-dose supera, sia pure di poco, il valore di 1 CDE (1,05-1,26).

In tal caso sopraggiungono le seguenti alterazioni (¹³):

- 1).Transito intestinale accelerato (con segni radiologici al pasto opaco di distensione della parete).
- 2).Riduzione dell'assorbimento di acido oleico, trioleina, D-xilosio, ferro, vitamina B₁₂.
- 3).Rallentamento del tempo di svuotamento gastrico senza alterazione della permeabilità intestinale.
- 4). Per dosi leggermente più alte (1,5 CDE), si possono avere lesioni a lunga scadenza in una piccola percentuale di pazienti, costituite da stenosi del tenue e del colon (ma non necrosi).
- 5). Con dosi di 1,75 CDE, può subentrare radio-gastrite e stenosi asintomatica del colon nel 25%.
- 6). Infine, con dosi di 2 CDE, subentrano in un'alta percentuale di casi radiolesioni molto più gravi, costituite da ulcerazioni e perforazioni.

Questi bio-effetti sono però calcolati supponendo irradiazioni esterne con fotoni X, tali quindi da includere nel volume-bersaglio lo stesso mesentere.

Quindi, in questi casi, il margine vitale perifocale viene annullato (¹³).

Nei calcoli di R.I.T., invece, bisogna tenere conto della capacità di recupero costituita dalla integrità funzionale, o quasi, del margine vitale perifocale, risparmiato che pertanto potrà consentire una stima ottimale del *Rapporto Radiolesivo Percentuale* e pertanto giustificare bio-dosi all'intestino molto alte con CDE ottimali.

Bio-effetti in C.D.E.(¹³):

- 1,5 CDE : alterazioni gastro-intestinali (stenosi del tenue e del colon, ma non necrosi) nel 25%
- 1,75 C.D.E: radio-gastrite, stenosi asintomatica del colon e radio-proctite di media entità nel 25%
- 2 CDE : -1). Epidermolisi.
- 2). Mucositi digestive di grave entità.

-3). Ulcerazioni e perforazione dell'intestino in un'alta percentuale di casi.

Cap. 6.14.e : encefalo

Per organi estremamente delicati, come l'encefalo, il problema è ancora più complicato data l'estrema sensibilità dell'organo a dosi ionizzanti pan-encefaliche, dove il limite massimo erogabile è di circa 1,5 CDE; mentre, in caso di erogazioni ionizzanti comprese in un piccolo volume, la dose massima consentita è compresa fra 2 e 2,5 CDE (¹³).

Nella tabella 6.18 sono riportati:

- 1). Il volume neoplastico rapportato percentualmente al volume cerebrale.
- 2). Il diametro del tumore.
- 3). La massima dose, espressa in CDE, erogabile mediante R.T.E. fotonica o neutronica.
- 4). La massima dose, espressa in CDE, erogabile con qualsiasi tecnica che, come la R.I.T. o la Curie-Terapia interstiziale o endocavitaria, o la I.O.R.T. o l'Adroterapia, possa avere il grande vantaggio di presentare un notevole gradiente di dose nelle regioni peri-tumoralì immediatamente prossime.

Tab. 6.18.: massima dose, espressa in CDE, erogabile all'encefalo secondo diverse tecniche.

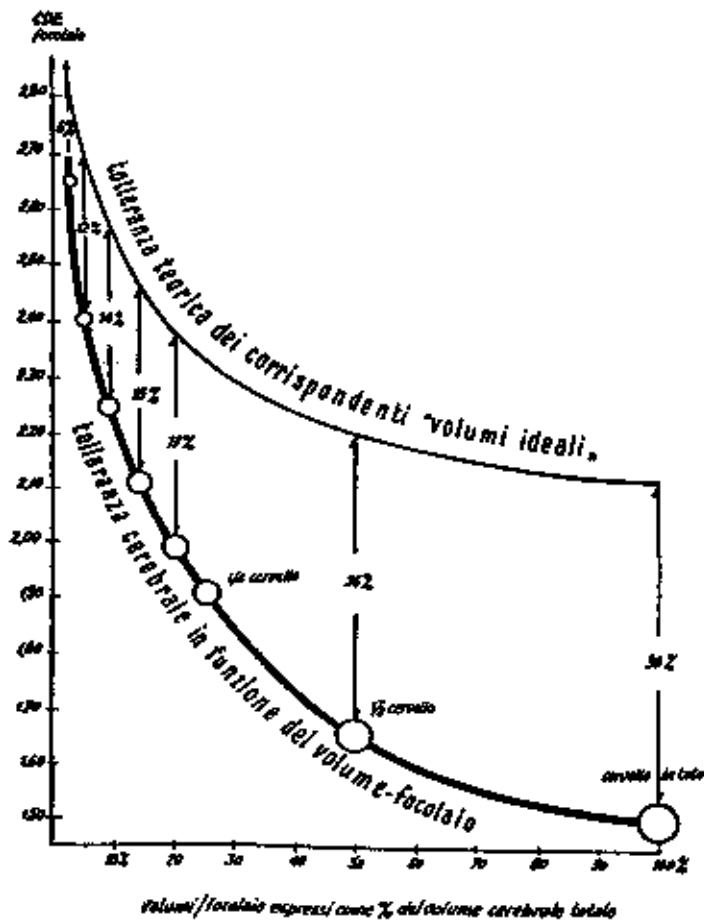
% di volume tumorale	Diametro del tumore in cm	Dosi tumoricide espresse in CDE per Unità di massa	
		R.T.E. fotonica	Dose Ottimale
6 %	4	2,68	2,8
12 %	5	2,4	2,7
14 %	6	2,25	2,55
15 %	7	2,1	2,45
17 %	8	2	2,38
1/4 della massa encefalica totale		1,9	2,3
1/2 della massa encefalica totale		1,65	2,2
Tutto l'encefalo		1,5	2,15

Tratto da: Bistolfi F., "La Cronobiodose in Radioterapia", Piccin Editore, Padova, 1967

In fig. 6.2. è visualizzata la differenza di dose ottenuta, attraverso il raffronto fra massima dose, espressa in C.D.E., erogabile mediante R.T.E. fotonica, e la massima dose, espressa in C.D.E., erogabile con qualsiasi tecnica che, come la R.I.T. o la I.O.R.T., o la Curie-Terapia interstiziale o endocavitaria, o l'Adroterapia, possa avere il grande vantaggio di presentare un notevole gradiente di dose nelle regioni peri-tumoralì immediatamente prossime, gradiente valutato sulla base della figura 6.1.

Si considera anche il volume neoplastico rapportato percentualmente al volume cerebrale e il diametro del tumore.

Fig.6.2.: raffronto fra CDE non ottimale e CDE ottimale



Tratto da: Bistolfi F., "La Cronobiodose in Radioterapia", Piccin Editore, Padova, pag. 335, fig.75, 1967).

Cap. 6.14. f : polmone

Il tutto può essere riassunto, sinteticamente nella seguente tabella pratico-mnemonica (tab.6.19):

Tab.6.19.: bio-effetti da radiazione sui polmoni, in CDE

<i>Irradiazioni di piccolo volume:</i>		
Limite di tolleranza: 1,32 CDE	Fibrosi permanente: 1,65 CDE	Fibrosi minima: 1,82 CDE
<i>Irradiazioni di porzioni limitate del polmone :</i>		
Limite di tolleranza: 1,68 CDE		
<i>Irradiazioni di grande volume (un solo polmone) :</i>		
Polmonite e fibrosi tardiva:	Limite di tolleranza:	
1,25 CDE	1,32 CDE	
<i>Irradiazioni di entrambi i polmoni con il mediastino</i>		
Limite di tolleranza : 1 CDE	Mucositi aero-digestive di grave entità : 2 CDE	

Tratto da: Bistolfi F., "La Cronobiodose in Radioterapia", Piccin Editore, Padova, 1967.

Cap. 6.14.g :vescica

Bisogna distinguere tra *reazioni vescicali* (acute e reversibili) e le *lesioni vescicali* (acute e croniche), considerate generalmente irreversibili ⁽¹³⁾.

Sostanzialmente, sono alterazioni vascolari, stromali e dell'epitelio vescicale.

Le prime possono cominciare come una modificazione del tono e del calibro delle reti vascolari intra-epiteliali e sotto-epiteliali, con aumentata permeabilità vasale e tessutale.

Subentra poi la vaso-paresi, caratterizzata da stati congestizi capillari e pre-capillari, rotture vasali con soffusioni emorragiche della mucosa, ed ematurie saltuarie, soprattutto se in coesistenza di uno stato ipertensivo locale o generale.

Le alterazioni tardive, generalmente a carico delle arteriole e delle vene intra-murali possono configurarsi in oblitterazioni (ischemia, distrofia e necrosi) oppure rottura emorragica, anche grave.

Si possono poi riscontrare processi di endoarterite oblitterante e formazioni teleangectasiche diffuse o localizzate, precoci o tardive, che all'endoscopia appaiono come gomitoli varicosi intricati, turgidi e spesso sanguinanti ⁽¹³⁾.

Le alterazioni stromali sono costituite da accumuli di liquido interstiziale, edema mucoso, sottomucoso e parieto-muscolare: questo edema può essere riassorbito oppure evolvere in una forma fibro-sclerotica retraente (fibrillogenesi connettivale esaltata).

Le fibre elastiche scompaiono, e si forma una sclero-jalinosi diffusa, che dissocia e sostituisce a poco a poco i fascetti muscolari, trasformando il viscere in un serbatoio anelastico e retratto ⁽¹³⁾.

Vi è inoltre il rischio di distruzione di gruppi linfoidi sotto-epiteliali, con riduzione quindi delle difese immunitarie locali.

Grave prognosi costituisce la possibile apertura meccanica a raccolte urinose dissecanti (o saccate) sottomucose, spesso infette.

Infine, le alterazioni dell'epitelio vescicale inducono a considerare l'estrema vulnerabilità della vescica, più delicata della cute: infatti, il costante contatto con l'urina esclude la possibilità per l'epitelio vescicale di riparare i danni come nel caso della cute (epidermolisi secca): nel caso infatti della vescica, a causa del costante contatto con l'urina, della continua sollecitazione meccanica di distensione e di contrazione, nonché della possibile carica batterica urinaria, ogni desquamazione secca tende fatalmente a trasformarsi in un'epiteliolisi umida ⁽¹³⁾.

Il rischio quindi di *radio-cistite* (catarrale, purulenta, pseudo-membranosa, ulcerosa o bollosa) ci obbliga a non superare dosi lievemente inferiori a quelli accettati dalla cute.

Il problema della radio-sensibilità vescicale è importante per 2 motivi:

1). La bio-dose ottimale per carcinomi primitivi della vescica è molto alta: 2,25 CDE ⁽¹³⁾.

2). Molti tumori dell'addome coinvolgono, per metastasi, la stessa vescica.

Nella R.I.T.con Gadolinio 157,159-DTPA-biotina₂, il secondo organo critico dopo il midollo osseo potrebbe quindi essere la vescica, anziché i reni (vedi tabella 6.20).

Tab.6.20.: tasso di complicanze vescicali in base al *Rapp. Radiolesivo Percentuale* (R.R.P)

Rapporto Radiolesivo Percentuale (R.R.P.)	Tasso di complicanze vescicali
150 %	35 %
130%	30%
110%	23%
100%	20%
90%	16%
80 %	12%
70%	8%

Bistolfi F., "La Cronobiodose in Radioterapia", Piccin Editore, Padova, 1967.

Cap. 6.14.h: midollo osseo

Il midollo osseo è uno dei tessuti biologici maggiormente perfusi: 0,5 mL di sangue al minuto / grammo di midollo osseo.

Esso è contenuto principalmente nelle diafisi delle ossa lunghe, nelle cellette della sostanza spugnosa, nelle epifisi delle ossa lunghe e nelle ossa piatte e brevi.

Il parenchima mielopoietico attivo e il grasso riempiono lo spazio fra i seni venosi.

Questi ultimi sono caratterizzati da parete sottile e discontinua, di calibro irregolare e riccamente anastomizzati in una rete a larghe maglie.

Essi sono poi regolarmente drenati dalle venule che vanno a confluire nelle vene midollari.

Il parenchima midollare nobile è costituito soprattutto da compartimento mieloide, e solo in parte da compartimento linfoide.

Lo stroma, formato da fibre reticolari, delimita e sostiene i nidi e gli isolotti parenchimali, si addensa attorno ai vasi e si connette all'endostio che tappezza le cavità interne delle ossa.

Le cellule dello strato avventiziale (di tipo reticolare-macrofagico) vanno dalla parete del seno fino all'interno del parenchima midollare (emopoieticamente attivo) avvolgendo con le loro membrane citoplasmatiche le cellule mielopoietiche.

Tab. 6.21.: peso specifico di alcune componenti del midollo osseo

Osso corticale	1,99 grammi / cm cubo
Osso trabecolare	1,92 grammi / cm cubo
Tessuto grasso	0,98 grammi / cm cubo
Sangue	1,06 grammi / cm cubo
Midollo rosso	1,03 grammi/cm cubo

Tratto da: Sgouros G., "J. Nucl. Med.", 34, pp. 689-694, 1993.

In precedenti lavori di letteratura, per conoscere la stima della dose rilasciata al midollo osseo si considerava sufficiente ritenerla come pari al 20% dell'*attività accumulata* nel sangue, e i valori di esposizione così ottenuti erano poi moltiplicati per la *costante di Snyder (S)*, da ricercare sulle tavole M.I.R.D., allo scopo di ottenere la stima di assorbimento (vedi anche cap.6.5).

Per la dose complessiva, il volume di midollo rosso nell'uomo era poi stimato come pari al 2,2% del peso totale ⁽⁷⁾.

Altri studi ⁽⁴⁷⁾ hanno però dimostrato l'inesattezza di tale procedura di calcolo, valutando, nell'uomo, un'attività al midollo osseo variabile dal 3% al 22% dell'attività presente nel sangue.

Anche un altro studio, ma compiuto su animali, ha documentato l'inesattezza nel calcolo di stima della dose rilasciata al midollo osseo ⁽¹⁹⁾.

Per poter estrapolare dei dati dall'animale e per poterli poi valutare sull'uomo, è stata successivamente proposta la seguente considerazione: ammettendo una distribuzione uniforme del tracciante radioattivo nel plasma e nello spazio extra-cellulare del midollo rosso, si potrebbe considerare la concentrazione nel plasma dei radionuclidi come equivalente alla concentrazione degli stessi all'interno dello spazio extra-cellulare del midollo rosso ⁽⁶¹⁾.

Questo può essere considerato valido solo per molecole piccole che, come nel caso della ^{157,159}Gd-DTPA-biotina₂ o della ¹¹¹In-DTPA-biotina₂, abbiano la capacità di diffondersi rapidamente in tutto lo spazio extra-vascolare. Tale principio può essere applicato anche per i liposomi *Stealth*, anche se, in base ai lavori di Wu ⁽⁶⁷⁾, essi tenderebbero a permanere nel circolo ematico più a lungo.

Nel caso di piccole molecole, assumendo pertanto che entrambe le concentrazioni siano eguali, l'*attività nel midollo rosso* ([A] m.r.) sarà il prodotto del *volume di fluido extra-cellulare nel midollo rosso* (V.r. m.ec.f.) moltiplicato per la *concentrazione plasmatica* ([A]p), e diviso per il *volume totale del midollo rosso* (V. m. r.) ⁽⁶¹⁾:

$$[A] \text{ m.r} = \frac{V.r. \text{ m.ec.f.} \times [A] \text{ p}}{V. \text{ m. r}}$$

Il volume di fluido extra-cellulare nel midollo rosso (**V.r. m.ec.f.**) e il volume totale del midollo rosso (**V. m. r.**) possono essere calcolati a parte attraverso la T.R.M.N. ⁽⁸⁾.

Dal loro rapporto si ottiene la *frazione di fluido extra-cellulare del midollo osseo*: **R m.ec.F F.**, i cui valori sono stati ottenuti in animale (coniglio); ⁽⁵⁴⁾.

$$\text{R m.ec.F F.} = \frac{(V.r. \text{ m.ec.f.})}{V. \text{ m. r.}}$$

Tab.6.22.: frazione per volume delle diverse componenti del midollo osseo, in animale

Osso corticale	0,18 % (♣)
Osso trabecolare	0,26 % (♣)
Tessuto grasso	0,28 % (♣)
Frazione ematica	0,1 % (♣)
Fluido extra-cellulare nel midollo rosso	0,19 % (♠)
Ematocrito	0,47 % (♦)

(♠) da: Michelsen K., "Acta Physiol. Scand.", 77, pp. 28-35, 1969.

(♣) da: Frisch B., "Bone Marrow biopsies revisited", 2nd edition, New York, Karger A.G., pp. 4-5, 1985.

(♦) da: Ganong W.F., "Review of medical physiology", 12th edition, Los Altos, Lange, 830, 1985.

Conoscendo la concentrazione di radioattività nel sangue (**[A] s**), risulta che l'attività nel plasma (**[A] p**) è data da:

$$[A] \text{ p} = \frac{[A] \text{ s}}{1 - Ht}$$

dove **Ht** è l'ematocrito.

Il rapporto di radioattività midollo rosso / sangue sarà allora dato dalla formula ⁽⁶¹⁾:

$$\text{Rapp. } [A] \text{ m.r} / \text{sangue} = \frac{\text{R m.ec.F F.}}{1 - Ht}$$

Questo rapporto di radioattività midollo rosso /sangue (Rapp.**[A] m r/s**) sarà variabile, nell'animale, da 0,19 a 0,63 poiché strettamente dipendente da:

1). *Frazione di fluido extra-cellulare nel midollo rosso* (**R m.ec. F.F.**): variabile, nell'animale, da 0,15 a 0,25 ⁽⁵⁴⁾.

2). *Ematocrito*: variabile nell'animale da 0,2 a 0,6 ⁽⁶¹⁾.

Risulta pertanto necessario, prima di iniziare un trattamento terapeutico con radio-isotopi, conoscere l'ematocrito e, nell'uomo, la *frazione di fluido extra-cellulare nel midollo rosso*.

Quest'ultimo, nell'animale, è fra 0,15 e 0,25.

Il danno ematico sarà difficilmente stimabile a priori, ma attraverso tutta una serie di considerazioni, elencate in questo paragrafo, possiamo ritenere che si potrà giungere ad una ragionevole esattezza di dose stimata al midollo, partendo dalla dose iniettata di ¹⁵⁹Gd biotinilato.

Importante, come visto, potrebbe rilevarsi nell'uomo l'impiego della Spettroscopia in T.R.M.N., che si dimostrerebbe già estremamente valida per stimare la cellularità midollare rossa (⁸).

In tal modo, si potranno considerare i dati inerenti al rapporto tra radioattività nel sangue e nel midollo osseo secondo la formula indicata sotto e stimare da essi la quantità massima consentita di biotina radioattivata al ¹⁵⁹Gd da poter somministrare nell'uomo, tenendo conto, in R.I.T. compiuta sull'uomo, di un precedente esame R.M.N. eseguito allo scopo di definire la quantità precisa di midollo osseo presente nel paziente stesso:

$$\text{Rapp. [A] m.r. / sangue} = \frac{\text{R m.ec.F F}}{1 - Ht}$$

Si tratta pertanto di poter disporre di tabelle o nomogrammi riportanti il *volume totale del midollo rosso* e il *volume di fluido extra-cellulare del midollo rosso* in individui normali di diversa età, peso, altezza e sesso.

In questo lavoro si farà riferimento al totale di midollo rosso (1.500 grammi, pari a 1.000 cm cubi) riferito all'uomo-M.I.R.D. di 70 kg (⁶³).

In merito alla stima del *volume di fluido extra-cellulare del midollo rosso*, può essere utile il lavoro di Cristy (²²): in esso vengono riportati le percentuali di midollo rosso per età.

Non sono invece riportati i valori di midollo rosso totali riferiti ad età, sesso, peso e altezza.

Da esso, comunque, potrebbe essere ricavabile il calcolo della *frazione di fluido extra-cellulare del midollo rosso* in un individuo caratterizzato dai seguenti valori:

- 1). Peso di 70 kg.
- 2). Età superiore a 40 anni.
- 3). Stato di salute apparentemente normale.

Se il *fattore di cellularità* può essere correlato con lo *spazio (volume) di fluido extra-cellulare del midollo rosso*, secondo l'espressione:

$$1 - \text{fattore di cellularità} = \text{spazio (volume) di fluido extra-cellulare del midollo rosso},$$

allora può essere calcolabile con estrema precisione il *volume di fluido extra-cellulare del midollo rosso* e da esso, conoscendo il *volume totale del midollo rosso* (1.000 cm cubi se uomo-standard di 70 kg), risalire alla *frazione di fluido extra-cellulare del midollo rosso*.

Ritenendo corretta l'espressione:

$$1 - \text{fattore di cellularità} = \text{spazio di fluido extra-cell. del midollo rosso},$$

si può ritenere valido quanto segue:

- 1). Si prendano in considerazione le tabelle 2 e 3 del lavoro di Cristy (²²), riportate nella 1.a e 2.a colonna della tabella 6.23;
- 2). Si prenda in considerazione solo l'ultima colonna della tabella 3 del lavoro di Cristy (scelta perché riferita a pazienti di età superiore a 40 anni) e riportata in 2.a colonna, tabella 6.23;
- 3). Si supponga un *volume totale del midollo rosso* di 1.000 cm cubi (uomo-standard di 70 kg).

In tal caso si ottengono i valori riportati in terza colonna della tabella 6.23:

Tab.6.23.: volume del midollo rosso in uomo-M.I.R.D. di 70 kg, di età superiore a 40 aa.

1^ colonna	2^ colonna	3^ colonna
	Volume del midollo rosso in uomo-M.I.R.D. di 70 kg	
	% in pazienti di età > 40 aa	Riferito a 1.000 cm cubi (cm ³)
Cranio	7,6	76
Mandibola	0,8	8
Scapole	2,8	28
Clavicole	0,8	8
Sterno	3,1	31
Coste	16,1	161
Vertebre cervicali	3,9	39
Vertebre toraciche	16,1	161
Vertebre lombari	12,3	123
Sacro	9,9	99
Creste iliache	17,5	175
Femori (parte pross.)	6,7	67
Omeri (parte pross.)	2,3	23

Tratto da: Cristy M., *Active bone marrow distribution as a function of age in humans*, "Phys. Med. Biol.", Vol. 26, pp. 389-400, 1981.

Per il calcolo della *frazione di fluido extra-cellulare del midollo rosso*, bisogna conoscere il *volume di fluido extra-cellulare del midollo rosso*.

Se è corretta l'espressione:

1 - Fattore di cellularità = spazio (volume) di fluido extra-cellulare del midollo rosso,

allora si può applicare tale espressione alla tabella 2 di Cristy, riportata in seconda colonna alla tabella 6.23, e poi da essa ottenere i valori di volume regionale riportati in terza colonna della tabella 6.24.:

Tab. 6.24.: volumi di fluido extra-cellulare. Nota: mandibola e osso sacro non noti

1^ colonna	2^ colonna	3^ colonna
	Fattore di cellularità	Vol. regionale di fluido extra-cell.
Cranio	0,38	0,62
Scapole	0,38	0,62
Clavicole	0,33	0,67
Sterno	0,7	0,3
Coste	0,7	0,3
Vertebre	0,7	0,3
Creste iliache	0,48	0,52
Femori (parte pross.)	0,25	0,75
Omeri (parte pross.)	0,25	0,75

Tratto da: Cristy M., *Active bone marrow distribution as a function of age in humans*, "Phys. Med. Biol.", Vol. 26, pp. 389-400, 1981.

Infine si compie la sommatoria generale (tabella 6.25) di tutte le *frazioni regionali di fluido extra-cellulare*, una volta ricavate.

Tab. 6.25.: sommatoria di tutte le frazioni di fluido extra-cellulare.

	Vol. region. fluido extra-cell. diviso Vol. reg. mid. rosso	Frazione regionale di fluido extra-cellulare
Cranio	0,62 / 76	8,15 E ⁻³
Scapole	0,62 / 28	0,022
Clavicole	0,67 / 8	0,08
Sterno	0,3 / 31	9,6 E ⁻³
Coste	0,3 / 161	1,8 E ⁻³
Vertebre	0,3 / 223	1,3 E ⁻³
Creste iliache	0,52 / 175	3,0 E ⁻³
Femori (parte pross.)	0,75 / 67	0,011
Omeri (parte pross.)	0,75 / 23	0,032
TOTALE (*)		0,168

(*) Non sono contemplati la mandibola e il sacro, di cui non è stato trovato il volume di fluido extra-cellulare.

0,168 se riferito alla *frazione totale di fluido extra-cellulare*, sembra un valore accettabile per l'uomo: Michelsen calcola tale valore nel coniglio compreso tra 0,15 e 0,25 (⁵⁴).

Poiché nel valore trovato per l'uomo manca la *frazione regionale di fluido extra-cellulare* riferita a mandibola e sacro, la *frazione di fluido extra-cellulare totale* potrebbe essere arrotondata a 0,17-0,18.

Essa risulterebbe riferibile ad un individuo di 70 kg (1.000 cm cubi di midollo rosso) di età superiore a 40 anni e di costituzione fisica apparentemente sana.

In situazione di aplasia midollare, o comunque di ridotta cellularità midollare, ad esempio post-ChemioTerapia (post-CH.T.), i valori della frazione di fluido cellulare cambierebbero.

Tale cambiamento potrebbe essere valutabile attraverso un esame di R.M.N., così come indicato in letteratura (⁸) dove, in tale lavoro, viene dimostrata la capacità di misurare in vivo la cellularità midollare a livello delle creste iliache.

Essendo noto il valore di normalità della *frazione di cellularità* della cresta iliaca (*fattore di cellularità* = 0,48 secondo la seconda colonna della tabella 6.24), si potrebbe ricavare il *range* di variazione osservato in vivo in diversi pazienti e, supponendo uniforme la deplezione cellulare in tutto il midollo rosso per ciascun paziente, indotta da precedente CH.T., ricavare di conseguenza il possibile *fattore di cellularità regionale* per ogni segmento scheletrico.

Di qui, calcolare il *volume regionale di fluido extra-cellulare* e, se il paziente può essere ritenuto approssimabile all'uomo-M.I.R.D. (70 kg e quindi 1.000 cm cubi), valutarne la *frazione di fluido extra-cellulare totale*.

Per calcoli inerenti a pazienti di età diversa, compresa fra 1 e 15 anni di età, si può fare riferimento ai seguenti valori I.C.R.P. (tabella 6.26) e al lavoro di Cristy ⁽²²⁾.

Tab.6.26 : peso in grammi di diversi organi per differente età.

ORGANI	Adulto	15 aa	10 aa	5 aa	1 aa
Mid. osseo	1.500	1.050	610	320	150
Osso corticale	4.000	4.000	2.974,2	1.449	622,8
Osso trabecolare	1.000	1.000	743,5	966	415,2
Superf. ossea	120	91,8	55,6	32,5	13,7
Volume ematico	5.200	4.200	2.200	1.500	800

Dati I.C.R.P., "Pergamon Press".

Nota: la densità degli organi è approssimativamente di 1,0 grammi /cm³, tranne lo scheletro e il midollo osseo, che sono considerati approssimativamente come pari a 1,5 grammi/cm³, e i polmoni, la cui densità è stimata pari a 0,3 grammi /cm³.

Tab.6.27: volume in centimetri di diversi organi per differente età.

ORGANI	Adulto	15 aa	10 aa	5 aa	1 aa
Mid. osseo	1.000	700	406	213	100
Osso corticale	2.666	2.600	1.982	966	414
Osso trabecolare	666	666	495	644	276
Superf. ossea	80	61	37	21,6	9,1

Dati I.C.R.P., "Pergamon Press".

Il rischio di lesioni da raggi al midollo osseo, con potenziale aplasia midollare irreversibile non dipende però soltanto da errato calcolo dosimetrico di ^{159,157}Gd-DTPA-biotina₂, ma anche da eventuale liberazione in circolo di Gadolinio libero (¹⁵⁹Gd³⁺) o, Gadolinio cloruro (¹⁵⁹GdCl₃). Per questo punto, si veda il cap.11 e 14, in merito alla chimica di legame del Gadolinio.

Si può pertanto riassumere che il rapporto: *Att. midollo osseo / attività nel sangue* debba essere pari ad un valore compreso fra 0,19 e 0,63, anzichè essere ritenuto pari a 0,25.

Tale valore dovrà essere calcolato singolarmente su ogni paziente in attesa di R.I.T. con Gadolinio 159, attraverso la seguente formula:

$$\text{Att. midollo osseo / attività nel sangue} = \frac{\text{frazione di fluido extra-cellulare}}{1 - Ht}$$

Dove:

Ht = ematocrito del paziente ottenuto tramite normale prelievo di sangue

frazione di fluido extra-cellulare = pari a circa 0,17 in un individuo di 70 kg (1.000 cm cubi di midollo rosso) di età superiore a 40 anni e di costituzione fisica apparentemente sana.

= *pari ad altro valore (*)* in pazienti con midollo osseo depleto, a causa di metastatizzazione al midollo osseo stesso, o perchè sottoposti a precedenti trattamenti chemioradianti.

(*) La *frazione di fluido extra-cellulare totale* da trovare, secondo l'autore del presente lavoro, potrebbe essere calcolabile in base alla seguente relazione, purchè per un individuo di 70 kg (1.000 cm cubi di midollo rosso) di età superiore a 40 anni e di costituzione fisica apparentemente sana.

$$\text{fr. fl. extra-cell. tot. nel sano : } X = \text{fr. fl. extra-cell. regionale (creste iliache) nel sano : T.R.M.N.}$$

Dove:

fr.fl.extra-cell.tot. nel sano = *frazione di fluido extra-cell. tot. nel sano* (pari a circa 0,170 [tab.6.25]);

X = *frazione di fluido extra-cellulare tot. nel paziente*, da trovare tramite la presente formula;

fr. fl. extra-cell. regionale (creste iliache) nel sano = $3,0 \text{ E}^{-3}$ (vedi tab. 6.25);

T.R.M.N. = *fr. fl. extra-cell. regionale (creste iliache) nel paziente*, calcolate tramite *T.R.M.N.* (⁸).

Per pazienti di età inferiore a 40 anni, e/o di peso diverso, e pertanto non riconducibili al valore di *frazione di fluido totale extra-cellulare* visto prima (pari a circa 0,170) e ad una *frazione di fluido extra-cellulare regionale (creste iliache)* come non riconducibile al valore di $3,0 \text{ E}^{-3}$, bisogna risalire a tabelle particolari, da trovare in letteratura, riportanti rispettivamente il *volume totale di fluido extra-cellulare* e il *volume totale del midollo rosso*, in entrambi i casi riferiti ad età, altezza, peso e sesso del paziente considerato, in apparente stato di buona salute, allo scopo di modificare, nella formula vista sopra, il valore di circa 0,17 essendo la *frazione di fluido totale extra-cellulare* pari a:

$$\frac{\text{volume totale di fluido extra-cellulare (dati da trovare in letteratura)}}{\text{volume totale del midollo rosso (dati parzialmente disponibili in tabella 6.27)}}$$

Analogamente, sempre nella stessa formula, bisognerà modificare il valore riferito alla *frazione di fluido extra-cellulare regionale (creste iliache) nel sano*, poichè non più riconducibile al valore di $3,0 \text{ E}^{-3}$.

Cap. 6.15.: dosimetria M.I.R.D. di ^{159}Gd libero per la dose al midollo osseo

La I.C.R.P., introducendo dati riferiti a parametri fisiologici dell'uomo-standard, ha calcolato determinati valori raccolti nelle tabelle dal numero 6 al numero 11 del *report* della I.C.R.P.

Nel caso di radionuclidi osteotropi, le quantità di sostanze radioattive ammissibili nell'osso vanno valutate per confronto diretto con il Radio 226.

Poiché questi radionuclidi determinano danni più elevati del Radio 226, la I.C.R.P. ha raccomandato l'uso del fattore relativo di danno n , (non presente in questo studio riferito al ^{159}Gd) pari a 5, che viene quindi introdotto soltanto nel caso di radionuclidi osteotropi.

La I.C.R.P. definiva la dose efficace come pari al prodotto di *Energia in MeV* moltiplicata per F moltiplicata per l'*Efficacia Biologica Relativa* (E.B.R.) e infine moltiplicata per n .

Energia in MeV per F per E.B.R. per n .

Il fattore F compare nei calcoli, con valore diverso da 1, soltanto nei casi (non presenti in questo studio) in cui si debba tenere conto della presenza di discendenza radionuclidica.

La I.C.R.P., con il termine di *carico corporeo massimo ammissibile*, indicato con la lettera q , ha inteso definire la quantità di radionuclide, espressa in microCurie, ammissibile nel corpo intero per i professionalmente esposti.

Il carico ad un organo, per un dato radionuclide, sarà una frazione (f_2) del carico corporeo q .

Il valore di questa frazione dipende perciò da come il radionuclide si distribuisce nell'organismo.

Se la sostanza è presente in un certo numero di organi, per ciascuno di essi si avrà, all'equilibrio, un particolare valore di f_2 .

Il prodotto qf_2 rappresenterà allora il corrispondente carico.

Non sono attualmente noti i valori qf_2 da ^{159}Gd libero, ^{159}Gd citrato, ^{159}Gd -DTPA e ^{159}Gd -DTPA-biotina₂, ^{159}Gd -LC-DOTA-biotina, ^{159}Gd -DOTA-biotina₂, ^{159}Gd -PDTA-biotina₂, somministrati in seguito ad iniezione endovenosa nell'uomo.

Nel capitolo undicesimo sono comunque riportati i valori di *uptake* di molti organi riferiti a ^{157}Gd libero, ^{157}Gd acetato, ^{157}Gd -DTPA e ^{157}Gd -DOTA.

Una possibile stima del qf_2 per il ^{159}Gd potrebbe pertanto essere fattibile per questi composti, stimando il comportamento chimico del ^{159}Gd sovrapponibile a quello del ^{157}Gd .

Per i radionuclidi osteotropi ad emissione corpuscolata, come nel caso del ^{159}Gd , il carico corporeo viene valutato per confronto diretto con il Radio 226.

Sulla base di osservazioni dirette su esseri umani, il carico corporeo q per il Radio 226 è stato assunto uguale a 0,1 microgrammi, pari a 0,1 microCurie (²⁵).

Da queste osservazioni si è adottato, in letteratura, un sistema comparativo per determinare il carico corporeo massimo ammissibile per quel radionuclide: tale metodo consiste nell'eguagliare l'energia ceduta all'osso, da una quantità incognita di un radionuclide, all'energia ceduta da 0,1 microCurie di ^{226}Ra .

Per un radionuclide qualsiasi, come il ^{159}Gd , si ha pertanto:

$(q \text{ per } f_2 \text{ per } \textit{Energia in MeV} \text{ per } F \text{ per } \textit{E.B.R.} \text{ per } n) \text{ del } ^{159}\text{Gd} =$
 $= (q \text{ per } f_2 \text{ per } \textit{Energia in MeV} \text{ per } F \text{ per } \textit{E.B.R.} \text{ per } n) \text{ del } ^{226}\text{Radio}.$

Da cui, ponendo q uguale a 0,1 microCurie ; f_2 uguale a 0,99, si farà:
Energia in MeV per F per E.B.R. per n = 110 MeV.

Si otterrà così il valore di **q**, espresso in microCurie, che per il radionuclide in questione, nel nostro caso il ^{159}Gd , sarà:

$$q = \frac{II}{\text{Energia in MeV per } F \text{ per } E.B.R. \text{ per } n} \quad (\text{del } ^{159}\text{Gd})$$

Dove:

$F = 1$

$E.B.R. = 1$

$n = 1$

L'intensità media di Dose Assorbita (D) dall'osso, per carico corporeo di 0,1 microCurie di ^{226}Ra , è pari a 0,06 RAD / settimana, corrispondente a 0,56 REM / settimana.

E' da rilevare che, sebbene l'intensità della Dose Equivalente sia più alta di quella ammissibile per gli altri organi del corpo, i dati hanno dimostrato che 0,1 microCurie di ^{226}Ra rappresentano un valore di carico corporeo accettabile ⁽²⁵⁾.

Nel caso del ^{159}Gd , non è noto il valore **qF2** da inoculo endovenoso, sotto qualsiasi forma.

Sempre secondo la I.R.C.P., se si indica con **R** l'intensità ammissibile dell'Equivalente di Dose (H_T) espressa in REM / settimana, (0,56 REM / settimana, oggi sostituita dalla Dose Equivalente H_T , espressa in Sievert) con **q** il carico corporeo calcolato, con **m** il peso in grammi di un dato organo come il midollo osseo (pari a 1.500 grammi, per un uomo di 70 kg, secondo la tabella del M.I.R.D.), si ottiene allora la seguente espressione:

$$R = \frac{358 \text{ per } q \text{ per } f2 \text{ per Energia in MeV per } F \text{ per } E.B.R.}{m}$$

$$\text{Da cui: } q = \frac{2,8 E^{-4} \text{ per } m \text{ per } R}{f2 \text{ per Energia in MeV per } F \text{ per } E.B.R.}$$

Dovendo stimare la Dose Massima Ammissibile (D.M.A.) di ^{159}Gd libero, ^{159}Gd citrato, ^{159}Gd -DTPA e ^{159}Gd -DTPA-biotina₂ per i pazienti sottoposti a R.I.T. con ^{159}Gd -DTPA-biotina₂, iniettato endovena, o di streptavidina-DTPA- ^{159}Gd , iniettato in sede loco-regionale (peritoneo, pleura, intratecale) vale quanto segue: (tabella 6.28)

Tab.6.28.: valori di **R** con **qf2** corrispettivi non noti per ^{159}Gd

R	qf2 corrispettivo in microCurie/grammo				
	^{159}Gd libero	^{159}Gd citrato	^{159}Gd -DTPA	^{159}Gd -DTPA biotina ₂	^{159}Gd -DTPA streptavidina
5,6 REM / settimana					
56 REM/ settimana					
560 REM / settimana					

Sulla base di questi dati, potrebbe risultare necessario conoscere la frazione di ^{159}Gd liberato nel corso del tempo, data la sua relativa pericolosità.

Il complesso legante DTPA è comunque molto stabile e forse migliorabile come DOTA-LC-biotina, oppure PDTA-biotina (vedi cap.11).

Cap. 6.16.: stima della dose ricevuta al midollo osseo, sulla base della conta linfocitaria in Gray / totali (tempo di esposizione superiore al mese) e relativa CDE

Esistono diversi sistemi pratici per il calcolo della dose ricevuta.

Il più semplice si basa sulla relazione dose-effetto, derivata dall'analisi di soggetti umani sottoposti ad irradiazione.

Dai grafici 6.4.a e 6.4.b si può vedere l'espressione analitica necessaria per il calcolo, basata sulla conta dei linfociti periferici nei primi 9 giorni successivi all'esposizione e sul conteggio medio nei giorni 4-7 e nei giorni 1-8, conteggi anch'essi eseguiti dopo l'esposizione all'irradiazione.

Tali dati sono stati ricavati in base ai valori di caduta linfocitaria misurati su 115 pazienti ricoverati a seguito del disastro di Chernobyl, nel 1986.

Sono pertanto ritenuti come i dati più attendibili, attualmente disponibili, per la precisione dei sistemi di analisi impiegati e per il numero, statisticamente valido, delle osservazioni effettuate.

Nota: il periodo post-irradiazione caratterizzato da conteggio minimo delle cellule ematiche (*nadir*) è molto variabile, ma può essere sostanzialmente stimato intorno alla quarta settimana nei casi a futuro esito favorevole.

Una terapia antibiotica di sostegno e fattori di ripresa ematopoietica (GM-CSF), hanno dimostrato inoltre una effettiva riduzione della caduta delle cellule ematiche, con salvataggio in extremis di pazienti.

Nota: in base a lavori di Barabanova si può suddividere la sindrome da irradiazione in 4 gruppi, essendo diversa la prognosi per ciascun gruppo (vedi tab.6.29); (°).

La dose è da intendersi come *dose totale*, cioè derivante sia dalla dose da irradiazione esterna (dose acuta, presa in poche ore) sia dall'aggiunta della dose totale da esposizione sia esterna che interna, derivante dal *fall out* (cute, polmoni, tiroide, ferite, tratto gastro-intestinale) assorbita e accumulata nei mesi successivi all'incidente del 26 aprile 1986, nonostante le terapie di decontaminazione fisica eseguite sui feriti.

I dati riportati sono in parte falsati dall'impiego di antibiotici a largo spettro, di emoderivati e di altre terapie mediche di supporto; (vedi cap.9.7).

Non statisticamente rilevanti i trapianti di midollo osseo effettuati (13), di cui solo 2 riusciti.

Tab.6.29: effetti biologici su 115 pazienti irradiati dal disastro di Chernobyl

Grado di prognosi	Numero di pazienti deceduti su un totale di 115 ricoverati	Percentuale di pazienti deceduti
Prognosi lieve (1-2 Gray)	nessuno	0%
Prognosi intermedia (2-4 Gray)	1	0,86 %
Prognosi severa (da 4 a 6 Gray)	7	6%
Prognosi estremamente severa (oltre i 6 Gray).	20	17,39 %

Barabanova A.V., *Acute radiation effects in man*, USSR State Committee on the Utilisation of Atomic Energy, USSR Ministry of Health, National Commission on Radiation Protection. Moscow-TSNII Atominform, 1986.

La dose espressa in Gray (1 Gray = 100 RAD), dev'essere interpretata con precisione.

Infatti, in base al concetto di *cronobiodose*, i livelli di dose erogati al midollo osseo hanno dei significati molto diversi fra loro in base ai periodi di somministrazione: se si assume di considerare la dose letale nel 50% dei casi (LD_{50%}) come pari a 600 REM frazionati e assorbiti nell'arco di tempo di un mese, o 450 REM frazionati e assorbiti nell'arco di tempo di una settimana (dati consolidati di letteratura), si trova che, in base al sistema CDE introdotto da Bistolfi, la dose letale nel 50% debba essere equivalente a circa 0,23 CDE (tabella 6.13).

Questi valori ci permettono di conoscere il valore della dose letale in esposizione acuta (pochi minuti), che sarà ottenuta in base alla relazione: $0,23 \times 950 \text{ REM} = 220 \text{ REM}$ circa.

Da altre stime (⁶⁴), tale valore potrebbe essere ritenuto lievemente diverso: 0,26 CDE rispetto a 0,23 CDE, con dose letale in esposizione acuta (pochi minuti), pari a circa 250 REM anziché 220 REM.

Secondo Stuart (⁶⁴), si possono stimare i seguenti valori:

Dose-limite di 200 REM in pochi minuti come LD del 5%, entro 30 giorni;

Dose-limite di 250 REM in pochi minuti come LD del 50%, entro 30 giorni;

Dose-limite di 550 REM (*) in pochi minuti come LD del 100%, entro 14 giorni;

Da queste dosi-limite si ricaverebbero, in dose CDE (vedi tabella 6.13) i seguenti valori:

LD_{5%} = 0,21 CDE

LD_{50%} = 0,26 CDE

LD_{100%} = 0,58 CDE

Nota: secondo l'autore del presente lavoro, in base alla tabella 6.29, poiché una dose compresa fra 4 e 6 Gray (media: 5 Gray) sarebbe stata causa di solo il 6% dei decessi totali, in aggiunta alle terapie di supporto eseguite (soprattutto antibiotici a largo spettro a dosi massime), si dovrebbe considerare tale dose di 5 Gray (dose totale da esposizione esterna immediata sommata ad esposizione esterna-interna, derivante da *fall out*) corrispondente a circa 0,21 CDE.

Si potrebbe pertanto presumere che tutte le dosi, espresse in Gray sull'ascissa del grafico 6.4.a e del grafico 6.4.b, possano essere fatte corrispondere *anche* a dosi esprimibili in termini CDE della scala Bistolfi, fatto questo che potrebbe risultare di indiscutibile vantaggio volendo applicare i grafici 6.4.a e 6.4.b anche ai casi di esposizione acuta (poche ore o pochi giorni), come nella terapia con Gadolinio 159.

In tal caso, la modifica dei valori dei grafici 6.4.a e 6.4.b. dovrebbe essere la seguente, indicata in tabella 6.30:

Tab.6.30.: dose in Gray, da esposizione superiore al mese, rapportata in valori CDE, quest'ultima svincolata da qualsiasi riferimento temporale. Nota: tale corrispondenza di valori non è stata ancora né verificata, né dimostrata

<i>Dose in Gray da esposizione superiore al mese</i>	<i>Dose in CDE</i> (svincolata da qualsiasi riferimento temporale)
1-2	<< 0,21
2-4	< 0,21
4-6	0,21
Oltre 6 (mortalità 37,8%)	> 0,21 <0,26

(*) 450 REM in pochi minuti come LD del 100%, entro 14 giorni secondo Fujita (³⁰), il cui lavoro conferma però anch'esso il valore di 250 REM di dose assorbita in pochi minuti come LD_{50%}.

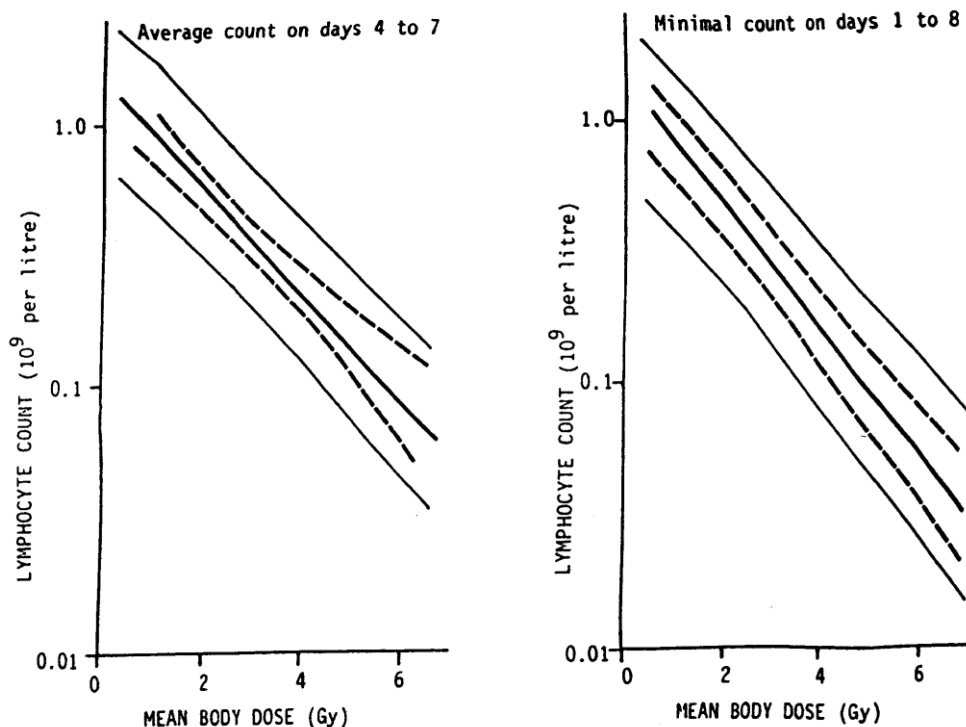
Grafico 6.4: stima della dose totale *gamma* assorbita (in *ascissa*), in accordo alla conta ematica linfocitaria (in *ordinata*); ⁽³⁴⁾.

Grafico 6.4.a.: curva di conteggio medio linfocitario tra il quarto e il settimo giorno (in *ordinata*) ⁽³⁴⁾.

In *ascissa* è riportata la dose totale stimata in Gray, da esposizione *superiore al mese*: se confrontata con tab. 6.30, potrebbe indicare anche i valori CDE.

Grafico 6.4.b.: curva di conteggio minimo linfocitario tra il primo e l'ottavo giorno (in *ordinata*) ⁽³⁴⁾.

In *ascissa* è riportata la dose totale stimata in Gray, da esposizione *superiore al mese*: se confrontata con tab. 6.30, potrebbe indicare anche i valori CDE.



Guskova A.K., *Acute radiation effects in victims of the Chernobyl nuclear power plant accident*, In: "Sources, Effects and Risks of ionizing Radiation: United Nations Scientific Committee of the Effects of Atomic Radiation", UNSCEAR, Report fig.IIA pag. 617, 1988.

Cap. 6.17.: formula generale, sulla base delle aberrazioni linfocitarie, per il calcolo della dose ricevuta al midollo osseo, in Gray / totali (tempo di esposizione superiore al mese) e relativa CDE

In soggetti non irradiati si trovano aberrazioni cromosomiche nell'1-1,5% delle cellule esaminate (linfociti).

Nei soggetti professionalmente esposti alle radiazioni il numero delle aberrazioni cromosomiche è correlabile alla quantità di radiazioni assorbite.

In pratica, con dosi di assorbimento superiori a 20 REM, il numero dei danni cromosomici osservabili all'esame ematico dei linfociti acquista valore dosimetrico significativo.

Se le aberrazioni cromosomiche raggiungono o superano il 5%, la dose assorbita può essere stimata fra i 23 e i 34 RAD (0,024-0,035 CDE).

La dose di radiazione ricevuta è calcolabile sulla base della seguente formula, indicata in tabella 6.31.

Tab.6.31.: dose di radiazione ricevuta, in base al numero di lesioni dicentriche riscontrate ogni 100 cellule di linfociti. La Dose, in Gray, è da riferirsi a quanto indicato in tab. 6.29 e 6.30

$$D = \left(\frac{-a + \sqrt{a^2 + 4by}}{2b} \right)^{0,5}$$

dove:

D = dose in Gray

a= 8,36

b= 5,7

y = numero di lesioni dicentriche riscontrate ogni 100 cellule di linfociti.

Guskova A.K., *Acute radiation effects in victims of the Chernobyl nuclear power plant accident*, pp. 616,

In: "Sources, Effects and Risks of ionizing Radiation: United Nations Scientific Committee of the Effects of Atomic Radiation", UNSCEAR, Report 1988.

La dose è da intendersi come *dose totale*, cioè derivante sia dalla dose da irradiazione esterna (dose acuta, presa in poche ore) sia dalla aggiunta della dose totale da esposizione sia esterna che interna, derivante dal *fall out* (cute, polmoni, tiroide, ferite, tratto gastro-intestinale) assorbita e accumulata nei mesi successivi all'incidente del 26 aprile 1986, nonostante le terapie di decontaminazione fisica eseguite sui feriti.

Tale sistema deve però avvalersi di un preciso sistema di analisi, date le difficoltà pratiche di laboratorio.

Cap. 6.18.: altri indici di danno da radiazione al midollo osseo

Oltre alla stima ematica della caduta linfocitaria nei primi giorni post-irradiazione e all'eventuale conta di aberrazioni dicentriche nei linfociti periferici, è spesso utile, in clinica, considerare anche i seguenti punti:

1). Variazioni ematiche generali: la ricomparsa in circolo di cellule ematiche, sia pure a lento incremento, è un segno prognostico favorevole.

I linfociti e le piastrine sono i più lenti ad incrementarsi nel tempo, rispetto invece ai granulociti.

La comparsa in circolo di cellule immature è anch'esso un buon segno prognostico, poiché indica una buona risposta midollare: in genere sono della linea granulocitaria, quali promielociti, mielociti e metamielociti.

Altri segni ematici importanti, che non devono essere trascurati, sono un improvviso quadro anemico, segno di possibile emorragia, o una leucocitosi, indice di probabile infezione.

2). Variazioni ematiche di monociti: i monociti sono utili per valutare l'estensione di danno al midollo osseo: una rapida e severa monocitopenia è spesso indice di danno esteso di gran parte del midollo.

La riduzione transitoria del numero dei monociti, con successiva comparsa di monociti immaturi è invece relazionabile ad una esposizione midollare inhomogenea della dose irradiante, con risparmio quindi di midollo ⁽⁴²⁾.

3). Variazioni ematiche di reticolociti: i reticolociti possono anch'essi essere usati a scopo prognostico: una drammatica caduta di conteggio è considerata un segno prognostico negativo ⁽³⁹⁾.

4). Variazioni di Transferrina, Beta₂ glicoproteina e Alfa₂ macroglobulina: le glicoproteine del siero ematico aumentano in presenza di infezioni, infiammazione e neoplasia.

Su animali esposti a radiazioni, sono stati osservati incrementi di tali valori, soprattutto per Transferrina, Beta₂ glicoproteina e Alfa₂ macroglobulina ⁽²⁶⁾.

5). Denaturazione dell'Emoglobina: gradi di denaturazione dell'Emoglobina in eritrociti umani sono stati riportati in letteratura, per casi di esposizione accidentale e in pazienti sottoposti a R.T.E. per carcinoma bronchiale ⁽³²⁾.

6). Variazioni ematiche della Glicemia: non è inusuale una iperglicemia nel primo giorno di irradiazione, seguita da ipoglicemia (0,5 g/L) nei 3 giorni successivi, con ritorno a valori basali entro la fine della settimana ⁽⁴⁵⁾.

7). Variazioni ematiche degli elettroliti: ipocloremia, iponatriemia e ipocaliemia sono presenti durante la prima settimana ⁽⁴⁸⁾

8). Albuminemia: analisi elettroforetiche dimostrerebbero una notevole riduzione, intorno alla seconda settimana, dose-dipendente ⁽²⁷⁾.

9). Iperamilasemia: benché il pancreas non sia radiosensibile per dosaggi inferiori a 2 Gray ⁽¹¹⁾, un certo incremento ematico dell'Amilasi può essere evidenziato in individui irradiati con dosi superiori a 0,6 Gray.

L'incremento è massimo nel primo giorno dopo l'irradiazione, per ritornare alla norma dopo il terzo giorno. L'incremento dell'Amilasi ematica sembrerebbe dovuto ad un danno radio-indotto delle ghiandole salivari.

10). Funzionalità epatica: la funzionalità epatica può essere valutata in base ai valori della *Lattico-deidrogenasi*, delle *Transaminasi*, della *Fosfatasi alcalina* e della Bilirubina.

11). Indicatori nutrizionali: è anche utile valutare gli indicatori nutrizionali, tramite studio elettroforetico di peptidi e di proteine, della Ferritina e della Sideremia.

12). Analisi delle urine: le analisi delle urine possono essere importanti, data l'elevata irradiazione da complessi di Gadolinio 159 biotinilati, eliminati per via urinaria: si può in tal modo valutare la comparsa di ematuria, prognostico di quadro emorragico interno, l'andamento di una buona funzionalità renale, valutata in base all'Urea, alla Creatinina, alla Calcemia, alla Fosforemia e gli elettroliti; un danno renale da raggi è spesso associato a glicosuria e a proteinuria.

Il tessuto linfatico può essere spesso responsabile della dismissione in circolo e della successiva perdita urinaria di elevate quantità di nucleotidi e di aminoacidi.

Nei ratti è stato osservato un incremento, dose-dipendente, della Deossicitidina nel primo giorno dopo una esposizione da 0,5-2,5 Gray ⁽³³⁾.

Effetti simili sono stati riportati anche in merito all'escrezione di Tiamina nei ratti.

Ma questo non è stato osservato nell'uomo ⁽¹²⁾.

La Tiamina è metabolizzata ad acido *beta* amino-isobutirrico (BAIBA), e l'incremento di questa sostanza è stata riscontrata nel gatto, nel ratto e nell'uomo.

Dopo irradiazione accidentale nell'uomo, è stato osservato un incremento da 100-200 micromoli per litro di urina a 250-650 micromoli per litro ^(31, 46).

Un altro metabolita è la Taurina, metabolita finale della Cisteina.

L'incremento di escrezione urinaria è stato osservato nell'uomo dopo esposizione accidentale alle radiazioni.

E' stato suggerito che l'incremento escretorio nelle urine di Taurina possa essere relazionabile a incremento della permeabilità cellulare con rilascio di Taurina intra-cellulare, con danno del tessuto linfatico ⁽³⁾.

Cap. 6.19.: particolari indici di danno da radiazione al midollo osseo

Un possibile impiego di laboratorio potrebbe infine essere l'utilizzo della stima di alcuni valori particolari del sangue, indici di attività di radicali liberi, stimando così il danno ematico inflitto per bassi e/o medi dosaggi di radiazione.

I radicali liberi sono molecole aventi un elettrone spaiato all'interno di un suo orbitale.

Sono prodotti durante processi infiammatori, a seguito di esposizione a radiazioni ionizzanti o eccitanti, durante la respirazione cellulare e nel corso del metabolismo di numerose sostanze tossiche.

Una delle difficoltà maggiori nella ricerca in vivo del tasso di produzione di radicali liberi (indotto ad esempio da radiazioni ionizzanti) è l'elevata reattività chimica, che impedisce l'evidenziazione degli stessi con le tradizionali tecniche analitiche ⁽⁶²⁾.

Di qui la ricerca di composti che, reagendo con i radicali liberi, potessero formare a loro volta sostanze adatte alla loro rilevazione attraverso indagini fisiche, quali la Spettroscopia, o le analisi chimiche di laboratorio: in sostanza, convertire i radicali liberi a vita breve in altri radicali meno instabili: i primi composti furono il 2-metil-nitroso-propano (MNP), i nitroso-benzene (NB), il fenil-t-butil-nitrone (PBN), il 4-piridil-1-ossido-t-butil-nitrone (4-POBN), e il 5,5-dimetil-1-pirrolidin-N-ossido (DMPO); ⁽²⁾.

Attualmente, molto promettente è il 5-diethoxyphosphoryl-5-methyl-1-pyrroline-n-oxide (DEPMPO) (*Prodotti Gianni, Milano*), poichè 15 volte più stabile del vecchio DMPO, dando spettri ESR distinti dei radicali liberi di O, N, S e C.

Complessivamente, gli enzimi da ricercare potrebbero essere:

- 1). Ricerca dei valori della *Superossido dismutasi* (SOD).
- 2). Ricerca dei valori della *Perossidazione lipidica*.
- 3). Ricerca dei valori della *Glutazione riduttasi*.
- 4). Ricerca dei valori della *Mieloperossidasi umana*.
- 5). Ricerca dei valori della *Lattoferrina umana*.
- 6). Ricerca dei valori di attività perossidasi del *Glutazione cellulare* e di quello *plasmatico*.
- 7). Ricerca dei valori del 5-diethoxyphosphoryl-5-methyl-1-pyrroline-n-oxide (DEPMPO).

La ricerca di questi valori potrebbe essere importante, allo scopo di monitorare nel sangue la concentrazione dei radicali liberi e della cascata di reazioni conseguenti.

Ciò risulterebbe importante per controllare il dosaggio di radioattività *beta*-emittente da Gadolinio 159 infuso nel paziente, senza dover attendere settimane per la conta delle piastrine e dei globuli bianchi: dalla prima settimana fino al momento del loro *nadir*, rispettivamente in quarta e sesta settimana post-infusione.

Nella terapia postulata in questo lavoro, l'iniezione del Gadolinio radioattivo verrebbe effettuata in infusione continua e intermittente, con prolungati intervalli per verificare in G.C. la buona perfusione dell'attività di Gadolinio nell'organismo (cap.15) e per effettuare prelievi di sangue allo scopo di misurare la *clearance* della biotina radioattiva o dei liposomi radioattivi.

Buoni livelli di *clearance* indicherebbero, sia pure indirettamente, la buona risposta renale all'infusione delle molecole radioattive, e quindi consentirebbero il proseguimento dell'infusione del Gadolinio.

D'altra parte, la ricerca dei particolari valori indicati sopra, come *Superossido dismutasi*, *Perossidazione lipidica*, *Glutazione riduttasi*, *Mieloperossidasi umana*, *Lattoferrina umana*, attività perossidasi del *Glutazione cellulare* e di quello *plasmatico*, valori del 5-diethoxyphosphoryl-5-methyl-1-pyrroline-n-oxide (DEPMPO), potrebbero consentire di monitorare in tempo reale la risposta dell'organismo alle radiazioni ionizzanti emesse dal Gadolinio 159 appena iniettato,

consentendo, in linea teorica, di poter usufruire di un secondo parametro per la stima del danno inflitto al midollo osseo, accanto alla misurazione della radioattività stessa da Gadolinio presente nel sangue, in tempi successivi all'infusione (un prelievo ogni 10 minuti almeno).

Effetti dei radicali liberi

Già da tempo è noto che, irradiando dell'acqua o una soluzione acquosa, si formano dei radicali liberi molto instabili, provenienti sia dalla radiolisi dell'acqua, che dalle molecole in soluzione.

A livello cellulare questi radicali determinano danni su sistemi enzimatici, strutture di membrana e sugli acidi nucleici. I danni più noti sono i seguenti:

- 1). Perossidazione dei fosfolipidi di membrana, con danno a strutture recettoriali.
- 2). Aumento della permeabilità cellulare.
- 3). Alterazioni della pompa del sodio e del potassio.
- 4). Ridotta fluidità di membrana.
- 5). I radicali liberi danneggiano gravemente tutta la cellula, attaccando soprattutto il DNA, e rendendo le membrane dei lisosomi idrofile e consentendo così agli enzimi contenuti di danneggiare lo stesso DNA. Si ritiene pertanto che le cellule a rapida mitosi siano più sensibili alle radiazioni soprattutto perché colte in mancanza di membrana nucleare con i 46 cromosomi ancora in fase di migrazione nel citoplasma verso i due centrioli.

I mezzi capaci di prevenire o limitare questi danni possono essere chimici o enzimatici.

Essi sono in grado di ridurre l'azione ossidante dei radicali liberi sulle membrane cellulari, elevando le capacità di sopravvivenza della cellula e riducendo soprattutto l'incremento di aberrazioni cromosomiche, anche del doppio rispetto alla norma.

Tra i mezzi chimici sono da ricordare gli antiossidanti idrosolubili, come il *Glutatione ridotto* (GSH), i gruppi -SH degli aminoacidi, della *Cisteamina*, delle *albumine plasmatiche*, i *composti imidazolici* e *fenolici*; gli antiossidanti idrosolubili, come la *vitamina E*, i *beta-caroteni* e i loro derivati, e i *chinoni* situati nelle membrane come l'*Ubichinone*.

Tra gli enzimi vanno ricordati la *Superossido-dismutasi* (SOD), la *Glutatione perossidasi* e la *Catalasi*.

Queste sostanze chimiche, chiamate radioprotettori, si possono legare con i radicali liberi, formando così un composto stabile.

La più nota di queste sostanze è la *Cisteamina (beta-mercapto-etilamina)*, già ricordata sopra, ma esistono altre sostanze capaci di proteggere le delicate strutture cellulari, e in primo luogo gli enzimi, quali la *Superossido-dismutasi* (SOD), la *Glutatione perossidasi* e la *Catalasi*.

La *Glutatione perossidasi* agisce sui lipoperossidi, trasformandoli in lipoidroperossidi in presenza di GSH; la *Catalasi* degrada l'acqua ossigenata ad H₂O.

Principali reazioni

Le radiazioni, liberando *acqua ossigenata*, *superossido anione*, *radicale idrossile* e *ossigeno singoletto*, danneggiano le complesse strutture organiche, ricche di ioni metallici, che vengono pertanto degradate con liberazione di tali metalli, che così bloccano taluni enzimi quali l'*ATPasi*, l'*Anidrasi carbonica* e soprattutto la *Superossido-dismutasi* (SOD).

Quest'ultimo enzima è essenziale per la sopravvivenza cellulare, fra cui soprattutto le cellule del midollo osseo: la SOD accelera la trasformazione del *superossido anione* in *acqua ossigenata* ($2 O_2^- + 2 H^+ = H_2O_2 + O_2$), impedendo così che il *superossido anione* (O_2^-) reagisca direttamente con l'*acqua ossigenata* dando *radicale idrossile* (OH^\cdot), che è il composto più tossico (ossidante) tra tutti i radicali dell'ossigeno.

Analoga azione ha la *Ceruloplasmina*, contenente rame.

Tutti questi enzimi, vitali per le cellule sane dell'organismo ma anche di quelle tumorali, vengono danneggiati dagli ioni metallici dovuti alla degradazione di strutture cellulari complesse.

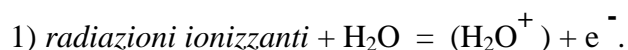
I radioprotettori chelano questi metalli, formando con essi un composto stabile, e in tal modo vengono protetti gli enzimi.

Farmaci chelanti sono risultati essere l'acido *etilen-diaminotetracetico* o *Versene* (EDTA), il *dietil-ditio-carbammato* (DDC), l'*acido etilen-diamino-solforico*, la *Salicialdossina*, l'*Idrazide dell'acidoisonicotinico* (INI), e la stessa *Cisteamina*.

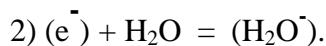
Forse con meccanismo anossico, si sono dimostrate attive la *Metilamina*, l'*Anilina*, l'*Istamina*, la *Triptamina*, la *Serotonina*, l'*Amfetamina*, l'*Adrenalina*, la *Noradrenalina*.

La cascata di reazioni indotte dalle radiazioni ionizzanti può pertanto così essere schematizzata:

le radiazioni ionizzanti danno luogo alla formazione di *acqua a carica positiva* (H_2O^+)



L'elettrone a sua volta trasforma molecole d'acqua in *acqua a carica negativa* (H_2O^-).



Quest'ultimo processo è lento, e l'elettrone viene circondato da molecole di acqua.

Tale complesso è ritenuto abbastanza stabile, con spettro di assorbimento a temperatura ambiente, intorno ai 720 nanometri.

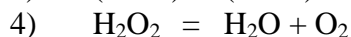
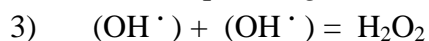
Nè la (H_2O^+), nè la (H_2O^-) sono stabili: si scindono in *radicale idrossile* (OH^\cdot), *radicale idrogeno* (H^\cdot), *idrossilione* (OH^-) e *idrogenione* (H^+).

Essi possono reagire fra loro dando *idrogeno molecolare* (H_2), *acqua ossigenata* (H_2O_2) o *acqua* (H_2O).

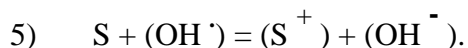
Ma possono anche reagire in altro modo, ad esempio con altre molecole d'acqua, o con prodotti della loro stessa reazione.

Le reazioni più importanti sono quelle a carico dei *radicali idrossili* (OH^\cdot): essi possono reagire fra loro, dando *acqua ossigenata* (H_2O_2), oppure reagiranno con strutture organiche della cellula.

Reagendo fra loro (3), daranno *acqua ossigenata*, con danni sostanzialmente minimi, poiché le molecole di *acqua ossigenata* risultanti tenderanno poi a dissociarsi in *acqua* e *ossigeno* (4):



Se invece i *radicali idrossili* (OH^\cdot) reagiscono con una *molecola organica* (S), questa si ossida con danno potenzialmente grave (5), con formazione contemporanea di un *idrossilione* (OH^-).



Essa è la reazione più frequente: processi ossidativi a carico delle componenti cellulari.

Ritornando alla prima reazione indicata ($\text{radiazioni ionizzanti} + \text{H}_2\text{O} = \text{H}_2\text{O}^+ + \text{e}^-$),

vale quanto segue: l'elettrone liberato (e^-), segue 3 diversi destini:

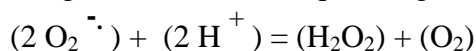
a): può essere catturato da una molecola di acqua dando un *idrossilione* (OH^-) e un *idrogenione* (H^+), fortemente reattivi: $(\text{e}^-) + \text{H}_2\text{O} = (\text{OH}^-) + (\text{H}^+)$;

b): può essere captato da un *idrogenione*, creando così un *atomo di idrogeno*: $(e^-) + (H^+) = H$
 In tal caso è molto comune allora la reazione fra *idrogeno* e *ossigeno*, con formazione di *radicale idro-perossile* (HO_2^{\cdot}), quest'ultimo molto ossidante: $(H) + O_2 = HO_2^{\cdot}$
 Allora due *radicali idro-perossili* possono reagire fra loro dando *acqua ossigenata* (H_2O_2) e *ossigeno* (O_2), ponendo fine alla cascata di reazione: $(HO_2^{\cdot}) + (HO_2^{\cdot}) = (H_2O_2) + (O_2)$;

c) l'elettrone (e^-) può reagire con ossigeno (O_2), creando come sottoprodotto il *superossido anione* ($O_2^{\cdot-}$), meno ossidante del *radicale idrossile* (OH^{\cdot}).

Ma il *superossido anione* ($O_2^{\cdot-}$), può reagire con *acqua ossigenata* (H_2O_2), dando *radicale idrossile* (OH^{\cdot}), estremamente pericoloso, come già ricordato sopra: $(O_2^{\cdot-}) + (H_2O_2) = (OH^{\cdot})$.

L'enzima *Superossido dismutasi* (SOD) può far reagire due superossidi anioni con due idrogenioni, creando acqua ossigenata (H_2O_2) e ossigeno (O_2), e proteggendo così dall'ossidazione:



Bibliografia del cap. 6

- 1) Akabani G., *Absorbed Dose Calculations to Blood and Blood Vessels for Internally Deposited Radionuclides*, "Journal Nucl.Med.", 31, pp. 830-834, 1991.
- 2) Albano E., *Spin trapping: una tecnica per evidenziare i radicali liberi in sistemi biologici*, In: Bistolfi F., "Campi magnetici in medicina", Edizioni Minerva Medica, cap.IX, pp. 119-125, 1986.
- 3) Altman K.I., "Radiation Biochemistry", Academic Press, New York and London, 1970.
- 4) Amaldi U., "Fisica delle Radiazioni", Boringhieri, Torino, 1971
- 5) Amaldi U., "The TERA Project and the Centre for oncological Hadrontherapy. Il progetto TERA e il Centro di adroterapia oncologica", INFN-LNF, Divisione Ricerca SIS Ufficio Pubblicazioni P.O. Box 13, I-00044 Frascati, Roma, Italy, 1994.
- 6) Attix F.H., "Radiation Dosimetry", Second Edition, Vol. 1, Fundamentals. Academic Press, pp. 287, 1968.
- 7) Badger E. J.F., *Determination of uptake and Clearance of a non specific ¹³¹I-labeled antibody in bone marrow*, "J. Nuclear Med.", 32, pp. 1414-1421, 1991.
- 8) Ballon D., *In vivo measurements of bone marrow cellularity using volume-localized proton T.R.M. spectroscopy* "Magnetic Reson. Med.", 19, pp. 85-95, 1991.
- 9) Barabanova A.V., *Acute radiation effects in man*, USSR State Committee on the Utilisation of Atomic Energy, USSR Ministry of Health, National Commission on Radiation Protection, Moscow-TSNII, Atominform 1986.
- 11) Barrett A., *Changes in serum amylase and its isoenzymes after whole body irradiation*, "Br. Med. J.", 285, pp. 170-171, 1982.
- 12) Berry H.K., *Deoxycytidine in urine of humans after whole-body irradiation*, "Science", 142, pp. 396-398, 1963.
- 13) Bistolfi F., "La Cronobiologia in Radioterapia", Ed. Piccin, Padova, 1967.
- 14) Bistolfi F., "Atlante di Radioterapia. Clinica", Edizioni Minerva Medica, Torino, 1993.
- 15) Bistolfi F., "Radioterapia oncologica (Tavole Dose-Tempo / Atlante Clinico / Condotta terapeutica. Radiation Oncology (Time-Dose Charts / Clinical Imaging / Therapeutic Management)", Edizioni Minerva Medica, 1997.
- 16) Blomquist E., *Strategy for planned radiotherapy of malignant gliomas: postoperative treatment with combinations of high dose proton irradiation and tumor seeking radionuclides*, "Int. J. Radiat. Biol. Phys.", Vol. 22, pp. 259-263, 1991.
- 17) Brahme A., *Optimisation of radiation therapy for cancer patients*, "Forum", 4, 5, 1994.
- 18) Brugger R.M., *Evaluation of Gadolinium 157 as a neutron capture therapy agent*, "Strahlenther. Onkol.", 165, pp.153-162, 1989.
- 19) Buchegger F., *Bone marrow dosimetry in rats using direct tissue counting after injection of radioiodinated intact monoclonal antibodies or F(ab)₂ fragments*, "Nuclear Med.", 32, pp. 1414-1421, 1991.
- 20) Cesari G., *Feasibility study of a Synchrotron for the European Light Ion Medical Accelerator*, CERN / PS / 91-08 (DI) , April, 1991.
- 21) Courdi A., *Bases Radiobiologiques de la Protontherapie*, "Path. Biol.", 41, pp. 117, 1993.
- 22) Cristy M., *Active bone marrow distribution as a function of age in humans*, "Phys. Med. Biol.", Vol. 26. 389-400, 1981.
- 23) Cugini G., *Danno indotto sui grossi vasi del collo da irradiazione di neoplasie del distretto O.R.L.: studio mediante Eco-Doppler*, "Rad. Med.", 80, pp. 56-62, 1990.
- 24) Del Guerra A., *Positron Emission Tomography as an aid to in vivo dosimetry for proton radiotherapy: a Monte Carlo simulation*, TERA, 25-8-1993.
- 25) Evans R.D., *The Radium 226 Standard (0,1 microgram) for Bone-seekers: Selected Materials on Radiation Protection Criteria and Standard: the Basis and Use Joint Committee on Atomic Energy*, "Congress of the United States", Washington, DC, 437-441, May 1960.
- 26) Evans A.S., *Effects of ionizing radiations on the concentration and distribution of protein-bound carbohydrates in the plasma of mice and dogs*, DASA, Conf. at U.S. Naval Radiobiological Defence Lab., San Francisco, 1968.
- 27) Feinendegen L.E., *Acute non-stochastic effect of very low dose whole body exposure, a thymidine equivalent serum factor*, "Int.J.Radiat. Biol.", 41, pp. 139-150, 1982.
- 28) Fonkalsrud, "Surg. Gynecol. Obstet", 145, pp. 395-400, 1977.
- 29) Foulon C.F., *Preparation and Biological evaluation of an Astatine-211 Labeled Biotin Conjugate: Biotinyl-3-[211At] astatoanilide*, "Nuclear Medicine & Biology", Vol. 24, pp. 135-143, 1997.
- 30) Fujita S., *The LD₅₀ associated with exposure to the atomic bombings in Hiroshima and Nagasaki: A review and reassessment*, RERF-TR, 17-87, 1987.
- 31) Gerber G.B., *Urinary excretion of several metabolites in persons accidentally exposed to ionizing radiation*, "Radiat. Res.", 15, pp. 314-318, 1961.
- 32) Gerhardt P., *Untersuchungen uber den Einfluss ionisierender Strahlen auf die Erythrozyten*, Teil I: Literaturubersicht, eigenes Material und Untersuchungs methode, "Strahlentherapie", 137, pp. 300-314, 1969.
- 33) Guri C.D., *Urinary excretion of deoxycytidine in rats after X-irradiation : dose response and effect of age*, Int. J. "Radiat. Biol.", 12, pp. 355-364, 1967.

- 34) Guskova A.K., *Acute radiation effects in victims of the Chernobyl nuclear power plant accident*, In: Sources, Effects and Risks of ionizing Radiation, "United Nations Scientific Committee of the Effects of Atomic Radiation", Report fig.IIA pag. 617, UNSCEAR 1988.
- 35) Harold E. J., *"The Physics of Radiology"*, pag. 306, fig. IX-10, Springfield, Illinois, USA.
- 36) Herman T.S., *Interaction of hyperthermia and radiation: hypoxia and acidosis in vitro, tumor subpopulations in vivo*, "Cancer Research", 49, pp. 3338-3343, 1989.
- 37) Herman T.S., *A phase I-II trial of cisplatin, hyperthermia and radiation in patients with locally advanced malignancies*, "Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.", 17, pp. 1273-1279, 1989.
- 38) Herman T.S., *Interaction of SR-4233 with Hyperthermia and Radiation in the FSaIIc Murine Fibrosarcoma Tumor System in Vitro and in Vivo*, "Cancer Research", 50, pp. 5055-5059, 1990.
- 39) Hubner K.F., *The Medical Basis for Radiation Accident Preparedness*, "Proceedings of REAC/TS International Conference", Oak Ridge, 1979, Elsevier, North Holland Inc. 1980.
- 40) I.C.R.P., "International Commission on Radiological Protection", Pergamon Press, 26, 1977
- 41) I.C.R.P., "International Commission on Radiological Protection", Pergamon Press, 60, 1988
- 42) Ingram M., *Clinical and laboratory observations useful in estimating degree of radiation injury*, In: *A study of Early Radiation induced Biological Changes as Indicators of Radiation Injury*, "Life Sciences Research Office", Federation of American Societies for Experimental Biology, Bethesda, 1969.
- 43) Inada T., *Proton irradiation synchronized with respiratory cycle*, "Nippon Acta Radiol.", 52, pp. 1161-1167, 1992.
- 44) Jain R.K., "Cancer Research", 48, pp 7022-7032, 1988.
- 45) Jammet H., *Contribution respective de la dosimetrie physique et de la dosimetrie biologique en cas de surexposition accidentelle*, pp 327-339, In: "Handling of Radiation Accidents", IAEA, Vienna, 1969.
- 46) Jammet H., *Valeur des indicateurs biochimiques*, pp. 223-258, In: "Biochemical Indicators of Radiation Injury in Man", IAEA, Vienna, 1971.
- 47) Johnson T.K., *Distribution of a Breast-directed I-131-radiolabeled Monoclonal Antibody in Blood and Bone Marrow: implications for Radiation Immunotherapy*, "Radiology", 182, pp. 107-114, 1992.
- 48) Kelly S., *Chromosome aberrations as a biological dosimeter*, "Am J. Public Health", 55, pp. 1419-1429, 1965.
- 49) Lamberts HB., "Int.J.Radiat. Biol.", 6, pp. 343-350, 1963.
- 50) Litzenberg D.W., *On-Line monitoring and P.E.T. imaging of proton radiotherapy beams*, Conference of Orlando, Florida USA, October 25-31, pp. 954-956, 1992.
- 51) Loevinger R., *M.I.R.D. Primer for absorbed Dose Calculations*, "Society of Nuclear Medicine", New York, 1988.
- 52) Matsumoto T., *Transport calculations of depth-dose distributions for gadolinium neutron capture therapy*, "Phys. Med. Biol.", Vol. 37, pp. 155-162, 1992.
- 53) Mazal A., *La Protontherapie*, "Path. Biol.", 41, pp. 122-125, 1993.
- 54) Michelsen K., *Determination of inulin, albumin and erythrocyte spaces in the bone marrow of rabbits*, "Acta Physiol. Scand.", 77, pp. 28-35, 1969.
- 55) Okumura T., *Focused Radiation Hepatitis after Bragg-Peak Proton Therapy for Hepatocellular Carcinoma: CT Findings*, "Journal of Computer Assisted Tomography", 18, 5, pp. 821-823, 1994.
- 56) Popowski Y., *Intra-arterial ⁹⁰Y brachytherapy: preliminary dosimetric study using a specially modified angioplasty balloon*, "Int. Journal Radiation Oncology Biol. Phys.", Vol. 33, No.3, pp. 713-717, pp. 1995.
- 57) Raiewsky, "Wissenschaftliche", Karlsruhe, pp.12, 1957.
- 58) Ranadive G.N., *A Technique to Prepare Boronated B72.3. Monoclonal Antibody for Boron Neutron Capture Therapy*, "Nuclear Med. Biol.", Vol. 20, N.1, pp.1-6, 1993.
- 59) Rubin, *Clinical radiation pathology*, W.B. Saunders, Philadelphia, 1, pp. 46-51, 1968.
- 60) Schwartz L.H., *La protontherapie, avenir de la radiotherapie?*, "La Presse Medicale", 22, N.27, 1993.
- 61) Sgouros G., *Bone Marrow Dosimetry for Radioimmunotherapy: Theoretical Considerations*, "J. Nucl. Med.", 34, 689-694, 1993.
- 62) Slater T.F., *Free Radicals Mechanisms in Tissue Injury*, "Pion Ltd.", London, 1972.
- 63) Snyder W.S., M.I.R.D., Pamp. n.11, Revised, N.Y. "Society of Nuclear Medicine", 1975.
- 64) Stuart C., *Danni biologici da radiazione*, In: "Aspetti medico-legali della radiologia medica", Piccin Editore, Padova, pp 97-101, 1967.
- 65) Suit H., *Is tumor Cell Radiation Resistance Correlated with Metastatic Ability?*, "Cancer Research", 54, pp. 1736-1741, 1994.
- 66) Witten V.H., *Erytema effects of a pure Beta emitter (strontium 90) on human skin*, "The Journal of investigative dermatology", pp. 271-285, 1954.
- 67) Wu N.Z., *Increased Microvascular Permeability Contributes to Preferential Accumulation of Stealth Liposomes in Tumor Tissue*, "Cancer Research", 53, pp. 3765-3770, 1993.