

ISTITUTO NAZIONALE DI FISICA NUCLEARE

Sezione di Milano

INFN/TC-86/2
28 Gennaio 1986

C.Birattari, M.Bonardi, A.Ferrari, L.Milanesi e M.Silari:
CICLOTRONI COMMERCIALI IN BIOMEDICINA: RASSEGNA DEI
MODELLI ATTUALMENTE DISPONIBILI.

Servizio Documentazione
dei Laboratori Nazionali di Frascati

Istituto Nazionale di Fisica Nucleare
Sezione di Milano

INFN/TC-86/2
28 Gennaio 1986

CICLOTRONI COMMERCIALI IN BIOMEDICINA: RASSEGNA DEI MODELLI ATTUALMENTE
DISPONIBILI

C. Birattari, M. Bonardi,
Dipartimento di Fisica dell'Università, Laboratorio Ciclotrone, Via Celoria 16,
20133 Milano

Alfredo Ferrari,
Istituto Nazionale di Fisica Nucleare, Laboratorio Ciclotrone, Via Celoria 16,
20133 Milano

Luciano Milanesi e Marco Silari
Centro Studi di Fisiologia del Lavoro Muscolare del C.N.R., Istituto Scientifico
S. Raffaele, Via Olgettina 60, 20132 Milano

RIASSUNTO

I ciclotroni, impiegati da alcuni decenni in ambiente scientifico per sviluppare ricerche nel campo della fisica nucleare, stanno attualmente riscuotendo un notevole interesse in campo medico e sono ampiamente impiegati per la produzione di radioisotopi a vita media breve estremamente interessanti in diagnostica.

E' questo il motivo per il quale il CNR si e' fatto promotore di una iniziativa che ha lo scopo di installare acceleratori di questo tipo sul territorio italiano presso istituzioni mediche di prestigio.

Questo lavoro intende illustrare i principi di funzionamento di questi acceleratori, i possibili impieghi (con particolare enfasi alle applicazioni mediche), le attuali macchine disponibili commercialmente, i problemi connessi con l'installazione e i criteri che devono essere considerati nella scelta di tali acceleratori, dipendentemente dai programmi scientifici ed applicativi che si intendono sviluppare.

ABSTRACT

At the moment in Italy there is a great interest in the use of cyclotrons for medical applications: according to a plan of CNR (National Research Council), accelerators of this kind are going to be installed in some hospitals. After the explanation of the cyclotron operation principles, an outline is given of the possible applications with particular care for the medical ones.

An up-to-date review of commercial models so far developed is reported and finally, after a short note concerning with installation problems, some suggestions are given about criteria to be followed in the choice of a model, according to the foreseen scientific program.

1. - INTRODUZIONE

Il ciclotrone e' un acceleratore di particelle che, ideato molti anni fa per scopi di ricerca fondamentale, e' stato in tempi piu' recenti impiegato anche per ricerche di tipo applicativo e tale impiego si e' maggiormente sviluppato nel campo biomedico.

I ciclotroni dedicati ad applicazioni mediche sono in altri paesi una realta' gia' affermata da tempo; il primo di essi fu installato presso l'Hammersmith Hospital (Londra) nel 1955. In Italia, fino al 1982 esisteva un solo ciclotrone, presso l'Istituto di Fisica dell'Universita' degli Studi di Milano, operativo fin dal 1965. Questo acceleratore, impiegato inizialmente per ricerche di fisica nucleare, e' stato piu' recentemente utilizzato per ricerche applicative, fra le quali si ricorda in particolare la produzione sperimentale di radioisotopi per scopi medici^(1,2). Nel 1982 e' stato installato presso il JRC Euratom di Ispra un ciclotrone commerciale (Scanditronix MC40), impiegato principalmente per studi di danneggiamento di materiali nell'ambito delle ricerche sulla fusione termonucleare.

Alla data odierna e' in fase di installazione presso l'Istituto di Fisiologia Clinica del CNR di Pisa un miniciclotrone (CGR MeV mod. 325) destinato alla produzione di radioisotopi per diagnostica medica. E' infine prevista, sempre ad opera del CNR, l'installazione di un ciclotrone Scanditronix MC40 nell'area milanese, da destinarsi allo studio ed alla produzione di radioisotopi per scopi medici. Quest'ultima installazione presenta elevate potenzialita' di produzione e potra' essere destinata anche ad una produzione di tipo commerciale.

Visti quindi i programmi installativi, che potrebbero nel futuro svilupparsi con l'acquisto di ulteriori ciclotroni dedicati, si e' ritenuto

utile presentare lo status di questi acceleratori, le caratteristiche, gli impieghi e i criteri che devono essere considerati nella loro scelta.

2. - IL CICLOTRONE: STORIA, PRINCIPI, CARATTERISTICHE

Come opportuna premessa alla trattazione degli argomenti enunciati verranno brevemente illustrati i principi di funzionamento e le principali caratteristiche del ciclotrone. Una trattazione piu' dettagliata si puo' trovare nella bibliografia specializzata^(3,4).

Il ciclotrone e' stato concepito da E. O. Lawrence nel 1930 e risulta sostanzialmente costituito da un campo magnetico statico e da un campo elettrico, perpendicolare al campo magnetico, variabile sinusoidalmente ed applicato ad opportuni elettrodi all'interno di una camera a vuoto (figura 1).

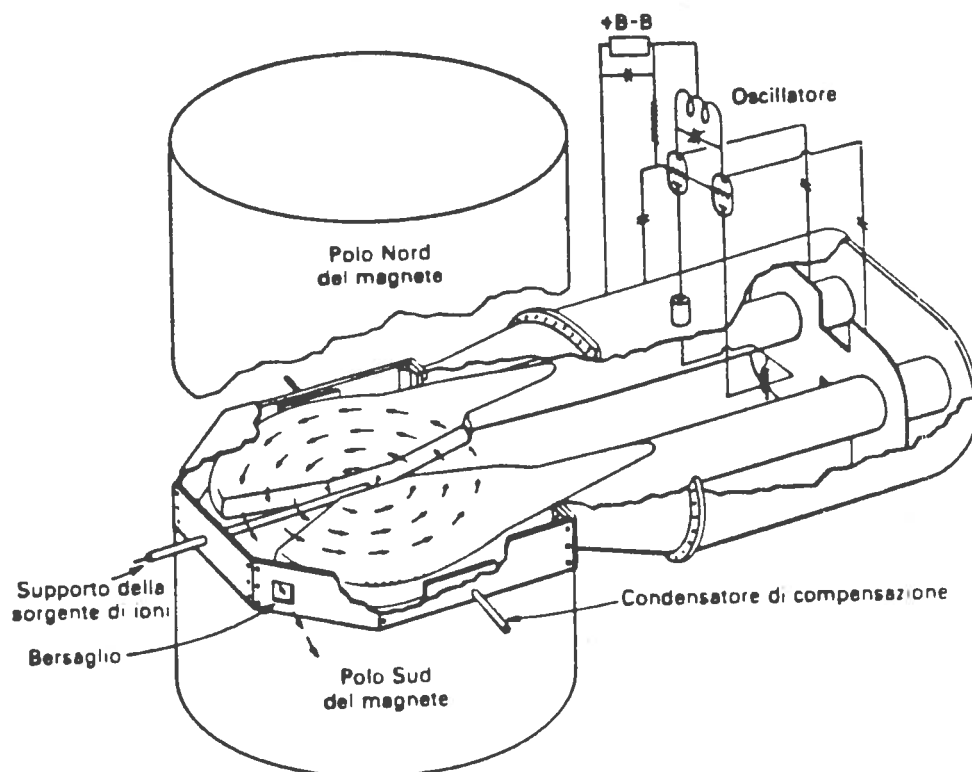


FIG 1 - Visione schematica di un ciclotrone con le sue principali componenti.

Il principio di funzionamento si basa su due osservazioni fondamentali: la prima e' che una particella carica dotata di una velocita' v , posta in un campo magnetico uniforme, si muove lungo una traiettoria circolare e la seconda che il periodo di rivoluzione risulta essere indipendente dalla velocita' della

particella. Queste osservazioni derivano dall'equazione fondamentale che esprime la condizione di equilibrio di una tale particella in un campo magnetico statico. Questa condizione impone che in ogni punto della traiettoria la forza centrifuga (mv^2/r) sia eguagliata dalla forza di Lorentz (qvB) che si manifesta quando appunto una particella carica si muove in un campo magnetico

$$qvB = mv^2/r \quad (1)$$

essendo :

q la carica della particella

v la velocità della particella

B l'intensità del campo magnetico

m la massa della particella

r il raggio di curvatura della traiettoria

E' facile osservare che, fissata una velocità v, si viene a determinare in modo univoco, per una data particella, un raggio di curvatura r

$$r = mv/(qB) \quad (2)$$

Indicando con $p=mv$ la quantità di moto (o momento) della particella, questa relazione si esprime più utilmente attraverso l'energia associata alla particella e le unità di misura di utilizzo comune, nel modo seguente

$$p[\text{MeV}/c] = 0.3 q B[\text{kgauss}] r[\text{cm}] \quad (3)$$

Dalla stessa relazione (1) si ricava il periodo di rivoluzione o il suo reciproco denominato frequenza di rivoluzione

$$\nu = 1/T = 1.52 q B/m[\text{kgauss}/\text{u.m.a.}] \quad (4)$$

Dalla relazione precedente si osserva appunto l'indipendenza di tali quantità dall'energia della particella.

Mentre il campo magnetico e' responsabile della curvatura della traiettoria della particella, il campo elettrico consente di aumentare l'energia della particella e di portarla quindi su traiettorie di raggio sempre piu' grande, mantenendo tuttavia del tutto invariata la frequenza di rivoluzione. In definitiva le particelle descrivono una specie di spirale che, iniziando dal centro, ove e' posizionata la sorgente di ioni, termina al raggio massimo ove le particelle vengono impiegate per bombardare un bersaglio o da dove vengono estratte per un utilizzo esterno.

Il campo elettrico variabile nel tempo e' applicato a due o piu' elettrodi chiamati "dees", dalla forma di una "D" maiuscola tipica degli elettrodi impiegati nei primi ciclotroni. Affinche' ad ogni passaggio negli spazi fra gli elettrodi (gaps) la particella aumenti la sua energia e' necessario che la frequenza ν_{RF} del campo elettrico applicato sia sincrona con la frequenza ν di rivoluzione della particella

$$\nu_{RF} = n\nu$$

dove n e' un numero intero positivo chiamato numero d'armonica. Compatibilmente con il numero degli elettrodi presenti e' opportuno che n sia il piu' basso possibile.

La sorgente dalla quale vengono emesse le particelle e' posta al centro della macchina ed e' costituita da un sistema di elettrodi che ionizza un flusso di gas immesso dall'esterno. Gli ioni cosi' prodotti iniziano a descrivere una traiettoria circolare, ogniqualevolta attraversano il gap fra due "dees" acquistano energia aumentando contemporaneamente il raggio di curvatura. In un ciclotrone per ioni positivi l'estrazione del fascio viene ottenuta tramite un deflettore elettrostatico, coadiuvato eventualmente da elementi magnetici.

Un aspetto fondamentale per qualsiasi acceleratore di particelle e' la focalizzazione del fascio nei piani verticale e orizzontale; e' cioe' indispensabile che le forze elettriche e magnetiche in gioco agiscano in modo tale da mantenere le traiettorie delle particelle confinate intorno alla traiettoria ideale (orbita di equilibrio). Nei primi ciclotroni ("ciclotrone classico"), cio' era ottenuto mediante una leggera diminuzione del campo magnetico dal centro verso la periferia della macchina; questa necessita' costituiva pero' un limite alle prestazioni dell'acceleratore. Infatti la riduzione del campo magnetico B all'aumentare del raggio r dell'orbita e quindi

dell'energia degli ioni, unita all'incremento relativistico della massa m , comporta, come si vede dalla (4), una progressiva diminuzione della frequenza ν di rivoluzione delle particelle. In conseguenza di ciò, all'aumentare dell'energia, gli ioni giungono sempre più in ritardo ai gaps di accelerazione rispetto alla fase ottimale della tensione acceleratrice. Questo comporta un limite operativo per l'energia massima ottenibile da un ciclotrone classico, che per i protoni è pari a circa 20-25 MeV.

Per poter ottenere energie più elevate e viceversa necessario far crescere il campo B con il raggio in modo da compensare esattamente l'incremento relativistico della massa. Un campo siffatto è detto isocrono, in quanto permette che le particelle mantengano costante la frequenza di rivoluzione all'aumentare dell'energia: la sua esatta conformazione dipende dalla carica e dalla massa dello ione nonché dall'energia finale richiesta. Tale andamento di campo fa mancare tuttavia la focalizzazione nel piano verticale che deve quindi essere ripristinata con un altro meccanismo, realizzato, nei cosiddetti ciclotroni isocroni, attraverso un'opportuna conformazione dei poli magnetici. Tale conformazione, mostrata in figura 2, crea un campo magnetico variabile azimuthalmente (AVF, azimuthally variable field); l'alternanza di zone a campo più alto con altre a campo minore, eventualmente unita alla forma a spirale dei bordi delle stesse, fornisce la focalizzazione richiesta. In queste macchine sono presenti degli avvolgimenti di correzione, aventi lo scopo di permettere l'accelerazione di differenti tipi di ioni, per i quali si richiedono differenti profili di campo.

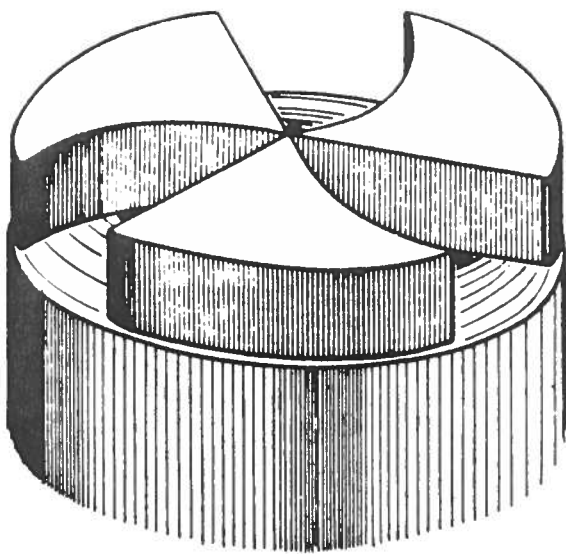


FIG 2 - Vista del polo di un ciclotrone isocrono.

Se indichiamo con T l'energia cinetica massima ottenibile per un dato ione e con A il suo numero di massa, e' possibile esprimere l'energia per nucleone T/A con la seguente relazione:

$$T/A \leq K (q/A)^2 \quad (6)$$

Il parametro K dipende essenzialmente dal raggio di estrazione e dal valore del campo a tale raggio; esso caratterizza le prestazioni di un ciclotrone dal punto di vista dell'energia massima ottenibile.

Non sempre tuttavia le energie teoricamente possibili sono ottenibili in pratica, in quanto possono sussistere limitazioni piu' stringenti imposte da problemi di focalizzazione e di estrazione.

Attualmente sono in fase di realizzazione ciclotroni che sfruttano il principio della superconduttivita' per ottenere valori di campo magnetico e quindi di energia degli ioni accelerati, particolarmente elevati. In questa rassegna tali acceleratori non saranno trattati in quanto essi sono ancora allo stadio di prototipo⁽⁵⁾ e non se ne prevede uno sfruttamento commerciale nell'immediato futuro.

3. - CAMPI DI APPLICAZIONE

Tralasciando il campo della fisica nucleare fondamentale, al quale furono destinati inizialmente i ciclotroni, si intende nel seguito presentare brevemente le applicazioni medico-biologiche cui oggi sono destinati questi acceleratori, soprattutto quelli prodotti commercialmente.

Tra queste applicazioni medico-biologiche si ritiene che le piu' importanti siano da identificare nella produzione di radioisotopi, nella terapia diretta, con gli stessi protoni accelerati, e indiretta, attraverso la produzione di fasci di neutroni secondari, e nell'analisi per attivazione, in vivo e in vitro. Esistono ovviamente innumerevoli altre applicazioni che non riteniamo tuttavia di dover menzionare in questa sede.

3.1 - Produzione di radioisotopi

E' questo senza dubbio il campo di maggior interesse nell'applicazione dei ciclotroni⁽⁶⁻⁸⁾. I radioisotopi potenzialmente producibili con questo tipo di acceleratore sono innumerevoli e trovano applicazione in svariati campi, fra

i quali i piu' significativi sono elencati in tabella 1. Al primo posto si identifica il campo biomedico, indubbiamente campo propulsore in questa attivita' applicativa.

TABELLA 1 - CAMPI DI IMPIEGO DEI RADIOISOTOPI PRODOTTI DA CICLOTRONE	
SETTORE DI IMPIEGO	TIPO DI APPLICAZIONE
BIOMEDICO	RADIODIAGNOSTICA , RADIOTERAPIA
BIOLOGICO	STUDI METABOLICI E TOSSICOLOGICI
CHIMICO	DETERMINAZIONE COSTANTI - FISICHE , MECCANISMI DI REAZIONE , TECNICHE RADIOANALITICHE
ECOLOGICO	DETERMINAZIONE DELL'IMPATTO AMBIENTALE DI SOSTANZE INQUINANTI MEDIANTE RADIOTRACCIANTI
GEOLOGICO	TRASFERIMENTO DI OLIGOELEMENTI IN TERRENI E FALDE ACQUIFERE
AGRICOLO	CAPTAZIONE DI OLIGOELEMENTI NEI VEGETALI
VARI	GAMMA-RADIOGRAFIE DI MATERIALI, SORGENTI PER SPETTROSCOPIA MOSSBAUER, SORGENTI STANDARD DI TARATURA

I radioisotopi da ciclotrone appartengono, per caratteristiche produttive, alla categoria "neutron deficient" che manifesta modalita' di decadimento particolarmente interessanti per le applicazioni biomediche. Tali radionuclidi decadono infatti attraverso il processo di cattura elettronica e/o emissione di positroni.

Le modalita' di produzione, che sfruttano reazioni nucleari del tipo particella carica-emissione di neutroni (pc, xn), consentono produzioni e separazioni radionuclidiche selettive e offrono l'opportunita' di ottenere infine radiofarmaci particolarmente puri, sia dal punto di vista radionuclidico che radiochimico. Questa possibilita' e' dovuta soprattutto alla disponibilita' di particelle bombardanti di diversa energia che permettono una selezione delle

reazioni nucleari inducibili. L'energia massima delle particelle bombardanti e' un parametro importante, dipendendo da essa la possibilita' o meno di produrre un particolare radioisotopo.

A scopo esemplificativo in tabella 2 sono riportati i principali radioisotopi prodotti da ciclotrone in funzione dell'energia del fascio primario di protoni. Traendo lo spunto da questa tabella possiamo identificare tre categorie di ciclotroni:

1-Ciclotroni con energie di protoni inferiori a 18 MeV⁽⁹⁾

2-Ciclotroni con energie di protoni da 18 a 40 MeV⁽¹⁰⁾

3-Ciclotroni con energie di protoni superiori a 40 MeV⁽¹¹⁾

Con i ciclotroni appartenenti alla prima categoria sono producibili sostanzialmente i radioisotopi cosiddetti fisiologici, ovvero ¹¹C, ¹³N, ¹⁵O e ¹⁸F (vedi tabella 2). Questi isotopi a brevissima emivita ed emettitori di positroni sono particolarmente indicati per l'esecuzione di studi fisiologici.

L'interesse nei confronti dei radioisotopi emittenti positroni e' da ricercarsi nella possibilita' di utilizzare tecniche di rivelazione, quali la tomografia ad emissione di positroni (PET), che consentono di ottenere informazioni morfologiche, funzionali, e quantitative rispetto alla distribuzione dei traccianti nei vari compartimenti dell'organismo umano^(12,13). La breve emivita di questi radioisotopi consente la ripetizione degli esami in tempi brevi, non presenta problemi di smaltimento del residuo, impegna un basso livello di equivalente di dose per il paziente e per il personale. Queste caratteristiche, associate alla facile incorporazione in composti, molecole o radiofarmaci di largo impiego, rendono questi radioisotopi particolarmente interessanti in moltissime applicazioni mediche e biologiche.

Disponendo viceversa di un ciclotrone della categoria superiore (energia di protoni fino a 40 MeV) oltre a quelli prima ricordati, si puo' produrre la quasi totalita' dei radioisotopi utilizzati o utilizzabili in applicazioni mediche. Allo stato attuale meritano di essere menzionati, in quanto ampiamente impiegati, solo alcuni di questi radioisotopi, riportati in tabella 2, essendo troppo ampio un elenco completo dei radionuclidi producibili con ciclotrone e di interesse in campo biomedico.

TABELLA 2 - PRINCIPALI RADIOISOTOPI DI INTERESSE BIOMEDICO PRODUCIBILI CON CICLOTRONI					
RADIONUCLIDE	$T_{1/2}$	DECADIMENTO	REAZIONE	RENDIMENTO (mCi/ μ Ah)	ENERGIA (MeV)
^{11}C	20.4 m	β^+ (99.8%)	$^{14}\text{N}(p,\alpha)$	225 *	15
^{13}N	9.96 m	β^+ (100%)	$^{16}\text{O}(p,\alpha)$	50 *	18
^{15}O	2.03 m	β^+ (99.9%)	$^{14}\text{N}(d,n)$	70 *	7
^{18}F	109.8 m	β^+ (96.9%)	$^{20}\text{Ne}(d,\alpha)$	60	16
^{67}Ga	78.3 h	F.S.	$\text{Zn}(p,xn)$	0.71	34
^{111}In	2.83 d	F.S.	$^{112}\text{Cd}(p,2n)\#$ $\text{Cd}(p,xn)$	0.5 0.14	16 21
^{123}I	13 h	F.S.	$^{124}\text{Te}(p,2n)\#$	45	28
$^{201}\text{Tl} @$	73 h	F.S.	$^{203}\text{Tl}(p,3n)\#$ $\text{Tl}(p,xn)$	1.4 0.48	27 27
$^{81}\text{Rb}/$ $^{81\text{m}}\text{Kr} ^$	4.58 h/ 13.3 s	F.S.	$\text{Kr}(p,xn)$	16	40
$^{195\text{m}},^{195}\text{Hg}/$ $^{195\text{m}}\text{Au} ^$	41 h/ 30.6 s	F.S.	$^{197}\text{Au}(p,3n)$	3.2	33

* mCi/ μ A a saturazione

targhetta arricchita

@ Il prodotto delle reazioni e' ^{201}Pb che poi decade in ^{201}Tl

^ Si tratta di generatori: la reazione produce il primo elemento, che decade nel secondo che e' quello utilizzato

F.S.: emissione di fotoni singoli

I ciclotroni della terza categoria vengono utilizzati in campo medico principalmente per la produzione di neutroni per scopi terapeutici. La loro disponibilita' consente di ottenere, oltre ai radioisotopi gia' menzionati per gli acceleratori delle categorie inferiori, particolarissime reazioni nucleari ad alta soglia e di selezionare modalita' di produzione che consentano il raggiungimento di elevate purezze radionuclidiche; permettono cioe' di raggiungere soluzioni, nella produzione di radioisotopi per scopi medici, particolarmente raffinate.

3.2 - Terapia con protoni

L'utilizzo dei protoni in radioterapia presenta vantaggi potenziali notevoli; tale utilizzo, tuttavia, non e' attualmente di facile realizzazione, se non per applicazioni particolari, in quanto non sono ancora disponibili acceleratori commerciali con prestazioni quali quelle richieste.

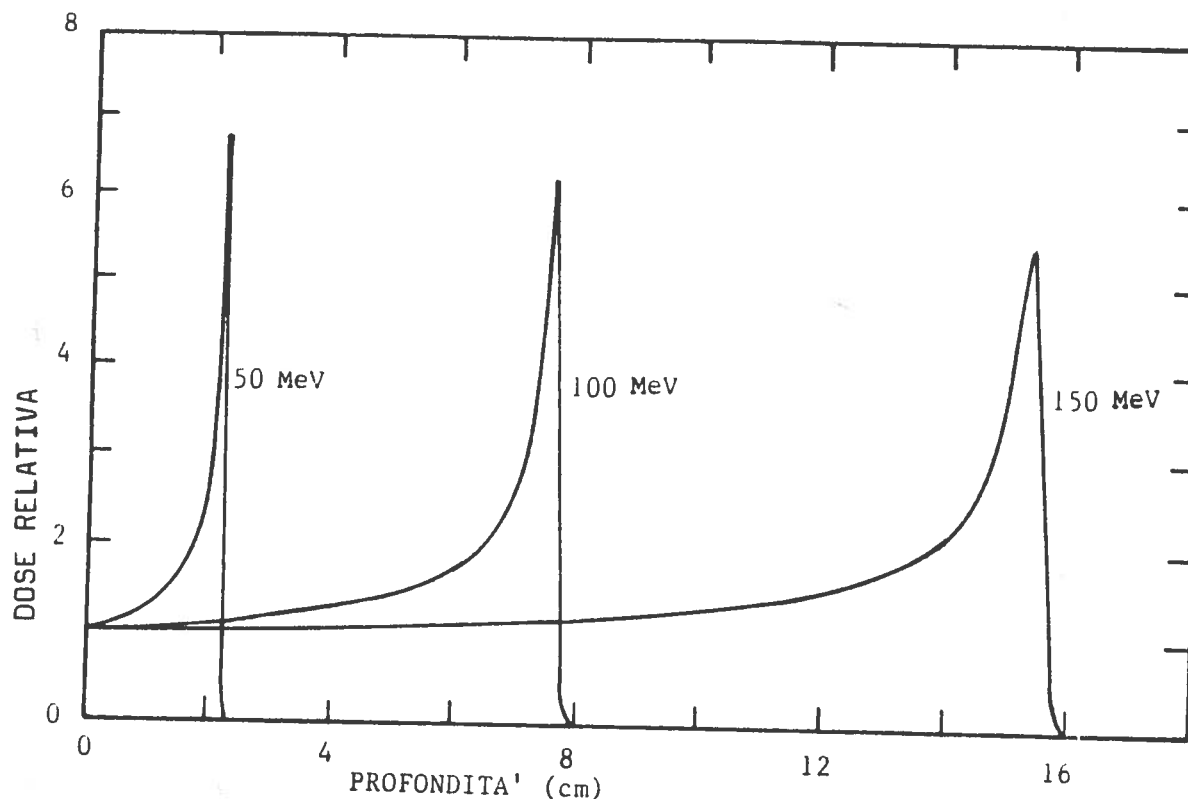


FIG 3 - Dose in funzione della profondita' in acqua per protoni di diverse energie.

Il principale vantaggio presentato dai protoni e' costituito dalla possibilita' di ottenere una deposizione di energia molto ben localizzata: cio', insieme alla notevole focalizzazione e monocromaticita' dei fasci, consente di irraggiare tumori anche di dimensioni molto piccole e di

salvaguardare meglio i tessuti sani circostanti rispetto a quanto possibile con gli altri tipi di radiazioni (gamma, X, elettroni, neutroni). Nella figura 3 e' riportato l'andamento della dose in funzione della profondita' in acqua per protoni di diverse energie: si puo' notare come la deposizione di energia sia fortemente localizzata al termine del percorso (picco di Bragg) e come, pero', siano necessarie elevate energie per raggiungere tumori profondi.

Con i ciclotroni disponibili oggi commercialmente (energie inferiori ai 100 MeV) e' possibile al piu' il trattamento di tumori superficiali e dell'occhio. In particolare per questi ultimi, le ottime caratteristiche di focalizzazione e di deposizione dell'energia dei fasci di protoni risultano fortemente indicate. Presso alcuni centri questo tipo di trattamento e' gia' entrato in una fase semiroutinaria⁽¹⁴⁾.

3.3 - Terapia con neutroni

L'utilizzo di fasci di neutroni veloci per la cura delle neoplasie e' stato proposto gia' poco tempo dopo la scoperta del neutrone (avvenuta nel 1932) in virtu' di alcuni peculiari vantaggi che esso dovrebbe presentare.

In particolare i neutroni sono radiazioni ad alto LET e pertanto presentano un'efficacia biologica maggiore di quella dei fotoni⁽¹⁵⁾.

La probabilita' di riparazione dei danni cellulari e' assai piu' bassa per i neutroni, in quanto i danni indotti da questi ultimi sono piu' spesso direttamente letali. Inoltre l'efficacia terapeutica dei neutroni non risulta cosi' fortemente influenzata dalle condizioni di ossigenazione delle cellule irradiate come quella dei fotoni: questo dovrebbe comportare sensibili vantaggi, considerando che i tumori sono piu' spesso costituiti da tessuti ipossici.

Per realizzare dei fasci di neutroni mediante un ciclotrone si irraggia un bersaglio, provocando in esso delle reazioni nucleari che danno luogo all'emissione dei neutroni stessi. Le combinazioni che sembrano oggi riscuotere i maggiori consensi sono quelle che impiegano un bersaglio di Berillio bombardato da protoni o da deutoni.

Per poter meglio risparmiare i tessuti superficiali ed irradiare tumori profondi sono necessari neutroni veloci di elevata energia. L'energia media posseduta dai neutroni e' determinata dal tipo di reazione utilizzata per la

loro produzione e dall'energia del fascio primario di particelle cariche. Impiegando un fascio di protoni incidenti su di una targhetta di Berillio, l'energia dei protoni stessi necessaria per ottenere una distribuzione della dose in profondita' almeno paragonabile a quella ottenibile con le testate per cobaltoterapia, si situa al di sopra dei 40 MeV.

Benche' i primi tentativi di utilizzare fasci di neutroni per terapia risalgano al lontano 1938, a tutt'oggi non e' universalmente provato se questo tipo di trattamento possa presentare dei sostanziali vantaggi rispetto ai metodi tradizionali (X e gamma). I risultati ottenuti finora non sono dei piu' incoraggianti: i primi dati positivi, provenienti dall'Hammersmith Hospital⁽¹⁶⁾, non sembrano infatti essere stati confermati, se non forse per qualche tipo particolare di tumore, dai risultati degli altri centri che hanno successivamente intrapreso dei programmi di ricerca sulla terapia con neutroni. Probabilmente a molti di questi risultati deludenti hanno contribuito carenze in energia ed intensita' dei fasci disponibili, nonche' difficolta' derivanti dalla sistemazione logistica e dalla disponibilita' parziale degli impianti che spesso non hanno permesso routines di trattamento analoghe a quelle condotte negli ospedali con le radiazioni tradizionali.

Nonostante questi risultati si assiste in questi anni al moltiplicarsi di nuove installazioni parzialmente, o spesso anche totalmente, dedicate alla neutronterapia, progettate sulla base di quanto appreso dalle prime esperienze⁽¹⁷⁾. Pertanto vi dovrebbe essere nei prossimi anni la possibilita' di giungere a dei risultati conclusivi sull'utilita' terapeutica dei fasci di neutroni, particolarmente per la cura di quei tumori per i quali questo tipo di terapia sembra essere piu' promettente, e che includono: tumori in stadio avanzato della cavita' orale e della gola, i tumori delle ghiandole salivari in stadio avanzato, i sarcomi sia ossei che muscolari, i melanomi inoperabili ed i tumori pelvici localmente avanzati (cancro dell'utero, vescica, prostata e retto).

3.4 - Analisi per attivazione in vivo

Questo tipo di applicazione, di recente introduzione, consente la valutazione della concentrazione degli elementi costituenti l'organismo umano o di parti di esso attraverso misure di spettrometria gamma della radioattivita' indotta da un flusso di neutroni.

Questa tecnica puo' essere utilmente impiegata per quegli elementi

quali quelli riportati nella tabella 3, per i quali sono verificate le seguenti condizioni, necessarie per l'applicazione di questa metodologia:

- Concentrazioni sufficientemente alte ed elevate sezioni d'urto di reazione per contenere le dosi di neutroni a livelli accettabili
- Emissioni gamma da attivazione di idonea energia ed intensita' per consentire l'esecuzione di misure spettrometriche
- Vite medie degli isotopi prodotti dell'ordine delle decine di minuti o di qualche ora per ottimizzare le condizioni di misura

TABELLA 3 - ELEMENTI DEL CORPO UMANO MISURABILI MEDIANTE L'ANALISI PER ATTIVAZIONE IN VIVO				
ELEMENTO	REAZIONE	ABBONDANZA ISOTOPICA	ENERGIA DI SOGLIA (MeV)	T _{1/2}
CARBONIO	$^{12}\text{C}(n, 2n)^{11}\text{C}$	99%	21	20 min
AZOTO	$^{14}\text{N}(n, 2n)^{13}\text{N}$	100%	11	10 min
OSSIGENO	$^{16}\text{O}(n, 2n)^{15}\text{O}$	100%	17	2 min
	$^{16}\text{O}(n, p)^{16}\text{N}$	100%	10	0.12 min
SODIO	$^{23}\text{Na}(n, \gamma)^{24}\text{Na}$	100%	0	15 h
FOSFORO	$^{31}\text{P}(n, \alpha)^{28}\text{Al}$	100%	5	2.2 min
CLORO	$^{37}\text{Cl}(n, \gamma)^{38}\text{Cl}$	24%	0	37 min
CALCIO	$^{48}\text{Ca}(n, \gamma)^{49}\text{Ca}$	0.2%	0	8.8 min
	$^{40}\text{Ca}(n, \gamma)^{37}\text{Ar}$	97%	3	35 d
IODIO	$^{127}\text{I}(n, \gamma)^{128}\text{I}$	100%	0	25 min

3.5 - Analisi per attivazione in vitro

Questa tecnica concettualmente simile alla precedente non e' tuttavia soggetta alle limitazioni sopra riportate e puo' essere eseguita, oltre che per attivazione neutronica, anche a seguito di attivazione con protoni, con notevoli vantaggi soprattutto nelle sensibilita' raggiungibili^(18,19).

TABELLA 4 - ELEMENTI RIVELABILI MEDIANTE L'ANALISI PER ATTIVAZIONE CON NEUTRONI		
LIMITI DI RIVELAZIONE		ELEMENTI
10^{-12}	- 10^{-11}	Mn , In , Eu
10^{-11}	- 10^{-10}	Rh , Ag , Ir , Au
10^{-10}	- 10^{-9}	Na , Al , Co , Cu , W , U
10^{-9}	- 10^{-8}	Cl , Ti , Zn , Pt , Hg , Th
10^{-8}	- 10^{-7}	F , Mg , Cr , Ni , Cd , Pb
10^{-7}	- 10^{-6}	Ca , Zr
10^{-5}	- 10^{-4}	Si , S , Fe

TABELLA 5 - ESEMPI DI ELEMENTI RIVELABILI IN MATRICI BIOLOGICHE MEDIANTE L'ANALISI PER ATTIVAZIONE CON PROTONI			
LIMITI DI RIVELAZIONE MAX TEORICI OPTIMALI		ELEMENTO DA RIVELARE	RADIOISOTOPO IMPIEGATO
2×10^{-8}	7×10^{-7}	Zn	^{66}Ga 9.4 h ($T_{1/2}$)
8×10^{-8}	3×10^{-6}	Zn	^{67}Ga 78 h "
5×10^{-9}	1×10^{-7}	Ge	^{72}As 26 h "
1×10^{-8}	1×10^{-7}	Rb	^{83}Sr 13 h "
1×10^{-8}	6×10^{-8}	Sr	^{86}Y 15 h "
2×10^{-9}	1×10^{-7}	Tl	^{201}Pb 9.4 h "
4×10^{-9}	2×10^{-7}	Tl	^{203}Pb 52 h "
2×10^{-7}	3×10^{-6}	Pb	^{205}Bi 15 d "
3×10^{-8}	3×10^{-7}	Pb	^{206}Bi 6.2 d "

I campioni biologici, attivati con irradiazione di protoni o neutroni, sono sottoposti ad analisi spettrometrica gamma per la determinazione quantitativa degli elementi presenti. In questi casi, a differenza di quanto esposto nel paragrafo precedente, sono possibili determinazioni di elementi presenti anche solamente a livello di tracce. Le sensibilita' infatti si spingono a livelli delle frazioni di parti per miliardo (10^{-7} - 10^{-10}), come e' possibile osservare nelle tabelle 4 e 5, relative rispettivamente all'analisi con neutroni e con protoni.

3.6 - Analisi per induzione di emissione X prodotta da particelle cariche (PIXE)

Un ulteriore metodo per la determinazione di elementi in traccia in matrici biologiche, sviluppato in tempi recenti, sfrutta l'emissione X susseguente al bombardamento del bersaglio con particelle cariche veloci⁽²⁰⁾.

I principali vantaggi presentati da questa tecnica sono:

- la possibile applicazione ad un grande numero di elementi;
- una determinazione assoluta della quantita' dei costituenti il composto;
- facilita' nella preparazione del composto in esame;
- la possibilita' di una valutazione accurata anche su campioni di volume molto piccolo;
- tempi di preparazione e di misura molto ridotti;
- automazione delle misure facilmente realizzabile.

4. - PROBLEMATICHE CONNESSE CON L'INSTALLAZIONE

Il ciclotrone e' una apparecchiatura radiogena di notevole potenza e per questo, nell'installazione di questa macchina, particolare attenzione deve essere rivolta ai problemi radioprotezionistici⁽²¹⁾.

L'attenuazione delle radiazioni generate a seguito del funzionamento (neutroni e radiazione elettromagnetica) obbliga la collocazione dell'acceleratore e degli apparati di irraggiamento in opportuni bunkers con

pareti in cemento di spessore variabile da uno a tre metri, dipendentemente dall'energia e dall'intensita' del campo neutronico, principale e piu' pericolosa componente del campo di radiazione secondaria emessa in seguito alle collisioni delle particelle accelerate con i bersagli o con le strutture della macchina. Per le macchine di energia piu' bassa, destinate principalmente a produrre gli isotopi fisiologici emettitori di positroni (^{11}C , ^{13}N , ^{15}O e ^{18}F) e' in generale sufficiente un unico bunker contenente l'acceleratore e le stazioni di irraggiamento. Queste ultime infatti sono spesso collocate al termine di un'unica linea di fascio di lunghezza generalmente ridotta (50-100 cm), sulla quale i vari bersagli si posizionano automaticamente. Per i ciclotroni di energia piu' elevata e' viceversa piu' opportuno disporre di piu' linee di fascio: questo sia a causa di un piu' ampio e differenziato utilizzo dell'acceleratore, consentito proprio dalla maggiore energia, sia a causa della maggiore complessita' dei bersagli.

La presenza di piu' linee di fascio consiglia l'introduzione di piu' bunkers schermati al fine di consentire la messa a punto di un sistema, su una linea, mentre e' in funzione l'acceleratore ed e' in corso un irraggiamento su una seconda linea. Ovviamente il numero dei bunkers e' funzione delle attivita' e dei programmi di lavoro previsti per l'installazione.

Gli elementi che costituiscono le linee di trasporto, magneti deflettori, elementi di focalizzazione, visori di fascio etc., hanno l'importante compito di controllare i parametri fisici del fascio, quali sezione ed omogeneita', in modo da poterli ottimizzare in funzione delle caratteristiche del bersaglio.

Questi ultimi possono essere di tipo solido, liquido o gassoso, nel caso di bersagli impiegati per la produzione di radioisotopi. Possono ancora essere di tipo solido nel caso di generazione di neutroni per radioterapia o avere caratteristiche miste nel caso di applicazioni radiobiologiche. E' facile comprendere quindi come per bersagli cosi' diversi possano essere richieste modalita' di irraggiamento specifiche, che si ottengono operando opportunamente sui parametri di trasporto dei fasci stessi.

Le installazioni destinate alla produzione di radioisotopi devono essere dotate delle necessarie attrezzature per il processamento dei bersagli e per la trasformazione dei radioisotopi in radiofarmaci. Queste attrezzature sono sostanzialmente laboratori di radiochimica di misure fisiche e biologiche

con potenzialita' diverse, in termini di radioattivita' trattabile, dipendentemente dalle dimensioni del centro e dai programmi di produzione. Questi laboratori devono prevedere da semplici cappe chimiche, ovviamente di ottima qualita', a glove boxes, a celle calde, fino a sofisticati telemanipolatori. Ai laboratori di radiochimica devono essere affiancati laboratori di misure chimiche, fisiche, fisico chimiche e laboratori biologici per l'esecuzione di controlli di qualita' sui radiofarmaci prodotti, per la valutazione delle purezze chimiche, radiochimiche e radionuclidiche, sia organiche che inorganiche.

La collocazione di tutti questi laboratori deve essere studiata con molta attenzione, sia per ottimizzare i collegamenti e le connessioni fra i vari locali nei quali si esegue il processamento dei radioisotopi, sia per soddisfare le esigenze di massima sicurezza che richiedono una disposizione tale che il rischio radiologico risulti decrescente passando da locali piu' interni all'impianto verso i locali piu' esterni.

A questa logica deve obbedire anche il sistema di ventilazione e climatizzazione, indispensabile per contenere la contaminazione degli aeriformi entro i valori massimi ammessi. Le depressioni generate dal sistema devono essere massime ove e' massimo il rischio di contaminazione e decrescere via via che tale rischio decresce. Il sistema di ventilazione deve essere provvisto di filtri assoluti ad alto grado di efficienza per i vari radionuclidi contaminanti, sia in ingresso, per impedire l'immissione di polveri, che in uscita all'impianto, per arrestare quanto piu' possibile l'emissione di corpuscolati radioattivi. L'immissione dell'aria nell'ambiente esterno, operata attraverso una ciminiera, deve soddisfare quanto richiesto dalla legge in materia di scarichi radioattivi.

Questo aspetto del problema e' senza dubbio complicato dalla vigente normativa che non classifica, in termini di radiotossicita', i radioisotopi ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O e per i quali la forma gassosa impedisce la filtrazione. La non classificazione degli isotopi citati obbliga l'adozione di concentrazioni massime estremamente basse, non giustificate da obbiettivi rischi radiologici.

Particolare attenzione deve essere rivolta per risolvere i problemi degli scarichi dei liquidi contaminati, provenienti dai laboratori di radiochimica, per i quali devono essere previste vasche di decadimento e di trattamento prima del convogliamento in una rete fognaria, al fine di contenere le quantita' di fatto scaricate.

Sempre per garantire la massima sicurezza dal punto di vista radioprotezionistico, il trasporto interno dei materiali radioattivi fra le celle di irraggiamento, i laboratori di processamento, i locali di utilizzo etc., deve avvenire lungo percorsi protetti, a mezzo di sistemi automatici costituiti da apparati pneumatici o da carrelli elettrici.

Infine sistemi di interlock interfacciati con l'acceleratore devono garantire che qualsiasi operazione eseguita all'interno dell'impianto o nei laboratori annessi sia corretta e non esista in alcun caso pregiudizio per la salute e la sicurezza dei lavoratori addetti e della popolazione. Il sistema di interlock e' altresì connesso con una rete di monitoraggio dei livelli di radiazione esistenti in ogni punto dell'impianto e nei punti di scarico.

Anche se questi impianti non presentano rischi di criticità esiste tuttavia la possibilità che si manifestino incidenti con emissione di radioattività. Per questo, presso ogni impianto, e' necessario predisporre un piano di emergenza che consenta, in qualsiasi situazione, di mantenere sotto controllo, ovvero entro limiti accettabili, eventuali fughe di radioattività in modo che i danni siano sempre contenuti.

5. - CICLOTRONI COMMERCIALI

Attualmente sono disponibili sul mercato un certo numero di modelli di ciclotroni, in grado di accelerare ioni leggeri (p, d, ^3He , ^4He) fino ad energie massime di qualche decina di MeV.

L'uso di ioni leggeri e' legato a due tipi di considerazioni. Per prima cosa le sezioni d'urto per reazioni nucleari sono piu' alte per queste particelle che per ioni pesanti; inoltre le soglie di reazione sono piu' favorevoli e il meccanismo di dissipazione della potenza nella targhetta e' meno critico (l'energia dissipata dal fascio per unita' di spessore e' minore). Il secondo motivo e' legato alla disponibilita' di sorgenti di ioni leggeri di alta intensita' e dalla tecnologia ben collaudata, mentre quelle per ioni pesanti sono ancora in fase di sviluppo e comunque non in grado di fornire le intensita' necessarie per scopi applicativi.

Sul mercato internazionale operano alcune societa' che complessivamente producono una trentina di modelli differenti, in grado di offrire anche i sistemi ausiliari necessari per il funzionamento, quali componenti delle linee

di fascio, targhette, sistemi di processamento, unita' per terapia. In tabella 6 e' riportata per ciascuna societa' la sede commerciale; la societa' Computer Technology & Imaging Inc. ha rilevato recentemente le attivita' della societa' The Cyclotron Corporation, che era stata negli anni passati una delle maggiori fornitrici di ciclotroni commerciali.

Nella tabella 7 sono elencati i ciclotroni disponibili commercialmente, ordinati secondo valori crescenti del parametro K definito nella relazione (6); per ogni modello, oltre ad osservazioni di merito, sono riportate le particelle accelerate, le energie ottenibili e le intensita' massime di fascio. Le informazioni presentate in tale tabella sono state fornite direttamente dalle societa' costruttrici e si riferiscono ai modelli attualmente in produzione. Alcuni di questi modelli hanno in tempi recenti sostituito altre versioni, che risultano in esercizio presso alcuni centri (vedi tabella 8), ma che non sono piu' disponibili sul mercato.

TABELLA 6 - PRINCIPALI SOCIETA' COSTRUTTRICI DI CICLOTRONI		
SOCIETA'	INDIRIZZO	SIGLA IDENTIFICATRICE
CGR-MeV	Rue de la miniere B.P.34 - 78530 Buc - France Tel. (3) 9568002 Telex: CGR MeV 695277 F	CGR
COMPUTER TECHNOLOGY & IMAGING (ex THE CYCLOTRON CORPORATION)	950 Gilman St., Berkeley, Calif. 94710 - USA Tel. (415) 524-8844 Telex: 910-366-7116	CTI (TCC per le macchine vendute come The Cyclotron Corporation)
TECHSNABESPORT	Mosca, 121200, URSS Smolenskaja - Sennaja 32/34 Tel. 244-32-85 Telex: 411328	TCE
INSTRUMENT AB SCANDITRONIX	Husbyborg 5-755 90 Uppsala, Svezia Tel. (18) 152440 Telex: 76048 SCX S	SCX
THE JAPAN STEEL WORKS, LTD	Hibiya Mitsui Bldg., 1-2 Yurakucho 1-chome, Chiyoda-ku, Tokyo, Giappone Tel. (03) 501-6111 Telex: J 24256 (JSW)	JSW
ORBIT INC.	Oak Ridge, TN, USA	ORBIT

TABELLA 7 - CICLOTRONI COMMERCIALI DISPONIBILI SUL MERCATO

MODELLO E SOCIETA' CONSTRUTTRICE	PARTI- CELLE	K	ENERGIA (MeV)	FASCIO INTERNO (μ A)	FASCIO ESTERNO (μ A)	OSSERVAZIONI
(ORBIT)	P	> 8	8	--	100	Macchina progettata dalla soc. Group Three (Nuova Zelanda). Ciclotrone molto compatto, mobile su rotaie, con piano del fascio verticale e conseguente possibilita' di usare bersagli interrati, riducendo i problemi di schermatura
BC100-P (JSW)	P	>10	10	--	50	Parziale autoschermatura ottenuta attraverso un particolare disegno del giogo del magnete
BC105 (JSW)	P d ³ He ⁴ He	10	10 5 13 10	-- -- -- --	50 50 15 15	Parziale autoschermatura ottenuta attraverso un particolare disegno del giogo del magnete
112/00 (CTI)	* P	>11	11	--	50	* Si tratta di un acceleratore di ioni negativi, pertanto vengono accelerati ioni H ⁻ , estratti poi per stripping come ioni positivi. La macchina e' dotata di 4 canali di uscita per il fascio estratto e puo' impiegarne contemporaneamente 2. Viene fornito come parte integrante di un sistema automatizzato per la produzione di radioisotopi e mittitori di positroni
BC107 (JSW)	P d	14	10 7	-- --	50 50	Parziale autoschermatura ottenuta attraverso un particolare disegno del giogo del magnete
BC168 (JSW)	P d	16	16 8	-- --	50 50	Parziale autoschermatura ottenuta attraverso un particolare disegno del giogo del magnete
325 (CGR)	P d	16	16 8	-- --	50 50	L'energia per i protoni puo' essere fissata fra 12 e 16 MeV, per i deutoni fra 6 e 8 MeV. E' opzionale la possibilita' di accelerare ³ He e ⁴ He

MODELLO E SOCIETA' CONSTRUTTRICE	PARTI- CELLE	K	ENERGIA (MeV)	FASCIO INTERNO (μ A)	FASCIO ESTERNO (μ A)	OSSERVAZIONI
MC16F (SCX)	p d ³ He ⁴ He	17	17 8.5 13 17	-- -- -- --	50 50 30 30	Disponibile a richiesta gia' completo di schermature com- patte
BC1710 (JSW)	p d	20	17 10	-- --	50 50	Parziale autoschermatura ottenuta attraverso un particola- re disegno del giogo del magnete
MGC20 (TCE)	p d ³ He ⁴ He	22	5-18 *(2-20) 3-10 *(1-11) 8-24 *(4-27) 6-20 *(2-22)	+ 300 -- -- -- --	50 50 25 25	* Valori di energia per i fasci interni + Valore indicativo
MC30PF (SCX)	p	30	30	--	80	La possibilita' di accelerare d, ³ He ed ⁴ He e' opzionale
480 (CGR)	p d ³ He ⁴ He	30	30 15 38 30	-- -- -- --	100 100 50 50	E' disponibile anche in versione ad energia variabile
215/00 (CTI) ex CS-30 (TCC)	p d ³ He ⁴ He	30	26 15 38 30	200 300 135 90	60 100 60 40	
BC3015 (JSW)	p d	30	30 15	-- --	50 50	

MODELLO E SOCIETA' CONSTRUTTRICE	PARTI- CELLE	K	ENERGIA (MeV)	FASCIO INTERNO (μ A)	FASCIO ESTERNO (μ A)	OSSERVAZIONI
MC40 (SCX)	p d 3 He 4 He	40	9-40 5-20 12-53 9-40	250 250 50 100	65 65 30 30	E' disponibile anche la versione avanzata Mark II, con miglioramenti nella sorgente e nell'estrattore
560 (CGR)	p d 3 He 4 He	40	5-40 10-20 15-52 20-40	300 300 100 100	100 100 50 50	Esiste una versione specifica per neutronterapia che accelera solo protoni ad energia fissa
315/00 (CTI)	* p	>40	16-40	--	150	* Si tratta di un acceleratore di ioni negativi, pertanto vengono accelerati ioni H^- , estratti poi per stripping come ioni positivi. La macchina e' dotata di diversi canali di uscita per il fascio estratto. Viene fornito dotato di controllo via computer di tutte le operazioni
MC50 (SCX)	p d 3 He 4 He	50	13-50 7-25 17-66 13-50	-- -- -- --	50 50 30 30	Esiste una versione specifica per neutronterapia che accelera solo protoni ad un'energia fissa di 50 MeV, integrabile nel sistema NT50 della Scanditronix
MC60 (SCX)	p d 3 He 4 He	60	15-60 8-30 20-78 15-60	-- -- -- --	50 50 30 30	E' in grado di produrre ^{123}I di elevata purezza mediante la reazione $^{127}I(p,5n)$. Utilizzabile per la terapia con protoni di tumori superficiali e dell'occhio. Esiste una versione specifica per neutronterapia che accelera solo protoni ad energia fissa, integrabile nel sistema per neutronterapia NT60
750 (CGR)	p	70	25-70	--	100	E' opzionale la possibilita' di accelerare d, 3 He ed 4 He

MODELLO E SOCIETA' CONSTRUTTRICE	PARTI- CELLE	K	ENERGIA (MeV)	FASCIO INTERNO (μ A)	FASCIO ESTERNO (μ A)	OSSERVAZIONI
930 (CGR)	p d ^3He ^4He	100	10-80 10-50 20-130 20-100	-- -- -- --	40 40 30 30	Previsto anche per impieghi di ricerca fondamentale
-- SPC120 (SCX)	-- ioni vari	-- 127	-- fino, a $127q/A$ MeV	-- --	-- --	-- Ciclotrone a settori separati in grado di accelerare ioni pesanti per ricerche di fisica nucleare. Richiede l'uso di un iniettore

Dalle informazioni riportate in tabella 7 e' possibile rilevare alcune tendenze generali. Come prima considerazione e' immediato notare che esiste una divisione netta fra le macchine piu' piccole (energia massima per protoni inferiore a 20 MeV) e tutte le altre. Il primo gruppo e' formato quasi interamente da ciclotroni ad energia fissa, con l'eccezione dell'MGC20 (TCE), e utilizzabili quasi esclusivamente per la produzione di emettitori di positroni. Per questo tipo di impieghi la non variabilita' in energia non costituisce una limitazione significativa, mentre rappresenta un vantaggio in termini di semplicita' costruttiva, costo, facilita' d'uso e compattezza della macchina. Inoltre, sempre ai fini di semplificare i problemi infrastrutturali connessi con l'installazione, molti di questi modelli sono dotati di accorgimenti che consentono di ridurre lo spessore delle schermature esterne.

Per quanto concerne le macchine ad energie maggiori, si puo' osservare, sempre dalla tabella 7, che esiste una continuita' di valori per le energie massime ottenibili; si tratta quasi sempre di ciclotroni ad energia variabile, in grado di accelerare piu' tipi di particelle, esclusa fatta per le versioni specificatamente concepite per la terapia con neutroni. Come visto in precedenza, questa e' attuabile, nelle condizioni ritenute ottimali, per energie di protoni superiori a circa 40 MeV; per i modelli piu' potenti e' previsto l'impiego di fasci di protoni direttamente per la terapia di tumori superficiali.

6. - CICLOTRONI COMMERCIALI: STATUS DELLE INSTALLAZIONI

Nella tabella 8 e' riportato un elenco di ciclotroni commerciali prodotti dalle societa' menzionate in precedenza gia' operanti presso diverse istituzioni, o comunque di prossima installazione. Tale elenco, compilato sulla base di informazioni fornite dalle stesse societa' costruttrici, puo' non essere completamente aggiornato per gli acceleratori prodotti dalla Computer Technology & Imaging (CTI), ex The Cyclotron Corporation (TCC), per i quali non e' stato possibile reperire informazioni recenti.

Nella tabella sono indicati il modello dell'acceleratore, la societa' costruttrice, il centro presso il quale e' operante, o in fase di installazione, l'acceleratore in oggetto, la data dell'installazione e, per i centri per i quali e' stato possibile reperire informazioni al proposito, il tipo di attivita' svolta. Poiche' in alcune installazioni sono operanti modelli non compresi fra quelli attualmente disponibili sul mercato, e riportati in tabella 7, per fornire un immediato termine di confronto fra le varie macchine, nella tabella 8 e' riportata anche l'energia massima ottenibile per protoni.

TABELLA 8 - CICLOTRONI COMMERCIALI ATTUALMENTE IN ESERCIZIO O DI IMMINENTE INSTALLAZIONE

MODELLO	E _{MAX} PER PROTONI	SOCIETA'	LUOGO DELL'INSTALLAZIONE	DATA DELL'INSTALLAZIONE	ATTIVITA' SVOLTE I= Radioisotopi N= Neutronterapia RF= Ricerche Fis. A= Altre
---	60 MeV	CGR	Faculty of Science - Grenoble (France)	1965 +	I, RF, A
MUSIC	140 MeV	CGR	University of Maryland - Maryland (USA)	1968 +	---
930 S	95 MeV	CGR	University of Louvain-la-Neuve - (Belgium)	1970 +	N, I
520	21 MeV	CGR	Joliot Curie Foundation - Orsay (France)	1971 +	I
930	70 MeV	CGR	National Institute of Radiological Science - Chiba, Tokyo (Japan)	1972 +	N
680	38 MeV	CGR	National Scientific Research Center - Orleans (France)	1972 +	I, RF
520	21 MeV	CGR	University of Liege - (Belgium)	1973 +	I
680	40 MeV	CGR	University of Tohoku - Sendai (Japan)	1977 +	N. I
520	24 MeV	CGR	University of Gand - (Belgium)	1977 +	I
560	40 MeV	CGR	French Atomic Energy Commission (CEA) - Saclay (France)	1980	RF
325	16 MeV	CGR	Sojiukai Hospital Aomori Prefecture - Honshu (Japan)	1982 +	I

+ Data di costruzione dell'acceleratore

MODELLO	E _{MAX} PER PROTONI	SOCIETA'	LUOGO DELL'INSTALLAZIONE	DATA DELL'INSTALLAZIONE	ATTIVITA' SVOLTE I= Radioisotopi N= Neutronterapia RF= Ricerche Fis. A= Altre
930	95 MeV	CGR	National Institute of Radioelements (IRE) - Fleurus (Belgium)	1983	---
560	40 MeV	CGR	University of Bruxelles - (Belgium)	1983	---
480	30 MeV	CGR	Nippon Medi+Physics Inc. - (Japan)	1983 +	I
750	70 MeV	CGR	US Medi+Physics Inc. - (USA)	1984 +	I
325	16 MeV	CGR	Fisiologia Clinica CNR - Pisa (Italy)	1985	I
BC105	10 MeV	JSW	Nakano National Chest Hospital - (Japan)	1979	I
BC107	10 MeV	JSW	Montreal Neurological Institute, McGill University - (Canada)	1980	I
BC1710	17 MeV	JSW	Brookhaven National Laboratory - (USA)	1980	I
BC107	10 MeV	JSW	Memorial Hospital of the Japan Steel Works Ltd. - (Japan)	1981	I
BC168	16 MeV	JSW	Akita Prefectural Research Center for Brain and Blood Vessels - (Japan)	1982	I
BC1710	17 MeV	JSW	Gumna University - (Japan)	1983	---
BC168	16 MeV	JSW	National Space Development Agency - (Japan)	1984	A

+ Data di costruzione dell'acceleratore

MODELLO	E _{MAX} PER PROTONI	SOCIETA'	LUOGO DELL'INSTALLAZIONE	DATA DELL'IN- STALLAZIONE	ATTIVITA' SVOLTE I= Radioisotopi N= Neutronterapia RF= Ricerche Fis. A= Altre
BC168	16 MeV	JSW	Nippon Telegraph and Telephone Public Co. - (Japan)	1984	A
BC1710	17 MeV	JSW	National Research Institute for Metals - (Japan)	1985	A
BC3015	30 MeV	JSW	University of Pennsylvania - Pennsylvania (USA)	1985	---
MC20	20 MeV	SCX	University of Jyvaskyla - (Finland)	1975	RF
MC35	35 MeV	SCX	Medizinische Hochschule - Hannover (Federal Republic of Germany)	1977	I
SPC120	120 MeV #	SCX	Hahn-Meitner Institute - Berlin (Federal Republic of Germany)	1978	RF
MC35	35 MeV	SCX	Fysisk Institutt Universitet - Oslo (Norway)	1978	RF
MC40	40 MeV	SCX	Medi+Physics Inc. - Arlington Heights, Illinois (USA)	1979	I
MC40	40 MeV	SCX	Euratom CCR - Ispra (Italy)	1980	A
MC40	40 MeV	SCX	Medi+Physics Inc. - Arlington Heights, Illinois (USA)	1982	I
MC16F	17 MeV	SCX	Karolinska Hospital - Stockholm (Sweden)	1982	I

Acceleratore di ioni pesanti con K=120 MeV

MODELLO	E PER MAX PROTONI	SOCIETA'	LUOGO DELL'INSTALLAZIONE	DATA DELL'IN- STALLAZIONE	ATTIVITA' SVOLTE I= Radioisotopi N= Neutronterapia RF= Ricerche Fis. A= Altre
MC16F	17 MeV	SCX	John Hopkins Hospital - Baltimore, Maryland (USA)	1982	I
MC35	35 MeV	SCX	The University of Texas Health Sci- ence Center - Houston, Texas (USA)	1983	I
MC60	60 MeV	SCX	Clatterbridge Hospital - Bebington (United Kingdom)	1984	N
MC50	50 MeV	SCX	University of Washington - Seattle, Washington (USA)	1984	N
MC40	40 MeV	SCX	Mallinckrodt Inc. - St. Louis, Mis- sissippi (USA)	1984	I
MC40	40 MeV	SCX	Mallinckrodt Inc., Daiichi Radioiso- topes Laboratories Ltd. - Tokyo (Ja- pan)	1984	I
MC40 Mark II	40 MeV	SCX	Hammersmith Hospital - London (Uni- ted Kingdom)	1985	I
MC16F	17 MeV	SCX	University Hospitals of Cleveland - Cleveland, Ohio (USA)	1985	I
MC50	50 MeV	SCX	Cancer Research Hospital, Korea Ad- vanced Energy Research Institute - Seoul (Korea)	1985	N, I
MC40	40 MeV	SCX	Centro Studi di Fisiologia del Lavo- ro Muscolare CNR - Milano (Italy)	1987	I

MODELLO	E PER MAX PROTONI	SOCIETA'	LUOGO DELL'INSTALLAZIONE	DATA DELL'IN- STALLAZIONE	ATTIVITA' SVOLTE I= Radioisotopi N= Neutronterapia RF= Ricerche Fis. A= Altre
MC16F	17 MeV	SCX	Max Planck Institut fur Hirnfor- schung - Koln (Federal Republic of Germany)	1987	---
MGC20	20 MeV	TCE	Abo Akademi - Turku (Finland)	1975	I, RF, A
MGC20	20 MeV	TCE	ATOMKI - Debrecen (Hungary)	1984	---
CS-15	15 MeV	TCC	Chigago, Illinois (USA)	1967	I
CS-15	15 MeV	TCC	New York, New York (USA)	1967	I
CNI-15*	15 MeV	TCC	Durham, North Carolina (USA)	1968	RF
CNI-15*	15 MeV	TCC	Livermore, California (USA)	1969	RF
CS-22	22 MeV	TCC	North Billerica, Massachusetts (USA)	1970	I
CS-22	22 MeV	TCC	Los Angeles, California (USA)	1971	I
CS-22	22 MeV	TCC	Emeryville, California (USA)	1971	I
CNI-30*	26 MeV	TCC	Canberra (Australia)	1972	RF
CS-22	22 MeV	TCC	South Plainfield, New York (USA)	1973	I
CS-30	26 MeV	TCC	Miami Beach, Florida (USA)	1973	I
CS-30	26 MeV	TCC	Tokyo (Japan)	1973	I, N, A
CV-28	24 MeV	TCC	Rio de Janeiro (Brazil)	1974	I, RF

* Acceleratore di ioni negativi

MODELLO	E PER MAX PROTONI	SOCIETA'	LUOGO DELL'INSTALLAZIONE	DATA DELL'IN- STALLAZIONE	ATTIVITA' SVOLTE I= Radioisotopi N= Neutronterapia RF= Ricerche Fis. A= Altre
CV-28	24 MeV	TCC	Braunschweig (Federal Republic of Germany)	1974	RF
CS-30	26 MeV	TCC	Tarazuka (Japan)	1974	I
CV-28	24 MeV	TCC	Essen (Federal Republic of Germany)	1975	I, N, RF, A
CV-28	24 MeV	TCC	Julich (Federal Republic of Germany)	1975	I, RF, A
CV-28	24 MeV	TCC	Sao Paolo (Brazil)	1976	I, RF
CS-30	26 MeV	TCC	Edinburgh (United Kingdom)	1976	N, A
CS-30	26 MeV	TCC	North Billerica, Massachusetts (USA)	1976	I
CS-15	15 MeV	TCC	St. Louis, Missisipi (USA)	1977	I
CS-30	26 MeV	TCC	North Billerica, Massachusetts (USA)	1978	I
CS-30	26 MeV	TCC	North Billerica, Massachusetts (USA)	1980	I
CS-30	26 MeV	TCC	Ann Arbour, Michigan (USA)	1981	I
CS-30	26 MeV	TCC	San Francisco, California (USA)	1981	I
CS-30	26 MeV	TCC	St. Louis, Missisipi (USA)	1981	I
CP-42 *	42 MeV	TCC	Vancouver (Canada)	1981	I
CP-42 *	42 MeV	TCC	Houston, Texas (USA)	1981	N, I
CP-42 *	42 MeV	TCC	Amersham (United Kingdom)	1981	I

* Acceleratore di ioni negativi

MODELLO	E PER MAX PROTONI	SOCIETA'	LUOGO DELL'INSTALLAZIONE	DATA DELL'IN- STALLAZIONE	ATTIVITA' SVOLTE I= Radioisotopi N= Neutronterapia RF= Ricerche Fis. A= Altre
CP-42 *	42 MeV	TCC	St. Louis, Mississippi (USA)	1981	I
CP-45 *	45 MeV	TCC	Karlsruhe (Federal Republic of Ger- many)	1982	I, RF
CV-46	40 MeV	TCC	Bethesda, Maryland (USA)	1982	I, RF

* Acceleratore di ioni negativi

Come si puo' notare, la gran parte di questi ciclotroni e' dedicata ad attivita' di interesse biomedico, segnatamente produzione di radioisotopi ad uso medico e neutronterapia, ed e' installata o presso ospedali o presso istituzioni di ricerca medica o presso societa' che producono e commerciano radioisotopi.

7. - CRITERI DI SCELTA

L'aspetto fondamentale da prendere attentamente in considerazione, nella scelta di un ciclotrone da installare in ambiente medico, e' il programma scientifico o produttivo che si intende sviluppare.

Nel caso che questo programma preveda la sola produzione di radioisotopi di breve emivita, emettitori di positroni (tipicamente ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F), e' sufficiente, come riportato nel paragrafo 2, un ciclotrone di bassa energia (energia dei protoni inferiore a 20 MeV). Inoltre per rendere piu' semplice la gestione della macchina e' consigliabile che l'energia di estrazione sia fissa.

In questi casi e' indispensabile avere anche la possibilita' di accelerare deutoni, in quanto alcune delle reazioni piu' interessanti sono indotte da questo tipo di particelle; per questi, a parita' di energia dei protoni, l'energia dovra' essere la piu' alta possibile.

La possibilita' di accelerare ^3He ed ^4He e' sicuramente utile, ma non indispensabile.

Per questi ciclotroni di bassa energia sono da valutare con interesse i modelli dotati di accorgimenti in grado di ridurre le dimensioni degli schermi biologici (sistemi autoschermanti), soprattutto nei casi in cui gli spazi disponibili siano limitati.

Nel caso vi sia un interesse verso un programma che preveda anche la produzione di radioisotopi emettitori di fotone singolo, il modello va scelto nella fascia di energie, dei protoni accelerati, comprese fra 30 e 40 MeV. Macchine di energia piu' elevata non sono generalmente giustificate a meno di particolarissime esigenze. Per gli acceleratori operanti in questa fascia di energie e' senza dubbio consigliabile la disponibilita' di sistemi di estrazione ad energia variabile, come di fatto risulta per la quasi totalita' degli acceleratori presenti sul mercato, ed e' inoltre assai utile avere la

possibilita' di accelerare fasci di ^3He e ^4He .

Macchine ad energia piu' elevata sono necessarie qualora il programma principale di impiego preveda la terapia con neutroni. Nel caso questa sia l'unica attivita' in programma, esistono modelli specificatamente concepiti per questo scopo, in grado di accelerare solo protoni ad energia fissa ($K \geq 50$).

I modelli di maggiori potenzialita', tutti ad energia variabile ed in grado di accelerare p, d, ^3He e ^4He , offrono la possibilita' di produrre qualsiasi tipo di isotopo di interesse biomedico, attuale e futuro.

E' doveroso sottolineare che le macchine con energia per protoni maggiore di 30 MeV, essendo in grado di produrre quasi tutti gli isotopi di interesse biomedico a vita media di alcune ore nonche' generatori quali $^{81}\text{Rb}/^{81m}\text{Kr}$ e $^{195,195m}\text{Hg}/^{195}\text{Au}$, possono soddisfare le esigenze non solo del centro in cui e' installato l'acceleratore, ma anche di istituzioni mediche situate a media e grande distanza dal centro produttivo e pertanto le dimensioni di questo devono essere commisurate alle esigenze di una ampia utenza.

8. - BIBLIOGRAFIA

- (1) C. Birattari et al., "Status Report on Radioisotope production for Biomedical purposes at Milan AVF Cyclotron", Proc. of 9th Int. Conf. on Cyclotron, Caen, Sept 81, Les Editions de Physique, 693 (1981).
- (2) M. Bonardi, "Produzione di radioisotopi ad elevata attivita' specifica con il ciclotrone AVF dell'Universita' di Milano", rapporto dell'Istituto Nazionale di Fisica Nucleare, INFN/TC-82/15, Frascati (1982).
- (3) J.J. Livingood, "Principles of cyclic particle accelerators", Van Nostrand Co. Inc., New York (1961).
- (4) S.M. Livingston, J.P. Blewett, "Particle accelerators", Mc Graw Hill, New-York (1962).
- (5) P. Miller, "The MSU Superconducting Cyclotron Program", Proc. of 10th Int. Conf. on Cyclotron, East Lansing, Michigan (USA), Apr. 84, IEEE Library of Congress Catalog 83-83194, 11 (1984).
- (6) S.M. Quaim, "Nuclear Data Relevant to Cyclotron Produced Short-Lived Medical Radioisotope", Radiochimica Acta, 30, 147 (1982).
- (7) P.A. Salvadori et al., "Cyclotrons for Medical Use: Characteristics and Installation Aspects", J. Nucl. Med. All. Sci., 26, 41 (1982).

- (8) S.L. Waters, D.J. Silvester, "Inorganic Cyclotron Radionuclides", *Radiochim. Acta*, 30, 163 (1982).
- (9) A.P. Wolf, "Small cyclotron and positron emitters; research and clinical applications", Proc. of 3rd W. Cong. of Nuclear Medicine and Biology, Paris, August 82, Pergamon Press, Paris, 2455 (1982).
- (10) C. Birattari, "Radioisotope Production by Accelerators", International School of Radiation Damage and Protection Advances in Radiation Dosimetry and Protection in Medicine, Erice, Sept. 79, Plenum Press, New York, 269 (1980).
- (11) H. Lundqvist, "On the use of spallation-induced radionuclides in biology and medicine", Doctoral Thesis, Acta Universitatis Upsaliensis ISBN 91-554-0735-8, Uppsala (1978).
- (12) A.P. Wolf, "Special characteristics and potential for radiopharmaceuticals for positron emission tomography", *Seminars Nucl. Med.*, 11, 2 (1981).
- (13) M.M. Ter Pogossian et al., "Tomografia a emissione di positoni", *Le Scienze*, 148, 90 (1980).
- (14) B. Gottschalk et al., "Radiotherapy with 160 MeV Protons", Proc. Int. Sym. Appl. Technol. Ion. Rad., Riyadh, March 82, Vol 1, 181, King Saud University Libraries, Riyadh (1983).
- (15) G.W. Barendsen, "Neutron radiobiology: dependence of the relative biological effectiveness on neutron energy, dose and biological response", Conf. on Neutron and its Applications, Cambridge, 1982, Inst. Phys. Conf. Ser., 64, 479 (1983).
- (16) M. Catterall, D.K. Bewley, "Fast Neutrons in the Treatment of Cancer", Academic Press, London (1979).
- (17) L. Cohen, M. Awcshalom, "Fast Neutron Radiation Therapy", *Ann. Rev. Biophys. Bioeng.*, 11, 359 (1982).
- (18) C. Birattari, M. Bonardi, M.C. Gilardi, "Sviluppo di analisi per attivazione protonica strumentale e radiochimica presso il ciclotrone AVF di Milano", rapporto dell'Istituto Nazionale di Fisica Nucleare, INFN/TC-81/11, Frascati (1981).
- (19) M. Bonardi, C. Birattari, A. Piazza, "Analisi per attivazione protonica strumentale e radiochimica con il ciclotrone AVF di Milano: parte II", rapporto dell'Istituto Nazionale di Fisica Nucleare, INFN/TC-82/11, Frascati (1982).
- (20) J.L. Campbell, "Progress in biological applications of PIXE", *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, NS-26, 1363 (1979).
- (21) NCRP Report n. 51 (1977)