

Ao6  

---

164



Rita Moretti, Matej Rubelli Furman,  
Antonio Bava, Paola Torre,  
Rodolfo M. Antonello, Giuseppe Bellini

**Danni cerebrali post-attinici**



Copyright © MMXII  
ARACNE editrice S.r.l.

[www.aracneeditrice.it](http://www.aracneeditrice.it)  
[info@aracneeditrice.it](mailto:info@aracneeditrice.it)

via Raffaele Garofalo, 133/A-B  
00173 Roma  
(06) 93781065

ISBN 978-88-548-5005-7

*I diritti di traduzione, di memorizzazione elettronica,  
di riproduzione e di adattamento anche parziale,  
con qualsiasi mezzo, sono riservati per tutti i Paesi.*

*Non sono assolutamente consentite le fotocopie  
senza il permesso scritto dell'Editore.*

I edizione: luglio 2012

# Indice

- 07 *Nota dell'autore*
- 09 Capitolo I  
*Introduzione*
- 39 Capitolo II  
*Effetti della terapia radiante sui tessuti*
- 51 Capitolo III  
*Tumori cerebrali*
- 71 Capitolo IV  
*Radioterapia nei tumori cerebrali*
- 87 Capitolo V  
*Danno cerebrale da radioterapia*
- 97 Capitolo VI  
*Trattamento sintomatico dell'encefalopatia  
da radio-necrosi*
- 101 Capitolo VII  
*Ipotesi future di trattamento degli effetti collaterali  
da irradiazione cerebrale, acuta e cronica*
- 109 Capitolo VIII  
*Encefalopatia post-attinica late onset*
- 123 *Considerazioni conclusive*
- 133 *Bibliografia*



## Nota dell'autore

Ho avuto dei Maestri che mi hanno insegnato: “Quello che si può dire, si può dire chiaramente”.

Queste parole mi hanno accompagnato nella mia strada, ed ho cercato di mantenere fede ad esse: tuttavia, alla fine di questo percorso, nel rileggere questo testo, frutto del lavoro di pochi e della sofferenza di tanti, mi accorgo che abbiamo affrontato un problema, abbiamo tentato di sviscerarlo, e, forse, ci siamo anche riusciti.

Tuttavia, proprio in virtù di quelle parole, devo essere onesta, di fronte a me stessa, ai lettori, a chi guarderà quest'opera. La radioterapia, come tutte le terapie (e in particolare quelle legate al trattamento delle patologie oncologiche), non è uno “strumento del male”, fa dei danni, anche enormi a volte, ma, al momento, non vi sono alternative, di fronte ad un tumore cerebrale.

Mi sono sentita raccontare due anni fa, dal figlio di un mio paziente, residente negli USA, cui avevo fatto diagnosi di encefalopatia attinica, la storia di suo padre, di come aveva combattuto, e di come aveva scelto, e lui condiviso, le terapie oncologiche migliori per un linfoma, con estensione meningea. Terminata la chemioterapia, gli era stata proposta, come trattamento di “congelamento e di sicurezza”, la radioterapia. Dieci mesi dopo, il padre era demente. Questo ragazzo, alla mia diagnosi, mi disse: “se mio padre avesse saputo, avrebbe scelto di correre qualche rischio in più, ma vivere con il suo cervello!” Non ho saputo e potuto dirgli di più.

Queste riflessioni forse indurranno a scelte, forse meno protocolari, e più tailored on patient. Mi auguro che possano esserci in futuro studi che rammenteranno, a solo titolo biografico, la demenza da radiazioni: perché, attraverso nuove tecniche, essa sarà solo un ricordo, con cui qualche vecchio studioso si confronterà.

RM



## Introduzione

Rita Moretti, Matej Rubelli Furman

Nell'iniziare il presente elaborato, dobbiamo ricordare lo scopo con cui esso viene scritto; definire il ruolo del danno cognitivo e comportamentale della demenza da radiazione encefalica. Esso non è scritto da radiodiagnosti o da radioterapisti, né da fisici, ma da neurologi e da medici internisti, che contro quella realtà vanno ad impattare nella vita quotidiana. Non ha quindi alcuna finalità didattica di esporre concetti di fisica medica applicata. Con queste limitazioni, tuttavia, non possiamo soprassedere su termini e concetti, che sono inscindibili dal contesto analizzato, quali: radioterapia, radionecrosi, radiobiologia, radioprotezione ed encefalopatia, che verranno più volte menzionati ed esposti. La precisazione è d'obbligo se si vuole comprendere i fenomeni che stanno alla base degli aspetti fisiologici, patologici e fisiopatologici osservati.

L'8 novembre 1895 Wilhelm Röntgen, uno scienziato tedesco, iniziò ad osservare i raggi X, mentre faceva esperimenti con i tubi di vuoto spinto. Röntgen scrisse, il 28 dicembre 1895, un rapporto preliminare "Su un nuovo tipo di raggi: una comunicazione preliminare". Spedì il rapporto alla rivista della Würzburg's Physical-Medical Society. Fu il primo annuncio formale e pubblico dei raggi X. Röntgen chiamò la radiazione "X", per indicare che era ancora di natura sconosciuta. Il nome rimase tale, anche se molti dei suoi colleghi suggerirono di chiamarla "radiazione di Röntgen".

Alcuni studiosi contemporanei a Röntgen e molti suoi successori, compresero, svilupparono ed estesero l'impiego dei raggi X

non solo in campo medico, ma anche in quello cristallografico, astronomico, microscopico, della fluorescenza, in quello industriale e della sicurezza (p. es., quella aeroportuale).

L'utilizzo dei raggi X per scopi medici fu iniziato da John Hall-Edwards a Birmingham, Inghilterra. L'impiego non obbligava a nessuna prevenzione, tanto che le dermatiti attiniche, le necrosi tissutali e le conseguenze neoplastiche generalizzate, ebbero diverse vittime tra gli studiosi della materia. Hall-Edwards stesso, nel 1908, dovette farsi amputare il braccio sinistro, a causa di una necrosi attinica, causata dai raggi X. Col tempo, si intuirono appieno gli effetti potenziali dei raggi X, sia nel contesto diagnostico, che in quello terapeutico (utilizzo di radiazioni ad alta energia a scopo radioterapico); questi due impieghi portarono alla conoscenza degli effetti nocivi collaterali delle radiazioni stesse, più noti col termine di radionecrosi.

Col termine "radiazione" si definisce la particolare modalità con cui l'energia si propaga da un punto all'altro dello spazio, in assenza di trasporto di quantità macroscopiche di materia e senza il supporto di un substrato materiale.

Le radiazioni possono essere distinte in elettromagnetiche e corpuscolate: quelle elettromagnetiche sono costituite da campi elettromagnetici oscillanti con una certa frequenza, che si propagano nel vuoto con velocità pari a quella della luce ( $2,998 \times 10^{10}$  cm s<sup>-1</sup>); le seconde sono costituite da particelle atomiche o subatomiche dotate di elevata velocità (prossima a quella della luce nel caso di elettroni e positroni) e quindi di elevata energia cinetica.

Le radiazioni sono classificate in ionizzanti o non ionizzanti (NIR) in base alla loro capacità di produrre o meno la ionizzazione del mezzo attraversato.

Quando le radiazioni attraversano la materia, infatti, cedono ad essa, tutta o in parte, l'energia che posseggono e possono produrre lungo il loro tragitto, se dotate di energia sufficiente, alterazioni a livello atomico. E' questo il primo evento (di tipo fisico) di una lunga sequenza di reazioni secondarie (di tipo chimico)

che, nella materia vivente, possono dare luogo ad effetti biologici. In particolare, l'interazione iniziale delle radiazioni con la materia dipende, sia quantitativamente che qualitativamente, dalla natura, dalla massa, dalla carica e soprattutto dall'energia delle radiazioni considerate.

L'energia delle radiazioni, siano esse corpuscolate o elettromagnetiche, si misura in elettronVolt (eV) dove un elettronvolt è l'energia che acquista una particella elementare nell'attraversare una differenza di potenziale di 1 volt; i suoi multipli sono il KeV, il MeV ed il GeV.

Le radiazioni con energia sino a 10 eV non riescono a produrre ionizzazione e dunque sono definite non ionizzanti (NIR).

Tutte le radiazioni di energia superiore a 10 eV, riescono invece ad indurre modificazioni fisiche conseguenti alla deposizione di parte o tutta la loro energia, come ad esempio fenomeni di ionizzazione e di eccitazione, e vengono definite radiazioni ionizzanti (IR).

Le radiazioni ionizzanti, a loro volta, vengono classificate in:

- Radiazioni direttamente ionizzanti
- Radiazioni indirettamente ionizzanti.

Delle radiazioni direttamente ionizzanti fanno parte:

1. I cosiddetti adroni carichi, che sono le particelle  $\alpha$ , i protoni ( $H^+$ ) e gli ioni;
2. Gli elettroni (o particelle  $\beta$  come essi vengono chiamati se sono il prodotto di processi di disintegrazione).

I meccanismi con cui le radiazioni direttamente ionizzanti interagiscono a livello atomico con la materia sono le eccitazioni e le ionizzazioni.

Nelle eccitazioni, l'energia ceduta è inferiore a quella necessaria ad espellere dall'atomo uno dei suoi elettroni dell'orbitale più esterno (elettroni di valenza), la cui energia di legame è dell'ordine di 10 eV. A causa dell'interazione di queste radiazioni a bassa energia, l'atomo passa dallo stato fondamentale ad uno stato eccitato per spostamento di orbitale di uno o più elettroni,

sempre nell'ambito dello stesso atomo.

Nelle ionizzazioni l'energia ceduta dalle radiazioni supera quella del legame dell'elettrone di valenza che viene quindi espulso dall'atomo di appartenenza. A seguito di tale evento si crea una coppia di ioni: da una parte l'elettrone, o ione negativo, e dall'altra l'atomo, che perdendo l'elettrone ed è divenuto uno ione positivo. Una caratteristica molto importante delle radiazioni ionizzanti, ed in particolare degli adroni, è la loro curva tipica di ionizzazione; questa curva comporta il rilascio di una dose relativamente bassa di energia lungo tutto il percorso degli adroni, fatta eccezione per una regione notevolmente ridotta, dove avviene il "picco di ionizzazione di Bragg", nella quale si arrestano rilasciando tutta la loro energia.

Tabella 1. Sinopsi sulle radiazioni ionizzanti

**CONCETTI DI BASE SULLE  
RADIAZIONI IONIZZANTI**

- **Radiazioni ionizzanti** = particelle o radiazioni che interagiscono con la materia e generano, direttamente o indirettamente, ionizzazione o eccitazione del mezzo attraversato
- Sono **direttamente ionizzanti** le particelle cariche (elettroni, protoni, ioni, ecc.)
- Sono **indirettamente ionizzanti** le radiazioni elettromagnetiche come i raggi X e gamma, le particelle neutre come i neutroni

Delle radiazioni indirettamente ionizzanti fanno parte:

1. Neutroni
2. Raggi (o fotoni) X
3. Raggi (o fotoni)  $\gamma$

Le radiazioni indirettamente ionizzanti, diversamente da quelle direttamente ionizzanti, interagiscono con la materia e determinano la ionizzazione attraverso dei meccanismi “indiretti”.

L’interazione dei neutroni con la materia ha luogo per collisione diretta con i nuclei atomici. Queste interazioni, che dipendono dalla energia dei neutroni, dalla densità atomica e dalle masse degli atomi interessati, sono eventi rari per cui i neutroni possono penetrare profondamente nella materia. In funzione dell’energia posseduta distinguiamo i neutroni lenti (da 0 a 1 keV) dai neutroni veloci (da 0,5 a 10 MeV); esistono inoltre i neutroni intermedi, la cui energia è compresa fra quella dei neutroni lenti e veloci.

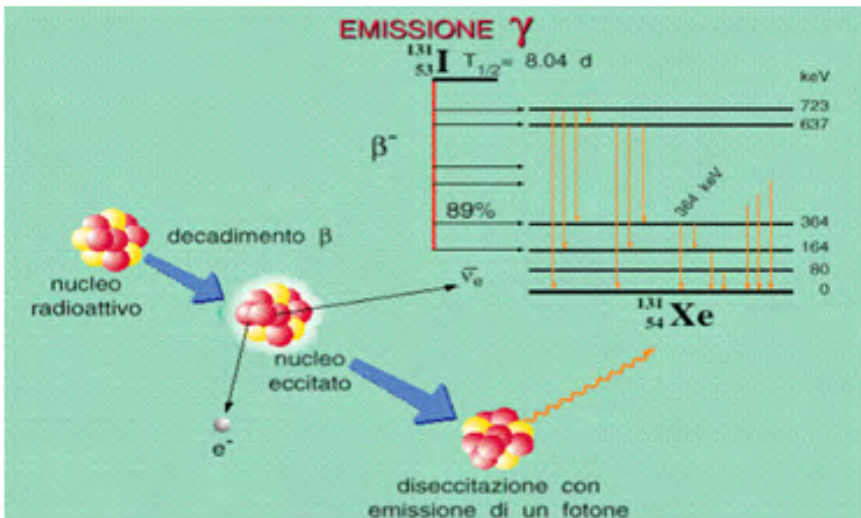


Figura 1. Ionizzazione e cessione dell’energia (per le spiegazioni vedi testo a seguito)

I neutroni lenti interagiscono principalmente penetrando nei nuclei atomici, ove sono “catturati”.

I neutroni veloci interagiscono principalmente per collisioni

elastiche con i nuclei. Il massimo trasferimento di energia si ha quando l'urto è frontale e le masse delle due particelle interessate nella collisione sono uguali; in queste condizioni si verifica un trasferimento totale di energia. Per il neutrone questa condizione si verifica quando viene a collisione con un un protone. Poiché nei tessuti viventi vi è un'alta densità di atomi di idrogeno, questo tipo d'interazione è molto importante; infatti, essa produce i cosiddetti "protoni di rinculo", aventi energia pari a quella del neutrone incidente, i quali, essendo particelle cariche pesanti (adroni), causano una intensa ionizzazione allorché rallentano la loro corsa (picco di Bragg) (Banfi, 1992).

I raggi X ed i raggi  $\gamma$  sono radiazioni elettromagnetiche e consistono in fasci di fotoni energetici, o "quanti di energia", capaci di produrre ionizzazioni interagendo con la materia per mezzo di tre fondamentali processi:

- 1) Assorbimento o effetto fotoelettrico:
- 2) Diffusione ed effetto Compton
- 3) Produzione di coppie o effetto fotonucleare.

L'effetto foto-elettrico è la modalità prevalente di assorbimento per i fotoni di bassa energia ( $< 25$  keV). In questo caso il fotone interagisce con un elettrone legato (orbitale) ed è assorbito totalmente, provocando l'espulsione dell'elettrone dalla sua orbita con un'energia data da:

$$E_e = h\nu - E_b$$

dove:  $h\nu$  = energia di fotone

$E_b$  = energia di legame

$E_e$  = energia cinetica dell'elettrone

Dopo un breve intervallo di tempo un'altro elettrone occupa il posto rimasto libero con emissione di radiazione caratteristica.

L'effetto Compton, invece, si osserva man mano che l'energia dei fotoni incidenti sale da 25 keV a circa 25 MeV; in questa

situazione, l'attenuazione e l'assorbimento del fascio avvengono prevalentemente per diffusione Compton. In questo caso il fotone interagisce con gli elettroni più esterni dell'atomo, i quali hanno bassa energia di legame e possono essere in effetti considerati come degli elettroni liberi. Ciò è particolarmente valido per gli elementi a basso numero atomico dei tessuti molli, nei quali l'energia di legame è molto bassa ( $< 1 \text{ keV}$ ). Con l'avvicinarsi dell'energia del fotone all'ordine di grandezza dei megavolt, anche gli elettroni dell'orbita K (che è l'orbita più vicina al nucleo di un atomo e che ha la maggior energia di legame  $E_b$ ) di elementi pesanti, come per esempio il piombo ( $E_b = 88 \text{ keV}$ ), possono essere considerati come elettroni liberi. Nella collisione non vi è perdita di energia, e all'elettrone di rimbalzo viene ceduta l'energia ( $E_1$ ) mentre il fotone si allontana con una energia diminuita ( $h\nu_2$ ), risultante dalla formula:

$$h\nu_1 = h\nu_2 + E_1$$

$h\nu_1$  = energia iniziale del fotone;

$h\nu_2$  = energia finale del fotone;

$E_1$  = energia cinetica dell'elettrone

Il fotone diffuso può interagire ulteriormente con la materia o per effetto Compton o per effetto fotoelettrico in rapporto alla sua energia residua.

Il fenomeno detto effetto fotonucleare, o produzione di coppie consiste nel fatto che la massa a riposo di un elettrone (espressa in termini energetici) è pari a  $0,51 \text{ MeV}$ ; per fotoni di energia superiore a  $1,02 \text{ MeV}$  si può verificare produzione di coppie, quale esempio sorprendente del principio di Einstein dell'equivalenza di massa ed energia ( $E = mc^2$ ). Nell'intenso campo elettrico che circonda il nucleo, il fotone si annulla, trasformandosi in un elettrone e in un positrone (il quale ha la stessa massa dell'elettrone ma carica positiva) così conservandosi l'equilibrio delle cariche.

Tutta l'energia del fotone eccedente 1,02 MeV è ripartita tra le particelle prodotte come energia cinetica, perciò:

$$h\nu = 1,02 \text{ MeV} + E_{\text{elettrone}} + E_{\text{positrone}}$$

Questo effetto apparentemente straordinario obbedisce alle leggi della conservazione della carica, dell'energia, della massa e del momento, come pure alle più sofisticate leggi della meccanica quantistica. Il positrone, circondato com'è da una nube di elettroni quando attraversa un mezzo assorbente, ha una elevata probabilità di annichilazione ed infatti, dopo alcune interazioni (simili a quelle degli elettroni), che sottraendogli energia lo fanno rallentare, collide con un elettrone e viene annichilito. Questa annichilazione rappresenta il fenomeno inverso all'iniziale conversione di energia in massa, e, per essa, due fotoni di energia pari a 0,51 MeV, detti radiazioni ( $\gamma$ ) di annichilazione, vengono emessi a  $180^\circ$  l'uno

rispetto all'altro. In questo modo carica, momento ed energia sono di nuovo conservati (dati in Kligerman, 1982; Fletcher, 1988; Banfi, 1992; Delia e Calisesi, 2000; Bellia, 2010).



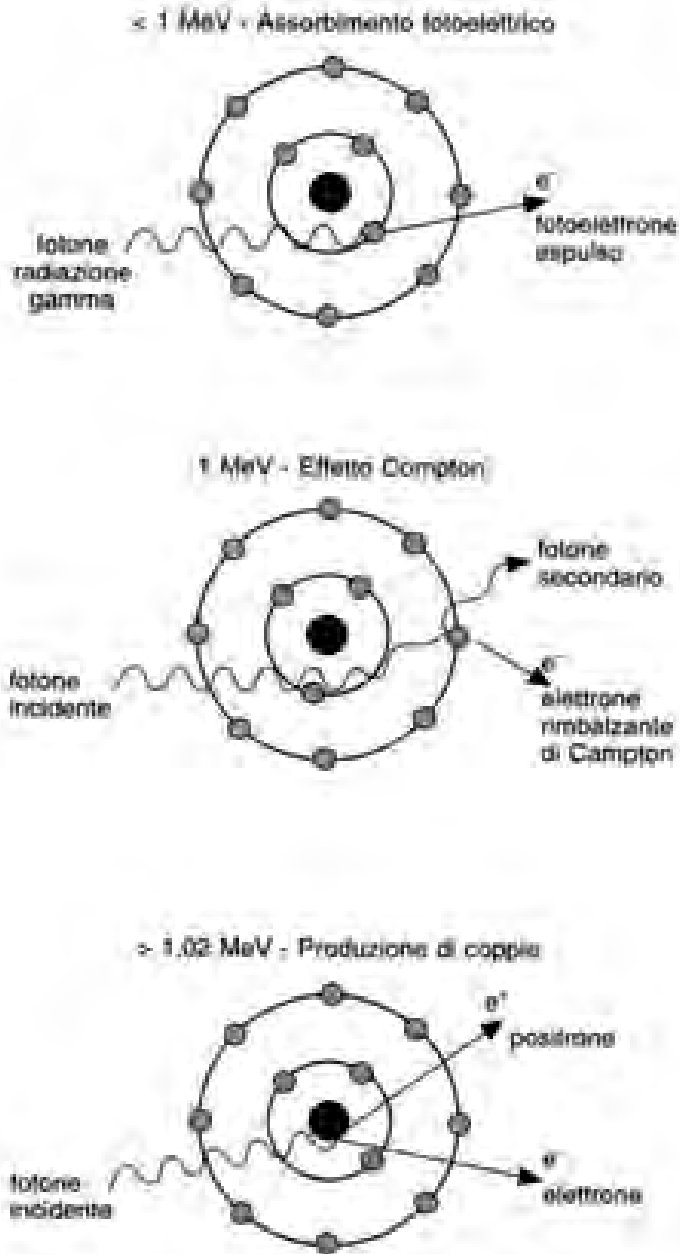


Figura 2. Schema riassuntivo dei tre effetti: fotoelettrico, Compton, produzione di coppie

Le macchine radiogene sono delle sorgenti di radiazioni, formate da apparecchiature nelle quali vengono accelerate particelle elementari cariche, che interagendo su opportuni bersagli producono i fasci di radiazione da utilizzare. L'esempio più noto è quello dei tubi a raggi X, utilizzati nella radiologia medica, ove fasci di raggi X vengono appunto prodotti per interazione degli elettroni accelerati con idonei bersagli di elevato numero atomico. Un tubo a raggi X non è che un piccolo acceleratore di elettroni, emessi da un filamento riscaldato e poi accelerati verso l'anodo per mezzo di una differenza di potenziale. Questi elettroni quando arrivano sul bersaglio (l'anodo) danno origine a raggi X di frenamento, di tutte le energie fino a quella degli elettroni incidenti, cui si aggiungono i raggi X caratteristici dell'elemento di cui è costituito l'anodo, di energia ben definita. Naturalmente, sono macchine radiogene anche gli acceleratori di particelle, ben noti per la loro utilizzazione nella ricerca scientifica (Delia e Clisesi, 2000).

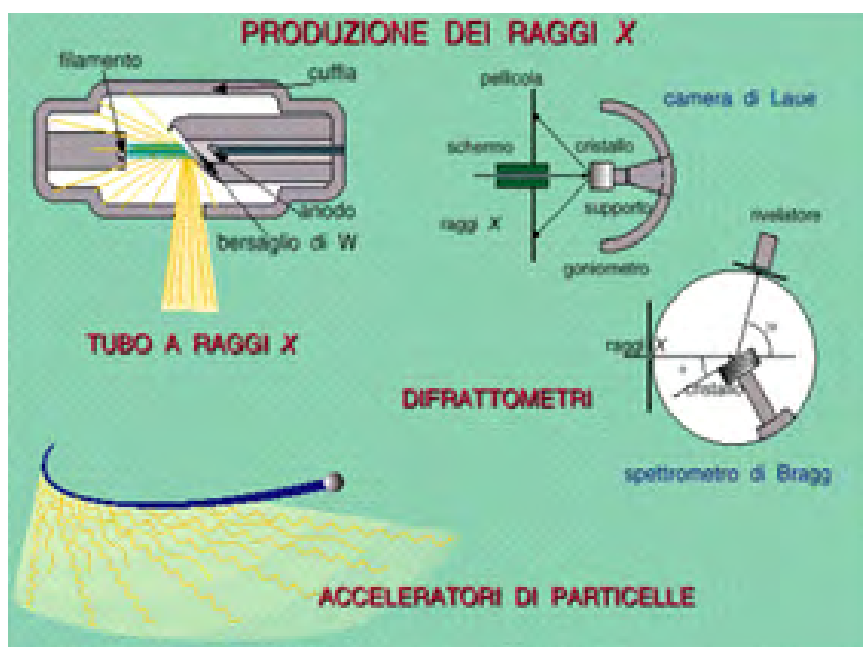


Figura 3. Schema di funzionamento di un tubo a raggi X.

Le radiazioni ionizzanti propagandosi nello spazio possono incontrare materia vivente e non, con la quale interagiscono. I meccanismi di interazione sono diversi a seconda del tipo di radiazione, della sua energia e delle caratteristiche del materiale attraversato. Ne segue una diversa capacità di penetrazione dei vari tipi di radiazioni nei vari materiali. Le particelle alfa si caratterizzano per la produzione di un'elevata densità di ionizzazione lungo le loro tracce. Il percorso nella materia di queste particelle è quindi sempre assai modesto. Esse possono essere arrestate in meno di 10 cm di aria oppure da un semplice foglio di carta. Solo se hanno un'energia maggiore di circa 7 MeV sono in grado di superare lo spessore di 70 micrometri di tessuto e possono quindi raggiungere lo strato germinativo della cute. Non sono pertanto molto pericolose fin quando la sorgente resta al di fuori dell'organismo umano (irradiazione esterna). Diventano invece estremamente pericolose, una volta introdotte nell'organismo (irradiazione interna), in quanto tutta la loro energia viene allora ceduta agli organi e tessuti interni del corpo umano.

Anche le particelle beta e gli elettroni hanno una modesta capacità di penetrazione nella materia, ma i loro percorsi sono comunque assai maggiori di quelli delle particelle cariche pesanti. Elettroni da 1 MeV sono arrestati in 4 metri di aria o in 4 mm di acqua. Solo particelle con energie maggiori di 70 keV riescono a raggiungere lo strato germinativo della cute.

Nel caso delle radiazioni indirettamente ionizzanti (le principali sono i raggi X e gamma e i neutroni), la cui penetrazione nella materia è assai maggiore delle particelle cariche, in considerazione della tipologia delle loro interazioni, non ha senso parlare di percorso nella materia. Con i raggi X e gamma si suole piuttosto far riferimento agli spessori emivalenti (SEV), attraversando i quali il loro numero viene ridotto alla metà (Delia e Clisesi, 2000). Questi spessori, quando espressi in  $\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$ , ovvero come prodotto dello spessore espresso in cm per la densità in  $\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$ , risultano grosso modo indipendenti dal tipo di materiale preso in considerazione, almeno per energie dei fotoni non troppo mode-

ste. Ad esempio, a 1 MeV gli spessori di dimezzamento in acqua, calcestruzzo e piombo sono rispettivamente di 10 cm, 4,5 cm e 0,9 cm, mentre espressi in g.cm-2 risultano tra loro confrontabili (circa 10 g.cm-2).

I neutroni, infine, perdono energia tramite le interazioni con i nuclei degli atomi dei materiali attraversati. In un ampio intervallo di energia, tra circa 10 keV e 10 MeV, il principale meccanismo di interazione con la materia biologica è la diffusione elastica con la messa in moto di nuclei di rinculo, principalmente i protoni dell'idrogeno. A energie molto basse, al di sotto di 0,5 eV, prevalgono invece le reazioni di cattura da parte dei nuclei, con emissione di raggi gamma e altre particelle (Dleia e Calisesi, 2000).

Tabella 2. Riduzione dell'intensità per divergenza del fascio

**INTERAZIONE RADIAZIONI  
IONIZZANTI - MATERIA**

**RIDUZIONE DELL'INTENSITA' PER DIVERGENZA  
DELLE COMPONENTI DEL FASCIO**

**LEGGE DELLA DISPERSIONE  
QUADRATICA DELLE RADIAZIONI**

**L'intensità di un fascio di radiazioni in punti  
situati a distanze diverse dalla sorgente è  
inversamente proporzionale al quadrato di  
tali distanze**

Quindi, sebbene tutte le radiazioni ionizzanti interagiscano con la materia vivente in modo analogo, i diversi tipi di radiazioni differiscono nella loro efficacia, o capacità di recar danno ad