

Rivelatori di radiazione a stato solido luminescenti: la sfida della dosimetria in radioterapia

R&S di rivelatori di radiazione innovativi basati sulla fotoluminescenza di centri di colore nel fluoruro di litio per applicazioni dosimetriche in radioterapia oncologica e nella diagnostica di fasci di protoni, combinando fotonica e nanotecnologie

DOI 10.12910/EAI2017-052

di **Rosa Maria Montereali, Francesca Bonfigli, Enrico Nichelatti, Massimo Piccinini e Maria Aurora Vincenti**, ENEA

La radioterapia oncologica è basata sull'uso di radiazioni ionizzanti per colpire e distruggere le masse tumorali, risparmiando, per quanto possibile, i tessuti e gli organi sani adiacenti [1].

I rivelatori di radiazione utilizzati per la misura della dose forniscono un segnale proporzionale alla dose assorbita dal rivelatore stesso, il quale deve essere opportunamente calibrato per fornire il valore di dose assorbita in acqua, equivalente ai tessuti molli che prevalentemente costituiscono il corpo umano.

Rivelatori di radiazione per dosimetria clinica in radioterapia

A fronte di un rapido sviluppo di materiali scintillatori e di tecnologie per rivelatori di radiazione attivi, che consentono misurazioni in tempo reale e necessitano di alimentazione elettrica, in dosimetria clinica sono comunemente utilizzati rivelatori passivi, che accumulano l'informazione per la misura della dose integrata, non necessitano di alimentazione elettrica e vengono letti successivamente all'esposizione. Sebbene siano numerosi i sensori di radiazione e gli approcci per la misu-

ra della dose assorbita, sono ancora aperti la ricerca di materiali e lo sviluppo di metodi e sistemi di lettura più efficienti e versatili, che siano in grado di migliorarne l'accuratezza e, soprattutto, di semplificare le procedure richieste al fisico medico per la loro calibrazione, lettura e archiviazione, consentendo così una migliore sicurezza del trattamento radioterapico nonché la riproducibilità ed il confronto dei risultati clinici [2]. In particolare, non è ancora disponibile un rivelatore che consenta sia la misura assoluta di dose che la sua mappatura bidimensionale, una delle sfide tecnologiche più ambiziose



soprattutto per lo sviluppo di tecniche di adroterapia mirate. Molti dei rivelatori di radiazione utilizzati per misure dosimetriche in radioterapia sono a stato solido, la cui elevata densità di ionizzazione consente una riduzione del loro volume. In dosimetria clinica, numerosi sono quelli basati sulla risposta ottica di difetti elettronici puntiformi indotti da radiazioni in materiali

isolanti, sia inorganici sia organici, e in particolare quelli basati sulla loro emissione di luce, o luminescenza, fenomeno ampiamente utilizzato anche per lo sviluppo di sorgenti di luce e laser [3]. Recentemente, all'ENEA sono state avviate attività di R&S su rivelatori di radiazione innovativi basati sulla fotoluminescenza (PL, *PhotoLuminescence*) di centri di colore in cristalli

di fluoruro di litio (LiF) per dosimetria clinica in radioterapia [4]. L'elevatissima risoluzione spaziale intrinseca su un ampio campo di vista e la versatilità offerta dalla crescita mediante evaporazione termica di film sottili di LiF [3] consentono applicazioni anche alla diagnostica avanzata di fasci di protoni, con promettenti risultati per la dosimetria ad alte dosi con mappatura bidimensionale della



Fig. 1a Polveri e pastiglie di LiF di varie forme, dimensioni e drogaggio utilizzate per dosimetri termoluminescenti

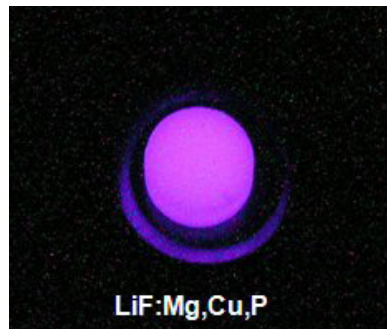


Fig. 1b Emissione di TL (- 380 nm) da un rivelatore LiF-TLD serie GR200, drogato con Mg, Cu e P

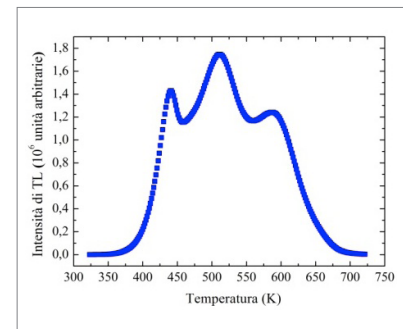


Fig. 1c Curva del segnale di TL in funzione della temperatura per un cristallo di LiF colorato con raggi gamma, dose 3×10^5 Gy

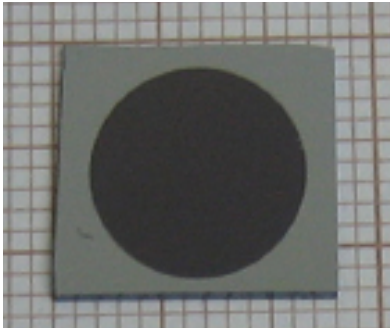


Fig. 2a Film sottile di LiF otticamente trasparente, cresciuto per evaporazione termica su substrato di Si presso il Laboratorio Micro e Nanostrutture per la Fotonica del Centro Ricerche ENEA di Frascati

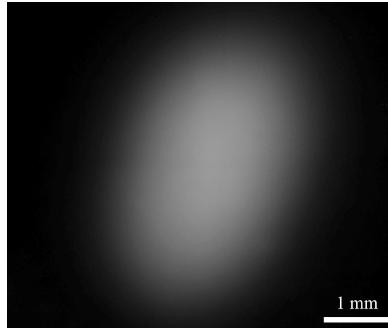


Fig. 2b Immagine in fotoluminescenza, registrata da un film di LiF cresciuto su substrato di vetro, della sezione trasversale del fascio di protoni da 3 MeV, dose media $7,4 \times 10^5$ Gy, prodotto dall'acceleratore lineare TOP-IMPLART

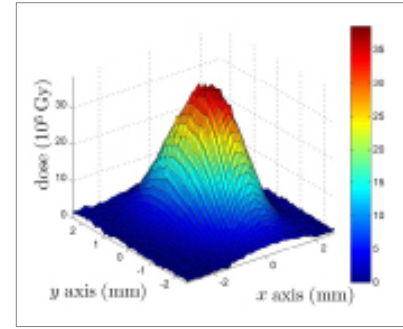


Fig. 2c Distribuzione spaziale della dose rilasciata nel film di LiF dal fascio di protoni, elaborando l'immagine di Fig. 2b

dose [5]. Evidenzieremo alcune peculiarità, vantaggi e limiti di questo nuovo approccio per applicazioni in radioterapia, con particolare riferimento all'adroterapia, l'ultima frontiera nella sfida contro il cancro [1].

Dosimetria clinica: alcune considerazioni

Quando le radiazioni ionizzanti penetrano nei tessuti, vi depositano energia attraverso processi di eccitazione e di ionizzazione, che provocano modificazioni chimiche, fisiche e biologiche.

Le dosi tipiche utilizzate in trattamenti clinici di radioterapia coprono l'intervallo fino a 20 Gy. Ad esempio, 40 irraggiamenti da 2 Gy (tumore alla prostata), 20 da 2,5 Gy (tumore alla mammella), 4 da 12 Gy (cancro al polmone), irraggiamenti da 8 Gy per il trattamento palliativo di metastasi da tumore osseo. A parità di dose, l'effetto biologico dipende non solo dal tipo di tessuto, ma anche dal tipo di radiazioni ionizzanti. Fotoni di elevata energia, quali raggi X e gamma, e particelle cariche, quali elettroni, protoni e ioni leggeri, sono caratterizzati da una grandezza fisica, il LET (*Linear Energy Transfer*),

definito come l'energia persa dalla radiazione nell'attraversare l'unità di lunghezza. I protoni e altre particelle adroniche hanno un LET elevato, che dipende sia dalla loro energia sia dalla loro massa. L'adroterapia, cioè la terapia che utilizza queste particelle, costituisce la forma più avanzata di radioterapia esterna; la ricerca di rivelatori e protocolli per la dosimetria di queste radiazioni risulta ancora aperta.

Luminescenza e dosimetria

La luminescenza è un fenomeno che presentano alcune sostanze capaci di emettere, sotto forma di radiazione elettromagnetica, o luce, parte dell'energia assorbita precedentemente in varie forme [3]. Tra i materiali isolanti, il LiF in forma pura e drogata è conosciuto da oltre 60 anni ed utilizzato con successo come dosimetro clinico basato sulla termoluminescenza (TL, *ThermoLuminescence*). Pellet di LiF drogato con specifiche impurezze (Mg, Cu, P) sono mostrati in Figura 1a. Il processo di lettura della dose sfrutta la luminescenza indotta dal riscaldamento del dosimetro fino ad alcune centinaia di gradi centigradi (Figura 1b,c).

Anche la fotoluminescenza visibile di centri di colore indotti da radiazione in cristalli di LiF [3] è stata proposta e studiata per questo scopo già negli anni 70. Tra le peculiarità del LiF, significativa per la dosimetria clinica è la buona equivalenza con il tessuto umano (*tissue equivalence*) esplicitata dal numero atomico efficace, Z_{eff} , che caratterizza la risposta di un composto alle radiazioni ionizzanti. Lo Z_{eff} del LiF è pari a 8,3, molto vicino al valore ideale di 7,5 corrispondente all'acqua, della quale il corpo umano è composto per oltre il 70%. A tutt'oggi, l'uso del LiF in dosimetri commerciali basati sulla fotoluminescenza visibile dei suddetti centri è limitato a dosi superiori a 50 Gy, utilizzando film opachi spessi qualche millimetro, costituiti sostanzialmente da strati di polveri pressate e incapsulate in fogli di plastica.

Rivelatori a film sottile di LiF a lettura di fotoluminescenza per diagnostica di fasci di protoni

Recentemente, l'uso di rivelatori innovativi a film sottile di LiF basati sulla lettura di fotoluminescenza è stato sperimentato con successo per



la diagnostica avanzata di fasci di protoni di bassa energia [5], prodotti dall'acceleratore lineare TOP-IMPART, in sviluppo presso l'ENEA C.R. Frascati per applicazioni di protonterapia [6]. È interessante notare che la profondità di penetrazione di tali protoni è superiore allo spessore di $\sim 1 \mu\text{m}$ dei film utilizzati, e che il segnale di fotoluminescenza integrato presenta un andamento lineare in funzione della dose nell'intervallo 10^3 - 10^6 Gy [5]. Inoltre, la risposta ottica è indipendente dall'energia dei protoni, caratteristica non comune per i dosimetri a stato solido irraggiati con particelle. La Figura

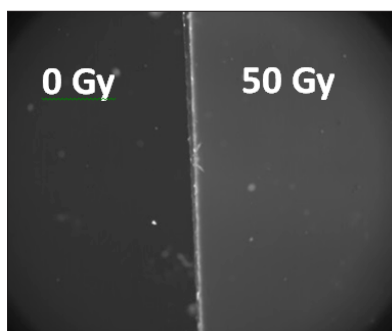


Fig. 3a Immagine ottenuta al microscopio in fluorescenza di un cristallo di LiF non irraggiato – sinistra – e di un cristallo irraggiato a 50 Gy con raggi-X clinici da 6 MV – destra

2a mostra un film di LiF depositato su substrato riflettente di Si. I film di LiF cresciuti per evaporazione termica in condizioni controllate, essendo trasparenti e caratterizzati da un'elevata dinamica della risposta di fotoluminescenza in funzione della dose, consentono di ottenere immagini bidimensionali con risoluzione spaziale sub-micrometrica della distribuzione trasversale d'intensità del fascio. Questo è possibile esponendo i film di LiF in aria perpendicolarmente al fascio di protoni

e acquisendo successivamente l'immagine dell'area irraggiata tramite un microscopio ottico convenzionale in fluorescenza (Figura 2b). Il segnale di fotoluminescenza è localmente proporzionale alla dose assorbita, in modo non lineare per dosi superiori a $\sim 10^6$ Gy: misurando indipendentemente la dose integrata e calibrando l'andamento del segnale di fotoluminescenza in funzione della dose, è possibile ricostruire la sua distribuzione bidimensionale, come mostrato in Figura 2c per un film di LiF cresciuto su vetro. Sebbene la sensibilità non sia adeguata alla misura di dosi cliniche, i risultati sono estrema-

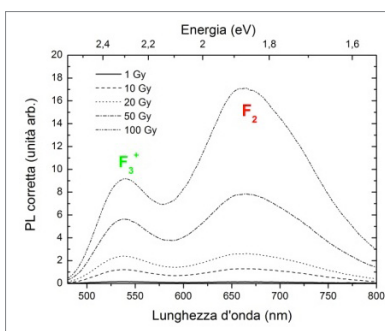


Fig. 3b Spettri di fotoluminescenza di cristalli di LiF irraggiati a dosi crescenti con raggi-X clinici da 6 MV e misurati a temperatura ambiente sotto eccitazione con un laser continuo a 457,9 nm

mente significativi per la diagnostica e mappatura bidimensionale della dose in fasci di protoni [5].

Fotoluminescenza di centri di colore nel fluoruro di litio per dosimetria clinica

Nello studio del comportamento del LiF irraggiato con diversi tipi di radiazioni e in condizioni differenti, la misura della fotoluminescenza dipende fortemente dalle condizioni sperimentali. Per que-

sto motivo, abbiamo indagato [4] la risposta di cristalli di LiF irraggiati a dosi equivalenti in acqua tra 1 e 100 Gy con i raggi-X da 6 MV prodotti da un acceleratore lineare clinico presso il Tom Baker Cancer Centre, a Calgary, in Canada. Ulteriori test sono stati eseguiti con raggi-X da 5 MV presso l'Azienda Ospedaliera S. Maria di Terni. Il segnale di fotoluminescenza è stato misurato al Centro Ricerche ENEA di Frascati sia con un microscopio ottico in fluorescenza (Figura 3a) che con uno spettrometro da banco, sotto eccitazione laser. Gli spettri ottenuti sono mostrati in Figura

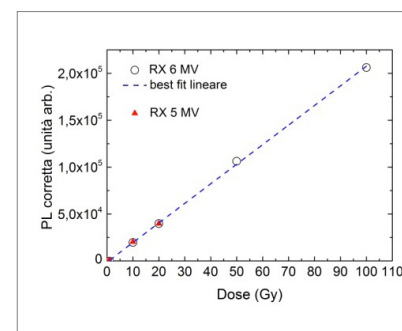


Fig. 3c Segnale di fotoluminescenza spettralmente integrato in funzione della dose e suo fit lineare. Sono riportati anche i valori ottenuti per irraggiamenti clinici a 5 MV

3b; in essi l'intensità cresce linearmente all'aumentare della dose, come confermato dal segnale di fotoluminescenza integrato riportato in Figura 3c. La linearità della risposta costituisce un indubbio vantaggio per un dosimetro clinico, insieme alla stabilità a temperatura ambiente e in normali condizioni di illuminazione, fattori che consentono l'acquisizione del segnale integrato temporalmente e spettralmente, nonché l'eventuale successiva riletta dell'informazione.

Questi incoraggianti risultati sono stati confermati da irraggiamenti eseguiti alla dose di 5 Gy con fasci clinici di protoni tra 60 e 250 MeV presso il CNAO, Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica (Pavia), e risultano confrontabili entro il 3% con l'irraggiamento con radiazione gamma effettuato presso la sorgente primaria di ^{60}Co all'Istituto Nazionale di Metrologia delle Radiazioni Ionizzanti, INMRI-ENEA (Roma).

Futuri sviluppi

Il dosimetro di LiF a lettura di fotoluminescenza si candida per la

diagnostica di fasci di protoni ad alte dosi, mappatura della dose con elevata risoluzione spaziale e dinamica di contrasto, nonché per la dosimetria passiva in radioterapia. La stabilità dei difetti a temperatura ambiente e in condizioni di normale illuminazione consente di maneggiarlo senza particolari precauzioni, semplificando le procedure di calibrazione, esposizione e lettura, con conseguente riduzione dei tempi e maggiore affidabilità, fondamentale quando si parla di salute del paziente. Il ricorso a strutture multistrato a bassa dimensionalità può offrire l'opportunità di migliorare le prestazioni dei dispositivi a

film sottile, combinando fotonica e nanotecnologie.

Ringraziamenti

Gli autori ringraziano per il prezioso contributo i colleghi ENEA Maria Pimpinella e Vanessa De Coste dell'INMRI, Mario Ciocca e Alfredo Mirandola del CNAO di Pavia, Eduardo Bono e Marco Italiani dell'Azienda Ospedaliera S. Maria di Terni, Rao F. Khan e José E. Villarreal-Barajas, del Tom Baker Cancer Center, Calgary (Canada) per le stimolanti discussioni, e Stefano Libera dell'ENEA per il supporto tecnico.

BIBLIOGRAFIA

1. G. Tosi (2017), “La radioterapia oncologica, Fisica e tecnologia alleate contro il cancro”, *Il Nuovo Saggiatore*, 33, 38-52
2. C. P. Karger, O. Jakel, H. Palmans and T. Kanai (2010), “Dosimetry for ion beam radiotherapy”, *Phys. Med. Biol.*, 55, R193-R234
3. R. M. Montereali, F. Bonfigli, E. Nichelatti, M. Piccinini, M. A. Vincenti (2015), “Fotoluminescenza e fotonica: dalle sorgenti di luce miniaturizzate ai rivelatori di radiazione”, rivista ENEA *Energia, Ambiente e Innovazione*, 6, 51-59
4. J. E. Villarreal-Barajas, M. Piccinini, M. A. Vincenti, F. Bonfigli, R. Khan, R. M. Montereali (2015), “Visible photoluminescence of colour centres in LiF crystals for absorbed dose evaluation in clinical dosimetry”, *IOP Conf. Series: Materials Science and Engineering*, 80, 012020 1-5
5. M. Piccinini, E. Nichelatti, A. Ampollini, L. Picardi, C. Ronsivalle, F. Bonfigli, S. Libera, M. A. Vincenti and R. M. Montereali (2017), “Proton beam dose-mapping via color centers in LiF thin film detectors by fluorescence microscopy”, *Europhys. Lett.*, 117, 37004 1-5
6. L. Picardi et al. (2017), “Tecnologie e ricadute cliniche di TOP IMPLART, prototipo di impianto per protonterapia”, *in questo numero*