

INDICAZIONI OPERATIVE UTILI ALLA PROGETTAZIONE DI AMBIENTI DEDICATI ALLA MANIPOLAZIONE DI SORGENTI NON SIGILLATE E ALLA PRODUZIONE DI RADIOFARMACI

INAIL

MEDICINA NUCLEARE, PET,
CICLOTRONE

2019



Autori

D'Avanzo Maria Antonietta¹, Contessa Gianmarco², Cocomello Giulio³, Mattozzi Massimo¹, Pacilio Massimiliano⁴, Sandri Sandro², Campanella Francesco¹

¹ Inail - Dipartimento di medicina, epidemiologia, igiene del lavoro e ambientale

² Enea - Agenzia nazionale per le nuove tecnologie, l'energia e lo sviluppo economico sostenibile

³ Fisico medico esperto qualificato libero professionista

⁴ Azienda ospedaliera universitaria Umberto I fisico medico

Editing

Tiziana Ursicino, Emanuela Giuli

Copertina di:

Alessandro di Pietro

per informazioni

Inail - Dipartimento di medicina, epidemiologia, igiene del lavoro e ambientale

Via Fontana Candida,1 - 00078 Monte Porzio Catone (RM)

dmil@inail.it; m.davanzo@inail.it.

[**www.inail.it**](http://www.inail.it)

PREMESSA

Con il presente lavoro, l'Inail - organo tecnico consultivo del Ministero della Salute anche per la concessione delle autorizzazioni connesse ai nulla osta di categoria A in ambito nucleare - intende proporre indicazioni operative utili ad approcciare nel modo migliore la problematica relativa alla progettazione di un servizio di medicina nucleare 'complesso'. Nel fare ciò, ha inteso stabilire una collaborazione con l'Enea, al fine di condividere il frutto delle reciproche competenze e delle specifiche esperienze acquisite, e di strutturare un gruppo di lavoro che potesse mettere a disposizione dell'utenza le più idonee sensibilità professionali.

Il lavoro che ne è scaturito non intende porsi come uno 'standard' elettivo di riferimento, ma piuttosto come semplice modello di confronto per condurre il lettore a riflettere su determinate questioni invitandolo a una più ampia e sistematica valutazione. Ovviamente, il prodromo a questo tentativo è stato la presa d'atto del quadro normativo vigente, e quindi il documento necessiterà di una pronta rivalutazione allorquando anche nel nostro Paese risulterà recepita la direttiva Euratom 2013/59. L'emanazione dell'atto di recepimento comporterà infatti l'esigenza di allineare la trattazione alle nuove disposizioni, e l'occasione sarà anche utile per integrare il testo con indicazioni più propriamente dedicate agli aspetti di radioprotezione del lavoratore, che in questa fase - stante il momento di transizione normativo - sono stati volontariamente tralasciati.

INDICE

1.	Introduzione	6
2.	Indicazioni per la progettazione di un sito di Medicina Nucleare	7
3.	Indicazioni per la realizzazione di un servizio di diagnostica PET	11
3.1	Locali da prevedere all'interno di un reparto di diagnostica PET	11
4.	Indicazioni per la realizzazione di una struttura per la produzione di radiofarmaci con ciclotrone	13
4.1	Locali da prevedere all'interno di una struttura per la produzione di radiofarmaci	14
5.	Indicazioni per la realizzazione di un servizio di diagnostica medico-nucleare convenzionale	16
5.1	Radiofarmaci da somministrare	18
5.1.1	^{99m}Tc	18
5.1.2	Altri radiofarmaci	18
5.2	Locali da prevedere all'interno di un servizio di diagnostica medico-nucleare convenzionale	18
6.	Indicazioni per la realizzazione di un reparto di terapia medico-nucleare (o radiometabolica)	20
6.1	Locali da prevedere all'interno di un reparto di terapia medico-nucleare	23
7.	Conclusioni	24
	ALLEGATI TECNICI	25
	ALLEGATO A	25
	PERCORSI E LOCALI AFFERENTI AI REPARTI E SERVIZI DI MEDICINA NUCLEARE	
A.1	Accessi e percorsi	25
A.1.1	Problematiche specifiche inerenti accessi e percorsi in PET	26
A.1.2	Problematiche specifiche inerenti accessi e percorsi in presenza di un ciclotrone	26
A.1.3	Problematiche specifiche inerenti accessi e percorsi in diagnostica medico-nucleare convenzionale	27
A.1.3.1	Generatori $^{99}\text{Mo} - ^{99m}\text{Tc}$	27
A.1.3.2	Altri radiofarmaci	27
A.1.4	Problematiche specifiche inerenti accessi e percorsi nei reparti di terapia	27

A.2	Locali	28
A.2.1	Locale/zona filtro	28
A.2.2	Camera calda	28
A.2.3	Laboratorio di radiofarmacia	28
	A.2.3.1 Aspetti normativi e legislativi dei radiofarmaci	29
	A.2.3.2 Progettazione di una radiofarmacia	29
A.2.4	Sala per somministrazione radiofarmaci	32
A.2.5	Locali di attesa calda	32
A.2.6	Servizi igienici caldi	32
A.2.7	Sala esami	33
A.2.8	Ciclotrone	33
A.2.9	Locali di degenza per terapia medico-nucleare	33
A.2.10	Deposito temporaneo per lo stoccaggio dei rifiuti radioattivi	34
A.2.11	Locale/area deposito attrezzature per la pulizia del reparto	34
	ALLEGATO B	36
	CARATTERISTICHE E REQUISITI DEI LOCALI E DEGLI IMPIANTI	
B.1	Pareti e superfici	36
B.1.1	Pareti, superfici e altre infrastrutture nel locale ciclotrone	36
B.2	Ventilazione	37
B.2.1	Ventilazione nel laboratorio di radiofarmacia	38
B.2.2	Ventilazione nel locale ciclotrone	39
B.2.3	Ventilazione nei locali di terapia	40
B.3	Sistemi di sicurezza e controllo	40
B.3.1	Sistemi di sicurezza e controllo nel locale ciclotrone	40
B.3.2	Sistemi di sicurezza e controllo nella radiofarmacia	42

B.3.3	Sistemi di sicurezza e controllo nella diagnostica medico-nucleare convenzionale	42
	ALLEGATO C	44
	SCHERMATURE	
C.1	Esposizione esterna e attenuazione	45
C.1.1	Emettitori gamma	45
C.1.2	Emettitori β^+	46
C.1.3	Emettitori β^-	46
C.1.4	Emettitori alfa	47
C.2	Materiali schermanti	47
C.3	Spessori decivalenti ed emivalenti	48
C.4	Progettazione schermature per MNC e PET (radionuclidi gamma e β^+ emettitori)	48
C.5	Progettazione schermature per terapia con radionuclidi β^- emettitori	49
C.6	Progettazione schermature per ciclotroni	49
C.7	Schermature mobili	50
	BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO	52

INTRODUZIONE

L'utilizzo di radionuclidi in ambito sanitario trova oggi una sempre più ampia diffusione nelle applicazioni di medicina nucleare (MN), ovvero nelle attività riguardanti la produzione e l'utilizzo di sorgenti sigillate e/o non sigillate a scopo medico, sia diagnostico che terapeutico.

Le applicazioni diagnostiche, caratterizzate dalla somministrazione al paziente di radiofarmaci e dal successivo rilevamento esterno delle radiazioni emesse, rappresentano una metodica d'elezione per le informazioni cliniche specifiche che sono in grado di fornire.

Parimenti anche la terapia con radioisotopi, che sfrutta le caratteristiche metaboliche di radiofarmaci preparati ad hoc per somministrare un'opportuna dose di radiazioni, sta avendo un grande sviluppo grazie alla specificità della captazione del radiofarmaco nel bersaglio da irradiare.

Le principali attività con radionuclidi in MN sono dunque:

1. diagnostica PET;
2. produzione di emettitori di positroni mediante ciclotrone in situ e sintesi dei radiofarmaci nel laboratorio di radiofarmacia per l'uso clinico in diagnostica PET;
3. diagnostica medico-nucleare convenzionale;
4. terapia radiometabolica mediante somministrazioni di isotopi radioattivi su pazienti in regime ambulatoriale e su pazienti ricoverati.

Le principali attività svolte all'esterno del reparto di MN ma che comportano l'utilizzo di sorgenti radioattive non sigillate sono:

1. chirurgia radioguidata;
2. radioembolizzazione con microsfere radioattive ^{90}Y o ^{166}Ho ;
3. utilizzo di irradiatore ematico contenente sorgenti radioattive.

La scelta dei radioisotopi da impiegare segue criteri differenti a seconda che nel reparto/servizio si svolgano attività di diagnostica o di terapia e, inoltre, in base alle attività cliniche e alle dotazioni tecnologiche.

Oltre a queste metodiche di utilizzo in vivo esistono anche applicazioni in vitro di isotopi radioattivi nelle analisi in laboratorio RIA, dove è utilizzata la tecnica del dosaggio radioimmunologico per gli esami di campioni biologici con l'impiego di traccianti radioattivi.

Le attività svolte all'esterno del reparto/servizio di MN e nei laboratori RIA non sono oggetto del presente documento.

L'utilizzo, lo stoccaggio e lo smaltimento di sostanze radioattive non sigillate può esporre i lavoratori ad un rischio sia di irradiazione esterna che di contaminazione interna, nel caso in cui, ad esempio, anche nelle normali condizioni operative, si verifichi una contaminazione delle superfici di lavoro, della strumentazione e/o dei lavoratori stessi.

Risulta quindi evidente la necessità che la progettazione del reparto/servizio di MN preveda caratteristiche e dotazioni tali da limitare i rischi da irraggiamento e prevenire la contaminazione dei lavoratori, dell'ambiente di lavoro e delle apparecchiature e la dispersione di sostanze radioattive all'esterno del reparto, garantendo così anche la protezione della popolazione.

A questo scopo in un laboratorio di MN si dovrà provvedere a una serie di adempimenti, tra cui:

- una corretta distribuzione e predisposizione dei locali;
- una adeguata scelta delle superfici di rivestimento;
- un opportuno sistema di ventilazione;
- la predisposizione di attrezzature speciali, tra cui cappe ventilate, scatole a guanti (*glove box*), schermature e rivelatori di radioattività;
- adeguate soluzioni al problema della gestione e dello stoccaggio dei rifiuti solidi, liquidi e gassosi;
- procedure di lavoro finalizzate alla gestione in sicurezza delle attività che comportano un rischio radiologico.

INDICAZIONI PER LA PROGETTAZIONE DI UN SITO DI MEDICINA NUCLEARE

In fase di progettazione di un reparto/servizio di MN le misure di radioprotezione da adottare dipendono in maniera sostanziale dai radioisotopi manipolati, dall'attività detenuta e impiegata e dalle modalità d'utilizzo. La pubblicazione 57 dell'Icrp classifica il grado di rischio in base all'attività pesata, definita come la massima attività che può essere istantaneamente presente in un'area di lavoro (A_{max}) pesata per due fattori f_1 e f_2 che dipendono rispettivamente dall'isotopo impiegato (Tabella 1) e dal tipo di operazione che si intende svolgere (Tabella 2):

$$\text{Attività pesata} = A_{max} * f_1 * f_2$$

Tabella 1		Fattori di peso in funzione del tipo di radionuclidi
Classe	Radionuclide	Fattore f_1
A	^{75}Se , ^{89}Sr , ^{125}I , ^{131}I	100
B	^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F , ^{51}Cr , ^{67}Ga , ^{99m}Tc , ^{111}In , ^{113m}In , ^{123}I , ^{201}Tl	1
C	^3H , ^{14}C , ^{81m}Kr , ^{127}Xe , ^{133}Xe	0,01

Come è d'uso, gli isotopi impiegati in terapia radiometabolica non riportati nella tabella 1 (^{169}Er , ^{32}P , ^{186}Re , ^{90}Y , ^{211}At , ^{223}Ra , ecc.) sono considerati appartenenti alla classe più pericolosa, nello specifico alla classe A, a meno che evidenze scientifiche più aggiornate o valutazioni radioprotezionistiche specifiche non permettano di collocarle in classi diverse.

Il fattore di rischio può dipendere anche dalla molecola: per la timidina triziata, ad esempio, si usa un fattore 100, anche se il trizio non ha un fattore elevato.

Tabella 2		Fattori di peso in funzione del tipo di operazione
Tipo di area di lavoro od operazione	Fattore f_2	
Deposito	0,01	
Manipolazione rifiuti. Sale di diagnostica in cui non viene effettuata alcuna somministrazione del tracciante. Sale di attesa. Reparti di degenza.	0,1	
Dispensario. Somministrazione. Sale di diagnostica in cui viene effettuata la somministrazione del tracciante. Reparti di degenza (pazienti sottoposti a trattamenti terapeutici). Preparazioni radionuclidiche semplici.	1	
Preparazioni radionuclidiche complesse.	10	

In base alle metodiche normalmente utilizzate, al tipo e alla quantità dell'isotopo impiegato, i servizi ed i reparti in cui sono svolte attività mediche con impiego di sostanze radioattive non sigillate in vivo rientrano in una delle tre categorie riportate in Tabella 3.

Tabella 3		Classificazione del rischio		
Categoria di rischio	Basso	Medio	Alto	
Attività pesata	< 50 MBq	50 MBq - 50 GBq	> 50 GBq	

In funzione della categoria di rischio sono raccomandati precisi adempimenti tecnici di progetto riportati in Tabella 4.

Tabella 4								Adempimenti tecnici in funzione del rischio							
Categoria di rischio	Pavimento	Superficie	Cappa	Ventilazione locali	Strutture idrauliche	Pronto soccorso	Barriere								
Basso	Decontaminabile	Decontaminabile	No	Normale	Standard	Strutture di lavaggio	Assenti								
Medio	Impermeabile, facilmente decontaminabile, senza soluzioni di continuità	Decontaminabile	Si	Buona	Standard	Strutture di lavaggio e di decontaminazione	Assenti								
Alto	Foglio unico continuo saldato ai muri	Decontaminabile	Si	Ottima, possibile ventilazione forzata	Possibili strutture idrauliche speciali	Strutture di lavaggio e di decontaminazione	Possibile presenza								

Lo studio della disposizione dei locali è fondamentale al fine di confinare opportunamente i luoghi di lavoro all'interno dei quali sono manipolate sostanze radioattive e prevenire la dispersione indebita delle contaminazioni e il rischio di contaminazione interna.

In un servizio di MN devono essere gestiti diversi flussi di materiale radioattivo sia in ingresso che in uscita dal reparto.

In ingresso:

- radiofarmaci provenienti dall'esterno del reparto, generalmente trasportati mediante carrelli all'interno di idonei contenitori schermati, eventualmente consegnati attraverso un passapreparati o un montacarichi;
- rifiuti provenienti da altri reparti di solito trasportati in contenitori per rifiuti ospedalieri, smaltibili solo dopo opportuni decadimenti.

In uscita:

- trasporto di radiofarmaci per l'uso in altri reparti o in altre strutture;
- trasporto di rifiuti radioattivi per lo smaltimento.

Nella progettazione del reparto bisognerà tenere conto della necessità di gestire separatamente dai pazienti questi flussi di materiale radioattivo, evitando sovrapposizioni non appropriate.

È auspicabile prevedere un ingresso/uscita dedicato, posto in prossimità del locale dove avviene la preparazione dei radiofarmaci (radiofarmacia), con campanello di chiamata, che consenta al personale del reparto di accettare in entrata e in uscita (verificando bolla, ordine, ecc. e integrità del collo) e immagazzinare con percorso minimo il materiale radioattivo.

È preferibile prevedere la movimentazione dei materiali radioattivi, compresi i rifiuti, secondo percorsi e orari identificati in collaborazione con l'esperto qualificato, in modo da garantire la minima esposizione possibile del personale e della popolazione (percorsi brevi in zone e orari a bassa frequentazione).

Per la corretta gestione dell'attività all'interno di un reparto/servizio di MN sarà, quindi, necessario identificare zone a diversa classificazione: **zona fredda**, **zona calda** e **zona filtro**.

La **zona fredda**, non suscettibile di contaminazione, è rappresentata dall'insieme delle aree, presenti all'esterno del reparto, nelle quali è svolto il lavoro amministrativo e sostano i pazienti in attesa di essere chiamati per la somministrazione del radiofarmaco, detti pazienti freddi.

In tale zona sono generalmente previsti almeno:

- uffici amministrativi, per l'avvio dei pazienti al percorso diagnostico/terapeutico (accettazione), per il successivo congedo al termine del percorso medesimo (consegna referti) e per ulteriori eventuali necessità;
- attesa fredda;
- studio medico, per l'effettuazione della visita pre-esame.

I locali presenti nella zona fredda possono essere condivisi anche con altri reparti della struttura.

La sala di attesa fredda dovrebbe essere, infine, situata vicino all'accettazione. In prossimità di questa sala deve essere previsto almeno un servizio igienico freddo, dotato di sanitari dedicati a pazienti disabili (d.m. 236/1989, d.p.r. 503/1996).

La **zona calda** comprende i locali nei quali è presente il rischio di contaminazione, ovvero quelle aree all'interno delle quali sono svolte attività comportanti l'impiego di sostanze radioattive:

- locale per la preparazione e conservazione dei radiofarmaci da somministrare;
- locale per il controllo di qualità dei radiofarmaci;
- locale per la somministrazione del radiofarmaco al paziente;
- almeno una sala d'attesa calda, dove sostano i pazienti a cui è stato somministrato il radiofarmaco - sarebbe auspicabile prevederne due, per pazienti interni ed esterni;
- una sala d'attesa calda per pazienti barellati o, nel caso, un'area delimitata da barriere fisse o mobili all'interno della sala d'attesa calda per pazienti deambulanti;
- sale diagnostiche, che richiedono un locale/area comandi;
- servizi igienici caldi appositamente adibiti per i pazienti trattati con radiofarmaci, di cui almeno uno dotato di sanitari dedicati per pazienti disabili;
- deposito temporaneo per lo stoccaggio dei rifiuti radioattivi solidi e liquidi;
- area deposito delle attrezzature per la pulizia o di altri utensili che non devono essere impiegati al di fuori della zona calda.

La **zona filtro** deve essere prevista prima dell'accesso alle zone a rischio di contaminazione. Tale zona deve essere dotata di monitor per radiazioni, lavello e doccia per una immediata decontaminazione in uscita dalle aree con rischio di contaminazione radioattiva. Sia i lavabi che la doccia devono essere dotati di azionamento a pedale/gomito/fotocellula. Il lavabo deve essere situato nelle immediate vicinanze dell'area di lavoro e auspicabilmente dotato di lavaggio oculare di emergenza.

Nel caso in cui tale zona coincida con gli spogliatoi del personale deve essere sufficientemente spaziosa da garantire la presenza di uno spogliatoio sia caldo che freddo, contenenti armadietti. All'interno dello spogliatoio freddo dovrebbero essere presenti armadietti distinti per abiti da lavoro e abiti personali, mentre nello spogliatoio caldo dovrebbe essere previsto un contenitore per abiti contaminati. Inoltre, in previsione di personale di ambo i sessi, sarebbe auspicabile avere zone filtro/spogliatoi separati (ai sensi del d.lgs 81/2008 all.4 p.to 1.12.2 'Spogliatoi e armadi per il vestiario') o, in alternativa, procedure e sistemi che garantiscano la privacy tra i lavoratori.

Le zone fredde, non suscettibili di contaminazioni, devono quindi essere separate dalle zone calde, le quali devono trovarsi tutte all'interno di un'area perimetralmente confinata e ad accesso regolamentato.

Al fine di garantire la qualità dell'aria e il rispetto dei gradienti pressori richiesti (all. B) può essere preso in considerazione l'utilizzo di sistemi di interblocco che non consentano l'apertura della porta di comunicazione con una delle due aree collegate quando anche l'altra risulta aperta. Qualora tale sistema sia presente, i locali filtro dovrebbero essere dotati di un sistema a fungo per l'apertura in emergenza e dovrebbero essere codificate procedure di apertura manuale delle porte in caso di malfunzionamento del pulsante a fungo. Tali locali sono denominati Sas (*Security airlock systems*).

Dunque, per evitare che lavoratori o persone del pubblico possano entrare accidentalmente in contatto con sostanze radioattive è necessario predisporre i locali in modo tale che le zone fredde siano distinte e separate dalle zone calde, le quali devono essere delimitate da barriere fisiche fisse e adeguatamente segnalate, prevedendo aree di controllo della contaminazione all'interno delle apposite zone filtro.

Le modalità di accesso ai locali, la loro destinazione d'uso e i percorsi riservati ai lavoratori e ai pazienti devono, inoltre, rispettare alcune caratteristiche necessarie al confinamento del rischio di contaminazione. Nella progettazione di un reparto di MN è, quindi, necessario tenere presente tre requisiti fondamentali:

- requisiti strutturali: progettazione delle schermature e predisposizione dei locali afferenti alle attività del reparto;
- requisiti organizzativi: pianificazione delle attività e del personale, codifica delle procedure organizzative;
- requisiti tecnologici: requisiti specifici di impianti e finiture.

A questo scopo si è fatto riferimento a vari documenti prodotti da enti autorevoli, istituzioni e associazioni scientifiche nazionali e internazionali, quali la pubblicazione 57 dell'Icrp, la norma UNI 10491, il Technical Reports Series No. 471 dell'iaea, le norme di buona preparazione dei radiofarmaci in medicina nucleare (NBP-MN) (approvate in Italia dal d.m. salute 30/03/2005, presenti nella XII Farmacopea ufficiale italiana approvata dal d.m. 03/12/2008, ed entrate in vigore nel 2011) e le Good Manufacturing Practices (GMP) della commissione europea e della World health organization (Who).

Infine, nella progettazione dei locali e della relativa dotazione impiantistica è utile ottimizzare le scelte dal punto di vista della gestione e della manutenzione, secondo i seguenti criteri:

- percorsi di tubazioni e canali in zone facilmente accessibili (soffitti dei corridoi o cavedi);
- sistemi di occultamento facilmente removibili;
- previsione di strutture per l'accessibilità a singole parti di macchine complesse e di grandi dimensioni, quali passerelle o sistemi illuminati;
- previsione di zone di rispetto intorno a determinate apparecchiature per le operazioni di manutenzione.

Per quanto riguarda la ventilazione, l'aria immessa all'interno dei reparti/servizi di MN deve essere condizionata tramite un impianto che permetta di ottenere un numero di ricambi aria in funzione dell'attività svolta e tale da garantire adeguate condizioni microclimatiche di temperatura e umidità relativa. L'impianto di ventilazione del reparto/servizio di MN deve essere dunque separato dagli altri analoghi impianti dell'ospedale. Nelle zone calde devono, inoltre, essere installati sistemi di aspirazione e filtrazione dell'aria, con una logica di pressione differenziata fra i locali in funzione della classificazione e del livello di rischio. Questi aspetti saranno approfonditi negli allegati dedicati agli argomenti specifici.

INDICAZIONI PER LA REALIZZAZIONE DI UN SERVIZIO DI DIAGNOSTICA PET

La Positron emission tomography (PET), ossia Tomografia ad emissione di positroni, è una tecnica diagnostica che utilizza radioisotopi emettitori di positroni per la produzione di immagini e rappresenta una delle pratiche più importanti di MN, come si evince sia dal numero sempre crescente di installazioni sul territorio nazionale, sia dall'aumento costante della richiesta di produzione dei radiofarmaci di supporto.

I reparti/servizi di diagnostica PET necessitano infatti di essere collegati ad un 'produttore', anche *in situ*, capace di fornire in tempo reale i radiofarmaci da utilizzare, prima che avvenga il decadimento dei radioisotopi in gioco: i radiofarmaci sono quindi prodotti in funzione del carico di lavoro giornaliero della diagnostica PET da asservire e consegnati in tempi estremamente rapidi presso i siti di utilizzo. I radioisotopi utilizzati sono elementi abbondanti in natura, che possono marcare composti organici i quali, mantenendo invariate le loro caratteristiche chimiche, non subiscono modifiche delle loro proprietà biologiche né, quindi, del loro comportamento metabolico.

Tra i radiofarmaci impiegati nella PET il più comune è il Fluoro-desossi-glucosio marcato con ^{18}F (^{18}FDG) che ha un tempo di dimezzamento fisico di 110 minuti; altri esempi possono essere ^{68}Ga (emivita di circa 68 minuti), l'ammoniaca marcata con ^{13}N (emivita di 10 minuti) e l'acqua marcata con ^{15}O (emivita di 2 minuti).

Il tempo di dimezzamento relativamente breve degli isotopi coinvolti implica, di fatto, una concertazione programmata tra installazioni di produzione e utenze diagnostiche che preveda:

- un sistema di produzione rapido ed efficiente - sistemi automatizzati, adeguati programmi di controllo di qualità, efficienza organizzativa in tutte le fasi di produzione;
- tempistiche di consegna brevi - vettori dedicati, logistiche di percorso chiaramente individuate e, se del caso, staffette tra vettori diversi pianificate per avvenire con il necessario sincronismo;
- utilizzo immediato del radiofarmaco - efficace organizzazione dello staff sanitario operante nella struttura diagnostica, puntuale programmazione dell'attività operativa sui pazienti.

Nel caso in cui il ciclotrone sia presente *in situ*, l'unità produttiva del radiofarmaco per PET è schematicamente composta da:

- un bunker, dove viene installato il ciclotrone ('produttore' di radioisotopi);
- un laboratorio di radiofarmacia o una camera calda (in funzione della complessità delle operazioni da compiere), dove vengono marcati i farmaci mediante gli isotopi;
- un'area di controllo qualità, dove si analizzano i preparati per verificare il livello qualitativo, ovvero la compatibilità con l'utilizzo.

I moduli di sintesi dei radiofarmaci dovrebbero essere collegati direttamente con il ciclotrone tramite linee di trasferimento sotterranee e schermate, attraverso cui arriva il radionuclide prodotto. Il trasferimento avviene per mezzo di gas inerti nel caso di target liquidi e gassosi, oppure per mezzo di sistemi pneumatici nel caso di target solidi.

Nel caso in cui, invece, il ciclotrone non sia presente all'interno del sito, i radiofarmaci, provenienti dall'esterno, arrivano nelle diagnostiche PET già preparati. All'interno del sito deve, quindi, essere valutata la necessità di prevedere un laboratorio di radiofarmacia dove possano essere svolte tutte le operazioni relative alla preparazione del prodotto finito.

La scelta di installare un ciclotrone congiuntamente all'unità diagnostica utilizzando radiofarmaci permette alla struttura sanitaria coinvolta una maggiore autonomia e una più ampia capacità operativa, pur comportando costi iniziali di realizzazione più elevati.

3.1 LOCALI DA PREVEDERE ALL'INTERNO DI UN REPARTO DI DIAGNOSTICA PET

I locali da prevedere all'interno di un reparto di diagnostica PET sono almeno i seguenti:

- sala per la somministrazione del radiofarmaco;

- sala di attesa calda;
- sala esami, con annesso spogliatoio o area adibita a tale scopo;
- locale controllo o area schermata ricavata all'interno della sala esami (valutazioni dell'esperto qualificato), da asservire alla/e sala/e, con ampia visiva;
- servizi igienici caldi, con accesso possibilmente dal locale attesa calda;
- locale deposito temporaneo rifiuti radioattivi solidi;
- locale deposito rifiuti radioattivi liquidi, in cui è alloggiato il sistema di stoccaggio e decadimento dei rifiuti liquidi radioattivi e relativo sistema di misura;
- locale/area deposito attrezzatura per la pulizia del reparto e materiali per interventi di decontaminazione;
- locale spogliatoio personale.

Ove ritenuto necessario:

- laboratorio di radiofarmacia o camera calda, con accesso tramite locale filtro;
- locale/area attrezzata per l'effettuazione dei controlli di qualità sui radiofarmaci;
- sala di stoccaggio.

Considerata la breve emivita dei radiofarmaci utilizzati, la sala somministrazione e quella di attesa calda possono coincidere. In un numero limitato di casi, come ad esempio le indagini di tipo dinamico o l'utilizzo di radiofarmaci da somministrare per infusione continua, la somministrazione può avvenire direttamente in sala esami.

INDICAZIONI PER LA REALIZZAZIONE DI UNA STRUTTURA PER LA PRODUZIONE DI RADIOFARMACI CON CICLOTRONE

I radioisotopi impiegati in indagini PET sono principalmente prodotti in maniera artificiale attraverso l'utilizzo di ciclotroni e possiedono almeno le seguenti caratteristiche:

- tempo di emivita adeguato per il tipo di indagine;
- produzione in quantità tali da coprire il fabbisogno.

I brevi tempi di dimezzamento fisico dei radionuclidi comportano la necessità di programmare le attività di produzione e trasporto del radiofarmaco dal produttore al reparto, al fine di garantire:

- un sistema di produzione rapido: identificazione di un'efficiente organizzazione di produzione;
- tempistiche di consegna ridotte: individuazione preventiva dei percorsi per il trasporto;
- impiego immediato del radiofarmaco: efficiente programmazione dell'attività sanitaria e formazione adeguata del personale tecnico.

È per questo motivo che molto spesso il radiofarmaco viene prodotto localmente in *facility* dedicate.

All'interno dei ciclotroni particelle come protoni e deutoni vengono accelerati e fatti collidere su un materiale adatto a produrre, tramite le reazioni (p, α) , (p, n) o (d, n) , radioisotopi che emettono positroni. Nei sistemi moderni gli ioni positivi sono caricati negativamente tramite un catodo freddo, accelerati sotto forma di idrogeno e deuterio negativi e, infine, raggiunta l'energia necessaria, inviati su fogli di carbonio, dove sono riportati nella condizione iniziale di cariche positive per effetto dello stripping (ossia tramite cessione di cariche negative sul carbonio).

La trasformazione degli ioni positivi in ioni negativi e viceversa presenta due sostanziali vantaggi: minore livello di attivazione delle strutture che costituiscono il ciclotrone ed elevata efficienza di estrazione (perdite ridotte, inferiori allo 0,01%).

Gli ioni positivi sono successivamente estratti dal fascio e inviati su un target di materiale opportuno a seconda dell'isotopo che si intende produrre.

Il ciclotrone è composto dai seguenti sottosistemi:

- magnete;
- sorgente di ioni;
- sistema a radiofrequenza;
- sistema per il vuoto;
- sistema di estrazione;
- bersagli (target);
- sistema di controllo;
- sistema di acqua di refrigerazione;
- sistema di alimentazione.

In linea generale la radiazione più pericolosa prodotta nell'impiego di un ciclotrone è rappresentata dai neutroni, la cui produzione deve essere valutata ai fini dell'ottenimento dell'autorizzazione all'esercizio. La loro natura di particelle prive di carica elettrica, infatti, li rende molto penetranti al punto da poter attraversare anche pareti relativamente spesse, raggiungendo anche i locali circostanti al bunker. Inoltre, a seguito dell'interazione con la materia, possono rilasciare elevate quantità di energia, con conseguente dose assorbita potenzialmente elevata.

Alcuni ciclotroni in commercio sono dotati di autoschermo, ovvero hanno una struttura schermante integrata che circonda la macchina vera e propria, in genere facilmente apribile al fine di consentire gli interventi di manipolazione e manutenzione necessari. La presenza di autoschermi all'interno del ciclotrone permette la collocazione degli impianti in locali con pareti dotate di schermaggio limitato.

Un'altra problematica di cui tener conto nella valutazione degli aspetti radioprotezionistici è l'attivazione dei componenti interni e circostanti il ciclotrone, generata sia dal fascio primario (protoni o deutoni) sia dai neutroni secondari (qualora le reazioni di produzione ne prevedano l'emissione).

I protoni accelerati possono produrre attivazione di un gran numero di componenti della macchina; le reazioni di attivazione più importanti si verificano su:

- collimatori (generalmente in tantalio);
- zone periferiche dei magneti a 'D' (in rame);
- fogli di Havar (cobalto, ferro, cromo, ecc.);
- target liquidi (con corpo in niobio, argento o titanio).

Bisogna considerare che l'interazione con il target rappresenta la componente di maggior rilievo (con possibilità di produzione di fotoni con energia anche di diversi MeV), mentre l'interazione con componenti differenti dal target interessa solo una piccola percentuale del fascio pari a circa lo 0,1% e avviene generalmente su materiali a bassa attivazione.

L'acqua di raffreddamento del ciclotrone e l'aria presente nel locale che lo ospita, invece, non sono mai a contatto con il fascio primario di protoni, il quale arriva direttamente sul bersaglio e viene completamente arrestato. L'acqua e l'aria possono essere interessate dall'interazione con i neutroni secondari che non comportano però particolari problemi di attivazione, sia per la bassa sezione d'urto delle relative reazioni, sia perché l'acqua di raffreddamento circola generalmente in un circuito chiuso.

Le strutture solide del ciclotrone, incluso l'eventuale sistema di autoschermo, sono soggette a bassi livelli di attivazione neutronica così come il calcestruzzo delle pareti auto schermanti, sufficientemente distanti dal target.

I componenti che sono interessati dai fenomeni di attivazione neutronica sono invece:

- magneti (attivazione dell'acciaio);
- camera a vuoto (attivazione del rame);
- target (attivazione di alluminio e argento).

Il problema riguarda principalmente l'argento contenuto nel target, il quale deve essere quindi sottoposto a manutenzione e sostituzione periodica.

Nella valutazione delle problematiche radioprotezionistiche è, quindi, necessario tener presente anche questi aspetti al fine di poter effettuare le giuste considerazioni.

4.1 LOCALI DA PREVEDERE ALL'INTERNO DI UNA STRUTTURA PER LA PRODUZIONE DI RADIOFARMACI

La struttura che ospita il ciclotrone deve garantire, oltre agli eventuali locali del reparto di MN già descritti al paragrafo 3.1, la seguente dotazione minima di ambienti:

- il locale ciclotrone, dove è situata l'apparecchiatura per la produzione dei radioisotopi;
- uno o più locali tecnici dedicati all'elettronica dell'apparecchiatura e agli impianti di refrigerazione e scambio di calore;
- il laboratorio di radiofarmacia, ove avviene la sintesi dei radiofarmaci, generalmente attrezzato con moduli automatizzati per il processamento del farmaco all'interno di celle schermate collegate direttamente con il ciclotrone;
- il locale/area controllo qualità, ove il radiofarmaco appena prodotto è analizzato al fine di verificarne la rispondenza ai requisiti di concentrazione richiesti in fase di sintesi;
- una zona filtro prima dell'accesso alla zona a rischio di contaminazione;
- un locale imballaggio in cui transitano tutti i prodotti finiti che devono essere preparati per la spedizione. All'interno dovrebbero essere previsto un punto di caratterizzazione radiologica del collo;
- un locale di stoccaggio dove i prodotti, posti all'interno di contenitori schermati, possono - se del caso - essere immagazzinati per il successivo utilizzo all'interno del presidio di appartenenza o per la commercializzazione;
- un locale di spedizione colli con accesso regolamentato per i trasportatori esterni;

- locali schermati per lo stoccaggio dei rifiuti solidi;
- servizi igienici dedicati;
- ove necessario, locale deposito rifiuti radioattivi liquidi, in cui è alloggiato il sistema di stoccaggio e decadimento dei rifiuti liquidi radioattivi e relativo sistema di misura.

Il locale ciclotrone, il laboratorio di radiofarmacia, l'eventuale locale controllo qualità, il locale di stoccaggio e la zona filtro sono solitamente classificati come zone controllate e il personale addetto (radiofarmacisti, tecnici e altri operatori) è generalmente classificato esposto categoria A.

Nel locale ciclotrone deve essere prevista la dosimetria ambientale (a discrezione dell'esperto qualificato) e sistemi di sicurezza minimi costituiti da contatti di porta chiusa, controllo TV, pulsanti consequenziali, controllo interfono, pulsanti di emergenza, segnaletica luminosa e acustica.

INDICAZIONI PER LA REALIZZAZIONE DI UN SERVIZIO DI DIAGNOSTICA MEDICO-NUCLEARE CONVENZIONALE

La scelta dei radionuclidi utilizzati nelle pratiche di diagnostica medico nucleare-convenzionale (MNC) e dei composti chimici che pilotano il tracciante radioattivo nei tessuti dell'organo che si intende studiare è dettata da valutazioni di ordine radiobiologico, tecnico e biochimico, nel rispetto del principio di ottimizzazione (teso ad ottenere il massimo rapporto fra la capacità dell'indagine a risolvere il quesito diagnostico ed il detrimento sanitario cui si sottopone il paziente a causa della lesività delle radiazioni ionizzanti).

Dal punto di vista radiobiologico, per evitare contributi di esposizione dovuti ad emissione di elettroni (non necessari per l'*imaging*), si scelgono, per le procedure diagnostiche, radionuclidi con spettro di emissione possibilmente solo elettromagnetico (γ o x) e con valori di IC (% di conversione interna) molto bassi (idealmente pari a zero). In accordo con questo principio, devono essere considerati quali standard di riferimento i radionuclidi che decadono per 'transizione isomerica' o 'metastabili', in quanto emettono unicamente una riga gamma monoenergetica. La scelta del radionuclide deve inoltre tener conto del 'tempo di dimezzamento fisico' che, per quanto possa essere notevolmente modificato nel valore integrale di 'tempo di dimezzamento effettivo' dal valore del 'tempo di dimezzamento biologico', è anch'esso componente essenziale nel determinare il valore della dose erogata al paziente. Tendenzialmente, per scopi diagnostici, la scelta deve orientarsi sul tempo di dimezzamento fisico quanto più breve possibile, compatibilmente con i tempi di approvvigionamento e con la cinetica del processo metabolico-funzionale da misurare.

Dal punto di vista tecnico, lo spettro di emissione deve essere sufficientemente energetico (in genere non inferiore a 100 keV) da non subire importanti fenomeni di attenuazione da parte dei tessuti interposti fra organo-sorgente e rivelatore, ma senza superare valori tali (circa 200 - 300 keV) da ridurre eccessivamente la resa di rivelazione per i cristalli impiegati normalmente nelle camere a scintillazione.

Dall'esame della tabella che segue, nella quale sono riportati i radionuclidi più utilizzati in MNC con indicazione delle principali proprietà fisiche (tempo di dimezzamento e decadimenti principali), e dalla considerazione che le singolari proprietà chimiche di questi radionuclidi (in particolare il numero elevato di stati di ossidazione) gli permettono di legarsi ad una grande varietà di farmaci, si può comprendere il motivo per il quale il ^{99m}Tc sia il radionuclide più utilizzato nell'ambito della diagnostica medico nucleare; infatti, ad oggi, oltre il 90% degli esami MNC sono effettuati con questo radionuclide.

In generale, tutti i radionuclidi elencati sono caratterizzati da:

- tempi di dimezzamento inferiori ai 75 giorni, escludendo il ^{75}Se (utilizzato per la scintigrafia delle ghiandole surrenali, effettuabile però, anche con l'impiego dello ^{131}I) e il ^{57}Co (utilizzato nella valutazione dell'assorbimento della vitamina B12);
- emissioni gamma pure ad esclusione del ^{59}Fe (il cui impiego è limitato ad esami diagnostici molto specifici) e dello ^{131}I (radionuclide di elezione per la diagnosi delle patologie tiroidee, ma sostituibile, in molti casi, con lo ^{123}I o con il ^{99m}Tc);
- energie dei gamma emessi normalmente comprese fra i 100 keV ed i 300 keV.

Stante quanto premesso, l'analisi dei rischi legati all'esercizio della pratica MNC è sintetizzabile come segue:

- rischi da contaminazione delle superfici e delle persone, trattandosi di pratica in cui si impiegano sostanze radioattive non sigillate (trascurabili, normalmente, i rischi da contaminazione dell'aria);
- rischi da irraggiamento, dovuti alle emissioni gamma (come visto, di bassa e media energia) dei radionuclidi utilizzati. Da tener presente, oltre ai radiofarmaci, la presenza di sorgenti sigillate, normalmente di bassa attività, utilizzate per il controllo di buon funzionamento dei calibratori di dose e come 'marker anatomici', da posizionare sul paziente;
- rischi da irraggiamento e contaminazione da parte dei pazienti ai quali è stato somministrato il radiofarmaco e diventati, per questo, 'sorgenti ambulanti'.

Tabella 5		Nucleide.org The Radiochemical Manual: Physical Data – The Radiochemical Manual			
Radionuclide	T _{1/2}	Decadimenti principali (keV)			
		γ / X	β^-	e	
⁵¹ Cr	Cromo	27,7 g	5 (20%) 320 (10%)	4 (67%)	
⁵⁷ Co	Cobalto	271,8 g	14 (9%) 122 (86%) 137 (11%) altri (<1%)	6 (106%) 7 (70%) altri (11%)	
⁵⁹ Fe	Ferro	44,5 g	192 (3%) 1099 (56%) 1292 (44%) altri (1,4%)	131 (1%) 273 (46%) 466 (53%) 1560 (0,3%)	
⁶⁷ Ga	Gallio	3,26 g	93 (39%) 185 (21%) 300 (17%) altri (67,5%)	8 (62%) 84 (29%) 93 (6%) altri (2%)	
⁷⁵ Se	Selenio	119,8 g	121 (17%) 136 (58%) 265 (59%) 280 (25%) 401 (11%) altri (8%)	14 (6%) 85 (3%) 124 (2%) altri (3%)	
^{81m} Kr	Krypton	13,10 s	191 (66%)		
^{99m} Tc	Tecnezio	6,0 h	18 (6%) 21 (1%) 141 (89%) altri (1%)	120 (9%) 138 (1%) altri (1%)	
¹¹¹ In	Indio	2,83 g	23 (69%) 171 (90%) 245 (94%) altri (14,6%)	145 (9%) 219 (5%) altri (2%)	
¹²³ I	Iodio	13,2 h	27 (71%) 159 (83%) 529 (1%) altri (17%)	127 (14%) 154 (2%) 158 (<1%) altri 4%	
¹²⁵ I		60,1 g	27 (114%) 31 (26%) 36 (7%)	4 (79%) 23 (20%) 31 (11%) altri (4%)	
¹³¹ I		8,04 g	80 (2%) 284 (6%) 365 (82%) 637 (7%) altri (9%)	248 (2%) 334 (7%) 606 (90%)	
¹³³ Xe	Xenon	5,24 g	31 (38%) 35 (7%) 81 (38%) altri (1,9%)	26 (6%) 45 (52%) 75 (8%) altri (4%)	
²⁰¹ Tl	Tallio	3,04 g	71 (47%) 135 (3%) 167 (10%) altri (94,1%)	16 (10%) 84 (16%) 153 (3%) altri (28%)	

La limitazione di tali rischi si ottiene, come già evidenziato in altri paragrafi, con l'applicazione dei seguenti principi di base:

- disposizione dei locali necessari all'attività del reparto in modo che sia facilitata la corretta applicazione delle logiche di percorso previste per il trasferimento delle sorgenti madre e per lo spostamento dei pazienti e degli operatori;
- idonea finitura di tutte le superfici della zona calda, in modo che siano facilmente pulibili e decontaminabili (all. B);

- chiara suddivisione fra i locali freddi, cioè nei quali non è prevista la presenza o l'impiego di sorgenti radioattive, ed i locali caldi, per mezzo di un confinamento;
- presenza di idonee attrezzature per la manipolazione ed il contenimento dei radiofarmaci, delle sorgenti sigillate e dei rifiuti radioattivi;
- schermaggio delle sorgenti madre e delle dosi da somministrare (a seconda delle necessità, nelle siringhe schermate e/o nei contenitori di trasporto schermati);
- idonea schermatura dei locali in cui è prevista la presenza di sorgenti non schermate;
- individuazione preventiva delle possibili fonti di dosi potenziali.

5.1 RADIOFARMACI DA SOMMINISTRARE

5.1.1 ^{99m}Tc

Il ^{99m}Tc viene eluito ogni mattina dalla colonna di ⁹⁹Mo in flaconcino schermato; da questo eluato sono prelevate le quantità necessarie per la ricostituzione, all'interno di flaconi contenenti la preparazione chimica (non radioattiva) che deve essere legata al radionuclide, dei radiofarmaci necessari all'attività giornaliera programmata, sempre conservati in appositi contenitori schermati. Per le strutture in cui sono programmati diversi tipi di esame, che necessitano quindi di preparazioni radiofarmaceutiche diverse, sono disponibili in commercio contenitori schermati di colori differenti, in modo da limitare la possibilità di frazionare dosi paziente da sorgenti madre sbagliate.

Dall'eluato e dalle preparazioni vengono prelevate piccole aliquote per effettuare i controlli di qualità al fine di garantire la sterilità, l'apirogenicità, la purezza chimica e radiochimica del prodotto che verrà somministrato al paziente.

La dose paziente, prelevata all'interno di una cella schermata per mezzo di una siringa dal flacone contenente la preparazione, una volta verificata l'attività per mezzo del calibratore (normalmente accessibile dall'interno della stessa cella), viene schermata con idonei schermi per siringa, il cui spessore varia normalmente dai 2 mm di tungsteno, per preparati tecnezati, ai 5-6 mm per preparazioni contenenti radionuclidi caratterizzati da emissioni più energetiche. Per i calibratori gestiti da computer, e quindi opportunamente programmabili, esiste la possibilità di misurare l'attività della dose frazionata con la siringa già inserita nella schermatura, con notevole diminuzione della dose alle mani dell'operatore durante le operazioni di prelievo dalla sorgente madre.

5.1.2 Altri radiofarmaci

Normalmente gli altri radiofarmaci non hanno necessità di essere manipolati in quanto sono forniti in flaconi 'pronti all'uso', eventualmente multi-dose. L'operatore deve, quindi, procedere al frazionamento con siringa, al controllo dell'attività prelevata dalla sorgente madre e all'inserimento della stessa siringa nella schermatura (anche in questo caso le operazioni di frazionamento possono avvenire con la siringa già dotata di schermo se si dispone di calibratore gestito da computer ed opportunamente programmato).

Esistono in commercio dispensatori automatici, da installare nella cella schermata, che consentono di approntare in modo automatico gestito da computer una dose in siringa già schermata, una volta inserito il flacone di sorgente madre ed impostati i dati relativi alla dose richiesta.

La siringa così confezionata, cioè già dotata di schermo, dovrà essere trasferita nel locale somministrazione. Se tale locale, com'è auspicabile, è adiacente alla camera calda, il trasferimento avverrà attraverso un idoneo passa-preparati; in caso contrario, verrà inserita in una valigetta di trasporto schermata e portata nel luogo di somministrazione, possibilmente su idoneo carrellino.

5.2 LOCALI DA PREVEDERE ALL'INTERNO DI UN SERVIZIO DI DIAGNOSTICA MEDICO-NUCLEARE CONVENZIONALE

Primo requisito di un servizio di diagnostica medico-nucleare convenzionale, in relazione all'argomento, è la chiara suddivisione fra zona fredda e zona calda.

Nella zona calda devono essere previsti almeno:

- camera calda, utilizzata per la manipolazione dei radiofarmaci ed anche come deposito delle sorgenti madre, se attrezzature e spazi lo consentono, con accesso tramite locale filtro;
- locale/area attrezzata per l'effettuazione dei controlli di qualità sui radiofarmaci;
- locale somministrazione MNC, possibilmente contiguo alla camera calda;
- locale attesa calda MNC;
- servizi igienici caldi, con accesso possibilmente dal locale attesa calda;
- locale/i esami MNC con annesso spogliatoio o area adibita a tale scopo;
- locale controllo o area schermata ricavata all'interno della sala esami (valutazioni dell'esperto qualificato), da asservire alla/e sala/e, con ampia visiva per il controllo del paziente sotto esame;
- locale ergometria, se previsti esami cardiologici;
- locale deposito temporaneo rifiuti radioattivi solidi, destinato alla detenzione delle colonne esauste di ^{99}Mo e dei rifiuti radioattivi solidi prodotti nella sezione MNC;
- locale deposito rifiuti radioattivi liquidi, in cui è alloggiato il sistema di stoccaggio e decadimento dei rifiuti liquidi radioattivi e relativo sistema di misura;
- locale/area deposito attrezzatura per la pulizia del reparto e materiali per interventi di decontaminazione;
- locale spogliatoio personale.

INDICAZIONI PER LA REALIZZAZIONE DI UN REPARTO DI TERAPIA MEDICO-NUCLEARE (O RADIOMETABOLICA)

Nella terapia medico-nucleare (o radiometabolica) lo scopo è quello di ottenere un adeguato controllo della malattia tramite somministrazione di radiofarmaci, sfruttando quindi la mortalità cellulare a seguito di interazione con radiazioni ionizzanti. Le patologie più frequentemente trattate sono quelle di origine neoplastica. Vi sono anche applicazioni per patologie benigne, quali ad esempio le forme di ipertiroidismo non più controllabili farmacologicamente.

La terapia medico-nucleare si è sviluppata partendo dalle conoscenze ottenute dalla diagnostica medico-nucleare, in particolar modo avvalendosi dello studio di farmaci che consentano la marcatura con il radionuclide di interesse, ed allo stesso tempo determinino un accumulo sufficiente del radionuclide negli organi/tessuti che sono oggetto di indagine. In linea di principio, gli stessi farmaci possono determinare un accumulo adeguato del radionuclide negli organi/tessuti anche per scopi terapeutici. Si potrebbe quindi affermare che per ogni radiofarmaco usato in terapia sarebbe possibile individuare un suo analogo usato per diagnostica.

A differenza invece della diagnostica medico-nucleare, dove i radionuclidi usati emettono radiazione gamma di energia adeguata per effettuare *imaging* scintigrafico, in terapia medico-nucleare i radionuclidi impiegati emettono radiazione β^- o α , ovvero radiazioni a breve *range* di penetrazione che irradiano selettivamente gli organi/tessuti in cui si è maggiormente accumulato il farmaco (ovvero, il bersaglio del trattamento), riducendo invece i rischi derivanti dalla esposizione di tessuti o organi sani.

Un'altra differenza fondamentale consiste nelle attività somministrate molto più elevate rispetto a quelle tipicamente usate in diagnostica, che possono arrivare ad essere fino a circa 100 volte superiori. Di conseguenza, qualora il radionuclide usato per terapia emettesse (oltre alla radiazione β^- o α) anche radiazione x e γ , i livelli di esposizione esterna dei lavoratori e della popolazione dovuti ad interazioni con il paziente somministrato potrebbero essere molto più elevati rispetto alle attività diagnostiche, dipendentemente anche da abbondanza ed energia della radiazione fotonica emessa. Al contrario, nel caso ad esempio di radionuclidi emettitori puri β^- , malgrado l'attività somministrata sia ben più elevata rispetto alle applicazioni diagnostiche, il livello di esposizione esterna causato dal paziente somministrato rimane comunque modesto, o molto limitato, essendo dovuto ai pochi elettroni che fuoriescono dal corpo ed alla radiazione di frenamento prodotta dall'interazione degli elettroni con i tessuti attraversati. Il rischio invece di contaminazione interna, a causa di introduzione accidentale (ingestione, o inalazione) a seguito di contatto con il paziente, con le sue deiezioni, o con l'esalato sarà invece intrinsecamente molto più elevato rispetto alle attività diagnostiche.

Lo $^{131}\text{I-Nal}$ è stato il primo radiofarmaco nella storia della medicina nucleare, utilizzato al tempo stesso sia per applicazioni diagnostiche, che terapeutiche, su patologie tiroidee (la tiroide è infatti una ghiandola a elevato grado di captazione di iodio). Lo ^{131}I è emettitore β^- e γ , con una delle emissioni gamma di elevata intensità ed energia (364 keV), utile per procedure di *imaging*; il lungo tempo di dimezzamento (circa 8 giorni), associato all'emissione β^- , rende tale nuclide particolarmente adatto anche al trattamento terapeutico. L'emissione gamma costituisce però un fattore di rischio nel caso di applicazioni terapeutiche, a causa sia dell'alta attività somministrata (tipicamente, 1,85-9,25 GBq per neoplasie tiroidee), sia del tempo di dimezzamento fisico relativamente lungo rispetto agli altri radionuclidi usati in diagnostica. La terapia con $^{131}\text{I-Nal}$ per neoplasie tiroidee è a tutt'oggi quella più frequentemente effettuata, e comporta i maggiori rischi radioprotezionistici nell'ambito della terapia medico-nucleare.

Ai sensi del d.lgs. 230/1995 s.m.i. (art. 105 commi 1 e 2) i radionuclidi presenti nel corpo umano non sono soggetti alle disposizioni stabilite nei capi V e VI. Il d.lgs. 187/2000 stabilisce (art. 4, comma 9) che per quanto riguarda l'attività dei radionuclidi presenti nel paziente all'atto dell'eventuale dimissione da strutture protette, si applica quanto previsto nell'allegato I, parte II¹ dello stesso decreto, dove sono riportate le situazioni in cui non sia necessario un ricovero protetto, citando testualmente:

1. terapia per ipertiroidismo con ^{131}I per attività somministrata fino a 600 MBq;

¹ In attesa dell'emanazione del decreto del Ministro della sanità previsto dall'art. 105, comma 1, del d.lgs. 230/1995 s.m.i. (a tutt'oggi non ancora emanato).

2. terapia per disordini mieloproliferativi con ^{32}P per attività somministrata fino a 260 MBq;
3. trattamento delle metastasi scheletriche con ^{32}P per attività fino a 110 MBq, con ^{89}Sr per attività fino a 150 MBq, con ^{186}Re per attività fino a 1,3 GBq, e con ^{153}Sm fino a 3 GBq;
4. terapia endoarticolare di affezioni non neoplastiche con ^{90}Y per attività fino a 200 MBq, con ^{186}Re fino a 200 MBq e con ^{169}Er fino a 40 MBq.

Anche se tali valori limite si riferiscono all'attività somministrata, è lecito considerare (come comunemente assunto) che tali valori si applichino anche alla attività ritenuta nel corpo del paziente (ad un certo istante, a seguito della somministrazione), e possano guidare la decisione di dimettere il paziente. Quindi, per tutte le terapie sunnominate (ovvero, espressamente contemplate nell'allegato 1 del d.lgs. 187/2000) il paziente viene dimesso solo e quando l'attività ritenuta nel corpo è inferiore al limite definito.

Sempre l'allegato I del d.lgs. 187/2000 stabilisce inoltre che ogni altra terapia radiometabolica, incluse le pratiche sperimentali, deve venir effettuata in ricovero protetto, con raccolta delle deiezioni dei pazienti. Dal momento che negli ultimi 20 anni si è verificato un grosso sviluppo nella terapia medico-nucleare, molte terapie divenute ormai pratica comune ai giorni nostri non furono contemplate dal decreto, ed al tempo stesso diverse terapie citate sono ormai in disuso (ad esempio, il ^{32}P), o poco frequenti. Per tutte le terapie non citate deve essere formalmente garantita la degenza protetta, malgrado sarebbe a volte possibile dimostrare la non rilevanza radiologica della dimissione del paziente trattato, anche subito dopo la somministrazione terapeutica. D'altro canto, in questi casi la valutazione dell'attività ritenuta non governa la decisione della durata del ricovero (non essendo definito un limite di attività), quindi il ricovero protetto può essere anche relativamente breve, a patto sempre di dimostrare la non rilevanza radioprotezionistica della dimissione. A titolo di esempio, anche un ricovero in regime di *'day-hospital'* può essere definito protetto, nel momento in cui vengono attuate le azioni necessarie e definite le prescrizioni radioprotezionistiche a garanzia della protezione sanitaria dei lavoratori e della popolazione.

Ai sensi del d.lgs. 187/2000, il medico nucleare fornisce al paziente stesso (o al suo tutore legale) istruzioni scritte volte a ridurre, per quanto ragionevolmente conseguibile, le dosi per le persone in diretto contatto con il paziente, nonché le informazioni sui rischi delle radiazioni ionizzanti. Tali istruzioni sono impartite prima di lasciare la struttura sanitaria.

Di seguito si riportano informazioni di base sulla gestione delle attività e del paziente, per le modalità terapeutiche più comunemente praticate.

Nel caso ad esempio di terapia con $^{223}\text{Ra-Cl}_2$ (il ^{223}Ra è un emettitore alfa, β^- , x e γ , usato per trattamenti di metastasi ossee da carcinoma prostatico), il trattamento consta di 6 iniezioni, a distanza di circa un mese l'una dall'altra, ognuna con attività calcolata in base ad un criterio di somministrazione standard (55 kBq/kg). Il ^{223}Ra possiede una bassa emissione fotonica, sufficiente tuttavia a consentire la misura dell'attività con un comune calibratore di attività ed effettuare *imaging*. Nello stesso tempo, tutta la radiazione alfa e gran parte della radiazione β^- viene assorbita nel corpo del paziente (analogo discorso vale anche per i flaconi in vetro in cui viene fornito il radiofarmaco), quindi l'irraggiamento esterno è dovuto esclusivamente alla debole componente fotonica. È facile dimostrare che i livelli di esposizione in termini di dose efficace e dose equivalente alle mani sono inferiori rispetto a quelli riscontrati nelle attività tipiche di un reparto di MN o di terapia radiometabolica. Per quanto riguarda invece l'esposizione interna, sebbene le particelle alfa possano comportare un rischio maggiore da questo punto di vista, si sottolinea che tale rischio può essere minimizzato seguendo la corretta procedura di manipolazione. Infatti il radiofarmaco viene fornito pronto all'uso, e le operazioni di manipolazione sono molto semplici. Inoltre, la somministrazione del radiofarmaco avviene mediante l'utilizzo di una cannula intravenosa o mediante tecnica a infusione, così da ridurre ulteriormente il tempo di manipolazione. L'infusione lenta migliora inoltre la sicurezza del paziente, prevenendo o limitando eventuali rotture dei vasi e 'fuori vena' durante la somministrazione, che nel caso di un alfa emettitore possono tradursi in necrosi tissutale nella zona di spargimento. Vista la non eccessiva criticità dei pazienti, il ricovero può essere di tipo giornaliero (*day-hospital*), con raccolta delle prime deiezioni. I dispositivi di protezione individuali indispensabili per la gestione delle attività sono guanti monouso e camice. Esempi di prescrizioni comportamentali sono disponibili. È comunque dimostrabile che il paziente sottoposto a terapia con ^{223}Ra non costituirebbe un particolare problema dal punto di vista radioprotezionistico per le persone del pubblico e per i familiari, nemmeno nel caso in cui venisse dimesso immediatamente dopo la somministrazione [Report Aifm n. 11, 2014].

Per i trattamenti di metastasi ossee con altri radionuclidi ($^{153}\text{Sm-EDTMP}$ e $^{89}\text{Sr-Cl}$ per trattamenti antalgici), solitamente si effettua una terapia di tipo ambulatoriale, somministrando attività al di sotto dei limiti per il ricovero protetto. È comunque un dato di fatto che, a partire dalla registrazione del $^{223}\text{Ra-Cl}_2$, i trattamenti antalgici con beta emettitori siano ormai molto meno frequenti.

Il radionuclide ^{90}Y è un beta emettitore puro che veniva usato sino in tempi recenti per diverse modalità di trattamento. Nella radioimmunoterapia, anticorpi monoclonali vengono marcati con ^{90}Y per trattamenti di particolari tipi di linfoma. L'eliminazione degli anticorpi è molto lenta (prevalentemente per via urinaria), quindi la radioattività permane più a lungo nel paziente. È anche possibile impiegare peptidi marcati con ^{90}Y , per il trattamento di tumori neuroendocrini o per trattamenti locoregionali di altri tumori. In questi casi, a fronte della modesta 'pericolosità' del paziente in termini di irraggiamento esterno, le operazioni di manipolazione del radionuclide sono decisamente più rischiose, come dimostrato anche dai casi di radiodermatite causata da manipolazioni della fiala contenente il radiofarmaco senza guanti anti x o pinze (irradiazione da contatto). Gli operatori dovrebbero sempre indossare, oltre a guanti monouso, anche guanti anti x per le operazioni di marcatura. In generale, i seguenti accorgimenti si sono dimostrati efficaci nella riduzione della dose alle dita: schermi in plexiglass contenenti il flacone di radiofarmaco, guanti anti x e sistema di frazionamento automatico. La problematica della manipolazione di ^{90}Y riguarda in particolar modo la radioimmunoterapia, dove la preparazione del radiofarmaco è più lunga e complicata. Ad ogni modo, la radioimmunoterapia con $^{90}\text{Y-MoAb}$ è ormai raramente effettuata, a causa dell'elevato costo del radiofarmaco. D'altro canto, le norme di buona preparazione sempre più stringenti limitano ormai anche la possibilità di marcare i peptidi presso i reparti convenzionali di MN non dotati di radiofarmacia.

Come per il radionuclide ^{90}Y , anche per il ^{177}Lu è in generale possibile effettuare terapia con peptidi marcati *in- loco*, nell'ambito di studi clinici. Il ^{177}Lu presenta anche emissioni gamma, utili per *imaging*, ma con energia ed abbondanza tali da determinare un limitato impatto sulla pericolosità della manipolazione. La manipolazione del ^{177}Lu presenta minori criticità rispetto al ^{90}Y , a causa delle energie di emissione dei beta- notevolmente più basse (energia massima pari a circa 500 keV), rispetto al ^{90}Y (energia massima pari a circa 2,2 MeV). È importante anche citare la recente registrazione di un nuovo radiofarmaco ($^{177}\text{Lu-DOTATATE}$) per il trattamento di tumori neuroendocrini del tratto gastro-entero-pancreatico, pronto all'impiego in quanto l'unica manipolazione richiesta per la somministrazione consiste nel dosare il radiofarmaco. È utile infine ricordare che per i peptidi marcati la principale via di eliminazione è quella urinaria, con conseguente elevato livello di contaminazione in caso di spargimento di urine.

Nel caso dei trattamenti con microsfere marcate con ^{90}Y (per trattamenti di tumori epatici), la gestione del paziente contempla almeno 24 ore (sino, a volte, a 48 ore) di ricovero protetto, essendo necessaria l'osservazione clinica post-trattamento. La particolare modalità di somministrazione (iniezione nell'arteria femorale dopo embolizzazione di vasi uscenti dal fegato) consente un intrappolamento pressoché completo delle microsfere nel tessuto, con conseguente basso contenuto di radioattività eliminato. La somministrazione viene effettuata in sala angiografica, in coda alla procedura di embolizzazione del letto vascolare. La somministrazione deve essere effettuata lentamente, per evitare fenomeni di stasi che non consentono a volte di somministrare tutta l'attività prescritta. L'irraggiamento esterno dal paziente è limitato, essendo dovuto ai pochi elettroni che emergono dal corpo del paziente ed al contributo di radiazione da frenamento. Nel caso delle microsfere, il preparato viene fornito pronto all'uso, e le operazioni di manipolazione richieste sono molto semplici, evitando le problematiche connesse alla manipolazione di ^{90}Y .

I trattamenti con ^{131}I del carcinoma tiroideo differenziato sono la tipologia di trattamento più frequente ed al tempo stesso quella che presenta i maggiori rischi. L'attività somministrata si aggira nell'intervallo 1850-3700 MBq nel caso di ablazione post-intervento del residuo chirurgico, e nell'intervallo 5500-9250 MBq per pazienti a rischio clinico più elevato (malattia recidivante, metastasi locoregionali, o distanti). La somministrazione avviene prevalentemente per via orale e la principale via di eliminazione è quella urinaria, con conseguente elevato livello di contaminazione in caso di vomito o spargimento di urine. Per trattamenti pediatrici, si preferisce somministrare per via iniettiva, per limitare l'esposizione dell'esofago e del tratto gastrointestinale. La buona idratazione dei pazienti è fondamentale per ridurre l'esposizione dei reni e della vescica. Subito dopo la dimissione del paziente, è necessario misurare ed annotare sistematicamente i livelli di contaminazione di oggetti e superfici della sala, i quali risultano a volte elevati, richiedendo accurati interventi di decontaminazione. L'interazione diretta con i pazienti somministrati deve essere breve e limitata allo stretto

indispensabile, e dovrebbero essere installati dispositivi di comunicazione interfono con le sale di degenza. Sarebbe consigliabile che le sale siano dotate di idonei rivelatori a soffitto (es. contatori tipo Geiger-Muller) per misurare periodicamente il paziente a distanza prefissata e in posizione standard (tipicamente, le misure si effettuano col paziente disteso sul letto), allo scopo di monitorare l'attività ritenuta e pianificare la dimissione. È altresì importante ricordare che in caso di necessità di interventi di urgenza, di tipo chirurgico, o di assistenza a seguito ad esempio di un infarto, occorre intervenire senza remore, trattando il paziente alla stessa stregua di un paziente normale, anche se i livelli di attività ritenuta nel corpo rimangono al di sopra dei valori soglia per la dimissione. Esempi di prescrizioni comportamentali sono ampiamente disponibili, e la durata temporale dell'osservanza di tali prescrizioni viene stabilita sulla base del valore stimato di attività ritenuta [RP 97,1998]. Nella maggioranza dei pazienti trattati per ablazione, la dimissione è possibile entro circa 3 giorni di ricovero protetto. Nei pazienti ad alto rischio, la clearance corporea è più rapida (essendo in questi casi l'eliminazione dai tessuti bersaglio più veloce rispetto a quella del tessuto tiroideo residuo dopo l'intervento), e malgrado l'attività somministrata per questi trattamenti sia più elevata rispetto all'ablazione, la maggior parte dei pazienti potrà essere dimessa dopo circa un paio di giorni [Pacilio et al, 2005]. Per quanto riguarda i dispositivi di protezione individuali, guanti monouso e camice sono sempre indispensabili per la gestione delle attività (come per tutte le attività di MN); i grembiuli anti x sono usati raramente in quanto, a fronte dell'attenuazione modesta, rallentano i movimenti incrementando il tempo di interazione con il paziente, mentre la presenza di schermature mobili all'interno della sala di degenza può ovviare a questi inconvenienti e ridurre l'esposizione esterna.

Per i trattamenti con ^{131}I -mIBG (per tumori neuroendocrini), valgono considerazioni analoghe a quelle per i trattamenti con ^{131}I -NaI. In questo caso però la somministrazione avviene tramite fleboclisi, quindi il flacone contenente il radiofarmaco dovrà essere opportunamente schermato.

Per quanto riguarda invece i trattamenti con ^{131}I per gli ipertiroidismi, essi avvengono solitamente in regime ambulatoriale, dato che l'attività da somministrare è solitamente inferiore al limite per la degenza protetta. Anche in questo caso, le prescrizioni comportamentali sono di fondamentale importanza [RP 97, 1998].

6.1 LOCALI DA PREVEDERE ALL'INTERNO DI UN REPARTO DI TERAPIA MEDICO-NUCLEARE

Nel caso di attività nella categoria a 'medio rischio' (par. A.2.8) all'interno del reparto dovranno essere previste camere di degenza, ciascuna con un proprio servizio igienico caldo e un punto di controllo della contaminazione.

Nel caso, invece, di reparti 'protetti', in cui si manipolano isotopi di radiotossicità più elevata e in quantità maggiori, devono essere previsti ulteriori locali e dotazioni tecnologiche, necessari alla gestione in sicurezza dell'attività, quali:

- una zona filtro con spogliatoio per il personale;
- un deposito (anche esterno) per lo stoccaggio e il decadimento di rifiuti liquidi e solidi radioattivi, prima del loro smaltimento;
- eventualmente un locale di somministrazione.

In entrambi i casi, infine, dovrebbero essere previsti:

- locale deposito rifiuti radioattivi liquidi, in cui è alloggiato il sistema di stoccaggio e decadimento dei rifiuti liquidi radioattivi e relativo sistema di misura;
- locale/area deposito attrezzatura per la pulizia del reparto e materiali per interventi di decontaminazione.

CONCLUSIONI

Per la progettazione e successiva realizzazione di impianti di manipolazione di sorgenti radioattive non sigillate e per la produzione di radiofarmaci, nell'ottica di strutturare un servizio di MN 'complesso', è necessario attenersi alle norme vigenti in materia, al fine di garantire adeguate condizioni di sicurezza e di radioprotezione per i lavoratori e per la popolazione, cercando di perseguire soluzioni che consentano la massima efficacia del percorso diagnostico/terapeutico ed al contempo l'attuazione di una adeguata strategia radioprotezionistica. A tale scopo, nel presente lavoro sono state fornite alcune indicazioni operative per la fase progettuale che dovrebbero auspicabilmente essere utili a realizzare un servizio di MN 'complesso' che possa essere prodromico all'attuazione di:

- una corretta ed attenta gestione delle attività coinvolte;
- un'adeguata ed efficiente organizzazione delle risorse umane, strumentali e tecniche;
- il mantenimento delle condizioni di sicurezza nel tempo.

Alla luce del prossimo recepimento della direttiva Euratom 59/2013, gli autori rivaluteranno il lavoro per allinearli alle nuove disposizioni, e potranno a quel punto integrare i criteri progettuali con le indicazioni di radioprotezione operativa dedicati alla sicurezza dei lavoratori coinvolti nelle attività di cui trattasi.

ALLEGATI TECNICI

ALLEGATO A

PERCORSI E LOCALI AFFERENTI AI REPARTI E SERVIZI DI MEDICINA NUCLEARE

La progettazione di un reparto/servizio di MN, da un punto di vista radioprotezionistico, impone un'attenta valutazione dell'organizzazione dei percorsi e dei requisiti dei locali e delle aree necessari per il corretto ed efficiente svolgimento delle attività.

A.1 ACCESSI E PERCORSI

Gli accessi al reparto/servizio devono essere regolamentati e controllati al fine di garantire l'interdizione delle zone di rischio a tutti i soggetti non abilitati, ovvero riservare l'accesso al solo personale autorizzato e ai pazienti da sottoporre a esame diagnostico.

Tutti i locali e le zone dedicate in via esclusiva all'attività di diagnostica/terapia devono, quindi, essere predisposti all'interno di un sistema perimetralmente confinato da barriere fisiche fisse, a cui si accede attraverso porte normalmente chiuse, dotate di dispositivi di consenso di apertura quali citofoni/videocitofoni. Le porte garantiscono, pertanto, l'interdizione al reparto da parte di soggetti non autorizzati.

La predisposizione di un sistema di videosorveglianza può risultare particolarmente utile alla gestione in sicurezza dell'attività in quanto consente al personale di controllare gli accessi da postazioni remote.

All'interno del reparto devono essere previsti accessi e percorsi differenziati per pazienti, operatori e materiale radioattivo, con la finalità di ridurre al minimo il rischio di contaminazione. Le logiche dei percorsi devono essere pensate al fine di minimizzare i rischi di contaminazione e il numero di postazioni di controllo, e sarebbe in tal senso auspicabile, ove tecnicamente e organizzativamente perseguibile, realizzare singoli ingressi e uscite. I percorsi del personale e dei materiali dovrebbero, quindi, essere organizzati in modo tale da seguire il gradiente di radioattività.

Il percorso riservato al paziente va studiato tenendo conto dell'obiettivo di prevenire esposizioni indebite: per realizzare ciò è sempre bene evitare possibili incroci fra pazienti freddi (pre-somministrazione del radiofarmaco) e pazienti caldi (ovvero radiotrattati).

È quindi necessario prevedere:

- una sala di attesa calda, all'interno della quale il paziente, dopo la somministrazione del radiofarmaco, può sostare prima dell'esame;
- un'uscita dal reparto riservata al paziente che dovrà auspicabilmente essere distinta dalla zona di entrata. Il paziente, dopo l'esecuzione dell'esame, potrà lasciare il reparto recandosi all'uscita prevista secondo un percorso che non dovrà preferibilmente attraversare aree fredde del reparto, quali per esempio l'accettazione.

Sarebbe, quindi, auspicabile che il paziente effettuasse il seguente percorso: svolte le pratiche amministrative, accede al locale attesa fredda, dove attende la chiamata per la visita medico nucleare pre-esame. Viene quindi accompagnato nel locale somministrazione, dove gli viene somministrata la dose di radiofarmaco. Successivamente viene accompagnato nel locale attesa calda, dove si trattiene per un tempo variabile a seconda del tipo di indagine cui deve essere sottoposto, e dal quale si trasferisce, su chiamata del personale, nella sala esami per l'esecuzione dell'esame, dopo aver lasciato i propri effetti personali nell' "area spogliatoio" ricavata nella sala esami o, se disponibile, nel locale spogliatoio ad essa annesso.

Nel caso in cui vengano effettuati esami di tipo cardiologico sotto sforzo, sarebbe auspicabile prevedere un'area all'interno della sala stessa, o un locale separato ma possibilmente contiguo, dove installare e detenere il cicloergometro ed i relativi apparecchiature e medicinali di supporto (elettrocardiografo,

attrezzature e medicinali di primo soccorso, ecc.). In questo caso, data l'obbligatorietà della presenza di un cardiologo per l'assistenza al paziente sotto esame, va valutata l'opportunità di una barriera mobile dotata di vetro di osservazione, a protezione dello specialista. Lo spessore della schermatura andrebbe valutato in base alla quantità di esami di questo tipo che si prevede di effettuare nel corso di un anno, delle distanze relative fra paziente e cardiologo e della classificazione dello stesso.

Al termine dell'esame, il paziente, dopo essersi riappropriato degli effetti personali, deve uscire dal presidio attraverso l'uscita calda, dalla quale transita direttamente all'esterno.

Specifiche procedure interne devono prevedere le opportune modalità di ricongiungimento con gli eventuali accompagnatori al termine dell'esame stesso.

Ai pazienti in uscita devono essere sempre consegnate per iscritto le norme di comportamento post-esame da osservare, ai fini di minimizzare il rischio di contaminazione verso l'esterno.

L'accesso dei pazienti alla zona calda deve avvenire su chiamata da parte del personale addetto.

Il **percorso riservato al personale** è bene che preveda l'accesso e l'uscita dal reparto/servizio attraverso una zona filtro, costituita da un ambiente che comprenda un'area spogliatoio fredda e un'area calda, all'interno della quale sia possibile procedere al monitoraggio di eventuali contaminazioni personali (rivelatore di contaminazione mani/piedi/abiti) e alle operazioni di decontaminazione (lavello/lava occhi e doccia calda).

L'ingresso e l'uscita dalle zone classificate devono, quindi, essere identificati in modo univoco, nonché realizzati favorendo logiche che portino il personale ad indossare o rimuovere i dispositivi di protezione individuale, nonché a verificare eventuali contaminazioni, nel momento e nel punto più opportuni sulla base di considerazioni radioprotezionistiche.

Infine devono essere previsti servizi igienici riservati al personale, separati rispetto a quelli dei pazienti sottoposti alle indagini radioisotopiche.

La **movimentazione di materiale** radioattivo deve essere minimizzata perché può introdurre scenari di rischio aggiuntivi: ciò può essere ottenuto mantenendo in stretta vicinanza tra loro tutte le aree eventuali in cui i prodotti radioattivi devono essere immagazzinati o gestiti. Inoltre dovrebbe essere organizzata con modalità e procedure che identifichino percorsi e orari tali da garantire la minima esposizione possibile del personale e della popolazione, dunque utilizzando percorsi brevi in zone e orari a bassa frequentazione.

A.1.1 Problematiche specifiche inerenti accessi e percorsi in PET

Nel caso specifico della PET, la movimentazione dei materiali avviene usualmente secondo le seguenti modalità:

- trasporto manuale del radiofarmaco dall'esterno;
- trasporto automatizzato dal ciclotrone, quando presente, al laboratorio di radiofarmacia o trasporto manuale nel caso di target solidi, nel rispetto delle corrette procedure;
- trasporto manuale/automatizzato:
 - dall'unità dedicata al sistema di sintesi a quella dedicata al controllo di qualità;
 - dall'unità di sintesi al modulo di frazionamento;
- trasporto manuale dal modulo di frazionamento al locale somministrazione o dalla radiofarmacia al locale spedizione, attraverso un'apposita finestra passa - dosi oppure a carico di un operatore che utilizza carrelli con contenitori schermati; il radiofarmaco può essere temporaneamente conservato in un locale realizzato per la commercializzazione, collegato all'esterno, a cui vettori autorizzati possono accedere per la consegna secondo procedure prestabilite.

Una soluzione organizzativa, nel caso di forniture dall'esterno, può essere quella di prevedere l'ingresso del fornitore dall'uscita calda dei pazienti, seguendo quindi il percorso del paziente caldo a ritroso, così da non passare da zone fredde, possibilmente in orari non coincidenti con l'attività diagnostica. Nel caso in cui ciò non sia possibile, è necessario codificare procedure idonee, a cura dell'esperto qualificato, che minimizzino le interferenze con le persone non coinvolte nelle attività.

A.1.2 Problematiche specifiche inerenti accessi e percorsi in presenza di un ciclotrone

L'accesso al locale ciclotrone deve avvenire attraverso un labirinto o attraverso porte schermate. Il labirinto richiede un attento calcolo dell'efficacia della schermatura, le varie curve sono necessarie per minimizzare il flusso neutronico all'entrata.

A.1.3 Problematiche specifiche inerenti accessi e percorsi in diagnostica medico-nucleare convenzionale

È bene che le sorgenti madre arrivino nel deposito sorgenti, se previsto, o nella camera calda, minimizzando le interferenze con le zone fredde, frequentate dai pazienti freddi e relativi accompagnatori e dal personale della struttura cui la MNC appartiene non coinvolto nelle attività di MN. A tale scopo, l'ingresso delle sorgenti madre può avvenire anche attraverso l'uscita calda dei pazienti. Nel caso in cui non sia possibile usufruire dell'uscita calda o predisporre orari di approvvigionamento non coincidenti con l'attività diagnostica, è necessario provvedere alla redazione di procedure idonee, a cura dell'esperto qualificato, per la gestione del trasferimento dei materiali radioattivi in modo da minimizzare le interferenze con le persone non coinvolte nelle attività di MN.

Il trasferimento delle sorgenti madre deve avvenire utilizzando le schermature originali di trasporto, possibilmente su carrelli che rendano più agevole il trasferimento stesso ed al contempo consentono una maggiore distanza fra sorgente ed operatore, con ovvi benefici in termini di irraggiamento.

A.1.3.1 Generatori ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$

Una volta verificata la congruità del contenuto del collo con quanto ordinato, il generatore andrà sistemato nell'apposito vano, all'interno della cella schermata. Questa, normalmente, ha la possibilità di contenere più generatori contemporaneamente; ciò permette di mantenere in loco il generatore esausto e quindi, sempre ai fini del contenimento delle dosi da irraggiamento durante i trasporti, procrastinarne il trasferimento nel locale di deposito dei rifiuti.

A.1.3.2 Altri radiofarmaci

Normalmente non hanno necessità di essere manipolati, in quanto sono forniti in flaconi 'pronti all'uso', eventualmente multi-dose. Vengono quindi riposti direttamente nella cella di manipolazione, all'interno del contenitore schermato di trasporto e quindi trasferiti negli idonei contenitori porta flaconi dotati di tappo con foro centrale per favorire l'ingresso dell'ago per il prelievo della dose da somministrare; nel caso non se ne preveda l'impiego immediato, i flaconi di sorgente madre, nel contenitore di trasporto schermato, andranno riposti nel magazzino sorgenti, se disponibile, o in idonea 'cassaforte' schermata.

A.1.4 Problematiche specifiche inerenti accessi e percorsi nei reparti di terapia

Nel caso della terapia medico nucleare effettuata tramite ricovero di degenza protetta utilizzando stanze schermate, i criteri generali per definire gli accessi e percorsi sono stati già definiti. Il percorso del paziente freddo dall'ingresso del reparto sino alla sala di somministrazione può coincidere per tutti i pazienti, a prescindere se il paziente debba sottoporsi ad una procedura diagnostica o terapeutica. Dopo la somministrazione, il percorso del paziente sottoposto a terapia si differenzia, in linea di principio, da quello dei pazienti sottoposti a indagini diagnostiche, in quanto conduce direttamente alla sala di degenza. Vi sarebbe anche la possibilità di somministrare direttamente nella sala di degenza. Al termine del periodo di ricovero previsto, il paziente uscirà dal presidio attraverso l'uscita calda, comunicante direttamente con l'esterno del reparto. Applicando in modo stringente il principio del gradiente di radioattività, il percorso per l'ingresso del paziente iniettato nella sala di degenza e quello per l'uscita dal reparto dall'uscita calda non dovrebbero intersecarsi con i percorsi individuati per i pazienti della diagnostica. Considerando però che il paziente ricoverato stazionerà per tutto il tempo di ricovero all'interno della sala schermata (a meno di emergenze), il tempo d'interazione con altri pazienti o con il personale sarà ridotto al momento di ingresso ed uscita dalla sala, pertanto sarà estremamente limitato, così come anche il livello di esposizione conseguente. Inoltre, considerando anche i tempi limitati di una possibile interazione tra diversi pazienti in uscita dal reparto, e considerando che all'atto della dimissione il paziente trattato presenta valori di attività ritenuta simili a quelli in gioco nelle procedure diagnostiche, non si ritiene indispensabile neanche differenziare i percorsi per l'uscita dei pazienti iniettati. Purtroppo, nel progetto di un nuovo reparto è buona pratica collocare le sale di degenza protetta in una zona separata dal resto delle attività ed in prossimità della/delle uscita/e calda/e, in particolare nel caso di terapia di pazienti neoplastici con radiofarmaci marcati con ^{131}I (prevalentemente, $^{131}\text{I-NaI}$ e $^{131}\text{I-MIBG}$), sia allo scopo di mantenere i livelli di esposizione dovuti ai pazienti trattati al livello più basso possibile,

sia per ridurre l'interferenza delle radiazioni emesse dai pazienti trattati con le apparecchiature per esami diagnostici.

A.2 LOCALI

La progettazione dei locali e delle aree interessate dall'attività che si intende svolgere all'interno dei reparti è di fondamentale importanza per il contenimento della contaminazione e il rispetto della logica dei flussi descritta nel capitolo precedente.

A.2.1 Locale/zona filtro

Il locale/zona filtro deve essere prevista prima dell'accesso alle zone a rischio di contaminazione (per approfondimenti vedere capitolo 2 sulla progettazione di un sito di MN).

A.2.2 Camera calda

La camera calda è un locale dedicato alla manipolazione e stoccaggio dei radiofarmaci e di altri prodotti radioattivi; per ragioni radioprotezionistiche deve essere mantenuto a pressione negativa rispetto agli altri locali adiacenti a minor rischio di contaminazione (d.p.r. 14/01/1997).

Nel caso in cui all'interno della stessa avvenga la sintesi del radiofarmaco, la camera calda dovrà avere le caratteristiche previste per un laboratorio di radiofarmacia.

A.2.3 Laboratorio di radiofarmacia

Le metodologie proprie della MN si basano sull'uso di medicinali contenenti radionuclidi indicati con il termine generale di radiofarmaci.

Nei laboratori di radiofarmacia si svolgono la manipolazione e il trattamento di precursori, al fine di preparare i radiofarmaci: all'interno di cappe schermate, scatole a guanti o celle (a seconda del tipo di manipolazione, del radionuclide e delle attività manipolate) avvengono le operazioni di eluizione dei generatori, marcatura dei radiofarmaci, prelievo delle attività pronte per la somministrazione. L'utilizzo di cappe, scatole a guanti e celle garantisce sia la protezione dell'operatore sia la protezione del prodotto da contaminanti esterni.

Ai fini del rilascio di ciascun preparato radiofarmaceutico per utilizzo clinico, devono essere eseguiti controlli di qualità sul prodotto finale e, per ciascun parametro sottoposto al controllo, devono essere individuate adeguate specifiche (limiti di accettazione).

Opportune procedure operative devono, quindi, essere attuate al fine di garantire la qualità della prestazione medica:

- il controllo di qualità nel processo di sintesi dei radiofarmaci in rispondenza agli standard prefissati. I radiofarmaci utilizzati in MN sono a tutti gli effetti farmaci che devono essere iniettati nel paziente, come tali devono subire tutti i controlli di qualità previsti prima di poter essere rilasciati e utilizzati nella routine clinica;
- la verifica del corretto funzionamento del calibratore di attività;
- la verifica del corretto funzionamento dell'apparecchiatura, mediante controlli periodici della risposta con ausilio di apposite sorgenti sigillate.

Tutte le fasi di produzione del radiofarmaco devono essere il più possibile standardizzate e automatizzate al fine di minimizzare il livello di esposizione dell'operatore.

Le operazioni legate alla sintesi del radiofarmaco nel laboratorio di radiofarmacia avvengono mediante l'utilizzo di moduli di sintesi automatizzati, dove l'unico intervento umano è quello legato alla sostituzione delle fiale utilizzate nella precedente sintesi con quelle contenenti i solventi per il lavaggio o con i reagenti necessari per la produzione successiva. I moduli di sintesi sono differenziati per ciascun tipo di radioisotopo.

Per la preparazione automatica, in condizioni di sterilità, di siringhe contenenti l'attività e il volume desiderati di radiofarmaco, e per l'eventuale diluizione senza l'intervento manuale dell'operatore è possibile utilizzare un frazionatore schermato, conforme alle norme di buona preparazione dei radiofarmaci in MN (Farmacopea ufficiale italiana XII ed., 2008).

Le siringhe per la somministrazione possono essere schermate anch'esse con schermi di piombo e finestra di vetro piombato o di plexiglass (a seconda del tipo di radiazione emessa dal radionuclide contenuto), capaci di contenere formati diversi di siringhe, in modo da diminuire l'esposizione durante le operazioni di prelievo e di iniezione del radiofarmaco.

A.2.3.1 Aspetti normativi e legislativi per i radiofarmaci

Quando si parla di radiofarmaco è necessario fare riferimento ad una duplice definizione:

- 'sostanza radioattiva ad uso medicale' come stabilito dall'art 108 del d.lgs. 230/1995 e s.m.i., e dal d.lgs. 187/2000;
- 'prodotto medicinale' come stabilito dal d.lgs. 178/91 e successivamente dal d.lgs. 219/2006.

I radiofarmaci, quindi, si trovano al centro di due diverse realtà, ognuna delle quali ha le proprie regole. Questo scenario crea inevitabilmente alcune complicazioni, in quanto non tutte le norme previste per i farmaci possono essere applicate tal quali ai radiofarmaci, e risulta quindi necessaria una legislazione *ad hoc* per questa particolare realtà.

Il principale documento di riferimento europeo è l'EudraLex ovvero l'insieme di tutte le regole e regolamentazioni che governano i prodotti medicinali nell'unione europea. È diviso in 10 volumi, di cui il più importante è il volume 4 che contiene le GMP [EC GMP, 2008].

Le GMP o, in italiano, le norme di buona fabbricazione (NBF) costituiscono una linea guida che definisce regole e indicazioni relative alla fabbricazione di un prodotto farmaceutico. Il documento è diviso in tre sezioni principali più 19 allegati che trattano nel dettaglio argomenti specifici e, soprattutto, contengono anche informazioni tecnico-scientifiche.

Oltre alle GMP ufficiali si deve sempre fare riferimento alla Farmacopea ufficiale europea e alla Farmacopea ufficiale italiana nonché alle linee guida emesse da organi competenti come le norme ICH (International conference of Harmonisation) e poi le CGRPP (Current Good Radiopharmaceutical practices) dell'EAMN 64, le PIC's Guideline 65, le norme UNI EN ISO e il report 961 Who.

In Italia, precise indicazioni tecniche per la gestione del laboratorio di preparazione del farmaco sono presenti già nella prima versione delle norme di buona preparazione dei medicinali in farmacia (NBP) risalente al 1989 (Farmacopea ufficiale italiana IX ed.).

I radiofarmaci sono stati collocati nell'ambito dei medicinali già a partire dal d.lgs. 178/1991, che rappresenta il recepimento italiano della direttiva 89/343/CE.

Successivamente, dopo l'emanazione di una serie di decreti che regolamentano la produzione e l'importazione dei radiofarmaci, si è giunti alla pubblicazione del d.m. 30/03/2005 tramite cui sono emanate per la prima volta le norme di buona preparazione in MN.

Infine è stato pubblicato il d.lgs. 219/06 che recepisce le direttive 2001/83/CE e 2003/94/CE e che stabilisce la natura di sostanza medicinale del radiofarmaco.

Tale decreto ha, inoltre, introdotto una distinzione tra i radiofarmaci preparati nelle industrie e radiofarmaci preparati in strutture ospedaliere:

- i radiofarmaci allestiti nelle industrie e destinati alla commercializzazione devono essere provvisti di autorizzazione all'immissione in commercio (AIC). I radiofarmaci privi di AIC potranno essere destinati a sperimentazioni cliniche e prodotti da strutture in possesso dell'autorizzazione alla produzione. La produzione dei radiofarmaci nell'industria, siano essi destinati a commercializzazione che a sperimentazioni cliniche, deve avvenire in totale aderenza alle GMP;
- i radiofarmaci prodotti in ospedale non necessitano dell'autorizzazione alla produzione (AP) da parte dell'AIFA e devono essere preparati secondo NBP-MN.

A.2.3.2 Progettazione di una radiofarmacia

I radiofarmaci, come detto precedentemente, sono dei medicinali a tutti gli effetti, per cui devono essere soggetti alle regole che riguardano i farmaci e rispondere a requisiti di qualità, sicurezza ed efficacia.

Le NBP-MN rappresentano una svolta importante nella cultura e nella gestione delle attività in MN. Inizialmente, infatti, si era prestata molta attenzione soprattutto agli aspetti radioprotezionistici, ed erano state

messe in secondo piano le problematiche inerenti la manipolazione di prodotti destinati ad essere iniettati nell'uomo a scopo diagnostico/terapeutico.

Le NBP-MN costituiscono, ad oggi, il riferimento fondamentale per tutti gli operatori coinvolti, a vario titolo, nella preparazione, controllo di qualità e somministrazione dei radiofarmaci sia a scopo diagnostico che terapeutico.

La qualità rappresenta un requisito imprescindibile per la sicurezza e l'efficacia della prestazione, e deve essere garantita da un sistema di assicurazione della qualità che permetta di ottenere un prodotto conforme alle specifiche predeterminate.

I materiali radioattivi, quindi, devono essere conservati, manipolati, confezionati e controllati in appositi locali dedicati che costituiscono il laboratorio di manipolazione dei radionuclidi il quale dovrà essere progettato in modo adeguato ad assicurare che le operazioni di preparazione, confezionamento, controllo e frazionamento dei radiofarmaci avvengano secondo un flusso logico che minimizzi le possibilità di contaminazione incrociata. Il laboratorio dovrebbe essere suddiviso in due parti: quella destinata alle operazioni di preparazione e quella dove avvengono tutte le altre attività.

La zona destinata alla preparazione dei radiofarmaci dovrebbe essere separata dal resto dei locali e l'ingresso al laboratorio dovrebbe avvenire tramite appositi locali filtro, dove il personale indossa gli indumenti di lavoro e, se necessario, utilizza i dispositivi di protezione individuale, effettua il controllo dell'eventuale contaminazione prima dell'uscita (tramite monitore mani/piedi/abiti) e può compiere le operazioni di decontaminazione personale (mediante lavello con bagno oculare e doccia). A seconda della classificazione farmaceutica del laboratorio potrebbero essere previste due porte interbloccate sia per l'accesso dall'esterno al locale filtro che da quest'ultimo al laboratorio di radiofarmacia, dotando le porte di guarnizioni atte ad eliminare le infiltrazioni di aria dai locali non classificati (in termini di qualità dell'aria) verso quelli classificati. In particolare l'accesso a locali quali il laboratorio di radiofarmacia e quelli in cui sono custodite le sorgenti radioattive dovrebbe essere limitato al solo personale autorizzato, regolamentando l'ingresso mediante badge o codice numerico. Ogni porta che affaccia in uno spazio di laboratorio dovrebbe auspicabilmente avere un pannello di visualizzazione per impedire incidenti nell'apertura della porta e per consentire la visuale nel laboratorio in caso di incidente o emergenza.

Lo spazio disponibile internamente deve essere tale da consentire al personale di lavorare in sicurezza: i requisiti dovrebbero essere valutati in funzione del tipo di lavoro, cercando di garantire auspicabilmente almeno i 3 m² di superficie libera per persona (IAEA TRS 471, 2009). Quindi, a seconda del carico di lavoro e del numero di lavoratori, il laboratorio dovrebbe essere organizzato come un complesso di sale; in ogni caso sarebbe opportuno prevedere un adeguato spazio per l'immagazzinamento e la conservazione dei radionuclidi, dotato di appropriata schermatura. In fase di progettazione, per evitare problemi di sovraccarico del solaio, dovranno essere stimati i pesi di tutta la strumentazione presente, con particolare attenzione alle celle di manipolazione e alle cappe che, a causa delle schermature di cui sono dotate, sono particolarmente pesanti.

Le aree di laboratorio dotate di autoclavi dovrebbero avere spazio sufficiente per consentire l'accesso all'autoclave e la manutenzione. Il drenaggio dell'autoclave deve essere progettato per prevenire o minimizzare allagamenti e danni al pavimento.

Le condizioni ambientali all'interno del laboratorio devono essere controllate e tali da non provocare effetti negativi sulla preparazione dei radiofarmaci e sul corretto funzionamento delle apparecchiature. Tutte le preparazioni estemporanee iniettabili devono essere sterili e la sterilità è garantita attraverso la stretta osservanza delle 'norme di buona preparazione dei medicinali in farmacia', la realizzazione di ambienti dedicati e controllati, l'utilizzo di appropriate attrezzature, la presenza di personale qualificato, la codifica di stringenti procedure di pulizia e disinfezione, l'impiego di tecniche asettiche e di monitoraggi microbiologici ambientali.

Le norme di buona preparazione dei medicinali in farmacia classificano gli ambienti dedicati alla preparazione dei farmaci secondo il grado di rischio del processo impiegato, in conformità all'allegato 1 delle GMP (EC GMP, 2008), che ripartisce gli ambienti o le aree di lavoro, 'a riposo' e in 'operatività', in quattro gradi, A, B, C, D, in funzione della massima concentrazione ammissibile di particelle in aria di diametro pari a 0,5 µm e 5 µm (in accordo con la UNI EN ISO 14644 in termini di classi ISO).

Le preparazioni che hanno più alto rischio microbiologico (ripartizioni asettiche, manipolazioni di prodotti sterili, preparazioni che non possono essere sottoposte a sterilizzazione terminale) devono avvenire con procedure

asettiche all'interno di apposita cappa a flusso laminare di classe A posta in un locale di classe B, o di un isolatore che garantisca un ambiente sterile, posto in una zona di grado D (NBP-MN); la scelta deve essere fatta in fase di progettazione del reparto e dipende dalle soluzioni attuate e descritte successivamente nel paragrafo dedicato alla ventilazione.

Le preparazioni a minor rischio (quelle per le quali è possibile la sterilizzazione terminale) possono essere effettuate in cappe a flusso laminare di classe A in un locale di grado D (NBP-MN).

Le cappe a flusso laminare sono costituite da una zona di manipolazione, schermata verso l'esterno e rivestita in acciaio inossidabile decontaminabile, posta su un telaio di sostegno. L'aria immessa e aspirata deve passare attraverso filtri HEPA; inoltre, se del caso, l'aria in uscita potrebbe passare attraverso un filtro supplementare a carboni attivi. Il livello di radioattività degli effluenti deve essere monitorato a valle del sistema di filtrazione, in modo tale che in caso di rilascio incidentale il sistema di controllo attivi la chiusura dell'aria in ingresso e in uscita e segnali un allarme acustico e luminoso. Le cappe sono finalizzate principalmente alla protezione del radiofarmaco da eventuali contaminazioni esterne e garantiscono solo una parziale protezione dell'operatore e dell'ambiente di lavoro.

L'isolatore rappresenta il massimo livello di protezione dal rischio di contaminazione del prodotto e dell'operatore, grazie alla sua principale caratteristica di 'isolare' fisicamente la zona critica e di richiedere sistemi di trasferimento basati su tecnologie ad alto contenimento. Lo spessore della schermatura deve essere calcolato sulla base del tipo, dell'energia e dell'attività del materiale radioattivo manipolato.

Dal punto di vista strutturale, le pareti interne devono essere lisce, impermeabili e con spigoli arrotondati per la completa decontaminazione e pulizia; si dovrebbe evitare inoltre l'installazione permanente di componenti che non possono essere puliti in modo sufficiente. L'aria in ingresso e in uscita deve passare attraverso filtri HEPA, l'aria in uscita deve, ove necessario, passare anche attraverso un filtro supplementare ai carboni attivi. Il vantaggio principale di un isolatore è che può essere installato in un laboratorio di Classe D, dove quindi non risulta necessaria la realizzazione di una camera bianca all'interno del reparto.

A seconda del tipo di manipolazione, del radionuclide e delle attività manipolate dovrà essere valutato il tipo di isolatore (scatole a guanti o celle calde) più idoneo a garantire adeguate condizioni di radioprotezione.

Nelle scatole a guanti tutte le operazioni vengono eseguite all'interno dell'isolatore tramite un paio di guanti posizionati sulla parete anteriore e il materiale passa attraverso la precamera (in Classe B), in quanto la camera principale non deve mai essere in diretta comunicazione con l'ambiente esterno.

Le celle calde sono utilizzate nei laboratori di radiofarmacia ad esempio per la preparazione dei radiofarmaci PET, per cui, nella valutazione delle schermature, deve essere presa in considerazione una schermatura adeguata anche tra celle adiacenti (fino a qualche cm di Pb).

La superficie interna di ogni scompartimento deve essere liscia, realizzata in acciaio inossidabile con spigoli arrotondati per la decontaminazione e igienizzazione.

Le celle sono generalmente dotate di un duplice sistema di interblocco:

- il primo abilita il trasferimento degli isotopi prodotti dal ciclotrone, se presente, ai moduli di sintesi, che può avvenire solo quando gli sportelli dei moduli sono chiusi, il gradiente di pressione interno è negativo e i sistemi di rivelazione della radioattività sono attivi e rivelano valori inferiori a quelli di soglia prefissati;
- il secondo è legato a due sistemi di rivelazione, uno posto all'interno della cella e l'altro nella canalizzazione di espulsione dell'aria dalla cella. Se si verifica un superamento dei limiti di dose prefissati all'interno della cella, il sistema non consente l'apertura del suo sportello; se invece il superamento avviene all'interno della canalizzazione, il sistema blocca l'emissione dei gas e li convoglia nell'apparato di compressione e stoccaggio, sino al decadimento degli stessi.

La fase finale del processo avviene nel modulo di frazionamento, dove in condizioni di sterilità sono effettuate la preparazione automatizzata delle singole dosi da somministrare al paziente all'interno di siringhe schermate o flaconi e la misura automatizzata dell'attività finale tramite calibratore di attività.

Le attività frazionate devono essere consegnate al personale addetto nella sala per la somministrazione dei radiofarmaci, la quale dovrebbe essere posizionata in prossimità della radiofarmacia o della camera calda in modo da consentire il passaggio veloce e sicuro delle siringhe schermate attraverso apposite finestre passa-preparati. Nel caso in cui, per motivi progettuali, non fosse possibile, è opportuno prevedere un'altra camera calda, adiacente alla sala somministrazione, dedicata al frazionamento e munita di finestra passa-preparati

oppure codificare una procedura che regoli il trasporto delle siringhe schermate tramite operatore garantendo percorsi brevi.

A.2.4 Sala per somministrazione radiofarmaci

I locali in cui avviene la somministrazione del radiofarmaco ai pazienti devono essere possibilmente allocati in prossimità del laboratorio di radiofarmacia o della camera calda. Il trasferimento del radiofarmaco dal locale di preparazione al locale di somministrazione deve, infatti, avvenire attraverso il tragitto più breve possibile e l'utilizzo di carrelli o presidi schermati al fine di ridurre il rischio di contaminazione dell'ambiente e di esposizione degli operatori. Per ridurre al minimo il rischio di contaminazione sarebbe opportuno, ove possibile, predisporre una finestra passapreparati. A seconda della classificazione farmaceutica del laboratorio, può essere necessario che il passapreparati sia dotato di sportelli interbloccati (ovvero che possono essere aperti solo una alla volta) ed eventualmente anche ventilato.

All'interno dei locali di somministrazione dovrebbe essere presente un lavello collegato agli scarichi controllati, al fine di consentire il lavaggio delle mani degli operatori per una rapida decontaminazione. Inoltre le dotazioni dovrebbero comprendere lettini o sedie per la somministrazione. Nel caso si prevedessero somministrazioni contemporanee di più pazienti potrebbe essere utile l'utilizzo di schermature fisse o mobili di separazione.

A.2.5 Locali di attesa calda

Il paziente caldo deve attendere - dopo la somministrazione - un tempo relativamente lungo prima dell'esecuzione dell'esame diagnostico.

È quindi necessario prevedere all'interno del reparto delle sale di attesa calde per i pazienti già somministrati, fisicamente separate e ben distinte dalle zone destinate all'attesa prima della somministrazione presenti all'esterno del reparto (attesa fredda).

Solo nel caso della PET, considerata la breve emivita dei radiofarmaci utilizzati, la sala somministrazione e quella di attesa calda possono coincidere.

È auspicabile, al fine di garantire adeguate condizioni di sicurezza per il personale, l'installazione di un sistema di video controllo a distanza per il monitoraggio dei pazienti in attesa. Inoltre può essere valutata, come ulteriore accorgimento, la presenza di schermature mobili all'interno della sala di attesa calda, idonee ad offrire un'adeguata protezione al personale, nel caso si renda necessaria la presenza dell'operatore all'interno del locale.

A.2.6 Servizi igienici caldi

All'interno del reparto devono essere disponibili servizi igienici per i pazienti caldi, di cui almeno uno dotato di sanitari dedicati per pazienti disabili (d.m. 236/1989, d.p.r. 503/1996), possibilmente con accesso diretto dalla sala di attesa calda o, comunque, situati in prossimità della stessa. Sarebbe opportuno valutare il numero di bagni in funzione del carico di lavoro stimato, tenendo anche conto della possibilità di temporanea inagibilità di alcuni di essi per malfunzionamenti.

I servizi igienici caldi devono essere rifiniti con materiali facilmente decontaminabili; alcuni accorgimenti possono essere utili per ridurre al minimo la contaminazione, quali ad esempio cartelli che invitino i pazienti di sesso maschile a usufruire dei servizi igienici in posizione seduta, che richiedano ai pazienti di scaricare l'acqua della toilette e di lavarsi le mani per garantire un'adeguata diluizione dei materiali radioattivi escreti o il posizionamento di carta assorbente sul pavimento attorno ai servizi (IAEA SRS 40, 2005).

In funzione delle valutazioni dell'esperto qualificato e dei dispositivi di legge vigenti (d.p.r. 14/01/1997, ecc.), è possibile convogliare gli scarichi dei servizi igienici caldi in un sistema di vasche di raccolta, che consenta il monitoraggio della radioattività contenuta nei liquami e permetta il loro smaltimento nel sistema di fognature solo dopo un tempo di attesa sufficiente per garantire un adeguato livello di decadimento della radioattività. Il dimensionamento del sistema dipenderà dal tipo di radionuclidi utilizzati nella struttura e dal carico di lavoro (numero di pazienti in diagnostica / terapia).

All'interno del reparto devono essere previsti servizi igienici riservati al personale, distinti da quelli dedicati ai pazienti caldi.

A.2.7 Sala esami

La sala esami dovrebbe essere raggiungibile dalla sala per somministrazione e dalla sala di attesa calda attraverso percorsi brevi e deve essere dotata di un'area nella quale i pazienti possano riporre i propri oggetti personali.

A.2.8 Ciclotrone

Nel caso in cui il radiofarmaco per PET sia prodotto utilizzando radionuclidi generati *in situ*, nella struttura sarà presente un bunker, all'interno del quale è installato il ciclotrone.

A.2.9 Locali di degenza per terapia medico-nucleare

Il ricovero protetto può essere definito in termini generali come camere riservate ai pazienti trattati, dotate se del caso di presidi radioprotezionistici permanenti o temporanei, con associato un regolamento di radioprotezione inerente l'interazione con il paziente trattato (ovvero, prescrizioni radioprotezionistiche per il personale, per le modalità di interazione con il paziente, per lo stoccaggio e smaltimento dei rifiuti, per gli interventi di decontaminazione degli ambienti/oggetti, ecc.) impiegando personale (se del caso, classificato come radioesposto) adeguatamente formato allo scopo. A seconda che l'attività svolta rientri, rispettivamente, nella categoria a 'medio rischio' (ad esempio terapie con ^{89}Sr , ^{153}Sm , ^{186}Re , ^{32}P , ^{90}Y , ^{177}Lu) o in quella ad 'alto rischio' (per esempio terapia radiometabolica del tumore tiroideo con ^{131}I) sarà necessario prevedere delle camere di degenza riservate ai pazienti trattati, o veri e propri reparti 'protetti', prevedendo adeguati locali, percorsi dedicati, presidi radioprotezionistici e dotazioni tecnologiche necessari alla gestione in sicurezza dell'attività.

Nel caso di attività nella categoria a 'medio rischio', le camere di degenza potranno essere dotate di uno o due letti, ciascuna con un proprio servizio igienico dotato di lavabo (sempre a scarico controllato) e di un punto di controllo della contaminazione (con monitor portatile).

Nel caso, invece, di reparti 'protetti', in cui si manipolano isotopi di radiotossicità più elevata e in quantità maggiori, dovranno essere previsti ulteriori locali e dotazioni tecnologiche, necessari alla gestione in sicurezza dell'attività. Un reparto di degenza protetta deve infatti essere caratterizzato da:

- sistemi di ventilazione che convogliano l'aria dalle zone fredde (corridoi) alle zone calde (camere di degenza) e garantiscano adeguati ricambi di aria (secondo la norma UNI 10491 le camere di degenza sono classificate zona C);
- pavimenti a sguscio e superfici lavabili per facilitare le operazioni di decontaminazione;
- schermature adeguate delle sale di degenza;
- disponibilità di schermature mobili all'interno delle stanze di degenza;
- sistemi di raccolta e contenimento degli escreti dei pazienti;
- percorsi differenziati in ingresso e in uscita dal reparto per il personale e per i pazienti.

I radioisotopi dovranno essere trasferiti da un'area all'altra attraverso percorsi identificati e attraverso contenitori schermati o mezzi di trasporto autorizzati, qualora i locali di degenza si trovi in un edificio separato rispetto a quello del locale camera calda.

Anche in questo caso la struttura dovrà disporre di spogliatoi freddi dove possano essere tenuti abiti di lavoro e abiti di ricambio in caso di contaminazione e di una zona filtro di uscita dotata di un punto di controllo per la verifica della contaminazione delle mani, dei piedi e degli abiti (monitor mani-piedi-vesti) e di mezzi per la decontaminazione, quali lavabo e doccia del tipo 'passante'.

Per quanto riguarda il rischio di esposizione esterna, dovranno essere valutate dall'esperto qualificato, in relazione al carico di lavoro, le schermature fisse necessarie, da installare alle pareti, ai soffitti, ai pavimenti e alle porte del reparto di degenza, sia per proteggere gli ambienti esterni che i locali normalmente occupati dal personale del reparto, nonché l'opportunità di dotare i letti del reparto di degenza 'protetto' di pannelli schermanti mobili, sia per ridurre l'esposizione del personale, sia per evitare l'irradiazione incrociata da pazienti contigui.

Nel caso ad esempio di terapia con ^{223}Ra , non sarebbero richieste schermature fisse, a causa della bassa attività per iniezione (55 kBq/kg) e la debole emissione fotonica.

Schermature fisse potrebbero non essere necessarie neanche per i trattamenti con microsfere marcate con ^{90}Y .

Nel caso di trattamenti con peptidi marcati con ^{177}Lu (per tumori del sistema neuroendocrino), l'emissione gamma potrebbe rendere necessarie schermature fisse, da valutare in funzione dei carichi di lavoro.

Per i trattamenti con ^{131}I del carcinoma tiroideo, l'attività rientra nella categoria ad 'alto rischio', e se possibile sarebbe consigliabile individuare percorsi differenziati per i pazienti trattati che, dopo la somministrazione, si recano nelle stanze di degenza. Ancora meglio, la somministrazione può avvenire anche direttamente nella sala di degenza. Le stanze richiedono schermature fisse, da valutare in funzione dei carichi di lavoro. Per i trattamenti con ^{131}I -MIBG (usato più frequentemente per alcuni tumori pediatrici) valgono considerazioni analoghe.

Ovviamente, come già approfondito per la diagnostica, anche in questo caso la manipolazione di sorgenti radioattive dovrà prevedere opportuni accorgimenti, quali banchi schermati, telemanipolatori, schermature delle siringhe, ecc. Nel caso la somministrazione avvenga tramite fleboclisi, il flacone contenente il radiofarmaco dovrà essere opportunamente schermato. Particolare attenzione deve essere posta nelle operazioni di marcatura di sorgenti radioattive, con emissione di radiazione beta, utilizzate per radioimmunoterapia.

A.2.10 Deposito temporaneo per lo stoccaggio dei rifiuti radioattivi

Nelle strutture di MN devono essere previste zone di deposito dei rifiuti radioattivi solidi e locali per impianti di smaltimento degli scarichi liquidi radioattivi, dotati di vasche di raccolta e sistemi di controllo. Tali locali, che possono essere allocati anche all'esterno dell'area calda, dovranno avere le seguenti caratteristiche:

- superfici del pavimento e delle pareti lavabili e facilmente decontaminabili;
- disponibilità di presa d'acqua;
- predisposizione di una contropendenza del pavimento rispetto alla zona di ingresso in grado di veicolare eventuale liquidi radiocontaminati verso una piletta di scarico;
- uscita o altro sistema atto a impedire l'eventuale dispersione di liquidi contaminati all'esterno (ad es.: soglie rialzate in ingresso o griglie/caniline di scolo collegate con lo scarico);
- sistema di doppio contenimento per emergenze dovute a fuoriuscita di liquido a causa di danneggiamento di qualche componente o per mancato funzionamento dei sensori di livello negli impianti di smaltimento di liquidi radioattivi;
- disponibilità di rivelatori di incendio e/o di estintori a secco.

Il locale deve essere opportunamente schermato e possedere inoltre idoneo impianto di ventilazione; la porta di accesso va dotata di idonea serratura al fine di prevenire accessi indebiti da parte di personale non autorizzato, e deve in aggiunta essere realizzata un'uscita di sicurezza apribile dall'interno.

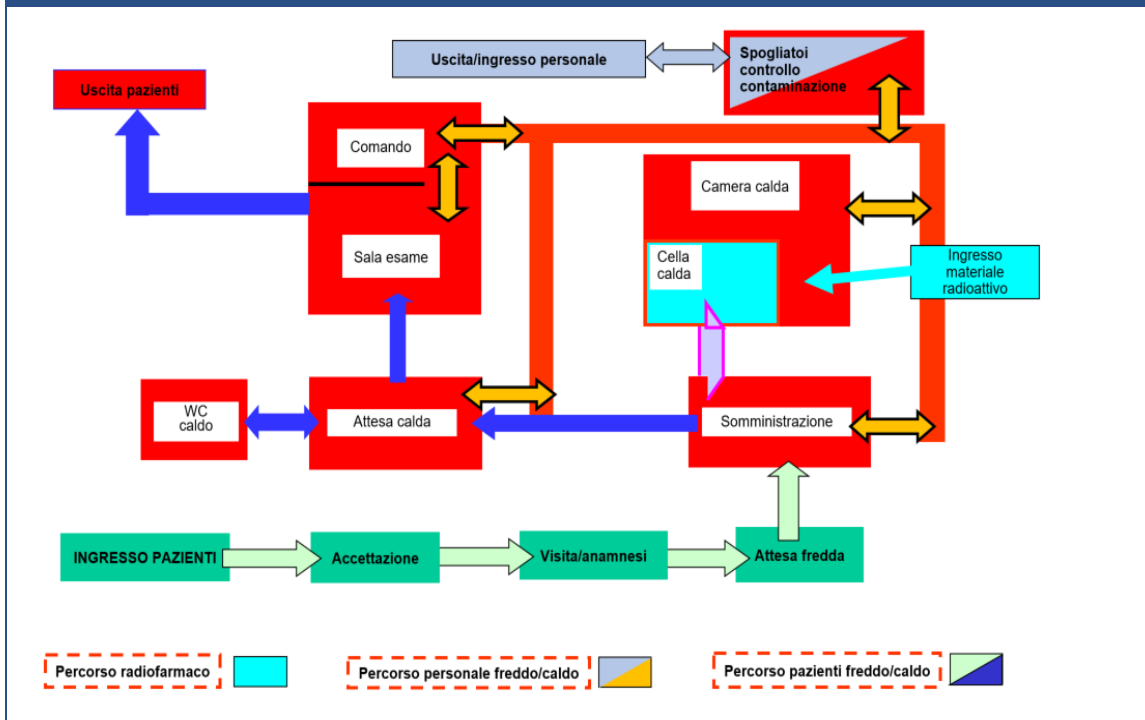
L'impianto di smaltimento dei liquami radioattivi deve essere opportunamente dimensionato dal punto di vista volumetrico in base alle attività, in funzione dei carichi di lavoro e dei radionuclidi utilizzati. Uno dei principali problemi è costituito dallo ^{131}I , a causa del dimezzamento fisico relativamente lungo (circa 8 giorni), che comporta un incremento dei volumi di stoccaggio per consentire di scaricare in esenzione.

A.2.11 Locale/area deposito attrezzature per la pulizia del reparto

All'interno dei reparti sarebbe auspicabile prevedere anche un locale/area deposito attrezzature per la pulizia e materiali necessari in caso di interventi di decontaminazione.

Figura 1

Schema a blocchi di un servizio di medicina nucleare con percorsi identificati



(Inail - Dipartimento di medicina, epidemiologia, igiene del lavoro e ambientale)

ALLEGATO B

CARATTERISTICHE E REQUISITI DEI LOCALI E DEGLI IMPIANTI

Ai fini del rispetto degli aspetti protezionistici connessi alle attività di MN, è fondamentale applicare rigidi criteri nella scelta delle soluzioni progettuali e dei materiali da utilizzare per la realizzazione delle installazioni in cui si svolgono operazioni che comportano la presenza e l'impiego di sorgenti radioattive non sigillate.

Un riferimento nel campo è costituito dalla norma UNI 10491 che indica i criteri minimi da adottare nella progettazione e realizzazione di tali installazioni.

Infine, per garantire la qualità, la sicurezza e l'efficacia dei prodotti destinati ad essere iniettati nell'uomo a scopo diagnostico/terapeutico nella progettazione è necessario fare riferimento anche alle NBP-MN già discusse nell'allegato A (par. A.2.3). Il rispetto dei requisiti richiesti dalle NBP-MN impone l'adozione di specifiche soluzioni infrastrutturali, strumentali e di processo, indispensabili per garantire i livelli di concentrazione delle particelle e controllare la contaminazione microbiologica, nelle aree dedicate alla manipolazione dei radiofarmaci.

B.1 PARETI E SUPERFICI

Il tipo di superfici e il rivestimento delle stesse sono un elemento di notevole importanza in fase di progettazione e allestimento delle aree di lavoro dove si manipolano sostanze radioattive e in generale di tutte le zone calde. Il pavimento e le superfici dei muri devono poter essere facilmente decontaminabili e, per quanto possibile, senza soluzione di continuità, e le finiture devono essere adeguate a quanto richiesto dalle norme di radioprotezione.

La giuntura del pavimento con i muri deve essere arrotondata, con risalita sulle pareti di circa 20 cm, così da evitare angoli e asperità. L'intero rivestimento del pavimento deve essere impermeabile e funzionare efficacemente come conca, in modo che la struttura dell'edificio e i piani sotto il laboratorio siano protetti dall'acqua, contaminata o meno.

Il pavimento dei locali di lavoro deve essere dunque costituito di materiale liscio, senza interstizi, rugosità o imperfezioni che possano intrappolare il contaminante, ad esempio con fogli di materiale plastico saldati fra loro e incollati al pavimento. Le piastrelle non sono raccomandate a causa del numero elevato di raccordi.

I materiali devono essere scelti anche tenendo conto della loro resistenza alla corrosione da parte di agenti chimici eventualmente utilizzati. I fogli di PVC non pigmentato o plastificato sono più resistenti alla contaminazione e più facilmente decontaminabili di quelli di altro materiale. È comunque buona regola rinnovare frequentemente tali rivestimenti.

Le pareti possono essere, in alternativa ai fogli di PVC, ricoperte anche da vernici lavabili (vernici epossidiche, smalto o clorocaucciù) non porose, resistenti ai reagenti chimici e alle azioni meccaniche.

Le superfici di lavoro, dove sono usati o conservati radionuclidi (banchi, tavoli e sedie), devono essere rifinite con materiale duro, non poroso, impermeabile, lavabile e resistente al calore, alle macchie e alle sostanze chimiche, che dovrebbe essere applicato in grandi fogli con un numero minimo di raccordi. È, altresì, opportuno che i bordi siano rialzati onde evitare sgocciolamenti.

Per lavandini di laboratorio, drenaggi e cremagliere si usa spesso acciaio inossidabile.

La pulizia deve avvenire regolarmente secondo procedure appropriate, che garantiscano la sanificazione e, se le circostanze lo richiedono, la sanitizzazione dell'ambiente. Il laboratorio deve essere mantenuto sempre libero da qualunque infestazione mediante adeguate misure preventive, sia strutturali sia operative. Tubature e fili devono essere rivestiti in modo da facilitare la pulizia e l'eventuale decontaminazione.

B.1.1 Pareti, superfici e altre infrastrutture nel locale ciclotrone

Il locale del Ciclotrone è quasi sempre costruito in calcestruzzo e le entrate, il tipo di pavimento, i rivestimenti delle pareti, ecc., hanno un ruolo importante nella gestione delle condizioni di sicurezza.

La superficie delle pareti di calcestruzzo e del pavimento deve essere facilmente lavabile, liscia, priva di rugosità o imperfezioni, deve essere verniciata o rivestita con un rivestimento epossidico, cosicché raccolga meno polvere possibile e la contaminazione possa essere rimossa facilmente. Le superfici di lavoro dovranno essere realizzate con materiali resistenti agli agenti chimici e ai solventi, facilmente decontaminabili.

Il pavimento del bunker deve essere tale da sopportare carichi elevati: il peso del solo ciclotrone è dell'ordine di 15-25 t, quello di un sistema auto-schermato può essere di 85-100 t, e il peso del bunker di un ciclotrone schermato con pareti in calcestruzzo di spessore 1,2 m è di circa 300 t. Un pavimento di spessore pari a 40-50 cm è tipico per la versione auto-schermata del ciclotrone; infatti il peso totale (schermature e apparecchiatura) nel caso di ciclotrone auto-schermato è molto inferiore al caso ciclotrone non schermato o schermato localmente, installato in bunker con pareti estremamente spesse. È necessario inoltre verificare il carico massimo del pavimento lungo il cammino che il ciclotrone deve percorrere quando viene portato nella struttura.

Il pavimento deve avere dei canali di scolo per l'acqua, se possibile collegati a un sistema di raccolta per poter controllare la radioattività dell'acqua prima che sia immessa in fogna.

I condotti che attraversano il muro per il passaggio dei cavi o delle tubazioni non devono dare visuale diretta verso l'interno del bunker ma devono avere un angolo o forma a esse.

Le tubazioni delle linee di trasmissione di alcuni radionuclidi dovrebbero essere realizzate in materiale plastico e inserite all'interno di condotti sufficientemente ampi per consentire un'agevole sostituzione.

B.2 VENTILAZIONE

L'impianto di ventilazione ha un ruolo fondamentale nella gestione e minimizzazione dei rischi sia di contaminazione radioattiva del personale e dell'ambiente, sia di contaminazione microbiologica dei prodotti radiofarmaceutici da parte del personale e dell'ambiente esterno.

Il sistema di ventilazione deve, quindi, prevenire la diffusione dell'aria eventualmente contaminata da un locale all'altro all'interno dell'edificio (non deve, infatti, prevedere il ricircolo) e ridurre la concentrazione di radioattività nell'aria di un ambiente potenzialmente contaminato attraverso un adeguato numero di ricambi aria e idonei gradienti pressori. Le caratteristiche dei gradienti di pressione degli ambienti devono essere tali da proteggere la preparazione dalla contaminazione e allo stesso tempo essere conformi ai requisiti di radioprotezione.

L'aria immessa all'interno dei locali deve essere opportunamente filtrata per ridurre il carico di polvere e limitare così la risospensione di particolato contaminato e, se possibile, il flusso deve essere diretto preferibilmente verso il basso.

L'aria deve essere espulsa all'esterno attraverso filtri ad alta efficienza appropriati alla natura e alla quantità dell'effluente (UNI 7496, 1975; UNI EN 1822, 2010). Il condotto di esalazione deve essere separato rispetto al normale condotto di esalazione dell'edificio e la presa esterna deve essere, chiaramente, ubicata in modo da evitare il ricircolo dell'aria di scarico.

Il motore del ventilatore deve essere posizionato all'esterno del condotto al fine di evitare ogni possibile contaminazione e facilitarne la manutenzione.

La norma di riferimento UNI 10491 prevede la suddivisione dei reparti o laboratori all'interno dei quali vengono manipolate sorgenti radioattive non sigillate in 4 zone differenziate: A, B, C e D in relazione ai livelli di irradiazione e/o contaminazione crescenti da A verso D e alle condizioni di lavoro.

La **zona 'A'** (basso rischio) deve essere progettata e costruita in modo che, nelle normali condizioni di lavoro previste come prevalenti, le dosi ricevute dalle persone che abitualmente lavorano in quella zona non possano essere maggiori di 3/10 della dose massima ammissibile.

La **zona 'B'** (basso rischio) deve essere progettata e costruita in modo da assicurare un appropriato contenimento della contaminazione verso la zona A e/o verso l'esterno in modo che, nelle normali condizioni di lavoro previste come prevalenti, le dosi ricevute dalle persone che abitualmente lavorano nella zona, pur potendo superare i 3/10 della dose massima ammissibile, non possano essere maggiori della dose massima ammissibile.

La **zona 'C'** (medio rischio) deve essere progettata e costruita in modo da assicurare un appropriato contenimento della contaminazione verso le zone di ordine inferiore (zone A e B) e verso l'esterno. Nella zona C i livelli di irradiazione e contaminazione possono essere tali da determinare un superamento della dose

massima ammissibile in caso di lavoro continuativo. Pertanto, al fine di non superare la dose massima ammissibile, il lavoro in tale zona è soggetto a limiti di tempo di permanenza e/o all'obbligo di indossare indumenti protettivi appropriati.

La zona 'D' (alto rischio), dati gli alti livelli di irradiazione e/o contaminazione, deve essere progettata e costruita in modo da impedire l'accesso durante le normali condizioni di lavoro previste come prevalenti e assicurare un appropriato contenimento della contaminazione e un'adeguata schermatura delle radiazioni verso tutte le altre zone e/o verso l'esterno.

Nel caso in cui l'attività di manipolazione avvenga all'interno di celle calde le stesse devono essere considerate zona D ai sensi della classificazione UNI 10491, mentre il locale circostante può essere classificato come zona a rischio inferiore.

Come indicazione generale, quindi, in un servizio/reparto di diagnostica e terapia radiometabolica si verificano le condizioni tipiche delle zone A, B, C, dove solitamente la camera calda e le stanze di degenza sono classificate come zona C.

La norma UNI sopra richiamata prevede i seguenti valori di ricambi d'aria:

Tabella 6		Numero ricambi aria per singola zona (UNI 10491)	
ZONA		Ricambi/ora	
Zone A e B		2-5	
Zona C		5-10	
Zona D		>10	

Il flusso dell'aria deve essere diretto dalle zone a minore contaminazione potenziale verso le zone a maggiore contaminazione potenziale, mantenendo queste ultime in depressione rispetto alle prime.

I gradienti di pressione tra le diverse zone sono scelti dall'esperto qualificato in funzione delle esigenze radioprotezionistiche e nel rispetto delle GMP, facendo riferimento alle norme di buona tecnica applicabili.

Il sistema di ventilazione, per le esigenze di radioprotezione, dovrà quindi garantire una leggera depressione dalla zona calda a maggior rischio di contaminazione rispetto ai locali esterni e una depressione crescente dalle aree in cui il rischio di contaminazione è minore verso quelle in cui risulta più elevato, in modo da evitare la diffusione di aria potenzialmente contaminata verso le zone a minor rischio.

Queste esigenze, talvolta, entrano in contrasto con le norme di buona preparazione dei radiofarmaci che richiedono una sovrappressione delle zone di preparazione. Le caratteristiche dei gradienti di pressione degli ambienti in cui vengono manipolati i radiofarmaci devono, infatti, essere tali da proteggere la preparazione dalla contaminazione e allo stesso tempo però essere conformi ai requisiti di radioprotezione.

In questi casi è necessario identificare una soluzione strutturale che soddisfi sufficientemente entrambe le esigenze. Un buon compromesso potrebbe prevedere la realizzazione di una **zona filtro** di accesso alla zona di preparazione dei radiofarmaci posta in depressione sia rispetto alla zona calda che al corridoio. Si crea così un gradiente di pressione, diretto dal laboratorio alla zona filtro, che impedisce l'ingresso nell'area critica di aria non filtrata e al tempo stesso consente l'espulsione verso un condotto sottoposto a controllo.

B.2.1 Ventilazione nel laboratorio di radiofarmacia

Per la progettazione dell'impianto di ventilazione a servizio di un laboratorio di radiofarmacia si deve, quindi, fare, riferimento anche all'allegato 1 delle GMP (EU GMP, 2008), i cui livelli massimi in aria di concentrazione di materia particolata (polveri, ecc.) e microbiologica tollerabili (in base alla classificazione delle aree) possono essere garantiti attraverso il perseguimento del più ampio numero delle scelte progettuali tra cui:

- numero di ricambi d'aria superiori a dieci l'ora (UNI 10491, 1995): il valore esatto deve essere valutato in base al numero dei lavoratori e alla tipologia di macchinari e impianti presenti, anche in collaborazione con l'esperto qualificato;
- impianto di condizionamento a tutt'aria esterna, senza ricircolo; il sistema deve impedire che l'aria espulsa all'esterno sia reintrodotta attraverso i canali di mandata;

- filtrazione dell'aria immessa attraverso la dislocazione di più sistemi di filtraggio, a monte e all'interno delle condotte di aerazione, adeguati al livello di protezione richiesto, come indicato nell'allegato 5 delle Who (WHO TRS 961, 2011). I filtri dovranno essere facilmente sostituibili e dovrà essere programmata la sostituzione periodica.
- collocazione idonea delle bocchette di immissione e di ripresa dell'aria all'interno del laboratorio;
- il personale operativo presente nell'area di lavoro sia ridotto al minimo (in genere, max. 2 persone);
- l'accesso del personale alla zona classificata sia consentito solo previo attraversamento di una idonea zona filtro con lo stesso grado di classificazione stabilito per il laboratorio di preparazione;
- l'ingresso/uscita dei materiali impiegati nel processo di preparazione venga effettuato per mezzo di un idoneo passa-preparati ventilato, con lo stesso grado di classificazione stabilito per il laboratorio di preparazione.

Nella progettazione del sistema di ripresa dell'aria dedicato alle zone calde presenti all'interno del reparto, è necessario identificare due zone distinte, al fine di controllare il rischio di contaminazione:

- per i locali all'interno dei quali non si svolgono attività con manipolazione di radionuclidi, la ripresa avviene con un sistema di estrazione dotato di filtri assoluti;
- per i locali all'interno dei quali si svolgono attività con manipolazione di radionuclidi (sorgenti radioattive non sigillate) bisogna prevedere un sistema di estrazione dedicato: l'aria estratta, prima di essere immessa in ambiente, deve essere filtrata attraverso un blocco composto da prefiltri, carboni attivi (specifici per radioisotopi) e filtri assoluti (possibilmente filtri ULPA, vedere norma UNI EN 1822).

Quest'ultimo sistema di estrazione sarà utilizzato anche per estrarre aria dalle celle di manipolazione prima di essere rilasciata in ambiente.

Al fine di ridurre il rischio di contaminazione radioattiva il blocco di filtri deve essere posizionato in un apposito locale, che deve essere classificato, con accesso limitato al solo personale autorizzato.

Il condotto di esalazione deve essere separato rispetto al normale condotto dell'edificio e realizzato con materiali non infiammabili in modo tale da essere facilmente pulibile e sostituibile.

Dopo la filtrazione l'aria deve essere scaricata attraverso ciminiera di altezza tale da assicurare una sufficiente diluizione degli effluenti gassosi in atmosfera prima di raggiungere il suolo. Dove necessario, secondo le valutazioni dell'esperto qualificato, è auspicabile predisporre idonei dispositivi di monitoraggio e campionamento degli scarichi aeriformi prima della loro immissione in atmosfera dopo il filtraggio.

Occorre inoltre prevedere sistemi di allarme antincendio e sistemi di rivelazione di fuoriuscita dei gas utilizzati nel laboratorio di controllo qualità o nei sistemi di raffreddamento che comportino rischio infiammabilità (quali l'idrogeno) o abbassamento del tenore di ossigeno (es. l'elio).

Dal momento che nella progettazione dell'impianto di ventilazione i parametri di riferimento sono molteplici (portata aria, sovrappressioni, umidità relativa, contaminazione microbiologica e radioattiva), al fine di ridurre il rischio di contaminazione risulta necessario verificare con adeguata periodicità il corretto funzionamento degli impianti e delle attrezzature facendo riferimento alle norme tecniche sopra richiamate (UNI 10491, 1995; UNI EN ISO 14644, 2016; WHO TRS 961, 2011; UNI EN 1822, 2010).

B.2.2 Ventilazione nel locale ciclotrone

L'impianto di ventilazione dell'aria del locale ciclotrone, che si attiva immediatamente dopo lo spegnimento, deve garantire adeguati ricambi d'aria (il numero esatto dipende dal ciclotrone, da quanto è utilizzato e dai sistemi di sicurezza implementati – come riferimento si possono usare i valori indicati nella norma UNI 10491) e deve essere collegato a un sistema di rivelazione per il controllo di eventuali rilasci incidentali di aeriformi radioattivi.

Il flusso d'aria dovrebbe essere sempre progettato in modo che il bunker del ciclotrone abbia la pressione più bassa nell'edificio (almeno 25 Pa al di sotto dei locali adiacenti, come indicato nel documento IAEA TRS 471, 2009, oppure si possono usare come riferimento i valori indicati nella norma UNI 10491) e i laboratori di radiofarmacia siano a pressione leggermente più elevata, ma comunque deve essere accuratamente progettato in modo da soddisfare i requisiti richiesti per i diversi locali (per approfondimenti fare riferimento al paragrafo B.2).

Infine, nel bunker dovrebbero essere assicurati almeno tre ricambi di aria all'ora (il numero esatto, secondo le valutazioni dell'esperto qualificato, dipende dall'acceleratore e dall'utilizzo).

L'estrazione dell'aria in uscita dal reparto dovrebbe essere realizzata con un impianto indipendente (e ventilatore proprio) collegato a un sistema di filtri ad alta efficienza (assoluti e/o a carbone attivo). Il contenitore dei filtri dovrebbe essere in acciaio a tenuta e adatto alla manutenzione dall'eterno in condizioni protette. I canali di mandata e ripresa dell'aria dovrebbero essere a serranda, collegati a un monitor della radioattività in maniera tale che le serrande vengano chiuse e il ventilatore di espulsione spento in caso di emergenza.

La struttura deve essere, infine, dotata di sistemi di monitoraggio dei livelli di radiazione ambientale delle aree di lavoro con materiale radioattivo e delle emissioni attraverso i condotti di scarico del ciclotrone e dei locali dove avviene manipolazione di radionuclidi, dotati di allarme in caso di livelli eccessivi. Il sistema di controllo degli effluenti deve essere collocato all'interno della condotta di espulsione dell'aria, a valle dei sistemi di filtrazione.

B.2.3 Ventilazione nei locali di terapia

Il rischio da contaminazione interna nei locali destinati a terapia è dovuto prevalentemente all'esalato dei pazienti, oltre alla contaminazione superficiale di oggetti e superfici che può fornire un ulteriore contributo in funzione della frazione di volatilità del radionuclide interessato.

La terapia radiometabolica del tumore tiroideo con ^{131}I è a tutt'oggi l'attività con il più alto rischio ('alto rischio') per una varietà di fattori che comprendono:

- livelli elevati di attività somministrata;
- somministrazione prevalentemente per via orale con conseguente elevato livello di contaminazione in caso di vomito (rischio tanto più elevato quanto più l'evento avvenga in prossimità dalla somministrazione);
- eliminazione prevalentemente per via urinaria, con conseguente elevato livello di contaminazione in caso di spargimento di urine;
- alta frazione di volatilità.

Adottando la norma UNI 10491, le camere di degenza sono classificabili (in base a valutazioni dell'esperto qualificato) come zona C, pertanto dovrebbe essere garantito un numero di ricambi d'aria per ora compreso tra 5 e 10 e una condizione di depressione rispetto ai locali adiacenti, a rischio più basso. L'estrazione dell'aria in uscita dal reparto deve essere collegata a un sistema di filtri ad alta efficienza (a carbone attivo e, eventualmente in aggiunta, anche assoluti). L'impianto di condizionamento deve essere a tutt'aria esterna, senza ricircolo, ovvero il sistema deve impedire che l'aria espulsa all'esterno sia reintrodotta attraverso i canali di mandata.

Per tutte le altre attività di terapia radiometabolica con radiofarmaci registrati, sarebbe eventualmente possibile adottare criteri meno stringenti (almeno in riferimento alle classificazioni degli ambienti ed alle depressioni, ai sensi di UNI 10491), se giustificati sulla base di valutazioni radioprotezionistiche dell'esperto qualificato che tengano conto dei carichi di lavoro, della forma chimica del radiofarmaco e della relativa frazione di volatilità del radionuclide.

B.3 SISTEMI DI SICUREZZA E CONTROLLO

All'interno dei reparti, al fine di garantire adeguate condizioni di sicurezza per il personale e la popolazione, è necessario prevedere adeguati sistemi di sicurezza e controllo che consentano di monitorare e prevenire esposizioni indebite.

B.3.1 Sistemi di sicurezza e controllo nel locale ciclotrone

Per quanto riguarda l'impiego del ciclotrone, deve essere sempre valutata la necessità di prevedere i seguenti sistemi di sicurezza:

- sistemi di rivelazione della presenza di persone all'interno del bunker, in modo da impedire eventualmente l'erogazione del fascio;
- interruttori di blocco automatici della porta di accesso al bunker, per garantire il rispetto delle condizioni di ingresso in sicurezza;

- sistema di comunicazione audio/video tra il bunker, la sala comandi e il locale tecnico;
- sequenza di interruttori di blocco dell'alimentazione;
- segnalazioni acustiche e luminose delle fasi dell'irraggiamento e di chiusura della porta;
- sistema di controllo del ciclotrone che provvede all'avviamento della macchina solo a condizione che siano soddisfatte una serie di condizioni:
 - segnale di buon funzionamento del sistema di campionamento dell'aria;
 - porta chiusa sala ciclotrone;
 - chiusura degli eventuali schermi locali del ciclotrone;
 - corretto funzionamento del sistema di condizionamento del locale ciclotrone: ricambi aria e depressione;
 - esito positivo del percorso di ronda;
 - condizioni di emergenza non sussistenti.
- indicatore luminoso posizionato in corrispondenza della porta di accesso al locale ciclotrone che segnali lo stato di funzionamento della macchina;
- sistemi di monitoraggio ambientale delle radiazioni ionizzanti;
- sistema di allarme per le radiazioni in caso di livelli eccessivi.

La codifica di una procedura di 'ronda di consenso temporizzata' è fortemente consigliata al fine di ottimizzare le caratteristiche di prevenzione e sicurezza dell'intero sistema; la logica del percorso prevede l'attivazione in sequenza di una serie di interruttori di consenso, posti all'interno della sala ciclotrone. La corretta esecuzione della ronda nei tempi e nelle modalità previste, nonché la completa chiusura della porta di accesso al locale di irraggiamento, consentono il funzionamento del ciclotrone. La scelta del posizionamento degli interruttori di consenso è legata all'esigenza di effettuare un'ispezione visiva completa del locale ciclotrone prima di uscire, verificando che non vi siano persone o comunque fattori di impedimento alla procedura di irraggiamento.

Devono, inoltre, essere previsti sistemi di sicurezza che impediscano l'accesso al locale bunker durante la fase di irraggiamento e, successivamente, fino a quando il livello di esposizione nella sala non sia opportunamente sceso al di sotto di opportuni limiti di sicurezza. L'accesso al locale ciclotrone dovrebbe, infatti, essere regolamentato sulla base dei seguenti parametri:

- fascio abilitato – questo segnale deve essere collegato a un sistema che non consenta l'apertura della porta;
- porta chiusa – è il segnale che deve impedire l'alimentazione dell'impianto se la porta non è perfettamente chiusa;
- livello di attività – è il segnale associato ad un valore di attività di soglia che non consente l'apertura della porta e quindi l'accesso al locale.

Tutte le operazioni effettuate durante la produzione degli isotopi nel locale ciclotrone sono gestite a distanza ed in nessun caso si possono prevedere operazioni manuali durante le fasi di produzione. Eventuali interventi tecnici e/o manutentivi vengono svolti solo quando il ciclotrone è inattivo e dopo aver fatto trascorrere il tempo necessario al decadimento dei prodotti di attivazione presenti nell'aria della sala al termine di un ciclo di produzione. Un sistema computerizzato consente il comando dell'apparecchiatura da una console esterna. All'interno del bunker un sistema di telecamere (eventualmente dotate di sistemi di protezione dalle radiazioni) dovrebbe essere previsto per consentire dalla console di comando una visione pressoché completa del locale. Un interfono sempre attivo deve essere previsto per comunicazione tra il locale ciclotrone, la sala comandi ed anche il laboratorio di radiochimica.

Dovrebbero inoltre essere previste segnalazioni acustiche e luminose che consentano di comprendere in tempo reale, sia dalla console di comando sia dal laboratorio di radiochimica, il tipo di attività operativa posta in essere nella sala ciclotrone. In particolare, queste segnalazioni si utilizzano:

- per avvisare circa l'effettuazione della 'ronda di consenso' nel bunker;
- per indicare che l'impianto è pronto all'irraggiamento (normalmente trattasi di un segnale intermittente);
- per indicare che l'impianto è in funzione, ovvero l'irraggiamento è attivo (normalmente trattasi di un segnale continuo a bassa intensità che resta attivo tutta la durata dell'irraggiamento).

Segnalazioni acustiche e luminose di emergenza devono intervenire per indicare:

- il superamento nel locale ciclotrone delle soglie prefissate di intensità di dose di pre-allarme e di allarme;
- il superamento nell'aria estratta dai locali delle soglie prefissate di intensità di dose di pre-allarme e di allarme
- l'evacuazione in caso di incendio;
- altre possibili situazioni di rischio prevedibili e rilevabili mediante opportuni sensori installati (allagamento, fuoriuscita di criogeni, gas, ecc.).

La porta di accesso al locale ciclotrone presenta caratteristiche tali da consentire il contenimento delle emissioni radioattive presenti nel locale; generalmente è una cosiddetta 'cassaforma' in acciaio con riempimento in calcestruzzo, il cui sistema di chiusura è di tipo elettromagnetico. Opportune guarnizioni perimetrali ne devono garantire la completa tenuta. Dovrebbe inoltre essere dotata di rivelatore di impatto che ne consenta il blocco in caso di contatto.

Oltre alla porta di accesso al locale ciclotrone, altri dispositivi di sicurezza generalmente adottati sono:

- un interruttore meccanico che a porta aperta non consente l'attivazione del ciclotrone e che generalmente permette di togliere l'alimentazione all'impianto;
- pulsanti di emergenza sia all'interno sia all'esterno del locale di irraggiamento (all'interno è consigliabile posizionarli anche in prossimità del pavimento): il loro azionamento determina l'arresto della chiusura della porta o, se fosse già chiusa, la riapertura e l'arresto dell'irraggiamento;
- cellule fotoelettriche posizionate all'interno del locale di irraggiamento che, se intercettate, arrestano il movimento di chiusura della porta;
- costa meccanica a filo a doppia sicurezza, capace di fermare il sistema di chiusura se premuta o recisa;
- sistema di apertura di emergenza di tipo manuale, da poter attivare in caso di *blackout* elettrico;
- consenso macchine, tramite interruttore di fine corsa;
- segnale visivo intermittente quando la porta è in movimento.

In caso di rilascio di aeriformi radioattivi, il sistema di monitoraggio delle emissioni attraverso i condotti di scarico del ciclotrone deve:

- attivare la chiusura dell'espulsione dell'aria dai locali di interesse;
- attivare la chiusura della mandata dell'aria nei locali di interesse;
- generare un segnale di allarme;
- consentire il rilascio dell'aria ambiente dei locali di interesse a seguito del tempo di attesa necessario per il decadimento al di sotto dei valori di soglia.

Un sistema di monitoraggio ambientale delle radiazioni deve essere presente anche all'interno del bunker, dei locali tecnici del ciclotrone e dell'eventuale locale di imballaggio.

B.3.2 Sistemi di sicurezza e controllo nella radiofarmacia

Il monitoraggio ambientale di routine dell'irradiazione esterna deve essere di tipo continuo nei locali in cui sono presenti le sorgenti di radiazione o si svolgono le attività con rischio radiologico (laboratorio di radiofarmacia e locale controllo qualità), con lo scopo di controllare i livelli di dose ambientale e verificare possibili situazioni anomale e di rischio.

A seconda dei radionuclidi e delle attività manipolati il monitoraggio ambientale dell'irradiazione esterna può essere effettuato con strumentazione portatile, conformemente alle indicazioni dell'esperto qualificato. In questo caso dovrebbe essere eseguito almeno due volte al giorno, all'inizio e alla fine delle lavorazioni e dopo ogni manipolazione di ^{131}I o di attività elevate (IAEA, 2008).

Dove necessario, è auspicabile predisporre dispositivi di monitoraggio e campionamento degli effluenti, che deve essere collocato all'interno della condotta di espulsione dell'aria, a valle dei sistemi di filtrazione.

B.3.3 Sistemi di sicurezza e controllo nella diagnostica medico-nucleare convenzionale

Dato il tipo di manipolazioni alle quali sono sottoposte le sorgenti non sigillate impiegate in diagnostica MNC, con trascurabile probabilità di trasferimento di contaminazioni in aria, appare poco utile l'adozione di

strumentazioni per la rivelazione di contaminazioni volumetriche ambientali, tenuto anche conto che la maggior parte delle operazioni avviene all'interno di celle schermate, dotate di sistemi di aspirazione filtrati.

ALLEGATO C

SCHERMATURE

Nell'intorno di un'area interessata al rischio di esposizione alle radiazioni ionizzanti devono essere previste delle idonee schermature al fine di ridurre al minimo i valori di dose efficace all'esterno. Tali schermature devono essere realizzate in materiale e spessori idonei a contenere l'emissione radioattiva, con particolare attenzione all'emissione gamma e di neutroni.

Devono quindi essere fissati già in fase di progetto degli obiettivi di limite di dose efficace, che garantiscano il rispetto dei limiti di legge, prevedendo, nei locali interessati ad attività lavorative, il carico di lavoro preventivato e le possibili dosi correlate.

La combinazione di dispositivi di contenimento, schermature e strumenti per la manipolazione di materiali radioattivi deve essere adeguata al tipo e alla quantità dei materiali da utilizzare, nonché al tipo e alla durata delle operazioni da eseguire.

In un reparto/servizio di MN dotato dei più recenti sistemi per produzione e impiego di radiofarmaci nella diagnostica e nella terapia, sono presenti diverse tipologie di sorgenti radiogene, come è stato evidenziato nei capitoli che precedono. È possibile trovare diversi radionuclidi con emissioni più o meno penetranti sia in forma sigillata sia in forma non sigillata, come anche un ciclotrone per la produzione di radionuclidi, associato a una vera e propria radiofarmacia.

Dunque, gli obiettivi di progetto connessi alle schermature vanno fissati considerando preliminarmente i seguenti diversi casi:

- impiego di radionuclidi gamma o β^+ emittenti (es.: ^{99m}Tc , ^{18}F) in diagnostica;
- impiego di radionuclidi β^- (es.: ^{177}Lu , ^{90}Y) e alfa (es.: ^{223}Ra) emittenti in terapia;
- utilizzo di acceleratori per protoni (ciclotroni) impiegati nella produzione di radionuclidi per radiofarmaci.

La scelta dei radioisotopi da impiegare segue criteri opposti a seconda che si operi in un reparto di diagnostica o di terapia.

In un reparto di diagnostica si richiedono, infatti, isotopi i cui prodotti di decadimento siano sufficientemente energetici da emergere dal corpo del paziente (per permetterne la rivelazione) e da interagire con esso in misura minima, come le emissioni gamma. Data la tempistica relativamente ridotta di un tipico esame diagnostico in MN, un'ulteriore richiesta è che l'isotopo abbia un breve tempo di dimezzamento; al termine dell'esame è infatti inutile la permanenza del radiofarmaco nel paziente. Isotopi che soddisfano tali condizioni sono tipicamente nuclidi gamma emittenti a breve emivita (qualche ora) e i cui prodotti di decadimento hanno energie dell'ordine delle centinaia di keV. Il radioisotopo per eccellenza impiegato nella diagnostica è il ^{99m}Tc , prodotto in generatori commerciali a partire dal decadimento del ^{99}Mo ; il tecnezio emette fotoni da 140 keV con emivita pari a 6 ore.

Nella diagnostica PET sono invece impiegati emittenti β^+ che hanno tempi di dimezzamento brevi ed emissioni gamma da 511 keV: l'esempio tipico è quello del ^{18}F con emivita di circa 2 ore.

Al contrario della diagnostica, i radionuclidi impiegati in terapia devono permanere nell'organo da trattare per un tempo sufficientemente lungo tale da ottenere un beneficio terapeutico. Inoltre è necessario che i prodotti di decadimento dell'isotopo rimangano localizzati nell'organo da trattare (breve cammino libero medio nella materia) e non emergano dal paziente. Tali richieste sono soddisfatte dai nuclidi β^- emittenti a emivita medio-bassa (che può arrivare anche a decine di giorni), come nei casi del ^{177}Lu e del ^{90}Y .

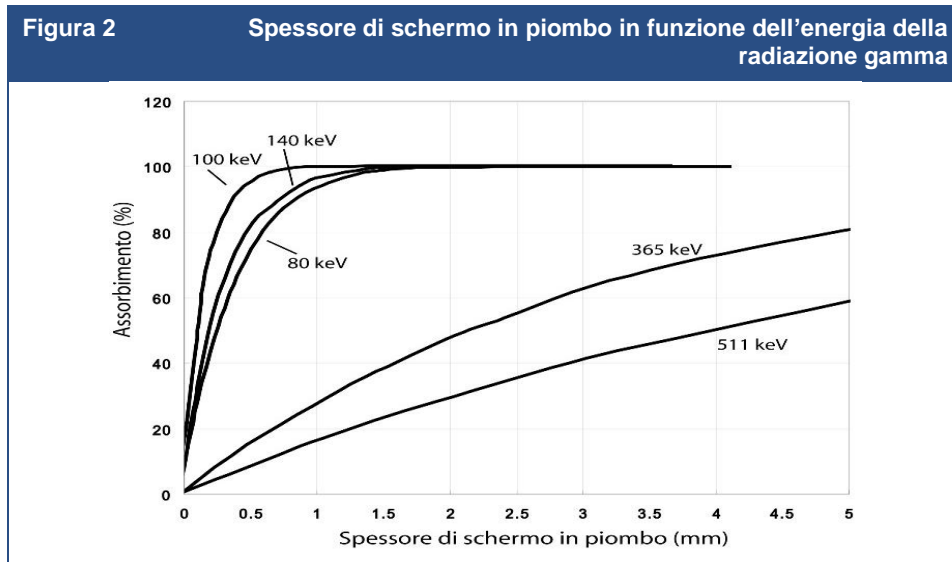
Un caso particolare riguarda lo ^{131}I , isotopo gamma e β^- emittente allo stesso tempo impiegato sia in diagnostica sia in terapia per la diagnosi e il trattamento dell'ipertiroidismo.

È, pertanto, evidente che la progettazione di un reparto di MN, da un punto di vista radioprotezionistico, impone un'attenta analisi delle diverse esigenze di schermatura che riguardano pareti dei locali, schermature di celle e banchi di manipolazione, schermature mobili di varia fattura e funzioni. In tale fase la programmazione delle attività e del carico di lavoro assume un ruolo determinante, in quanto è necessario stabilire a priori quali tipologie di diagnostiche e/o terapie il reparto si predispone a eseguire e il numero di pazienti annui che, sulla base delle caratteristiche del reparto, possono essere verosimilmente trattati.

C.1 Esposizione esterna e attenuazione

C.1.1 Emettitori gamma

I radionuclidi impiegati in radiofarmacia per la preparazione di farmaci diagnostici e terapeutici presentano spesso emissioni gamma caratteristiche, con energie che possono andare dal centinaio a quasi un migliaio di keV. Queste emissioni sono schermabili con spessori di Pb che variano dal millimetro al centimetro proporzionalmente all'energia dell'emissione (Fig. 2).



(D'Arienzo M., Sandri S., Coniglio A.: Radioprotezione avanzata - Radionuclidi e acceleratori di elettroni fino a 10 MeV. CISU 2014)

L'esposizione gamma esterna può essere valutata utilizzando il concetto di costante gamma specifica. Tale costante, il cui valore è reperibile in letteratura [Unger et al, 1982], è normalmente indicata con il simbolo Γ e rappresenta il rateo di esposizione o il rateo di kerma in aria (\dot{K}) alla distanza (d) di 1 m da una sorgente puntiforme di attività (A) unitaria per un dato radioisotopo. Per unità di attività A si ha pertanto:

$$\Gamma = \frac{d^2}{A} \cdot \dot{K}$$

Nelle nuove unità di misura Γ è espressa in $(\mu\text{Gy m}^2) / (\text{GBq h})$. L'approssimazione di sorgente puntiforme è valida fintanto che l'estensione lineare della sorgente è piccola rispetto alla distanza a cui è misurato il kerma in aria.

L'intensità di un fascio di fotoni o di una sorgente di particelle gamma che attraversa un certo spessore di materiale, segue una legge di abbattimento di tipo esponenziale:

$$N(x) = N_0 \cdot e^{-\mu \cdot x}$$

dove N è il numero di fotoni monocromatici che emergono dopo aver attraversato uno spessore di materiale x, N_0 il numero di fotoni iniziali e μ rappresenta il coefficiente di attenuazione del materiale.

In realtà l'assunzione di semplice attenuazione esponenziale risulta un'approssimazione valida in situazioni in cui siano predominanti l'effetto fotoelettrico o la creazione di coppie; se durante l'attraversamento del mezzo il fascio subisce anche interazioni Compton, i fotoni che collidono sono diffusi e quindi non vengono realmente eliminati dal fascio iniziale come nel caso dell'effetto fotoelettrico (in cui il fotone è assorbito ed è espulso un elettrone) o della creazione di coppie (in cui il fotone si converte in un elettrone e in un positrone). Il contributo della radiazione sul rivelatore dovuto alla deviazione dalla semplice attenuazione esponenziale (o radiazione

collisa) è esprimibile in termini di un fattore di *build-up* $B(E, x)$ che modifica l'espressione di semplice attenuazione esponenziale nel modo seguente:

$$N(x) = B(E, x) \cdot N_0 \cdot e^{-\mu \cdot x}$$

L'applicazione dell'espressione precedente consente di valutare la dose a distanza da una sorgente puntiforme e di confrontarla con la dose voluta nel punto di riferimento.

Più in generale fissando la dose efficace voluta, D , in un certo punto e conoscendo la dose dovuta, D' , all'esposizione da una sorgente considerata puntiforme (o meno) nel medesimo punto è possibile ricavare un fattore di trasmissione $B = D/D'$.

Il procedimento di calcolo per la valutazione dello spessore di materiale schermante necessario a ridurre il valore di dose ai livelli desiderati è basato appunto sul calcolo del fattore di trasmissione B . Considerata una sorgente di attività A , la relazione che consente di calcolare il fattore di trasmissione dello schermo necessario per ridurre il campo di radiazione primaria ad un livello accettabile al di là delle barriere è la seguente [NCRP 147, 2004; NCRP 151, 2005]:

$$B_x = \frac{P \cdot (d_p)^2}{\Gamma \cdot A}$$

Il fattore P è la dose settimanale richiesta al di fuori delle barriere schermanti, o meglio convenzionalmente a circa 30 cm dalla superficie esterna di queste. Il parametro d_p è la distanza dal punto di emissione al punto oltre le barriere nel quale si vuole la dose P espresso in metri. Il prodotto tra la costante specifica gamma Γ e l'attività totale A rappresenta il "carico di lavoro" della sorgente.

Il fattore P , indicante la dose ammissibile nel determinato punto (o area) oltre le barriere, deve essere valutato considerando i limiti di legge, i vincoli di progetto e il personale che frequenta l'area.

Una volta calcolato il fattore di trasmissione B , il valore dello spessore dello schermo si ricava dalle curve di attenuazione riportate ad esempio nelle pubblicazioni NCRP (NCRP 51, 1979; NCRP 151, 2005) oppure tramite il metodo degli HVL e TVL richiamato nel seguito.

C.1.2 Emittitori β^+

Gli emittitori β^+ , come il ^{18}F , comportano la produzione dei fotoni di annichilazione: due radiazioni gamma da 511 keV ciascuna. Per la valutazione degli schermi sono pertanto valide le considerazioni fatte in precedenza relative agli emittitori gamma e sono applicabile le stesse procedure di valutazione.

C.1.3 Emittitori β^-

Come già detto, i radionuclidi β^- emittitori si sono dimostrati più vantaggiosi per la terapia, poiché il tragitto di alcuni millimetri degli elettroni dà la possibilità di irradiare non solo le cellule dotate di recettore, ma anche quelle vicine che eventualmente ne fossero sprovviste. Un esempio recente riguarda una molecola che può essere marcata con l'isotopo β^- gamma emittitore ^{177}Lu , dotato di energia massima beta di 0,49 MeV, percorso massimo in tessuto di 2 mm, emivita di 6,7 giorni ed emissione fotonica gamma tra 100 e 200 keV, che consente al tempo stesso *imaging* e dosimetria. L'impiego di questa tipologia di radionuclidi nella sintesi dei radiofarmaci specifici richiede particolare attenzione per l'esposizione esterna delle estremità e per la scelta di materiali e strati di schermo. L'attenzione in questi casi deve essere particolarmente orientata alla protezione da emissioni beta a energia elevata, soprattutto nel caso del ^{90}Y , per il quale il beta emesso può raggiungere 2,28 MeV. La protezione deve considerare anche la radiazione x di frenamento emessa nell'interazione degli elettroni emessi soprattutto con materiali ad alto numero atomico, come il piombo e il tungsteno.

Un approccio adeguato consiste nel realizzare sistemi di schermo che vedano un primo strato di materiale compatto, ma di numero atomico relativamente basso (in genere a questo scopo s'impiega il polietilene o materiali analoghi). A questo primo strato si può quindi aggiungere un adeguato spessore di materiale pesante successivo (ad esempio piombo). In questo modo i beta sono completamente fermati nel polietilene con una produzione contenuta di raggi x, i quali a loro volta sono attenuati nel successivo strato di piombo.

Anche l'attenuazione degli elettroni all'interno di un mezzo di densità ρ e coefficiente di attenuazione μ segue un andamento esponenziale con lo spessore:

$$I(x) = I_0 \cdot e^{-\mu \cdot (\rho \cdot x)}$$

dove μ è una funzione della massima energia delle particelle beta, I_0 è il numero di particelle iniziali e $I(x)$ è l'intensità osservata a una certa profondità x . I coefficienti di attenuazione degli elettroni in aria, acqua e mezzi solidi in funzione dell'energia massima possono essere calcolati tramite semplici relazioni semi-empiriche di uso pratico [M. D'Arienzo 2014 et al, 2014].

C.1.4 Emettitori alfa

Un discorso a parte va fatto per i radionuclidi alfa emettitori come ad esempio il ^{223}Ra , usato in terapia radiometabolica. In questi casi l'emissione non rappresenta un vero problema dal punto di vista dell'esposizione esterna, in quanto le particelle alfa prodotte da questi radionuclidi sono facilmente fermate, senza emissione di radiazioni secondarie, da meno di un millimetro di materiale di qualunque genere e da pochi centimetri di aria.

Nel caso più generale le particelle alfa possono essere schermate tramite barriere, il cui spessore sia maggiore del *range* R_M delle particelle:

$$R_M = 0,56 \cdot R_{\text{aria}} \cdot A^{\frac{1}{3}}$$

dove A è il peso atomico del materiale impiegato come schermo e R_{aria} è il range delle particelle alfa in aria, funzione dell'energia E (espressa in MeV):

$$R_{\text{aria}} = 0,309 \cdot E^{\frac{3}{2}}$$

Nei casi pratici di contaminazione delle superfici, le particelle alfa possono essere confinate, senza particolari calcoli, applicando alcuni strati di vernice (o altri materiali fissanti) sulla superficie contaminata.

C.2 MATERIALI SCHERMANTI

Dopo aver stabilito l'attenuazione necessaria bisogna individuare i materiali da impiegare per lo schermo e il loro spessore. In alcuni casi può anche essere necessario impiegare più strati di materiali diversi, in ragione del tipo di radiazione da attenuare.

In pratica conoscendo il tipo di radiazioni incidenti e l'attenuazione richiesta, la definizione di uno schermo richiede la conoscenza di tre ulteriori aspetti preliminari:

- materiale (elementi, composizione, densità, ecc.);
- dimensioni (spessore, estensione laterale);
- stratificazione (strati diversi, ordine degli strati).

Il materiale migliore (o la migliore combinazione di questi) dipende dalla radiazione che si vuole attenuare, come è già stato anticipato in precedenza.

La schermatura ideale per la radiazione x e gamma è sicuramente rappresentata dal piombo o da materiali anche più pesanti come il tungsteno e l'uranio impoverito; questi ultimi presentano però problemi di costi (il primo) ed etici (il secondo). Spesso per risparmiare si impiega il cemento ordinario o caricato (a densità più elevata dei classici $2,35 \text{ g/cm}^3$), ma in questo caso gli spessori necessari a parità di attenuazione sono molto più elevati.

Considerazioni analoghe a quelle fatte per la radiazione x e gamma valgono anche per gli emettitori β^+ , come quelli impiegati nella PET; per i quali infatti l'emissione principale è costituita dai due gamma di annichilazione di 511 keV ciascuno.

Nel caso degli emettitori β^- l'impiego di materiali molto pesanti per gli schermi favorirebbe la produzione di radiazione x di frenamento, pertanto in questo caso sono consigliabili schermi misti costituiti da un primo strato di materiale più leggero (ad esempio il polietilene) seguito da materiali più densi per fermare la radiazione x comunque prodotta.

Nel caso dei ciclotroni (trattati con maggior dettaglio in seguito), che accelerano essenzialmente protoni, gli schermi devono essere realizzati soprattutto in base alla radiazione neutronica prodotta. In questi casi importanti spessori di cemento si sono rivelati i migliori candidati per la costituzione delle pareti dei bunker.

C.3 SPESSORI DECIVALENTI ED EMIVALENTI

La definizione degli spessori necessari per un determinato schermo, una volta che siano noti l'attenuazione necessaria (B) le caratteristiche del fascio e i materiali selezionati si può ottenere con almeno due diverse metodiche: o si fa riferimento alle rappresentazioni grafiche reperibili su vari testi, o si considerano gli spessori decivalenti (TVL: *tenth value layer*) ed emivalenti (HVL: *half value layer*). I TVL e gli HVL sono gli spessori di un determinato materiale necessari per ridurre l'intensità della radiazione gamma emessa da un determinato radionuclide a 1/10 (TVL) o a 1/2 (HVL).

La tecnica che impiega gli spessori HVL e TVL dei diversi materiali tiene anche conto del fatto che la radiazione è attenuata in modo diverso mentre attraversa gli schermi, tanto che si può distinguere tra primo TVL (T_1) e TVL successivi o all'equilibrio (T_e). Sono appunto i TVL ad essere normalmente impiegati per valutare l'attenuazione necessaria.

In termini di spessore decivalente il coefficiente di trasmissione può essere scritto come:

$$B = 10^{-n}$$

Pertanto, una volta che sia stato calcolato il fattore di trasmissione B, il numero (n) di TVL è dato da:

$$n = \log_{10} \left(\frac{1}{B} \right)$$

e lo spessore necessario sarà pari a:

$$s = T_1 + (n - 1) \cdot T_e$$

Ovvero si considera come primo TVL il T_1 poi sono aggiunti i T_e successivi.

Considerazioni analoghe si possono applicare anche allo spessore emivalente HVL, definito come lo spessore di materiale necessario affinché l'intensità del fascio si dimezzi. In questi termini il fattore di trasmissione può essere scritto come:

$$B = 2^{-n}$$

cioè:

$$n = \frac{\log_{10} \left(\frac{1}{B} \right)}{\log_{10} 2} = \frac{1}{0,693} \cdot \log_{10} \left(\frac{1}{B} \right)$$

In questo contesto la metodica sarà essenzialmente impiegata per confrontare emissioni e materiali e per proporre qualche esempio.

C.4 PROGETTAZIONE SCHERMATURE PER MNC E PET (RADIONUCLIDI γ E β^+ EMETTITORI)

Come evidenziato precedentemente, nella diagnostica si impiegano essenzialmente gamma e β^+ emettitori. Tra i primi il radionuclide di gran lunga più impiegato è il ^{99m}Tc , con l'emissione gamma dominante a 141 keV, mentre gli emettitori β^+ (ad es. ^{18}F) hanno la caratteristica emissione gamma di annichilazione a 511 keV. Questa differenza di energia è quella che solitamente determina le diverse esigenze di schermatura tra le sale

dedicate alle indagini SPECT e quelle dedicate alle indagini PET. Il materiale più impiegato per queste schermature è il piombo e le diverse esigenze si possono individuare confrontando il suo spessore decivalente (TVL) per ^{99m}Tc e ^{18}F : per il primo si ha $\text{TVL} = 1 \text{ mm}$ mentre per il secondo $\text{TVL} = 17 \text{ mm}$, il che mette in evidenza le diverse esigenze che implicano per il ^{18}F la necessità di utilizzare spessori di piombo dell'ordine del centimetro rispetto ai pochi millimetri richiesti in genere per il ^{99m}Tc .

La manipolazione di sorgenti radioattive di attività maggiore di qualche decina di MBq richiede accorgimenti particolari (banchi schermati, telemanipolatori, siringhe schermate) per ridurre l'irradiazione esterna.

La console di acquisizione ed elaborazione può essere collocata nella sala esami o in un locale adiacente, purché il tecnico sia in grado di seguire visivamente il paziente durante l'esecuzione dell'esame; in entrambi i casi è necessario prevedere una schermatura adeguata. In talune circostanze, soprattutto quando si utilizzano isotopi emettitori di radiazioni gamma di alta energia (ad esempio ^{131}I), che richiederebbero spessori delle schermature piuttosto consistenti, può essere sufficiente mantenere una distanza adeguata tra la posizione dell'operatore in console e il paziente.

Come già sottolineato precedentemente, in MN convenzionale l'energia delle radiazioni gamma emesse dalla maggioranza dei radionuclidi utilizzati è sufficientemente bassa ($< 200 \text{ keV}$) da non creare problemi particolarmente gravosi in relazione allo spessore delle schermature da installare, normalmente limitati a pochi millimetri di Pb equivalente.

C.5 PROGETTAZIONE SCHERMATURE PER TERAPIA CON RADIONUCLIDI β^- EMETTITORI

Nell'impiego di beta emettitori, uno schermo visore in vetro o in plexiglass di spessore pari a qualche mm rappresenta una protezione adeguata. Se l'energia massima delle particelle beta emesse è maggiore di 1 MeV occorre tener conto anche della radiazione di bremsstrahlung dovuta all'interazione delle particelle beta con lo schermo.

Nei reparti di degenza (protetta) per terapia con sorgenti non sigillate deve essere valutata, in relazione al carico di lavoro, la necessità di allestire schermature fisse alle pareti, ai soffitti, ai pavimenti e alle porte, sia verso ambienti esterni, sia verso i locali normalmente occupati dal personale del reparto; sarebbe, inoltre, auspicabile valutare l'opportunità di dotare i letti di schermature mobili per evitare l'irradiazione da pazienti contigui.

C.6 PROGETTAZIONE SCHERMATURE PER CICLOTRONI

Gli acceleratori per protoni, denominati ciclotroni per la loro geometria circolare, hanno struttura molto compatta, che li ha fatti preferire ad altri dispositivi, e trovano impiego per la produzione di radionuclidi per sintesi di radiofarmaci impiegati in MN. Sono spesso dedicati alla produzione di radionuclidi per la PET, in particolare il ^{18}F .

I ciclotroni impiegati per queste produzioni sono di due tipi principali: uno molto compatto e autoschermato con energie massime di accelerazione dell'ordine dei 10-11 MeV e l'altro generalmente non autoschermato con energia massima fino a 18-19 MeV. Il primo tipo è solitamente utilizzato per produzioni minori e di impiego locale, mentre il secondo può essere dedicato anche alla distribuzione dell'isotopo prodotto all'esterno della struttura. In genere la distribuzione all'esterno si effettua appunto con ^{18}F il cui tempo di dimezzamento relativamente più elevato (circa 2 ore) consente di trasportare il prodotto finito anche a diverse centinaia di chilometri di distanza.

In linea di massima un ciclotrone dedicato a produzione intensiva di radioisotopi è in funzione per 5/6 giorni lavorativi a settimana fino a 8 ore al giorno. Questi ciclotroni sono posti all'interno di bunker non accessibili durante il funzionamento e in genere sono collegati con sistemi automatici ai laboratori di sintesi del radiofarmaco. Dopo la produzione, che si completa nei sistemi più diffusi in 1 o 2 ore, il radioisotopo è trasferito (abituamente con sistemi remoti) all'interno delle celle di sintesi dove si prepara il radiofarmaco.

Nel locale le particelle accelerate possono portare all'attivazione dei materiali intorno al target e lasciare radioattività residua. Le componenti maggiormente attivate sono i target, soprattutto a seguito di reazioni (p, n). Per quanto riguarda il corpo del ciclotrone, ovvero magneti, struttura di sostegno e componenti del sistema per il vuoto, l'attivazione è prodotta principalmente dai neutroni. Avvengono infine diversi processi di

attivazione dell'aria (N, O, Ar), anch'essi dovuti per lo più ai neutroni, e dell'acqua di raffreddamento. Sebbene gli isotopi radioattivi prodotti a causa dell'attivazione abbiamo generalmente brevi tempi di dimezzamento, occorre tener conto dell'attività accumulata durante la manipolazione dei materiali schermanti, in particolare dei componenti vicini al target.

Al fine di minimizzare l'attivazione si dovrebbe evitare l'utilizzo di minerali ricchi di ferro o minerali ferrosi come additivi schermanti per il calcestruzzo a causa dell'inevitabile rischio di aggiunta di cobalto e nichel, elementi che dopo un lungo bombardamento neutronico producono ^{60}Co . In generale si consiglia di privilegiare le schermature intorno al bersaglio in modo da assorbire i neutroni prima che possano attivare le pareti del bunker.

In considerazione delle radiazioni prodotte dal ciclotrone e della consistenza degli schermi del bunker è evidente che solo i neutroni prodotti sui bersagli possono arrivare a contribuire ai livelli di dose esterna.

La dose equivalente H [$\mu\text{Sv/h}$] al di fuori degli schermi dovuta alla fluena di neutroni ϕ_0 può essere ricavata dalla relazione (NCRP 51, 1979), a meno di costanti dimensionali:

$$H = \frac{\phi_0 \cdot B_n \cdot T}{d^2}$$

con:

B_n = indice di trasmissione di dose equivalente per unità di fluena [$\mu\text{Sv cm}^2$];

T = fattore di occupazione;

d = distanza tra sorgente e punto di riferimento per il calcolo di dose [cm].

L'indice B_n è funzione delle caratteristiche del fascio sorgente, del materiale e dello spessore dello schermo.

Il fattore B_n per spessori di calcestruzzo e per neutroni generati da diverse reazioni su diversi bersagli è reperibile in letteratura in forma grafica (NCRP 51, 1979; NCRP 144, 2003; NCRP 151, 2005).

Le pareti di un bunker per ciclotrone sono tipicamente costituite da 2-3 m di calcestruzzo di densità pari a 2,35 g/cm^3 .

Dopo la costruzione, se i livelli di esposizione effettivi sono troppo elevati, occorre aumentare la schermatura o adottare altre misure correttive. Parimenti, qualsiasi cambiamento nel tempo può richiedere una maggiore protezione o altre misure correttive per rimanere in conformità, e, dal momento che è frequente che gli impianti si riconfigurino o si espandano nel tempo, il layout delle strutture dovrebbe essere pianificato nel modo più flessibile possibile così da consentire modifiche nella direzione e negli obiettivi dell'impianto.

Le pareti del bunker possono essere rinforzate dall'interno con spessori di polietilene, materiale che offre un ottimo schermo per i neutroni e consente di ridurre le dosi esterne in maniera significativa quando impiegato con spessori dell'ordine di alcune decine di centimetri. La bassa attivazione e la relativa leggerezza rendono questo materiale particolarmente adatto per gli eventuali interventi integrativi sugli schermi attuabili dopo le prove di prima verifica. L'adozione di spessori interni di polietilene si è dimostrata efficace anche nel ridurre l'attivazione delle strutture contenute nel bunker a causa della minore diffusione neutronica prodotta in questi casi.

In alcune realtà schermature locali intorno ai bersagli, che sono le parti più attivate di un ciclotrone, si sono rivelate efficaci nel ridurre in modo determinante le dosi interne al bunker dopo lo spegnimento della macchina e consentendo così l'accesso degli operatori con minori tempi di attesa.

Le celle calde dovrebbero essere collocate vicino al bunker del ciclotrone e alla condotta di scarico dell'aria della stanza, per evitare lunghi percorsi dei fluidi radioattivi all'interno dell'impianto; inoltre siccome costituiscono una schermatura aggiuntiva, il loro posizionamento contro una parete del bunker può essere un notevole vantaggio.

Occorre infine prestare attenzione al carico del pavimento dal momento che la schermatura, in genere, pesa circa il doppio del ciclotrone.

C.7 SCHERMATURE MOBILI

Pannelli mobili schermati possono essere previsti nel locale di attesa calda solo se può essere ipotizzabile una presenza non occasionale degli operatori.

Non sono necessarie, viceversa, barriere fra i pazienti in attesa, tenuto conto che la dose efficace ricevuta da ciascuno di loro a causa della somministrazione è normalmente molto più elevata rispetto alla dose ricevuta dai pazienti caldi vicini per limitati periodi di tempo. È comunque buona norma programmare gli esami in modo da non consentire un eccessivo sovraffollamento del locale.

Inoltre, nei paragrafi precedenti è stata discussa la possibilità di prevedere nelle sale esami un pannello mobile per la protezione del cardiologo in caso di assistenza ad esami sotto sforzo e l'opportunità di dotare i letti del reparto di degenza 'protetto' di pannelli schermanti mobili, sia per ridurre l'esposizione del personale, sia per evitare l'irradiazione incrociata da pazienti contigui.

BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO

- AAPM Task Group 108: PET and PET/CT Shielding Requirements. *Med. Phys.* 2006;33(1):4-15.
- Associazione Italiana di Fisica Medica (AIFM). Report AIFM n. 11. 'Linee guida AIFM-AIMN per l'utilizzo terapeutico del ^{223}Ra '. 2014.
- Bartlett D.T., and R. J. Tanner. 'Adequacy of external dosimetry methods and suitability of personal dosimeters for workplace radiation fields.' Health and Safety Executive, Research Report 385. 2005.
- Brodsky A. 'Resuspension factors and probabilities of intake of material in process (or 'Is 10-6 a magic number in health physics').' *Health Physics*. 1980;39.6:992-1000.
- Browning E.J., Banerjee K., & Reisinger Jr, W.E. Airborne concentration of I-131 in a nuclear medicine laboratory. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*. 1978;19.9:1078-1081.
- Calandrino R., Del Vecchio A., Todde S. et al. Measurement and control of the air contamination generated in a medical cyclotron facility for PET radiopharmaceuticals. *Health physics*. 2007;92.5:S70-S77.
- Calandrino R., Del Vecchio A., Savi A. et al. Intake risk and dose evaluation methods for workers in radiochemistry labs of a medical cyclotron facility. *Health physics*. 2009;97.4:315-321.
- Canadian Nuclear Safety Commission (CNSC). Guidance Document GD-150: 'Designing and Implementing a Bioassay Program'. 2010.
- D'Arienzo M., Sandri S., Coniglio A.: Radioprotezione avanzata - Radionuclidi e acceleratori di elettroni fino a 10 MeV. CISU 2014 – ISBN 9788879754165.
- Delacroix D., Guerre J.P., Leblanc P. et al. Radionuclide and Radiation Protection Data Handbook 2002. *Radiation Protection Dosimetry*. 2002;98.1:1-168.
- Decreto Legislativo 29 maggio 1991, n. 178 "Recepimento delle direttive della comunità europea in materia di specialità medicinali", pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 139 del 15 giugno 1991.
- Decreto Legislativo del Governo 17 marzo 1995, n. 230 "Attuazione delle direttive 89/618/Euratom, 90/641/Euratom, 92/3/Euratom e 96/29/Euratom in materia di radiazioni ionizzanti", pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 136 del 13 giugno 1995.
- Decreto Legislativo 26 maggio 2000, n. 187 "Attuazione della direttiva 97/43/ EURATOM in materia di protezione sanitaria delle persone contro i pericoli delle radiazioni ionizzanti connesse ad esposizioni mediche, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 157 del 7 luglio 2000.
- Decreto Legislativo 24 aprile 2006, n. 219 "Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE", pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 142 del 21 giugno 2006.
- Decreto Legislativo 9 aprile 2008, n. 81 "Testo unico sulla salute e sicurezza sul lavoro - Attuazione dell'articolo 1 della Legge 3 agosto 2007, n. 123 in materia di tutela della salute e della sicurezza nei luoghi di lavoro", pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 101 del 05 agosto 2009.
- Decreto Legislativo 24 aprile 2006, n. 219 "Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE", pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 142 del 21 giugno 2006.
- Decreto del Ministero dei lavori pubblici 14 giugno 1989, n. 236 "Prescrizioni tecniche necessarie a garantire l'accessibilità, l'adattabilità e la visitabilità degli edifici privati e di edilizia residenziale pubblica sovvenzionata e agevolata, ai fini del superamento e dell'eliminazione delle barriere architettoniche", pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 145 del 23 giugno 1989.

Decreto del Ministero della salute 30 marzo 2005 "Approvazione e pubblicazione del I supplemento alla XI edizione della Farmacopea ufficiale della Repubblica italiana", pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 168 del 21 luglio 2005.

Decreto del Presidente della Repubblica 24 luglio 1996, n. 503 "Regolamento recante norme per l'eliminazione delle barriere architettoniche negli edifici, spazi e servizi pubblici", pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 227 del 27 settembre 1996.

Decreto del Presidente della Repubblica del 14 gennaio 1997 Approvazione dell'atto di indirizzo e coordinamento alle regioni e alle province autonome di Trento e di Bolzano, in materia di requisiti strutturali, tecnologici ed organizzativi minimi per l'esercizio delle attività sanitarie da parte delle strutture pubbliche e private, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 42 del 20 febbraio 1997.

European Commission. Radiation Protection 97, Radiation Protection following Iodine-131 therapy (exposures due to out-patients or discharged in-patients). 1998.

European Commission. EudraLex - Volume 4 - Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines. Brussels; 2008.

European Commission. Radiation Protection n. 160 - Technical Recommendations for Monitoring Individuals Occupationally Exposed to External Radiation. 2009.

Farmacopea ufficiale della Repubblica italiana XII edizione. Norme di buona preparazione dei radiofarmaci per medicina nucleare; 2008.

International Atomic Energy Agency (IAEA). IAEA Safety Reports Series No. 40 Applying Radiation Safety Standards in Nuclear Medicine. Vienna; 2005.

International Atomic Energy Agency (IAEA). "Operational guidance on hospital Radiopharmacy: a safe and effective approach". Vienna; 2008.

International Atomic Energy Agency (IAEA). IAEA Technical Reports Series No. 471 Cyclotron Produced Radionuclides: Guidelines for Setting Up a Facility. Vienna; 2009.

International Commission on Radiation Protection (ICRP). ICRP Publication 57 Ann. ICRP 20 (3) "Radiological Protection of the Worker in Medicine and Dentistry". Oxford: Pergamon Press; 1989.

Istituto Superiore di Sanità (ISS). Rapporti ISTISAN 15/41 Indicazioni operative per l'ottimizzazione della radioprotezione nelle procedure di radiologia interventistica. Gruppo di Studio per l'Assicurazione di Qualità in radiologia interventistica. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015.

Legge 5 febbraio 1992, n. 104: Legge-quadro per l'assistenza, l'integrazione sociale e i diritti delle persone handicappate, pubblicata nella Gazzetta Ufficiale Serie Generale n.39 del 17 febbraio 1992.

Maffioli L., Mazzuca N., Bombardieri E. Il Libro Bianco della medicina nucleare in Italia.

Marengo. M. La fisica in medicina nucleare. Patron editore 2002 - ISBN: 8855525824.

National Council on Radiation Protection and Measurement (NCRP). Report n. 51 Radiation Protection Design Guidelines for 0.1 – 100 MeV particle accelerator facilities. Bethesda; 1979.

National Council on Radiation Protection and Measurement (NCRP). Report n. 144 Radiation Protection for Particle Accelerator Facilities. Bethesda; 2003.

National Council on Radiation Protection and Measurement (NCRP). Report n. 147 Structural Shielding Design for Medical X-Ray Imaging Facilities. Bethesda; 2004.

National Council on Radiation Protection and Measurement (NCRP). Report n. 151 Structural Shielding Design and Evaluation for Megavoltage X- and Gamma-Ray Radiotherapy Facilities. Bethesda; 2005.

Pacilio M., Bianciardi L., Panichelli V., Argirò G. & Cipriani C. Management of ¹³¹I therapy for thyroid cancer: cumulative dose from in-patients, discharge planning and personnel requirements. Nucl Med Commun 26.7 (2005): 623-631.

Unger L.M., Trubey D.K. Specific gamma-ray dose constants for nuclides important to dosimetry and radiological assessment. Oak Ridge National Lab.; 1982.

UNI 7496:1975 - Impianti nucleari. Collaudo di efficienza dei sistemi filtranti per particelle installati nei condotti di ventilazione.

UNI 10491:1995 - Criteri per la costruzione di installazioni adibite alla manipolazione di sorgenti radioattive non sigillate.

UNI EN 1822-1:2010 - Filtri per l'aria ad alta efficienza (EPA, HEPA e ULPA) - Parte 1: Classificazione, prove di prestazione, marcatura.

UNI EN ISO 14644-1:2016 - Camere bianche ed ambienti associati controllati: - Parte 1: Classificazione della pulizia dell'aria mediante concentrazione particellare.

U.S. Nuclear Regulatory Commission. Regulatory Guide 8.25: Air sampling in the workplace (1992).

World Health Organization (WHO). WHO Technical Report Series, n. 961. Geneva: World Health Organization; 2011.