

Medicina nucleare: mai più eterna sconosciuta

Antonino Restuccia*

Sunto: *La medicina nucleare è una disciplina medica che utilizza piccole tracce di sostanze radioattive a scopo diagnostico e terapeutico. Diventa branca autonoma a partire dagli anni '50 grazie all'opera di Brucer. Essa coniuga l'anima morfo-radiologica con quella clinico-interpretativa. Le metodiche medico-nucleari sono per definizione innocue e non invasive. Opportuna l'accurata selezione dei pazienti da sottoporre a diagnosi e terapie medico nucleari limitando il più possibile il ricorso a loro in quanto sottopongono i pazienti, gli operatori e la popolazione generale a radiazioni ionizzanti, solo potenzialmente dannose. Consigliato sempre l'approccio multidisciplinare anche nelle branche dell'area della Diagnostica per Immagini tale da favorire un iter più consono e fruttuoso per il bene del paziente. Sempre più si sente la necessità di algoritmi diagnostico-terapeutici condivisi, con risparmio di tempo e risorse economiche.*

Parole Chiave: medicina nucleare, PET-TC, PET-RM, terapia medico nucleare.

Abstract: *Nuclear medicine is a medical discipline that uses small traces of radioactive substances for diagnostic and therapeutic purposes. It became an independent branch starting in the 1950s due to Brucer's work. It combines the morpho-radiological soul with a clinical-interpretive soul. Nuclear medical methods are by definition harmless and non-invasive. Careful selection of patients is desirable, to be submitted to diagnosis and nuclear medical therapies, limiting as much as possible the use of such examinations/therapies that subject patients, operators and the general population to ionizing radiation, only potentially harmful. Always recommended the multidisciplinary approach also in the branches of the area of Diagnostic Imaging to facilitate a more appropriate and fruitful process, for the good of the patient. Increasingly, there is a need for shared diagnostic-therapeutic algorithms, saving time and economic resources.*

Keyword: nuclear medicine, PET-CT, PET-RM, nuclear medical therapy.

Citazione: Restuccia A., *Medicina nucleare: mai più eterna sconosciuta*, «ArteScienza», Anno IV, N. 8, pp. 217-230.

* Medico nucleare Az.Osp-Univ. Mater Domini Catanzaro; antoninoestuccia5@gmail.com.

*Ho passeggiato una notte intera in riva al mare,
sulla spiaggia deserta.
Non era allegro, ma neppure triste: era bello.*

Vincent Van Gogh, *Lettera al fratello Theo*

Con ogni probabilità l'articolo che mi appresto a scrivere sarà una voce fuori dal coro. Non è un saggio o un capitolo ma per la precisione un articolo divulgativo scientifico, alla portata di tutti. Ha il solo obiettivo di far conoscere all'opinione pubblica una disciplina medica: la Medicina Nucleare. Non troverete note, citazioni, paragrafi perché è semplicemente frutto della mia esperienza e bagaglio culturale acquisito nel campo da ben undici anni. Ho pensato di collaborare all'iniziativa di questa autorevole Rivista in quanto animato dalla passione per la mia specialità. In futuro spero di partecipare con argomenti meno tecnici, a carattere multidisciplinare.

Ancora oggi, siamo nel 2017, mi ritrovo comunemente a rispondere alle domande: «Che cos'è la Medicina Nucleare? Cosa fate? È una branca nuova?».

Il termine "nucleare" determina stupore tanto in senso positivo (sorpresa!) che negativo, insospettisce, fa rimembrare un lontano e

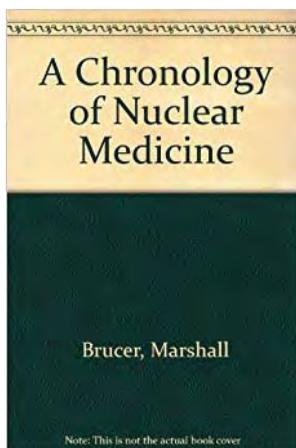


Fig. 1 - Marshall Brucer e il compendio dei suoi studi pubblicato da Robert R. Butaine nel settembre 1990.

catastrofico passato. Questi quesiti mi vengono quotidianamente posti tanto da addetti ai lavori che non (medici, altri professionisti, comuni lavoratori ecc.). Ciò mi ha spinto a fare chiarezza. Spero di farlo sinteticamente e con grande semplicità.

La Medicina



Fig. 3 - W. Conrad Roentgen.

Nucleare come disciplina e scuola formativa si rende autonoma nel 1950 grazie al medico statunitense Marshall Brucer¹. Andando a ritroso non bisogna dimenticare gli studi pionieristici sulla radioattività (1895) e la strumentazione diagnostica “rudimentale” da parte di Henri Becquerel² e Wilhelm Conrad Roentgen.³ La Medicina Nucleare è stata considerata



Fig. 2 - Antoine Henri Becquerel.

per lungo tempo la branca “povera” dell’area radiologica. Fino a non molto tempo fa in Italia esisteva una sola specialità che inglobava radiologia, radioterapia e medicina nucleare chiamata Radiologia Medica. Attualmente sono tutte discipline con una propria autonomia e specificità, sebbene esistano innegabilmente notevoli punti di incontro. Rispondo brevemente ai quesiti sopra enunciati.

1 Marshall Brucer (1913–1994) è stato un ricercatore medico americano di Chicago, Illinois. Nel 1949 fu nominato presidente della divisione medica dell’Oak Ridge Institute of Nuclear Studies, dove studiò le applicazioni delle radiazioni nel trattamento del cancro e di altre malattie maligne. Si è ritirato come presidente della divisione nel 1962. Un compendio delle sue opere dal titolo *A Chronology of Nuclear Medicine* è stato pubblicato da Robert R. Butaine nel settembre 1990, St. Louis, Mo.

2 Antoine Henri Becquerel (1852 - 1908) è stato un fisico francese, premio Nobel e scopritore della radioattività.

3 Wilhelm Conrad Röntgen (1845 - 1923) è stato un fisico tedesco. L’8 novembre 1895 scoprì la radiazione elettromagnetica nell’intervallo di frequenza oggi noto come raggi X. Il 5 gennaio 1896 fu resa nota la sua scoperta. A Röntgen fu assegnata la laurea onoraria di dottore in medicina dall’Università di Würzburg. Per questa scoperta, Röntgen ricevette il primo Premio Nobel per la fisica nel 1901. La motivazione fu «in riconoscimento dello straordinario servizio reso per la scoperta delle importanti radiazioni che in seguito presero il suo nome». Röntgen donò il premio in denaro alla sua università. Come Pierre Curie avrebbe fatto alcuni anni più tardi, Röntgen rifiutò di brevettare questa scoperta per motivi morali; non volle nemmeno che le nuove radiazioni prendessero il suo nome, anche se questo avvenne, indipendentemente dalla sua volontà.

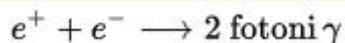
Radioattività o decadimento radioattivo

La radioattività è un insieme di processi nucleari dovuto alla tendenza della natura di raggiungere stati di maggior equilibrio. Il nucleo atomico contiene protoni (con carica elettrica positiva) e neutroni (privi di carica elettrica). Essendo i protoni della stessa carica elettrica, le forze elettriche repulsive (di Coulomb) fra di essi tenderebbero a separarli, ma esse sono compensate dalle forze attrattive nucleari forti. Pertanto la stabilità del nucleo atomico è dovuta all'equilibrio fra le forze elettriche e le forze nucleari forti che agiscono fra i protoni. In alcuni elementi (radionuclidi o radioisotopi) però questo equilibrio non è perfetto e quindi il nucleo atomico tende spontaneamente a raggiungere uno stato più stabile, attraverso l'emissione di una o più particelle subatomiche o la cessione di energia elettromagnetica. In tal modo essi "decadono" cioè si trasformano in nuclei più leggeri con contenuto energetico inferiore, raggiungendo uno stato di maggiore stabilità. Tale processo continua nel tempo (tempo di decadimento) finché gli elementi via via prodotti, eventualmente a loro volta radioattivi, non raggiungono una condizione di stabilità. L'insieme degli elementi ottenuti per decadimenti successivi (catena di decadimento) costituisce una famiglia radioattiva. In linea generale sono stabili i nuclei che hanno lo stesso numero di neutroni e protoni oppure con numero di neutroni leggermente in eccesso rispetto ai protoni. Le tre famiglie radioattive naturali principali sono quelle dell'uranio, dell'attinio e del torio. Le radiazioni che accompagnano il decadimento radioattivo possono essere di vari tipi: α , β^- , β^+ , γ , neutroni.

Le radiazioni α sono costituite da nuclei di elio (${}^4_2\text{He}$) emessi a velocità dell'ordine di 10 000 Km/s; le radiazioni β^- β^+ sono invece elettroni negativi e positivi (positroni) emessi a velocità prossima a quella della luce (300 000 Km/s); le radiazioni γ sono radiazioni elettromagnetiche (come la luce) di lunghezza d'onda fra 10^{-14} e 10^{-9} cm, esse accompagnano le emissioni α e β ; i neutroni emessi dalle sostanze radioattive derivano dalla fissione (scissione) di nuclei atomici. Mano a mano che attraversano l'aria le radiazioni α , β e neutroniche ionizzano le molecole d'aria perdendo gran parte della loro energia cinetica. Dal maggiore o minore potere ionizzante dipende quindi il loro potere di penetrazione nella materia. I nuclei di elio hanno percorsi dell'ordine di qualche centimetro mentre gli elettroni raggiungono anche i 10 metri. (NdR)

Annichilazione positrone-elettrone

Quando un positrone viene in contatto con un elettrone si ha un processo di annichilazione e la loro massa viene convertita in energia, nella maggior parte dei casi sotto forma di due fotoni ad altissima energia nella banda dei raggi gamma:



(NdR)

Che cos'è la Medicina Nucleare? Risposta: è una disciplina clinica che sfrutta l'impiego di sostanze radioattive per fini diagnostici e terapeutici.

Essa ha avuto sin dagli albori due anime, una radiologica (utilizzo di termini mutuati dal tecnicismo radiologico tuttora usati) e una clinica ovvero interpretativa. In concreto, un radiologo osserva le immagini e le descrive. Il medico nucleare osserva, integra l'attenta osservazione delle immagini con la storia clinica e anamnestica del paziente, interpreta e poi referta. La metodica si basa sulla somministrazione, generalmente per via endovenosa (frequenti altre vie: orale, inalatoria, intratecale, intraperitoneale, intraarticolare ecc.), di molecole biologicamente attive legate con radionuclidi sotto forma di radio-farmaci (nuclei radioattivi+farmaci). Ci avvaliamo in secondo luogo di una strumentazione deputata a rilevare le radiazioni gamma emesse dal paziente iniettato e convertite in immagini digitali da un sofisticato sistema elettronico che valuta la distribuzione della concentrazione del radiofarmaco a livello dei vari organi e tessuti esaminati.

Ma cosa differenzia un esame radiologico da uno medico-nucleare?

I nostri esami studiano la funzione, il metabolismo, il biochimismo cellulare, la fisiologia, alcuni recettori in svariati tessuti e organi. Difficile annoverare un organo che non possa essere studiato con l'ausilio della nostra disciplina. Di contro, lo studio radiologico immortala le condizioni normali o patologiche morfo-strutturali

di organi e tessuti. È ormai consolidato scientificamente il teorema secondo il quale le alterazioni funzionali anticipano quelle morfologiche. Ne consegue, sebbene esistano limiti ed eccezioni, che la funzione (studio medico-nucleare) precorre anche di mesi l'alterazione morfo-strutturale, ciò significa diagnosi più precoce e tempestivo intervento terapeutico.

Facendo chiarezza sulle altre domande, possiamo concludere che tale disciplina è relativamente nuova se paragonata ad altre branche di datata tradizione, ma non risale certamente all'altro ieri. Il termine "nucleare" fa un doppio effetto: da una parte affascina, sorprende, determina curiosità, dall'altra impaurisce.

Perché Medicina-"Nucleare"? Noi sfruttiamo le radiazioni originate dal nucleo atomico, in particolar modo raggi gamma e positroni. Sgombriamo subito il campo da ricordi nefasti. Il nostro è un nucleare "buono", nulla a che vedere con le bombe atomiche, con i più recenti disastri di Chernobyl e con lo scoppio di centrali nucleari (recente terremoto in Giappone) e le loro conseguenze immediate e tardive. Si utilizzano solo piccole quantità di sostanze radioattive a scopo benefico, di diagnosi e terapia medica. Gli studi sulle conseguenze dell'uso diagnostico e terapeutico della medicina nucleare non hanno dimostrato sicuri effetti deterministici su geni, embrioni/feti, insorgenza di secondi tumori nel genere umano. Solo in alcuni specifici e rarissimi casi, da effetti cumulativi e reiterato ricorso a dosi terapeutiche, sono stati dimostrati effetti dannosi. In sostanza eventuali effetti nocivi sull'uomo sono per definizione solo probabilistici. Gli esami medico-nucleari sono per antonomasia innocui e non invasivi. Essi sottopongono il paziente a radiazioni ionizzanti, pertanto, è necessario il ricorso a tali indagini solo dopo attenta selezione clinica dei pazienti, valutando sempre il rapporto rischio (o detrimento)/beneficio.

Un'altra domanda è: cosa fate? La medicina nucleare nel corso del tempo si è ritagliata uno spazio ultraspecialistico. Si effettuano scintigrafie e/o tomoscintigrafie di vari organi e apparati, utilizzando apparecchiature chiamate gammacamere (rivelatrici di radiazioni gamma), PET (tomografia ad emissione di positroni)- TC (macchina ibrida disponibile dagli anni 2000) che coniuga e integra lo studio

dei metabolismi con la morfologia (TC), PET-RM (considerata ancora apparecchiatura di uso sperimentale e non clinico). Il futuro pare si spinga verso macchine e tecnologie ibride tipo PET- ecografia ecc. In ambito PET si sfruttano molecole che per decadimento radioattivo emettono positroni⁴ e questi in seguito a un processo definito di annichilazione nei tessuti, emettono radiazioni gamma prontamente rilevate dai cristalli rivelatori PET (vedi box).

Altro campo di applicazione è la terapia medico-nucleare o terapia radiometabolica. Essa consiste nell'utilizzo di sostanze radioattive ad attività superiori a quelle diagnostiche, quindi a fini terapeutici. Si sfrutta in questo caso il tropismo (elettiva affinità di un farmaco radioattivo in determinati organi) dei radiofarmaci capaci di indurre un effetto radiobiologico-terapeutico mediante l'emissione beta (-) o alfa. In definitiva la nostra disciplina si occupa di diagnostica (scintigrafie tradizionali, PET-TC, PET-RM) e di terapia metabolica o "interna" perché sfruttiamo le proprietà metaboliche e fisiologiche di molecole marcate per creare un effetto terapeutico, somministrando soprattutto per via endovenosa ed orale tali radiofarmaci. Codesta terapia si distingue dalla più conosciuta radioterapia, la quale, al contrario, è definita "esterna" perché l'irradiazione proviene dall'esterno ed è indirizzato al tessuto target malato. Solo pochi centri di medicina nucleare hanno ancora apparecchiature quali la mineralometria ossea computerizzata (MOC) per lo studio della densità ossea, della probabilità di rischio di fratture e per la diagnosi di osteoporosi. Qualcuno ha una sezione di laboratorio medico-nucleare in cui si effettuano dosaggi radioimmunologici (RIA) e particolari esami utili soprattutto in ambito oncologico,ematologico,endocrinologico e del metabolismo fosfo-calcico.

4 I positroni o positoni sono le anti-particelle degli elettroni, ovvero hanno la stessa massa e lo stesso spin (1/2) degli elettroni ma carica positiva. La loro esistenza fu preconizzata teoricamente nel 1928 dal grande fisico anglo-francese Paul Adrien Maurice Dirac, scopritore dell'antimateria, e confermata sperimentalmente nei raggi cosmici da Carl D. Anderson nel 1933 e successivamente da Patrick Blackett e Giuseppe Occhialini. Per i rapporti fra la scoperta teorica dell'antimateria e l'ideale estetico in Paul Dirc vedasi il saggio di Luca Nicotra *L'ideale estetico nell'opera dello scienziato* in *Nello specchio dell'altro. Riflessi della bellezza tra arte e scienza*, (a cura di Luca Nicotra e Rosalma Salina Borello), Roma, UniversItalia, 2011, pp. 17-98.

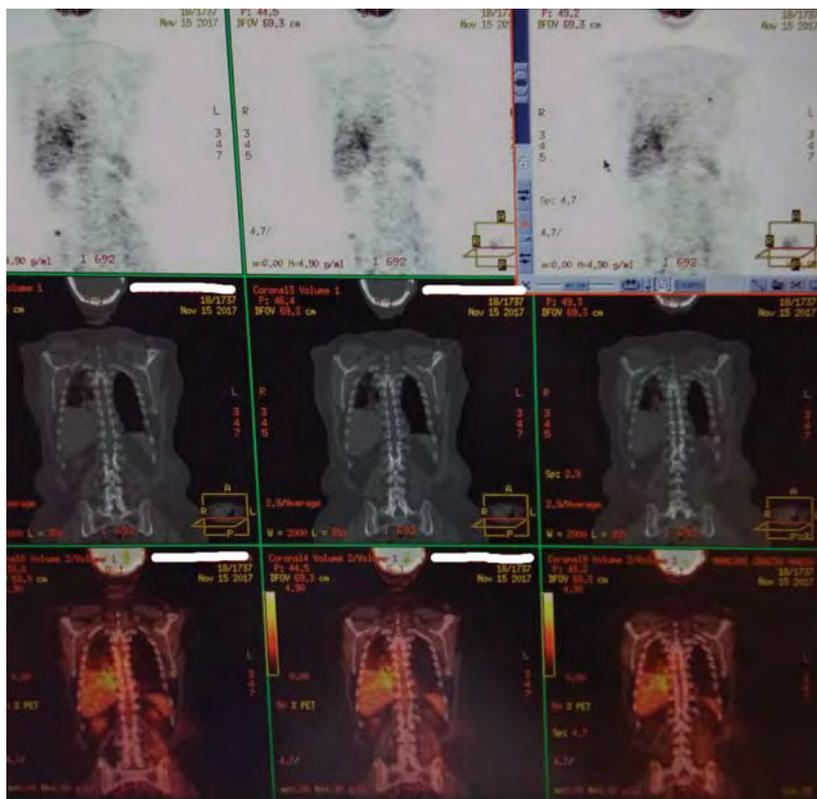


Fig. 4 - PET-TC. Staging di Carcinoma polmonare in cui si evidenziano primitività polmonare, metastasi linfonodali e scheletriche.

Da circa venti anni la Medicina Nucleare, grazie all'avanzamento tecnologico e al progresso nell'ambito della radiofarmaceutica, è entrata di diritto negli algoritmi diagnostico-terapeutici, alla pari o quasi delle più conosciute indagini radiologiche e della radioterapia. Attualmente nell'ambito della Diagnostica per Immagini è bene ricordare che ogni indagine ha limiti e vantaggi. Ciò implica un utilizzo mirato, adeguato a ottenere informazioni utili per quello specifico paziente. È corretto seguire un iter di step diagnostici e terapeutici che vada dagli esami-terapie più semplici, meno invasivi o gravati da effetti collaterali e meno costosi, fino ad arrivare a quelli più sofisticati.

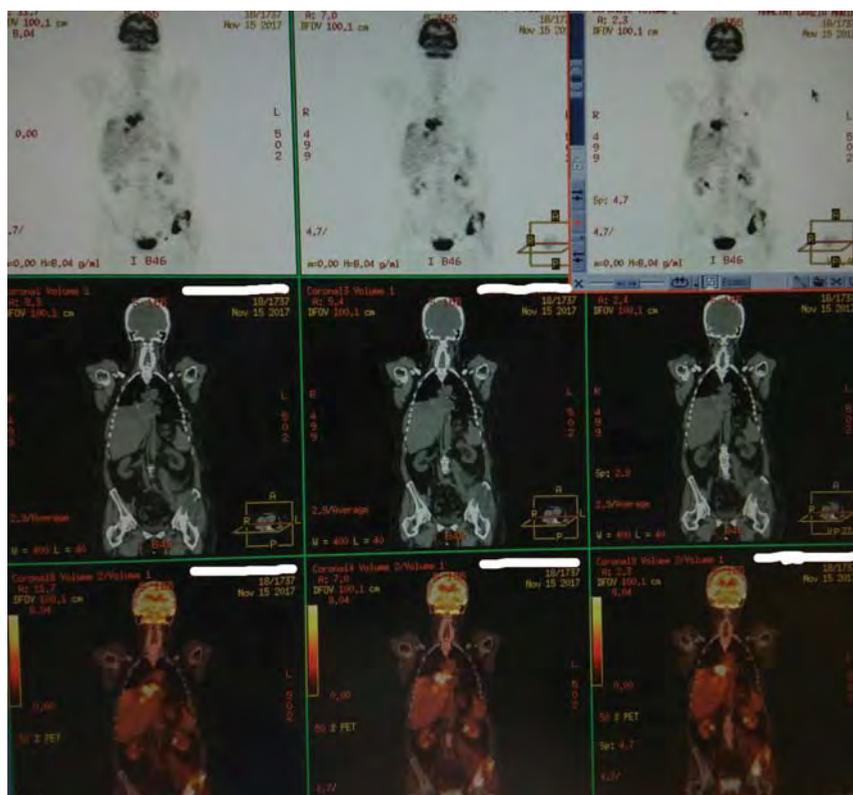


Fig. 5 - PET-TC. Staging di Carcinoma polmonare in cui si evidenziano primitività polmonare, metastasi linfonodali e scheletriche.

Tutto ciò sembra scontato, ma spesso non si verifica in molti contesti ospedalieri. Senza andare in dettagli tecnici, esistono esami di prima istanza quali una semplice radiografia ed ecografia, indagini di seconda istanza, quali la tomografia computerizzata (TC) e la risonanza magnetica (RM).

Esami ultraspecialistici quali quelli di medicina nucleare sono spesso eseguiti quando le metodiche di prima e seconda istanza falliscono. Tuttavia non è sempre così: lo schema descritto è puramente didattico/indicativo. È molto difficile dissertare sulle innumerevoli indicazioni cliniche, sia diagnostiche che terapeutiche, della Medicina Nucleare. Proverò a sintetizzare quanto possibile. Quali

informazioni dirimenti possiamo dare a un clinico (specialista)? Citerò le applicazioni cliniche più frequenti e routinarie. In ambito diagnostico utilizzando gammacamera e PET-TC possiamo renderci utili principalmente nei seguenti contesti:

- Imaging funzionale/metabolico del sistema nervoso centrale=studio delle demenze e diagnosi differenziale fra le varie tipologie nosograficamente conosciute, diagnosi differenziale fra tremore essenziale, Malattia di Parkinson idiopatica e Parkinsonismi, epilessie complesse e farmaco-resistenti.
- Imaging funzionale dell'apparato respiratorio: microembolie croniche, valutazione della capacità respiratoria in paziente candidato a chirurgia polmonare, sarcoidosi.
- Imaging funzionale/metabolico dell'apparato cardiocircolatorio: studio della cardiopatia ischemica, della vitalità miocardica ai fini di un eventuale successo di rivascolarizzazione
- Imaging funzionale/metabolico dell'apparato osteoarticolare: ricerca di metastasi ossee, Malattia di Paget, necrosi avascolari (femori), algodistrofie, sospette mobilizzazioni e/o infezioni artroprotesi, tumori ossei benigni.
- Imaging funzionale dell'apparato urinario: studio della funzionalità renale separata, calcolo del GFR, studio dell'ipertensione reno-vascolare, diagnosi differenziale fra uropatie ostruttive e funzionali, ricerca di scar ("cicatrice" post-infiammazione) in pazienti pediatrici, valutazione funzionalità renale ed eventuali complicazioni dopo trapianto renale, malformazioni renali.
- Imaging funzionale dell'apparato gastroenterico: studio funzionale delle ghiandole salivari particolarmente da sindrome di Sjogren, ricerca di angiomi epatici, studio epatobiliare soprattutto in caso di atresia biliare o spandimenti biliari post-chirurgici, ricerca del diverticolo di Meckel nei bambini, ricerca di piccolissimi sanguinamenti intestinali
- Imaging funzionale/metabolico delle ghiandole endocrine: valutazione morfo-funzionale delle tireopatie benigne (noduli, tiroiditi, malattia di Basedow), carcinomi tiroidei

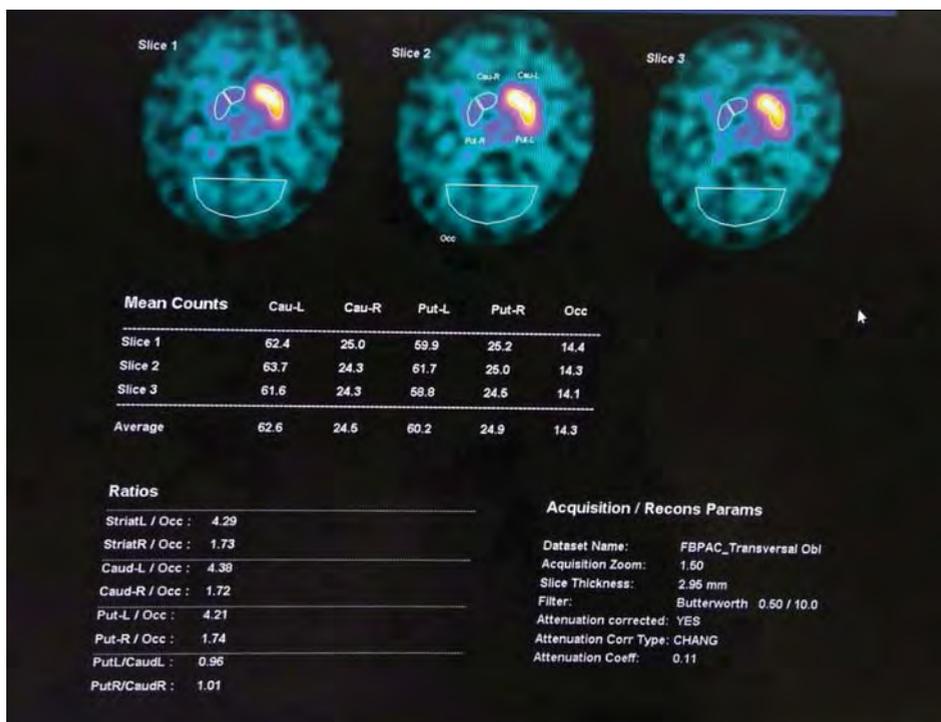


Fig. 6 - Esame DATSCAN. Paziente con emiparkinson destro.

differenziati, carcinoma midollare della tiroide, studio degli iperparatiroidismi, valutazione e ricerca adenomi surrenali, feocromocitomi, neuroblastomi, paragangliomi

- Imaging funzionale/metabolico infezioni-infiammazioni: valutazione attività malattia in malattie infiammatorie croniche intestinali, infezioni protesi articolari e vascolari, febbre di origine sconosciuta
- Imaging funzionale/metabolico in ambito oncologico: feocromocitomi, paragangliomi, neuroblastomi, tumori neuroendocrini, ricerca del linfonodo sentinella in vari tumori operati o da operare (mammella, melanoma ecc.)
- Imaging metabolico oncologico PET-TC: diagnosi (in minor misura), stadiazione o meglio sovrastadiazione rispetto alle metodiche di imaging radiologico convenzionale (TC, RM), ri-

stadiazione, *follow-up*, valutazione efficacia terapia precoce dopo alcuni cicli di chemioterapia per lo più/radioterapia, intermedia o alla fine dei trattamenti, valutazione residuo di malattia, incremento sospetto dei marcatori tumorali in presenza di negatività all'imaging convenzionale; i tumori più studiati sono i carcinomi polmonari, il nodulo polmonare solitario, i Linfomi, i carcinomi del colon e del retto, il melanoma, i carcinomi esofagei, i tumori del testa-collo, il carcinoma mammario, il carcinoma ovarico, il carcinoma prostatico, i tumori cerebrali, i tumori neuroendocrini, i carcinomi a primitività ignota, i carcinomi tiroidei, i carcinomi ginecologici, i GIST, il carcinoma vescicale, gli epatocarcinomi, il carcinoma del pancreas, i carcinomi gastrici, i sarcomi

- Altra indicazione è l'uso dell'imaging metabolico PET come base per identificare il volume biologico attivo della malattia ai fini della preparazione del piano di trattamento per la radioterapia esterna, concentrando l'irradiazione solo sul tessuto malato e metabolicamente attivo escludendo il più possibile quello sano circostante.

Ecco le applicazioni più frequenti in ambito terapeutico sfruttando l'effetto radiobiologico di radiazioni beta e alfa:- terapia radiometabolica per ablazione residuo e terapia metastasi a distanza nei carcinomi tiroidei differenziati, radiosinoviotesi, radioimmunoterapia nei linfomi CD20+, terapia antalgica e curativa (in parte) delle metastasi ossee, terapia recettoriali nei tumori neuroendocrini metastatici, epatocarcinomi e metastasi epatiche, tumori neuroendocrino-simili.

La trattazione in questione avendo carattere squisitamente divulgativo sarebbe alquanto pesante e tediosa per i non addetti ai lavori se citassi gli innumerevoli radiofarmaci a disposizione sia in ambito diagnostico che terapeutico. Il mio obiettivo è quello di offrire una panoramica vasta, sintetica e comprensibile per far conoscere le potenzialità e la fattiva efficacia delle metodiche e terapie

medico-nucleari.

In conclusione, invito i lettori a non aver alcuna paura degli esami o terapie medico-nucleari, di rivolgersi a noi specialisti o quantomeno agli specialisti dell'area radiologica e ricevere le dovute informazioni e avvertenze. Vale sempre un principio in medicina, anche in presenza di questa tumultuosa crescita tecnologica: prima viene la clinica, la visita a letto del paziente, il sospetto clinico-laboratoristico, poi le indagini di conferma strumentali. Ogni esame o terapia va ponderata, deve essere mirata, "individualizzata" in base al caso clinico e al paziente in questione; prima si effettuano gli esami non invasivi poi quelli più invasivi o complessi, se possiamo ottenere le stesse informazioni con metodiche dal carico dosimetrico inferiore tanto di guadagnato, utile saper valutare rapporto rischio/beneficio, il detrimento per il paziente, occhio alla spesa economica in sanità, l'"esamificio" non porta da nessuna parte il paziente e nemmeno la società/sanità italiana, utile la condivisione multidisciplinare fra medici prescrittori, medici generalisti, specialisti di ogni branca e specialisti dell'area radiologica nel programmare l'algoritmo diagnostico o terapeutico più consono e appropriato; con ciò eviteremo perdite di tempo preziose ai pazienti, viaggi della speranza, rimpallo fra strutture e conseguiremo il benessere della comunità tutta.

I box firmati RdR sono stati redatti dalla Redazione della Rivista.

ArteScienza

Rivista telematica semestrale

<http://www.assculturale-arte-scienza.it>

Direttore Responsabile: Luca Nicotra

Direttori onorari: Giordano Bruno, Pietro Nastasi

Registrazione n.194/2014 del 23 luglio 2014 Tribunale di Roma

ISSN on-line 2385-1961

Proprietà dell'Associazione Culturale "Arte e Scienza"