Osservatorio
for independent thinking

Scheda 1 – Nucleare per la Salute

In collaborazione con newcleo

A cura di Andrea Pola ingegnere nucleare e professore ordinario di Misure e Strumentazione Nucleari presso il Dipartimento di Energia del Politecnico di Milano

Articolo di giornale

Ottobre 2024, Olanda Settentrionale. Mentre il vento si porta via gli ultimi segni dell'estate, poco lontano dalle spiagge di Petten un gruppo di ingegneri nucleari esplora con una sonda ottica l'interno di una tubatura. Sullo schermo appare una piccola ma seria deformazione, che li costringe a rimandare ancora per giorni la riaccensione programmata dell'High Flux Reactor (HFR). Il reattore di Petten non è una centrale nucleare qualsiasi. I suoi impianti non producono energia elettrica, ma alcuni degli elementi chimici più utilizzati in medicina: i radionuclidi. A causa dell'invecchiamento degli impianti, eventi come questo sono sempre più comuni e imprevedibili. Ogni arresto improvviso ha conseguenze dirette sulla sanità mondiale, ritardando diagnosi e lasciando i pazienti in attesa di esami essenziali.

<u>Radionuclidi e medicina nucleare</u>

I radionuclidi sono atomi capaci di emettere radiazioni. Come una lampadina emette luce, sono in grado di produrre onde elettromagnetiche a elevata energia convertendosi spontaneamente in elementi chimici diversi. Il processo fisico è conosciuto come decadimento radioattivo e viene sfruttato in medicina nucleare nel trattamento contro i tumori ma soprattutto nella diagnostica per immagini. Legati chimicamente a molecole biologiche, i radionuclidi formano i cosiddetti radiofarmaci, sostanze che permettono di visualizzare e identificare anomalie come tumori o disfunzioni circolatorie. Secondo gli ultimi dati, si stima che questa categoria di farmaci vengano utilizzati ogni anno per oltre 50 milioni di procedure mediche e che il 90 per cento di queste siano attività di diagnosi.

A causa della loro natura radioattiva, i radiofarmaci possiedono un tempo di vita molto breve. Dal momento della sintesi di un radionuclide all'interno del reattore, inizia il processo di decadimento che lo porta a convertirsi in sostanze inutilizzabili. È quindi indispensabile un trasporto rapido dai luoghi di produzione agli ospedali ma soprattutto un continuo flusso produttivo che garantisca approvvigionamenti costanti.

<u>La crisi del tecnezio</u>

Il blocco del reattore HFR ha interrotto i rifornimenti di un particolare radionuclide, il tecnezio 99 metastabile (Tc-99m). Quest'ultimo viene prodotto dal decadimento spontaneo del molibdeno (Mo-99), generato nel nocciolo dei reattori da ricerca come quello olandese. Il tecnezio metastabile, fornito agli ospedali grazie a generatori contenenti Mo-99, è alla base dell'80 per cento degli esami di medicina nucleare e secondo i dati più recenti in Italia viene utilizzato in oltre 600.000 esami l'anno, tra i quali figurano soprattutto le scintigrafie.

…

…
La più grande crisi mondiale del tecnezio è stata innescata nel 2009, quando il reattore canadese NRU ha sospeso la produzione per diversi mesi. Il reattore è stato chiuso definitivamente nel 2018; fino a quel momento aveva rappresentato il più grande produttore mondiale di Mo-99. Da allora l'intera produzione è sostenuta da soli cinque impianti. Tra di loro, il reattore HFR di Petten, che sostiene oggi circa un terzo dell'intera produzione mondiale ed è sempre più soggetto a fermi imprevisti.
…
Alla ricerca di nuove vie
Gli eventi del 2010 hanno spinto la comunità scientifica internazionale verso la ricerca di soluzioni alternative alla produzione di tecnezio nei reattori nucleari, ponendosi l'obiettivo di produrre direttamente Tc-99m utilizzando i ciclotroni. Come un proiettile sparato contro un bersaglio, questi acceleratori di particelle sono in grado di produrre collisioni tra atomi ad altissime velocità. Dalla collisione nascono elementi nuovi, proprio come il Tc-99m.

Introduzione
Il termine nucleare viene spesso associato a scenari legati alla produzione di energia o ad applicazioni belliche. Tuttavia, le tecnologie nucleari hanno trovato impieghi di enorme rilevanza anche in ambito medico, rappresentando oggi strumenti insostituibili per la diagnosi e la terapia di numerose patologie. Le applicazioni medicali delle radiazioni costituiscono, infatti, un settore fortemente interdisciplinare in cui fisica, biologia, ingegneria e medicina convergono, con l'obiettivo di migliorare la qualità e l'aspettativa di vita dei pazienti. Questa scheda ha l'obiettivo di offrire una panoramica strutturata delle principali applicazioni delle radiazioni ionizzanti in ambito medico, ponendo particolare attenzione agli aspetti diagnostici e terapeutici.

1. Radiazioni e tessuti biologici
Le radiazioni nucleari possono essere pensate come piccolissime particelle emesse o strappate dagli atomi o dai nuclei atomici. Possono essere di molti tipi: elettroni, protoni, neutroni, particelle alfa, particelle beta, oppure onde elettromagnetiche ad alta energia, i cosiddetti fotoni, tra cui i raggi X e i raggi gamma.
Queste radiazioni sono in grado di viaggiare nel corpo umano, con modalità che dipendono in prima battuta dal tipo e dall'energia (cinetica) della radiazione e dai tessuti biologici incontrati.
Mentre attraversano cellule e tessuti, si possono verificare processi di interazione complessi di tipo fisico, chimico e biologico. L'intensità e la natura di questi effetti non dipendono solamente dalla quantità di radiazione presente, formalmente definita tramite la grandezza fisica "dose", ma, di nuovo, dal tipo di radiazione coinvolta, dalla sua energia e dalle caratteristiche specifiche dei tessuti irradiati.
Dettagli a parte, la capacità che le radiazioni hanno di viaggiare attraverso i tessuti è alla base del loro impiego come sonde non distruttive della struttura del corpo oppure della funzionalità di organi interni. Questo impiego ha dato vita e alimenta un importante settore della medicina chiamato radiodiagnostica, che include metodi molto noti, quali radiografie, tomografie e scintigrafie.

Come detto, mentre attraversano il corpo le radiazioni interagiscono con esso. Risultato? Gli effetti sono generalmente due: diretti e indiretti. Nel caso degli **effetti diretti**, la radiazione colpisce direttamente le molecole cellulari, e in particolare il DNA, la struttura elicoidale a doppio filamento portatrice dell'informazione genetica della cellula. Questo tipo di interazione può provocare rotture ad un singolo filamento del DNA, che la cellula è spesso in grado di riparare autonomamente, oppure rotture ad entrambi i filamenti, più complesse da correggere. A seconda del tipo di danno e dell'esito della riparazione, la cellula può andare incontro a morte programmata o, in alcuni casi, ad alterazioni che permangono e si diffondono.

L'entità di questi danni dipende dal tipo di radiazione in gioco. Le particelle alfa, ad esempio, depositano molta della loro energia in un breve percorso, causando danni localizzati, mentre i raggi X distribuiscono la propria energia su distanze maggiori, producendo danni meno localizzati, ma più diffusi.
La maggior parte delle radiazioni, tuttavia, non interagisce direttamente con le molecole del DNA, ma con l'acqua presente all'interno della cellula, che costituisce la maggior parte del suo volume. L'interazione con l'acqua porta alla formazione di molecole molto reattive (radicali liberi OH• H• e perossidi) i quali, a loro volta, possono reagire con lipidi, proteine e DNA, alterando la struttura e la funzionalità cellulare. Questo meccanismo, definito **effetto indiretto**, è il principale responsabile dei danni biologici provocati da raggi X e gamma.
Gli effetti biologici complessivi delle radiazioni dipendono, quindi, dal tipo di radiazione, dalla sua capacità di penetrazione nei tessuti e dalla sensibilità dei diversi organi. È importante sottolineare che il danno cellulare non è necessariamente negativo.
La radiobiologia moderna, la fisica e l'ingegneria hanno trasformato ciò che un tempo era considerato solamente un effetto da evitare in un effetto da sfruttare per la cura di molteplici malattie. La radioterapia, ad esempio, utilizza campi di raggi X o di particelle che attraversano il paziente da curare e distruggono tumori localizzati; allo stesso modo, la brachiterapia e i radiofarmaci terapeutici sfruttano radiazioni per colpire direttamente le cellule tumorali. In alcuni casi, farmaci specifici vengono impiegati per aumentare la produzione di radicali liberi all'interno delle cellule malate, potenziando così l'efficacia del trattamento e migliorando i risultati clinici.

2. Radiazioni per la cura dei tumori

La **radioterapia convenzionale** rappresenta una delle principali modalità di trattamento dei tumori, utilizzata da oltre un secolo nella lotta contro le neoplasie. Alla base di questa terapia vi è l'impiego mirato di radiazioni ionizzanti, in genere raggi X ad alta energia, per danneggiare il DNA delle cellule tumorali e ostacolarne la capacità proliferativa. La radioterapia si fonda su un principio cardine: le cellule tumorali, a causa del loro rapido tasso di divisione, sono più vulnerabili ai danni indotti dalle radiazioni rispetto ai tessuti sani circostanti. Questa differenza di radiosensibilità permette di distruggere selettivamente le cellule maligne, minimizzando al contempo gli effetti sui tessuti sani.
La somministrazione della radioterapia convenzionale può avvenire attraverso diverse tecniche, adattate alla posizione, alla dimensione e al tipo di tumore. Tra queste, la più diffusa è la **radioterapia esterna**, in cui fasci di elettroni o di raggi X vengono direzionati dall'esterno del corpo verso il tumore. In questa modalità, la precisione del trattamento dipende dalla conoscenza dettagliata della regione tumorale (immagine diagnostica) e dalla capacità di modellare il fascio di radiazioni in modo che si adatti alla forma tridimensionale del tumore. Nella radioterapia convenzionale, uno degli strumenti fondamentali è l'acceleratore lineare, spesso abbreviato in LINAC. Esso permette di modulare sia l'intensità sia la forma del fascio, adattandolo perfettamente alla geometria del tumore. In questo modo, è possibile colpire con precisione la massa tumorale, riducendo al minimo l'irradiazione dei tessuti sani circostanti.
Negli ultimi decenni, i progressi tecnologici hanno permesso di perfezionare queste tecniche, introducendo approcci come la **radioterapia conformazionale tridimensionale** (3D-CRT) e **l'intensity-modulated radiotherapy** (IMRT). Queste metodiche consentono di modulare l'intensità del fascio in base alla morfologia del tumore, migliorando l'efficacia terapeutica.
Un altro aspetto fondamentale della radioterapia convenzionale è il **frazionamento** della dose. Invece di somministrare una dose unica elevata, la terapia viene suddivisa in sessioni quotidiane che erogano una frazione della dose totale. Questo approccio permette ai tessuti sani di riparare i danni subiti tra una seduta e l'altra, mentre le cellule tumorali, meno efficienti nella riparazione del DNA, accumulano danni irreversibili che portano alla loro morte. Il frazionamento ottimizza quindi il rapporto tra efficacia terapeutica e sicurezza per il paziente, riducendo gli effetti collaterali acuti e tardivi.

Oltre alla radioterapia esterna, esistono tecniche complementari, quali la **brachiterapia**, in cui sorgenti radioattive vengono posizionate direttamente all'interno o in prossimità del tumore. Questa modalità consente di erogare dosi elevate di radiazioni in maniera localizzata, risparmiando i tessuti circostanti e risultando particolarmente efficace per tumori ginecologici, prostatici o della cavità orale. L'evoluzione delle tecniche di imaging e di pianificazione computerizzata ha reso possibile una precisione senza precedenti, garantendo trattamenti personalizzati e minimizzando i rischi.

La radioterapia convenzionale resta oggi un pilastro della cura oncologica, spesso utilizzata in associazione a chirurgia, chemioterapia o terapie mirate. La continua innovazione tecnologica, insieme alla conoscenza sempre più approfondita della radiobiologia dei tumori, ha permesso di sviluppare protocolli sempre più personalizzati, efficaci e sicuri. Un chiaro esempio di questa innovazione riguarda l'**adroterapia**, una forma avanzata di radioterapia che sfrutta non più i tradizionali raggi X, ma fasci di particelle cariche come protoni o ioni carbonio. La grande differenza sta nel modo in cui queste particelle interagiscono ed agiscono all'interno del corpo del paziente. I raggi X danno un effetto distribuito in modo graduale lungo tutto il loro percorso, mentre i protoni e gli ioni carbonio concentrano gran parte della loro azione in profondità, a distanze precise e controllabili. Questo significa che è possibile indirizzare il massimo dell'effetto direttamente all'interno della massa tumorale, risparmiando i tessuti circostanti. Questa caratteristica si rivela particolarmente preziosa per tumori che si trovano in aree delicate, come il cervello, il midollo spinale, la base del cranio o l'occhio, dove anche pochi millimetri di errore potrebbero compromettere funzioni vitali. Costituisce, inoltre, una risorsa fondamentale per la cura dei pazienti pediatrici, i cui tessuti sono molto più radiosensibili rispetto a quelli di un paziente adulto.
Dal punto di vista tecnologico, realizzare l'adroterapia non è affatto semplice: servono macchine complesse, quali i ciclotroni e i sincrotroni, che accelerano protoni e ioni carbonio ad energie elevatissime per poter penetrare nei tessuti e raggiungere il tumore. Una volta accelerati, i fasci vengono direzionati attraverso speciali strutture mobili denominate gantry, che permettono di colpire la lesione da più angolazioni. L'intero processo è integrato con sistemi di imaging e pianificazione computerizzata, per poter modellare la dose sul volume tumorale in maniera personalizzata.

In Italia, l'adroterapia è una realtà consolidata e di eccellenza internazionale. Il Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica (CNAO) di Pavia è l'unico centro nel Paese e uno dei pochi al mondo a disporre sia della protonterapia sia della terapia con ioni carbonio. A questo si affiancano altri centri dedicati ai protoni: il Centro di Protonterapia di Trento, operativo dal 2014, Il Proton Center dell'Istituto Europeo di Oncologia (IEO) di Milano, inaugurato nel 2023 e integrato in un grande istituto oncologico, e il centro CATANA di Catania, specializzato da anni nel trattamento di tumori oculari.

3. Il nucleare per la diagnostica medica

Le proprietà delle radiazioni, in particolare il modo in cui queste viaggiano attraverso il corpo umano, aprono la strada ad altri grandi ambiti della medicina che si occupano della prima fase di gestione della malattia, ovvero quella della identificazione e definizione della patologia. Parliamo della cosiddetta diagnostica medica. A dire il vero, questa branca della medicina è la prima in ordine temporale ad essere stata interessata dalle scoperte in ambito nucleare. Infatti, la stessa scoperta dei raggi X avvenuta nel 1895 ad opera di Wilhelm Röntgen e considerata il punto di svolta verso l'era della nuova fisica nucleare, avviene con la prima radiografia della storia. Da lì, l'evoluzione della conoscenza ha portato allo sviluppo della cosiddetta radiologia, ambito riferito alle tecniche di osservazione della morfologia interna del corpo umano: ossa, organi e tessuti sono resi visibili grazie alle differenti capacità di assorbimento delle radiazioni. Con il progresso tecnologico, dalla radiografia siamo passati alla **Tomografia Computerizzata** (TC), metodo che ha ulteriormente rivoluzionato la capacità diagnostica, offrendo immagini tridimensionali ad alta risoluzione,

indispensabili in oncologia, neurologia e traumatologia. Tuttavia, si tratta di metodiche morfologiche, limitate alla rappresentazione della struttura.
In parallelo, si è sviluppata la medicina nucleare, ambito che interessa una dimensione ulteriore: l'osservazione della funzione biologica degli organi. Esse si basa sull'impiego di farmaci speciali, detti radiofarmaci, costituiti da molecole contenenti nuclei atomici che emettono specifiche radiazioni. L'idea di base è quella di sfruttare l'accumulo di un radiofarmaco in specifici distretti corporei, concentrando così in quelle regioni l'emissione di radiazioni. Opportuni apparati di misura posti in prossimità o intorno al paziente sono impiegati per intercettare le radiazioni che escono dal corpo dello stesso e per risalire alla posizione e alla forma della regione che le ha emesse. In questo modo è possibile studiare molti aspetti: la funzionalità tiroidea, la perfusione sanguigna, il metabolismo cellulare, l'attività cerebrale, e molto altro.
Tutte queste possibilità, ottenute applicando quella che viene chiamata "scintigrafia", sono state nel corso del tempo ampliate mediante altre tecniche diagnostiche. La **Tomografia a Emissione di Positroni** (PET), basata sull'impiego di nuclei emettitori di particelle un po' particolari, i positroni, consente di rilevare alterazioni metaboliche molto piccole, dunque in fase molto precoce, risultando determinante nello studio dei tumori e nel monitoraggio delle terapie oncologiche. A questa si affianca la **Tomografia Computerizzata a Emissione di Singolo Fotone** (SPECT), in grado di fornire immagini tridimensionali della distribuzione del radiofarmaco e di offrire un contributo significativo soprattutto in neurologia e cardiologia.
È chiaro che, in tutto questo, il ruolo cruciale è svolto dai nuclei emettitori di radiazioni presenti nei farmaci utilizzati.
Ebbene, il radionuclide di riferimento per la **scintigrafia**, ad esempio, è un particolare nucleo emettitore di raggi gamma, il nucleo di tecnezio-99 metastabile (Tc-99m), utilizzato in circa l'80% degli esami di medicina nucleare e fondamentale per oltre 600.000 scintigrafie l'anno solo in Italia. Al di là del significato di questa dicitura nucleare Tc-99m, ciò che qui è interessante e importante sapere è che la principale via di produzione di questo nucleo sono le reazioni di fissione che avvengono in grande quantità nei reattori nucleari.
È chiaro il motivo per cui il blocco di reattori nucleari come il HFR di Petten descritto dall'articolo di Gaburro sia un problema per la sanità mondiale?

Traccia per l'attività in classe

Osservatorio
for independent thinking

1. **Fondamenti: radiazioni e tessuti biologici**
- Qual è la differenza tra effetti diretti e indiretti delle radiazioni sul DNA?
- *Discussione*: perché comprendere questi meccanismi è fondamentale per sviluppare trattamenti terapeutici mirati e sicuri?
2. **Applicazioni della radioterapia**
- Perché l'adroterapia è particolarmente indicata per tumori in sedi critiche o nei pazienti pediatrici?
- *Discussione*: come pensate che l'evoluzione delle tecniche terapeutiche influenzi la qualità della vita dei pazienti?
3. **Radiologia e medicina nucleare diagnostica**
- Individua nel testo le differenze tra CT e tecniche nucleari come scintigrafia, PET e SPECT.
- *Discussione*: perché osservare la funzione degli organi può essere più utile di osservarne solo la struttura anatomica?
4. **Il ruolo dei reattori nella produzione di radionuclidi**
- Qual è l'importanza del reattore HFR di Petten nella produzione di radionuclidi e perché ogni sua interruzione può avere conseguenze dirette sui pazienti?
- *Discussione*: quali effetti potrebbe avere un fermo prolungato sulla sanità di un Paese come l'Italia?
5. **Nuove tecnologie nella produzione di radionuclidi**
- Approfondisci il paragrafo finale dell'articolo di Gaburro sugli acceleratori di particelle come alternativa alla produzione nei reattori.
- Descrivi i possibili vantaggi e limiti di queste nuove tecnologie.
- *Discussione*: in quali situazioni l'uso dei ciclotroni potrebbe sostituire o integrare i reattori tradizionali?