

## STORIA DELLA TERAPIA MEDICO-NUCLEARE

### Introduzione

La storia della medicina nucleare fa parte della storia delle radiazioni, e perciò si interseca con la storia delle più importanti scoperte che la fisica ha realizzato negli ultimi cento anni ed anche con la storia di importanti vicende che hanno condizionato in senso positivo, ma anche in senso negativo, la storia dell'Umanità.

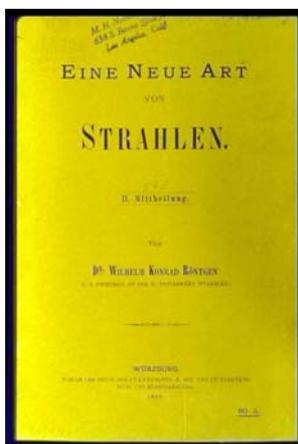
Dire che le radiazioni cominciano con la storia della Terra non è sbagliato.

Possiamo prendere a prestito le parole che usa Dayton Rich iniziando il suo lavoro sulla storia della PET, ma queste parole sono applicabili a tutta la Storia della Medicina Nucleare.

*“La storia della PET iniziò subito dopo il momento della creazione, il Big Bang. I Cosmologi ipotizzano che tutta la materia nell'universo fosse contratta in uno spazio infinitamente piccolo che poi esplose producendo un'enorme sfera di fuoco con una temperatura di 100 miliardi di Kelvin. Durante i primissimi stadi ( $t=10^{-2}$  sec.) di questa sfera di fuoco cosmica, l'universo era dominato da una grande densità di energia in forma di radiazioni. La densità era così grande che vi era un'energia equivalente ad una coppia elettrone-positrone in un volume di spazio corrispondente alla dimensione della coppia stessa.*

*Le particelle beta appena create immediatamente si annichilavano producendo radiazioni gamma secondo la formula di Einstein di equivalenza energia-materia:  $E=mc^2$ . Lo stato energetico si alternava continuamente tra radiazioni elettromagnetiche ed elettroni, positroni e, di nuovo, radiazioni elettromagnetiche. Solo quando l'universo subì l'espansione ( $t=4$  min.) e quindi si raffreddò fu possibile alle particelle più pesanti, protoni e neutroni, di esistere. Da questo mare ribollente di reazioni nucleari emersero i positroni, gli elettroni e le radiazioni di annichilazione usate oggi come segnale per la PET.”* (Dayton A. RICH, A Brief History of Positron Emission Tomography, J.Nucl.Med.Technol. 25: 4, 1997).

### Roentgen e la scoperta dei Raggi X



La vera storia delle radiazioni in Medicina inizia la sera di Venerdì 5 Novembre 1895. Wilhelm Konrad Roentgen, Professore di fisica all'Università di Wurzburg, sta lavorando con un tubo di Hittorf, un'ampolla di vetro nella quale è creato il vuoto e un rocchetto di Ruhmkorff invia corrente elettrica ai due elettrodi contenuti in essa. Nonostante questa ampolla sia coperta da un cartone nero, nella semioscurità egli vede a distanza un chiarore proveniente da un cartoncino rivestito di bario-platino-cianuro. Comincia a studiare questo nuovo fenomeno, si rende conto che questo nuovo tipo di raggi può impressionare le lastre fotografiche, fa radiografie di vari oggetti (libri, carton, gomma, legno, alluminio) per valutare quella che noi chiameremmo la loro radio-opacità, fa anche la prima radiografia della sua mano (che non mostrerà mai in pubblico).



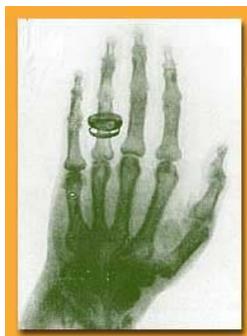
Da questo momento, Roentgen si isola dal mondo esterno per studiare questo nuovo fenomeno, fino al 28 Dicembre, quando pubblica un libricino intitolato “Un nuovo genere di raggi” [Eine neue art von strahlen], e lo invia dapprima al Segretario della Società Fisico-Medica di Wurzburg e poi ad alcuni colleghi, accompagnandolo con alcune radiografie e con gli auguri per il nuovo anno. A questi raggi dà il nome di Raggi X, chiamandoli con il simbolo di quella che in algebra si descrive come quantità ignota.

Tra i colleghi che ricevono questo dono vi è il Prof. Franz Exner, Direttore della II Istituzione di Fisica-Chimica all'Università di Vienna, legato da antica amicizia con Roentgen.

Il 4 Gennaio 1896 Exner, in una riunione scientifica pomeridiana, mostra queste radiografie. A questa riunione è presente il Prof. Ernst Lecher, a quel tempo Professore di Fisica all'Università Tedesca di Praga, il quale informa suo padre, editore del quotidiano viennese "Die Presse", che il giorno dopo pubblica la notizia intitolandola "Una sensazionale scoperta" [The Radiology History & Heritage Charitable Trust An Occasional Newsletter, Number 10, Winter 1998: <http://www.rhhct.org.uk/news/10.html>]

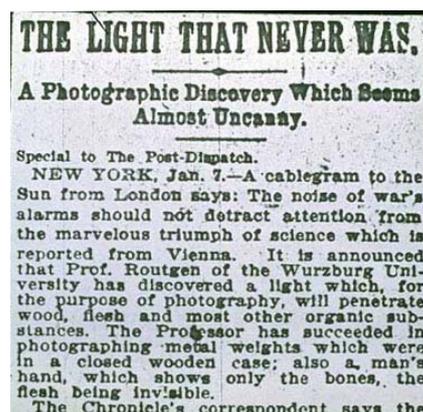
La notizia non tarda a varcare l'oceano e, il 7 Gennaio, il New York Sun scrive: La luce che prima non esisteva, una scoperta fotografica che sembra quasi misteriosa (o prodigiosa, come potrebbe essere tradotto il termine "uncanny").

Nella trasmissione del cablogramma il nome di Roentgen viene storpiato in Routgen.



Il 23 Gennaio Roentgen riceve l'invito a tenere una lettura alla Società Fisico-Medica di Wurzburg. Al termine della relazione Roentgen mostra la radiografia della mano del Prof. Von Koelliker, Presidente Onorario della Società. Questa radiografia sarà riprodotta nella copertina della seconda edizione del Libro Eine neue Art von Strahlen, che vede la luce il 9 Marzo 1896.

Neanche 24 ore dopo, il Dr. Albert von Mosetig-Moorhof, chirurgo di Vienna esegue la radiografia del piede di una donna colpita da un proiettile che aveva causato la frattura di due ossa del metatarso, e la opera seguendo le indicazioni dell'esame radiografico.



## La scoperta della radioattività

Torniamo indietro di qualche giorno.

E' il 20 Gennaio 1896 ed a Parigi, nella consueta Riunione dell'Accademia delle Scienze, Jules Henri Poincarè, Professore di Matematica e Fisica alla Sorbona, sta parlando della scoperta di Roentgen.

Alla riunione è presente Antoine Henri Becquerel, Membro dell'Accademia e Professore di Fisica Applicata al Dipartimento di Storia Naturale del Museo di Parigi, sulla cattedra che era stata di sua padre e, prima ancora, di suo nonno.



Ad un certo punto della discussione, Becquerel chiede: "Da dove originano questi importanti raggi?". E Poincarè risponde: "Sicuramente, dal punto sulla parete di vetro del tubo reso fluorescente dall'impatto dei raggi catodici". [Brucer M, J.Nucl.Med.Technol. 1996, 24: 280].

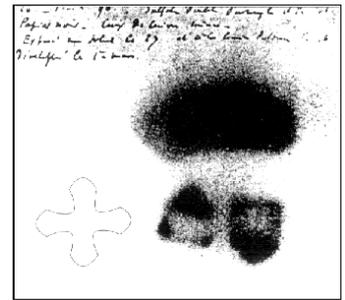
Probabilmente Becquerel commette a questo punto un errore, come riporta Georg de Hevesy, un altro grande padre della Medicina Nucleare, perchè: "La sua mente fu attraversata dall'idea che tutte le sostanze che mostravano il fenomeno della fosforescenza potessero emettere raggi Roentgen" [de Hevesy GC, J.Nucl.Med. Technol. 1996, 24: 273].

Becquerel era un grande esperto di fosforescenza, sulla scia degli studi di suo padre, il quale gli aveva lasciato una certa quantità di sali di solfato di uranio che, esposti alla luce del sole, emettevano radiazioni fosforescenti per frazioni di secondo.

Come lui stesso racconta [Accademia Francese delle Scienze, 2 Marzo 1896 (Henri Becquerel. On the invisible rays emitted by phosphorescent bodies. Comptes Rendus 122, 501, 1896)], si accinge a fare un esperimento:

“...ho preparato alcuni esperimenti tra il 26 ed il 27 di Febbraio [1896 n.d.r.] e, poiché il sole c'era solo ad intermittenza in quei giorni, io ho riposto gli apparati che avevo preparato al buio di un cassetto del mio studio, insieme con i sali di uranio. Poiché il sole non si è fatto vedere nei giorni successivi, io ho sviluppato le lastre fotografiche il 1 Marzo, aspettandomi di trovare immagini molto deboli.

Invece esse sono apparse con grande intensità ed io immediatamente ho pensato che l'azione fosse continuata anche nell'oscurità ed allora ho organizzato il seguente esperimento...”.



L'esperimento consiste nel porre i sali di uranio, nell'oscurità più completa, a diverse distanze da una lastra fotografica, interponendo anche materiali diversi, come il vetro e l'alluminio, e valutare dopo lo sviluppo l'attenuazione dei raggi.

“E' importante osservare che sembra che questo fenomeno non si debba attribuire alla radiazione luminosa emessa con la fosforescenza poiché, dopo un centesimo di secondo, questa radiazione [quella fosforescente, n.d.r.] diventa così debole che non si percepisce più.

Una ipotesi che deriva spontaneamente è che questi raggi, i cui effetti hanno una grande somiglianza con quelli prodotti dai raggi studiati da Lenard e Roentgen, sono raggi invisibili emessi per fosforescenza e che persistono infinitamente più a lungo della durata dei raggi luminosi emessi da questi oggetti” [Accademia Francese delle Scienze, 2 Marzo 1896 (Henri Becquerel. On the invisible rays emitted by phosphorescent bodies. Comptes Rendus 122, 501, 1896)].

E' la scoperta di una nuova radiazione, anche se non tutto è chiaro nella mente di Becquerel e qualche confusione tra fosforescenza questo nuovo tipo di radiazioni è ancora presente.

Questa ipotesi viene ulteriormente perfezionata e, qualche anno dopo, Becquerel afferma [Henry Becquerel, Royal Institution, London, 7.3.1902, evening discourse]: “L'origine di questa energia è un enigma. Con un esempio puramente materiale, il fenomeno somiglia all'emissione di profumo da un corpo odoroso; esso, si può paragonare all'emanazione di particelle di gas che sono di un ordine di grandezza pari a quello degli ioni elettrolitici, ed identificare le radiazioni con i raggi catodici prodotti dalla dislocazione di questi ioni, che danno allo stesso tempo l'emissione di raggi X. La dissipazione di energia perciò può essere associata con la disintegrazione di materia attiva”.



Conosciamo ora un'altra figura importantissima nella storia delle radiazioni, Maria Sklodowska, una scienziata di origine polacca che si trasferisce a Parigi dove conosce un fisico, Pierre Curie e lo sposa, diventando per tutti Madame Curie, uno degli ingegni più fervidi del secolo appena trascorso, l'emblema stesso della radioattività.

Così de Hevesy [op.cit.] descrive i suoi primi studi: “...concentrò il suo interesse sui minerali contenenti uranio. La pechblenda, uno dei primi minerali studiati, contiene circa il 60% di tale elemento e, come già osservato da Becquerel che l'intensità di radiazione è proporzionale al contenuto di uranio, lei si aspettava che 1 grammo di pechblenda agisse sui suoi strumenti con la stessa intensità di 0.6 grammi di uranio. Invece, fu molto impressionata dall'osservare che l'intensità di radiazione emessa da 1 grammo di pechblenda era parecchie volte superiore a quella di 1 grammo di uranio”.



Nella sua tesi di laurea in fisica compare per la prima volta il termine radioattività, così descritta: “L'attività radiante è una proprietà atomica, indipendente dallo stato fisico o chimico dell'elemento radioattivo”.

Il lavoro dei coniugi Curie porta, agli inizi del 1898, alla scoperta del Torio; il 18 Luglio viene scoperto il Polonio, circa un milione di volte più radioattivo, ed il 26 Dicembre viene isolato fisicamente dall'uranio il Radio, due volte e mezzo più radioattivo del Polonio.

Tutte queste scoperte valgono a Becquerel ed ai Curie il Premio Nobel per la Fisica del 1903.

La vera consacrazione di Marie Curie sarà tuttavia nel 1910 al Congresso Internazionale di Radiologia, una delle prime Conferenze Solvay.

Le Conferenze Solvay erano organizzate da Ernst Solvay, un industriale belga che aveva fatto la sua fortuna con il metodo di produzione del bicarbonato di sodio.

In questo Congresso, tenutosi nei saloni dell'Hotel Metropole di Bruxelles, l'unità di base della radioattività, corrispondente all'attività di 1 grammo di radio, viene denominata Curie.

L'anno seguente Marie Curie riceve il Premio Nobel per la Chimica, per aver isolato chimicamente il Radio.



GOLDSCHMIDT PLANK PLANK ERDMANN HOSENHIL  
 EINSTEIN WILCOX SOLVAY SCHROEDER DE BRUIJNE  
 LORENTZ EINSTEIN WIEH  
 CURIE CURIE  
 EINSTEIN EINSTEIN

Madame Curie ha certamente avuto meriti enormi nelle vicende scientifiche del primo quarto del secolo scorso. Tuttavia non deve meravigliare se, nella riformulazione delle unità di misura della radioattività, una ventina di anni orsono, si sia adottato il Becquerel, che ha ristabilito la verità sulla scoperta della radioattività.

### Gli effetti biologici del Radio: i primi studi

Parallelamente alle scoperte della fisica, si effettuano i primi esperimenti medici e si ottengono le prime conoscenze di radiobiologia.

Già nel 1900, due medici tedeschi, Giesel e Wakhoff scoprono che i raggi emessi dal radio hanno un'azione distruttiva sull'epidermide.

*“La lettura dei loro lavori indusse Pierre Curie a posizionare un campione di radio per 10 ore sul suo braccio per studiare gli effetti sulla pelle. Egli fu entusiastico (sic!) dalla comparsa di un eritema che copriva la superficie cutanea per circa 6 centimetri quadrati; successivamente si formò una piaga che scomparve dopo 4 mesi, lasciando comunque un segno sulla cute.*

*Henri Becquerel reagì in modo molto differente. Egli andò a Londra per tenere una conferenza alla Royal Society. Di ritorno, si infilò nel taschino della giacca il campione contenente il radio e, al suo arrivo a Parigi, scoprì una ferita sul torace. Si arrabbiò molto e rimproverò i Curie di aver scoperto una sostanza che emetteva radiazioni con questi spiacevoli effetti”*[de Hevesy, op.cit.].

Nel 1901 il famoso dermatologo francese Henri Alexandre Danlos, che ha legato il suo nome alla Sindrome di Ehlers-Danlos [malattia dei tessuti connettivi, n.d.r.], cerca di curare una lesione cutanea tubercolare ponendo il radio a contatto con essa.

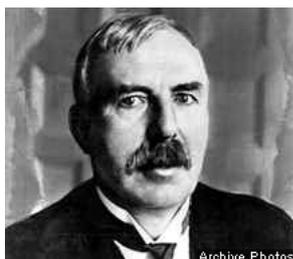


Nel 1903 Frederick Proescher pubblica il primo studio sull'iniezione endovenosa di radio per la terapia di differenti malattie.

Nel 1914, Harvey A. Seil pubblica i primi risultati sull'escrezione di radon e di radio dopo iniezione endovenosa di radio.

### Le nuove scoperte della fisica

Intanto anche le conoscenze nel campo della fisica delle radiazioni procedono.



Nel 1911 Ernest Rutherford (a sin.) e James Chadwick dimostrano che le radiazioni emesse sono di tre tipi:

Nuclei di elio: radiazioni alfa

Elettroni: radiazioni beta

Fotoni altamente energetici: radiazioni gamma.

Nel 1913 Frederick Soddy (a destra) conia il termine “radioisotopi” per quegli elementi che “...occupano lo stesso posto nella tavola periodica e sono chimicamente indistinguibili.



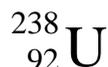
*Questa identità materiale si estende oltre le proprietà chimiche in senso stretto ed abbraccia probabilmente quasi tutte le più comuni proprietà fisiche, così che i mezzi sperimentali capaci di*

*distinguere e separare gli isotopi sono molto limitati*” [Frederick Soddy, Chemical Society Annual Reports 10, 262-88, 1913].

Alla luce delle conoscenze acquisite, oggi sappiamo che in un nucleo vi sono  $Z$  protoni ed  $N$  neutroni e che  $Z$  identifica il numero atomico mentre il numero di massa  $A$  è dato dalla somma di  $N+Z$ , cioè del numero di protoni e neutroni presenti nel nucleo di quell'elemento. Pertanto, un nuclide di un elemento è individuato dai valori di  $A$  e di  $Z$  ed il suo simbolo è:



Nuclidi con lo stesso numero atomico ( $Z$ ) e diverso numero di massa ( $A$ ) sono detti ISOTOPI:



Fino al 1919 i soli fenomeni nucleari conosciuti erano quelli legati alla radioattività naturale prodotta dagli ultimi 12 elementi del sistema periodico, con  $Z$  da 81 a 92. Oggi si conoscono più di 1400 nuclidi.

### **La diffusione incontrollata dei prodotti radioattivi ed i suoi danni.**

Parallelamente a quanto avvenuto per i raggi X, anche per il radio si andò diffondendo, soprattutto negli anni Venti, la falsa convinzione, propugnata peraltro da certa stampa e da avventurieri senza scrupoli, di effetti benefici legati al contatto o alla vera e propria assunzione di composti contenenti radio. Furono quindi commercializzati svariati prodotti, dai sali da bagno, alle creme di bellezza, alle sigarette, alle supposte o sciroppi contenenti radio, con i nomi più incredibili, Vitalizer, Revigator, Cosmos bag, Tho-Radia. Anche questa fu una sorta di terapia radiometabolica ante-litteram, ma aberrante.



Due di questi prodotti ebbero una particolare diffusione: il Radioendocrinator ed il Radithor. Non a caso, l'inventore di entrambi questi prodotti era un avventuriero di nome William J.A. Bailey



Il Radioendocrinator ebbe il suo successo grazie alla scoperta, in quegli stessi anni, dell'importanza delle ghiandole endocrine nell'economia del corpo umano. Questo apparecchio, del costo di 150 dollari, consisteva in una piastrina metallica contenente radio, prometteva miracoli se applicato sul collo in corrispondenza della tiroide o sotto lo scroto, mediante uno speciale applicatore.

Conseguenze ben più drammatiche causò il Radithor. Per la sua produzione, Bailey fondò una società, la Bailey Radium Laboratories di East Orange, New Jersey.



L'ascesa del Radithor iniziò quando un noto miliardario americano, Eben Byers, per curare i postumi di una frattura, cominciò a farne grande uso. Conseguenza di questo uso smodato fu una grave malattia che gli causò un progressivo disfacimento delle ossa e lo portò alla morte. Solo dopo questo evento, il Radithor ed i suoi similari furono ritirati dal commercio. Si stima che furono vendute circa 500.000 confezioni di Radithor, delle quali circa tremila furono consumate dallo stesso Byers. Anni dopo le sue ossa furono riesumate e risultavano ancora radioattive.



Anche in Italia negli stessi anni si diffusero prodotti farmaceutici radioattivi dalle virtù taumaturgiche come l'Argo, che, a tutti gli effetti, possiamo considerare la risposta italiana al Radithor.

### La nascita della Medicina Nucleare

La scienza, quella vera, però procedeva e compiva passi importanti. Le scoperte di Georg de Hevesy hanno influenzato significativamente il cammino del 20° secolo.



De Hevesy era un fisico ungherese, di nobile famiglia, che andò a lavorare con Rutherford all'Università di Manchester. All'epoca Rutherford stava studiando le proprietà radioattive di quello che allora era conosciuto come il Radium-D (oggi sarebbe il Piombo 210).

Per complicare la sua vita ed i suoi studi, il piombo presente nel Radium-D interferiva con le sue analisi. Non essendo ancora a conoscenza che il Radium-D era un isotopo del piombo, Rutherford pensava di poterlo isolare chimicamente e, dunque, affidò questo compito a de Hevesy dicendogli: "My boy, if you are worth your salt, you try to separate radium-D from all that lead". [Figures in Radiation History. Georg de Hevesy.

<http://www.orcbs.msu.edu/radiation/radhistory/georgedehevesy.html>]

Ironicamente, fu questa sua impossibilità a condurre a termine il compito affidatogli che permise una tra le più grandi scoperte nel campo dei traccianti radioattivi, per la quale oggi Georg de Hevesy è considerato il Padre della Medicina Nucleare.

Infatti egli pensò di utilizzare i radioisotopi per studiare il comportamento biologico dei rispettivi isotopi stabili. Esegui dunque studi sulle piante e sugli animali ed infine impiegò l'acqua contenente deuterio (un isotopo dell'idrogeno) per studiare il turnover dell'acqua nel corpo umano.

Nel 1935, insieme ad O. Chieivitz somministrò il fosfato marcato con fosforo-32 ai ratti e dimostrò il rinnovamento dei componenti minerali dell'osso; in questo modo gettò le basi per quella che sarebbe diventata la terapia radiometabolica delle metastasi ossee, molto utilizzata oggi.

Per questi studi, nel 1943 gli fu assegnato il Premio Nobel per la chimica.

Qualche anno dopo, nel 1939, scoprì che i globuli rossi potevano essere marcati in vitro con 32-Fosforo e reiniettati per misurare il volume ematico, utilizzando quello che lui chiamò, e che ancor oggi si chiama, il "principio di diluizione".

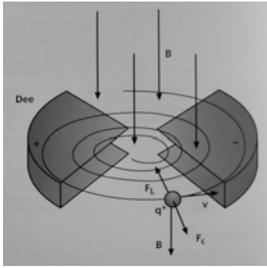
### Gli anni Trenta, il Ciclotrone ed i nuovi radioisotopi

Negli anni 20, l'unico metodo disponibile per lo studio del nucleo era quello sviluppato da Rutherford, che consisteva nel bombardare i nuclei con particelle alfa.

Ma le forze repulsive tra i nuclei e le particelle alfa, e le basse energie di queste ultime, non consentivano buoni risultati soprattutto con elementi ad alto numero atomico.

Nel 1929 Ernest Orlando Lawrence, all'Università di Berkeley, iniziò a sviluppare l'idea del ciclotrone osservando che ioni potassio che attraversavano due tubi metallici sottoposti a voltaggio oscillante erano accelerati ed emergevano con un'energia doppia rispetto a quella di ingresso.





Lawrence costruì due camere a forma di D (da cui il nome di “dees”), e le pose tra i poli di un magnete. Dentro i “dees” gli ioni erano accelerati su un percorso spirale e quindi estratti con una energia molto elevata. Tra il 1931 ed il 1940 Lawrence costruì ciclotroni via via più grandi. Basti pensare che il primo ciclotrone da 80.000 eV alloggiava nel palmo di una mano, mentre l’ultimo, da 100 milioni di eV, poteva ospitare dentro il magnete decine di persone (foto sotto).



Lawrence and the staff shown with the 184-inch magnet. (Lawrence Radiation Laboratory)

Lawrence impiegò questi ciclotroni per studiare i processi nucleari e per produrre una varietà di nuovi isotopi alcuni di loro molto importanti per la medicina, tanto che nel 1935 egli stesso ebbe a dire: “*Shall we call it nuclear physics or shall we call it nuclear chemistry?*”. Per questo lavoro, Lawrence ricevette nel 1939 il Premio Nobel per la Fisica.

### La nascita della Terapia Medico-Nucleare

Tra i vari radioisotopi prodotti vi fu il <sup>32</sup>Fosforo (<sup>32</sup>P). John H. Lawrence, fratello di Ernest (entrambi ritratti nella foto di fianco), lo impiegò per trattare un paziente di 29 anni affetto da leucemia mieloide cronica [Lawrence JH. Nuclear physics and therapy. Preliminary report on a new method for the treatment of leukemia and polycythemia vera. Radiology, 1940, 35: 51].

Nel novembre 1938 somministrò al paziente 2.98 mCi di <sup>32</sup>P. Nel febbraio 1939 gli somministrò una seconda dose della stessa attività e nel giugno del 1939 una terza dose di 4.85 mCi.

Nel 1940 il paziente era asintomatico e del tutto normale all’esame fisico.

Oggi, a giusta ragione, John H. Lawrence è considerato il Padre della Terapia Medico-Nucleare.



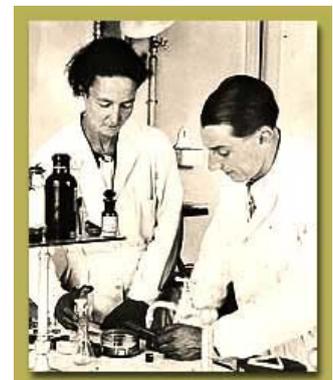
AIP Niels Bohr Library

### La scoperta della radioattività artificiale

E’ il pomeriggio del 31 Dicembre 1933. Irene Curie, figlia di Marie, che della madre ha seguito le orme, e suo marito Frederick Joliot, stanno uscendo dal loro laboratorio per andare a casa a festeggiare il Capodanno, quando vengono precipitosamente richiamati da un loro assistente che ha notato la presenza di radioattività di provenienza incerta.

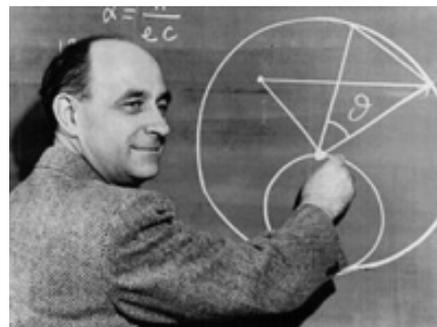
Vediamo come loro stessi descrivono la scoperta della radioattività artificiale [Curie I, Joliot F, Artificial production of a new kind of radioelement. Nature 133: 201, 1934].

“...quando una lamina di alluminio viene irradiata da una preparazione di polonio, l’emissione di positroni non cessa immediatamente con la rimozione del preparato attivo. La lamina rimane radioattiva e l’emissione decade esponenzialmente...”



*Noi abbiamo proposto per i nuovi radioelementi ...il nome radioazoto, radiosilicone, e radiofosforo. Questi ed altri elementi possono essere formati bombardando con altre particelle: protoni, deuteroni, neutroni...”.*

E proprio i neutroni sono alla base di una storia tutta italiana, che fece conoscere a tutto il mondo il valore della nostra fisica. E' la storia di Enrico Fermi e del Gruppo di via Panisperna, che sotto la guida illuminata di Orso Mario Corbino, comprese Franco Rasetti, Emilio Segrè, Ettore Majorana, Edoardo Amaldi, Bruno Pontecorvo e Gian Carlo Wick.



E' la storia della scoperta, intuitiva ma ragionata, dei neutroni lenti, che portò ad un passo dalla scoperta della fissione nucleare poi dimostrata da Lise Meitner, Otto Hahn e Fritz Strassmann.

E' la storia di un progresso usato per il bene ma anche in danno dell'Umanità.

Di questa storia tuttavia ci interessa tuttavia un'appendice importante per la Medicina Nucleare, che possiamo collocare come origine nel 1925, e che vede Emilio Segrè, uno dei principali collaboratori di Enrico Fermi, al centro di queste vicende.

### **La scoperta del tecnezio**

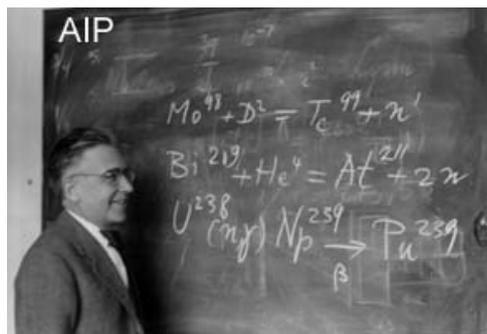
Prima di tale data tutti gli elementi stabili presenti in natura erano stati scoperti.

Gli elementi con numero atomico 43, 61, 85 ed 87 erano “missing” poiché erano solo radioattivi.

In quell'anno due chimici tedeschi, Ida Tacke e Walter Noddack, riportarono la scoperta, in alcuni minerali, dell'elemento 43, che chiamarono Masurio e, due anni dopo, dell'elemento **75**, che chiamarono Renio, in onore dei confini orientali (i laghi Masuri) ed occidentali (il Reno) della Germania. Queste denominazioni non erano prive di un certo spirito nazionalistico poiché in queste regioni le truppe tedesche, durante la prima guerra mondiale, avevano ottenuto importanti vittorie. Tuttavia non fecero alcuna menzione che l'elemento 43 sia radioattivo.

Mentre la scoperta del renio fu confermata e ne furono preparate quantità significative, il masurio rimase ignorato per diversi anni e gli stessi coniugi Noddack-Tacke, specialmente perché non erano stati capaci di documentare la loro scoperta, rimasero ignorati dalla fisica ufficiale anche quando fornirono, probabilmente per primi, una spiegazione scientifica della fissione nucleare, nel 1938.

Così quando nel 1937 Emilio Segrè a Roma stava lavorando sull'elemento 43, come ricorda egli stesso, non trovò il masurio.



*“Io ebbi spesso l'incarico di procurare le cose necessarie per i lavori. Per fortuna non c'era burocrazia. ...Per le sostanze chimiche mi rivolsi al signor Troccoli, un vecchio negoziante competentissimo in materia, che era fiero di avere una ricca collezione di sostanze anche rare. Egli aveva studiato in seminario e si divertiva a parlare in latino, offrendomi ogni tanto, gratis et amore dei, qualche prodotto che aveva tenuto nei suoi scaffali per anni senza smerciarlo.*

*Il valentuomo mi aiutò in tutti i modi possibili, specialmente dopo che gli ebbi spiegato cosa stavamo facendo. Solo quando nella mia ignoranza gli chiesi un campione di masurio, mi disse che lui quell'elemento non l'aveva mai visto, numquam vidi. Qualche anno dopo dovevo sapere quanto aveva ragione: il masurio non esiste.”* [Emilio Segrè. Autobiografia di un fisico. Ed. Il Mulino].

Benché scettico su questa scoperta, volle tuttavia evitare uno scontro, anche a causa della situazione politica in Europa.

Egli narra così la vicenda nella sua autobiografia americana: *“Era il 1938. C'erano due chimici tedeschi che asserivano la loro ‘scoperta’. Chi ero io, un fisico italiano in Sicilia [nel periodo 1936-38 Segrè diresse l'Istituto di Fisica a Palermo, n.d.r.] per contraddirli? Sarei stato un pazzo a farlo! Io non volli entrare nella disputa relativa a questa scoperta, che il tempo avrebbe provato essere erronea”.*

Nel corso di uno dei suoi frequenti viaggi a Berkeley [siamo nel 1936], dove lavorava Ernest Lawrence, si imbattè in deflettori del ciclotrone da 27", fatti di molibdeno, che erano stati smontati per essere sostituiti. Dennis Patton, storico della Society of Nuclear Medicine, racconta così questa storia: *"Essi [i deflettori] erano intensamente radioattivi. Segrè si chiese se l'irradiazione con particelle positive del molibdeno, elemento 42, potesse aver prodotto un po' dell'elemento 43. Chiese pertanto a Lawrence di poter avere questi pezzi di molibdeno e questi, ben contento di sbarazzarsi di questi rifiuti radioattivi in modo così semplice, glieli diede, e Segrè li portò a Palermo nella sua valigia"* (!!!).[Patton DD. How technetium was discovered in a pile of junk. J.Nucl.Med. 39: 26N, 1998].

Tornato a Palermo, Segrè si mette al lavoro insieme con Carlo Perrier, Professore di Mineralogia, *"...era una simpatica persona, un vero gentiluomo piemontese, devoto a Giolitti ed antifascista. Aveva una ventina d'anni più di me, era scapolo, e conosceva bene la mineralogia classica e la chimica analitica."* [E. Segrè, op.cit.]

Insieme, separarono chimicamente l'elemento 43 dal molibdeno, ne determinarono le proprietà fisiche e chimiche e ne pubblicarono i risultati nel 1937.

*"Con questo lavoro avevamo scoperto il primo elemento creato dall'uomo. Perrier ed io decidemmo per allora di non dargli alcun nome. Non erano mancati suggerimenti di nome che celebrassero il fascismo o la Sicilia, come Trinacrio; tutte cose che non ci garbavano.*

*...Dopo la guerra, quando i reattori nucleari fornirono quantità macroscopiche di 43, ebbi la soddisfazione di constatare che non avevamo fatto sbagli e che anzi avevamo trovato le cose più importanti. Solo allora demmo il nome di tecnezio, derivato dall'aggettivo greco τεχνητος, che significa artificiale, al nuovo elemento, per commemorare il fatto che fu il primo elemento artificiale."*

Intanto, siamo nei primi mesi del 1938, e l'antisemitismo aleggia sull'Europa.

Segrè, che è di origine ebrea, continua i suoi viaggi a Berkeley e durante uno di questi ...ma sentiamolo con le sue parole: *"Sbarcai a New York il 13 luglio 1938 coll'intenzione di tornare in Italia in autunno per il nuovo anno scolastico. Invece quando tornai in Italia per la prima volta erano passati nove anni da quando ne ero stato cacciato..."*

*...Alla Stazione di Chicago [sulla strada per Berkeley] comprai il giornale dove lessi una breve ma agghiacciante notizia sul Manifesto della razza..."*

A quel punto Segrè decide di restare negli Stati Uniti e, tra le proposte che gli arrivano dalla Columbus University di New York e l'Università di Berkeley in California, sceglie quest'ultima.

*"Molto presto dopo l'arrivo a Berkeley incontrai al Faculty Club dell'Università, dove per solito si faceva colazione, Glenn T. Seaborg...Era appena laureato. ...si interessava a tutto ciò che succedeva intorno a lui e sapeva tenere gli orecchi e gli occhi aperti.*

*La prima ricerca che intrapresi, entro pochi giorni dall'arrivo, e insieme a Seaborg, fu volta a trovare isotopi a vita breve del tecnezio. Era la continuazione naturale del lavoro di Palermo, la ragione per cui ero venuto a Berkeley e un problema per cui ero completamente preparato. La nuova radioattività, ottenuta da bombardamento di molibdeno con deutoni, presentò subito un fenomeno inaspettato e interessante; si trattava infatti di un caso di isomerismo nucleare, ossia di un nucleo che possedeva stati eccitati di vita lunga. Non potevamo sognarci che quell'isomero sarebbe poi diventato uno strumento diagnostico di primaria importanza per la medicina. Infatti, per varie circostanze fortunate la sostanza è adattissima a molte indagini cliniche e oggi le sue applicazioni impegnano centinaia di medici e un'industria di molti milioni di dollari.*

*...Io e Seaborg scrivemmo allora una lettera alla 'Physical Review' in proposito, ma pochi giorni dopo scoprimmo che Lawrence, senza dirci nulla, l'aveva fermata con un telegramma al direttore della rivista; ciò per consiglio di Oppenheimer che gli aveva detto – chissà perché – che il lavoro era sbagliato. Mi risentii nei limiti consentiti dalla mia posizione e la lettera, con ritardo, fu pubblicata."*

L'utilizzazione del Tecnezio portò nuovamente Segrè alla ribalta, soprattutto nei congressi di Medicina Nucleare. Rimane nella memoria di tutti noi la sua lezione inaugurale del Congresso Italiano di Medicina Nucleare del 1987, tenutosi non a caso a Palermo, la città della scoperta.

Egli stesso cita una di queste occasioni nella sua autobiografia: *“La scoperta del Tc99 mi ha portato una certa notorietà tra gli specialisti di medicina nucleare, e non a torto, poiché quell’isotopo li nutre. Pertanto sono stato invitato diverse volte a parlare a riunioni di medici nucleari e sono socio onorario di un paio di loro associazioni professionali: la Society of Nuclear Medicine e l’American College of Nuclear Physicians. Questi ultimi avevano, alla fine di gennaio del 1982, una riunione a Tucson, in Arizona, e mi invitarono a farci un discorso. Accettai di buon grado e ci andai con Rosa. Ci divertimmo e potemmo confrontare, senza invidia, il lussuoso modo di vivere dei medici, paragonato al nostro.”*

### **La scoperta dello Iodio-131**

Intanto Segrè ci ha introdotti alla conoscenza di Glenn Theodore Seaborg.

Glenn Seaborg lavorava a Berkeley con Ernest Lawrence e, mediante l’impiego del ciclotrone, sintetizzò numerosi isotopi radioattivi, molti dei quali sono usati oggi per scopi medici.

Una di queste scoperte ha contribuito decisamente alla notevole espansione delle sorti della medicina nucleare conferendole un ruolo che dopo più di sessant’anni rimane centrale nella cura delle malattie della tiroide: il <sup>131</sup>Iodio.

Ma per parlare dello Iodio dobbiamo necessariamente fare un salto indietro e tornare in Italia.

Nel Maggio 1934 Enrico Fermi, all’Università di Roma, irradiando alcuni elementi con neutroni lenti, riportò 14 nuovi elementi radioattivi.

L’11° isotopo di questa lista aveva *“iodine-intense effect, period about 30 minutes.”* [Fermi E. Radioactivity induced by neutron bombardment. Nature 133: 757, 1934]. Si trattava del <sup>128</sup>I, che effettivamente aveva un’emivita di 25 minuti.

Ci spostiamo ora di nuovo negli Stati Uniti, alla Harvard Medical School. E’ il 12 Novembre 1936 e Karl Compton, Presidente del M.I.T.[Massachusetts Institute of Technology] e fratello di Arthur Holly Compton, altra figura di spicco della fisica [sua è la descrizione dell’effetto Compton], sta tenendo una conferenza dal titolo: *“What Physics can do for Biology and Medicine”*. Tra l’uditorio sono presenti James Howard Means, importante endocrinologo del tempo e Robley Evans, fisico del M.I.T., famoso per aver studiato gli effetti del radio sul corpo umano, anche nella vicenda Byers, ed averne stabilito la dose tossica.

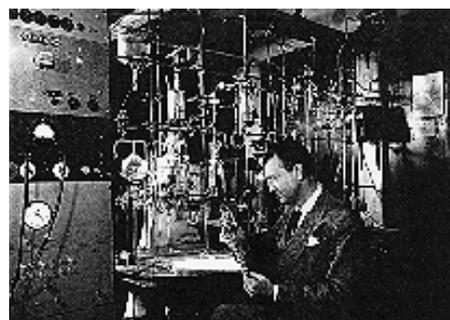
Al termine della conferenza, Means chiede: *“Esiste un isotopo radioattivo dello iodio?”*.

Evans si ricorda, in una sorta di flash back della memoria, quelle sette parole di Fermi e così, nei giorni successivi, inizia a lavorare con il <sup>128</sup>I, insieme con Saul Hertz ed Arthur Roberts. Essi somministrarono questo isotopo ai conigli e videro che si localizzava precocemente nella tiroide in quantità 80 volte superiore a quella che ci si poteva aspettare con la semplice diffusione.

In conigli resi ipertiroidei con TSH, la captazione era notevolmente più elevata, mentre in quelli sottoposti a dieta con cavoli, che contengono sostanze gozzigene, era ridotta.

Erano questi i primissimi studi sulla capacità della tiroide di captare anioni inorganici come lo iodio e l’ulteriore conferma dell’importanza della scoperta di de Hevesy.

Negli anni successivi [1938-40], fu costruito al M.I.T. il primo ciclotrone per scopi medici e biologici. Esso fu utilizzato per produrre <sup>130</sup>I, che aveva un’emivita di 12.5 ore, e che conteneva un 10% di <sup>131</sup>I come contaminante. Con il <sup>130</sup>I, Hertz e Roberts, nel marzo 1941, utilizzarono per la prima volta lo iodio radioattivo a scopo terapeutico [Hertz S., Roberts A. Radioactive iodine in the study of thyroid physiology. VII. The use of radioactive iodine therapy in hyperthyroidism. JAMA 131: 81-6, 1946].





Il  $^{128}\text{I}$  venne utilizzato anche a Berkeley da Joseph G. Hamilton, uno dei primi pionieri della medicina nucleare.

La breve emivita dell'isotopo tuttavia non consentiva di effettuare studi accurati del metabolismo della tiroide, che è più lungo dell'emivita fisica del  $^{128}\text{I}$ , e questo era un limite importante.

Un bel giorno, su un pianerottolo della LeComte Hall [la facoltà di Fisica di Berkeley] si incrociano Hamilton e Seaborg. L'incontro ce lo facciamo raccontare da quest'ultimo.

*“La scoperta dello Iodio-131 mi ha dato una soddisfazione speciale. Nel 1938 il Dr. Joseph Hamilton mi parlò delle limitazioni nei suoi studi sul metabolismo tiroideo imposte dalla breve emivita del tracciante iodato radioattivo che era disponibile. Egli lavorava con il  $^{128}\text{I}$ , che ha un'emivita di soli 25 minuti. Quando egli si informò sulla possibilità di scoprire un altro isotopo dello iodio con un'emivita più lunga, io gli chiesi che valore [di emivita] sarebbe stato ottimale per il suo lavoro. Ed egli rispose ‘Oh, circa una settimana’. Subito dopo questo incontro, Jack Livingood ed io (foto sotto) sintetizzammo ed identificammo il  $^{131}\text{I}$ , con un'emivita fortunatamente lunga, otto giorni.”*

[The Life of Glenn T. Seaborg, a 1982 Autobiography: <http://seaborg.nmu.edu/gts/auto.html>].



Seaborg sperimentò personalmente l'efficacia del  $^{131}\text{I}$ , come lui stesso racconta: *“Lo iodio-131 salvò la vita di mia madre. Ella aveva una condizione di ipertiroidismo marcato che fu diagnosticata e trattata con lo iodio 131, così come Gorge Bush e Barbara Bush che, come sapete, soffrivano di malattia di Graves.”* [Glenn Seaborg, An early history of LBNL: [www-itg.lbl.gov/Seaborg.talks/65th-anniv/start.html](http://www-itg.lbl.gov/Seaborg.talks/65th-anniv/start.html)].

Si era in un'epoca nella quale, con i ciclotroni, si bersagliava di tutto per produrre nuovi radioisotopi. Seaborg la descrive così: *“Noi abbiamo creato isotopi che non esistevano il giorno prima, il cui impiego deve ancora essere scoperto”*.

La scoperta del  $^{131}\text{I}$  perciò merita maggiore considerazione perché questo radioisotopo fu prodotto dietro una specifica richiesta.



*To Glenn Seaborg  
With best wishes  
Gy Bush*

Certamente non fu conseguenza della fortuna ma di uno studio e di una preparazione dell'esperimento molto accurati. E che non vi fosse molto tempo da dedicare alle parole ce lo conferma lo stesso Seaborg: *“...nella scoperta dello iodio, la lettera all'editor fu di 217 parole [Livingood JJ, Seaborg GT. Radioactive iodine isotopes. Phys.Rev. 53: 775, 1938] e per la scoperta del tecnezio 99m fu di 237 parole. Non potevamo sprecare parole in quei giorni.”*

Così, nel 1939, Hamilton e Mayo Soley poterono pubblicare il primo lavoro scientifico sull'impiego diagnostico del  $^{131}\text{I}$  [Hamilton JG, Soley MH. Studies in iodine metabolism by the use of a new radioactive isotope of iodine. Am.J.Physiol. 127: 557-72, 1939].

Il 12 ottobre 1941, Hamilton e John Lawrence utilizzarono il radioiodio, nella forma prevalente di  $^{131}\text{I}$ , nella cura dell'ipertiroidismo. Nei primi tre pazienti ipertiroidei trattati fu osservata una significativa riduzione del metabolismo basale, che era l'unico modo di studiare all'epoca la funzione tiroidea, non esistendo ancora i dosaggi ormonali [Hamilton JG, Lawrence JH. Recent clinical developments in the therapeutic application of radio-phosphorus and radio-iodine. J.Clin.Invest. 21: 624, 1942].

Il  $^{130}\text{I}$  tuttavia venne ancora impiegato per qualche tempo anche per il trattamento dei tumori tiroidei. Nel 1941, presso la Columbia University di New York, Albert Keston [tra l'altro inventore delle strisce per la determinazione rapida della glicemia e scopritore, con Allen Reid nel 1946, del  $^{125}\text{I}$ ] e Virginia Kneeland Frantz [prima donna a presiedere l'American Thyroid Society] utilizzarono il  $^{130}\text{I}$  nei tumori tiroidei. Essi osservarono una captazione del 6% nella tiroide ed

addirittura 30% in una metastasi femorale [Keston AS, Ball RP, Frantz VK. Storage of radioactive iodine in a metastasis from thyroid carcinoma. Science 95: 362-2, 1942].

Il 7 Dicembre 1946, Samuel M. Seidlin, Leo D. Marinelli e Eleanor Oshry documentano la completa scomparsa delle metastasi in un paziente con tumore tiroideo, trattato con  $^{130}\text{I}$  dopo tiroidectomia. [Seidlin S. Radioactive iodine therapy. Effect on functioning metastases of adenocarcinoma of the thyroid. JAMA. 132:838-47, 1946]. Tra l'altro, Seidlin fu tra i primi a comprendere che, per una cura efficace con il radioiodio, occorreva effettuare preventivamente la tiroidectomia totale.

Sicuramente, a causa delle modalità della sua produzione e della sua utilità, nel momento in cui fu ampiamente disponibile, il  $^{131}\text{I}$  contribuì ad aprire anche a scopi civili le conoscenze che il Manhattan Project aveva realizzato per scopi puramente militari. Così, nel Giugno 1946 il Presidente Truman, nell'ambito dell'Atomic Energy Act, dispose che il Reattore di Oak Ridge producesse  $^{131}\text{I}$  anche per scopi medici, fuori dal Manhattan Project. Il  $^{131}\text{I}$  puro fu prodotto due anni più tardi, come sottoprodotto del processo di fissione.

L'Atomic Energy Act fu promulgato il 1 agosto 1946. Esso trasformava il Manhattan Project [la cui denominazione ufficiale in realtà era Manhattan Engineering District, n.d.r.] nell'Atomic Energy Commission, A.E.C.. Il giorno seguente fu effettuata la prima spedizione di materiale radioattivo per scopi medici: si trattava di Carbonio-14 (nella foto a lato, il momento della consegna all'arrivo) [Patton DD. The First Commercial Radioisotope Shipment. J.Nucl.Med. 43: 30N, 2002].



Questi successi fecero affermare ai commissari dell'A.E.C. che le scoperte della fisica dovevano servire *“a costruire bombe nel più stretto riserbo, ma a fornire radioisotopi per la cura del cancro con la maggior pubblicità possibile”*.

Per ottimizzare l'impiego del radioisotopo, che era ancora particolarmente costoso, Emil Baumann, chimico al Montefiore Hospital, recuperò il radioiodio dalle urine dei pazienti per poterlo riutilizzare.

Come narrano David Becker e Clark Sawin [Becker DV, Sawin CT, Radioiodine and Thyroid disease: the beginning. Sem.Nucl.Med. 26: 155-64, 1996] *“...ad una giovane volontaria fu assegnato il compito di purificare le urine. Il suo nome era Rosalyn Sussman, che poi sposò Aaron Yalow, un fisico. Quando ricevette il Premio Nobel nel 1977 per i suoi lavori sui dosaggi radioimmunologici la Yalow ricordò che questa era stata la sua prima esperienza con il radioiodio.”*

Questi successi nella terapia del cancro furono amplificati dalla stampa che così scriveva: *“la cura del cancro trovata negli infuocati canyon della morte ad Oak Ridge”* [Brucer M. Nuclear medicine begins with a boa constrictor. J Nucl Med.19: 581-98, 1978].

Ovviamente impressionarono molto l'opinione pubblica ed il movimento di opinione che si venne a creare aumentò le pressioni sull'A.E.C. per una maggiore liberalizzazione nella distribuzione dei radioisotopi per uso medico.

La consacrazione ufficiale del  $^{131}\text{I}$  Iodio avviene nel 1951: la FDA approva il  $^{131}\text{I}$ -ioduro di sodio per l'uso nelle malattie tiroidee. E' il primo radiofarmaco approvato dalla FDA negli Stati Uniti.

Ma, intanto, altri radioisotopi venivano sperimentati a scopo terapeutico.

Nel 1937, sempre Hamilton esegue su se stesso il primo studio di fisiologia sulla dinamica del trasporto di sodio nel corpo, bevendo il  $^{24}\text{Na}$  Sodio, prodotto da Lawrence bombardando il salgemma con deuteroni.

[LBNL Image Library -- Collection Berkeley:

<http://imglib.lbl.gov/ImgLib/COLLECTIONS/BERKELEY-LAB/PEOPLE/INDIVIDUALS/index/96602535.html>].



Successivamente insieme con Robert Spencer Stone, ritenendo che il sodio potesse sostituire il radio per la cura delle malattie, lo somministrano ad pazienti con leucemia, pazienti con altre malattie e soggetti normali per acquisire risposte comparative e determinarne sia l'efficacia che la tossicità.

[William Moss and Roger Eckhardt. The Human Plutonium Injection Experiments, pag. 7:  
<http://www.fas.org/sgp/othergov/doe/lanl/pubs/00326640.pdf>].

### **La Terapia Medico-Nucleare sino ai nostri giorni**

Un altro radioisotopo impiegato in quegli anni è il <sup>89</sup>Stronzio (<sup>89</sup>Sr), che si comporta, dal punto di vista metabolico, come il calcio. Nel 1941, Charles Pecher dimostra, con metodica autoradiografica, la concentrazione del <sup>32</sup>P e del <sup>89</sup>Sr nell'osso normale. L'anno seguente impiega specificatamente il <sup>89</sup>Sr, alla dose di 8 mCi, in parecchi pazienti per il trattamento delle metastasi ossee da carcinoma prostatico, osservando eccellenti risultati. Lo stesso anno, però, viene richiamato alle armi ed inviato in Belgio, dove muore suicida ed il suo lavoro rimane dimenticato sino al 1976 quando viene ripreso da Firusian che propone il <sup>89</sup>Sr per la terapia del dolore secondario a metastasi ossee. Nel 1993 la FDA approva il <sup>89</sup>Sr per l'impiego clinico alla dose di 4 mCi [Suresh C. Srivastava Bone-seeking Therapeutic Radiopharmaceuticals:

[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-89132002000500007&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-89132002000500007&lng=en&nrm=iso&tlng=en)

vedasi anche:

[http://www.gwu.edu/~nsarchiv/radiation/dir/mstreet/commeet/meet4/brief4.gfr/tab\\_p/br4p1a.txt](http://www.gwu.edu/~nsarchiv/radiation/dir/mstreet/commeet/meet4/brief4.gfr/tab_p/br4p1a.txt)].

La radiosinoviectomia trae le sue origini nel 1952, quando Fellingner e Schmid riportano l'impiego del <sup>198</sup>Au-colloidale nell'artrite reumatoide [Fellingner K, Schmid J: Die locale Behandlung der rheumatischen Erkrankungen. Wien Z Inn Med 33: 351-63, 1952].

I loro risultati non furono incoraggianti, forse per il basso dosaggio impiegato. Circa dieci anni dopo Ansell, [Ansell B., Early studies of <sup>198</sup>Au in the treatment of synovitis of the knee, Ann.Rheum.Dis. 32: 1-2, 1973], aumentando il dosaggio di <sup>198</sup>Au colloidale, riporta risultati migliori.

Da allora numerosi radioisotopi (<sup>90</sup>Y, <sup>32</sup>P, <sup>186</sup>Re, <sup>165</sup>Dy, <sup>166</sup>Ho, <sup>169</sup>Er) sono stati impiegati, con rilevanti risultati clinici.

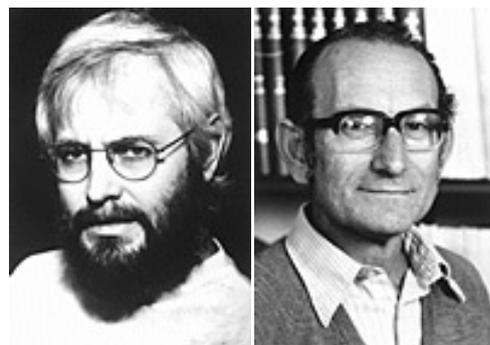
Intanto, parallelamente allo sviluppo delle conoscenze nel campo dell'immunologia, nel 1973 David Goldenberg dimostra che anticorpi radiomarcanti rivolti contro un antigene di tumori umani (CEA) possono visualizzare tumori umani negli animali [Goldenberg DM, Preston DF, Primus FJ, Hansen HJ. Photoscan localization of GW-39 tumors in hamsters using radiolabeled anticarcinoembryonic antigen immunoglobulin G. Cancer Res. 34:1-9, 1974].

E' un passo importante che sarà seguito, cinque anni dopo, dal primo esempio concreto di utilizzazione della specificità delle reazioni immunologiche nella diagnostica scintigrafica nell'uomo. E' lo stesso Goldenberg ad utilizzare, questa volta nell'uomo, anticorpi radiomarcanti per visualizzare tumori [Goldenberg DM, DeLand F, Kim E, Bennett S, Primus FJ, van Nagell JR Jr, Estes N, DeSimone P, Rayburn P. Use of radiolabeled antibodies to carcinoembryonic antigen for the detection and localization of diverse cancers by external photoscanning. N.Engl.J.Med. 298: 1384-6, 1978].

Le prime immagini non sono ottimali. Lo stesso Goldenberg afferma che: *"...le scintigrafie ordinarie sono state difficili da interpretare a causa dell'attività di fondo causata dal blood pool. La concentrazione nel tumore è stato possibile dimostrarla solo dopo 48 ore dalla somministrazione"*.

Un deciso passo avanti viene compiuto dopo le scoperte di Kohler e Milstein (foto a destra, Premio Nobel 1984) sugli ibridomi e la produzione di anticorpi monoclonali.

Jean Pierre Mach, all'Università di Losanna, nel 1981, utilizza anticorpi monoclonali anti-CEA radiomarcati per visualizzare tumori umani [Mach JP, Buchegger F, Forni M, Ritschard J, Carrel S, Egley R, Donath A, Rohner A. Immunoscintigraphy for the detection of human carcinoma after injection of radiolabeled monoclonal anti-carcinoembryonic antigen antibodies. *Curr Top Microbiol Immunol.* 104: 49-55, 1983].



Dalle applicazioni diagnostiche a quelle terapeutiche il passo è breve, così che l'anno successivo Steve Larson e Jeff Carrasquillo pubblicano risultati su pazienti con melanoma trattati impiegando anticorpi monoclonali marcati con  $^{131}\text{I}$  [Larson SM, Carrasquillo JA, Krohn KA, McGuffin RW, Williams DL, Hellstrom I, Lyster D. Diagnostic imaging of malignant melanoma with radiolabeled antitumor antibodies. *JAMA.* 249: 811-2, 1983].

Il  $^{131}\text{I}$  viene impiegato anche per marcare altre molecole, come la Meta-Iodo-Benzil-Guanidina (MIBG), un analogo della norepinefrina, presente nelle cellule che hanno origine dalla cresta neurale. Nel 1981, Sisson utilizza questo radiocomposto, in otto pazienti, per evidenziare la presenza di feocromocitoma. Successivamente saranno studiati anche altri tumori di origine neuroendocrina [Sisson JC, Frager MS, Valk TW, Gross MD, Swanson DP, Wieland DM, Tobes MC, Beierwaltes WH, Thompson NW. Scintigraphic localization of pheochromocytoma. *N Engl J Med.* 305: 12-7, 1981].

Due anni dopo, Sisson e Shapiro, impiegano la MIBG a scopo terapeutico per trattare cinque pazienti con feocromocitoma maligno, con dosi da 99 a 197 mCi. Due pazienti mostrano una significativa risposta al trattamento. Come affermano nel loro lavoro "...la MIBG è il primo radiofarmaco sintetizzato chimicamente, con una struttura molecolare complessa, che consente di curare il cancro" [Sisson J, Shapiro B, Beierwaltes WH, Nakajo M, Glowniak J, Mangner T, Carey JE, Swanson DP, Copp J, Satterlee W, et al. Treatment of malignant pheochromocytoma with a new radiopharmaceutical. *Trans Assoc Am Physicians.* 96: 209-17, 1983].

Mentre negli Stati Uniti la MIBG conosce un'ampia diffusione, in Europa si va sviluppando un tracciante alternativo per i tumori neuroendocrini. Nel 1990, Steve Lamberts e Eric Krenning, a Rotterdam, impiegano un nuovo radiofarmaco, il Tyr-3-Octreotide, un analogo sintetico della somatostatina, marcato inizialmente con  $^{123}\text{I}$  e due anni dopo con  $^{111}\text{In}$ , per evidenziare i recettori della somatostatina in alcuni tumori endocrini [Krenning EP, Bakker WH, Breeman WA, Koper JW, Kooij PP, Aulsema L, Lameris JS, Reubi JC, Lamberts SW. Localisation of endocrine-related tumours with radioiodinated analogue of somatostatin. *Lancet* 1(8632): 242-4, 1989].

Qualche anno dopo, con una molecola migliorata, il DOTA-TOC ed un nuovo radioisotopo beta-emittente, il  $^{90}\text{Y}$ , sarà sperimentata dallo stesso gruppo di Rotterdam anche la terapia di questi tumori.

Il resto è storia dei giorni nostri.