

**Elementi di
RADIOBIOLOGIA E
RADIOPROTEZIONE**

GIUSEPPE GUGLIELMI

**Elementi di
RADIOBIOLOGIA E
RADIOPROTEZIONE**

Prefazione a cura di
STEFANO M. MAGRINI

PICCIN

Tutti i diritti sono riservati.

È vietato riprodurre, archiviare in un sistema di riproduzione o trasmettere sotto qualsiasi forma o con qualsiasi mezzo elettronico, meccanico, per fotocopia, registrazione o altro, qualsiasi parte di questa pubblicazione senza autorizzazione scritta dell'Editore. Ogni violazione sarà perseguita secondo le leggi civili e penali.

Avvertenza

Poiché le scienze mediche sono in continua evoluzione, l'Editore non si assume alcuna responsabilità per qualsiasi lesione e/o danno dovesse venire arrecato a persone o beni per negligenza o altro, oppure uso od operazioni di qualsiasi metodo, prodotto, istruzione o idea contenuti in questo libro. L'Editore raccomanda soprattutto la verifica autonoma delle diagnosi e del dosaggio dei medicinali, attenendosi alle istruzioni per l'uso e controindicazioni contenute nei foglietti illustrativi.

ISBN 978-88-299-3223-8

Stampato in Italia

Prefazione

Sono davvero grato all'amico Giuseppe Guglielmi per la passione e la tenacia con cui ha promosso la stesura di questo volume.

La radiobiologia è una disciplina relativamente giovane e costituzionalmente ibrida. Essa si pone al crocevia delle attività mediche che impiegano le radiazioni ionizzanti (radiologia, radioterapia, medicina nucleare), traendo tuttavia la sua ragion d'essere dalla continua interazione con le scienze di base (biochimica, biologia molecolare e delle cellule) e dallo stretto rapporto con la fisica e la chimica delle radiazioni. Questo carattere intrinsecamente multidisciplinare la rende affascinante dal punto di vista epistemologico; tuttavia, l'aspetto che rende opportuno un periodico aggiornamento degli strumenti didattici è dato soprattutto dalle sue importanti implicazioni professionali in ambito medico. Scriveva Carissimo Biagini nella prefazione al suo volume "Radiobiologia e Radioprotezione", edito da Piccin molti anni fa: "Non è possibile nascondere un sommo entusiasmo per i progressi compiuti da questa scienza, la Radiobiologia, che costituisce il fondamento culturale delle materie dell'Area radiologica. I medici specialisti, cultori di questa area, sono i soli a godere del privilegio di avere i fondamenti biologici della loro attività come settore autonomo. I cultori della radiodiagnostica spesso ne sono ignari fruitori, più consapevoli i medici nucleari, pieni utilizzatori i radioterapisti; i radiobiologi, una schiera ridotta che si batte alle Termopili dell'indifferenza generale, ne sono attivi promotori. Laureati in fisica, medici del lavoro e medici legali che si occupano di radioprotezione, ne hanno assoluta necessità". Da allora, molto è cambiato. Gli enormi progressi della biologia e della genetica hanno rivoluzionato il nostro modo di intendere le interazioni delle radiazioni ionizzanti con la materia biologica; lo sviluppo dell'*imaging* e delle tecniche di trattamento radioterapico (diffusione della PET, della RM, delle macchine "ibride" in radiodiagnostica e medicina nucleare; introduzione di tecniche ad intensità modulata, volumetriche, stereotassiche, a guida di immagine in radioterapia) hanno ampliato gli interessi degli specialisti per le basi biologiche di queste nuove tecniche e per le loro conseguenze cliniche e in radioprotezione. Infine, l'oncologo radioterapista è oggi sempre più un oncologo clinico e il capitolo delle interazioni delle radiazioni ionizzanti con i farmaci chemioterapici, target e a valenza immu-

nologica è diventato una parte insostituibile del suo patrimonio culturale. L'orgogliosa rivendicazione della Radiobiologia come disciplina medica, tuttora pienamente legittima, si stempera quindi nella cogente necessità di "ponti" culturali con le altre discipline prima richiamate, che rende ancora attuale la figura del radiobiologo, che modernamente va inteso come colui che è capace di stabilire collegamenti vitali fra queste discipline, con lo sguardo rivolto alle loro conseguenze cliniche. L'immagine che mi viene in mente, quindi, non è più quella delle Termopili, ma piuttosto quella di una rete, di una intelligenza collettiva come quella immaginata da Sigieri di Brabante, che necessita di ricercatori capaci di "traslare" (qualcosa di più che semplicemente "tradurre") i risultati delle scienze di base nel grande campo della clinica e della prevenzione. Non è un caso se nella formazione dell'oncologo radioterapista la conoscenza di questi risultati è così importante, specie – ma non solo – per coloro che saranno poi impegnati anche nella ricerca clinica; radiologi e medici nucleari, d'altronde, sono anch'essi pienamente coinvolti non solo nelle applicazioni cliniche dei principi della radioprotezione (giustificazione, ottimizzazione, limitazione delle dosi) ma anche nella produzione di dati che hanno una diretta implicazione radiobiologica clinica (si pensi alla radiomica e alla radiogenomica). In questa prospettiva, biologi, fisici, chimici, informatici hanno poi "necessità assoluta" – come scriveva Biagini – di un quadro di riferimento che indichi l'obiettivo della loro collaborazione con il medico specialista. Infine, il medico legale e il medico del lavoro trovano nelle informazioni derivanti dalla radiobiologia e dalla radioprotezione elementi essenziali per la loro professionalità.

La normativa radioprotezionistica si è pure molto evoluta nel corso degli anni. La recente conversione in legge dello Stato (D.Lgs. 101/2020) della Direttiva europea 2013/59/EURATOM enfatizza questa evoluzione definendo dettagliatamente principi e procedure adeguate all'impetuoso avanzamento delle conoscenze nelle discipline (mediche e non) che impiegano le radiazioni ionizzanti, nella radiobiologia di base e clinica, nelle tecniche di radioprotezione. Si ribadisce in particolare la necessità che il medico e gli esercenti le professioni sanitarie siano formati durante il loro percorso universitario e professionalizzante sui rischi derivanti dall'impiego

delle radiazioni ionizzanti e sulle misure per contenerli. Ciò presuppone la conoscenza dei principi della radiobiologia e rende tutte queste figure, come pure gli specialisti di area radiologica, “*health promoters*” nei confronti della popolazione. Le esplosioni atomiche belliche e gli incidenti alle centrali nucleari di Fukushima e di Chernobyl hanno rappresentato un retaggio molto pesante per l’umanità; perciò, fra le attività umane, quelle che si basano sull’impiego delle radiazioni ionizzanti sono quelle più rigorosamente normate dal punto di vista protezionistico. È perciò evidente la necessità di una adeguata “filosofia del rischio”, che definisca i vantaggi e gli svantaggi degli impieghi delle radiazioni (soprattutto in ambito medico), non solo in assoluto, ma in rapporto alle pratiche alternative disponibili per raggiungere lo stesso scopo. Al pubblico dei non professionisti deve perciò giungere un messaggio equilibrato: la formazione del medico, del tecnico di radiologia, dell’infermiere che deve veicolare queste informazioni al pubblico è quindi fondamentale.

Il volume raccoglie più contributi di diversi specialisti. Si è cercato di renderlo fruibile alle diverse figure prima richiamate e pertanto di fornire informazioni corrette ma facilmente comprensibili. Questo implica che la visione d’insieme è privilegiata rispetto agli approfondimenti che saranno certo necessari per i differenti specialisti. In questo senso il libro, destinato a un pubblico ampio (dagli studenti di medicina ai medici in formazione specialistica, agli esercenti le professioni sanitarie, ai fisici) si pone come strumento per una formazione di base, da approfondirsi in misura maggiore o minore a seconda delle diverse tipologie di lettore. Auspico che possa essere utile per facilitare la comprensione dei principi fondamentali della disciplina e per evidenziare le connessioni fra le differenti radici della moderna radiobiologia, facilitando il dialogo fra i diversi professionisti.

Brescia, Maggio 2022

STEFANO M. MAGRINI

*Alla mia famiglia,
per il loro continuo amore,
supporto e ispirazione*

GG

Autori

LUIGI BARBERINI

Dipartimento di Scienze Mediche e Sanità Pubblica
Università degli Studi di Cagliari

AMEDEO CAPOTOSTI

Fondazione Policlinico Universitario
“A. Gemelli” IRCCS, Roma

MASSIMO CONESE

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche
Università degli Studi di Foggia

MICHELE COPPOLA

Radiodiagnostica, Ospedale “Cotugno”
Azienda dei Colli, Napoli

SAMANTHA CORNACCHIA

Servizio di Radioprotezione e Sorveglianza
Fisica ASL BT
Ospedale “Mons. Dimiccoli”, Barletta

SANTE DI GIOIA

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche
Università degli Studi di Foggia

GIORGIO FACHERIS

Unità di Radioterapia,
Dipartimento di Specialità Medico-Chirurgiche
Scienze Radiologiche e Sanità Pubblica
Università degli Studi di Brescia

LORENZO FAGGIONI

U.O. Radiodiagnostica 1 Universitaria
Dipartimento Radiologia Diagnostica
Interventistica e Medicina Nucleare
Azienda Ospedaliero Universitaria, Pisa

CLAUDIO GRANATA

Radiologia Pediatrica IRCCS
Materno-Infantile “Burlo Garofolo”, Trieste

GIUSEPPE GUGLIELMI

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale
Università degli Studi di Foggia
Radiologia Ospedale “Mons. Dimiccoli”, Barletta
Radiologia IRCCS “Casa Sollievo della Sofferenza”
San Giovanni Rotondo, Foggia

LUCA INDOVINA

Fondazione Policlinico Universitario
“A. Gemelli” IRCCS, Roma

MARIANO INTRIERI

Scienze e Tecniche di Medicina di Laboratorio
Dipartimento di Medicina e Scienze della Salute
“Vincenzo Tiberio”
Università degli Studi del Molise, Campobasso

LORENZO LIVI

Dipartimento di Scienze Biomediche
Sperimentali e Cliniche “Mario Serio”
Università degli Studi di Firenze

MAURO LOI

Dipartimento di Scienze Biomediche
Sperimentali e Cliniche “Mario Serio”
Università degli Studi di Firenze

STEFANO MARIA MAGRINI

Unità di Radioterapia
Dipartimento di Specialità Medico-Chirurgiche
Scienze Radiologiche e Sanità Pubblica
Università degli Studi di Brescia

MONICA MANGONI

Dipartimento di Scienze Biomediche
Sperimentali e Cliniche “Mario Serio”
Università degli Studi di Firenze

MAURIZIO MARGAGLIONE

Genetica Medica
Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale
Università degli Studi di Foggia

MARIA CRISTINA MARZOLA

Servizio di Medicina Nucleare
Centro PET Ospedale “S. Maria della Misericordia”,
Rovigo

ROBERTO MORETTI

Università Cattolica del Sacro Cuore
Sede di Roma

DANIELA ORIGGI

Servizio Fisica Sanitaria
Istituto Europeo di Oncologia, Milano

ANTONIO ORLACCHIO

Dipartimento Scienze Chirurgiche
Università degli Studi “Tor Vergata”, Roma

NADIA PASINETTI

Dipartimento di Specialità Medico-Chirurgiche
Scienze Radiologiche e Sanità Pubblica
Università degli Studi di Brescia

EDOARDO PASTORELLO

Unità di Radioterapia
Dipartimento di Specialità Medico-Chirurgiche
Scienze Radiologiche e Sanità Pubblica
Università degli Studi di Brescia

STEFANO PERGOLIZZI

Dipartimento di Scienze Biomediche,
Odontoiatriche e delle Immagini
Morfologiche e Funzionali
Università di Messina

GIUSEPPE PERNA

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale
Università degli Studi di Foggia

ANTONIO PINTO

Radiodiagnostica, Ospedale C.T.O.
Azienda dei Colli, Napoli

LUCA SABA

Dipartimento di Radiologia
Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari
Università degli Studi di Cagliari

SERGIO SALERNO

Istituto di Radiologia
Università degli Studi di Palermo

COSTANZA SANTINI

Dipartimento di Scienze Biomediche
Sperimentali e Cliniche “Mario Serio”
Università degli Studi di Firenze

ORAZIO SCHILLACI

Università di Roma “Tor Vergata”

MICHELE STASI

Fisica Sanitaria A.O.
Ordine Mauriziano, Torino

MARIA CHIARA TERRANOVA

Istituto di Radiologia
Università degli Studi di Palermo

VINCENZO TOMBOLINI

Radioterapia
Policlinico Umberto I, Roma

LUCA TRIGGIANI

Unità di Radioterapia
Dipartimento di Specialità Medico-Chirurgiche
Scienze Radiologiche e Sanità Pubblica
Università degli Studi di Brescia

Indice generale

Capitolo 1

Origine e proprietà della radiazioni ionizzanti 1
(G. Perna)
Radiazioni ionizzanti 1
Classificazione delle radiazioni ionizzanti 1
Sorgenti di radiazioni ionizzanti 2
Sorgenti naturali 2
Sorgenti artificiali 3
Origine delle radiazioni ionizzanti 4
La struttura atomica 4
Il nucleo e l'energia di legame 7
Decadimento radioattivo 8
Decadimento α 9
Decadimento β 9
Decadimento γ 11
Legge del decadimento radioattivo 12
Raggi X nel tubo radiogeno 13
Radiazione di frenamento 14
Raggi X caratteristici 15
Grandezze fisiche utilizzate per descrivere la radiazione 15
Bibliografia 16

Capitolo 2

Interazioni fra radiazioni ionizzanti e materia 17
(D. Origgi)
Introduzione 17
Interazione particelle cariche con la materia 17
Particelle cariche pesanti: potere frenante per collisione 19
Particelle cariche: range e picco di Bragg 19
Particelle cariche leggere: elettroni 21
Interazioni dei fotoni con la materia 23
Sezione d'urto e coefficiente di assorbimento 23
Principali interazioni dei fotoni 23
Bibliografia 27

Capitolo 3

Effetti delle radiazioni a livello genetico 29
(M. Margaglione, M. Intrieri)
Introduzione 29
Il patrimonio genetico 29
DNA 29
RNA 31
Geni 31
Cromosomi 34
Effetti delle radiazioni sul genoma 35
Effetti delle radiazioni sul DNA 35
Meccanismi di riparazione del danno del DNA 39
Effetti delle radiazioni sui cromosomi 37
Effetti biologici 39
Bibliografia 42

Capitolo 4

Effetti delle radiazioni a livello cellulare 45
(M. Mangoni, M. Loi, C. Santini, L. Livi)
Effetti delle radiazioni ionizzanti sul DNA 45
Riconoscimento del danno al DNA 45
Ciclo cellulare e checkpoints del danno al DNA 47
Sistemi di riparazione del DNA 47
Effetti delle radiazioni ionizzanti su altre macromolecole cellulari 48
Danno strutturale alle membrane cellulari 48
Effetto delle radiazioni ionizzanti sui mitocondri e su altri organuli cellulari 48
Morte cellulare 49
Curve di sopravvivenza cellulare 49
Le 5 R della radiobiologia 50
Effetti non target 51
Effetto bystander 51
Effetto abscopal, vaccino in situ e 6 R 51
Bibliografia 52

Capitolo 5

Effetti delle radiazioni su tessuti e organi 55
(M. Conese, S. Di Gioia, N. Pasinetti, G. Guglielmi)
Introduzione 55
Effetti deterministici 55
Danno tissutale 56
Le reazioni alla base del danno tissutale acuto e tardivo 56
Effetti delle radiazioni su tessuti e organi 60
Polmone 60
Testa e collo 60
Pelvi 62
Reni 63
Epidermide 63
Cristallino 63
Encefalo 64
Sistema circolatorio e cuore 65
La radioterapia stereotassica 66
Testi da consultare 67
Riferimenti bibliografici 67

Capitolo 6

Oncogenesi da radiazioni 69
(V. Tombolini)
Introduzione 69
La radiobiologia delle bassi dosi e la cancerogenesi 69
Fattore di efficacia della dose e del dose-rate (DDREF) 71
I modelli di rischio 73
Stime e tipi di cancri indotti dalle radiazioni 73

Incidenza di leucemia dopo esposizioni durante l'infanzia o in età inferiore a 20 anni nei sopravvissuti alle bombe atomiche	74
Incidenza di leucemia nei bambini dopo esposizioni per procedure mediche	74
Mortalità per leucemia negli adulti esposti a basse dosi ripetute	75
Mortalità da tumori solidi dopo esposizioni acute e protratte alle radiazioni ionizzanti in particolare nei radiologi	75
Secondi tumori dopo radioterapia	77
Utilizzo di biomarcatori delle radiazioni negli studi epidemiologici e radiobiologici	78
Bibliografia	79
Capitolo 7	
Risposta alle radiazioni: radiosensibilità e radioresistenza.	83
(<i>M. Loi, M. Mangoni, L. Livi</i>)	
Principi generali	83
Strategie di radiosensibilizzazione	84
Ripopolamento accelerato	84
Ipossia tumorale	86
Inibizione dei pathways cellulari di radioresistenza	87
Regolazione del ciclo cellulare	87
Modulazione della risposta immunitaria	88
Strategie di radioprotezione	88
Bibliografia	89
Capitolo 8	
Radioprotezione del paziente: le implicazioni del nuovo D.Lgs 101/2020	93
(<i>A. Orlandi, M. Stasi, S. Pergolizzi, M.C. Marzola</i>)	
Bibliografia	97
Capitolo 9	
Radioprotezione dei lavoratori e della popolazione	99
(<i>S. Cornacchia, G. Guglielmi</i>)	
Introduzione	99
Esposizioni a radiazioni in ambito sanitario	99
Panorama normativo	100
Figure coinvolte nella radioprotezione	101
Lavoratori	101
Esperto di radioprotezione	102
Popolazione	103
Radioprotezione operativa	103
Classificazione dei lavoratori e degli ambienti di lavoro	103
Dosimetria individuale	106
Radioprotezione in medicina nucleare	107
Radioprotezione in diagnostica radiologica	108
Indennità di rischio radiologico	108
Bibliografia	109
Appendice	110
Capitolo 10	
La radioprotezione in ambito pediatrico.	113
(<i>C. Granata</i>)	
Le peculiarità in ambito pediatrico	113
Giustificazione e ottimizzazione	114
Giustificazione e linee guida	114
Ottimizzazione	115
Ottimizzazione in TC	115
Ottimizzazione in fluoroscopia diagnostica	116
Livelli diagnostici di riferimento	116
Uso dei dispositivi di protezione individuale anti-raggi X	116
La comunicazione del rischio e del beneficio di un esame radiologico	117
Conclusioni	117
Bibliografia	117
Capitolo 11	
Dose-tracking: ottimizzazione delle apparecchiature radiologiche.	121
(<i>S. Salerno, M.C. Terranova</i>)	
Introduzione e descrizione dei sistemi di dose tracking	121
Cosa tracciare?	122
Come tracciamo?	123
Quali sistemi di Dose Monitoring sono oggi in commercio?	125
Dose tracking come strumento di ottimizzazione	125
Bibliografia	125
Capitolo 12	
Il sistema Dose Monitoring in radiologia	127
(<i>L. Barberini, L. Saba, L. Faggioni</i>)	
Introduzione	127
Definizioni e loro adeguamenti al D.Lgs 101/2020	127
Il processo di Dose Monitoring	128
Sistemi informatici per il Dose Monitoring	129
Il Registro degli indici di dose (Dose Index Registry, DIR)	132
Il Dose Monitoring e la comunicazione dei rischi	134
L'audit clinico interno: uno strumento con un meccanismo a feedback per verificare l'appropriatezza delle esposizioni mediche radiologiche	134
Bibliografia	137
Capitolo 13	
Radioprotezione in Medicina Nucleare	139
(<i>L. Indovina, A. Capotosti, R. Moretti, O. Schillaci</i>)	
Introduzione	139
Progettazione e principi di Radioprotezione presso un servizio di Medicina Nucleare	139
Radioprotezione dei Lavoratori in Medicina Nucleare	140
Radioprotezione degli individui della popolazione sottoposti a procedure medico nucleari	142
Radioprotezione degli individui della popolazione in Medicina Nucleare	144
Gestione dei rifiuti radioattivi	144
Bibliografia	145
Capitolo 14	
Principi di radioprotezione in radioterapia	147
(<i>L. Triggiani, G. Facheris, E. Pastorello, S.M. Magrini</i>)	
Introduzione	147
Responsabilità dei professionisti sanitari	147
Radioterapia a fasci esterni	148
Brachiterapia	150
Radioprotezione in radioterapia nel paziente pediatrico e durante la gravidanza	151

Prevenzione dell'esposizione accidentale	152	Figure professionali coinvolte e loro responsabilità. .	158
Conclusioni	153	Il Medico Specialista	159
Bibliografia	154	Il Responsabile di impianto radiologico, lo Specialista in Fisica Medica ed il Tecnico Sanitario di Radiologia Medica.	159
Capitolo 15		L'esperto di radioprotezione	160
Radioprotezione in Radiodiagnostica	157	La classificazione dei lavoratori	162
(A. Pinto, M. Coppola, S. Salerno, S. Cornacchia, G. Guglielmi)		Conclusioni	162
Introduzione	157	Bibliografia	162
Decreto Legislativo 31 luglio 2020 n. 101	157	Indice analitico	165
Tipologie di esposizione in ambito radioprotezionistico	157		
I tre principi fondamentali della radioprotezione medica	157		

