

ALMA MATER STUDIORUM – UNIVERSITÀ DI BOLOGNA  
CAMPUS DI CESENA  
SCUOLA DI INGEGNERIA E ARCHITETTURA

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

**CARATTERISTICHE DEI RADIOFARMACI  
UTILIZZATI PER LE INDAGINI PET**

Elaborato in: Ingegneria Clinica

**Relatore:**

*Prof. Claudio Lamberti*

**Presentata da:**

*Alessandro Rosa*

Sessione III °

Anno Accademico 2015-2016



# Indice

<b>INTRODUZIONE: Cenni di Medicina Nucleare</b> .....	5
<b>Capitolo 1: Aspetti generali di funzionamento</b> .....	7
1.1 Gli atomi e la loro struttura.....	7
1.2 Nuclei stabili e instabili .....	8
1.3 Radioattività e sorgenti radioattive.....	9
1.4 Legge di decadimento radioattivo .....	10
1.5 Decadimento radioattivo.....	12
<b>1.6 Radiazioni ionizzanti e interazione con la materia</b> .....	15
1.6.1 Radiazioni ionizzanti .....	15
1.6.2 Interazione dei fotoni con la materia .....	17
<b>Capitolo 2: PET come strumento di indagine</b> .....	20
2.1 Breve storia della PET.....	20
<b>2.2 Cenni teorici funzionamento PET</b> .....	20
2.2.1 Procedura esame PET .....	21
2.3 Tomografo PET .....	24
<b>2.4 Tipi di coincidenze</b> .....	26
2.4.1 Coinidenze vere .....	26
2.4.2 Coinidenze di scatter.....	26
2.4.3 Coinidenze casuali .....	27
2.4.4 Coinidenze multiple.....	28
2.5 Modalità di acquisizione.....	29
<b>2.6 Ricostruzione delle immagini PET</b> .....	30
2.6.1 Sistemi PET 3D convenzionali e TOF.....	30
<b>Capitolo 3: Caratteristiche dei radiofarmaci</b> .....	32
3.1 Preparazione di radiofarmaci.....	32
<b>3.2 Sistemi di produzione dei radionuclidi</b> .....	32
3.2.1 Ciclotrone .....	33
<b>3.3 Principali radionuclidi per applicazioni diagnostiche</b> .....	37

3.3.1 Reazione di marcatura per sostituzione .....	38
3.4 Criteri di scelta radiofarmaci .....	38
3.5 Controlli di qualità dei radiofarmaci in base al grado di manipolazione richiesto per la preparazione. ....	39
3.6 Impiego radiofarmaci .....	40
3.7 Radiofarmaci Indicatori e Traccianti .....	41
<b>Capitolo 4: Utilizzo dei radio-farmaci in diagnostica clinica.....</b>	<b>43</b>
<b>4.1 Oncologia.....</b>	<b>44</b>
4.1.1 [ <sup>18</sup> F] FDG Fluoro-Deossiglucosio .....	44
4.1.2 [ <sup>11</sup> C] Colina.....	47
4.1.3 [ <sup>18</sup> F] FLT.....	48
4.1.4 [ <sup>18</sup> F] FMISO .....	49
<b>4.2 Cardiologia.....</b>	<b>49</b>
4.2.1 [ <sup>13</sup> N] Ammonia .....	50
4.2.2 [ <sup>82</sup> Rb] Rubidio-82 .....	51
4.2.3 [ <sup>11</sup> C] Acetato.....	51
<b>4.3 Neurologia .....</b>	<b>52</b>
4.3.1 [ <sup>18</sup> F] DOPA.....	52
4.3.2 [ <sup>18</sup> F] – Fallypride .....	53
4.3.3 [ <sup>11</sup> C] PK11195 .....	53
<b>Capitolo 5: Normativa e principi di protezione .....</b>	<b>55</b>
5.1 Principi di Protezione .....	56
<b>CONCLUSIONI .....</b>	<b>57</b>
Considerazioni generali sull'utilizzo dei radiofarmaci nelle indagini PET .....	57
<b>Bibliografia.....</b>	<b>58</b>
<b>Sitografia .....</b>	<b>59</b>

## INTRODUZIONE: Cenni di Medicina Nucleare

La medicina nucleare è una branca specialistica della medicina che utilizza radionuclidi artificiali a scopo diagnostico, terapeutico e di ricerca, attraverso l'indagine in vivo dei processi fisiologici, biochimici e patologici. Le indagini di medicina nucleare ci permettono di rilevare i vari processi patologici a partire dalle prime manifestazioni. Per ottenere le immagini di medicina nucleare è necessaria la somministrazione in vivo di radio-farmaci che si andranno a distribuire all'interno del corpo secondo le regole della farmacocinetica. Una metodica diagnostica che fornisce immagini di tipo funzionale è la tecnologia PET. L'esame PET consiste nell'iniezione di un radio-farmaco composto da un radio-isotopo tracciante avente breve emivita, legato chimicamente a una molecola attiva a livello metabolico. La molecola metabolicamente attiva, dopo un determinato intervallo di tempo, raggiunge una specifica concentrazione all'interno dei tessuti da analizzare e l'isotopo di breve emivita decade emettendo un positrone. Il positrone emesso a seguito del processo di decadimento, dopo aver percorso un tratto molto breve, si annichila con un elettrone e produce una coppia di fotoni  $\gamma$  aventi un'energia pari a  $511 \text{ KeV}$  e un angolo di emissione pari a  $180^\circ$ . Questi fotoni  $\gamma$  vengono rilevati all'interno di un dispositivo di scansione quando raggiungono uno scintillatore, creando un impulso luminoso che viene rilevato attraverso dei tubi fotomoltiplicatori. Una caratteristica di questa tecnica è la rilevazione simultanea della coppia di fotoni, infatti quelli che non raggiungono i rilevatori in coppia entro un intervallo di tempo molto piccolo (ordine dei nanosecondi) non vengono considerati nella rilevazione. Individuando e misurando la posizione in cui i fotoni colpiscono il rilevatore è possibile ricavare la posizione del corpo da cui sono stati emessi. Lo scanner rileva queste coppie di fotoni  $\gamma$  per mappare la densità dell'isotopo nel corpo sotto forma di immagini di sezioni distanziate tra loro di circa 5 mm. La mappa ottenuta identifica i tessuti in cui la molecola campione si è concentrata maggiormente e viene visionata da uno specialista di medicina nucleare al fine di determinare una diagnosi e il possibile trattamento corrispondente [80].

Nella presente Tesi di tipo compilativo verrà descritta la tecnologia PET soffermando l'attenzione sui radio-farmaci che rappresentano la base della tecnologia. Procedendo per gradi si analizzeranno (Capitolo 1) i processi fisici legati all'atomo, le varie tipologie di radiazioni ionizzanti e l'interazione con la materia. Si continuerà (Capitolo 2) con una breve storia della tecnologia PET, principi di funzionamento della tecnologia e metodica di ricostruzione delle immagini funzionali. Una volta descritta la Tecnologia PET, l'attenzione ricadrà (Capitolo 3) sulle caratteristiche dei principali radio-farmaci di utilizzo clinico, descrivendo i metodi di produzione dei radionuclidi per PET e i relativi sviluppi tecnologici per la radio-farmacia PET. Individuati i radio-farmaci e le

relative proprietà, ci si soffermerà (Capitolo 4) sui campi d'impiego in ambito clinico, in pratica verranno individuati i radio-farmaci utilizzati nelle relative indagini specifiche. In ultimo il lavoro di tesi analizzerà (Capitolo 5) le varie normative che regolano la preparazione e l'applicazione dei radiofarmaci, principali meccanismi di radioprotezione del personale e gestione dei pazienti alle radiazioni.

# Capitolo 1: Aspetti generali di funzionamento

## 1.1 Gli atomi e la loro struttura

La materia è costituita da atomi aventi dimensioni molto piccole, pari a circa  $10^{-10}$  m. L'atomo a sua volta è costituito da un nucleo, dotato di carica elettrica positiva, e da un "guscio" di elettroni, dotati di carica negativa. Il nucleo ha dimensioni pari a  $10^{-15}$  m e generalmente rappresenta la parte centrale di un atomo. Ogni atomo è costituito da 3 particelle principali: elettrone, protone e neutrone. L'elettrone ha una massa di circa  $9,11 * 10^{-31}$  kg e ha una carica negativa pari a  $-1,60 * 10^{-19}$  C (*coulomb*) determinata da Millikan nel 1910. Il protone ha una massa 1836 volte più grande di quella dell'elettrone e corrisponde a  $1,67 * 10^{-27}$  kg e una carica identica a quella dell'elettrone, ma di segno opposto  $+1,60 * 10^{-19}$  C (*coulomb*). Il neutrone invece è una particella priva di carica elettrica e con una massa leggermente superiore a quella del protone. In ogni specie atomica possiamo indicare con la lettera Z il numero di protoni, che rappresenta il numero atomico e con la lettera N il numero di neutroni. La somma del numero di protoni e neutroni contenuti nel nucleo ci fornisce il numero di massa che viene indicato con la lettera A. Il numero di massa può essere espresso attraverso l'equazione (1):

$$A = Z + N$$

*Equazione 1*

La massa di un atomo è dato dalla somma delle particelle che lo compongono come indicato nell'equazione (2):

$$m_{atomo} = Zm_p + Zm_{e^-} + Nm_n$$

*Equazione 2*

dove:

$m_p$  = massa protone

$m_n$  = massa neutrone

$m_{e^-}$  = massa elettrone

Possiamo osservare le principali caratteristiche fisiche delle particelle che costituiscono l'atomo

**Tabella 1**

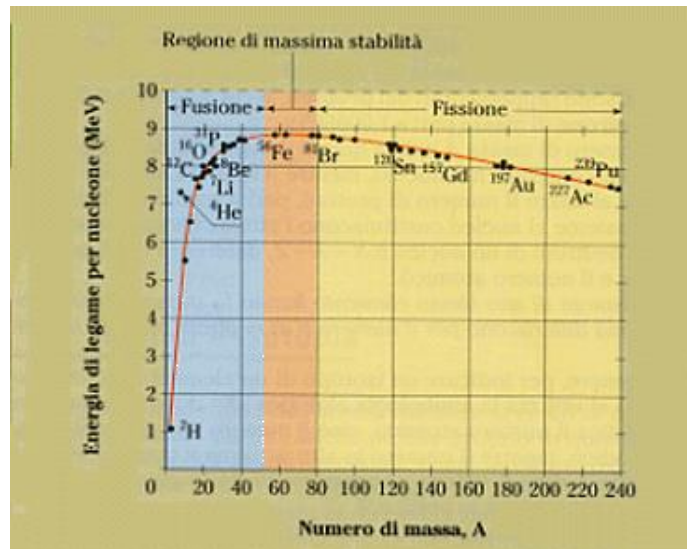
PARTICELLA	CARICA ELETTRICA [ C ]	CARICA RELATIVA PARTICELLA	MASSA [ Kg ]
PROTONE (p)	+ 1,621*10 <sup>-19</sup>	+1	1,673*10 <sup>-27</sup>
NEUTRONE (n)	0	0	1,675*10 <sup>-27</sup>
ELETTRONE (e)	- 1,621*10 <sup>-19</sup>	-1	9,11*10 <sup>-31</sup>

*Tabella 1 Principali caratteristiche fisiche delle particelle che costituiscono l'atomo*

## 1.2 Nuclei stabili e instabili

Gli atomi, sono costituiti da un nucleo centrale composto da protoni e neutroni, attorno al quale orbitano gli elettroni. Possiamo indicare con il termine nuclide una singola specie chimica caratterizzata da un numero di massa A, da un numero atomico Z e da un particolare stato energetico. Vari nuclidi di un particolare elemento chimico aventi lo stesso numero atomico Z ma numero di neutroni diverso, sono detti Isotopi. Gli isotopi vengono scritti solitamente con il numero di massa ad apice davanti alla sigla dell'elemento (es <sup>3</sup>H) detto idrogeno-3 o conosciuto anche come trizio (isotopo dell'idrogeno). Isotopi diversi dello stesso elemento presentano le stesse proprietà chimiche, per via dello stesso numero di elettroni, ma proprietà fisiche diverse. Molti isotopi risultano instabili per via del loro numero di neutroni o troppo elevato o troppo basso rispetto a quello richiesto per raggiungere il minimo energetico che caratterizza i nuclei appartenenti alla fascia di stabilità. Nella Figura 1 sono illustrati i nuclidi stabili e instabili al variare del numero di protoni Z e di neutroni N=A-Z.





direttamente ionizzanti le particelle cariche (protoni, elettroni, particelle  $\alpha$ ,  $\beta^-$ ,  $\beta^+$ ) aventi un'energia cinetica sufficiente da provocare la ionizzazione per collisione. Le radiazioni indirettamente ionizzanti sono caratterizzate da particelle prive di carica (neutroni, raggi  $\gamma$  e raggi X) che, nel momento in cui interagiscono con la materia possono innescare il moto delle particelle direttamente ionizzanti o anche dar luogo a reazioni nucleari. La radioattività può essere di natura naturale o artificiale. Le sorgenti naturali di radiazioni includono gli isotopi radioattivi che raggiungono la stabilità mediante l'emissione di radiazioni e sono presenti in natura nell'atmosfera, nelle rocce o in acqua. Tra le sorgenti naturali di interesse in campo radio protezionistico troviamo l'Uranio-238 ( $^{238}\text{U}$ ), il Radio-226 ( $^{226}\text{Ra}$ ), il Radon-222 ( $^{222}\text{Rn}$ ) e il Potassio-40 ( $^{40}\text{K}$ ). Le sorgenti artificiali sono principalmente legate all'impiego dei radioisotopi in medicina a scopo diagnostico o terapeutico. Troviamo tre forme distinte di radioattività che vengono classificate in base al tipo di decadimento : raggi  $\alpha$ , raggi  $\beta$ , raggi  $\gamma$ .

## 1.4 Legge di decadimento radioattivo

I processi di decadimento radioattivo hanno carattere probabilistico, perciò non siamo in grado di determinare con precisione quando un nucleo decade. Non potendo determinare con precisione quando un nucleo decade, possiamo descrivere in modo quantitativo l'evoluzione nel tempo di un insieme molto grande di nuclei mediante la legge di decadimento. La legge di decadimento (Figura 2) dipende da due fattori principali.

- 1) La probabilità di decadimento nell'unità di tempo, è una proprietà del processo di decadimento e non dipende dal tempo.
- 2) In una sostanza contenente N nuclei, la probabilità di decadimento nell'unità di tempo del singolo nucleo non dipende da N

La probabilità di decadimento in un intervallo di tempo  $dt$  è definita come (1.1)

$$dP = \lambda dt \quad (1.1)$$

$\lambda$ =costante di decadimento del processo [s<sup>-1</sup>]

Se la sostanza contiene N nuclei e se il numero N è sufficientemente grande da poterlo trattare come una variabile continua, la variazione del numero di nuclei nell'intervallo di tempo dt è (1.2)

$$-dN = \lambda N dt \quad (1.2)$$

Conoscendo il valore di N a un certo istante,  $N(t = 0) = N_0$ , si ottiene l'andamento nel tempo del numero di nuclei (1.3) e dell'attività della sostanza (1.4)

$$N(t) = N_0 e^{-\lambda t} \quad (1.3) \quad A(t) = \lambda N(t) = \lambda N_0 e^{-\lambda t} \quad (1.4)$$

Il valore medio della distribuzione è la vita media del decadimento (1.5)

$$\tau = \frac{\int_0^{\infty} t N(t) dt}{\int_0^{\infty} N(t) dt} = \frac{1}{\lambda} \quad (1.5)$$

Equivalentemente, la costante di decadimento si può ricavare dal tempo di dimezzamento  $t_{1/2}$  definito come l'intervallo di tempo in cui il numero dei nuclei si dimezza (1.6):

$$\int_0^{t_{1/2}} \lambda N(t) dt = \int_{t_{1/2}}^{\infty} \lambda N(t) dt = \frac{N_0}{2} \quad \longrightarrow \quad t_{1/2} = \tau \ln 2 = 0.693 \tau \quad (1.6)$$

L'attività A si misura in Curie definito come l'attività di un grammo di radio

$$1 \text{ Ci} = 3.7 * 10^{10} \text{ disintegrazioni/secondo}$$

Nota la massa m (in grammi) di una sorgente radioattiva con costante di decadimento  $\lambda$ , la sua attività è pari a (1.7):

$$A = \lambda N = \lambda \frac{m}{A_m} N_A \quad (1.7)$$

con  $A_m$  il numero di massa e  $N_A$  il numero di Avogadro.

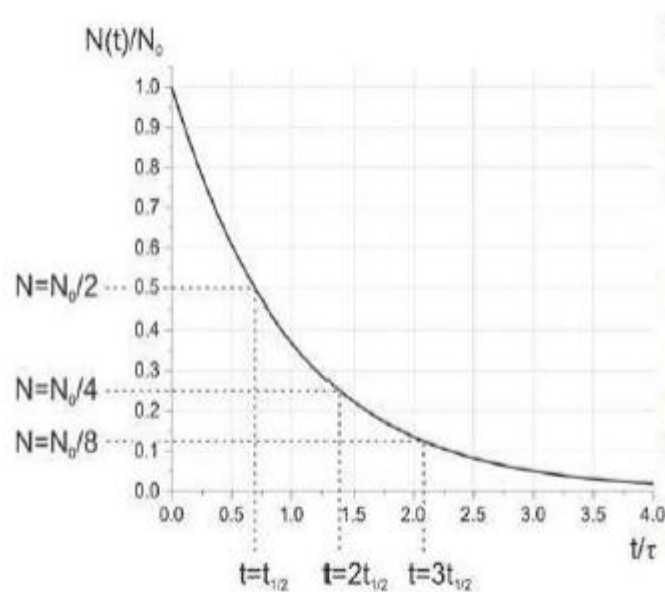


Figura 2- Legge del decadimento esponenziale.

$N_0$  = numero di nuclei radioattivi contenuti in un campione all'istante  $t_0 = 0$ .

$N(t)$  = numero di nuclei non trasformati al punto  $t$ .

$\tau$  e  $t_{1/2}$  indicano rispettivamente la vita media e il tempo di dimezzamento della specie nucleare considerata.

## 1.5 Decadimento radioattivo

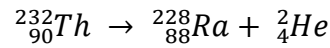
Il decadimento radioattivo è determinato da un'instabilità interna dei nuclei, dovuta a uno squilibrio tra il numero di protoni e il numero di neutroni, oppure da un'eccessiva abbondanza di entrambi. Ogni decadimento trasforma una configurazione instabile di nucleoni in una configurazione più stabile con liberazione di una certa quantità di energia definita dalla differenza fra l'energia associata alla massa a riposo iniziale e la somma delle energie associate alle masse a riposo finali. C'è da notare che ogni decadimento è caratterizzato da un particolare valore dell'energia liberata.

I principali tipi di decadimento sono:

- a) **Decadimento  $\alpha$** : è caratteristico dei nuclidi che hanno un numero elevato sia di protoni che di neutroni ( $Z > 83$ ,  $A > 220$ ) i quali decadono emettendo particelle  $\alpha$ . In un decadimento

di tipo  $\alpha$  il numero atomico del nucleo di partenza diminuisce di 2 unità e il suo numero di massa diminuisce di 4 unità.

Un esempio di decadimento  $\alpha$  è il Torio-232



Perdendo 4 nucleoni, ovvero 2 protoni e 2 neutroni, il nucleo del torio-232 si trasforma in un nuovo nucleo avente numero di massa  $A=228$  e numero atomico  $Z=88$  [B 01] (Figura 3), pertanto il nuovo nucleo corrisponde al radio.

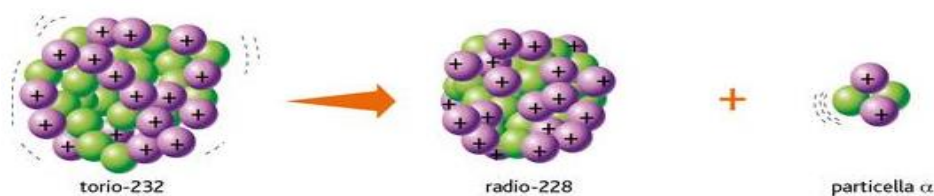
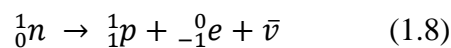


Figura 3 - Decadimento  $\alpha$  del torio-232

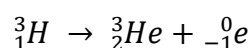
- b) **Decadimento  $\beta$** : si verifica nei nuclei aventi un numero di neutroni molto maggiore rispetto a quello dei protoni. Per stabilizzarsi questi nuclei devono aumentare il numero di protoni in modo tale da ripristinare l'equilibrio tra i 2 nucleoni. Il processo può essere rappresentato attraverso la seguente relazione



La relazione (1.8) può essere letta in questo modo: quando un neutrone,  ${}_0^1n$ , è isolato risulta instabile e può disintegrarsi spontaneamente originando un protone,  ${}_1^1p$  e una coppia di particelle, l'elettrone  ${}_{-1}^0e$  e l'antineutrino,  $\bar{\nu}$ .

Gli antineutrini portano con sé soltanto energia, così facendo rendono più stabili i nuclei da cui sono stati emessi.

A titolo di esempio possiamo considerare il trizio:



In questo caso rimane inalterato il numero totale di nucleoni (3) e la carica dovuta ai protoni diventa (1=2-1), infatti il nuovo nuclide risulta spostato di una posizione a destra della tavola periodica (Figura 4).

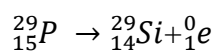


Figura 4 - Decadimento  $\beta$  del trizio.

c) **Decadimento  $\beta^+$  e cattura elettronica** : si verifica quando il numero di protoni è molto elevato rispetto ai neutroni. In queste condizioni si può avere la trasformazione di un protone in un neutrone, attraverso i seguenti modi:

1) Emissione di un positrone  ${}^0_1e$  (ovvero un elettrone con carica positiva)

Es. Fosforo-29



Il fosforo-29 si trasforma in Silicio-29 poiché diminuisce il suo numero atomico di una unità.

2) Per cattura di un elettrone tra quelli più vicini al nucleo

Es. Argon-40 (Figura 5)

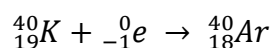




Figura 5 - Decadimento per cattura elettronica del potassio-40

Nel decadimento  $\beta^+$  e nella cattura elettronica il numero atomico del nucleo che decade diminuisce di un'unità, mentre resta inalterato il numero di massa.

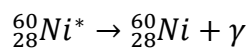
d) **Decadimento  $\gamma$** : le radiazioni  $\gamma$  sono pacchetti di energia (fotoni  $\gamma$ ) liberati dal nucleo a seguito di un'emissione  $\alpha$  o  $\beta$ . Nel decadimento  $\gamma$  restano invariati sia il numero di massa che il numero atomico

Es. Cobalto-60

Un nucleo di cobalto-60 decade in un nichel-60 eccitato attraverso il decadimento  $\beta$ , dove  $\bar{\nu}$  è l'antineutrino



Dove  $\bar{\nu}$  è l'antineutrino, poi il nichel-60 passa al suo stato di energia minima emettendo un raggio  $\gamma$



## 1.6 Radiazioni ionizzanti e interazione con la materia

### 1.6.1 Radiazioni ionizzanti

Le radiazioni sono ionizzanti se, interagendo con un atomo sono in grado di:

1) Spezzare il legame tra 1 elettrone e il nucleo dell'atomo (Figura 6)



Figura 6

2) Creare una coppia di ioni, l'elettrone libero (negativo) e l'atomo privo di elettrone (Figura 7)

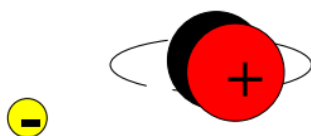


Figura 7

L'energia di ionizzazione rappresenta la minima energia necessaria per rimuovere un elettrone ( $e^-$ ) da un atomo ed è deve essere maggiore di 12 eV che rappresenta la media pesata dell'energie di ionizzazione degli elementi che costituiscono i tessuti umani.

$$E > 12 \text{ eV}$$

Nel momento in cui le radiazioni ionizzanti attraversano una superficie hanno un'energia E è direttamente proporzionale alla frequenza  $\nu$  dell'onda elettromagnetica e inversamente proporzionale alla lunghezza d'onda  $\lambda$ .

$$E = h\nu \text{ (energia)}$$

$$\lambda = \frac{c}{\nu} \text{ (lunghezza d'onda)}$$

$$E = h\nu = \frac{hc}{\lambda} \text{ (1.9)}$$

$$h = 6,626 * 10^{-34} \text{ J * s (costante di Planck)}$$

$$c = 2,997 * 10^8 \text{ m/s velocità della luce}$$

Ci sono diversi tipi di radiazioni ionizzanti tra cui:

- 1) Radiazioni corpuscolari: hanno massa non nulla e sono costituite da particelle subatomiche cariche ( $\alpha$ ,  $\beta$ , protoni e ioni) e neutre (neutroni) che si muovono con elevate energie cinetiche.



- 2) Radiazioni elettromagnetiche: (fotoni X e  $\gamma$ ): sono prive sia di massa che di carica elettrica e si propagano alla velocità della luce.
- 3) Radiazioni direttamente ionizzanti: sono particelle cariche (elettroni, protoni, particelle  $\alpha$ , ioni) che interagiscono direttamente con gli atomi del mezzo che attraversano e la cui energia cinetica è sufficiente per produrre ionizzazione per collisione.
- 4) Radiazioni indirettamente ionizzanti: particelle prive di carica elettrica (neutroni e fotoni) che, interagendo con la materia, possono mettere in moto particelle direttamente ionizzanti o dar luogo a reazioni nucleari.

## 1.6.2 Interazione dei fotoni con la materia

L'interazione con la materia sarà diversa a seconda dell'energia e della natura del mezzo (spessore, numero atomico). I principali fenomeni d'interazione di un fascio di fotoni sono di 3 tipi: Effetto Fotoelettrico, Effetto Compton e Produzione di Coppie.

### 1.6.2.1 Effetto Fotoelettrico

L'effetto fotoelettrico è il meccanismo mediante il quale avviene l'espulsione di un elettrone atomico da parte di un fotone. Il processo è il seguente: un fotone urtando con un atomo, viene assorbito e tutta la sua energia è ceduta ad un elettrone atomico fortemente legato che si libera dall'atomo con un'energia pari alla differenza tra l'energia del fotone incidente e la sua energia di legame.

$$K_{e^-} = h\nu - E_1 \quad (2.0)$$

$K_{e^-}$  = energia cinetica finale

$h\nu$  = energia del fotone

$E_1$  = energia di legame dell'elettrone nell'atomo

L'elettrone che viene espulso lascia una vacanza che viene colmata da un elettrone appartenente ad un orbitale più esterno compiendo una transizione verso un livello a più bassa energia (Figura 8). La probabilità di interazione del fotone risulta elevata per materiali aventi un elevato numero atomico Z. Oltre all'elettrone avviene anche l'emissione di radiazione X caratteristica o di elettroni Auger.

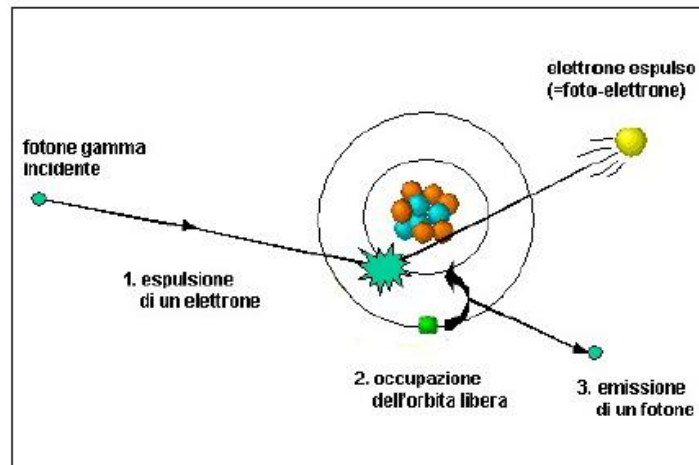


Figura 8 - Effetto Fotoelettrico

### 1.6.2.2 Effetto Compton

L'effetto Compton si verifica a seguito della collisione tra fotone ed elettrone atomico. In questo tipo d'interazione sono coinvolti per lo più gli elettroni poco legati all'atomo posizionati negli orbitali più esterni per i quali è possibile trascurare l'energia di legame rispetto a quella del fotone incidente. Il fotone cede parte della propria energia all'elettrone di valenza dell'atomo il quale emetterà l'elettrone e il fotone diffuso con un angolo diverso da quello d'incidenza (Figura-9).

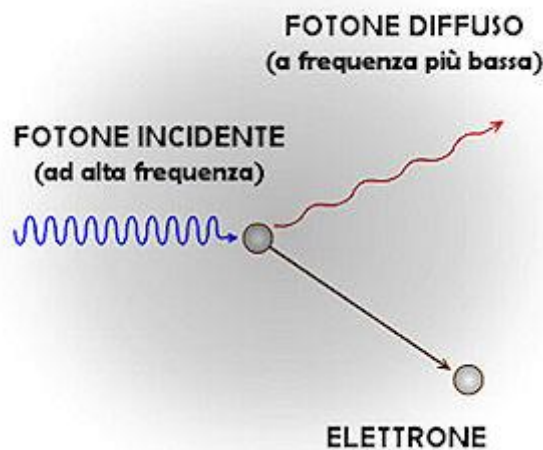


Figura 9- Effetto Compton

### 1.6.2.3 Produzione di Coppie

Un fotone con energia sufficientemente alta interagisce con il campo elettrico di un nucleo atomico generando una coppia elettrone positrone (Figura 10). Questo processo segue la legge di Einstein  $E = mc^2$  secondo cui l'energia può essere trasformata in materia e viceversa. I fotoni soggetti a questo meccanismo d'interazione hanno un'energia maggiore o uguale a  $1022 \text{ KeV}$  detta energia di soglia. Infatti è necessario che l'energia posseduta dal fotone incidente sia maggiore o uguale all'energia a riposo delle 2 particelle formate,

$$h\nu \geq m_{e^-}c^2 + m_{e^+}c^2 = m_{e^-}c^2 = 1022 \text{ KeV} \quad (2.1)$$

nel caso contrario, ovvero se l'energia dei fotoni incidenti è minore di  $1022 \text{ KeV}$  il processo non avviene, in quanto l'energia disponibile è inferiore alla massa-energia della coppia elettrone-positrone. Nel caso in cui l'energia del fotone è uguale a quella di soglia, accade che le due particelle formate avranno energia cinetica e quantità di moto nulle e in questo caso l'energia disponibile totale è stata impiegata per materializzare l'elettrone e il positrone.

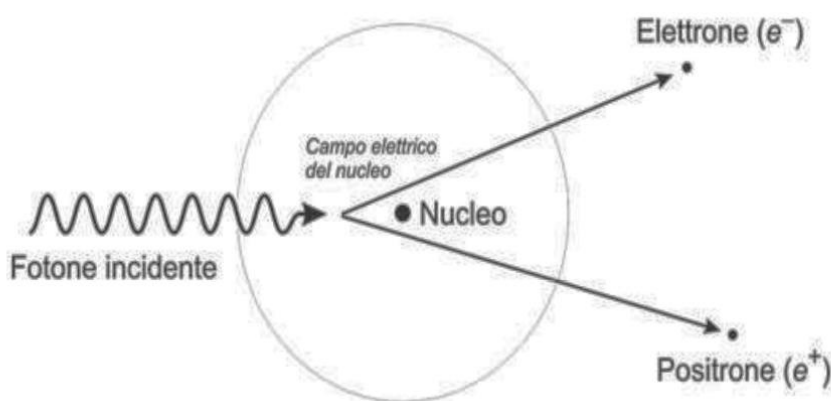


Figura 10 - Produzione Coppie

## Capitolo 2: PET come strumento di indagine

### 2.1 Breve storia della PET

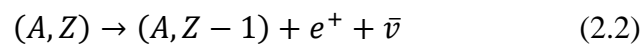
La storia della tecnologia PET (Positron Emission Tomography) comincia sostanzialmente con la scoperta dell'antiparticella dell'elettrone, il positrone, avvenuta negli anni 30 in un laboratorio americano da parte di Carl Anderson. Qualche anno dopo (1952) Gordon Brownell e i suoi collaboratori pensarono di applicare queste scoperte all'imaging cerebrale. L'idea era di sfruttare il segnale prodotto dall'incontro tra l'antimateria del positrone e la materia dell'elettrone (annichilazione) che produce due fotoni di energia fissa. La prima "Positron camera" nasce nel 1953, ma ci sarebbero voluti altri venti anni per risolvere vari e complessi problemi tecnologici. All'avanguardia in questo settore erano le università americane della Washington University a St. Louis e della Ucla a Los Angeles, dove Ed Hoffman e Michael Phelps <sup>[S 1]</sup> riuscirono a sviluppare e utilizzare tutte le conoscenze della fisica di base per poterle applicare nella pratica clinica, dando vita alla prima indagine PET. Oggi la Tecnologia PET occupa un ruolo principale nelle indagini cliniche perché è in grado di fornirci informazioni di elevato valore prognostico e trova applicazioni in diversi campi a partire da quello oncologico, cardiologico e neurologico.

### 2.2 Cenni teorici funzionamento PET

La Tomografia ad Emissione di Positroni (PET) è una tecnica di diagnostica medica che ha come scopo principale la produzione di bio-immagini in ambito oncologico, per ottenere rappresentazioni di masse tumorali. Negli ultimi anni viene utilizzata anche per indagini cardiologiche, neurologiche ecc. A differenza di altre tecnologie di imaging nucleare come RMN (Risonanza Magnetica Nucleare) o la TC (Tomografia Computerizzata) che forniscono informazioni di tipo morfologico del distretto anatomico esaminato, attraverso un processo di trasmissione di raggi provenienti dall'esterno, la modalità di scansione PET fornisce informazioni di tipo fisiologico ossia funzionale del corpo umano, attraverso l'utilizzo di marcatori molecolari che presentano un ritmo di assorbimento diverso a seconda del tessuto interessato.

### 2.2.1 Procedura esame PET

La procedura dell'esame PET inizia con l'iniezione di un radio-farmaco, composto da un radio-isotopo tracciante, avente emivita breve e legato chimicamente a una molecola metabolicamente attiva (spesso uno zucchero) nel soggetto da analizzare. Nel momento in cui la molecola metabolicamente attiva raggiunge, all'interno del tessuto, una determinata concentrazione il paziente viene posizionato all'interno di un apposito scanner. L'isotopo avente emivita breve decade secondo un decadimento di tipo  $\beta^+$  emettendo un positrone  $e^+$  ( $\beta^+$ ) e un antineutrino  $\bar{\nu}$ .



Il positrone emesso, dopo un percorso di pochi millimetri (positron range) in cui perde energia cinetica, si annichila con un elettrone presente nel mezzo circostante. Durante il processo di annichilazione il positrone e l'elettrone trasformano la loro massa in energia (2.3).

$$E_{\gamma} = \frac{m_e c^2 + m_{\beta} c^2}{2} = \frac{(511 + 511) \text{KeV}}{2} = 511 \text{KeV}$$

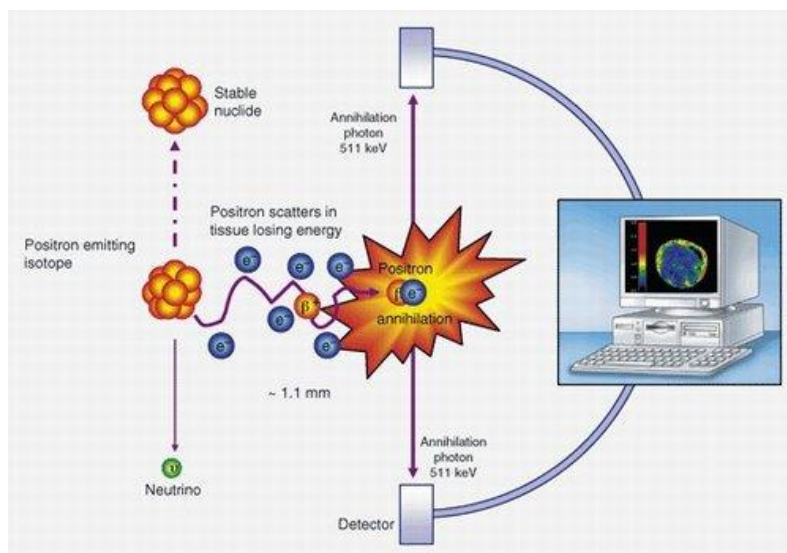
Dove:

$m_e$  = massa a riposo dell'elettrone pari a 511 KeV

$m_{\beta}$  = massa a riposo del positrone pari a 511 KeV

$c$  = velocità della luce  $2,997 * 10^8 \text{ m/s}$

Questa energia viene divisa equamente tra una coppia di fotoni  $\gamma$  (fotoni d'annichilazione) che vengono emessi simultaneamente con un'energia pari a 511 KeV e angolo di emissione pari a  $180^\circ$  l'uno rispetto all'altro. che verranno rilevati dal PET scanner (Figura 11).



*Figura 11 - Processo Annichilazione*

Il processo di annichilazione è molto importante in quanto costituisce la base della generazione del segnale utile per la PET. Gli emettitori di positroni utilizzati nell'esame PET hanno caratteristiche ben precise:

- 1) Poter esser prodotti in quantità utili con costi non proibitivi.
- 2) Permettere la costruzione di radio-farmaci atti a tracciare meccanismi fisiologici e patologici d'interesse.

Gli emettitori di positroni più comunemente utilizzati sono riportati nella Tabella 2.

Radionuclide	Tempo di dimezzamento (min)	En. massima dei positroni (kev)	En. media dei positroni (kev)
$^{11}\text{C}$	20.4	970	390
$^{13}\text{N}$	9.96	1190	490
$^{15}\text{O}$	2.07	1720	740
$^{18}\text{F}$	110	635	250
$^{82}\text{Rb}$	1.25	3356	1532

*Tabella 2- Caratteristiche fisiche degli emettitori di positroni generalmente impiegati.*

Questi isotopi emettitori sono molto importanti nel campo della diagnostica nucleare perché vengono utilizzati in diversi campi d'indagine, che verranno trattati in maniera approfondita nel

Capitolo 4. I fotoni d'annichilazione vengono rilevati per mezzo di un apparato in coincidenza temporale, che li registra come eventi veri solo se incidono sui due rilevatori in un range temporale molto ristretto (ordine dei nanosecondi) tale da poter considerare la rivelazione contemporanea. I rivelatori impiegati sono degli scintillatori aventi un'alta efficienza di rivelazione che permette di ottenere buoni risultati anche iniettando piccole dosi di isotopi nel paziente. Gli scintillatori sono posti in modo concentrico attorno al paziente e una volta raggiunti dai fotoni danno luogo a scintillazione che viene rilevata attraverso dei tubi fotomoltiplicatori (Figura 12). Grazie al fenomeno di scintillazione siamo in grado di determinare una linea lungo la quale si trova il nucleo emettitore del positrone, ovvero una linea di proiezione lungo la quale è possibile retroproiettare l'evento. In questo modo, acquisendo dati per un numero di linee di retroproiezione sufficientemente elevato, si riesce a campionare in modo adeguato la regione spaziale d'interesse e si riescono a ricostruire le immagini della distribuzione del radionuclide emettitore di positroni.

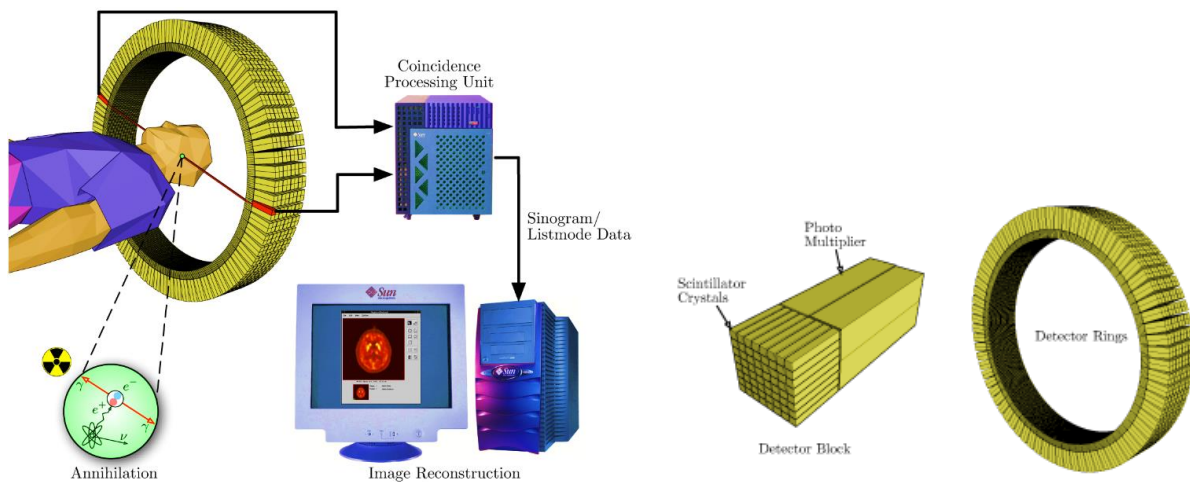


Figura 12-Schema acquisizione PET

## 2.3 Tomografo PET

Con il termine tomografia viene descritta una tecnica spettroscopica che fornisce una rappresentazione a strati impiegata soprattutto in medicina, per fornire una rappresentazione a strati del corpo umano. Lo strumento di misura per acquisire le immagini prodotte mediante la procedura PET è il Tomografo PET. Il tomografo PET ha una struttura come mostrato in (Figura 13).

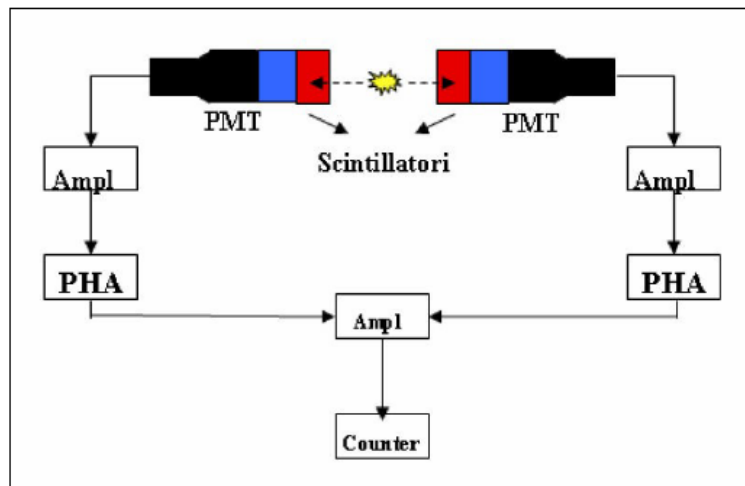
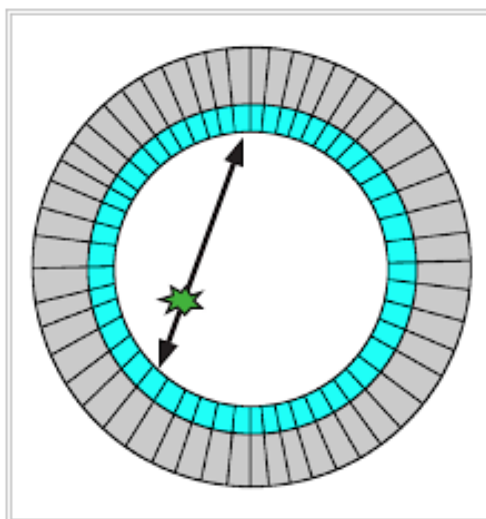


Figura 13- Struttura Tomografo PET

Può essere descritto come un sistema di rivelatori contrapposti, collegati tra loro attraverso circuiti elettronici capaci di rivelare l'arrivo dei fotoni di coincidenza, verificando che entrambi abbiano un'energia pari a  $511 \text{ KeV}$ , che siano opposti tra di loro con un angolo di  $180^\circ$  e che vengano rivelati in coincidenza temporale. Questi rivelatori sono settati per rivelare fotoni con energia appartenenti al picco di  $511 \text{ KeV}$ , con una finestra energetica avente un intervallo tra  $[350 : 600] \text{ KeV}$  e sono connessi a dei fotomoltiplicatori (PMT) che convertono la scintillazione emessa dai cristalli in segnale elettrico. Il segnale, dopo essere stato analizzato e amplificato da un PHA (Pulse Height Analyzer) viene inviato ad un circuito di coincidenza che ha il compito di verificarne la simultaneità temporale. A seguito di questa verifica vengono registrati come segnali utili le sole coppie di fotoni, aventi un'energia adeguata e che vengono rivelati in un intervallo di tempo ben definito da appositi detettori contrapposti. Questo intervallo di tempo ben definito rappresenta la *finestra temporale di coincidenza*. I detettori di vecchia generazione a BGO (germanato di bismuto) aventi una finestra temporale di ampiezza pari a circa  $12 \text{ nsec}$  sono stati sostituiti con cristalli ad efficienza maggiore (LSO,LYSO) e grazie all'ausilio della tecnologia *time of flight* (TOF) hanno



ridotto la finestra di coincidenza temporale fino a 6 nsec, garantendo un controllo maggiore delle varie coincidenza random. Nei sistemi PET convenzionali di tipo (non-TOF), per quanto riguarda la formazione delle immagini il sistema come prima cosa memorizza la linea che congiunge i rivelatori contrapposti che hanno registrato i fotoni di annichilazione. Questa linea che congiunge i rivelatori contrapposti è detta LOR (Line of Response) come mostrato in (Figura 14).



*Figura 14- LOR (Line of Response)*

È possibile aumentare l'efficienza del sistema, mettendo ciascun rivelatore in coincidenza con un arco di rivelatori piuttosto che con un solo rivelatore. Con questo metodo, quando un rivelatore registra un segnale, il sistema verifica se: sull'arco formato dai rivelatori contrapposti si è generato un segnale, se l'energia dei fotoni rivelata cade all'interno della finestra energetica settata e se i due segnali sono in coincidenza temporale. Una volta verificate tutte queste condizioni viene memorizzata la LOR che congiunge i due rivelatori e la coppia di fotoni viene registrata come coincidenza utile.

## 2.4 Tipi di coincidenze

I fotoni di annichilazione prima di essere effettivamente rilevati, possono interagire con i tessuti del corpo del paziente generando fenomeni di assorbimento o di diffusione. A seguito di questi probabili fenomeni vengono definiti diversi tipi di coincidenze: coincidenze vere, coincidenze di scatter coincidenze casuali e coincidenze multiple.

### 2.4.1 Coincidenze vere

Le “coincidenze vere” sono quelle coppie di fotoni che provengono da un vero e proprio fenomeno di annichilazione e vengono rilevate senza che sia avvenuto nessun tipo di interazione col corpo del paziente. A scampo di problemi di non collinearità, in questo caso la LOR rivelata coincide esattamente con la linea reale di annichilazione (Figura 15a).

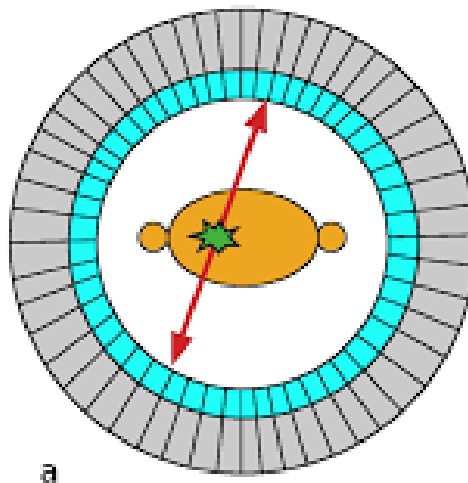


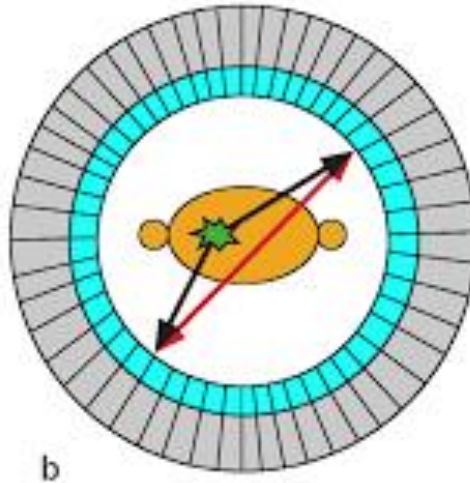
Figura 15a – “Coincidenze vere”

La linea rossa in figura rappresenta la LOR memorizzata dal Sistema.

### 2.4.2 Coincidenze di scatter

Le coincidenze di scatter sono formate da coppie di fotoni che provengono dallo stesso processo di annichilazione e almeno uno dei due fotoni ha subito diffusione Compton (fenomeno di scattering interpretabile come un urto elastico) con il corpo del paziente prima di essere rivelato (Figura 15b). A causa di questa diffusione Compton con il corpo del paziente la LOR registrata non coincide perfettamente con la linea di annichilazione iniziale, producendo così un effetto blurring (leggera sfocatura) delle immagini scatterate. Questo tipo di coincidenze vengono registrate e non distinte

dal sistema in quanto la degradazione di energia che si verifica in certi angoli di diffusione non è sufficiente da poter essere discriminata dal PHA per questo motivo i fotoni diffusi raggiungono i rivelatori ricadendo nell'intervallo temporale necessario per la coincidenza.



*Figura 15b - "Coincidenze di scatter"*

La linea rossa in figura rappresenta la LOR memorizzata dal Sistema.

### 2.4.3 Coincidenze casuali

Le coincidenze casuali o random sono coppie che vengono rivelate in coincidenza temporale e la coppia di fotoni non appartiene allo stesso evento di annichilazione (Figura 15c). Questo tipo di coincidenze sono abbastanza complesse da trattare in quanto la LOR registrata dal sistema è del tutto casuale. In questa situazione il sistema non riesce a distinguere i fotoni provenienti da una vera e propria coppia di annichilazione in quanto hanno energia di  $511 \text{ KeV}$  e ricadono all'interno dell'intervallo di coincidenza impostato.

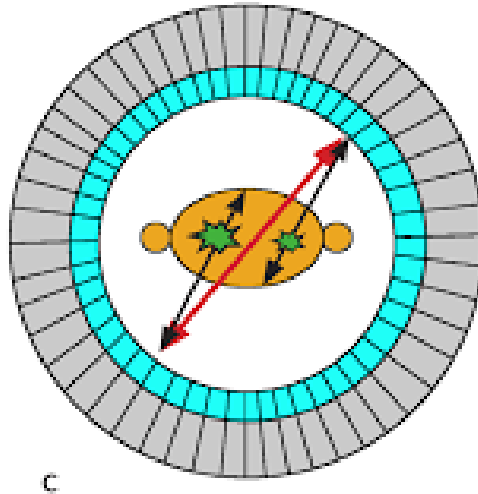


Figura 15c - "Coincidenze di casuali"

La linea rossa in figura rappresenta la LOR memorizzata dal Sistema.

#### 2.4.4 Coincidenze multiple

Le coincidenze multiple si verificano nel momento i cui il sistema registra sull'arco di rivelatori contrapposti più fotoni in coincidenza temporale con il primo. In questo caso il sistema non potendo scegliere quale fotone in coincidenza rivelare li scarta entrambi (Figura 15 d).

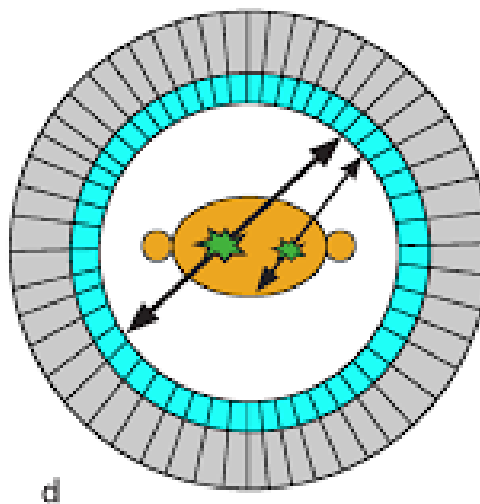


Figura 15d - "Coincidenze multiple"

La linea rossa in questo caso è assente nella figura perché non viene memorizzata nessuna LOR dal Sistema.

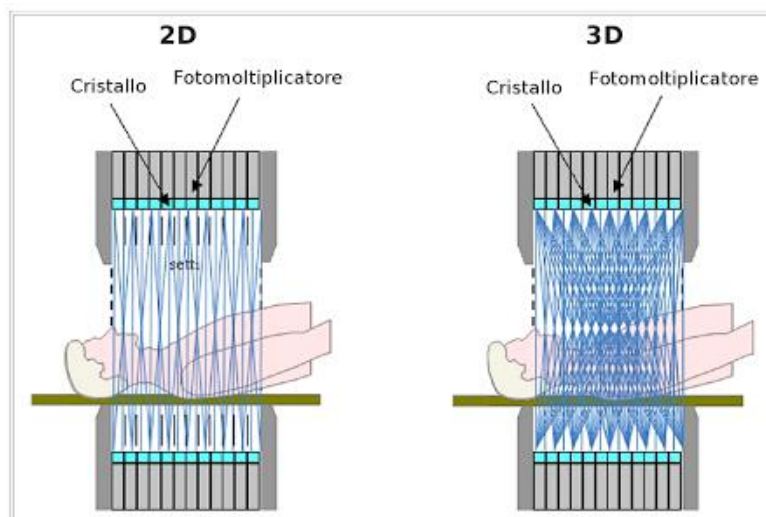
Possiamo notare che il numero di coincidenze multiple e il numero di coincidenze casuali aumenta con l'aumentare dell'attività somministrata al paziente, dato che aumentano le coppie di annichilazione e quindi la probabilità che vengano registrate coincidenze casuali. Tutti i vari eventi registrati sono detti Prompts (P) e sono costituiti da coincidenze vere (V), coincidenze casuali(C) e da coincidenze di scatter (S), (Equazione 3) [B 1].

$$P = V + C + S$$

*Equazione 3*

## 2.5 Modalità di acquisizione

Le modalità di acquisizione delle immagini PET possono essere effettuate in modalità *2D* e *3D*. Nelle acquisizioni di tipo *2D* sono presenti dei setti di separazione tra gli anelli di rivelazione, assenti in quelle *3D* (Figura 16).



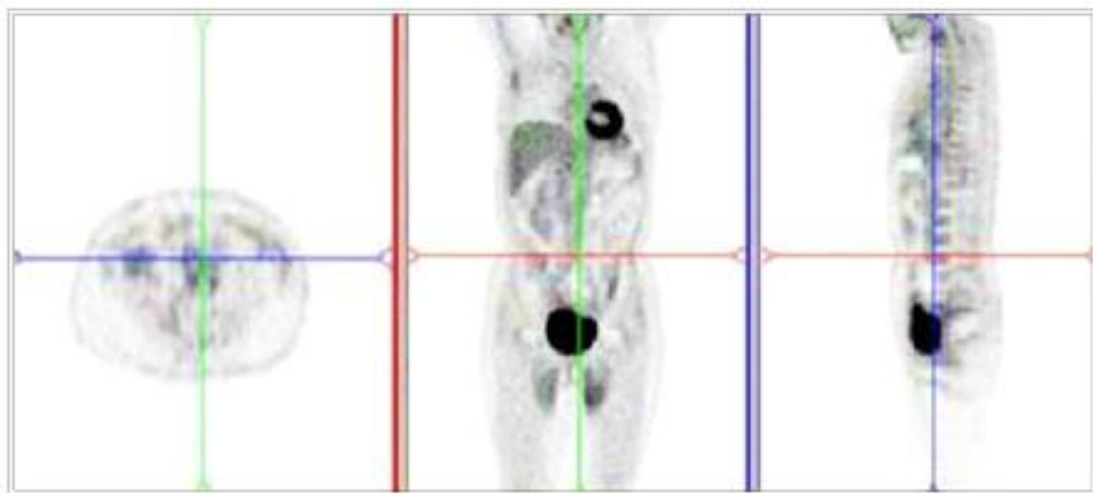
*Figura 16 – modalità di acquisizione 2D e 3D*

I setti generalmente sono in piombo o tungsteno che sono materiali caratterizzati da un'alta densità e hanno un modesto comportamento frenante per le radiazioni aventi energia pari a 511 KeV. Il loro ruolo è quello di rallentare i fotoni che arrivano inclinati rispetto alla superficie degli anelli, fermando di conseguenza sia i fotoni diffusi e sia quelli rivelati da cristalli contrapposti di anelli

diversi. I collimatori nelle gamme-camere svolgono la stessa funzione dei setti. Grazie a un meccanismo automatico c'è la possibilità di passare da una modalità all'altra con estrema semplicità e velocità. La modalità 3D ha il vantaggio di avere una sensibilità 4-5 più alta di quella 2D ma aumenta in modo significativo la componente di scatter e quella legata alle coincidenze casuali sul totale delle coincidenze rivelate (svantaggio). I tomografi di ultima generazione sono progettati per acquisire immagini in modalità 3D attraverso algoritmi di ricostruzione in grado di implementare al loro interno tecniche adeguate di correzione per le coincidenze scatter e casuali.

## 2.6 Ricostruzione delle immagini PET

La ricostruzione delle immagini PET avviene tramite algoritmi iterativi e metodi di retroproiezione filtrata. I dati PET vengono memorizzati sotto forma di linee di coincidenza (LOR). Considerando che l'emissione dei fotoni avviene in modo isotropo, esistono infinite LOR che si generano in tutte le direzioni. Le linee di coincidenza possono essere complanari o oblique in base a sé i rivelatori contrapposti appartengono o meno allo stesso anello di rivelazione. Le immagini ottenute dalla ricostruzione dei dati PET vengono elaborate al fine di ottenere sezioni coronali e sagittali, utilizzando tecniche di ricostruzioni multi-planari (Figura 17) <sup>[B 1]</sup>.



*Figura 17 - Ricostruzioni multiplanari assiali, coronali e sagittali PET*

### 2.6.1 Sistemi PET 3D convenzionali e TOF

Nei sistemi PET 3D convenzionali riusciamo a individuare la linea LOR lungo la quale è avvenuto il processo di annichilazione, senza conoscere il punto esatto in cui è avvenuta. Un modo per conoscere con precisione il punto in cui è avvenuta l'annichilazione consiste nel misurare la differenza temporale con cui i due fotoni  $\gamma$  vengono rivelati da i rispettivi rivelatori. Questa

modalità di individuazione del punto preciso in cui avviene l'annichilazione lungo la linea LOR è detta PET-TOF (time of flight). Le informazioni ottenute con PET-TOF migliorano la ricostruzione delle immagini tomografiche, riducendo la propagazione dell'errore lungo la LOR limitandola ad una  $Dx$  (Equazione 4).

$$Dx = c * \frac{Dt}{2}$$

Equazione 4

$Dt$  = risoluzione temporale

$c$  = velocità della luce

Possiamo osservare (Figura 18) i due tipi di ricostruzione

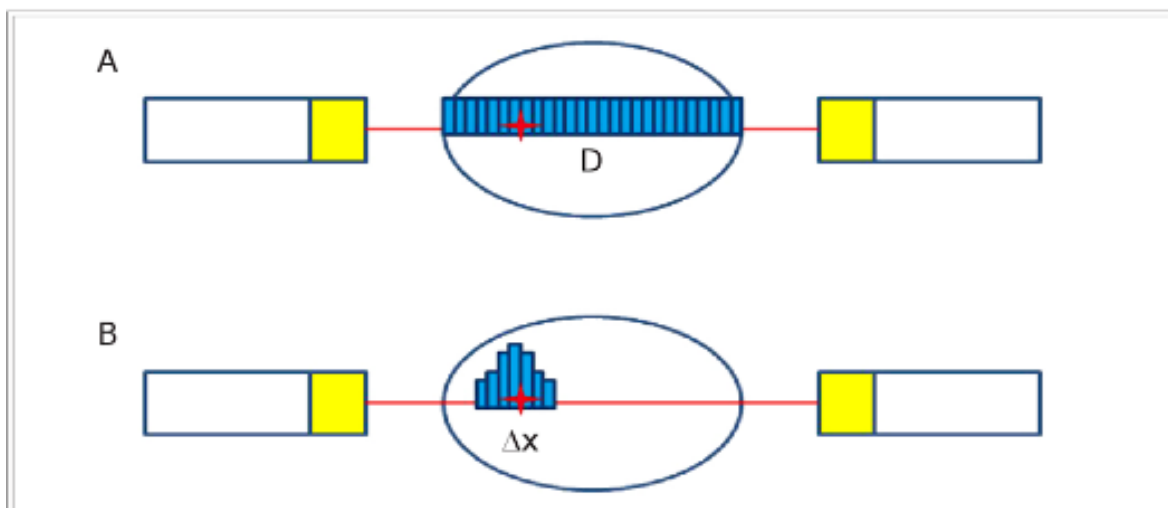


Figura 18 – (A) Retroproiezione impiegando tutta la LOR nella PET convenzionale; (B) ricostruzione limitata all'indeterminazione  $Dx$ .

È stato dimostrato che nei sistemi TOF il guadagno del rapporto segnale rumore è proporzionale al rapporto  $D/1.6 Dx$  dove  $D$  rappresenta il diametro dell'oggetto da ricostruire e  $Dx$  rappresenta l'indeterminazione spaziale. Gli scanner PET di tipo TOF utilizzano cristalli di scintillazione di breve tempo di decadimento, aventi una risoluzione dell'ordine di 500 psec capace di discriminare i due eventi di coincidenza. Il Cristallo più comunemente impiegato dalle varie ditte costruttrici per la realizzazione di tomografi TOF è LYSO.

## Capitolo 3: Caratteristiche dei radiofarmaci

Con il termine radiofarmaci si identificano radionuclidi o composti chimici contenenti radionuclidi che vengono impiegati in medicina nucleare a scopo diagnostico, terapeutico e di ricerca. Questi preparati "radioattivi" rispettano tutte le normative previste dalla farmacopea ufficiale (F.U.) per la somministrazione nell'uomo. Il loro impiego diagnostico o terapeutico deve quindi essere preventivamente autorizzato, per ogni indicazione e modalità di somministrazione, dalle Autorità Sanitarie, come qualunque altro medicinale [S<sup>2</sup>]. I radiofarmaci sono farmaci che hanno la caratteristica di agire specificatamente con il sistema biologico e all'interno della loro struttura chimica, vi è inserito un atomo di un nucleo radioattivo. Questa caratteristica può essere vista come una proprietà tracciante, per cui questi medicinali vengono iniettati in vivo per esser poi costantemente monitorati dall'esterno. Grazie ad una strumentazione adeguata per rilevare questo tipo di attività, siamo in grado di costruire una serie di immagini, una mappa che descrive la distribuzione del farmaco nel corpo. Tutte queste informazioni saranno utili per eseguire una diagnosi clinica, infatti se il radiofarmaco è in grado di legarsi in modo specifico ad esempio nelle cellule tumorali diventa terapeutico.

### 3.1 Preparazione di radiofarmaci

La preparazione dei radiofarmaci può essere suddivisa in 3 fasi: inizialmente il ciclotrone genera i radionuclidi che verranno poi trasferiti al laboratorio di sintesi dove successivamente saranno incorporati in determinate molecole per produrre appunto i radiofarmaci. Lo step successivo è quello in cui vede protagonista il laboratorio di controllo di qualità, che ha il compito di verificare la purezza dei radiofarmaci. Essi infatti devono essere privi di contaminanti radioattivi, soprattutto se hanno una alta energia e una lunga emivita. La preparazione deve naturalmente risultare idonea alla somministrazione endovenosa. La sintesi consiste in una serie di reazioni chimiche che da un precursore della molecola vettore, più il radionuclide porta alla formulazione del radiofarmaco. Il precursore è una molecola molto simile a quella finale avente però alcune parti costituite in modo da accogliere il radionuclide.

### 3.2 Sistemi di produzione dei radionuclidi

Un radionuclide è un nucleo instabile che a seguito di un processo di decadimento emette energia sotto forma di radiazione. I radionuclidi possono essere naturali o prodotti artificialmente. Tra i radionuclidi naturali troviamo (uranio, attinio, radio, radon e torio) che a causa della loro lunga



emivita non vengono utilizzati in medicina perché decadono emettendo grandi quantità di radiazioni corpuscolate. A scopo medico vengono utilizzati invece i radionuclidi prodotti artificialmente attraverso reazioni nucleari. Per la produzione di radionuclidi artificiali (utili a scopo diagnostico) vengono utilizzati reattori nucleari e ciclotroni mediante i quali è possibile irradiare il nucleo di elementi stabili e renderli radioattivi.

### 3.2.1 Ciclotrone

Il ciclotrone è un acceleratore circolare di particelle in cui le particelle cariche vengono accelerate imprimendo un'alta velocità nel passaggio attraverso orbite successive fino ad arrivare al bersaglio. Il bersaglio è costituito da un elemento inerte che si vuole colpire con la massima energia cinetica [83]. Un ciclotrone è composto dai seguenti componenti principali:

-*sorgente di ioni*: è il punto in cui si generano le particelle che successivamente verranno immesse nella camera di accelerazione.

-*magnete*: impartisce un'orbita al fascio di particelle con una traiettoria spiraliforme mano a mano che queste vengono accelerate.

-*radiofrequenza*: consente di accelerare le particelle per effetto di un campo elettrico i cui poli vengono continuamente invertiti.

-*targets*: sono dei contenitori nei quali viene posto il materiale su cui viene indirizzato il fascio accelerato, con lo scopo di far avvenire la reazione nucleare desiderata

-*sistema del vuoto*: è necessario nella camera di accelerazione in quanto le particelle accelerate verrebbero fermate da molecole e atomi dell'aria.

-*sistema di controllo*: rappresenta l'interfaccia con l'operatore e consente di monitorare e intervenire su tutti i parametri per garantire un corretto funzionamento dell'acceleratore.

Il ciclotrone può essere descritto come un dispositivo, all'interno del quale viene iniettato da una sorgente un pacchetto di ioni con carica  $q$  tra due elettrodi metallici cavi (Dee) a forma di D, ai quali è applicato un potenziale oscillante  $\nabla V$  (Figura 19).

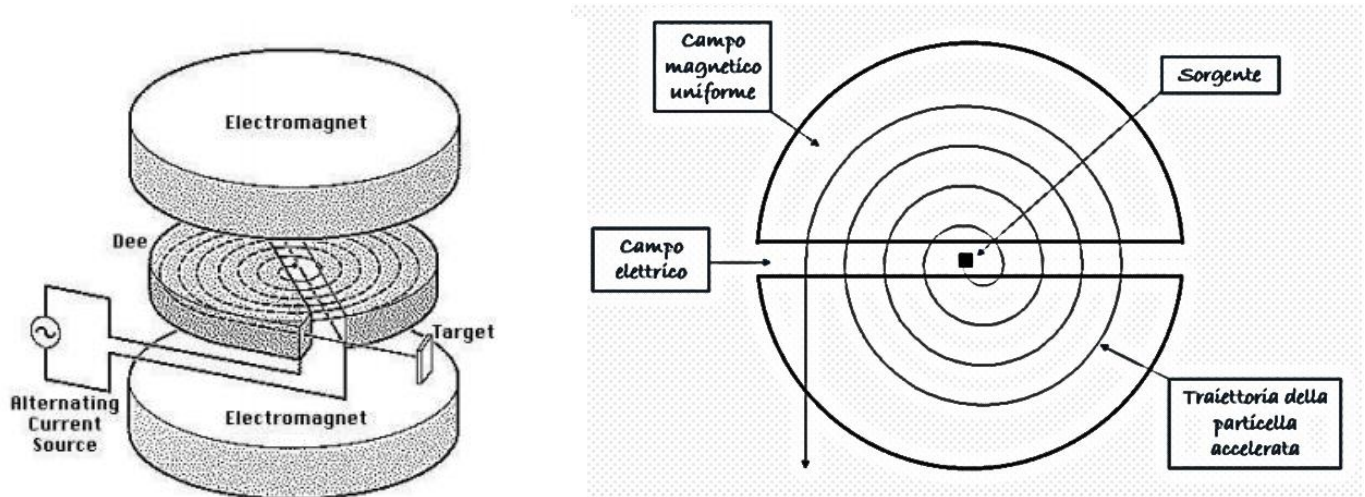


Figura 19 – Struttura ciclotrone semplificata

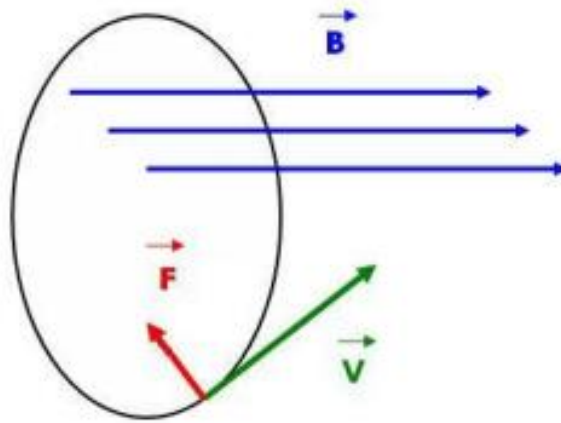
Quando gli ioni si trovano all'interno dei Dee risentono solo l'influenza del campo magnetico e seguono una traiettoria circolare mentre nel gap tra i due Dee vengono invece accelerati da un campo elettrico acquistando un'energia cinetica pari a

$$\Delta E = q\nabla V$$

A causa della presenza del campo magnetico questi ioni sono soggetti anche alla Forza di Lorentz

$$F = qv \times B \quad \text{con} \quad v = \sqrt{\frac{2q\nabla V}{m}}$$

Il lavoro  $L = F \cdot s$  compiuto dalla forza sulla particella è nullo perché essa agisce ortogonalmente alla direzione del moto. Per questo motivo l'energia cinetica della particella resta invariata e si muove su un piano perpendicolare a quello del campo magnetico  $B$ .



Possiamo quindi scrivere l'uguaglianza tra la forza magnetica e quella centripeta

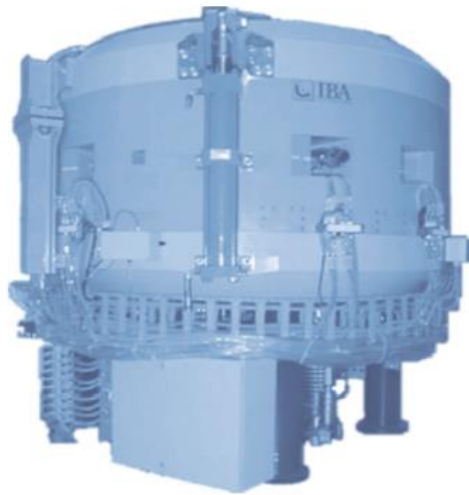
$$F = qvB = m \frac{v^2}{r}$$

Grazie a questa relazione siamo in grado di calcolare il raggio  $r$  della circonferenza descritta dalla particella in relazione al valore del campo magnetico  $B$  applicato

$$r = \frac{mv}{qB}$$

Da questa ultima espressione possiamo notare che per accelerare particelle aventi una massa  $m$  grande e con un'elevata velocità  $v$  servono ciclotroni con un raggio  $r$  elevato e quindi di grandi dimensioni. Siccome si preferisce mantenere limitate le dimensioni spaziali l'unica cosa che si può fare è applicare un campo magnetico elevato. Con questo meccanismo viene impressa alla particella carica un'energia cinetica elevata tale da farle attraversare il bersaglio fino al nucleo degli atomi che lo costituiscono, causando una reazione nucleare con successiva formazione di radionuclidi. Questi radionuclidi che si verranno a formare avranno un nucleo atomico diverso da quello del bersaglio

iniziale. Il numero atomico e il numero di massa dipende dal tipo di particella che incide il bersaglio e dalle caratteristiche chimiche diverse da quelle dell'elemento iniziale. Con un ciclotrone gli isotopi radioattivi di interesse per uso diagnostico generalmente producibili possono decadere successivamente attraverso un decadimento  $\beta^+$  o cattura elettronica, visto nel capitolo 1. La prima installazione di un ciclotrone per uso medico fu realizzata a Londra nel 1955 presso l'Hammersmith Hospital. Da quel momento in poi c'è stato un continuo sviluppo di ciclotroni per utilizzo medico, in particolare per la produzione di radionuclidi di breve emivita, utilizzati per le indagini PET. In Italia attualmente sono installati circa 20 ciclotroni per uso medico. In Figura 20 è rappresentato un moderno ciclotrone per uso medico [84].



*Figura 20 – Moderno ciclotrone per uso medico*

### 3.3 Principali radionuclidi per applicazioni diagnostiche

I principali radionuclidi utilizzati per applicazioni diagnostiche sono gli isotopi del tecnezio, dello iodio, del gallio, dell'indio e del tallio. Le caratteristiche fisiche principali dei radionuclidi maggiormente impiegati per la diagnostica medico-nucleare convenzionale sono illustrate nella Tabella 3 [B 2]

Radionuclide	Natura chimica	T <sub>1/2</sub>	Energia $\gamma$ (KeV)	Note
<sup>123</sup> I*	Alogeno	12,8	159	Emissione anche di $\beta^-$ a bassa energia (elettroni di Auger)
<sup>131</sup> I	Alogeno	196,8	284, 364, 637	Emissione anche di $\beta^-$ con energia 606 KeV
<sup>125</sup> I*	Alogeno	1440	35	Emissione anche di $\beta^-$ a bassa energia (elettroni di Auger)
<sup>99m</sup> Tc	Metallo di transizione	6	140	Elevata reattività chimica
<sup>111</sup> In*	Metalloide	67,9	171, 245	Emissione anche di $\beta^-$ a bassa energia (elettroni di Auger)
<sup>67</sup> Ga*	Metalloide	78,3	93, 184, 300	
<sup>201</sup> Tl*	Metalloide	73	72, 135, 166, 167	

\* Decadimento anche per cattura elettronica, con emissione secondaria di un raggio X caratteristico

Tabella 3- Caratteristiche fisiche dei principali radionuclidi

Oltre alle caratteristiche fisiche i radiofarmaci vengono classificati anche in base alla loro forma chimica, attività specifica e concentrazione radioattiva. Un radiofarmaco può essere costituito da un radionuclide avente semplicemente una forma ionica come ad esempio lo Iodio-123 o lo Iodio-131 che vengono somministrati come ioduro di sodio, oppure il Tecnezio-99m pertecnato che viene eluito in soluzione fisiologica da un generatore di Molibdeno-99. Altri tipi di radiofarmaci sono il Gallio-67 citrato, Fluoro-18 fluoruro, Stronzio-89 cloruro, Rubidio-82 cloruro, Tallio-201 cloruro. Il radionuclide dei radiofarmaci attualmente in uso, consente attraverso la sua emissione  $\gamma$  o  $\beta^+$  la localizzazione scintigrafica (metodo di rappresentazione grafica della distribuzione di materiale radioattivo) della distribuzione del radiofarmaco all'interno del corpo. Il processo mediante il quale un radionuclide viene inserito nella struttura di un radiofarmaco più complesso è detto "reazione di marcatura". La marcatura dei radiofarmaci è una reazione chimica tra un radioisotopo e un composto chimico col fine di formare un radiofarmaco.

### 3.3.1 Reazione di marcatura per sostituzione

Possiamo avere reazioni di marcatura per sostituzione diretta di un atomo nativo o per sostituzione del gruppo funzionale. La reazione di marcatura per sostituzione diretta di un atomo nativo della molecola di partenza avviene con un isotopo radioattivo. Seguono questo processo di sostituzione diretta i radiofarmaci utilizzati per le indagini PET, infatti gli atomi non radioattivi presenti in specifiche posizioni della struttura di sostanze di interesse biologico come aminoacidi, metaboliti, farmaci, sono sostituiti da alcune particolari sintesi radiochimiche partendo da opportuni precursori, da atomi emittenti  $\beta^+$  (es Carbonio-11 al posto del Carbonio-12 nativo, l'Ossigeno-15 al posto dell'Ossigeno-16 nativo e così via) [B 2]. Il radiofarmaco prodotto sarà chimicamente identico alla sostanza di partenza quindi rappresenta un vero e proprio tracciante che una volta somministrato al paziente compie esattamente tutte le tappe metaboliche della sua sostanza nativa. Per questo motivo sono utilizzati maggiormente in applicazioni metaboliche dato che permettono di determinare il consumo regionale della sostanza specifica a seguito di opportune acquisizioni e specifiche valutazioni farmacocinetiche. La reazione di marcatura per sostituzione del gruppo funzionale si effettua nel momento in cui non è possibile ottenere una marcatura per sostituzione diretta di un atomo nativo. Questo tipo di marcatura consiste nella sostituzione di un gruppo funzionale (es OH-, -CH<sub>3</sub>, -H) con un radionuclide o un gruppo chimico che presenta dimensione e carica elettrica molto simile a quella del gruppo originale di partenza. Questo tipo di marcatura risulta tanto più facile quanto più grandi sono le dimensioni molecolari.

### 3.4 Criteri di scelta radiofarmaci

I radiofarmaci utilizzati in medicina nucleare devono possedere caratteristiche diverse a seconda dello scopo diagnostico e terapeutico per il quale vengono impiegati. I radionuclidi devono avere un'emivita sufficientemente lunga da consentirne l'impiego per la marcatura dei radiofarmaci e un'elevata reattività chimica stabilità dei legami chimici formati con le molecole vettrici. I criteri di scelta dei radiofarmaci sono principalmente di 2 tipi:

-*Fisici*: devono avere un tempo di emivita fisico compatibile con l'emivita biologica della molecola vettore e con il tempo necessario alla marcatura.

-*Biochimici*: deve essere possibile sostituire l'atomo reattivo con un atomo comune delle molecole biologiche senza variarne sensibilmente il comportamento metabolico.

### 3.5 Controlli di qualità dei radiofarmaci in base al grado di manipolazione richiesto per la preparazione

I radiofarmaci in base al grado di manipolazione richiesto per la preparazione possono suddividersi in:

- *Radiofarmaci pronti per l'uso*
- *Radiofarmaci prodotti in loco per mezzo di kit registrati*
- *Radiofarmaci prodotti in loco a partire dalle materie prime come preparazioni estemporanee*

I *radiofarmaci pronti per l'uso*, vengono prodotti dall'industria e quindi sono garantiti in modo totale dall'industria o dal laboratorio produttore. Il controllo da effettuare su questi tipi di radiofarmaci sono:

- Documento di trasporto
- Correttezza dell'etichetta
- Correttezza dell'attività dichiarata con quella misurata
- Esame visivo della preparazione

I *Radiofarmaci prodotti in loco per mezzo di kit registrati*, richiedono una sintesi chimica solitamente di facile esecuzione per la preparazione. L'operatore che prepara un radiofarmaco da kit deve controllare e garantire le seguenti caratteristiche:

- Purezza chimica
- Sterilità
- Apirogenia
- Dimensioni delle particelle
- Purezza radionuclidica

*I Radiofarmaci prodotti in loco a partire dalle materie prime come preparazioni estemporanee*, sono la preparazione più critica, in quanto, sia la sintesi chimica (scelta delle materie prime) sia i controlli di qualità (chimici, radiochimici e microbiologici) vengono eseguiti da personale qualificato del centro di medicina nucleare. Si tratta quindi sia di controlli di processo sia di controlli sulla preparazione finale. Siccome i controlli sulle preparazioni estemporanee vengono eseguiti interamente dal personale, la responsabilità sul prodotto è interamente del personale. Il personale ospedaliero che produce questi radiofarmaci deve

- Eseguire i controlli su tutte le preparazioni.
- Si eseguono i controlli previsti dalle NBP (norme di buona preparazione) dei radiofarmaci per la medicina nucleare e nella relativa monografia di Farmacopea, ove presente [8 5].

### 3.6 Impiego radiofarmaci

I radiofarmaci utilizzati a scopo diagnostico sono sostanze marcate impiegate come sonde molecolari per mettere in evidenza i processi biologici che avvengono all'interno delle cellule bersaglio. Il radiofarmaco viene iniettato all'interno dell'organismo penetrando all'interno di queste cellule bersaglio e in base alla sua struttura molecolare può interagire con una componente sub-cellulare oppure essere coinvolto in uno specifico processo metabolico o recettoriale. Una volta verificatasi l'interazione, il radiofarmaco resta intrappolato all'interno della cellula bersaglio per un tempo sufficiente durante il quale viene misurata la sua distribuzione nel tessuto in esame. La misura della distribuzione nel tessuto è caratterizzata dalla rivelazione della radioattività emessa dal radionuclide presente. A scopo diagnostico vengono utilizzati radionuclidi che decadono e producono raggi  $\gamma$ . I raggi  $\gamma$  raggiungono grandi profondità e hanno la capacità di uscire all'esterno dell'organismo per essere rivelati da appositi rivelatori. Le informazioni diagnostiche forniscono delle informazioni di tipo metabolico e funzionale. I radiofarmaci utilizzati a scopo terapeutico invece, vengono utilizzati sostanzialmente per indurre un effetto terapeutico sulle cellule bersaglio. Tale effetto terapeutico è dovuto all'emissione di radiazioni che provocano la distribuzione delle cellule del tessuto in cui è localizzato il radionuclide. Per la terapia vengono utilizzati radioisotopi con un'elevata energia cinetica e che emettono particelle massive (elettroni o particelle alfa).



### 3.7 Radiofarmaci Indicatori e Traccianti

I radiofarmaci indicatori vengono definiti tali perché definiscono i confini, la sede e le dimensioni di una struttura anatomica normale o patologica e vengono trasferiti all'interno dell'organismo per mezzo di un processo di trasporto di tipo meccanico ovvero attraverso le vie respiratorie o il letto vascolare. Troviamo “*indicatori negativi*” e “*indicatori positivi*”. Il radiofarmaco indicatore negativo si concentra in modo selettivo nel tessuto normale e le aree patologiche vengono evidenziate come difetti di captazione (aree fredde), (Tabella 4);

INDICATORI NEGATIVI	UTILIZZO
$^{99m}\text{Tc}$ -colloidi	Per lo studio del fegato
$^{99m}\text{Tc}$ -microsfere	Per lo studio del polmone
$^{99m}\text{Tc}$ -Dimercaptosuccinato	Per lo studio del rene

*Tabella 4 - Esempi Radiofarmaci Indicatori Negativi*

mentre il radiofarmaco indicatore positivo si concentra in modo selettivo all'interno del tessuto malato e le aree patologiche si evidenziano come aree di ipercaptazione (aree calde), (Tabella 5).

INDICATORI POSITIVI	UTILIZZO
$^{99m}\text{Tc}$ -Mitildifosfonato	Per lo studio dello scheletro
$^{18}\text{F}$ lorodeossiglucosio	Per lo studio di tumori
$^{67}\text{Ga}$ llo-citrato	Per lo studio di infiammazioni e linfomi

*Tabella 5- Esempi di Radiofarmaci Indicatori Positivi*

I radiofarmaci traccianti sono sostanze marcate che si distribuiscono all'interno del tessuto che si vuole esaminare consentendo lo studio di processi metabolici e funzionali. Con questi tipi di traccianti si eseguono studi dinamici ovvero si osserva l'attività metabolica (clearance renale, tempi di svuotamento dello stomaco, ecc), come esempio troviamo (Tabella 6).

RADIOFARMACI TRACCIANTI	UTILIZZO
$^{99m}\text{Tc}$ -Dietilentriaminoacetico	Misura del filtrato glomerulare renale
$^{18}\text{F}$ lorodeossiglucosio	Misura del consumo tessutale di glucosio

*Tabella 6 - Esempi di Radiofarmaci Traccianti*

## Capitolo 4: Utilizzo dei radiofarmaci in diagnostica clinica

Un rilevante numero di radiofarmaci sono da tempo utilizzati a scopo diagnostico e terapeutico nei reparti di medicina nucleare. Questi prodotti sono stati classificati come medicinali a partire dal 1991 attraverso la pubblicazione del decreto legislativo n 178 del 29 maggio 1991, a seguito della direttiva europea 89/343/CEE. L'avvento della tomografia ad emissione di positroni (PET), tecnica diagnostica per le immagini che fornisce informazioni di tipo funzionale-metabolica attraverso l'utilizzo di radionuclidi con breve emivita, ha incrementato la produzione di radionuclidi. Questa grande richiesta di radionuclidi ha rivoluzionato l'intero settore richiedendo di conseguenza ripetuti interventi da parte del Legislatore, sia per definire l'ambiente per la preparazione estemporanea dei radiofarmaci e sia per assicurare la qualità delle preparazioni stesse [6]. Storicamente, il primo radiofarmaco utilizzato nella pratica clinica è stato lo  $^{131}\text{I}$  (Iodio-131), impiegato nello studio delle patologie tiroidee. Non avendo delle caratteristiche radio-biologiche ottimali il suo impiego vedeva quantitativi molto ridotti che fornivano immagini di qualità scadente e quindi è stato successivamente abbandonato. La vera e propria svolta dedicata alla crescita della medicina nucleare è avvenuta con l'ideazione del primo generatore di  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  (Tecnezio 99 metastabile), sviluppato negli ultimi anni '50 al Brookhaven National Laboratory e introdotto in campo clinico nel 1963. Grazie alle sue proprietà chimiche il  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  è attualmente il radionuclide ideale e il più utilizzato nella pratica clinica (indagini PET), infatti rappresenta oltre il 90% dei radionuclidi impiegati in diagnostica ed è caratterizzato da un'emivita di circa 6 ore, tempo sufficientemente lungo per gli esami diagnostici e tale da permettere la dimissione del paziente in un tempo breve. Il Tecnezio emette solo radiazioni  $\gamma$ , aventi energia adatta per ottenere immagini senza contaminare l'ambiente perché avendo un'emivita di solo 6 ore esaurisce rapidamente la sua attività [7]. Nel corso degli anni grazie alla ricerca dei radiofarmacisti e dei radiochimici si sono identificate diverse sostanze che, legate al Tecnezio, sono in grado di concentrarsi in organi diversi. Attualmente sono disponibili numerosi radiofarmaci capaci di concentrarsi selettivamente in diversi tessuti e organi, grazie ai quali è possibile studiarne le loro caratteristiche morfologiche e funzionali. Questi radiofarmaci possono essere marcati rapidamente, semplicemente mescolandoli con una soluzione di  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ . Il  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  con un tempo di emivita pari a 6 ore viene ricavato dall'isotopo di molibdeno  $^{99}\text{Mo}$ , avente un'emivita pari a circa 67 ore. Il  $^{99}\text{Mo}$  decade in  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  che a sua volta decade a  $^{99}\text{Tc}$  cessando così di essere reattivo. Come già detto in precedenza, i radiofarmaci costituiscono l'elemento fondamentale in Medicina Nucleare, in quanto consentono di ricavare immagini e dati diagnostici all'avanguardia nel loro genere, infatti grazie a essi è possibile studiare organi e interi apparati, valutare ad esempio la funzione ventricolare cardiaca, la perfusione miocardica e

cerebrale, patologie muscolo-scheletriche, velocità di transito gastrico, funzione renale, eventuali localizzazioni tumorali primitive e secondarie. I radiofarmaci vengono raggruppati in base al loro campo di applicazione e per ognuno di essi viene indicato il meccanismo d'azione e i principali utilizzi. I principali campi d'applicazione sono:

- *Oncologia*
- *Cardiologia*
- *Neurologia*

## 4.1 Oncologia

I radiofarmaci impiegati in campo oncologico sono delle molecole che sfruttano diversi meccanismi biologici per discriminare le cellule tumorali da quelle normali. Il radiofarmaco per eccellenza utilizzato in ambito oncologico per le indagini cliniche è il fluorodeossiglucosio (FDG), solo che in alcune neoplasie non permette di ottenere risultati utili: questo è il caso dei tumori prostatici, neuroendocrini e renali [B 3]. Questo limite ha stimolato la ricerca e lo sviluppo di altri traccianti specifici per specifiche indagini. I radiofarmaci di maggior impiego in campo oncologico sono i seguenti:

### 4.1.1 [<sup>18</sup>F] FDG Fluoro-Deossiglucosio

Il fluorodeossiglucosio FDG è un analogo strutturale del glucosio a cui è stato sostituito un gruppo ossidrilico (-OH) con un fluoro radioattivo F, (Figura 21).

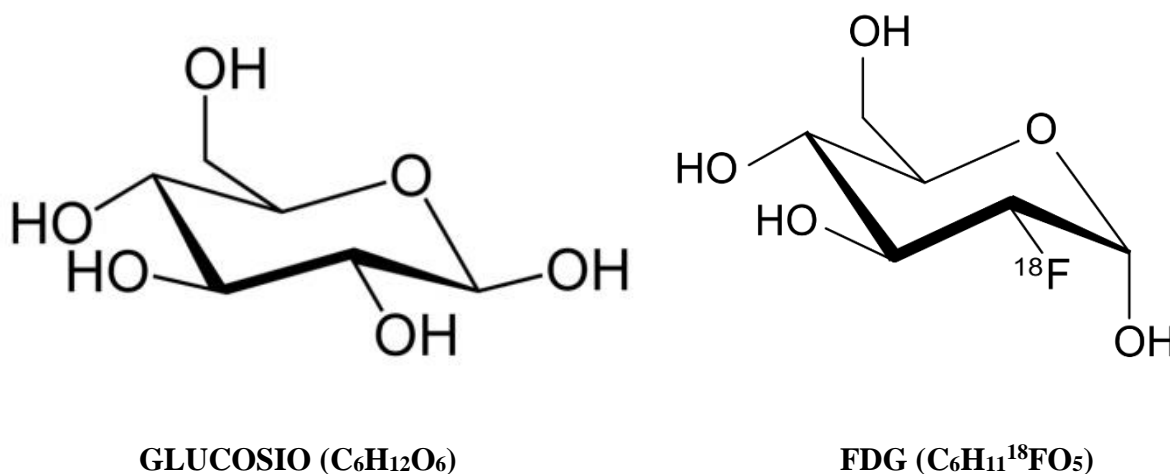


Figura 21 – Struttura Glucosio e FDG

Grazie all'impiego del FDG

- Si possono valutare gli aspetti fisiologici e biochimici.
- Offre una prospettiva diversa della malattia ponendo le premesse per una diagnosi più precoce e precisa.
- L'incremento del consumo di glucosio è maggiore nei tumori a rapida crescita e più aggressivi.
- La trasformazione maligna delle cellule si associa ad un elevato consumo di glucosio.

Processo di formazione del [ $^{18}\text{F}$ ] FDG Figura 22

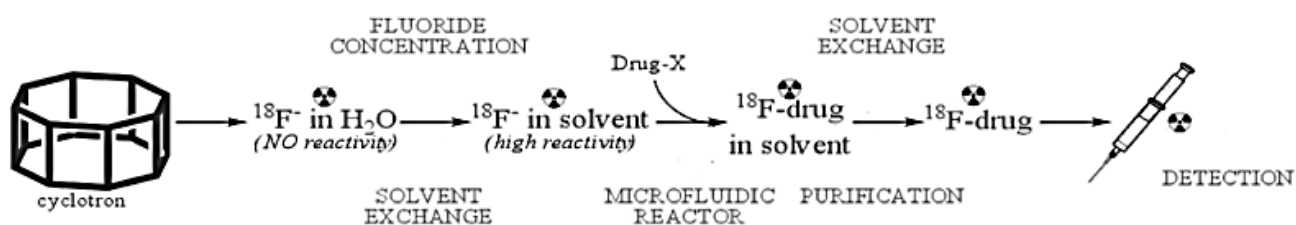


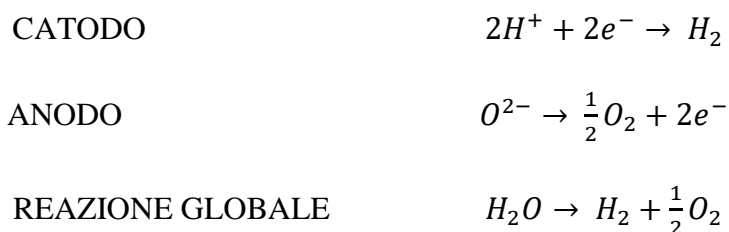
Figura 22 – Processo formazione [ $^{18}\text{F}$ ] FDG

Per arrivare alla formazione del [ $^{18}\text{F}$ ] FDG bisogna procedere per gradi. Il processo da seguire per ottenere un'immagine FDG-PET è il seguente:

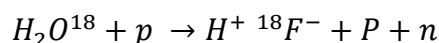
- Generazione radioisotopo  $^{18}\text{F}$
- Sintesi del [ $^{18}\text{F}$ ] FDG
- Controlli di qualità

- *Generazione radioisotopo  $^{18}\text{F}$*

Un generatore di idrogeno ha il compito di attuare l'elettrolisi dell'acqua. L'elettrolisi è un processo elettrochimico che scinde l'acqua in idrogeno e ossigeno molecolare.



L'idrogeno molecolare viene mandato al centro del ciclotrone dove la sorgente di ioni effettua una rottura eterolitica del legame. Gli ioni idruro formatosi vengono accelerati dal ciclotrone passando attraverso una lamina di carbonio che li converte in protoni, strappando i 2 elettroni e colpiscono il target. Questo processo segue la reazione



Con questa reazione si ottiene fluoruro di idrogeno disciolto in acqua arricchita che viene spinto nel modulo di sintesi. Una volta prodotto il radionuclide, esso deve essere legato ad un'opportuna molecola che agisca da trasportatore e si vada ad accumulare nei punti d'interesse.

-*Sintesi del  $^{18}\text{F}$ -FDG*

La sintesi del  $^{18}\text{F}$ -FDG segue le seguenti fasi ed è illustrata nella Figura 23:

- 1) Avviene la separazione dell'acqua arricchita da  $^{18}\text{F}$  con resine a scambio anionico.
- 2) Il  $^{18}\text{F}$  viene eluito con una sostanza di carbonato di potassio ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ).
- 3) Viene effettuata una distillazione azeotropica aggiungendo acetonitrile all'interno di un fornello.
- 4) Avviene la reazione: aggiungendo il precursore tetracetilmannosio-triflato e si ottiene fluoro-tetracetil-glucosio.
- 5) A questo punto viene iniettata una soluzione di NaOH dando luogo alla reazione di idrolisi.

- 6) L' FDG viene eluito con una soluzione acquosa che rende pH e osmolalità compatibili con quelli biologici [8].

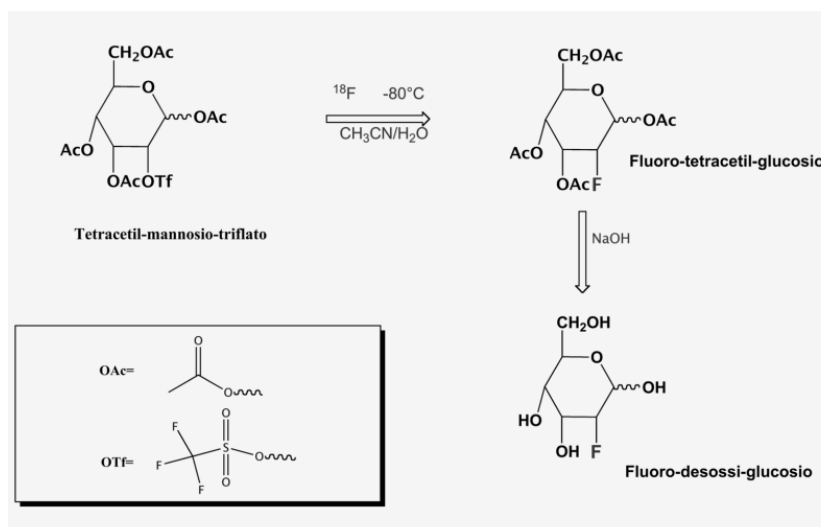


Figura 23 – Sintesi del  $^{18}\text{F}$ -FDG

-I controlli di qualità sui radiofarmaci sono stati trattati nel capitolo 3.6.

Numerosi studi hanno dimostrato che il tessuto neoplastico in rapida crescita si serve del glucosio come substrato a fini energetici. Il tessuto tumorale dimostra rispetto al tessuto normale un aumentato metabolismo energetico e, per produrre l'energia necessaria per la sua vitalità, utilizza il glucosio. Il Fluoro-Deossiglucosio [ $^{18}\text{F}$ ] FDG, analogo del glucosio, è assunto dalle cellule tumorali in quantità superiore rispetto alle cellule di tessuto sano: ciò consente d'evidenziare le lesioni neoplastiche che posseggono un elevato metabolismo glucidico [9]

#### 4.1.2 [ $^{11}\text{C}$ ] Colina

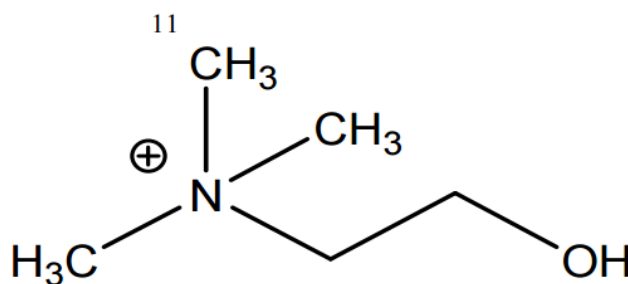


Figura 24 – Struttura [ $^{11}\text{C}$ ] Colina

La colina marcata con carbonio 11 con struttura mostrata in Figura 24 è un tracciante specifico utilizzato per la valutazione del metabolismo lipidico di membrana infatti si tratta di una molecola endogena che una volta entrata all'interno delle cellule viene inserita all'interno dei fosfolipidi di membrana. Questo tipo di radiotracciante trova maggior impiego nell'imaging del cancro prostatico. Mediante la PET con colina radiomarcata è possibile documentare in modo più accurato rispetto alla PET con FDG la diffusione metastatica [B 3].

#### 4.1.3 [<sup>18</sup>F] FLT

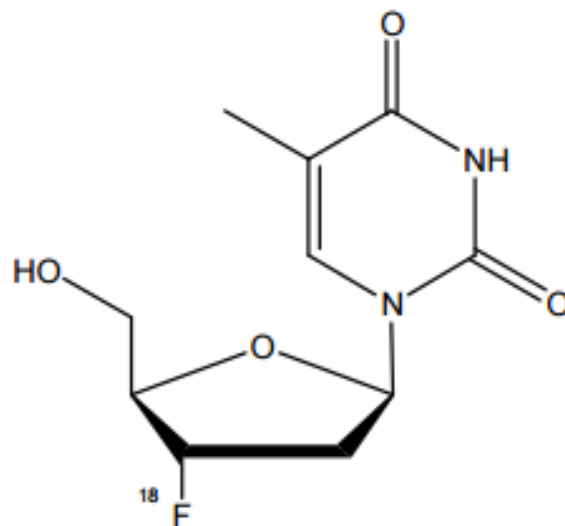


Figura 25 – Struttura [<sup>18</sup>F] FLT

Negli ultimi anni il 3'-deossi-3'-[<sup>18</sup>F]-fluorotimidina ( [<sup>18</sup>F]FLT ) con struttura molecolare mostrata in Figura 25 rappresenta un nuovo tracciante PET che permette l'imaging di proliferazione del linfoma umano in vivo [S 10]. Questa molecola è utilizzata per valutare il metabolismo cellulare degli acidi nucleici e nello specifico valuta l'attività della timidina chinasi. È utilizzata appunto come marker della proliferazione cellulare e in modo specifico permette di ottenere importanti informazioni circa il grado di malignità del tumore.



#### 4.1.4 [<sup>18</sup>F] FMISO

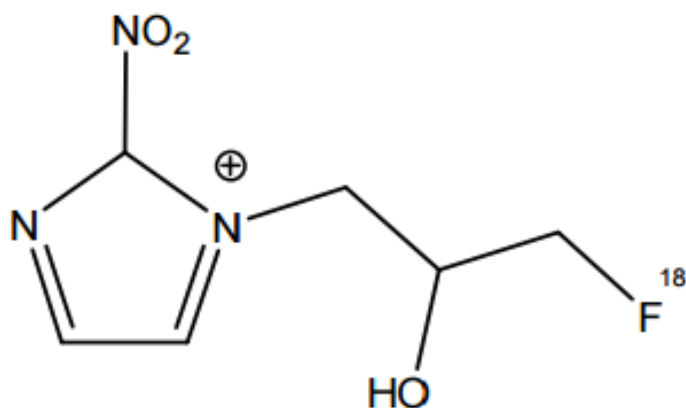


Figura 26 – Struttura [<sup>18</sup>F] FMISO

La molecola di [<sup>18</sup>F] Fluoromisonidazole ([<sup>18</sup>F] FMISO) ha una struttura come mostrato in Figura 26 ed è un radiofarmaco che si accumula selettivamente nelle cellule carenti di ossigeno (cellule ipossiche), grazie al quale è possibile evidenziare cellule ipossiche all'interno della massa tumorale. Questa molecola una volta entrata nelle cellule subisce una serie di processi riduttivi all'altezza del dominio nitroimidazolico. Infatti una volta ridotto si lega selettivamente alle macromolecole all'interno delle cellule ipossiche ed essendo relativamente idrofilo diffonde attraverso le membrane cellulari, mostrando una distribuzione passiva nei tessuti normali. A causa dei meccanismi di reazione lenti e l'assenza di trasporto attivo delle molecole traccianti, l'identificazione e la quantificazione delle aree tumorali ipossiche richiedono protocolli di esame lunghi. Il [<sup>18</sup>F] FMISO è stato proposto come tracciante per determinare l'ipossia tumorale in vivo con la tomografia ad emissioni di positroni (PET) nel 1984 [8 11].

## 4.2 Cardiologia

I principali traccianti PET utilizzati in campo cardiologico si distinguono in 2 grandi famiglie: traccianti metabolici e traccianti di perfusione. I traccianti metabolici sono costituiti da molecole come il [<sup>18</sup>F] FDG, [<sup>11</sup>C] Acetato e [<sup>11</sup>C] Palmitato che forniscono informazioni riguardante il metabolismo cardiaco e la vitalità dei vari tessuti. I traccianti di perfusione invece sono utilizzati sostanzialmente per valutare la perfusione d'organo e ne fanno parte [<sup>13</sup>N] Ammonia, [<sup>82</sup>Rb], [<sup>11</sup>C] CO<sub>2</sub> e [<sup>15</sup>O] H<sub>2</sub>O. Vediamo ora in dettaglio alcune caratteristiche di questi traccianti a partire dalla struttura, meccanismo di funzionamento e relativo impiego in diagnostica.

#### 4.2.1 [<sup>13</sup>N] Ammonia

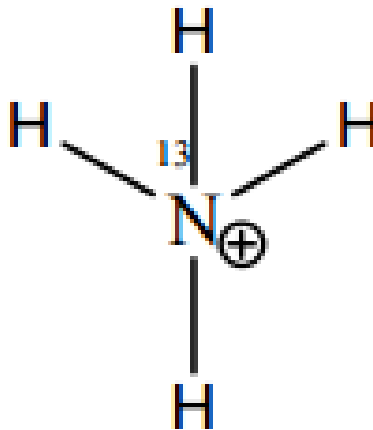


Figura 27 – Struttura [<sup>13</sup>N] Ammonia

L'ammonia [<sup>13</sup>N] con struttura (Figura 27) è un tracciante di perfusione che si comporta come una microsfera chimica ed è somministrato per via endovenosa. Una volta somministrato entra nelle cellule o per mezzo di un trasporto attivo (pompa Na-K) o per diffusione passiva e si distribuisce tramite il circolo coronarico alle pareti miocardiche ed è trasportato all'interno delle cellule dove viene metabolizzato. La quantità di tracciante che resta intrappolato all'interno delle cellule dipende dal flusso coronarico ovvero dalla quantità di sangue che arriva al muscolo cardiaco nell'unità di tempo. La somministrazione del tracciante viene eseguita sotto sforzo e a riposo con relativa acquisizione delle immagini di distribuzione miocardica nei due momenti. Queste immagini ottenute vengono confrontate qualitativamente e quantitativamente mediante modelli matematici nei due momenti. Il confronto delle immagini consente la misura della riserva coronarica, parametro che esprime la capacità dei vasi coronarici di rispondere alle aumentate richieste di ossigeno del tessuto miocardico a seguito dell'aumentato lavoro<sup>[8-12]</sup>. Questo tipo di radiofarmaco vista la sua rapida captazione e utilizzazione risulta un ottimo tracciante del flusso cardiaco che viene utilizzato appunto nella valutazione della Perfusione Miocardica e studi di vitalità e metabolismo cardiaco in pazienti con cardiopatie ischemiche.

#### 4.2.2 [<sup>82</sup>Rb] Rubidio-82

Il Rubidio-82 è un isotopo radioattivo di rubidio contenuto in una forma di cloruro di rubidio. Esso entra rapidamente nelle cellule e viene utilizzato direttamente consentendo di visualizzare regioni del muscolo cardiaco che stanno ricevendo un flusso di sangue scarso. L'emivita del rubidio 82 è di soli 1,27 minuti e quindi viene prodotto normalmente nel luogo di utilizzo da generatori di rubidio [<sup>81</sup>Rb]. È un tracciante di flusso impiegato appunto per la valutazione dell'efficienza coronarica ed è prodotto senza l'utilizzo del ciclotrone.

#### 4.2.3 [<sup>11</sup>C] Acetato

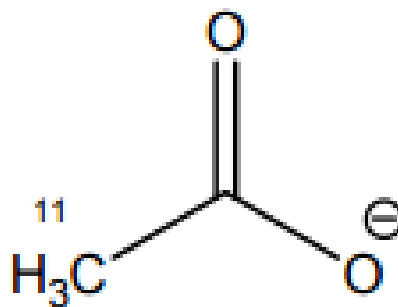


Figura 28 – Struttura [<sup>11</sup>C] Acetato

Il tracciante metabolico [<sup>11</sup>C] Acetato ha una struttura come mostrato in Figura 28 e una volta che entra nelle cellule viene utilizzato per produrre l'Acetil-CoA che in questa forma rientra in diversi processi metabolici come l'ossidazione degli acidi grassi per la produzione di energia. Viene utilizzato in cardiologia per la valutazione del metabolismo dell'ossigeno nel miocardio.

## 4.3 Neurologia

I radiofarmaci fino ad ora impiegati per indagini diagnostiche cerebrali possono essere suddivisi in traccianti diffusibili e non diffusibili, a seconda che abbiano la capacità di attraversare la barriera ematoencefalica (BEE) intatta.

- *I traccianti diffusibili* sono dei radiocomposti in grado di attraversare la BEE. Generalmente le molecole essenziali, lipofiche e di peso molecolare inferiore ai 500-700 daltons, possono attraversare la barriera ematoencefalica intatta per diffusione passiva.
- Traccianti non diffusibili sono dei radiofarmaci composti da ioni o molecole polari che non riescono ad attraversare la barriera ematoencefalica integra. Un loro accumulo cerebrale, quindi, rappresenta un indice di vascolarizzazione della lesione e di alterazione della permeabilità della barriera stessa [8 14].

### 4.3.1 [<sup>18</sup>F] DOPA

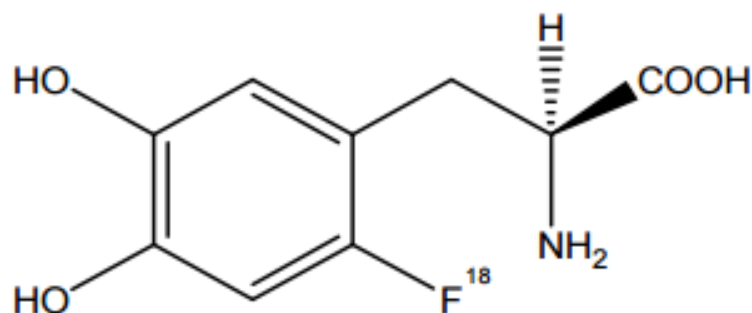


Figura 29 – Struttura [<sup>18</sup>F] FDOPA

Il 18F-di-idrossi-fenil-alanina [<sup>18</sup>F] DOPA è una molecola avente una struttura come mostrato in Figura 29 molto simile a quella sintetizzata dal nostro organismo(L-DOPA) con l'aggiunta di un atomo di fluoro radioattivo. Per questo motivo il [<sup>18</sup>F] DOPA entra nel processo sintetico della dopamina grazie alla sua somiglianza con la Levodopa (L-DOPA) attraversa la membrana con la stessa cinetica, viene decarbossilata ed immagazzinata ma la reazione di O-metilazione è molto più lenta di quella subita dalla Levodopa, il risultato è un accumulo del tracciante nei neuroni dopaminergici.

### 4.3.2 [<sup>18</sup>F] – Fallypride

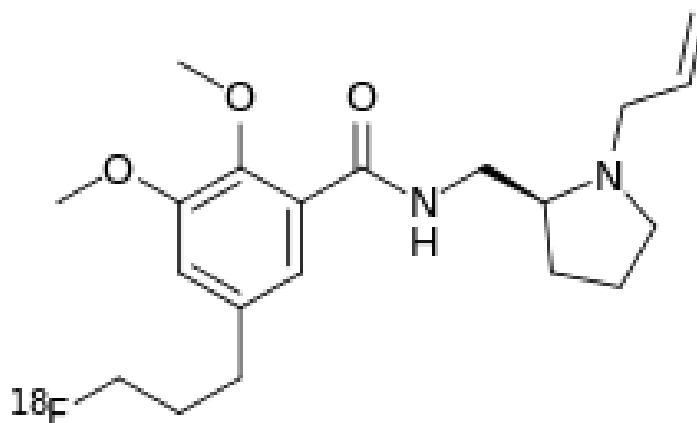


Figura 30 – Struttura [<sup>18</sup>F] Fallypride

Il [<sup>18</sup>F] – Fallypride con struttura mostrata in Figura 30 è un radiofarmaco PET utilizzato per i recettori D2 (recettori della dopamina) che consentono una valutazione quantitativa della densità recettoriale [B 2]. Questo tipo di molecola è un ligando dei recettori dopaminergici D2 coinvolti nella fisiopatologia di alcune malattie neuropsichiatriche come ad esempio i morbi di Parkinson, di Huntington, e la Schizofrenia.

### 4.3.3 [<sup>11</sup>C] PK11195

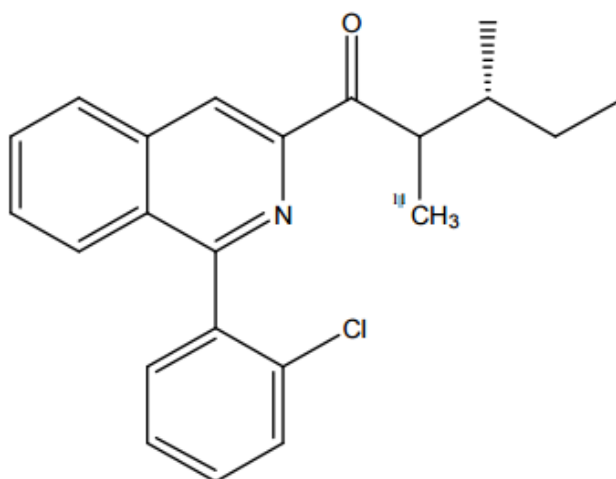


Figura 31 – Struttura [<sup>11</sup>C] PK11195

La molecola di [<sup>11</sup>C] PK11195 con struttura (Figura 31) è in grado di legarsi in modo selettivo al recettore periferico delle benzodiazepine (PBR). Nel caso di attivazione delle cellule della microglia

ovvero delle cellule che si occupano della difesa immunitaria attiva nel sistema nervoso centrale (SNC), questo tipo di radiofarmaco viene fortemente evidenziato. Per questo motivo il [ $^{11}\text{C}$ ] PK11195 viene utilizzato nell'indagine PET come indicatore per visualizzare l'infiammazione cerebrale in pazienti con un danno neurale [8 15] ottenendo così immagini di patologie cerebrali che hanno subito un trauma, come ad esempio l'Alzheimer, sclerosi multipla ed encefalite.

## Capitolo 5: Normativa e principi di protezione

Le norme di buona preparazione dei radiofarmaci per medicina nucleare (NBP-MN) rappresentano una svolta molto importante nella cultura e nella gestione delle attività in medicina nucleare. La produzione dei radiofarmaci è spesso effettuata su richiesta medica ed è frequentemente calibrata per la somministrazione ad un determinato paziente ed a una certa ora. Siccome i radiofarmaci hanno una loro emivita molto breve, spesso non si riesce a sottoporli a tutte le analisi necessarie per controllarne la qualità prima della somministrazione: in questa situazione l'unica possibilità per stabilire l'idoneità all'utilizzo nell'uomo dei radiofarmaci è produrli con specifiche modalità in modo da riuscire a garantire le necessarie caratteristiche di qualità, a garanzia della sicurezza e dell'efficacia. Le Good Manufacturing Practice (GMP) Guidelines costituiscono un sistema di principi e regole applicato per garantire che al paziente venga somministrato un medicinale con le dovute caratteristiche di qualità, requisito imprescindibile per la sicurezza e l'efficacia. La normativa europea vigente in materia è fondata sulla direttiva 2001/83/CE "recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano" e sulla direttiva 2003/94/CE che stabilisce i principi e le linee direttrici delle buone prassi di fabbricazione relative ai medicinali per uso umano e ai medicinali per uso umano in fase di sperimentazione. Ai fini delle suddette direttive vengono applicate le seguenti definizioni:

*-Medicinale:* viene definita col termine medicinale ogni sostanza o associazione di sostanze presentata come avente proprietà curative o profilattiche delle malattie umane o analogamente che può essere somministrata all'uomo allo scopo di ripristinare, correggere o modificare funzioni fisiologiche, esercitando un'azione farmacologica, immunologica o metabolica, ovvero di stabilire una diagnosi medica.

*-Fabbricante:* qualsiasi persona impiegata in attività per le quali è necessaria l'autorizzazione alla produzione di medicinali.

*-Persona qualificata:* è la persona in possesso di alcuni requisiti minimi di qualificazione e avente un rapporto a carattere continuativo alle dipendenze dell'impresa, che ha la responsabilità di vigilare sulla produzione, sui controlli dei medicinali e di attestare che ogni lotto sia stato fabbricato e controllato secondo i principi delle norme di buona fabbricazione dettati dalla UE.

*-Assicurazione della qualità farmaceutica:* racchiude la somma di tutte le precauzioni messe in atto per garantire che i medicinali abbiano le qualità richieste per l'uso cui sono destinati.

-*Norme di buona fabbricazione*: comprendono tutte le regole tecniche relative all'assicurazione della qualità che garantiscono che i medicinali sono prodotti e controllati secondo norme di qualità adeguate all'uso cui sono destinati. Il fabbricante o il produttore è tenuto a confrontarsi alle norme di buona fabbricazione, completamente e liberamente scaricabili dal sito web della Commissione Europea "Eudralex-The rules governing medicinal products in the European Union", dedicato alla legislazione del settore farmaceutico: <http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/> [B4].

## 5.1 Principi di Protezione

Tutte le sorgenti di radioattività, come i radionuclidi o le apparecchiature che emettono radiazioni, devono essere manipolate con estrema attenzione considerando i possibili effetti nocivi che l'esposizione alle radiazioni può comportare. In particolare nei reparti di medicina nucleare le sorgenti possono essere individuate nei radionuclidi manipolati, nelle sorgenti di calibrazione, nei pazienti iniettati per essere sottoposti a indagini diagnostiche o nei rifiuti contaminati che devono essere smaltiti. In Italia i limiti di esposizione del personale esposto che opera nei reparti di medicina nucleare sono stabiliti dal D.lgs. 230/95, che a sua volta recepisce la direttiva 97/43 EURATOM, mutuata su quelle dell'*International Commission on Radiological Protection (ICRP)*. In un reparto di medicina nucleare le procedure di radioprotezione devono essere osservate in modo scrupoloso, affinché il personale sia esposto solo a piccole radiazioni previste dalla normativa. Possiamo distinguere due tipi di esposizioni alle radiazioni: quella esterna dovute a sorgenti esterne al corpo e quella interna che si verifica quando la sorgente radioattiva è situata all'interno del corpo. Per limitare l'esposizione alle radiazioni possiamo prendere i seguenti accorgimenti:

-*Esposizione esterna*: per limitare l'esposizione esterna si procede schermando quanto più possibile la sorgente cercando di sostare in prossimità di essa il minor tempo possibile infatti la dose diminuisce con il quadrato della distanza dalla sorgente. Per caratterizzare l'eventuale pericolosità, è necessario ottenere informazioni sul tipo di radiazione emessa e sull'intensità della sorgente. Per la misura dell'intensità e del tipo di sorgente ci sono diversi strumenti, un esempio può essere il contatore Geiger. Il contatore Geiger risulta molto sensibile e quindi è adatto per rivelare bassi valori di radioattività anche di poco superiore al fondo naturale.

-*Esposizione interna*: il rischio di contaminazione interna può essere ridotto minimizzando la quantità di materiale radioattivo manipolato, trattando le sorgenti in condizioni di sicurezza (in cella calda, sotto cappa) e usando dove prescritto indumenti protettivi (guanti monouso e altri presidi radioprotezionistici). Va osservato che gli indumenti protettivi vanno utilizzati sempre con la dovuta cautela in modo da evitare la contaminazione [B 2].



## CONCLUSIONI

### Considerazioni generali sull'utilizzo dei radiofarmaci nelle indagini PET

La Tomografia ad Emissione di Positroni (PET) è una tecnica di diagnostica medica che ha come scopo principale la produzione di bio-immagini in ambito oncologico, cardiologico e neurologico, per ottenere rappresentazioni di neoplasie. La modalità di scansione PET fornisce informazioni di tipo funzionale del corpo umano, attraverso l'utilizzo di marcatori molecolari che presentano un ritmo di assorbimento diverso a seconda del tessuto interessato. Nel corso degli anni grazie allo sviluppo dei vari radiofarmaci si è affinato sempre più il loro sviluppo in campo diagnostico. In medicina nucleare l'utilizzo di radiofarmaci combinati con la tecnologia PET si è rivelato molto prezioso, basti pensare all'accoppiamento PET-FDG indicato per visualizzare tumori primari e metastasi, proprio perché il FDG si accumula in zone aventi un metabolismo elevato. La PET ha avuto un grande successo nel corso degli anni grazie alla sua grande sensibilità, infatti attraverso l'impiego di piccole quantità di radiofarmaci si riesce a visualizzare la reale funzionalità fisiometabolica, evitando eventuali rischi di tossicità che potrebbero compromettere la salute del paziente. Nei vari anni con la scoperta e la sperimentazione dei vari radiofarmaci per la PET è diventato uno strumento d'indagine molto versatile, in quanto viene impiegato in diverse indagini come ad esempio in Oncologia per evidenziare le lesioni neoplastiche che posseggono un elevato metabolismo glucidico, in Cardiologia per la valutazione della Perfusioni Miocardica e in Neurologia per lo studio di malattie come Alzheimer o morbo Parkinson. Le immagini ottenute mediante la tomografia ad emissione di positroni rappresentano un supporto fondamentale per la medicina. Lo sviluppo dei vari radiofarmaci impiegati dunque per ottenere le immagini PET è un continuo evolversi.

## Bibliografia

- [B 0] G. Valitutti, M. Falasca, A. Tifi, A. Gentile “*Chimica: concetti e modelli*”, Zanichelli (2017).
- [B 1] N. Monetti, S. Fanti, E. Lopci “*Compendio di diagnostica medico nucleare*”, Società Editrice Escuplazio (2013).
- [B 2] D. Volterrani, P. A. Erba, G. Mariani “*Fondamenti di Medicina Nucleare: Tecniche ed Applicazioni*”, Edizione Springer (2010).
- [B 3] G. Lucignani “*PET-TC nella pratica clinica Lynch, T.B*”, Edizione Springer (2008).
- [B 4] G. Lucignani “*La qualità nella preparazione dei radiofarmaci, indicazioni per la pratica clinica*”, Edizione Springer (2011).

## Sitografia

[S 0] [https://it.wikipedia.org/wiki/Tomografia\\_a\\_emissione\\_di\\_positroni](https://it.wikipedia.org/wiki/Tomografia_a_emissione_di_positroni)

[S 1]

<http://www.ilsole24ore.com/fc?cmd=art&codid=20.0.1279606130&DocRulesView=Libero&chId=30>

[S 2] <http://www.galenotech.org/radiofarmaci.htm>

[S 3] <http://www.fisicalive.altervista.org/4%20liceo/Dispensa%20di%20Medicina%20Nucleare.pdf>

[S 4] [https://www.aimn.it/pubblicazioni/pubvarie/libro\\_bianco\\_AIMN\\_06.pdf](https://www.aimn.it/pubblicazioni/pubvarie/libro_bianco_AIMN_06.pdf)

[S 5] [http://www.sifoweb.it/images/pdf/attivita/sezioniregionali/piemonte/Radiofarmaci\\_finale.pdf](http://www.sifoweb.it/images/pdf/attivita/sezioniregionali/piemonte/Radiofarmaci_finale.pdf)

[S 6] [http://www.agenziafarmaco.gov.it/allegati/bif3\\_09\\_scaffale\\_farmacista.pdf](http://www.agenziafarmaco.gov.it/allegati/bif3_09_scaffale_farmacista.pdf)

[S 7] <http://www.galenotech.org/radiofarmaci.htm>

[S 8] <http://www.modilabs.unina.it/files/Specializzazione/Medicina-Nucleare.pdf>

[S 9] <http://www.hsr.it/clinica/medicina-nucleare-e-centro-pet/studio-pet-18ffdg/>

[S 10] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12750297>

[S 11] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK23099/>

[S 12] <http://www.hsr.it/clinica/medicina-nucleare-e-centro-pet/traccianti-pet/>

[S 13] [https://translate.google.it/translate?hl=it&sl=en&u=https://en.wikipedia.org/wiki/Rubidium-82\\_chloride&prev=search](https://translate.google.it/translate?hl=it&sl=en&u=https://en.wikipedia.org/wiki/Rubidium-82_chloride&prev=search)

[S 14] [http://lem.ch.unito.it/didattica/infochimica/2007\\_Tecnezio/composti\\_tc.html#nervi](http://lem.ch.unito.it/didattica/infochimica/2007_Tecnezio/composti_tc.html#nervi)

[S 15] <https://en.wikipedia.org/wiki/PK-11195>