

ALMA MATER STUDIORUM · UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

Scuola di Scienze
Corso di Laurea in Fisica

Determinazione sperimentale della minima attività rivelabile dei calibratori di attività dei radionuclidi

Relatore:

Dott.ssa Maria Pia Morigi

Presentata da:

Francesco Cesarini

Correlatori:

Dott. Mario Marengo

Dott. Federico Zagni

Sessione II
Anno Accademico 2012/2013

A Marco (Stif)

Abstract

I calibratori di attività dei radionuclidi sono strumenti fondamentali per la pratica diagnostica e terapeutica in Medicina Nucleare. Il loro ruolo principale è quello di quantificare accuratamente l'attività dei radiofarmaci somministrata ai pazienti, vengono pertanto progettati per avere una accuratezza di misura ottimale per attività relativamente alte. Lo scopo di questo studio è stato quello di determinare il livello di minima attività rivelabile (o Minimum Detectable Activity, MDA) di diversi modelli di calibratori di attività, al fine di estendere l'utilizzo di questi strumenti ad altre applicazioni. E' stata quindi eseguita un'estesa campagna di misure sperimentali sui principali modelli di calibratori commercialmente distribuiti. Le modalità di misura della MDA sviluppate sono basate su un adattamento delle tecniche di riferimento per altri tipi di strumenti; tali tecniche, non solo rispondono all'obiettivo immediato, ma hanno permesso di dimostrare che è possibile una determinazione generalizzata della MDA di questa classe di apparecchiature. I risultati che verranno presentati sono stati ottenuti con una metodologia indipendente dal tipo di apparecchiatura e sono basati su misurazioni che possono essere replicate in ogni laboratorio.

Indice

Introduzione	5
---------------------------	----------

Capitolo 1

1.1 Raggi γ e principali interazioni fotone-materia	7
1.1.1 Effetto fotoelettrico	7
1.1.2 Effetto Compton	9
1.1.3 Effetto Rayleigh	10
1.1.4 Produzione di coppie	10
1.2 Decadimento radioattivo	12
1.2.1 La legge del decadimento radioattivo	12
1.2.2 Le unità di misura della radioattività	14

Capitolo 2

2.1 Rivelatori a gas	15
2.2 Camera a ionizzazione	18
2.3 Calibratori di attività	20
2.3.1 Caratteristiche del calibratore	20
2.3.2 Calibrazione del rivelatore	22
2.3.3 Minima attività rivelabile (MDA)	25

Capitolo 3

3.1 Radionuclidi in Medicina Nucleare	27
3.1.1 Radionuclidi emettitori γ	28
3.1.2 Radionuclidi emettitori β^+	29
3.1.3 Radionuclidi emettitori β^-	31

Capitolo 4

4.1 Introduzione	32
4.2 Calibratori di attività e radionuclidi utilizzati	33
4.3 Metodo sperimentale	35
4.3.1 Metodo di misura ed acquisizioni dati	35
4.3.2 Elaborazione dati	36
4.3.3 Confronto della risposta del calibratore per due radionuclidi	39
4.4 Estensione ad altri radionuclidi	40

Capitolo 5

5.1 Confronto valori attesi e sperimentali, incertezza% e CV%	41
5.2 Confronto della risposta del calibratore per due radionuclidi	48
5.3 MDA ottenute	50

Conclusioni	56
--------------------------	-----------

Bibliografia.	58
----------------------------	-----------

Introduzione

I calibratori di attività sono apparecchiature fondamentali per le attività in Medicina Nucleare, a partire dagli inizi di questa disciplina, fino allo svilupparsi odierno di un loro largo impiego, in particolare nell'ambito della Radiofarmacia-PET.

Il compito principale di questi apparati è quello di quantificare l'attività di radiofarmaco da somministrare al paziente sia nelle pratiche diagnostiche che in quelle terapeutiche; tali attività possono risultare relativamente elevate, di conseguenza i calibratori svolgono un ruolo determinante non solo per quanto riguarda la radioprotezione del paziente, ma anche per l'effettiva possibilità di recuperare informazioni quantitative dagli studi eseguiti.

I calibratori di attività sono quindi progettati per avere una accuratezza di misura ottimale nell'intervallo dei valori di attività corrispondente ai livelli normalmente somministrati ai pazienti.

Comunemente si pensa, in modo del tutto qualitativo, che se si raggiungono i limiti inferiori dei valori tipici di attività, lo strumento risulta essere non perfettamente affidabile e quindi il suo utilizzo è ristretto alle sole applicazioni di dosaggio tipiche delle pratiche medico-nucleari.

Lo scopo di questo studio è quello di determinare quale sia il livello di minima attività rivelabile (o Minimum Detectable Activity, MDA) di diversi modelli di calibratori di attività, scelti fra quelli maggiormente utilizzati, ed estendere l'utilizzo di questi strumenti ad altre applicazioni, come per esempio i controlli di qualità della purezza radiochimica e radionuclidica dei radiofarmaci seguendo le normative della Farmacopea Europea.

Questa tesi si suddivide in cinque capitoli così strutturati:

- Nel capitolo 1 vengono descritte le principali interazioni della radiazione con la materia e i principi base del decadimento radioattivo.
- Nel capitolo 2 vengono introdotti i rivelatori a gas, con una descrizione più dettagliata di un particolare tipo di camera a ionizzazione chiamata Calibratore di Attività.
- Nel capitolo 3 vengono descritti i principali radionuclidi utilizzati in medicina nucleare.
- Nel capitolo 4 sono presentati i metodi di misurazione e di elaborazione dati, utilizzati per la determinazione della MDA dei calibratori di attività attualmente in uso presso il Policlinico S.Orsola-Malpighi di Bologna.
- Nel capitolo 5 infine vengono presentati i risultati delle prove sperimentali effettuate.

Capitolo 1

In questo capitolo verranno descritte brevemente le principali interazioni della radiazione con la materia e i principi base del decadimento radioattivo; inoltre verranno definite alcune grandezze fondamentali nello studio dei radioisotopi.

1.1 Raggi γ e principali interazioni fotone-materia

I raggi γ sono una forma di radiazione elettromagnetica prodotta dal decadimento gamma oppure da processi nucleari o subnucleari. In genere i nuclei che si trovano in stati eccitati emettono fotoni ad alta energia per ritornare nel loro stato fondamentale. Quando i fotoni penetrano nella materia, possono interagire con essa in diversi modi che dipendono dalla energia della radiazione e dalle caratteristiche del mezzo assorbente. A partire da energie di pochi KeV, le interazioni tra fotone e materia avvengono essenzialmente per effetto fotoelettrico, effetto Compton, effetto Rayleigh e produzione di coppie elettrone-positrone.

1.1.1 Effetto fotoelettrico

Questo tipo di interazione fotone- materia coinvolge tutto l'atomo: il fotone interagisce con uno degli elettroni orbitali dell'atomo cedendogli tutta la sua energia (Fig. 1.1). Avvenuta l'interazione, il fotone scompare e l'elettrone colpito acquista energia cinetica pari a:

$$K_{el} = h\nu - E_{leg}$$

E_{leg} = energia di legame tra elettrone ed atomo

$h\nu$ = energia del fotone incidente

L' effetto fotoelettrico è un effetto a soglia, infatti avviene solo se l'energia del fotone è:

$$h\nu > E_{leg}$$

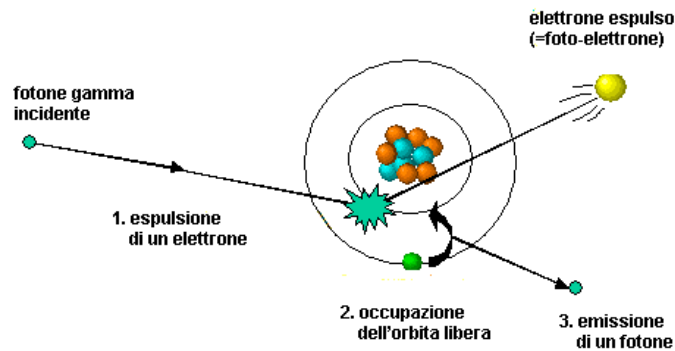


Figura 1.1: Schema dell'effetto fotoelettrico

La lacuna lasciata dall'elettrone rimosso, viene colmata da un elettrone appartenente ad un orbitale più esterno che compie una transizione verso un livello a più bassa energia; di conseguenza si ha l' emissione di Radiazione X o di elettroni Auger.

La probabilità dell'effetto fotoelettrico dipende dal numero Z del materiale assorbente e dall'energia della radiazione incidente.

Si ha :

$$\tau \propto \frac{Z^4}{(h\nu)^{3.5}}$$

Questo effetto risulta dominante al di sotto di 100-150 Kev, mentre ad energie superiori diviene meno importante rispetto agli altri effetti.

1.1.2 Effetto Compton

L'effetto Compton si verifica quando un fotone interagisce con un elettrone libero, cedendogli parte della sua energia iniziale. Con elettrone libero si intende uno degli elettroni appartenenti agli orbitali più esterni, e quindi meno legati, di un atomo del mezzo assorbente. Oltre all'emissione dell'elettrone, il fotone incidente viene diffuso con una energia inferiore a quella iniziale e una traiettoria diversa, come schematizzato in figura 1.2.

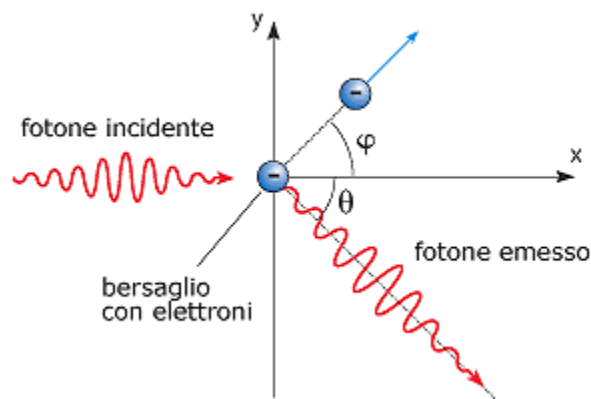


Figura1.2: Schema dell' effetto Compton

Risolvendo le equazioni relativistiche della conservazione di energia e quantità di moto, si ottiene :

$$E_f = \frac{E_i}{1 + \left(\frac{E_i}{m_e c^2}\right) \cdot (1 - \cos \theta)}$$

dove:

- E_f è l'energia del fotone diffuso.
- E_i è l'energia del fotone incidente.
- $m_e c^2$ è l'energia corrispondente alla massa a riposo dell'elettrone.
- θ è l'angolo di deflessione.

La deflessione è tanto maggiore quanto più grande è l'energia ceduta nell'interazione fino ad un angolo massimo di 180 °.

La probabilità di interazione Compton è proporzionale al numero atomico del materiale e inversamente proporzionale all'energia dei fotoni incidenti.

Si ha che:

$$\sigma \propto \frac{N \cdot Z}{h\nu}$$

L'interazione Compton risulta la più probabile nell'intervallo di qualche centinaia di KeV a pochi MeV.

1.1.3 Effetto Rayleigh

Questo tipo di interazione avviene quando un fotone colpisce un atomo del mezzo assorbente nel suo insieme. Il fotone cambia la sua traiettoria senza perdere la sua energia. Sostanzialmente l'energia ceduta dal fotone è molto piccola rispetto all'energia corrispondente alla massa a riposo dell' atomo colpito.

L'effetto Rayleigh risulta trascurabile quando l' energia del fotone è superiore a 50 KeV.

1.1.4 Produzione di coppie

Questo processo avviene quando un fotone, interagendo con la materia, converte la sua energia in una coppia elettrone-positrone. Per garantire la conservazione della quantità di moto, il fenomeno può avvenire solo se il fotone interagisce con un mezzo materiale.

La produzione di coppie è un effetto a soglia, infatti occorre che il fotone abbia una energia superiore a 1.022 MeV, che risulta essere l'energia a riposo di elettrone e positrone. L'energia in eccesso è ripartita fra le due particelle sotto forma di energia cinetica.

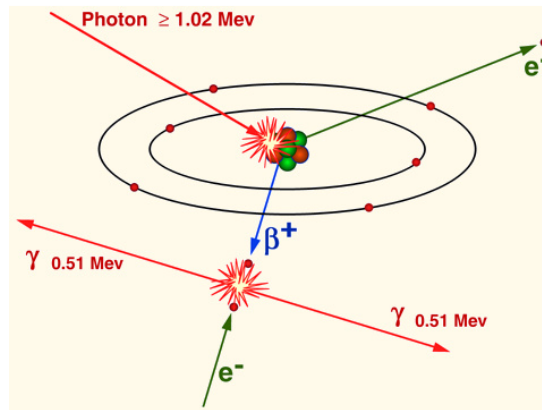


Figura 1.3: Schema della produzione di coppie

La probabilità che avvenga produzione di coppie aumenta all'aumentare dell'energia che possiede il fotone incidente, oltre l'energia di soglia. Per alte energie questo effetto è predominante rispetto agli effetti descritti in precedenza.

In maniera approssimativa si ha:

$$\Pi \cong N \cdot Z^2_0 \cdot (h\nu - 2mc^2) \quad \text{per } E \approx 1.022 \text{ MeV}$$

$$\Pi \cong N \cdot Z^2_0 \cdot \ln(h\nu) \quad \text{per } E \gg 1.022 \text{ MeV}$$

1.2 Decadimento radioattivo

La radioattività o decadimento radioattivo si verifica quando alcuni nuclei instabili decadono, in un certo tempo, in nuclei maggiormente stabili con l'emissione di radiazione ionizzante. Questo fenomeno venne scoperto nel 1896 da A.H. Becquerel, mentre stava studiando la fluorescenza del solfato di uranio e potassio.

Qualche anno dopo, E. Rutherford e Solvay trovarono che la variazione temporale di Attività del ^{224}Ra decresceva esponenzialmente con il passare del tempo.

Lo stesso risultato venne ottenuto da Crookes studiando la variazione di Attività del ^{234}Th . Questi studi portarono a formulare una legge sul decadimento radioattivo.

Si tratta di un processo puramente casuale: infatti è impossibile prevedere in quale istante di tempo un nucleo si trasforma, ma è possibile prevedere quanti nuclei saranno decaduti dopo un certo intervallo di tempo.

1.2.1 La legge del decadimento radioattivo

La legge del decadimento radioattivo descrive quantitativamente il numero medio di nuclei decaduti in funzione del tempo.

Consideriamo un campione N di nuclei radioattivi di un certo radionuclide; si ha che la velocità media di decadimento è:

$$\frac{dN}{dt} = -\lambda \cdot N$$

dove λ è la costante di decadimento di un certo radionuclide e rappresenta la probabilità che un nucleo decada nell'unità di tempo.

Integrando l'equazione precedente si ottiene la legge del decadimento radioattivo:

$$N(t) = N_0 \cdot e^{-\lambda t}$$

Il decadimento di un certo radionuclide ha un andamento di tipo esponenziale.

In intervalli di tempo uguali decade la stessa frazione del numero di atomi radioattivi presenti, come mostrato in figura 1.4.

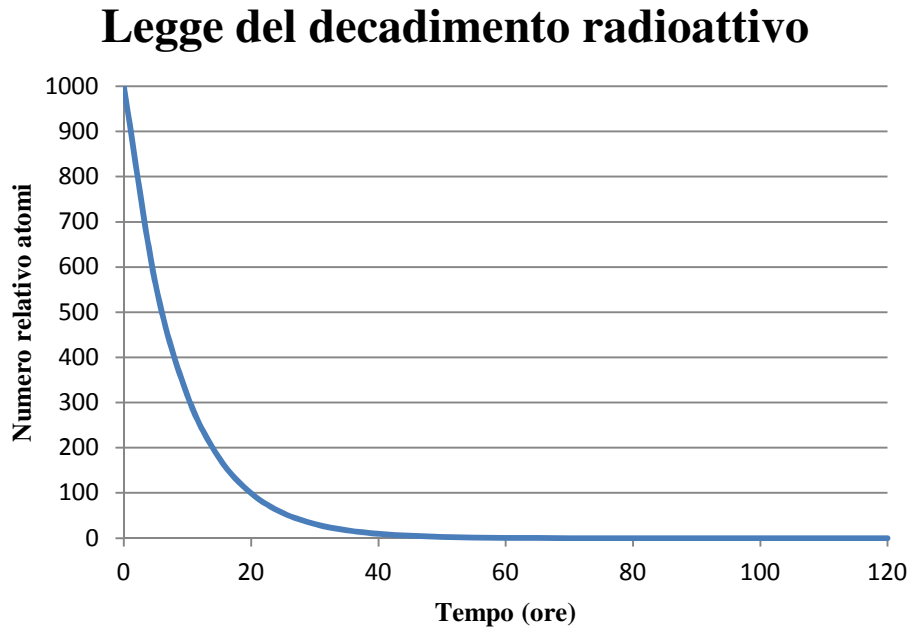


Figura 1.4: Legge del decadimento radioattivo per il ^{99m}Tc ($T_{1/2} = 6.01$ ore)

Dal punto di vista pratico, risulta utile introdurre un'altra grandezza legata alla costante di decadimento λ : il tempo di dimezzamento $T_{1/2}$.

Consideriamo l'intervallo di tempo necessario affinché il numero di nuclei radioattivi nel campione si riduca alla metà.

Si ha:

$$\frac{1}{2}N_0 = N_0 \cdot e^{-\lambda T_{1/2}} \quad \Rightarrow \quad \frac{1}{2} = e^{-\lambda T_{1/2}}$$

Da cui si ricava:

$$T_{1/2} = \frac{\ln(2)}{\lambda}$$

Il tempo di dimezzamento è il tempo necessario affinché il numero iniziale di nuclei radioattivi di un certo radionuclide si riduca della metà.

Inoltre, è utile introdurre un'altra grandezza chiamata Attività.

L' Attività è definita come il numero di decadimenti nell'unità di tempo di una certa sostanza radioattiva:

$$A(t) = \left| \frac{dN}{dt} \right| = |-\lambda N(t)|$$

1.2.2 Le unità di misura della radioattività

Storicamente l'unità di misura attribuita alla radioattività è il *Curie*, definito come il numero di disintegrazioni prodotte in un secondo da un grammo di radio:

$$1 \text{ Ci} = 3.7 \cdot 10^{10} \frac{\text{disintegrazioni}}{\text{sec}}$$

Il *Curie* non è riconducibile al Sistema Internazionale di unità di misura: infatti una misura di radioattività è fondamentalmente una misura di frequenza e potrebbe essere espressa in *Hz*.

Tuttavia, nel caso particolare della radioattività si definisce nel SI una unità di misura speciale che prende il nome di *Bequerel*:

$$1 \text{ Bq} = 1 \frac{\text{disintegrazione}}{\text{sec}}$$

Capitolo 2

In questo capitolo verranno introdotti i rivelatori a gas, in particolare le camere a ionizzazione. Inoltre verrà fatta una descrizione più dettagliata di un particolare tipo di camera a ionizzazione chiamata Calibratore di Attività.

2.1 Rivelatori a gas

Le radiazioni possono essere rivelate sfruttando le loro interazioni con la materia (cap.1); quello che avviene è un trasferimento di energia totale o parziale dalla radiazione al mezzo assorbente. Se l'energia della radiazione è sufficiente a ionizzare atomi di una certa sostanza, per esempio un gas, si formano delle coppie di elettroni e ioni positivi. Queste coppie di elettroni e ioni possono migrare sotto l'azione di un campo elettrico, verso l'anodo e il catodo.

Il rivelatore a gas può essere rappresentato schematicamente come un condensatore, dove tra le due armature, che fungono da anodo e catodo, viene applicata una differenza di potenziale e tra queste è presente un gas, che funge da dielettrico (figura 2.1).

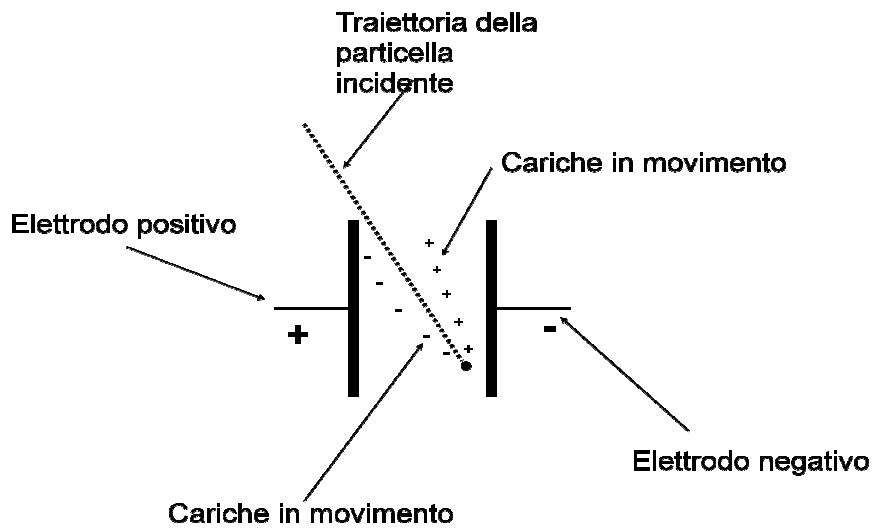


Figura 2.1: Schema esemplificativo di un rivelatore a gas

In genere, per caratterizzare un rivelatore a gas, risulta utile studiarne il comportamento facendo variare la differenza di potenziale applicata agli elettrodi, come mostrato in figura 2.2.

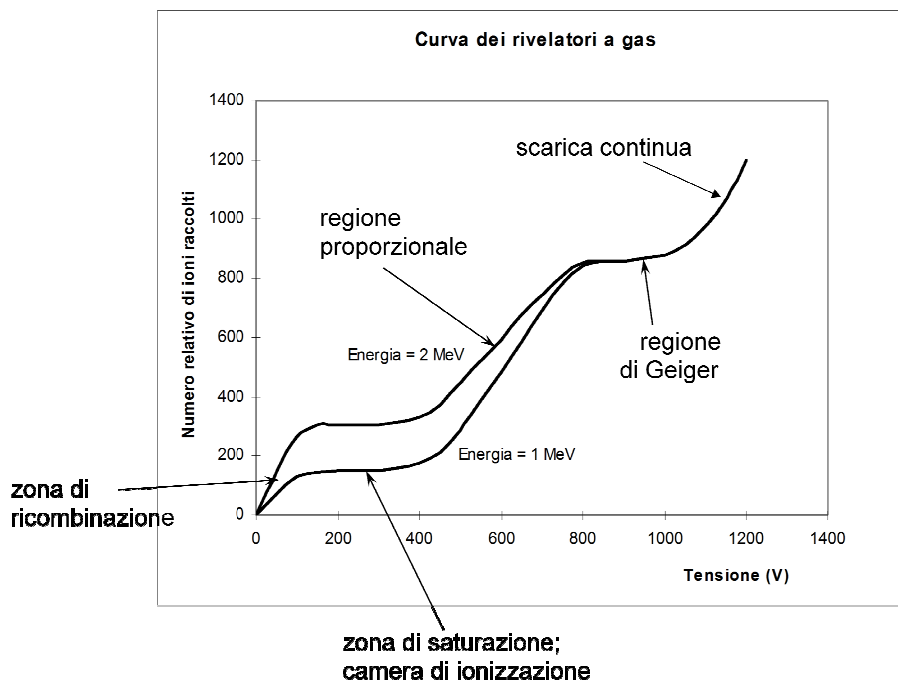


Figura 2.2: Curva caratteristica dei rivelatori di radiazione a gas

La curva della figura 2.2 rappresenta il numero medio di ioni raccolti agli elettrodi in funzione della differenza di potenziale tra di essi. Si possono distinguere diverse zone di funzionamento:

- Zona A: si ha un tratto ascendente, una parte delle cariche giunge agli elettrodi e un'altra parte si ricombina. Gli ioni che acquistano una velocità non troppo elevata definita dalla differenza di potenziale, hanno un'alta probabilità di ricombinarsi tra di loro e formare così atomi neutri.
- Zona B: con la crescita della differenza di potenziale, la velocità di deriva aumenta e l'effetto di ricombinazione diventa trascurabile. Tutta la carica prodotta giunge agli elettrodi indipendentemente dalla d.d.p. applicata. Di conseguenza, la curva mostra un pianerottolo e tale zona viene chiamata di saturazione o di camera a ionizzazione.
- Zona C: si giunge nuovamente ad un tratto ascendente con l'aumentare della differenza di potenziale. Gli ioni prodotti dalla ionizzazione acquistano una energia cinetica tale da poter ionizzare a loro volta gli atomi del gas. Per ogni ione prodotto dalla ionizzazione giungono agli elettrodi molte più cariche, proporzionalmente alla d.d.p applicata.
- Zona D: aumentando ulteriormente la d.d.p. si arriva a una regione nella quale sono sufficienti pochi eventi di ionizzazione per la formazione di una "valanga" di ioni ed elettroni. In questa zona, detta di scarica o di Geiger-Muller, si perde la proporzionalità e il numero di ioni raccolti è indipendente dal valore di d.d.p. applicata agli elettrodi e dalla ionizzazione iniziale. La scarica viene in seguito bloccata per effetto della carica spaziale costituita dall'accumulo di ioni positivi, i quali vengono raccolti molto più lentamente degli elettroni a causa della loro ridotta mobilità.
- Zona E: Con d.d.p ancora più elevate quest'ultimo effetto viene meno e si ha una scarica continua nel gas.

2.2 Camera a ionizzazione

Uno strumento che lavora nelle condizioni descritte nella zona B del paragrafo precedente, prende il nome di Camera a ionizzazione.

Il fenomeno della produzione di ioni in un gas dovuto ad un certo tipo di radiazione è stato usato fin dai primi esperimenti di radioattività per quantificare la radiazione.

Le camere a ionizzazione sfruttano il fenomeno della ionizzazione: una particella carica o un fotone gamma cede energia quando interagisce con gli atomi di una certa sostanza e se l'energia ceduta è superiore all'energia di legame produce una coppia ione-elettrone. Si ha che l'energia media necessaria per creare una coppia ione-elettrone in un mezzo è:

$$\bar{w} = \frac{E}{N}$$

E = energia dissipata dalla radiazione.

N = numero di coppie di ioni prodotte.

Le coppie ione-elettrone prodotte devono risultare mobili sotto l'azione di un campo elettrico. Il rivelatore è composto da due elettrodi con all'interno un gas: la radiazione forma coppie di elettroni (negativi) e ioni positivi che vengono raccolti rispettivamente dall'elettrodo centrale e dalla parete laterale che è collegata a massa.

La carica totale relativa agli ioni vale:

$$q = N \cdot e = \frac{E \cdot e}{\bar{w}}$$

Nell'ipotesi che la ricombinazione sia trascurabile e che tutta la ionizzazione prodotta sia confinata entro il volume sensibile della camera, si produce una corrente che dipende dal numero medio di particelle ionizzanti che penetrano nella camera nell'unità di tempo.

Si ha :

$$\bar{i} = e\bar{n}N = \bar{n} \frac{Ee}{W}$$

In campo clinico, le camere a ionizzazione sono usate principalmente per dosimetria. Trovano ampio uso per il monitoraggio ambientale e personale, così come per la taratura dei fasci X e in radioterapia per i fasci gamma. Inoltre, strumenti appositamente predisposti sono impiegati anche per la dosimetria beta e per la spettrometria alfa.

In figura 2.3 viene illustrato una schema più realistico, dal semplice paragone con un condensatore, di una camera a ionizzazione per dosimetria di fascio.

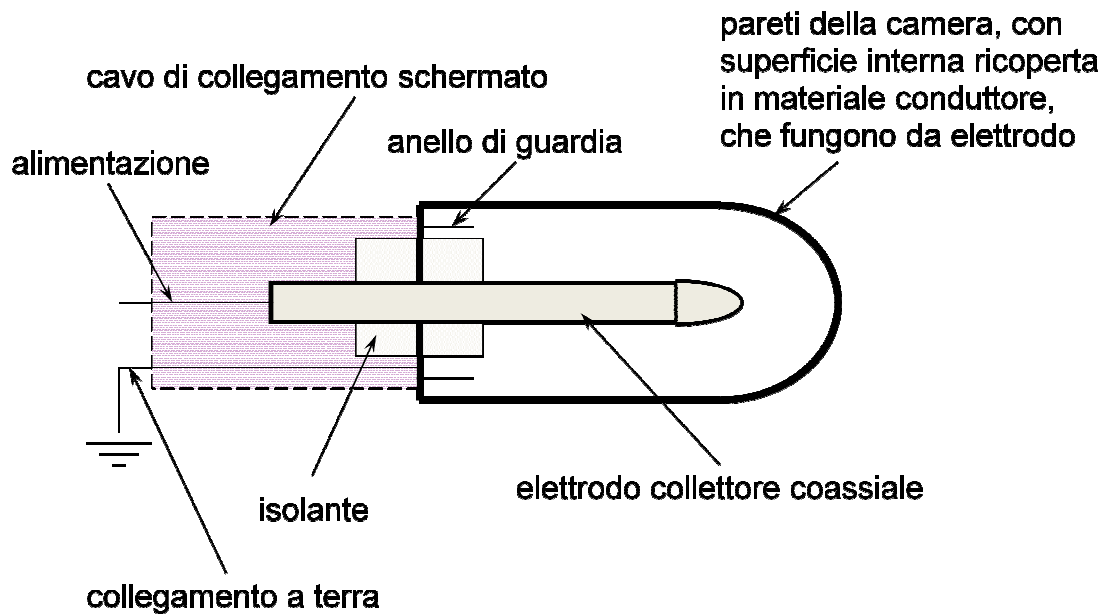


Figura 2.3: Schema di una camera a ionizzazione

2.3 Calibratori di attività

Un particolare tipo di camera a ionizzazione utilizzato in medicina nucleare prende il nome di calibratore di attività. Questi strumenti, utilizzati per la misura della radiazione emessa da sostanze radioattive, sono in grado di produrre un segnale continuo di corrente elettrica dovuto al passaggio di radiazione ionizzante; il segnale viene misurato con un elettrometro e, tramite un opportuno fattore di calibrazione, convertito in attività. Tali strumenti sono molto diffusi nell'ambito della medicina nucleare e nel gergo comune prendono il nome di *calibratori di dose*.

Questa dizione non deve trarre in confusione: con il termine dose non si deve intendere la quantità fisica "dose assorbita", bensì deve essere interpretato come la dose farmaceutica o la quantità di radiofarmaco da somministrare al paziente.

La dizione corretta è quindi quella di *calibratori di attività*, in quanto la grandezza effettivamente misurata è l'attività.

2.3.1 Caratteristiche del calibratore

Un calibratore di attività, in generale, è formato da una camera cilindrica con una cavità all'interno, dove viene posto il campione radioattivo in esame.

Questa geometria permette di eseguire una misura ad un angolo solido di circa 4π , ovvero il calibratore circonda il campione in modo totale.

All'interno della camera vi è un elettrodo che funge da collettore, immerso in un gas (tipicamente argon) ad una pressione di qualche decina di atmosfere.

Il campione radioattivo viene introdotto all'interno della cavità per mezzo di un centratore di plastica che permette l'inserimento di siringhe o fiale.

La figura 2.4 mostra un esempio schematico di un calibratore di attività.

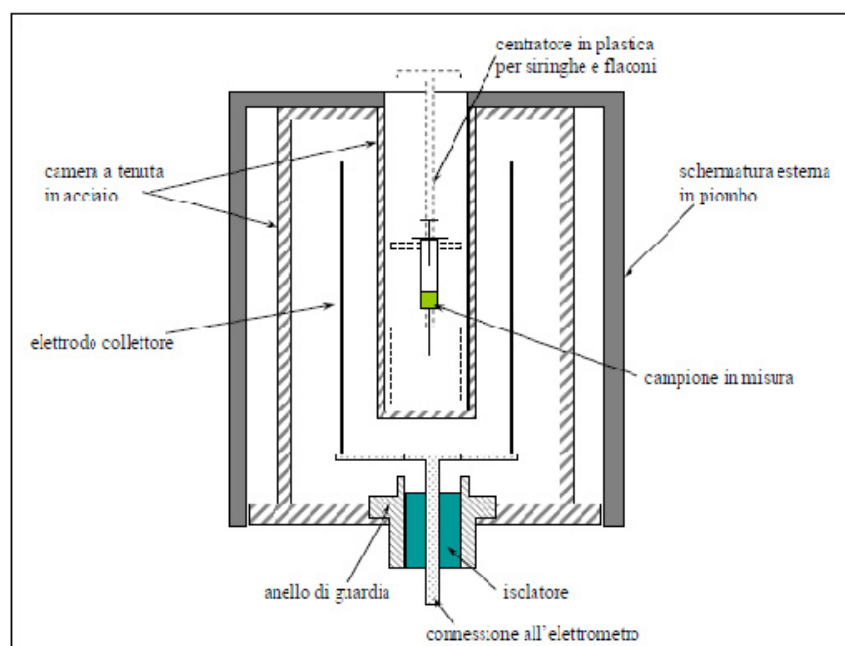


Figura 2.4: Schema di un calibratore di attività

I calibratori di attività sono caratterizzati da una dedicata elettronica e da una console di lettura che permette di eseguire una lettura tramite display direttamente in attività. Perciò, tale strumento può essere considerato un sistema di rivelazione computerizzato che è programmato per convertire elettronicamente il segnale in una misura in attività, spesso in Bq o sottomultipli del Curie.

Il rivelatore lavora in regime di camera a ionizzazione; in genere la differenza di potenziale agli elettrodi viene applicata attraverso una batteria ed è dell'ordine di 150-300 Volts. Un abbassamento di tensione può essere prodotto, oltre che dallo scaricarsi della batteria, anche dall'accumulo di carica in caso di maggiore ionizzazione del gas causata da attività del campione molto elevata (ad esempio, almeno 1 Ci di ^{99m}Tc); se questa condizione porta il rivelatore fuori dalla zona di saturazione, lo strumento potrebbe rispondere in maniera non lineare.



Figura 2.5: Calibratore di attività modello Capintec CRC 25-R

2.3.2 Calibrazione del rivelatore

L'attività presente nel campione viene calcolata tramite un opportuno fattore di calibrazione, che consente di convertire la misura della corrente di ionizzazione in attività.

L'attività di un certo radionuclide può essere espressa come segue:

$$A = \frac{K_{R,\gamma} \cdot R}{P_\gamma \cdot R_R}$$

dove:

- R è la lettura dello strumento prodotta da un determinato radionuclide con attività A .
- P_γ è la probabilità di emissione di una specifica radiazione gamma monoenergetica del radionuclide di interesse.
- R_R è la lettura dello strumento prodotta da una sorgente di riferimento a lungo tempo di dimezzamento.

- $K_{R,\gamma}$ è il fattore di calibrazione del radionuclide di interesse relativo alla sorgente di riferimento.

I calibratori di attività, generalmente, sono corredati di una serie di fattori di calibrazione per un grande numero di radionuclidi; tali fattori sono riferiti a una sorgente di riferimento a lungo tempo di dimezzamento: si parla quindi, di fattori di calibrazione relativi. Come radionuclidi di riferimento vengono generalmente usati il ^{137}Cs oppure il ^{60}Co .

I fattori di calibrazione sono dipendenti da una serie di parametri:

- dall'energia e dalla probabilità di emissione dei fotoni gamma emessi dal radionuclide;
- dalla forma del contenitore del campione, dal suo materiale e dal livello di liquido nel contenitore;
- tipo di radiazione emessa dal campione.

Il rivelatore viene calibrato per una certa geometria del contenitore: solitamente, il campione viene introdotto all'interno di siringhe o fiale e posto al centro della camera a ionizzazione con l'aiuto di un supporto.

L'attività del radionuclide è proporzionale alla corrente di ionizzazione che circola nella camera a ionizzazione. Un metodo per il calcolo del fattore di calibrazione è quello che vede l'utilizzo di sorgenti contenenti un quantitativo di attività noto. Tali sorgenti certificate, o "standard" di radioattività, vengono prodotte da laboratori di standardizzazione accreditati che garantiscono la tracciabilità metrologica agli standard internazionali. Avendo quindi a disposizione delle sorgenti certificate è possibile ottenere i fattori di calibrazione per lo strumento utilizzato, mediante l'inversione dell'equazione precedente riferita all'attività.

Calcolando il reciproco del fattore di calibrazione di sorgenti certificate è possibile costruire una curva in funzione dell'energia dei fotoni emessi, che rappresenta l'efficienza (Figura 2.6).

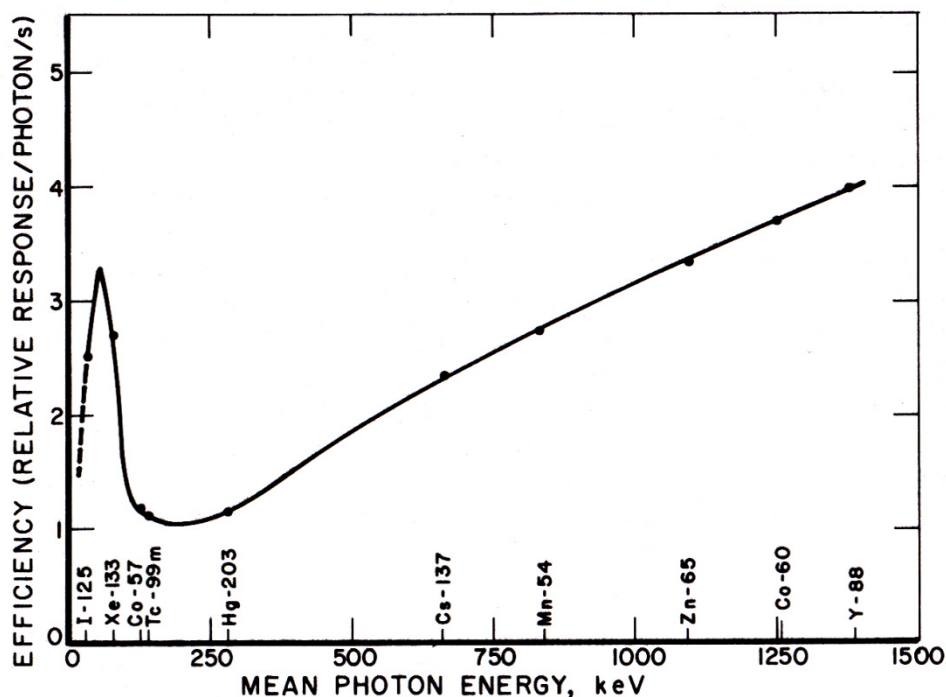


Figura 2.6: L'efficienza in termini di risposta relativa per fotone per unità di tempo in funzione dell'energia del fotone

La curva si riferisce a fattori di calibrazione ottenuti da una misurazione eseguita con una stessa geometria e con sorgenti certificate in attività.

Se non si dispone di sorgenti certificate per un radionuclide di interesse, la ricerca del fattore di calibrazione diventa più complicata; si può ricorrere a sorgenti di un altro radionuclide che simulino quello di interesse; per esempio, nel caso di un radionuclide a breve tempo di dimezzamento per il quale è impossibile produrre uno standard, si può ricorrere ad un radionuclide che abbia la stessa energia di emissione ed un tempo di dimezzamento sufficientemente lungo, eseguendo una calibrazione "incrociata" che tenga conto delle differenti probabilità di emissione ("mock" standard) [12]. Alternativamente si utilizzano dei metodi computazionali (ad es. simulazioni Monte Carlo) oppure sperimentali. Questi ultimi si basano sul costruire la curva di figura 2.6 attraverso il fit di punti ottenuti con sorgenti certificate che emettono fotoni γ ad una singola energia. Ottenuta la curva in maniera sperimentale, è possibile, conoscendo energia e intensità di emissione dei radionuclidi di interesse, stimare nuovi fattori di calibrazione [2].

2.3.3 Minima attività rivelabile (MDA)

Le misure di radiazione vengono effettuate in presenza di fondo e di potenziale interferenza da parte di altri radionuclidi; si pone quindi il problema di decidere quando una misurazione sia significativamente diversa dal fondo e determinare la minima attività rivelabile.

Sulla base delle regole decisionali la scelta dei limiti può portare a due tipi di conclusioni errate:

1. Si può decidere che la misura eseguita (conteggio, frequenza di conteggio, ...) sia superiore al fondo e quindi accettare un segnale che in realtà non era presente (falso positivo);
2. Si può decidere che la misura eseguita (conteggio, frequenza di conteggio, ...) sia inferiore al fondo e quindi escludere un segnale che in realtà era presente (falso negativo);

Non avendo la certezza assoluta di evitare questo tipo di errori, le regole decisionali devono essere adottate con dei criteri statistici che permettono di valutare la probabilità di errore. In genere, viene ritenuta accettabile una probabilità di errore del 5% per tutte e due le considerazioni fatte in precedenza.

Basandosi sul confronto di misure di conteggi del fondo e del campione in esame, che dal punto di vista statistico è un problema riconducibile alla distribuzione t di Student, è dimostrabile che il valore limite di rivelazione è dato da (Currie, 1968 [6]):

$$L_D = 2.71 + 4.65\sqrt{B}$$

dove:

B è il conteggio di fondo.

Sulla base del livello critico è possibile calcolare la minima attività rivelabile (o MDA, minimum detectable activity) dello strumento.

Per i calibratori di attività non è possibile applicare direttamente questo metodo per ricavare la minima attività rivelabile in quanto non è possibile determinare i singoli

conteggi degli impulsi, né per quelli relativi al fondo, né per quelli dovuti alla presenza del campione in esame. Questo fatto è dovuto essenzialmente al sistema elettronico di rivelazione che esegue una media temporale sui conteggi; quindi non permette di ottenere un risultato sul singolo impulso ma la carica raccolta viene integrata su un tempo relativamente lungo rispetto alla frequenza degli impulsi che giungono all'elettrometro; detto ciò, non è possibile applicare direttamente la statistica di Poisson e sviluppare i calcoli come proposto da Currie per il calcolo della MDA.

Per valutare la minima attività rivelabile di un calibratore di attività è possibile utilizzare comunque un percorso riferibile alla modalità introdotta da Currie, adattando la statistica al caso specifico ed alle quantità misurate sperimentalmente; ovvero, è possibile mantenere la logica di fondo del metodo proposto da Currie, ma trasferire l'approccio alle specifiche quantità, oggetto del processo di misura per le apparecchiature di interesse. Questo percorso sarà discusso più ampiamente nel capitolo 4.

Capitolo 3

Nel terzo capitolo vengono descritti i principali radionuclidi utilizzati in medicina nucleare: la loro produzione e il loro utilizzo, sia a scopo diagnostico che terapeutico.

3.1 Radionuclidi in Medicina Nucleare

La Medicina Nucleare è una branca della Medicina che utilizza le radiazioni per ottenere informazioni su un particolare organo o per curare malattie o neoplasie. Mentre la Radiodiagnostica fornisce informazioni molto dettagliate di tipo anatomico, le indagini medico-nucleari consentono di ottenere informazioni di tipo prevalentemente metabolico e funzionale.

Questo tipo di studi è legato all'utilizzo di sostanze radioattive o radionuclidi, che decadono dopo un certo tempo emettendo delle radiazioni. La maggior parte dei radionuclidi viene sottoposta a manipolazioni chimiche che portano alla sintesi di composti più o meno complessi (radio farmaci). I radiofarmaci, che sono sostanze metabolicamente attive, vengono assorbiti da determinati distretti del nostro organismo e possono quindi essere utilizzati sia a scopo diagnostico che a scopo terapeutico.

La radioterapia si basa sulle azioni biologiche delle radiazioni ionizzanti emesse dalle sostanze radioattive e consiste in un vero e proprio bombardamento di radiazioni ionizzanti mirato alle cellule d'interesse (per esempio cellule tumorali) allo scopo di provocarne la morte.

La diagnostica, invece, ha il compito di stabilire gli aspetti radiologici dell'organismo normale e in stato di malattia in modo da raccogliere e individuare tutti gli elementi che possono giovare all'identificazione e al chiarimento degli stati patologici. Si sfruttano i

radioisotopi come traccianti per l'osservazione di determinate regioni interne all'organismo.

L'utilizzo degli isotopi radioattivi in Medicina Nucleare viene deciso in funzione delle loro proprietà nucleari e del tipo di esame o terapia che si deve eseguire.

E' possibile individuare tre famiglie di radionuclidi utilizzati per diversi scopi in Medicina Nucleare: emettitori γ , emettitori β^- ed emettitori β^+ .

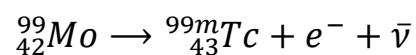
3.1.1 Radionuclidi emettitori γ

Questo tipo di radionuclidi viene utilizzato per eseguire esami planari (scintigrafie) ed esami tomoscintigrafici (Single Photon Emission Computed Tomography, SPECT). Le tecniche scintigrafiche e tomoscintigrafiche consistono essenzialmente nello studio della distribuzione in vivo di radiofarmaci marcati con isotopi gamma emittenti. In genere, i radiofarmaci sono somministrati per via endovenosa e si comportano come traccianti di un particolare fenomeno biologico, permettendo, attraverso l'impiego di appositi rivelatori, di produrre immagini diagnostiche. La tecnologia che realizza questo tipo di immagini diagnostiche si basa sull'impiego di rivelatori dotati di cristalli (scintillatori), caratterizzati dalla proprietà di emettere fotoni luminosi quando colpiti da radiazioni γ (gamma-camera). L'immagine finale (*scintigrafia*) è quindi totalmente generata dalla radiazione emessa dal radionuclide che si è localizzato nell'organo bersaglio sfruttando un ben preciso meccanismo biologico.

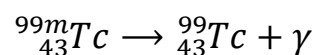
La disponibilità di questo tipo di radionuclidi è resa possibile grazie all'uso di generatori; sono costituiti da un radionuclide "capostipite", con emivita relativamente lunga, che decade in un altro con emivita breve, il quale può essere estratto è possibile estrarlo attraverso un processo chimico chiamato eluizione.

Uno dei radionuclidi maggiormente utilizzati in questo tipo di pratiche è il Tc^{99m} ottenuto dal generatore *Molibdeno-99/Tecnezio-99m*.

Si ha che:



e



Il Tc^{99m} è un emettitore γ con una emivita relativamente breve di circa 6 ore ed è il radionuclide di gran lunga più utilizzato in esami scintigrafici e esami SPECT.

Talvolta, vengono utilizzati altri tipi di radionuclidi gamma emittenti, per le loro caratteristiche di comportamento biologico; infatti esistono alcuni radiofarmaci, marcati con diversi radionuclidi, che vengono maggiormente captati da particolari organi in esame.

Altri radionuclidi utilizzati sono:

- ^{131}I usato per la diagnostica tiroidea e le renografie;
- ^{67}Ga usato per la diagnostica di alcune forme tumorali, come i linfomi;
- ^{201}Tl usato per scintigrafie del miocardio.

3.1.2 Radionuclidi emettitori β^+

I radionuclidi emettitori di positroni vengono utilizzati negli esami tomografici segmentari e totali del corpo attraverso la PET (Positron Emission Tomography). La tecnica PET è utilizzata maggiormente nell'ambito dell'oncologia per individuare possibili cellule tumorali, ma anche in altri campi come ad esempio in neurologia per la produzione di immagini funzionali del cervello.

Il principio che sta alla base di tutta la procedura PET è quello di utilizzare radionuclidi emettitori di positroni; queste particelle, dopo aver percorso un brevissimo tratto nella materia, si annichilano con gli elettroni del mezzo circostante causando l'emissione di due fotoni γ in direzione opposta con energia di 511 KeV ognuno: la rivelazione di tali fotoni in coincidenza temporale permette di ottenere informazioni sulla posizione dell'annichilazione delle particelle (figura 3.1); i fotoni vengono rivelati per mezzo di una serie di rivelatori disposti ad anello, che sono composti di cristalli scintillatori accoppiati ad un sistema di fotorivelazione per ricostruire la posizione di annichilazione. Attraverso questo processo è possibile ricostruire una mappa della concentrazione del radiofarmaco contenuto nell'organismo.

Con l'utilizzo della PET, si possono quindi ottenere informazioni quantitative e qualitative sulla fisiologia e la biologia dei tessuti, permettendo un'analisi di tipo funzionale.

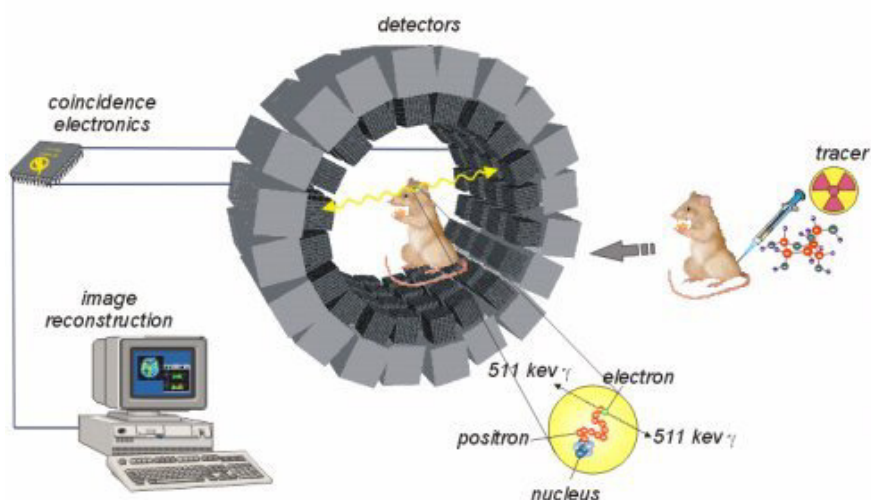
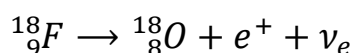


Figura 3.1: Schema della procedura PET

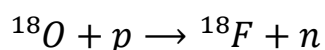
In genere i radionuclidi sono associati a diversi farmaci, metabolicamente attivi, a seconda del tessuto che si vuole andare ad esaminare; infatti entrano a far parte del ciclo metabolico dell'organismo e vengono assorbiti maggiormente da particolari cellule in funzione del farmaco utilizzato.

Il radionuclide maggiormente utilizzato nella diagnostica PET è il Fluoro-18, un elemento instabile che decade emettendo positroni secondo la reazione:



Questo tipo di radionuclide ha una emivita di circa 110 minuti e viene tipicamente incorporato nella molecola di glucosio, producendo il fluorodeossiglucosio (FDG), senza modificarne il comportamento metabolico.

Il ${}^{18}\text{F}$, non essendo un atomo reperibile in natura, viene prodotto per mezzo di un ciclotrone: un bersaglio liquido di $\text{H}_2{}^{18}\text{O}$ viene bombardato con protoni da 16 MeV secondo la reazione:



Altri tipi di radionuclidi usati in diagnostica PET sono il ^{11}C e il ^{68}Ga generalmente usati per la diagnosi, in campo oncologico di diverse patologie.

3.1.3 Radionuclidi emettitori β^-

In Medicina Nucleare, i radionuclidi emettitori β^- puri sono impiegati a scopo terapeutico di particolari forme oncologiche (ipertiroidismo, metastasi ossee, ...).

Come in diagnostica, questi tipi di radionuclidi vengono legati ad alcuni farmaci o molecole biologiche in modo da poter essere metabolizzati dal nostro organismo.

Il radiofarmaco viene maggiormente o totalmente assorbito nelle zone di interesse perché malate; le cellule patogene circostanti vengono irradiate dalla radiazione emessa dalle sostanze radioattive presenti nel composto, in modo da provocarne l'inattivazione o la morte.

Un esempio di particolare interesse è l'utilizzo dello ^{131}I per la cura di tumori alla tiroide, in quanto questo tipo di radionuclide viene assorbito totalmente dalle cellule tiroidee e quindi non provoca danno in altri distretti sani del nostro organismo. Un altro esempio di radionuclide, utilizzato per la cura del cancro al fegato, è l' ^{90}Y .

Capitolo 4

Nel capitolo 4 verrà presentato il percorso seguito per la determinazione della minima attività rivelabile dei calibratori di attività dei radionuclidi, che sono attualmente in uso presso il Padiglione Tecnologico del policlinico S. Orsola-Malpighi di Bologna; verrà fatta, in particolare, una descrizione sui metodi di misura e di elaborazione dati utilizzati.

4.1 Introduzione

Come illustrato nel capitolo 2, i calibratori di attività basano il loro funzionamento su una misura di corrente effettuata tramite un elettrometro, che, come ogni strumento di misura, ha un limite di sensibilità. Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare la soglia minima di rivelazione dei calibratori di attività, cioè che misure di attività al di sopra di tale soglia possano essere considerate sufficientemente accurate. Verificato che ogni calibratore, in un intervallo da 40 GBq a qualche frazione di MBq (circa 0.5 MBq), misurasse in maniera ottimale l'attività del radionuclide in esame in relazione agli standard, sono state eseguite misure di attività decrescenti ad intervallo di tempo regolare. In seguito queste misure sono state confrontate con i valori attesi, ottenuti tramite la legge del decadimento radioattivo (paragrafo 1.2.1), attraverso la stima dell'incertezza percentuale e del coefficiente di variazione. Dopo aver scelto un limite di accettabilità delle misure sono stati stimati i livelli di minima attività rivelabile per ogni calibratore in funzione dei diversi radionuclidi utilizzati. Infine, è stato verificato che la minima attività rivelabile di un certo radionuclide fosse compatibile con la minima attività di un altro radionuclide, opportunamente corretta per la dipendenza dai fattori di calibrazione. E' stata quindi stimata la minima attività rivelabile di ogni calibratore per altri tipi di radionuclidi.

4.2 Calibratori di attività e radionuclidi utilizzati

In questo studio sono stati utilizzati diversi modelli di calibratori di attività che vengono impiegati quotidianamente nel reparto di Medicina Nucleare e nei laboratori della radiofarmacia-PET, presso l' Ospedale S.Orsola-Malpighi; in particolare sono stati selezionati quattro diversi modelli:

- **MecMurphil s.r.l. MP-DC:** utilizzato principalmente per quantificare la dose di radiofarmaco da somministrare al paziente ed in particolare per quelli contenenti isotopi dello *Iodio* e ^{99m}Tc . Inoltre viene impiegato anche in ambito di ricerca.
- **Capintec CRC-15PET:** utilizzato, soprattutto in radiofarmacia, per la preparazione di radiofarmaci PET e per eseguire controlli di qualità di tali radiofarmaci.
- **Capintec CRC-15βETA:** utilizzato in radiofarmacia nei laboratori dedicati alla ricerca.
- **VeenstraVDC-404:** utilizzato in radioterapia metabolica per preparare la dose di radiofarmaco da somministrare al paziente e per eseguire i controlli di qualità dei radiofarmaci.



Figura 4.1: Modelli di calibratori di attività utilizzati: (A) MecMurphil s.r.l. MP-DC- (B) Capintec CRC-15PET- (C) Capintec CRC-15BETA, (D) Veenstra VDC-404

Per mezzo dei calibratori sono state misurate le attività dei radionuclidi maggiormente impiegati in ambito medico-nucleare, avendo la possibilità di reperirli con facilità direttamente dal laboratorio di radiofarmacia. Sono state utilizzate sorgenti contenenti ^{11}C , $^{99\text{m}}\text{Tc}$ e ^{18}F .

4.3 Metodo sperimentale

4.3.1 Metodo di misura ed acquisizione dati

La misurazione di attività in funzione del tempo è stata eseguita per mezzo dei calibratori di attività con due tipi di radionuclidi, e in particolare sono stati utilizzati: con il *MecMurphil s.r.l. MP-DC* e con il *Capintec CRC-15βETA* il ^{11}C e il ^{99m}Tc , mentre con il *Capintec CRC-15PET* e con il *Veenstra VDC-404* il ^{18}F e il ^{99m}Tc . Dopo aver impostato il calibratore con l'opportuno fattore di calibrazione relativo al radionuclide utilizzato, il campione radioattivo è stato posto all'interno dello strumento e il suo valore istantaneo di attività compariva sullo schermo dello strumento. L'acquisizione dei dati di attività in funzione del tempo per il radionuclide in esame è stata possibile, scegliendo un tempo di campionamento e specificando inoltre un modo operativo per l'acquisizione stessa. Il tempo di campionamento (tabella 4.2) è stato impostato a:

$$t_{camp} = \frac{1}{20} T_{1/2}$$

Questa scelta è stata fatta per rendere più oggettivo il confronto tra due campioni di radionuclidi differenti e quindi uniformare maggiormente i dati acquisiti.

	$T_{1/2}$ (min)	t_{camp} (min)
^{11}C	20.39	1
^{99m}Tc	360.60	15
^{18}F	109.77	5

Tabella 4.1: Tempo di dimezzamento e di campionamento per ogni radionuclide utilizzato

In seguito sono state selezionate due differenti vie operative per l'acquisizione dati in base al diverso calibratore utilizzato. Il calibratore *MecMurphil s.r.l. MP-DC* e il calibratore *Capintec CRC-15PET* sono forniti, direttamente dalla ditta costruttrice, di un software dedicato alla acquisizione automatica dei dati. Il software permette di impostare un tempo di campionamento e quindi, scelto questo parametro, acquisisce le misure ad ogni istante di tempo definito e le registra in un foglio elettronico.

Per il calibratore *VeenstraVDC-404* ed il calibratore *Capintec CRC-15βETA*, invece, la ditta costruttrice non fornisce un software dedicato all'acquisizione dati; per ovviare a tale mancanza è stato costruito un sistema computerizzato di acquisizioni di immagini dello schermo del calibratore di attività. Tramite una webcam, posta in direzione dello schermo del calibratore, e tramite un software dedicato ([11]) sono state scattate delle fotografie in modo automatico ad intervalli di tempo definiti dall'equazione precedente. I valori di attività ottenuti al relativo istante temporale di acquisizione, sono stati copiati manualmente in un foglio elettronico Excel.

4.3.2 Elaborazione dati

La serie di valori in funzione del tempo, ottenuti con i calibratori di attività, sono stati riportati in un grafico in scala semilogaritmica; con la consapevolezza che i calibratori hanno una precisione massima per le misure ad alta attività, secondo gli standard, è stato scelto un intervallo dove il grafico risultava lineare; in seguito attraverso una interpolazione lineare di questi dati è stato stimato il parametro A_0 che ha permesso di calcolare per ogni misurazione i valori attesi calcolati secondo l'equazione:

$$A(t) = A_0 \cdot e^{-\lambda t}$$

dove:

$\lambda = \ln(2) / T_{1/2}$ è la costante di decadimento propria di ogni radionuclide e sono stati utilizzati i valori presenti sul sito della Lund Nuclear Data Service (dati ENSDF [10]).

Sulla base delle misure eseguite con i calibratori e i valori teorici ottenuti tramite la legge del decadimento radioattivo è stata stimata la minima attività rivelabile valutando

le prestazioni dei calibratori attraverso due parametri differenti: l'incertezza relativa percentuale e il coefficiente di variazione, che rappresentano rispettivamente l'accuratezza e la precisione della misura.

Incetenza relativa percentuale

Il primo passo consiste nel confrontare le misure sperimentali con i valori attesi calcolati con la legge del decadimento radioattivo attraverso la valutazione dell'incertezza relativa percentuale; questo parametro rappresenta l'accuratezza della misura, ovvero valuta quanto le misure si discostano dal valore atteso [8] ed è così definito:

$$Err_{\%} = \frac{A_{mis} - A_{att}}{A_{att}} \cdot 100$$

dove:

- A_{mis} rappresenta il valore di attività in funzione del tempo misurato con il calibratore di attività
- A_{att} rappresenta il valore di attività in funzione del tempo calcolato con la legge del decadimento radioattivo

In questo lavoro, è stata calcolata l'incertezza relativa percentuale per tutte le coppie di misure; in seguito sono stati raccolti in gruppi da cinque ed eseguita una media. Infine i dati ottenuti sono stati riportati in un grafico con in ascissa i valori di attività e in ordinata i valori di incertezza relativa percentuale. Da tali dati è stato possibile definire un limite di accettabilità della misura in funzione della accuratezza richiesta dalle differenti applicazioni.

Coefficiente di variazione

Il secondo parametro valutato è il coefficiente di variazione percentuale (CV) che rappresenta la precisione della misura, ovvero stima l'ampiezza delle fluttuazioni statistiche intorno alla media [8].

Il coefficiente di variazione viene definito come:

$$\sigma^* = CV\% = \frac{\sigma}{\langle A_{0\ mis} \rangle} \cdot 100$$

Per poter calcolare questo parametro è stata calcolata l'attività all'istante di tempo iniziale per ogni misura, ottenuta moltiplicando ogni misurazione per il fattore esponenziale inverso tramite la seguente equazione:

$$A_0 = A(t)_{mis} \cdot e^{\lambda t}$$

I valori ottenuti sono stati raccolti a gruppi di cinque e sono state calcolate per ognuno la media e la deviazione standard; infine applicando la definizione del coefficiente di variazione è stato calcolato per ognuno tale parametro ed infine è stato costruito un grafico che lo rappresenta in funzione dell'attività. Come in precedenza, da tali dati è stato possibile definire un limite di accettabilità della misura in funzione della precisione richiesta.

Stima della minima attività rivelabile

Questo procedimento è stato attuato su tutti i calibratori citati in precedenza con due diversi tipi di radionuclidi; tramite la scelta di un valore soglia per l'incertezza relativa percentuale e per il coefficiente di variazione è stato stimato un intervallo di minima attività rivelabile per comuni misurazioni effettuate nei laboratori del Policlinico, come ad esempio per controlli di qualità dei radiofarmaci.

4.3.3 Confronto della risposta del calibratore per due radionuclidi

La lettura in attività sul calibratore, come descritto nel capitolo 2, risulta essere dipendente dal valore di corrente misurato, che viene trasformato in una lettura di attività tramite l'applicazione di un fattore di calibrazione specifico per ogni radionuclide. Allo stesso modo, la minima attività rivelabile dipende dal segnale misurato in termini di corrente; quindi deve essere possibile quantificare la MDA in termini di corrente, misurandola con un singolo radionuclide e trasferire questo risultato in termini di MDA per ogni radionuclide, applicando il fattore di calibrazione relativo.

Questo fatto implica che la minima attività rivelabile del calibratore può essere espressa in modo indipendente dal tipo di radionuclide utilizzato a meno di una costante, dovuta ai differenti fattori di calibrazione; quindi è possibile dimostrare come in realtà la minima attività rivelabile stimata per un tipo di radionuclide, corrisponda alla minima attività rivelabile di un altro radionuclide (scelto fra quelli per i quali è possibile eseguire più facilmente la misura) moltiplicata per una costante.

Per la determinazione di questo fattore moltiplicativo, sono state eseguite delle misure di attività con un campione a lungo tempo di dimezzamento, impostando sul calibratore i fattori di calibrazione relativi ai due diversi tipi di radionuclidi. Ottenute le misurazioni di attività con i due fattori di calibrazione ne è stato fatto il rapporto:

$$\frac{A_{1 f.c.}}{A_{2 f.c.}} = C$$

dove:

- $A_{1 f.c.}$ è l'attività rivelata con fattore di calibrazione del primo radionuclide
- $A_{2 f.c.}$ è l'attività rivelata con fattore di calibrazione del secondo radionuclide

Infine sono stati moltiplicati i valori di attività del secondo radionuclide per la costante C stimata, ovvero sono stati scalati rispetto ai valori del primo radionuclide; i dati ottenuti sono stati confrontati con i valori del primo radionuclide costruendo un grafico del coefficiente di variazione e un grafico dell'incertezza relativa. Il confronto grafico ha permesso di verificare l'indipendenza del minimo segnale di rivelazione del calibratore dal tipo di radionuclide utilizzato.

4.4 Estensione ad altri radionuclidi

Nel paragrafo precedente, sono stati stimati i valori di minima attività rivelabile di ogni calibratore di attività per ognuno dei radionuclidi utilizzati; inoltre è stato verificato che il minimo segnale rivelato dal calibratore è lo stesso per diversi tipi di radionuclidi. Sulla base di queste stime, è stata calcolata la minima attività rivelabile di altri radionuclidi per i calibratori utilizzati e tabulata in uno schema.

Inizialmente, sono state eseguite delle misure di attività con un campione a lungo tempo di dimezzamento, impostando sul calibratore i fattori di calibrazione relativi ad altri tipi di radionuclidi, scelti tra quelli maggiormente utilizzati in Medicina Nucleare e radiofarmacia.

In seguito, il fattore moltiplicativo C è stato ricavato come segue:

$$C = \frac{A_{1,2 f.c.}}{A_x f.c.}$$

dove:

- $A_{1,2 f.c.}$ è l'attività rivelata con il fattore di calibrazione di uno dei due radionuclidi utilizzati in precedenza
- $A_x f.c.$ è l'attività rivelata con il fattore di calibrazione di un altro radionuclide.

Infine, sono state moltiplicate le costanti per i valori di minima attività rivelabile stimati in precedenza ottenendo così i valori di minima attività rivelabile di altri radionuclidi per i calibratori utilizzati in questo studio.

Attraverso questo metodo è possibile valutare la MDA dei calibratori di attività in esame, per qualsiasi tipo di radionuclide che abbia un fattore di calibrazione noto.

Capitolo 5

Nel capitolo 5 verranno presentati i risultati delle prove sperimentali effettuate in questo lavoro; in particolare, per ogni calibratore di attività verranno esposti tre grafici ottenuti rispettivamente dal confronto tra i valori attesi e i valori sperimentali, dall'incertezza relativa percentuale e dal coefficiente di variazione. Infine per ogni calibratore sarà presentata una tabella contenente i valori di minima attività rivelabile in funzione del radionuclide utilizzato e del livello di confidenza percentuale.

5.1 Confronto valori attesi e sperimentali, incertezza % e CV %

In questo paragrafo sono riportati, per ogni calibratore, i tre grafici ottenuti nello studio che rappresentano rispettivamente il confronto tra i valori sperimentali e i valori attesi, l'incertezza relativa percentuale e il coefficiente di variazione percentuale. Sono riportati solo i grafici relativi al ^{99m}Tc , in quanto i dati relativi agli altri radionuclidi (^{18}F e ^{11}C) sono stati utilizzati per verificare l'indipendenza della minima attività rivelabile dal tipo di radionuclide utilizzato e non forniscono informazioni aggiuntive. I valori per tutti i radionuclidi sono comunque riportati nelle tabelle del paragrafo 5.3.

Alle misurazioni di attività è stata associata una incertezza casuale, dovuta all'errore nella misura dell'elettrometro, pari al 2%, come indicato nelle specifiche tecniche fornite dal costruttore.

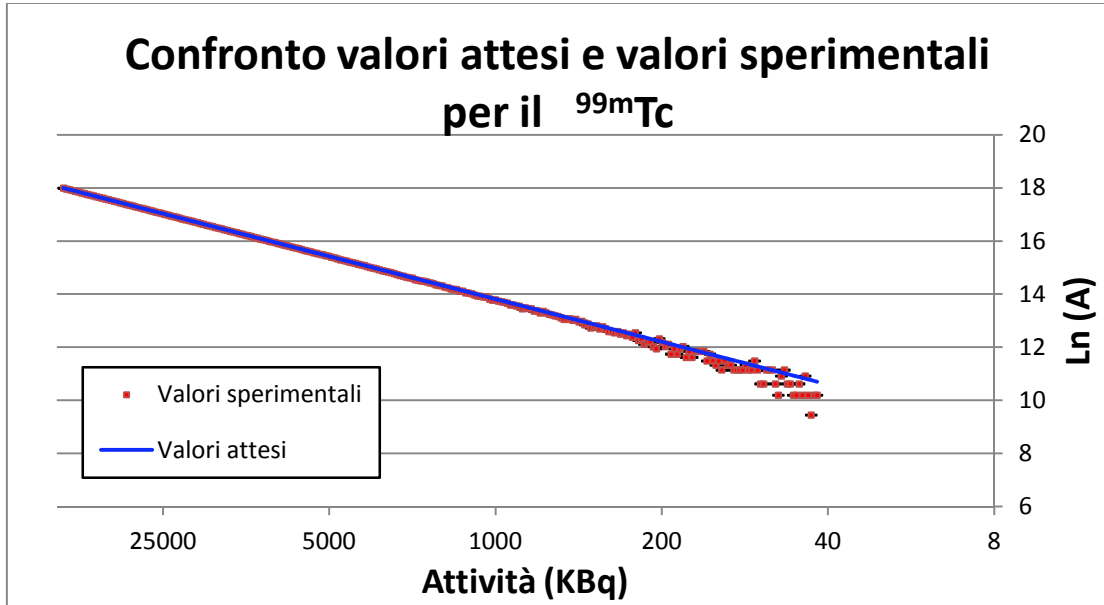


Figura 5.1: Confronto valori attesi e valori sperimentali ottenuti con il MecMurphil s.r.l. MP-DC per il ^{99m}Tc .

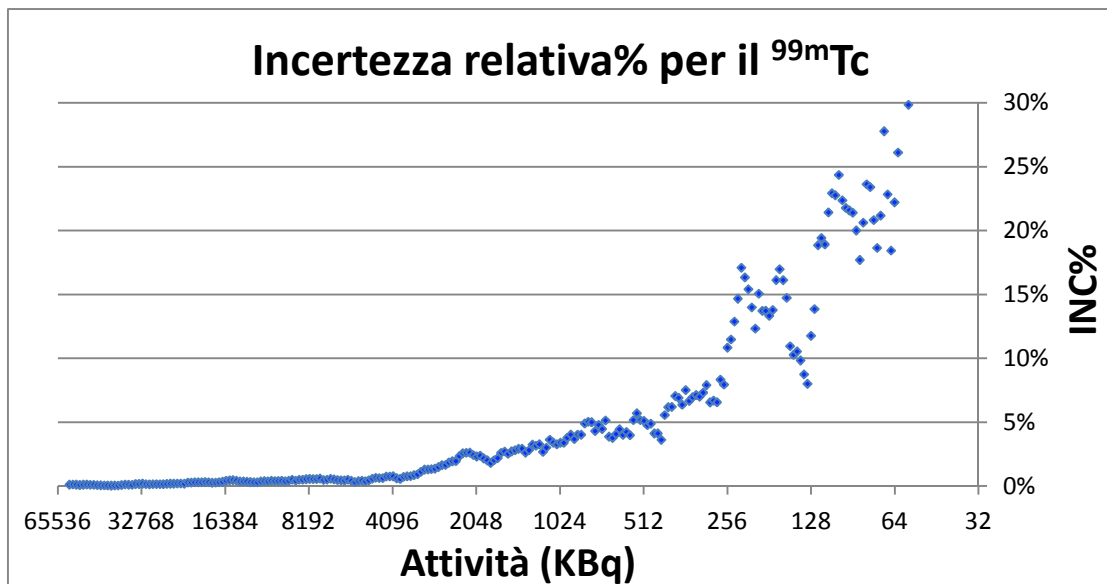


Figura 5.2: Valori dell'incertezza relativa percentuale in funzione dell'attività ottenuti con il MecMurphil s.r.l. MP-DC per il ^{99m}Tc .

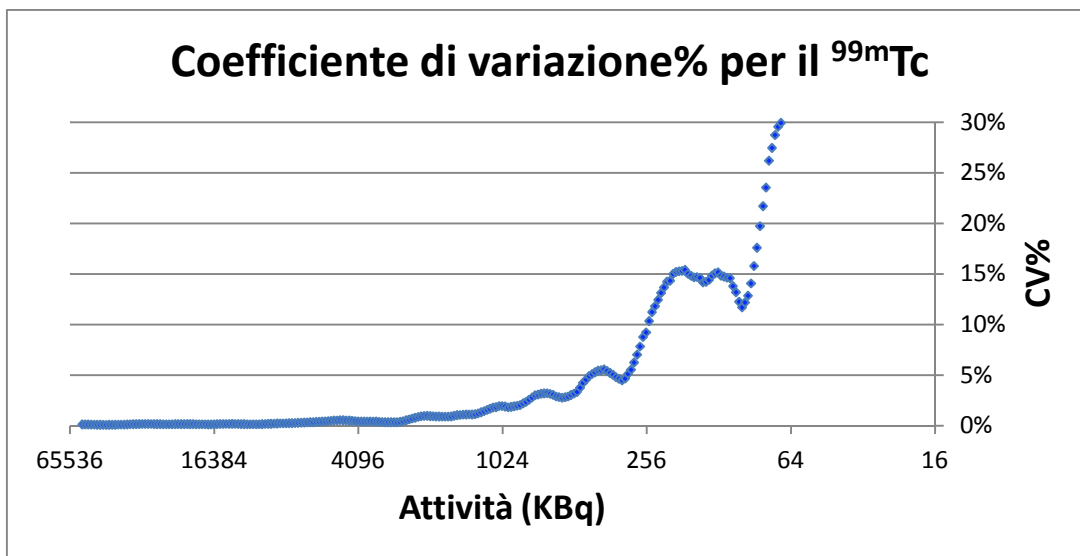


Figura 5.3: Valori del coefficiente di variazione percentuale in funzione dell'attività ottenuti con il MecMurphil s.r.l. MP-DC per il ^{99m}Tc .

Capintec CRC-15PET

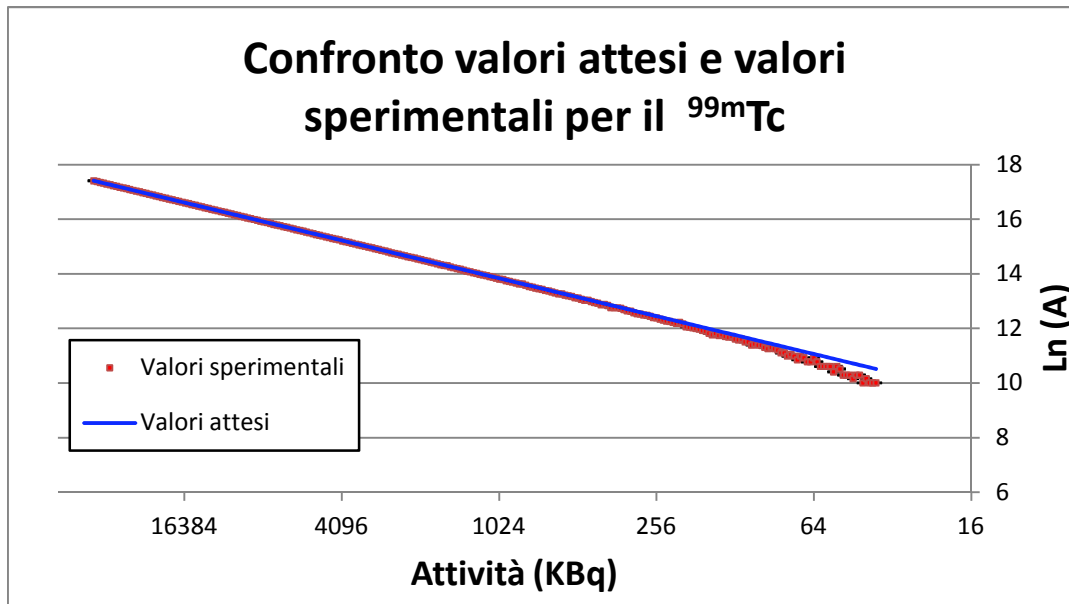


Figura 5.4: Confronto valori attesi e valori sperimentali ottenuti con il Capintec CRC-15PET per il ^{99m}Tc .

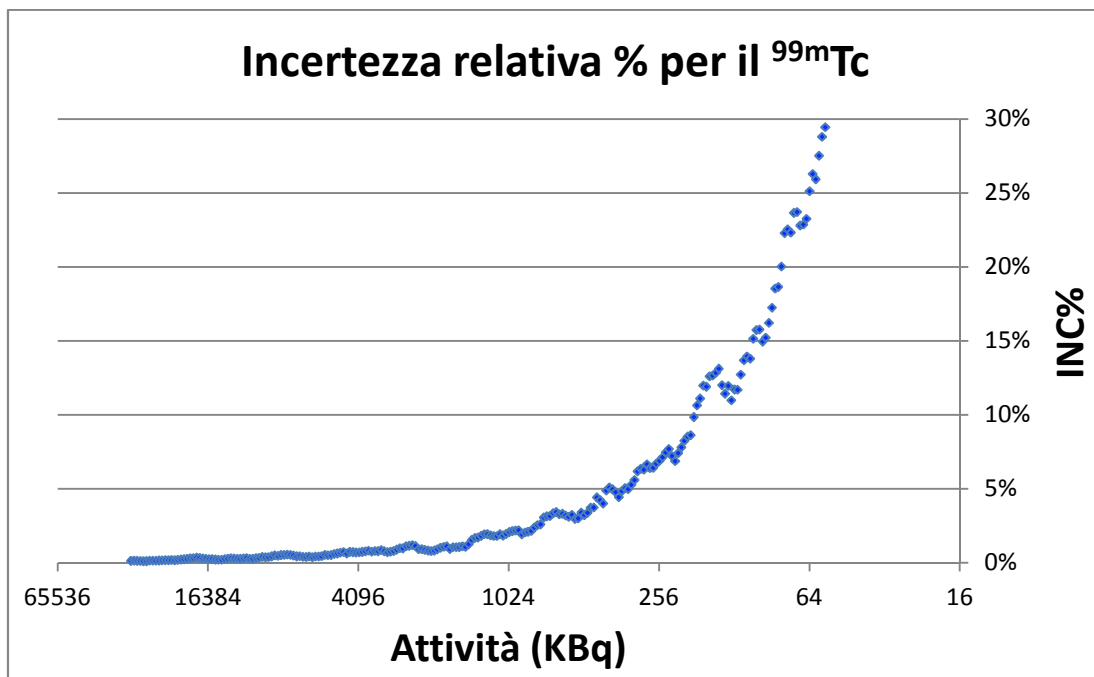


Figura 5.5: Valori dell'incertezza relativa percentuale in funzione dell'attività ottenuti con il Capintec CRC-15PET per il ^{99m}Tc .

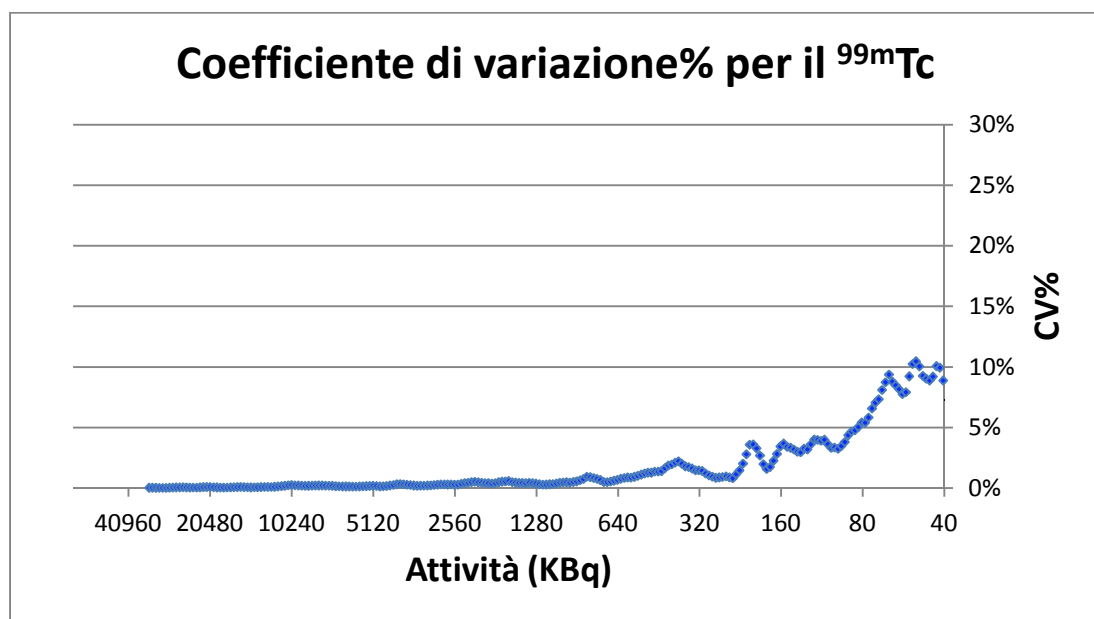


Figura 5.6: Valori del coefficiente di variazione percentuale in funzione dell'attività ottenuti con il Capintec CRC-15PET per il ^{99m}Tc .

Capintec CRC-15βETA

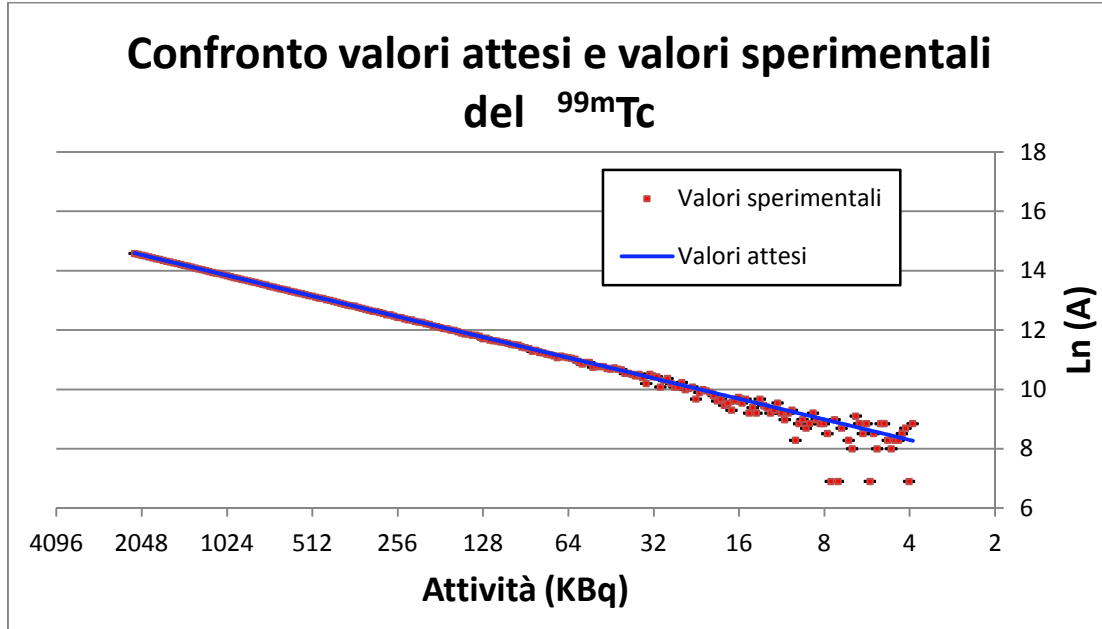


Figura 5.7: Confronto valori attesi e valori sperimentali ottenuti con il Capintec CRC-15βETA per il ^{99m}Tc .

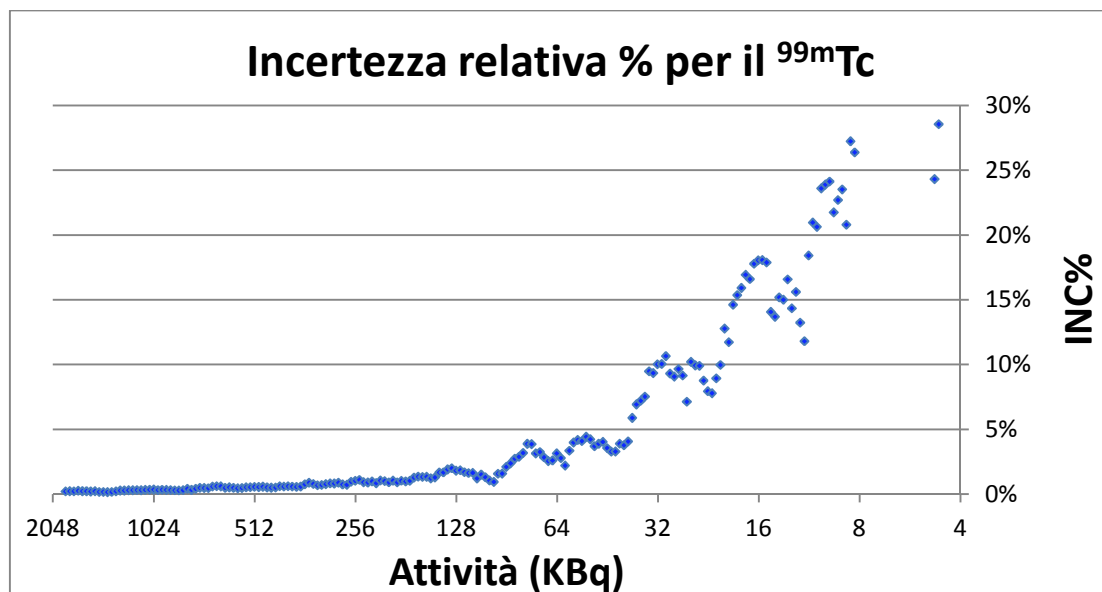


Figura 5.8: Valori dell'incertezza relativa percentuale in funzione dell'attività ottenuti con il Capintec CRC-15βETA per il ^{99m}Tc .

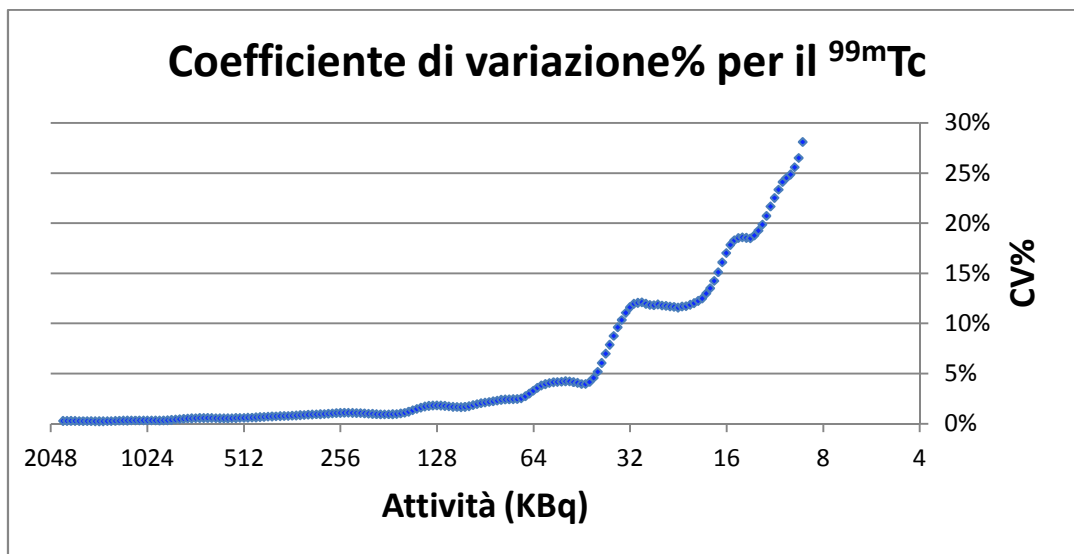


Figura 5.9: Valori del coefficiente di variazione percentuale in funzione dell'attività ottenuti con il Capintec CRC-15BETA per il ^{99m}Tc .

VeenstraVDC-404

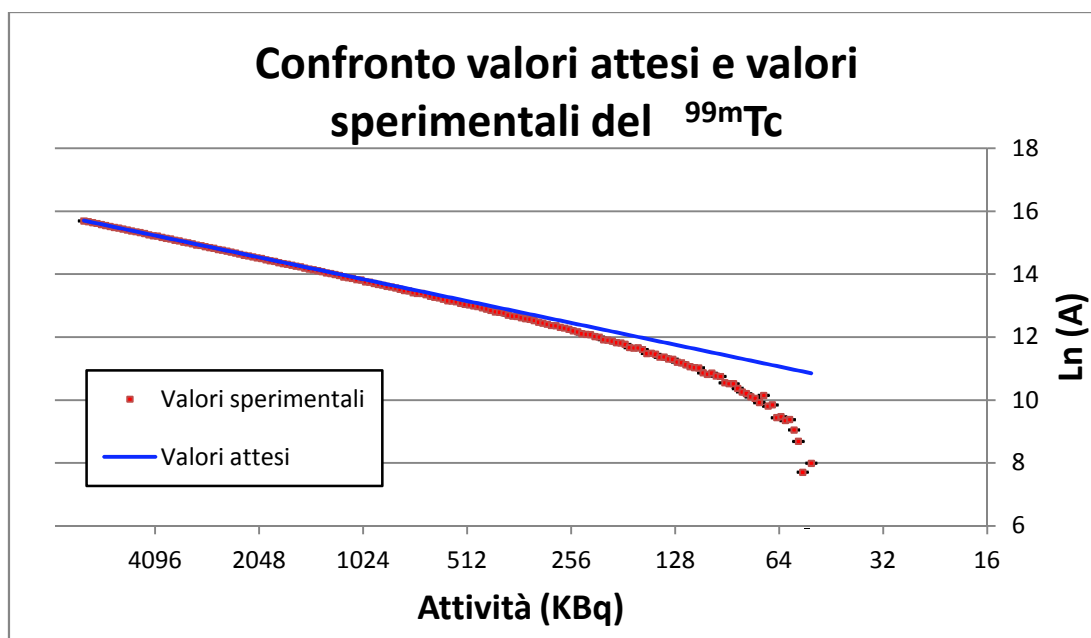


Figura 5.10: Confronto valori attesi e valori sperimentali ottenuti con il Veenstra VDC-404 per il ^{99m}Tc .

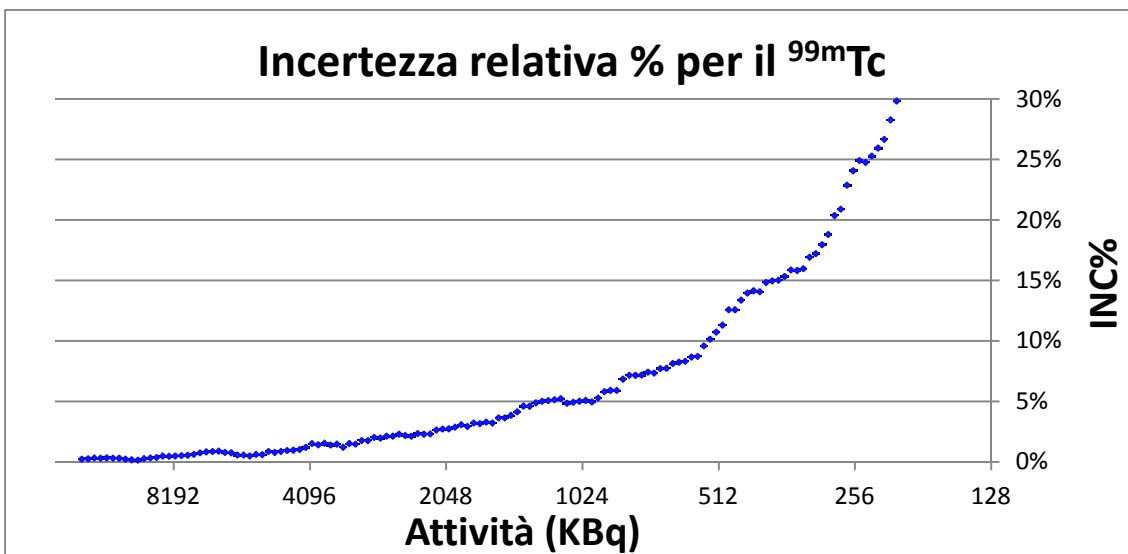


Figura 5.11: Valori dell'incertezza relativa percentuale in funzione dell'attività ottenuti con il Veenstra VDC-404 per il ^{99m}Tc .

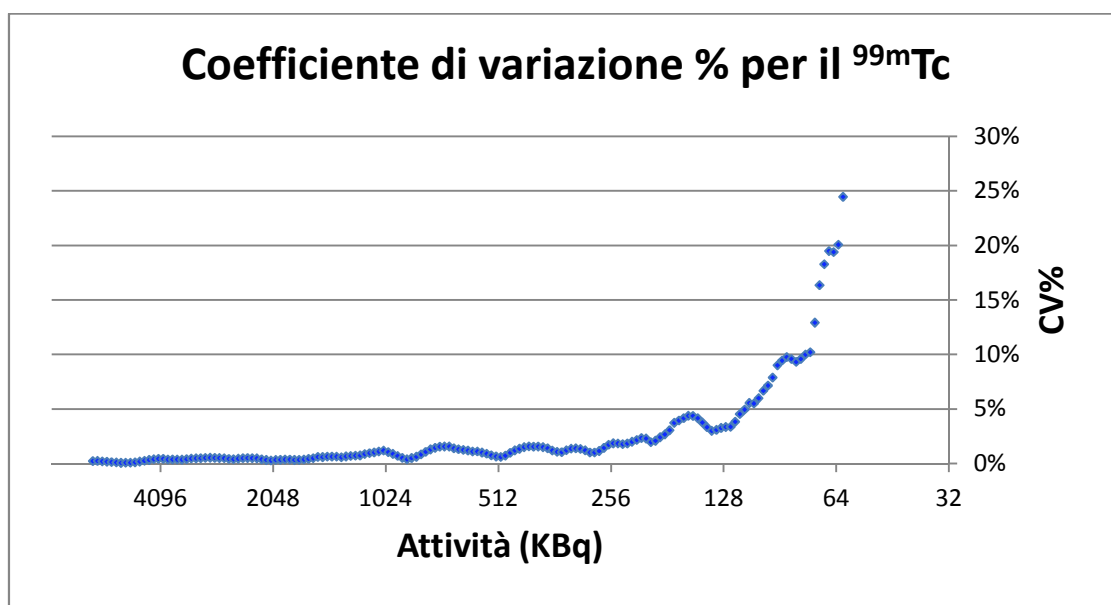


Figura 5.12: Valori del coefficiente di variazione percentuale in funzione dell'attività ottenuti con il Veenstra VDC-404 per il ^{99m}Tc .

I grafici riportati nelle figure 5.1 – 5.12 mostrano il comportamento di ogni calibratore e da essi, in particolare, è possibile osservare la precisione e l'accuratezza della misura in funzione dell'attività del campione presente nello strumento.

I valori ottenuti con il *MecMurphil s.r.l. MP-DC* risultano essere precisi e accurati fino a valori di attività dell'ordine di 2 – 3 MBq, mentre con il diminuire dei valori della attività si nota un graduale aumento di incertezza e imprecisione.

Il *Capintec CRC-15PET* è risultato un ottimo calibratore di attività, in quanto con valori di attività sempre più bassi si osservano valori del coefficiente di variazione limitati entro il 15% e quindi le fluttuazioni statistiche risultano essere piuttosto contenute.

Il *Capintec CRC-15βETA* risulta avere un comportamento simile al *MecMurphil s.r.l. MP-DC* con la differenza che l'aumento del CV% è più limitato rispetto agli altri strumenti per lo stesso valore di attività.

Le misure eseguite con il *Veenstra VDC-404*, rispetto agli altri strumenti, mostrano accuratezza e precisione inferiori. Infatti si osserva un aumento del CV% e della incertezza% a valori di attività più elevati rispetto alle misure eseguite con gli altri calibratori.

5.2 Confronto della risposta del calibratore per due radionuclidi

Come già accennato nel paragrafo precedente, i dati ottenuti con gli altri tipi di radionuclidi (^{18}F e ^{11}C) sono stati utilizzati per verificare l'indipendenza del segnale rivelato dall'elettrometro del calibratore dal tipo di radionuclide.

La verifica è stata eseguita per tutti i calibratori moltiplicando la lettura di attività del radionuclide per la costante C, ottenuta con il procedimento descritto nel paragrafo 4.2.3. I valori ottenuti sono stati confrontati con quelli relativi al $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ponendoli sia nel grafico dell'incertezza relativa percentuale sia in quello del coefficiente di variazione percentuale. A titolo esemplificativo e per rendere più agevole la lettura, sono stati riportati i grafici relativi al *Veenstra VDC-404*, che hanno un andamento più evidente a causa dei più elevati valori dell'incertezza% e del CV%. Tuttavia, il medesimo risultato è stato riscontrato anche in tutti gli altri rivelatori utilizzati.

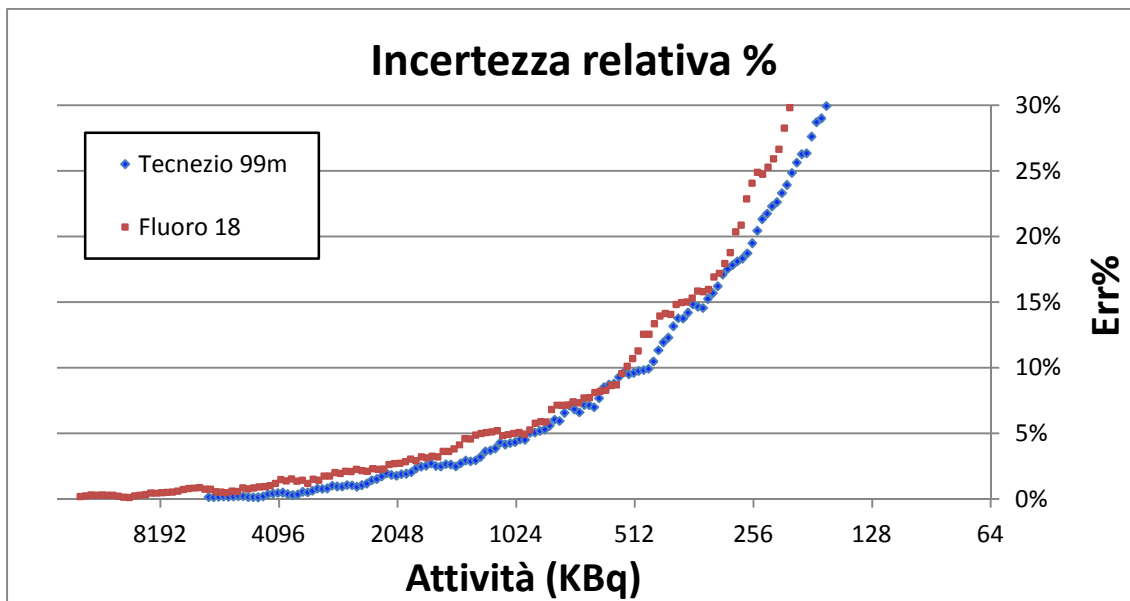


Figura 5.13: Grafico dell'incertezza relativa percentuale in funzione dell'attività del ^{99m}Tc e del ^{18}F , ottenuto con il calibratore Veenstra VDC-404

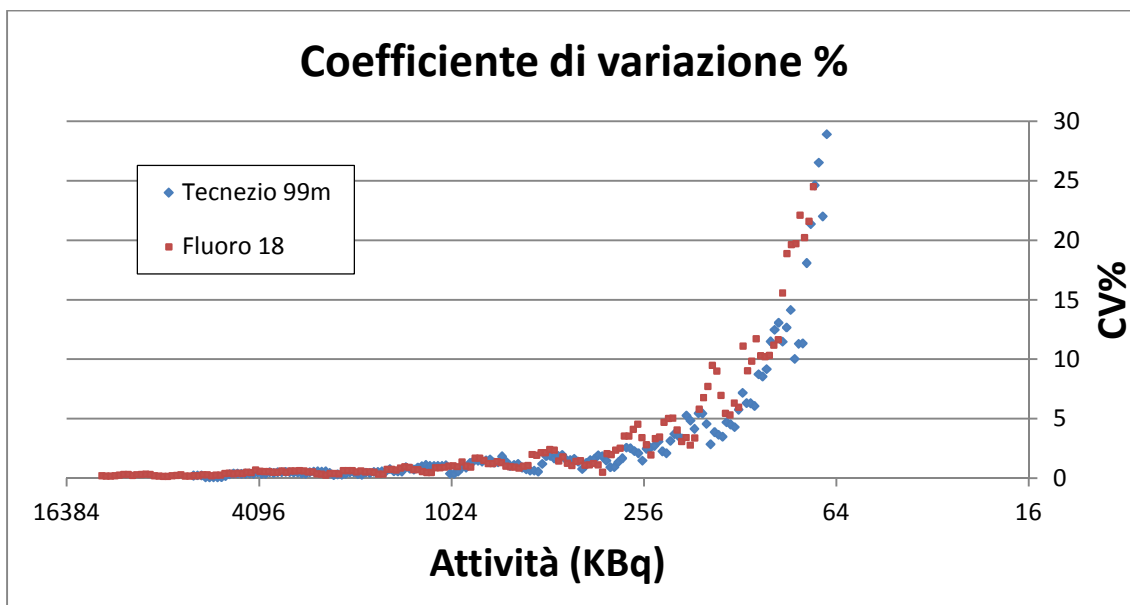


Figura 5.14: Grafico del coefficiente di variazione percentuale in funzione dell'attività del ^{99m}Tc e del ^{18}F , ottenuto con il calibratore Veenstra VDC-404

In questi grafici, si osserva come le misure di attività del ^{18}F moltiplicate per la costante C si sovrappongono ottimamente a quelle relative al ^{99m}Tc . Come ci si attendeva, in

base a quanto illustrato nel capitolo 4, il minimo segnale rivelato dal calibratore, una volta corretto per la costante C relativa, è indipendente dal tipo di radionuclide.

5.3 MDA ottenute

In relazione a quanto descritto nel paragrafo 4.3, in questo paragrafo sono riportati i valori di attività per diversi radionuclidi in funzione dei valori percentuali dell'incertezza relativa e del coefficiente di variazione.

Per ogni calibratore di attività, sono state costruite due tabelle che indicano i valori limite di attività di diversi radionuclidi in funzione del differente livello percentuale di incertezza e CV. I valori contenuti in queste tabelle possono essere utilizzati come valori di riferimento in funzione del tipo di applicazione e del livello di accuratezza richiesto.

MecMurphil MP-DC

	MP-DC INC%			
	2%	5%	10%	20%
^{99m} Tc	3300	650	250	105
¹⁸ F	1055	210	80	35
¹¹ C	1000	200	75	30
¹³¹ I	2245	440	170	70
⁶⁴ Cu	5650	1115	430	180
⁶⁸ Ga	1115	220	85	35
⁸⁹ Zr	1020	200	75	35

Tabella 5.15: Minimi valori di attività in KBq per diversi radionuclidi in funzione di differenti livelli di INC%.

	MP-DC CV%			
	2%	5%	10%	20%
^{99m} Tc	865	360	250	82
¹⁸ F	277	115	80	26
¹¹ C	263	109	76	25
¹³¹ I	588	245	170	56
⁶⁴ Cu	1481	616	428	140
⁶⁸ Ga	292	121	84	28
⁸⁹ Zr	268	111	77	25

Tabella 5.16: Minimi valori di attività in KBq per diversi radionuclidi in funzione di differenti livelli di CV%.

Capintec CRC-15PET

	CRC-15PET INC%			
	2%	5%	10%	20%
^{99m} Tc	990	340	180	80
¹⁸ F	265	90	50	20
¹¹ C	260	90	45	20
⁶⁴ Cu	975	335	175	80
⁶⁸ Ga	280	95	50	25

Tabella 5.17: Minimi valori di attività in KBq per diversi radionuclidi in funzione di differenti livelli di INC%.

	CRC-15PET CV%			
	2%	5%	10%	20%
^{99m} Tc	220	80	50	-
¹⁸ F	60	20	15	-
¹¹ C	60	20	15	-
⁶⁴ Cu	215	80	50	-
⁶⁸ Ga	60	25	15	-

Tabella 5.18: Minimi valori di attività in KBq per diversi radionuclidi in funzione di differenti livelli di CV%.

Capintec CRC-15βETA

	CRC-15βETA INC%			
	2%	5%	10%	20%
^{99m} Tc	100	40	25	10
¹⁸ F	30	15	10	5
¹¹ C	30	10	10	5
¹³¹ I	70	30	15	10
⁶⁴ Cu	165	65	40	15
⁶⁸ Ga	35	15	10	5

Tabella 5.19: Minimi valori di attività in KBq per diversi radionuclidi in funzione di differenti livelli di INC%.

	CRC-15βETA CV%			
	2%	5%	10%	20%
^{99m} Tc	95	40	33	12
¹⁸ F	30	15	10	5
¹¹ C	30	10	10	5
¹³¹ I	65	30	25	10
⁶⁴ Cu	155	65	55	20
⁶⁸ Ga	30	15	10	5

Tabella 5.20: Minimi valori di attività in KBq per diversi radionuclidi in funzione di differenti livelli di CV%.

Veenstra VDC-404

	VDC-404 INC%			
	2%	5%	10%	20%
^{99m} Tc	2230	920	520	250
¹⁸ F	710	295	165	80
¹¹ C	735	305	170	80
¹³¹ I	1620	670	380	180
⁶⁴ Cu	3825	1580	890	430
⁶⁸ Ga	750	310	175	85

Tabella 5.21: Minimi valori di attività in KBq per diversi radionuclidi in funzione di differenti livelli di INC%.

	VDC-404 CV%			
	2%	5%	10%	20%
^{99m} Tc	220	110	75	60
¹⁸ F	70	35	25	20
¹¹ C	70	35	25	20
¹³¹ I	160	80	55	45
⁶⁴ Cu	380	190	130	105
⁶⁸ Ga	75	35	25	20

Tabella 5.22: Minimi valori di attività in KBq per diversi radionuclidi in funzione di differente livelli di CV%.

I valori riportati nelle tabelle forniscono i valori di minima attività dei diversi calibratori maggiormente utilizzati presso il Policlinico e possono essere usati come riferimento nelle pratiche quotidiane presso il reparto di Medicina Nucleare e i laboratori di radiofarmacia. Ad esempio, le misurazioni relative ai controlli di qualità di purezza radiochimica dei radiofarmaci marcati con ^{99m}Tc, sono svolte ad attività tipicamente al limite della sensibilità dei calibratori. A causa dell'aumentata varianza, esse sono di difficile realizzazione da parte dell'operatore ed in alcuni casi non oggettive. Una migliore stima può essere fornita dai dati raccolti in questo studio: se ad esempio può essere considerato accettabile un limite di accuratezza del 10% circa, scegliendo il valore di attività più elevato tra incertezza e coefficiente di variazione, si ottiene, per ogni calibratore, un intervallo di misure di attività che rappresenta la minima attività rivelabile per quel tipo di calibratore.

Nella tabella 5.23 sono riportati i valori di minima attività rivelabile del ^{99m}Tc per i diversi calibratori di attività, ottenuti con un'interpolazione dei dati sperimentali e scegliendo un livello di confidenza pari al 90%:

	MDA del ^{99m}Tc
MP-DC	250 KBq
CRC-15 PET	150 KBq
CRC-15βETA	25 KBq
VDC-404	520 KBq

Tabella 5.23: Valori di minima attività rivelabile del ^{99m}Tc per diversi calibratori di attività con livello di confidenza pari al 90%.

Conclusioni

I calibratori di attività dei radionuclidi, sono strumenti fondamentali per la pratica diagnostica e terapeutica in Medicina Nucleare. Il loro ruolo principale è di quantificare accuratamente l'attività dei radiofarmaci somministrata ai pazienti.

In questo lavoro, ho eseguito una estesa campagna di misure sperimentali sui principali modelli di calibratori commercialmente distribuiti, al fine di determinarne la Minima Attività Rivelabile (MDA).

Mentre sono disponibili protocolli e raccomandazioni di Enti internazionali di regolamentazione e standardizzazione sulla misura della accuratezza e delle prestazioni dei calibratori, non si ha nessuna indicazione di modalità standardizzata per determinare la MDA (al meglio delle conoscenze che ho potuto acquisire per mezzo delle ricerche bibliografiche).

In una moderna interpretazione delle tecniche di Fisica applicata alla Medicina Nucleare, sia in radioprotezione che in radiofarmacia, tale parametro è di notevole importanza al fine di verificare l'utilità ed i limiti di impiego dei calibratori in una serie di applicazioni, come i controlli di purezza radionuclidica e radiochimica di alcuni importanti radiofarmaci, nel rispetto delle indicazioni della normativa in materia (monografie della Farmacopea Europea).

Le modalità di misura della MDA che ho sviluppato sono basate su di un adattamento al caso specifico delle tecniche di riferimento universalmente adottate per altri tipi di strumenti, come i sistemi di spettrometria gamma; esse, non solo rispondono all'obiettivo immediato, ma mi hanno permesso di dimostrare che è possibile una determinazione generalizzata della MDA di questa classe di apparecchiature, basandosi su un solo radionuclide e trasferendo il risultato anche ad altri, sulla base di una semplice trasformazione applicata ai fattori di taratura per i differenti radionuclidi.

Questo è un contributo del tutto originale, non atteso e preventivato all'inizio del lavoro, che costituisce una delle principali conseguenze positive e rappresenta una possibilità di sviluppo futuro della ricerca applicata in questo campo.

I risultati presentati sono stati ottenuti con una metodologia indipendente dal tipo di apparecchiatura e sono solidamente basati su misure che possono essere replicate in ogni laboratorio.

Bibliografia

- [1] Marengo Mario, *La fisica in medicina nucleare*, Pàtron editore, Bologna, 2001.
- [2] NCRP-Report No. 58, *A Handbook of Radioactivity Measurements Procedures*, 2nd edition, Maryland USA, 1985.
- [3] Sciuti S., *Rivelatori delle radiazioni nucleari*, Veschi editore, Roma, 1958.
- [4] Kenneth S. Krane, *Introductory Nuclear Physics*, John Wiley & Sons, 1987.
- [5] James E. Turner, *Atoms, Radiation, and Radiation Protections*, 3rd edition, Wiley-VHC Verlag GmbH & Co., Weinheim, 2007.
- [6] Lloyd A. Currie, *Limits for Qualitative Detection and Quantitative Determination*, Analytical Chemistry-National Bureau of Standards, Washington, Vol. 40 No. 3: 586-593, 1968.
- [7] Zimmerman B.E., Cessna J.T., *Experimental determinations of commercial 'dose calibrator' settings for nuclides used in nuclear medicine*, Pergamon, Applied Radiation and Isotopes, Gaitersburg USA, 52(2000):615-619, 1999.
- [8] International Atomic Energy Agency (IAEA), *Quality Assurance for Radioactivity Measurement in Nuclear Medicine*, Technical Reports Series No. 454, Vienna, 2006.

- [9] The Institute of Electrical and Electronics Engineers, Inc, *Calibration and Usage of "Dose Calibrator" Ionization Chambers for the Assay of Radionuclides*, American National Standards Institute, ANSI N42.13, 1986.
- [10] S.Y.F. Chu, L.P. Ekström, R.B. Firestone, WWW Table of Radioactive Isotopes, database version 1999, Sito web: <http://nucleardata.nuclear.lu.se/toi/>
- [11] Software per le acquisizioni immagini iSpy Connect, Sito web: <http://www.ispyconnect.com/>
- [12] Zimmerman B.E., Cessna J.T., *Development of a Traceable Calibration Methodology for Solid $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ Sources Used as a Calibration for ^{18}F in Radionuclide Activity Calibrators*, The Journal of Nuclear Medicine, Vol. 51 No.3, 2010