

Medicina Nucleare e Brachiterapia

R.K.Hobbie – cap. 16, W.R. Hendee – cap. 5

- Radionuclidi per la medicina
- Calcolo della dose
- Diagnostica con traccianti

Radiofarmaci e traccianti – Caratteristiche fisiche

Vita media : abbastanza breve per limitare la dose al paziente, lunga abbastanza da permettere preparazione ed effettuazione della procedura (diagnostica).

Tipo di radiazione :

Diagnostica: minimo contributo di radiazione non penetrante; sorgente ideale sono nuclei isomerici → γ penetranti di breve vita media con piccolo coefficiente di IC (conversione interna) che produce β di bassa energia. Emettitori β^+ producono fotoni di 0.5 Mev.

Terapia: radiazione non penetrante.

I nuclei prodotti nei decadimenti β hanno proprietà diverse da quelle del genitore e possono essere assorbiti da organi diversi dal target; se sono radioattivi danno dose indebita e possono falsare i risultati.

Facilita' di **preparazione**, alta attività specifica, buona purezza (assenza dell'isotopo stabile)

Radiofarmaci e traccianti – Caratteristiche biologiche

Localizzazione selettiva del radiofarmaco nell'organo target. In diagnostica si vogliono rivelare zone **calde** (“hot spots”) dove si ha eccesso di assorbimento, o zone **fredde** (“cold spot”). Meccanismi di accumulazione:

Trasporto attivo: contro un gradiente di concentrazione. Esempi: concentr. selettiva nella tiroide e nelle ghiandole salivari e gastriche dello iodio che viene rapidamente escreto dalla ultime due e trattenuto dalla tiroide.

Fagocitosi: particelle di 1-1000 nm vengono inglobate dalle cellule specializzate del sistema reticoloendoteliale, ad esempio nel fegato (1 nm), midollo spinale e milza.

Sequestrazione: particelle piu' grandi, come ematociti denaturati, vengono filtrate dal fegato e dalla milza e poi fagocitate.

Blocco capillare: particelle di 20-40 μm vengono iniettate in vena e vengono fermate dai capillari dei polmoni (7-10 μm).

Radiofarmaci e traccianti – Caratteristiche biologiche

Diffusione: il farmaco penetra attraverso una membrana in una zona di concentrazione minore, come nel caso della barriera cerebrale relativamente impermeabile anche a piccoli ioni. Il farmaco si concentra in zone del cervello in cui una lesione ha compromesso la membrana.

Localizzazione compartimentale: farmaci opportuni iniettati nel sistema vascolare permangono nel sangue abbastanza a lungo mischiandosi al sangue e permettendo la misura del volume sanguigno.

Il sistema ^{99}Mo – $^{99\text{m}}\text{Tc}$

1871 Mendeleev predice un elemento mancante tra Mn e Re di $Z = 43$

1937 Perrier e Segre' produzione di Tecnezio con deuterio su Mn al ciclotrone di Berkeley

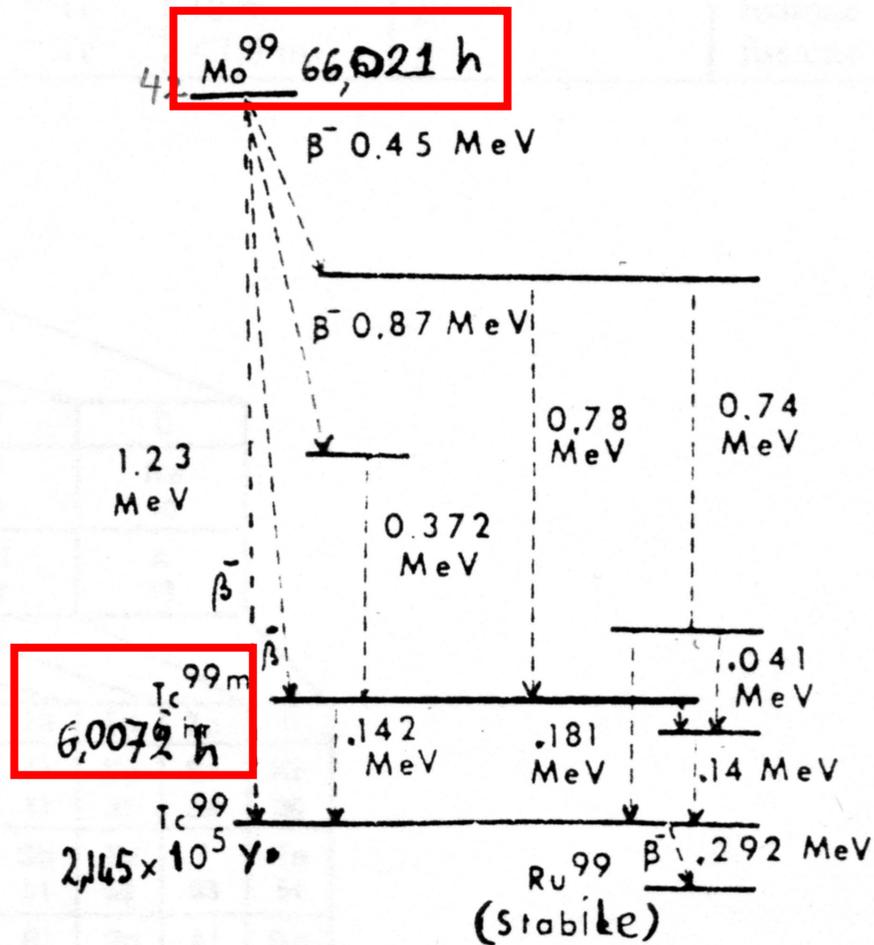
Seaborg e Segre' scoprono il $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (1947) nel decadimento del ^{99}Mo
in seguito vengono isolati 16 isotopi con $A=32-107$

1960 viene proposto l'uso del $^{99\text{m}}\text{Tc}$ per scopi medici

1962 primo caso di impiego sull'uomo

Attualmente e' il radionuclide piu' usato in medicina (90%).

Il sistema ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$

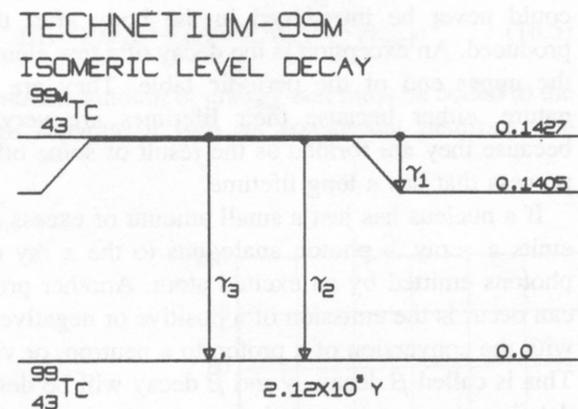


^{99m}Tc – Proprieta' fisiche

Input data: \rightarrow probabilita' di transizione

Output data: \rightarrow probabilita' di radiazione

$AK = \alpha_k \rightarrow$ coefficiente di conversione interna



****INPUT DATA****

43 TECHNETIUM 99M HALF LIFE = 6.03 HOURS
 DECAY MODE- ISOMERIC LEVEL

TRANSITION	MEAN NUMBER/DISINTEGRATION	TRANSITION ENERGY (MEV)	OTHER NUCLEAR DATA
GAMMA 1	0.9860	0.0021	E3
GAMMA 2	0.9860	0.1405	M1, AK= 0.104 K/L= 7.70
GAMMA 3	0.0140	0.1426	M4, AK=23.0 AL(IT) = 9.21

REF.- LEDERER, C.M. ET AL, TABLE OF ISOTOPES, 6TH ED.
 LEGRAND, J. ET AL, INT. J. APPL. RAD. AND ISOTOPES 21, 139 (1970).

****OUTPUT DATA****

43 TECHNETIUM 99M HALF LIFE = 6.03 HOURS
 DECAY MODE- ISOMERIC LEVEL

RADIATION	MEAN NUMBER/DISINTEGRATION	MEAN ENERGY/PARTICLE	EQUI-LIBRIUM DOSE CONSTANT
	n_i	\bar{E}_i (MeV)	Δ_i (g-rad/ $\mu\text{Ci-h}$)
GAMMA 1	0.0000	0.0021	0.0000
M INT CON ELECT	0.9860	0.0016	0.0035
GAMMA 2	0.8787	0.1405	0.2630
K INT CON ELECT	0.0913	0.1194	0.0232
L INT CON ELECT	0.0118	0.1377	0.0034
M INT CON ELECT	0.0039	0.1400	0.0011
GAMMA 3	0.0003	0.1426	0.0001
K INT CON ELECT	0.0088	0.1215	0.0022
L INT CON ELECT	0.0035	0.1398	0.0010
M INT CON ELECT	0.0011	0.1422	0.0003
K ALPHA-1 X-RAY	0.0441	0.0183	0.0017
K ALPHA-2 X-RAY	0.0221	0.0182	0.0008
K BETA-1 X-RAY	0.0105	0.0206	0.0004
KLL AUGER ELECT	0.0152	0.0154	0.0005
KLX AUGER ELECT	0.0055	0.0178	0.0002
LMM AUGER ELECT	0.1093	0.0019	0.0004
MXY AUGER ELECT	1.2359	0.0004	0.0011

FIGURE 16.4. Energy levels and decay data for the isotope ^{99m}Tc . The various features are discussed in the text. Reprinted from Dillman and Von der Lage (1974, p. 62), with permission of the publisher.

^{99m}Tc – Proprieta' chimiche - biologiche

Tabella 3

I^a classe di specie marcate con ^{99m}Tc

1. **Particelle e colloidi**
Macroaggregati di albumina, microsfele di albumina, minimicrosfele di albumina, (aggregati di idrossido ferrico), solfuro colloidale, antimonio colloidale, fitato, fosfato tricalcico, stagno fluoruro.
2. **Proteine**
Albumina, streptochinasi, uroclinasi, fibrinogeno.
3. **Cellule**
Eritrociti, leucociti, piastrine, linfociti.
4. **Piccole molecole**
Agenti ossei: es., polifosfati, pirofosfati, difosfonati, iminodifosfonati.

II^a classe di specie marcate con ^{99m}Tc

1. **Agenti per la funzionalità renale**
DTPA, EDTA, MIDA, citrato.
2. **Agenti per lo studio della struttura renale**
Gluconato, ferro-ascorbato, inulina, mannitolo, DMSA.
3. **Infarct avid agents (Rivelatore di zone infartuate)**
Pirofosfato, tetraciclina, HEDP.
4. **Agenti epatobiliari**
Acido diidrotioctico, HIDA, acido isomercaptobutirrico, pirodossilidene glutamato.

Tabella 1.

Numero di massa	99
Tipo di decadimento	I.T.
Fotoni gamma principali	140 keV (98,6%)
Tempo di dimezzamento:	
fisico	6,0072 h
biologico	1 giorno (corpo intero)
effettivo	0,2 giorni (corpo intero)
Resa fotonica esterna (%)	90

Equilibri radioattivi

Per la catena di decadimento $A \xrightarrow{\lambda_1} B \xrightarrow{\lambda_2} C$

Con λ_1, λ_2 costanti di decadimento (no. disintegrazioni per unita' di tempo)
 N_1 e N_2 numeri di atomi di A e B presenti ad un tempo t, si avra':

$$N_2 = \frac{\lambda_1}{\lambda_2 - \lambda_1} N_1^0 (e^{-\lambda_1 t} - e^{-\lambda_2 t}) + N_2^0 e^{-\lambda_2 t}$$

crescita di B da A e decadimento
di B che si forma

contributo al tempo t dagli atomi
di B presenti al tempo 0

Ndd: per una trattazione piu' completa degli equilibri radioattivi vedi anche fotocopie degli appunti della docente

Equilibri radioattivi

Attività' (disintegrazioni nell'unita' di tempo): $A = N\lambda$

Per la coppia padre- figlio (se $N_2^0 = 0$)

$$\frac{N_1}{N_2} = \frac{\lambda_2 - \lambda_1}{\lambda_1} \times \frac{1}{1 - e^{(\lambda_2 - \lambda_1)t}}$$

$$\lambda = \frac{0.693}{T_{1/2}}$$

Equilibrio transitorio

$\lambda_1 < \lambda_2$, $T_{1/2}$ padre $>$ $T_{1/2}$ figlio, dopo un certo tempo il rapporto tra le attività di padre e figlio diventa costante

$$\frac{A_1}{A_2} = \frac{N_1 \lambda_1}{N_2 \lambda_2} = 1 - \frac{\lambda_1}{\lambda_2}$$

All'equilibrio $A_2 > A_1$ ed A_2, A_1 diminuiranno con il tempo di dimezzamento del padre.

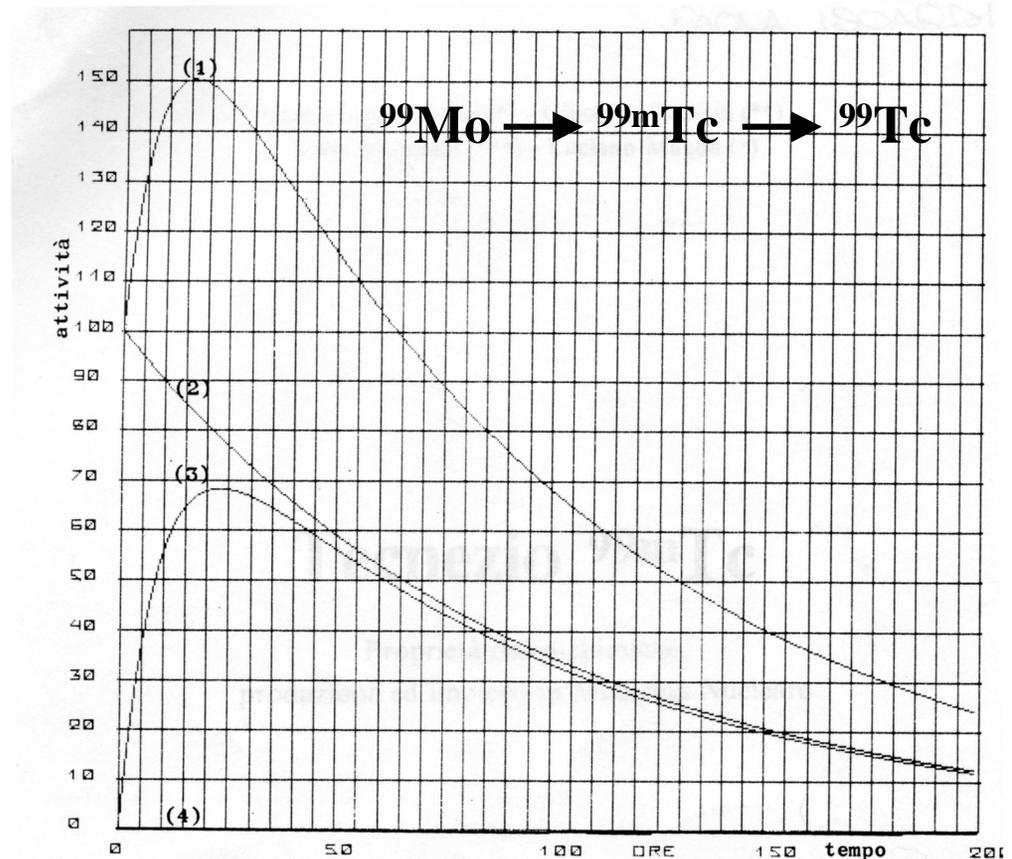


Fig. 10 - (1) Curva di attività totale, (2) curva di attività di ^{99}Mo , (3) curva di attività di $^{99\text{m}}\text{Tc}$ per $A_1^0 = 100$, $A_2^0 = A_3^0 = 0$. La curva di attività di ^{99}Tc (4), nell'intervallo di tempo considerato, coincide con l'asse delle ascisse.

Equilibrio secolare

$\lambda_1 \ll \lambda_2$, $T_{1/2}$ padre / $T_{1/2}$ figlio $\geq 10^4$, A_1 non varia anche dopo molti $T_{1/2}$ $\rightarrow A_1/A_2 = 1$

Produzione di un radionuclide da una sorgente costante o acceleratore, per t grande rispetto a $T_{1/2}$ del radionuclide prodotto:

$$A_2 = A_s (1 - e^{-\lambda_2 t})$$

con $A_s =$ attività di saturazione
 $= \lambda_1 N_1^0$

Non vale la pena di prolungare il tempo di produzione oltre alcuni $T_{1/2}$ del radionuclide.

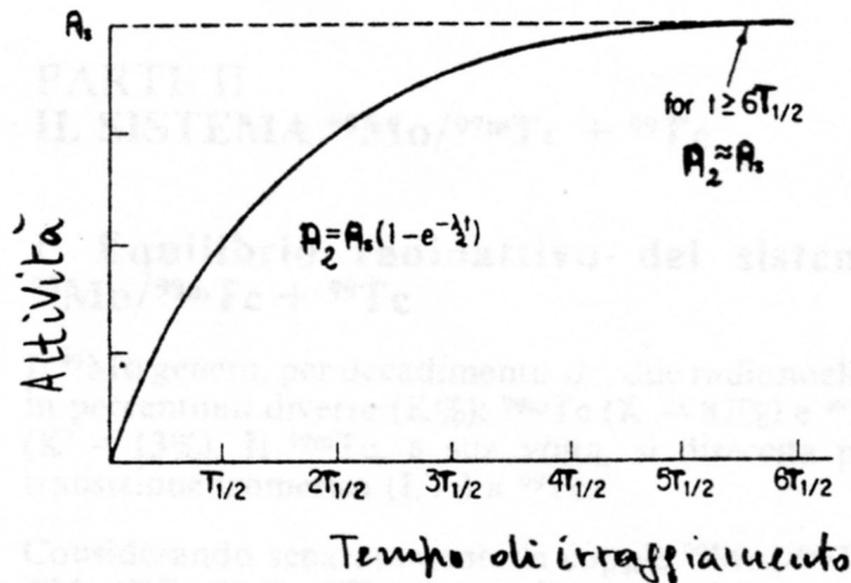


Fig. 7 - Crescita dell'attività di un radionuclide prodotto per irraggiamento costante.

Non equilibrio

Se $\lambda_1 > \lambda_2$, $T_{1/2} \text{ padre} > T_{1/2}$
Non si raggiunge l'equilibrio

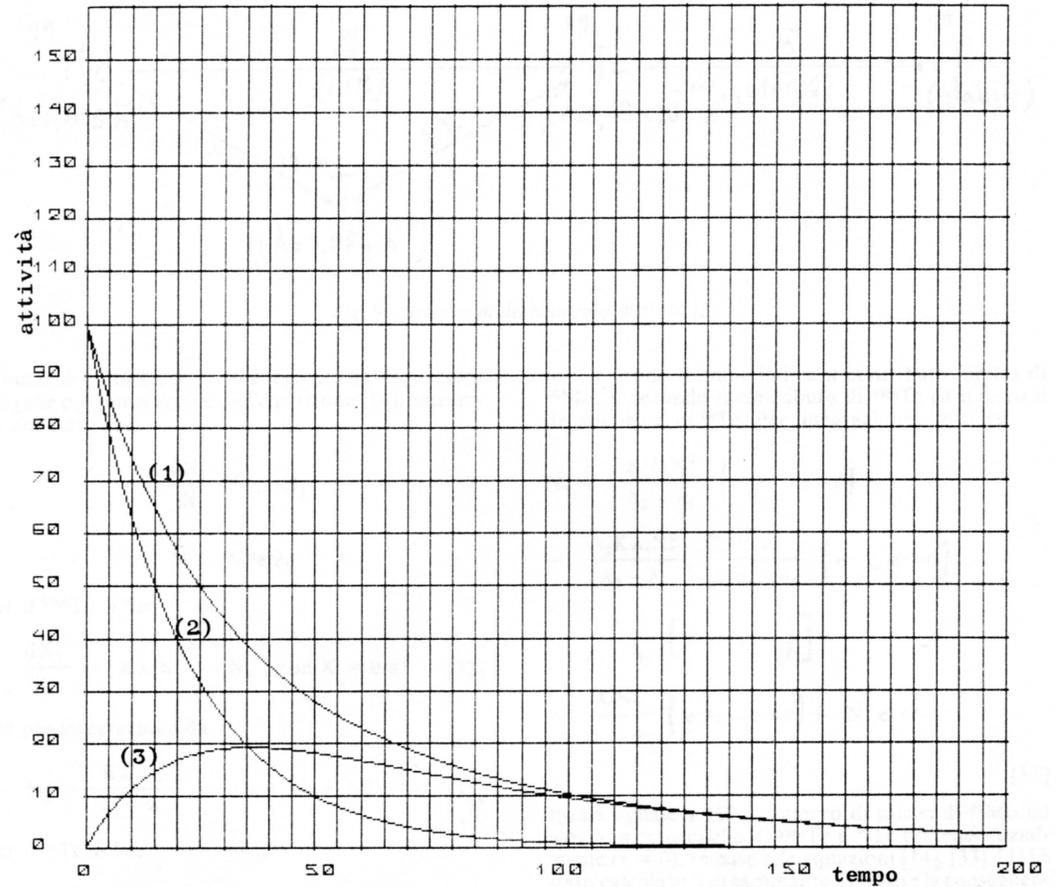


Fig. 8 - (1) Curva di attività totale, (2) curva di attività del radionuclide-padre, (3) curva di attività del radionuclide-figlio per $N_1^0 = 100$ e $N_2^0 = 0$.
Il grafico si riferisce a una coppia di radionuclidi per la quale il rapporto $\lambda_1/\lambda_2 = 3$.

Produzione di radionuclidi

I radionuclidi usati in medicina sono prodotti artificialmente con vari metodi:

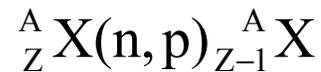
Table 3.2. Radionuclides used in nuclear medicine and emission single-photon computed tomography imaging.

Radionuclide	Half-life	Energy of Primary Photons (keV)	Abundance of Primary Photons
Technetium-99m	6 h	140	89%
Thallium-201	73 h	72 – 84	99%
Gallium-67	3.3 d	~88, 185, 300	68%, 21%, 16.6%
Indium-111	2.8 d	172, 245	91%, 100%
Iodine-131	8.04 d	365	81%
Iodine-123	13.2 h	159	84%
Xenon-127	36.4 d	172, 203, 375	25.5%, 68.3%, 17.2%
Xenon-133	5.25 d	81, 161	43%, 0.06%

Produzione di radionuclidi

Attivazione neutronica in reattori nucleari:

${}^A_Z X(n, \gamma) {}^{A+1}_Z X$ viene prodotto un isotopo, il radionuclide non e' carrier free
bassa attivita' specifica

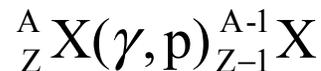
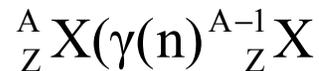


Attivazione con particelle cariche (ciclotrone): protoni, deuterio, trizio, α

${}^A_Z X(p, n) {}^A_{Z+1} X$ i radionuclidi prodotti sono ricchi di protoni e decadono β^+
(PET): ${}^{11}\text{C}$ (20 min), ${}^{13}\text{N}$ (10 min) e ${}^{15}\text{O}$ (min); basse sezioni

${}^A_Z X(d, n) {}^{A+1}_{Z+1} X$ d'urto, alti costi

Attivazione fotonucleare: con fotoni di energia ≥ 10 MeV



Rateo di attivazione

Per un bersaglio colpito da un fascio di particelle di alta energia:

$$\left(\frac{dN}{dt}\right)_{\text{att}} = \sigma\phi N x \quad [\text{attivazioni/s}]$$

ϕ rateo di fluenza (part/cm² s)

σ sezione d'urto di attivazione

N num. di nuclei bersaglio/cm³

x spessore del bersaglio

$$\frac{1}{m} \left(\frac{dN}{dt}\right)_{\text{att}} = \frac{dN/dt}{N x A / N_0} = \frac{6.023 \times 10^{23} \sigma \phi}{A} \quad [\text{attivazioni/s unita' di massa}]$$

A e' la massa del bersaglio

Rateo di attivazione

Analogamente all'equilibrio secolare, se N_2 e' il numero di radionuclidi prodotti dal decadimento di N_1 radionuclidi genitore:

$$N_2 = \frac{\lambda_1 N(t)}{\lambda_2} (1 - e^{-\lambda_2 t})$$

Poiche' $dN/dt = \sigma\phi N_X = \text{costante} = \lambda_1 N(t)$, abbiamo:

$$N_2 \lambda_2 = \lambda_1 N_X (1 - e^{-\lambda_2 t})$$

L'attivit  di saturazione e' data da:

$$A(t \rightarrow \infty) = N_2(t \rightarrow \infty) \lambda_2 = \sigma\phi N_X$$

Generatore ^{99}Mo – $^{99\text{m}}\text{Tc}$

La produzione di $^{99\text{m}}\text{Tc}$ puo' avvenire **in ospedale**.

Colonna a scambio ionico in cui avviene l'adsorbimento del ^{99}Mo nell'allumina.

Il $^{99\text{m}}\text{Tc}$, nella forma ionica di pertecnato, viene estratto per eluizione in una soluzione salina che viene fatta passare nella colonna. Si ottiene un eluito di $\text{Na } ^{99}\text{TcO}_4$ che puo' essere iniettato o impiegato per la sintesi di farmaci. Si ottengono attivita' $\approx 10\text{-}100\text{GBq}$ per eluizione.

Il ^{99}Mo si ottiene per attivazione neutronica o separandolo dai prodotti di fissione del ^{235}U (carrier-free).

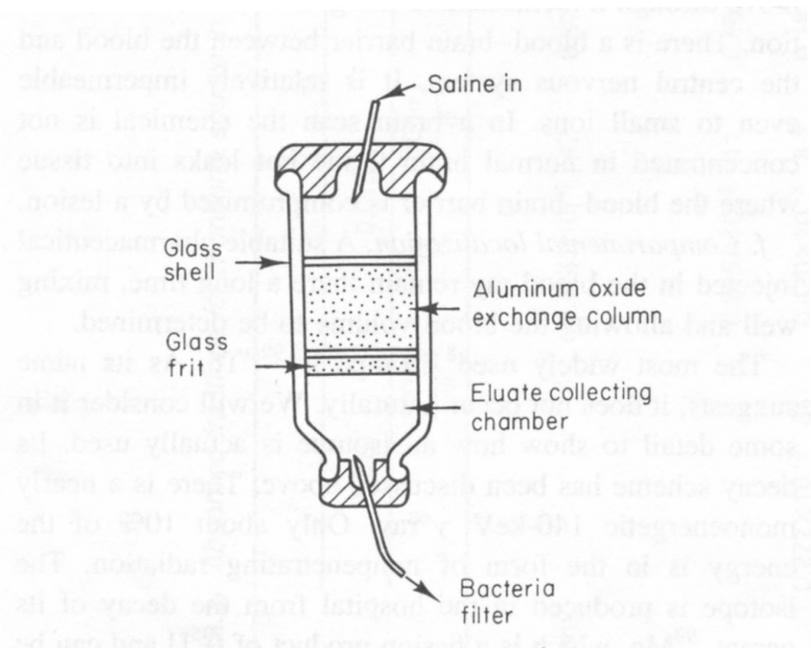


FIGURE 16.14. A ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ generator system. Molybdenum is trapped in the aluminum oxide layer. Eluant introduced at the top flows through and is collected at the bottom.

Calcolo della dose da radionuclidi all'interno del corpo

da inserire – vedi appunti della docente