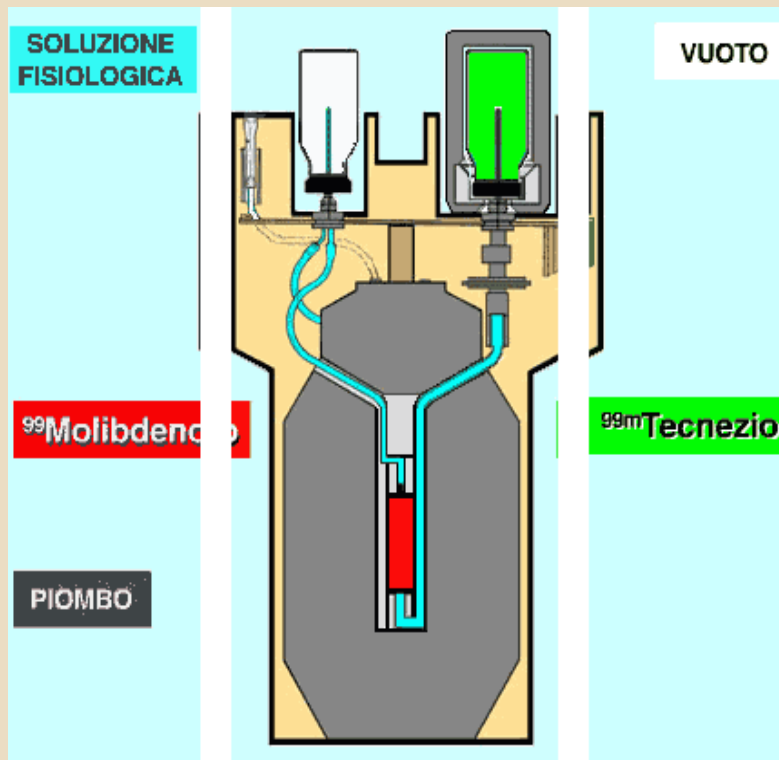


La colonnina è collegata all'esterno da due tubicini che, partendo dalle due estremità della stessa, finiscono in altrettanti aghi fissati in due cavità poste sulla parte superiore del generatore. Per eluire il ^{99m}Tc è sufficiente infilare uno dei 2 aghi in un flaconcino in vetro con tappo in gomma perforabile, contenente semplice soluzione fisiologica sterile (in celeste nel disegno); si infila quindi il secondo ago in un altro flaconcino, simile al primo ma "vuoto d'aria" (in bianco nel disegno), a sua volta inserito in un contenitore schermato (piombo o tungsteno). La depressione creata dal vuoto provoca lo svuotamento del flaconcino contenente la soluzione fisiologica che "lava" la colonnina di resina, asportandone il solo ^{99m}Tc che, al termine dell'eluizione, è tutto contenuto nel secondo flaconcino, pronto per essere utilizzato per marcare i vari radiofarmaci (il ^{99}Mo rimane intrappolato nella resina).



Subito dopo l'eluizione, la colonnina contiene quindi solo ^{99}Mo ; tuttavia, il decadimento continua e così inizia subito a formarsi nuovo $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Il **processo di rigenerazione** procede con andamento esponenziale e, in circa una emivita (6 ore), si rigenera il 50% del $^{99\text{m}}\text{Tc}$, dopo 12 ore il 75% circa e dopo 18 ore il 90% circa. Dopo 4 emivite (24 ore) ^{99}Mo e $^{99\text{m}}\text{Tc}$ raggiungono nuovamente l'equilibrio e il generatore è pronto per essere nuovamente eluito. Ovviamente, poichè nel frattempo il ^{99}Mo è decaduto, non si otterrà più la stessa quantità di $^{99\text{m}}\text{Tc}$ del giorno prima, bensì circa il 70% rispetto ad essa.

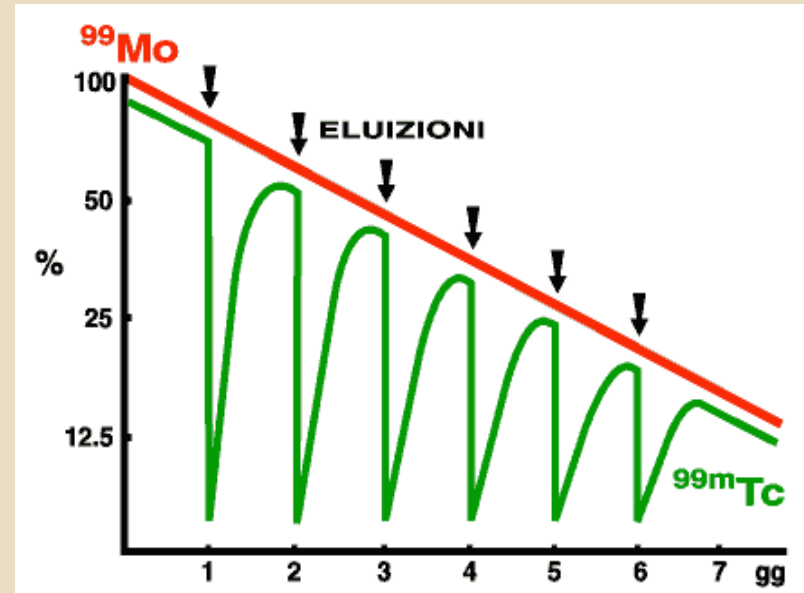


Tabella 1 Fattori di decadimento del ^{99}Mo in vari momenti dalla data di riferimento del generatore (l'emivita del ^{99}Mo è 66,0 ore)

GMT	Giorni dalla data di riferimento del generatore											
(hrs)	-10	-9	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	1
2,00	13,8123	10,7349	8,3432	6,4844	5,0397	3,9169	3,0442	2,3660	1,8388	1,4291	1,1107	0,8633
4,00	13,5252	10,5118	8,1698	6,3496	4,9349	3,8354	2,9809	2,3168	1,8006	1,3994	1,0876	0,8453
6,00	13,2441	10,2933	8,0000	6,2176	4,8324	3,7557	2,9190	2,2686	1,7632	1,3704	1,0650	0,8278
8,00	12,9688	10,0794	7,8337	6,0884	4,7319	3,6777	2,8583	2,2215	1,7265	1,3419	1,0429	0,8105
10,00	12,6992	9,8699	7,6709	5,9618	4,6336	3,6012	2,7989	2,1753	1,6906	1,3140	1,0212	0,7937
12,00	12,4353	9,6647	7,5114	5,8379	4,5373	3,5264	2,7407	2,1301	1,6555	1,2867	1,0000	0,7772
14,00	12,1768	9,4638	7,3553	5,7166	4,4429	3,4531	2,6837	2,0858	1,6211	1,2599	0,9792	0,7610
16,00	11,9237	9,2671	7,2024	5,5978	4,3506	3,3813	2,6280	2,0425	1,5874	1,2337	0,9589	0,7452
18,00	11,6758	9,0745	7,0527	5,4814	4,2602	3,3110	2,5733	2,0000	1,5544	1,2081	0,9389	0,7297
20,00	11,4332	8,8859	6,9061	5,3675	4,1716	3,2422	2,5198	1,9584	1,5221	1,1830	0,9194	0,7146
22,00	11,1955	8,7012	6,7626	5,2559	4,0849	3,1748	2,4675	1,9177	1,4905	1,1584	0,9003	0,6997
24,00	10,9628	8,5203	6,6220	5,1467	4,0000	3,1088	2,4162	1,8779	1,4595	1,1343	0,8816	0,6852

GMT	Giorni dalla data di riferimento del generatore												
(hrs)	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
2,00	0,6709	0,5215	0,4053	0,3150	0,2448	0,1903	0,1479	0,1149	0,0893	0,0694	0,0540	0,0429	0,0326
4,00	0,6570	0,5106	0,3969	0,3084	0,2397	0,1863	0,1448	0,1125	0,0875	0,0680	0,0528	0,0411	0,0319
6,00	0,6433	0,5000	0,3886	0,3020	0,2347	0,1824	0,1418	0,1102	0,0856	0,0666	0,0517	0,0402	0,0313
8,00	0,6300	0,4896	0,3805	0,2957	0,2299	0,1786	0,1388	0,1079	0,0839	0,0652	0,0507	0,0394	0,0306
10,00	0,6169	0,4794	0,3726	0,2896	0,2251	0,1749	0,1360	0,1057	0,0821	0,0638	0,0496	0,0386	0,0300
12,00	0,6040	0,4695	0,3649	0,2836	0,2204	0,1713	0,1331	0,1035	0,0804	0,0625	0,0486	0,0378	0,0293
14,00	0,5915	0,4597	0,3573	0,2777	0,2158	0,1677	0,1304	0,1013	0,0787	0,0612	0,0476	0,0370	0,0287
16,00	0,5792	0,4502	0,3499	0,2719	0,2113	0,1642	0,1277	0,0992	0,0771	0,0599	0,0466	0,0362	0,0281
18,00	0,5672	0,4408	0,3426	0,2663	0,2069	0,1608	0,1250	0,0972	0,0755	0,0587	0,0456	0,0354	0,0275
20,00	0,5554	0,4316	0,3355	0,2607	0,2026	0,1575	0,1224	0,0951	0,0739	0,0575	0,0447	0,0347	0,0270
22,00	0,5438	0,4227	0,3285	0,2553	0,1984	0,1542	0,1199	0,0932	0,0724	0,0563	0,0437	0,0340	0,0264
24,00	0,5325	0,4139	0,3217	0,2500	0,1943	0,1510	0,1174	0,0912	0,0709	0,0551	0,0428	0,0333	0,0259

**Tabella 2. Fattori di accrescimento del Tc-99m da applicare in tempi successivi alla prima eluizione
(l'emivita del Tc-99m è di 6,02 ore)**

Ore	Fattore	Ore	Fattore	Ore	Fattore	Ore	Fattore	Ore	Fattore	Ore	Fattore
1	0,094	9	0,579	17	0,788	25	0,879	33	0,918	41	0,935
2	0,179	10	0,615	18	0,804	26	0,884	34	0,921	42	0,937
3	0,256	11	0,648	19	0,818	27	0,892	35	0,924	43	0,938
4	0,324	12	0,678	20	0,831	28	0,898	36	0,926	44	0,940
5	0,386	13	0,705	21	0,843	29	0,903	37	0,929	45	0,941
6	0,442	14	0,729	22	0,853	30	0,907	38	0,930	46	0,941
7	0,492	15	0,751	23	0,863	31	0,911	39	0,932	47	0,941
8	0,538	16	0,771	24	0,871	32	0,915	40	0,934	48	0,942

QC Calibratori di attività

- accuratezza della calibrazione
- controllo di costanza della risposta
- controllo del fondo
- test della batteria



Sorgenti per il controllo dei calibratori di attività

Radionuclide	$T_{1/2}$	E_{γ} (keV)
^{137}Cs	30 years	662
^{57}Co	271 days	122, 136
^{60}Co	5.27 years	1173, 1332
^{133}Ba	10.5 years	35, 81, 303, 356

E' necessario avere in dotazione almeno una sorgente di ^{137}Cs e raccomandabile avere una dotazione più ampia; le sorgenti radioattive dovrebbero esser acquisite da fornitori intercalibrati con gli standard primari nazionali, conservate opportunamente e controllate per eventuale contaminazione.

Esempio di rapporto mensile dei controlli

I dati registrati giorno per giorno (stabilità della risposta a sorgente di ^{137}Cs , fondo, test batterie) sono registrati su un foglio di lavoro Excel; al termine di ogni mese viene effettuata una valutazione statistica ed un rapporto formale è stampato ed archiviato.



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara



università di ferrara
DA SEICENTO ANNI GUARDIAMO AVANTI.

Risultati dei Controlli di Qualità

PROVA DI COSTANZA: AGOSTO 2011

Apparecchiatura: CALIBRATORE DI ATTIVITA'
Ditta fornitrice: Comecer Modello: Talete

relazione prot. N.86 CF-11
Comecer CF_Agostoll

Tipo di controllo: VERIFICA DELL'ACCURATEZZA

Sorgente di taratura: Co-57
Attività alla taratura (mCi): 5,341
Data di taratura: 01/04/11
Data di misura: 18/8/2011
Attività alla data di misura (μCi): 3742,51
Geometria di misura: VIAL

Letture media (μCi)	Scarto (%)	Valore Limite	Entro Limite
3720,00	-0,60%	$\pm 5\%$	SI

Sorgente di taratura: Cs-137
Attività alla taratura (μCi): 265,41
Data di taratura: 15/1/1991
Data di misura: 18/8/2011
Attività alla data di misura (μCi): 164,89
Geometria di misura: VIAL

Letture media (μCi)	Scarto (%)	Valore Limite	Entro Limite
162,22	-1,62%	$\pm 5\%$	SI

Tipo di controllo: VERIFICA DELLA STABILITÀ DI RISPOSTA

Sorgente di riferimento: Cs-137
Geometria di misura: VIAL
Data di misura: 18/08/11

Posizione selettore isotopi	Attività mis. media (μCi)	Var. (*) (%)	Valore limite (%)	Entro limite
Co-57 (K=3050,53)	323,72	-1,8%	$\pm 5\%$	SI
Co-60 (K=464,08)	49,21	-1,6%	$\pm 5\%$	SI
F-18 (K=853,17)	90,46	-1,6%	$\pm 5\%$	SI
Fe-59 (K=955,79)	101,35	-1,8%	$\pm 5\%$	SI
Ga-67 (K=2900,87)	308,08	-1,8%	$\pm 5\%$	SI
I-123 (K=1592,88)	168,76	-1,7%	$\pm 5\%$	SI
I-131 (K=2124,43)	225,20	valore di riferimento (*)		
In-111 (K=1394,45)	147,86	-1,7%	$\pm 5\%$	SI
Mo-99 (K=1865,63)	197,35	-2,0%	$\pm 5\%$	SI
Se-75 (K=1363,23)	144,26	-2,0%	$\pm 5\%$	SI
Tc-99m (K=3437,69)	363,38	-2,1%	$\pm 5\%$	SI
Tl-201 (K=1611,37)	179,93	3,3%	$\pm 5\%$	SI
Y-90 (I) (K=31124,47)	3290	-2,1%	$\pm 5\%$	SI
Y-90 (10) (K=31389,46)	3320	-2,0%	$\pm 5\%$	SI

(*) Variazioni % rispetto alle letture precedenti (27-07-11).

Sino al 27.07.11 il K di calibrazione dello I131 era K= 2015,67; successivamente alla taratura (cfr relazione prot.70 CF_11) il K diviene quello riportato in tabella, K= 2124,43. L'attività media misurata diverrà il riferimento per le future prove di costanza.

Sono in fase di raccolta ed elaborazione i dati dei controlli di qualità giornalieri eseguito sul Talete dal TSRM: si segnala una leggera deriva che, allo stato attuale, non oltrepassa il limite soglia.

Controllo trimestrale linearità

- Eluato integro di un generatore
- Misure ad intervalli di tempo
- Dati corretti per il decadimento
- interpolazione lineare risultati

Tipo di controllo: Verifica della <u>LINEARITA'</u> di risposta					
Isotopo:		Tc-99m			
Tempo di dimezzamento (ore):		6,02			
Volume sorgente:		5 ml			
Contenitore:		Flacone da eluizione			
Geometria di misura:		VIAL			
Attività'	Att.misurata	Var.	Valore	Data e ora di	Entro
attesa	media		Limite		
(mCi)	(mCi)	(%)		misura	Limite
eluato	211,27			12/08/10 10.11	
201,99	210,94	4,43%	±5%	12/08/10 10.35	SI
161,93	162,26	0,20%	±5%	12/08/10 12.30	SI
140,38	139,94	-0,31%	±5%	12/08/10 13.44	SI
120,31	120,65	0,28%	±5%	12/08/10 15.05	SI
12,815	12,644	-1,33%	±5%	13/08/10 10.32	SI
8,141	7,986	-1,90%	±5%	13/08/10 14.29	SI
6,021	5,903	-1,96%	±5%	13/08/10 17.05	SI
0,685	0,662	-3,36%	±5%	14/08/10 11.58	SI
0,004	0,004	0,000%	±5%	16/08/10 9.33	SI

FISICA DELLA MEDICINA NUCLEARE E DELLA RADIOTERAPIA - II

Giovanni Di
Domenico

COMUNICAZIONI

- Lucidi delle lezioni:

- Troverete i lucidi delle lezioni a questo indirizzo

<http://www.fe.infn.it/u/didomeni/TSRM/>

- Appena risolto un problema con i permessi saranno accessibili anche sul sito di UNIFE.

ESAME

- La prova di esame consiste in una prova scritta costituita da
 - 13 domande a risposta multipla su argomenti del modulo: ogni risposta corretta vale 2 punti, ogni risposta non data 0 punti, ogni risposta errata -0.5
 - 2 domande a risposta aperte su argomenti del modulo: valutazione da 0 a 3 punti.
- La durata della prova è di 1h30m da svolgere in una delle aule degli istituti biologici indicata al momento della registrazione.

GRANDEZZE, ATTIVITA' SOMMINISTRATA E DOSIMETRIA INTERNA IN MEDICINA NUCLEARE

Quando un mezzo biologico viene esposto in un campo di radiazioni ionizzanti, a seguito del trasferimento di energia dalle radiazioni al mezzo e la susseguente produzione di ionizzazioni, esso diviene sede di una serie di processi che possono dar luogo alla manifestazione di un certo effetto.

- Tipo energia delle radiazioni;
- Quantità di energia ceduta dalla radiazione per unità di massa;
- Modalità di interazione radiazione materia;
- Caratteristiche biologiche del tessuto o organo interessato

Siccome l'effetto biologico delle radiazioni ionizzanti dipende innanzitutto dalla **quantità di energia ceduta** dalla radiazione al tessuto biologico, la grandezza fisica fondamentale in radioprotezione è la **DOSE ASSORBITA**, D_T , in un organo o tessuto, che è definita come:

l'energia depositata in un organo divisa per la massa dell'organo stesso.

L'unità di misura della dose assorbita è il **Gray (Gy)**, che corrisponde all'energia di **1 joule** depositata in **1 kg** di massa.

$$1 \text{ Gy} = 1 \text{ Joule} / 1 \text{ Kg} = 100 \text{ rad} = 10^4 \text{ erg/g}$$

L'effetto biologico delle radiazioni, oltre che dalla quantità di energia ceduta ad un organo o tessuto, dipende però anche dalle **modalità di cessione di questa energia**, ovvero alcuni tipi di radiazione presentano, a parità di energia ceduta, effetti maggiori di altri.

Per tener conto di questo fatto è stata pertanto definita la grandezza nell'ambito della radioprotezione **DOSE EQUIVALENTE H_T** , che è definita come:

la dose media ad un organo o tessuto moltiplicata per un fattore peso adimensionale, w_R :

$$H_T = w_R \times D_T$$

L'unità di misura della dose equivalente è il **sievert (Sv)**.

w_R dipende dall'efficacia biologica della radiazione in gioco ed in particolare dal suo LET (Linear Energy Transfer).

Più il LET è alto più la radiazione cede energia in un breve percorso.

Una radiazione ad alto LET comporterà un maggiore danno biologico ma una minima capacità penetrativa poiché perde gran parte dell'energia in un breve percorso.

- **$w_R = 1$ per la quasi totalità delle radiazioni impiegate in medicina (fotoni ed elettroni), per cui la dose equivalente è uguale alla dose assorbita.**

- **$w_R \neq 1$ per i protoni e le particelle alfa, in cui assume rispettivamente il valore di 5 e 20, e per i neutroni, in cui assume valori variabili da 5 a 20 in funzione dell'energia dei neutroni stessi.**

ICRP 30 (International Commission on Radiological Protection)

Particella	w_R
Alpha	20
Electron/positron	1
Gamma rays	1
X-rays	1

L'esposizione alle radiazioni dei diversi tessuti o organi comporta inoltre diverse probabilità di danno con diversi livelli di gravità del danno a seconda del tessuto o organo interessato.

La combinazione di probabilità di danno e del relativo grado di severità è definito **detrimento**.

Per tener conto del detrimento sanitario associato agli effetti stocastici è stata introdotta la **DOSE EFFICACE ED**:

la sommatoria della dose equivalente ai vari tessuti e organi irradiati, moltiplicata per un fattore peso adimensionale, w_T :

$$ED = \sum_T w_T \times H_T$$

L'unità di misura della dose efficace è il **sievert (Sv)**.

w_T e' un fattore di ponderazione che tiene conto della probabilità di induzione di tumore letale per i diversi tessuti a seguito della loro irradiazione, nonché della morbidità e della riduzione della durata della vita ad essa conseguente.

Morbidità: in statistica, numero dei casi di malattia registrati durante un periodo dato in rapporto al numero complessivo delle persone prese in esame.

Tab. I - Valori di w_T relativi alla dose efficace (I.C.R.P. 60).

organo o tessuto	w_T
gonadi	0,20
midollo osseo rosso	0,12
colon	0,12
polmoni	0,12
stomaco	0,12
vescica	0,05
mammelle	0,05
fegato	0,05
esofago	0,05
tiroide	0,05
pelle	0,01
superficie ossea	0,01
rimanenti organi o tessuti	0,05

La sommatoria dei fattori w_T sopra riportati è uguale ad 1. In tal modo, nel caso di irradiazione uniforme del corpo intero la dose efficace e la dose equivalente sono numericamente uguali. $ED = \sum w_T \times H_T$

Mentre nel caso dell'irradiazione esterna la dose viene somministrata in modo simultaneo all'esposizione, nel caso di incorporazione di sostanze radioattive l'esposizione degli organi o dei tessuti interessati avviene in tempi prolungati che dipendono dal comportamento fisico-chimico e biologico della sostanza radioattiva incorporata.

Per tener conto di questo fatto viene definita la grandezza **dose impegnata**, ovvero **l'integrale su un arco di tempo T della dose ricevuta da un organo o tessuto**.

Se il tempo T non è indicato, si considera un periodo di 50 anni per gli adulti e di 70 anni per i bambini.

OTTIMIZZAZIONE

Ottimizzare la procedura diagnostica significa intervenire su una serie nutrita di fasi del processo di pianificazione-attuazione della procedura stessa.

1. Scelta del radionuclide: questa scelta è guidata da valutazioni di ordine radiobiologico e tecnico per ottenere il miglior risultato informativo con la minor dose radiante al paziente.

Dal punto di vista radiobiologico si dovranno scegliere radionuclidi con spettro di emissione possibilmente solo elettromagnetico (γ o x) per le procedure diagnostiche e possibilmente solo particelle (β^-) per le applicazioni terapeutiche.

Si dovrà porre una particolare attenzione a che il valore di IC (% di conversione interna) sia molto basso (idealmente 0 o prossimo allo 0) per evitare le dosi da elettroni Auger particolarmente rilevanti per i radiofarmaci a fissazione intracellulare.

In accordo a questo principio, gli standard di riferimento devono essere considerati i radionuclidi che decadono per "transizione isomerica" o "metastabili", in quanto emittenti unicamente una riga gamma monoenergetica.

2. Scelta della molecola di supporto: il radiofarmaco è costituito da una molecola di supporto al radionuclide marcante, molecola che con le sue caratteristiche chimico-fisiche o metaboliche o immunologiche o recettoriali ha una distribuzione spaziale e temporale significativa per l'informazione diagnostica.

La scelta della molecola di supporto è, quindi, prioritariamente guidata dalla informazione clinica che si intende ottenere e sono studiati anche gli effetti sulla radioprotezione del paziente.

3. Valutazione della situazione clinica: l'ottimizzazione della procedura diagnostica o terapeutica, sia agli effetti del risultato clinico che del contenimento della dose, passa attraverso un'attenta valutazione del singolo paziente

(a) **Età e sesso**, per il loro valore agli effetti della diversa radiosensibilità, dose geneticamente significativa e aspettanza di prole.

(b) **Diagnosi di accesso e quesito clinico**, quali indicatori del risultato atteso dal curante e di eventuali condizioni cliniche che possono richiedere di modificare la metodologia del test o che possono determinare importanti variazioni della dose stimata.

(c) Situazioni metabolico-funzionali modificanti la cinetica del radiofarmaco e determinanti valori di dose anche nettamente diversi da quelli stimati in relazione al diverso turnover metabolico del tracciante.

4. Controllo di qualità del radiofarmaco: la rispondenza della qualità del radiofarmaco agli standard della Farmacopea Ufficiale (purezza radionuclidica, purezza radiochimica, purezza chimica, assenza di contaminazione da endotossine batteriche e microrganismi).

La presenza di forme radiochimiche diverse dal radiofarmaco determina una diversa distribuzione della dose.

Occorre quindi controllare con adeguato metodo cromatografico.

Purezza chimica: la presenza di impurezze chimiche, ad esempio particellari (presenza di granuli di allumina nel pertecnetato), determina la formazione di complessi con farmacocinetica e distribuzione diverse dal radiofarmaco, con modifica della dosimetria e qualità dell'immagine.

L'aspetto essenziale a monte della somministrazione di un radiofarmaco, al di là delle giustificazioni cliniche per l'esame, riguarda la tutela del paziente al quale deve essere garantita la qualità del prodotto e l'ottimizzazione della prestazione diagnostica.

5. Scelta dello strumento di misura e suo controllo di qualità: la scelta dello strumento di misura deve essere orientata ad un adeguato compromesso fra sensibilità (cps/KBq) e risoluzione geometrica (mm in FWHM); il livello di questo compromesso è in gran parte determinato dalle **caratteristiche del collimatore**.

È evidente come l'ottimizzazione della radioprotezione del paziente privilegi la sensibilità in modo da **ottenere adeguate statistiche di conteggio anche per attività ridotte di radiofarmaco**, senza però compromettere il risultato clinico del test con un'insufficiente risoluzione in profondità.

Un compromesso deve essere seguito nella scelta dello spessore del cristallo che migliora la sensibilità aumentando da 3/8" a 1/2" o addirittura a 3/4", incrementando il potere di arresto anche per radiazioni più energetiche, ma peggiora il contrasto - e quindi la risoluzione spaziale - per il maggiore rumore di fondo.

Curie (Ci) = unità di misura dell'attività di un radionuclide, pari approssimativamente all'attività di un grammo dell'isotopo ^{226}Ra , che equivale a 37 miliardi di decadimenti al secondo

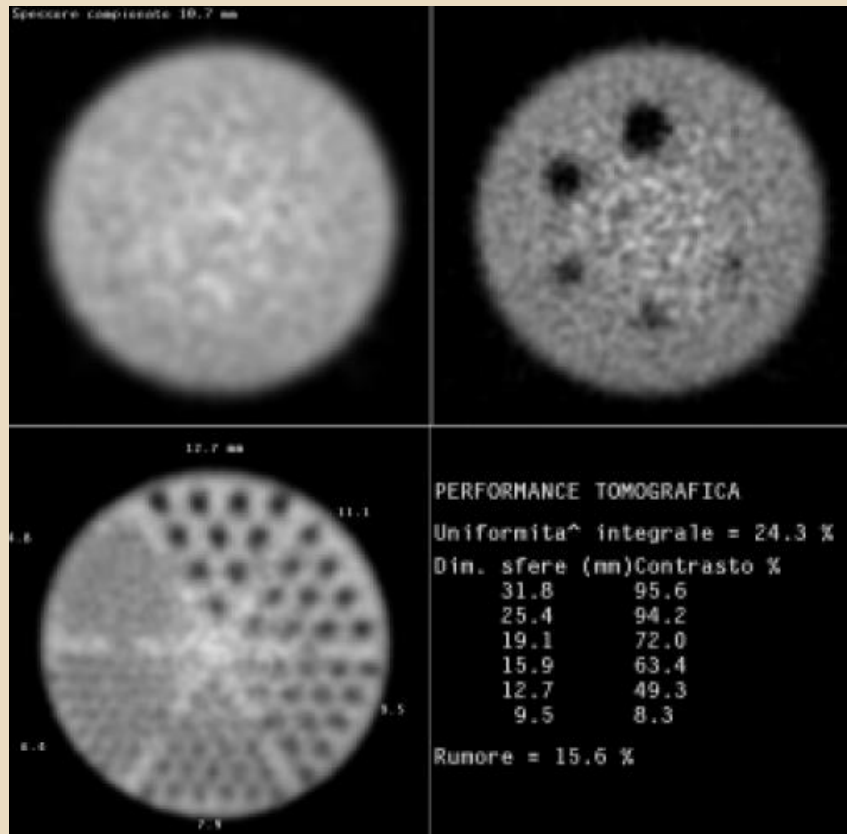
Adottato Bruxelles 1910

Sostituito dal Becquerel nel SI (Attività di un radionuclide che ha un decadimento al secondo, dimensionalmente equivale a sec^{-1})

$$1 \text{ Ci} = 37 \text{ GBq}$$

$$1 \text{ GBq} = 27,027 \text{ mCi}$$

Le misure di contrasto e rumore sono spesso impiegate quale guida nella selezione dei parametri operativi ottimali per l'esecuzione dei diversi tipi di esame diagnostico; l'utilizzo di fantocci cilindrici cavi che permettono l'inserimento di diversi tipi di inserti (come il noto fantoccio Jaszczak), consente di documentare diversi aspetti del comportamento del sistema, fornendo una valutazione complessiva delle performances.



Il **contrasto** viene misurato grazie ad un serie di inserti sferici o cilindrici pieni che forniscono un'immagine di "lesione fredda" in mezzo al fondo attivo della soluzione di ^{99m}Tc impiegata per il riempimento.

$$C_{\%} = 100 \cdot \frac{(C_{\text{fondo}} - C_{\text{sfera}})}{C_{\text{fondo}}}$$

Il livello di **rumore** è calcolato come rapporto fra la deviazione standard ed il valore medio dei conteggi in una regione di interesse uniforme, ed espresso anch'esso in %.

OTTIMIZZAZIONE DEI RADIOFARMACI PER TERAPIA RADIOMETABOLICA

- Ricerca del "magic bullet" da parte dei ricercatori attivi nell'ambito della medicina nucleare per il desiderio di rendere ottimale la radioterapia metabolica nelle sue varie applicazioni: microcolloidi o macrocolloidi di varia natura contenenti i radionuclidi ittrio-90, oro-198 e renio-186 sono in uso sperimentali.

Limite: penetrazione attraverso la membrana sinoviale e la conseguente esposizione indebita di altri distretti.

Gran parte della tecnologia radiofarmaceutica è orientata verso la messa a punto di opportuni sistemi di formazione e stabilizzazione delle microparticelle

- L'incremento del numero di "molecole" utilizzabili per la marcatura
- Radionuclidi capaci di effetti a brevissima distanza (emettitori di elettroni Auger ed alfa) o a distanza maggiore (emettitori beta) e questo, in pratica, rende necessario affrontare dal punto di vista radiofarmaceutico la necessità di una diversa localizzazione del radionuclide nella lesione in funzione del diverso grado di penetrazione (range) della radiazione nel tessuto.

RADIONUCLIDI BETA EMETTITORI

L'utilizzo di radionuclidi emettitori beta modifica la necessità della localizzazione intracellulare della molecola a causa del maggior raggio di azione legato a questo tipo di decadimento, ed è per questo che si è generata una rinnovata attenzione verso questo tipo di radionuclidi, con particolare attenzione a quelli che associano un'emissione gamma al decadimento utilizzabile per radioterapia metabolica; questi radionuclidi consentono infatti la verifica dall'esterno della biodistribuzione dell'agente di trattamento e permettono la possibilità di valutare a priori l'efficacia della distribuzione prima di aumentare l'attività somministrata ai livelli terapeutici.

ATTIVITA' SOMMINISTRATE E DOSI AL PAZIENTE

-Necessita' di stabilire dei **livelli diagnostici di riferimento** in Medicina Nucleare: esigenza di realizzare le condizioni di migliore compromesso tra la qualita' dell'esame e le sempre piu' stringenti esigenze della radioprotezione nei confronti del paziente, degli operatori e dell'ambiente.

-**Fondo totale di radiazioni** cui l'uomo è esposto, corrisponde a un equivalente di dose di **circa 2 mSv per anno**.

-Le sorgenti di radiazioni di origine medica corrispondono al 12% del fondo totale di radiazioni (MN 4%)

-l'equivalente di dose efficace che deriva dagli esami medico-nucleari è oggi giorno in ambiti del tutto accettabili:

- un esame scintigrafico renale equivale a 8 settimane di esposizione al fondo naturale,
- la scintigrafia tiroidea con ^{99m}Tc equivale a 6 mesi di esposizione,
- il piu' impegnativo studio di perfusione miocardica equivale a 2.5 anni di esposizione al fondo naturale.

Tab .1 VALUTAZIONE COMPARATIVA DEL RISCHIO DA RADIAZIONI IONIZZANTI

DOSI DA RADIAZIONE COSMICA	
Volo in Concorde (15 Km)	10 μSv/ora
Volo in Boeing (10 Km)	5 μSv/ora
Himalaya (6,7 Km)	1 μSv/ora
Bormio 2000 (2 Km)	0.1 μSv/ora
Rimini (0 Km)	0.03 μSv/ora
DOSE EFFICACE DA ALCUNI ESAMI MEDICO-NUCLEARI	
Scintigrafia renale (DMSA)	0.4 mSv = 8 settimane di esposizione al fondo naturale
Scintigrafia tiroidea	1 mSv = 6 mesi di esposizione al fondo naturale
Scintigrafia scheletrica	3.6 mSv = 1.8 anni di esposizione al fondo naturale
Studio di perfusione cerebrale	4.5 mSv = 2,3 anni di esposizione al fondo naturale
Studio di perfusione miocardica	5 mSv = 2.5 anni di esposizione al fondo naturale
PERDITA DI ATTESA DI VITA PER EFFETTO DELLE RADIAZIONI (calcolata su "life expectancy" di 75 anni)	
1 mSv/anno per tutta la vita (esposizione continua)	Perdita di 9.9 giorni di vita
2 mSv/anno da 18 a 65 anni (esposizione continua)	Perdita di 17 giorni di vita
10 mSv (esposizione singola)	Perdita di 2 giorni di vita
0,01 mSv (esposizione singola)	Perdita di 2.1 minuti di vita

SOMMINISTRAZIONE DI UN RADIOFARMACO

Quando un radiofarmaco viene somministrato ad un paziente esso si distribuisce all'interno dell'organismo secondo modalità che dipendono dal **comportamento metabolico del radiofarmaco stesso e dalle caratteristiche del paziente**. Pertanto per il calcolo della dose assorbita dal paziente è necessario conoscere le modalità di tale distribuzione, sia spaziale che temporale, nonché le caratteristiche anatomiche del paziente.

In realtà non è normalmente possibile effettuare tale calcolo per ciascun paziente, mentre è possibile valutare la dose assorbita da un paziente standard, ovvero da un fantoccio matematico che simula un uomo standard sia dal punto di vista anatomico che fisiologico.

LINK INTERESSANTI

- **RADAR Medical Procedure Radiation Dose Calculator**
 - <http://www.doseinfo-radar.com/RADARDoseRiskCalc.html>
- **Nuclear Medicine Radiation Dose Tool**
 - <http://www.snmmi.org/ClinicalPractice/doseTool.aspx?ItemNumber=11216&navItemNumber=11218>
- **RADAR - Overview of the Dose Assessment System**
 - <http://www.doseinfo-radar.com/RADAROver.html>

DOSIMETRIA IN TERAPIA RADIOMETABOLICA (GENERALIZZAZIONE DEI METODI DI VALUTAZIONE DELLA DOSE)

- La dosimetria interna si occupa del calcolo della **DOSE EQUIVALENTE**, H_T ai diversi organi e tessuti del corpo umano in seguito alla introduzione di radioattività.
- Se $d\varepsilon$ è l'energia media rilasciata dalla radiazione ionizzante in un volume di massa dm , allora la dose D :

$$D = \frac{d\varepsilon}{dm}$$


Tab. 2 CARATTERISTICHE DELL'UOMO STANDARD *
(in grammi con riferimento ad un uomo di 70Kg)

ORGANO	PESO/g
Muscoli	30.000
Scheletro	
• Ossa senza midollo	7.000
• Midollo osseo	1.500
• Midollo giallo	1.500
Sangue	5.400
Tratto gastro-intestinale	2.000
Grasso	10.000
Polmoni	1.000
Fegato	1.700
Reni	300
Milza	150
Pancreas	70
Tiroide	20
Testicoli	40
Cuore	300
Tessuto linfatico	700
Cervello	1.500
Midollo nervoso	30
Vescica	150
Ghiandole salivari	50
Occhi	30
Denti	20
Prostata	20
Surrene	20
Timo	10
Pelle e sottocute	6.100
Altri tessuti ed organi (incl. Ovaie)	2.034

* adattate da ICRP, 1959

Per risolvere un problema di dosimetria interna bisogna calcolare l'attività accumulata in un particolare organo, al fine di ottenere il tempo di residenza e trovare i fattori S per i vari organi bersaglio.

Per fare ciò bisogna tenere conto:

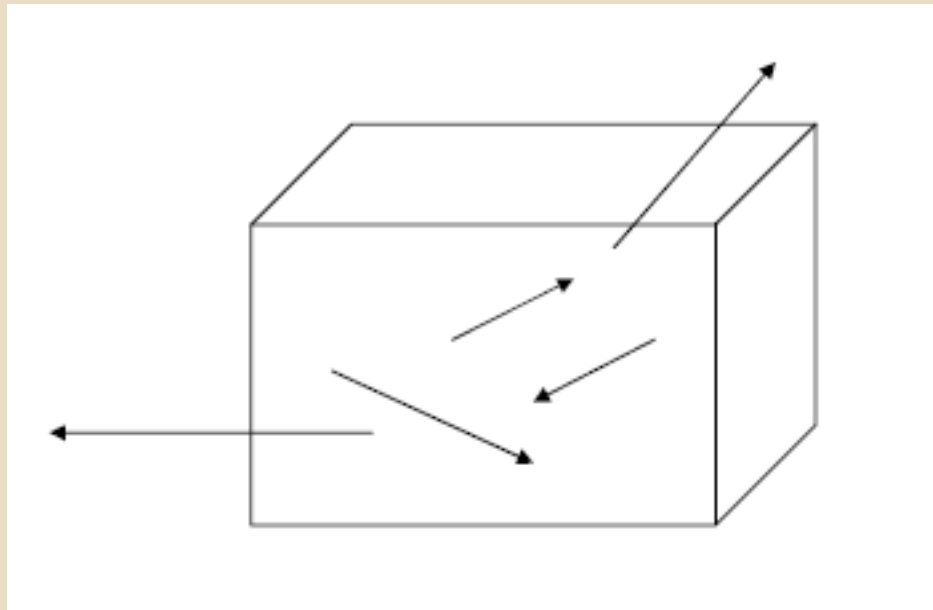
FATTORI BIOLOGICI 

Biodistribuzione e Cinetica

FATTORI FISICI 

Percorsi di rilascio dell'energia

Al fine di stimare la dose assorbita da tutti i tessuti, bisognerebbe determinare per ciascun tessuto la quantità di energia assorbita per unità di massa



Quali parametri sono necessari per calcolare energia e massa?

La Legge classica del decadimento radioattivo è:

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

$$N(t) = N_0 \exp(-\lambda t) \quad \text{o} \quad A(t) = A_0 \exp(-\lambda t)$$

Le molecole somministrate, una volta introdotte nell'organismo, seguono un particolare metabolismo a seconda del distretto corporeo in cui si vanno a fissare. Queste vengono dismesse secondo una legge simile a quella del decadimento:

$$X(t) = X_0 \exp(-\lambda_b t)$$

La stima della dose equivalente viene effettuata facendo ricorso a modelli compartimentali, nei quali ogni organo o tessuto viene rappresentato da uno o più compartimenti che scambiano tra loro determinate sostanze secondo una cinetica analoga a quella che regola i processi di diffusione.

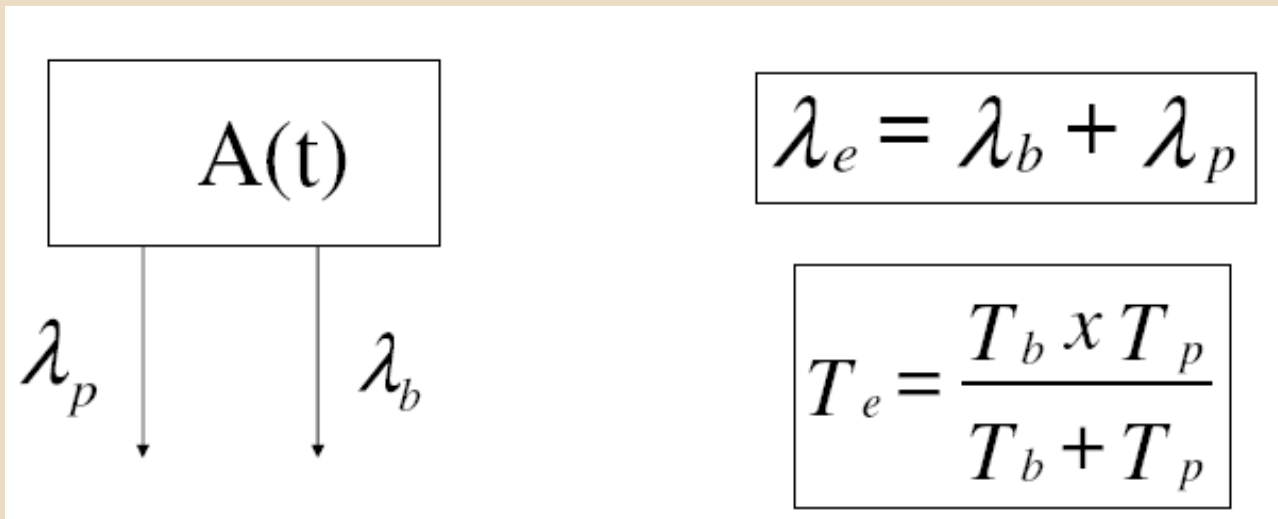
La legge di rinnovo degli elementi (molecole, ioni, ecc..) presenti nei vari compartimenti viene descritta con funzioni matematiche dette funzioni di **ritenzione** e di **escrezione**. Esse vengono di solito espresse con semplici esponenziali o con somme di esponenziali e nei casi più complessi con una legge di potenza.

Il tempo necessario affinché l'attività del radionuclide si riduca alla metà, per effetto dei processi di rinnovamento, è definito come **tempo di dimezzamento biologico** T_B .

Questo si combina con il tempo di dimezzamento fisico (physical) T_p per dar luogo al **tempo di dimezzamento effettivo** T_{eff} .

$$T_{eff} = (T_p \times T_b) / (T_p + T_b)$$

Una sostanza viene dismessa dall'organismo seguendo sia un decadimento di tipo 'biologico' che un decadimento di tipo 'fisico'



- Per la valutazione delle dosi equivalenti per vari organi bisogna tener conto oltre che dell'aspetto legato al metabolismo e cioè della dinamica della distribuzione dei radioelementi anche dell'aspetto fisico-geometrico che è dipendente sia dalle caratteristiche fisiche del radionuclide che dalla geometria degli organi e/o tessuti del corpo.
- Data la complessità dei processi metabolici e fisico-geometrici si richiede l'utilizzo di alcune semplificazioni e l'introduzione di opportuni modelli che talvolta possono condurre a soluzioni approssimate cui si devono aggiungere la variabilità individuale dei parametri in gioco.
- Non è possibile eseguire misure di dose da irradiazione interna , tuttavia sono possibili rilevazioni sperimentali di alcune altre quantità (attività totale incorporata; attività presente negli escreti; ecc...) per mezzo delle quali si può risalire, attraverso modelli opportuni, alle dosi ricevute.

Il formalismo attualmente impiegato per le stime di dosimetria interna è stato originariamente introdotto dal comitato MIRD (Medical Internal Radiation Dose) della Society of Nuclear Medicine; in seguito tale formalismo è stato sostanzialmente adottato dalla ICRP, con integrazioni atte a renderlo idoneo ad un impiego più generale, per tutte le situazioni di contaminazione interna oltre che al caso della stima di dose a pazienti a seguito della somministrazione di un radiofarmaco

MIRD → Dosimetria Pazienti

ICRP → Dosimetria Lavoratori e della Popolazione

Mediante il metodo MIRD, nota la cinetica del radiofarmaco, è possibile, utilizzando fattori già tabulati, calcolare la dose ai vari organi.

Nella terminologia MIRD l'organo che accumula il radiofarmaco somministrato viene definito come organo sorgente e tutti gli altri organi che ricevono radiazioni dalla sorgente sono chiamati organi bersaglio.

La dose assorbita da un organo o da un tessuto (D_T) è rappresentata dall'espressione:

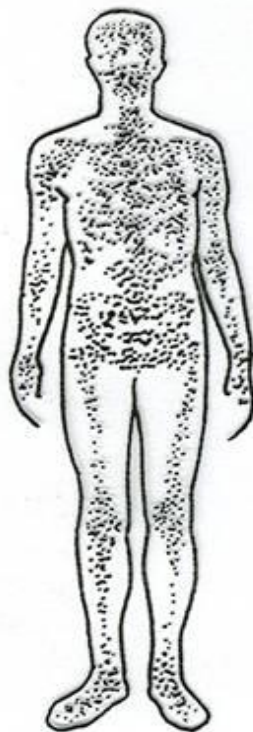
$$D_T = S \times \tilde{A}$$

dove S è la dose all'organo bersaglio per unità di attività accumulata \tilde{A} nell'organo sorgente.

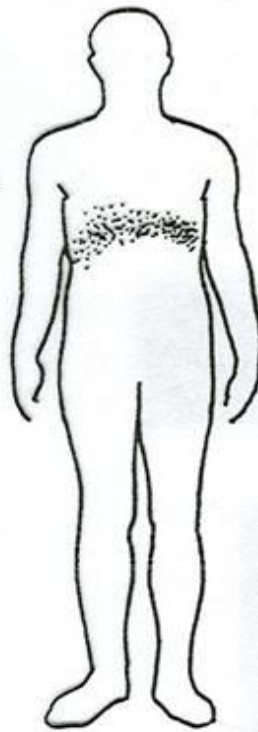
\tilde{A} è data dall'integrale della curva attività/tempo nell'organo sorgente

$$\tilde{A} = \int A(t) dt$$

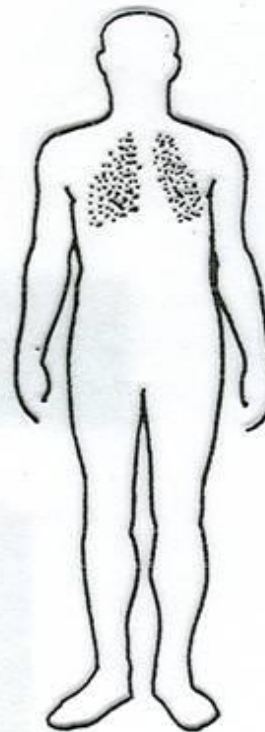
mentre i fattori S sono tabulati per i radioisotopi più comunemente impiegati nella diagnostica medico nucleare.



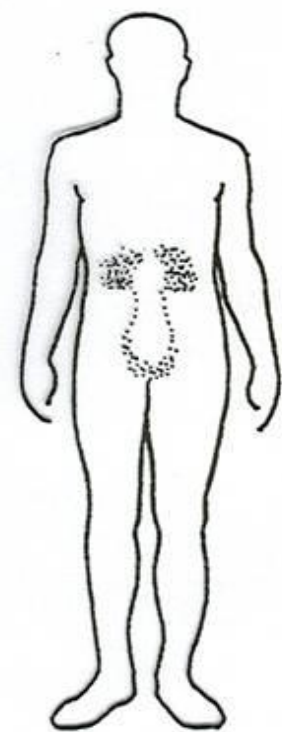
^{99m}Tc -Diphosphonate



^{99m}Tc -Sulfur Colloid



^{99m}Tc -Macroaggregates



^{99m}Tc -DTPA

FIGURE 7.

Technetium-99m is a radionuclide that can be used as a label for many different ligands. The examples demonstrate that the regional distribution may depend strongly on the chemical form. Significant variations in regional distribution and kinetics can have a major influence on absorbed dose.

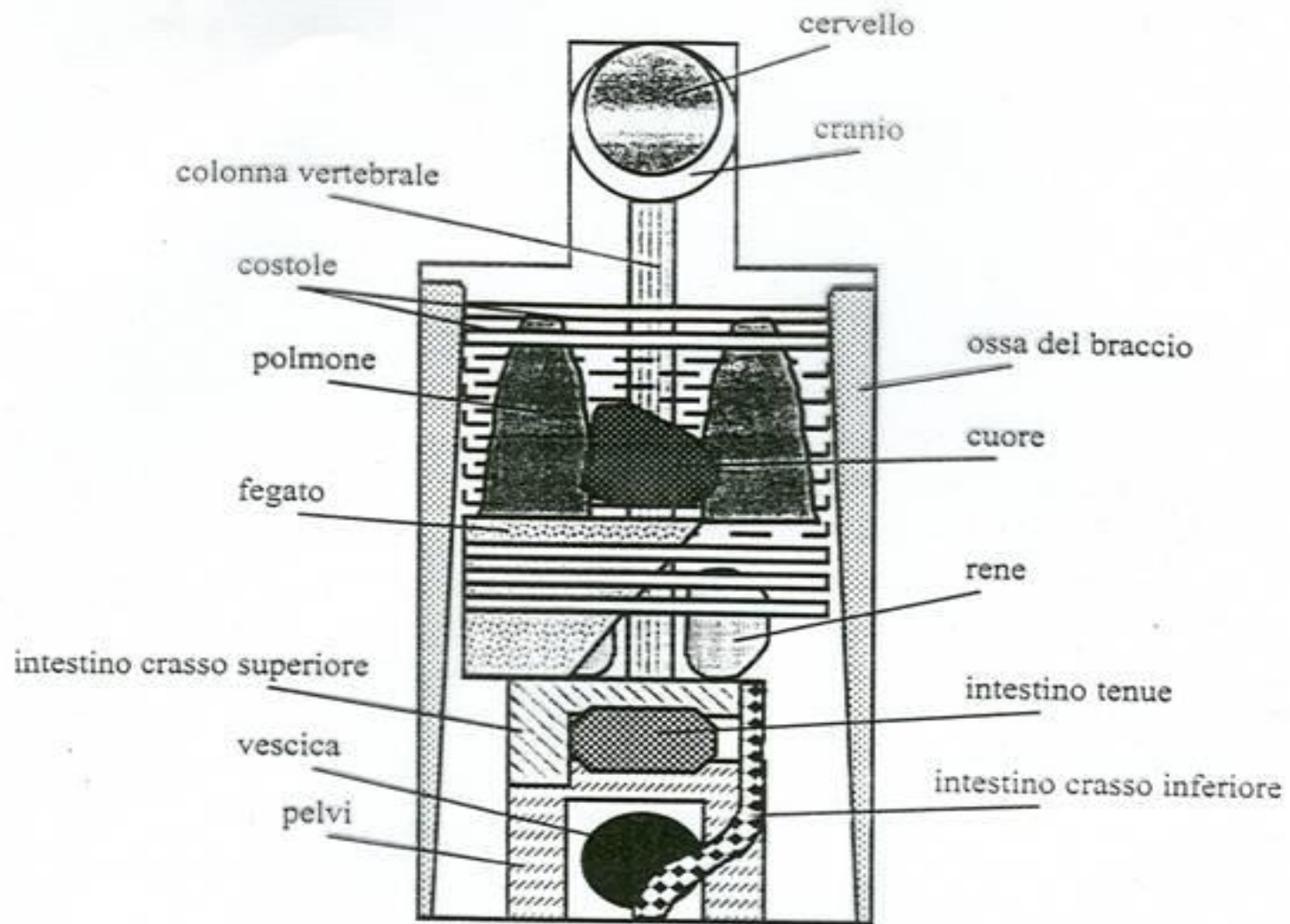


Fig. 17.1 - Rappresentazione schematica del Reference Man, con illustrazione di alcuni organi interni. Adattata dalla Pubblicazione MIRD 5.

Tab. 4 CARATTERISTICHE DELL'UOMO STANDARD
(riferite ad uomo del peso di 70Kg)

ASSUNZIONE GIORNALIERA DI H ₂ O		MI
Alimenti solidi (incl. H₂O di ossidazione)	1.300	
Bevande e alimenti liquidi	1.200	
TOTALE ELIMINATO	2.500	
ELIMINAZIONE GIORNALIERA DI H ₂ O		
Sudore	600	
Vapore d'acqua respiratorio	300	
Feci	200	
Urine	1.400	
TOTALE ELIMINATO	2.500	
VARIAZIONI RESPIRATORIE		
8 ore di lavoro	10 x 10⁶ x cm³ aria	
16 ore non di lavoro	10 x 10⁶ x cm³ aria	
TOTALE 24 H	2 x 10⁷ x cm³ aria	

INTERNAL DOSE ASSESSMENT

$$H_T = \frac{k \sum_S N_S \sum_i f_i E_i \phi_i(T \leftarrow S) Q_i}{m_T}$$

H_T	Total dose equivalent to target region T (Sv)
N_S	Number of disintegrations that occurred in source region S
f_i	Fraction of radiations with energy E_i emitted per nuclear transition
E_i	Energy emitted as radiation i (MeV)
ϕ_i	Fraction of energy emitted in S that is absorbed in T
Q_i	The quality factor for radiation i
m_T	Mass of target region (g or kg)
k	a proportionality constant

INTERNAL DOSE ASSESSMENT

$$H_T = \frac{k \sum_S N_S \sum_i f_i E_i \phi_i(T \leftarrow S) Q_i}{m_T}$$

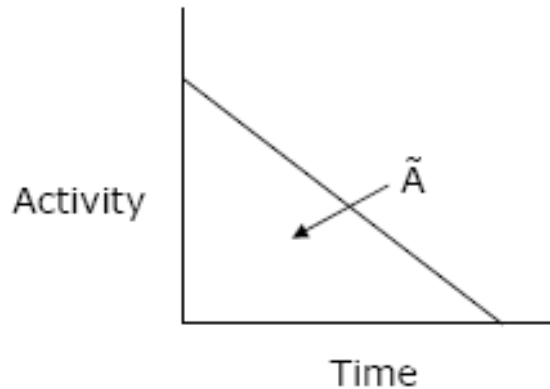
.....'We just have to find out where the disintegrations occurred in the body (the source regions) and add up all the contributions to the targets we are interested in, and we have dose estimates for the targets'.

INTERNAL DOSE ASSESSMENT

$$H_T = \frac{k \sum_S N_S \sum_i f_i E_i \phi_i(T \leftarrow S) Q_i}{m_T}$$

$$H_T = \sum N_S \cdot DF_S(T \leftarrow S)$$

N_S Number of disintegrations that occurred in source region S
 $DF_S(T \leftarrow S)$ Dose Factor for source region S irradiating target region T



$$D = \frac{k \tilde{A} \sum_i n_i E_i \phi_i}{m}$$

D = dose assorbita (rad or Gy)
 \tilde{A} = attività accumulata (MBq*sec)

Se l'attività è espressa in Bq ed il tempo in sec, allora l'attività accumulata \tilde{A} sarà espressa in Bq*sec

Questo rappresenta il numero di disintegrazioni avvenute in un organo sorgente nell'intervallo di tempo considerato

$\tilde{A} = \text{Bq} \cdot \text{sec} = (\text{disintegrazioni/sec}) \cdot \text{sec} = \text{disintegrazioni}$

$$D = \tilde{A} S$$



$$S = \frac{k \sum_i n_i E_i \phi_i}{m}$$

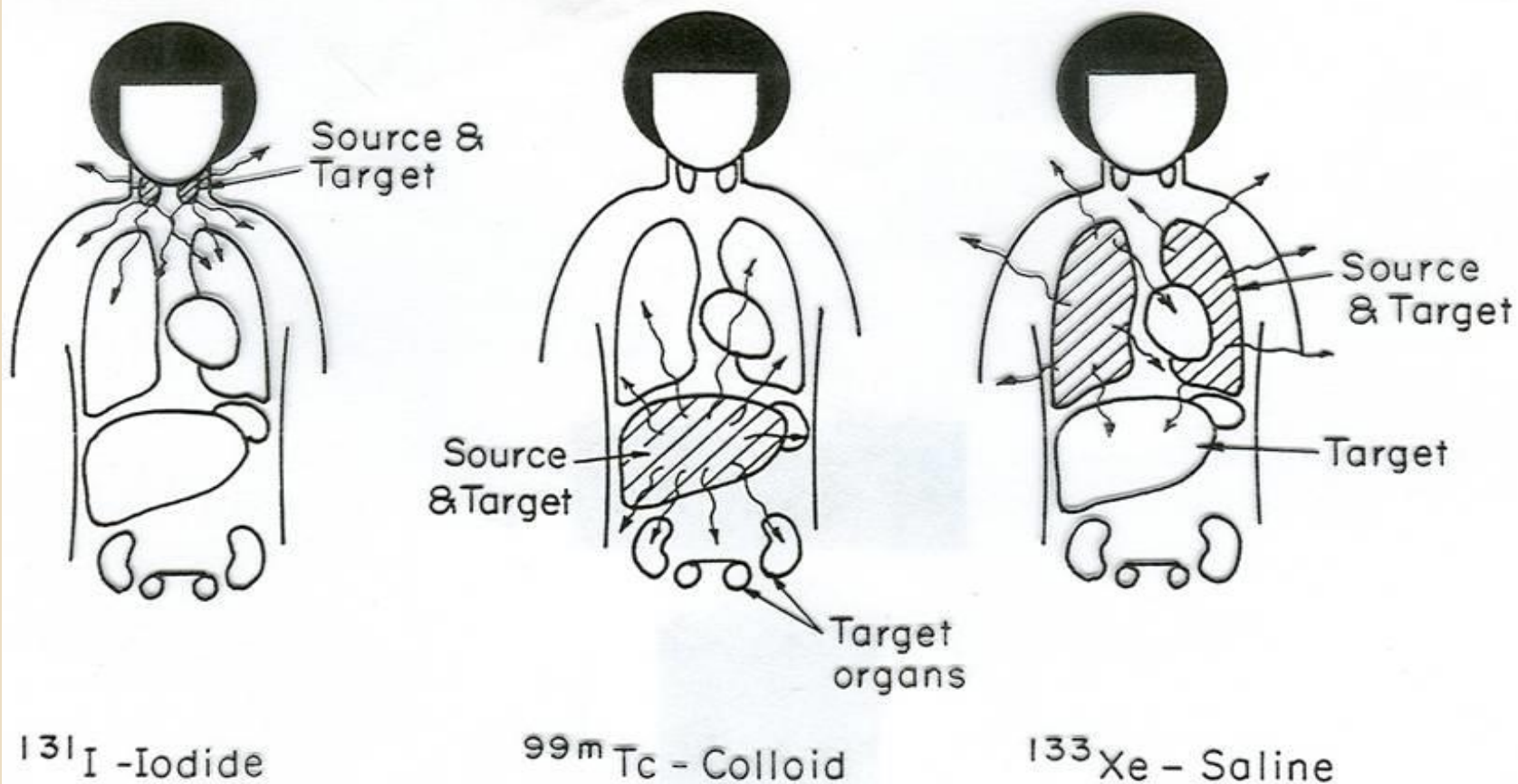
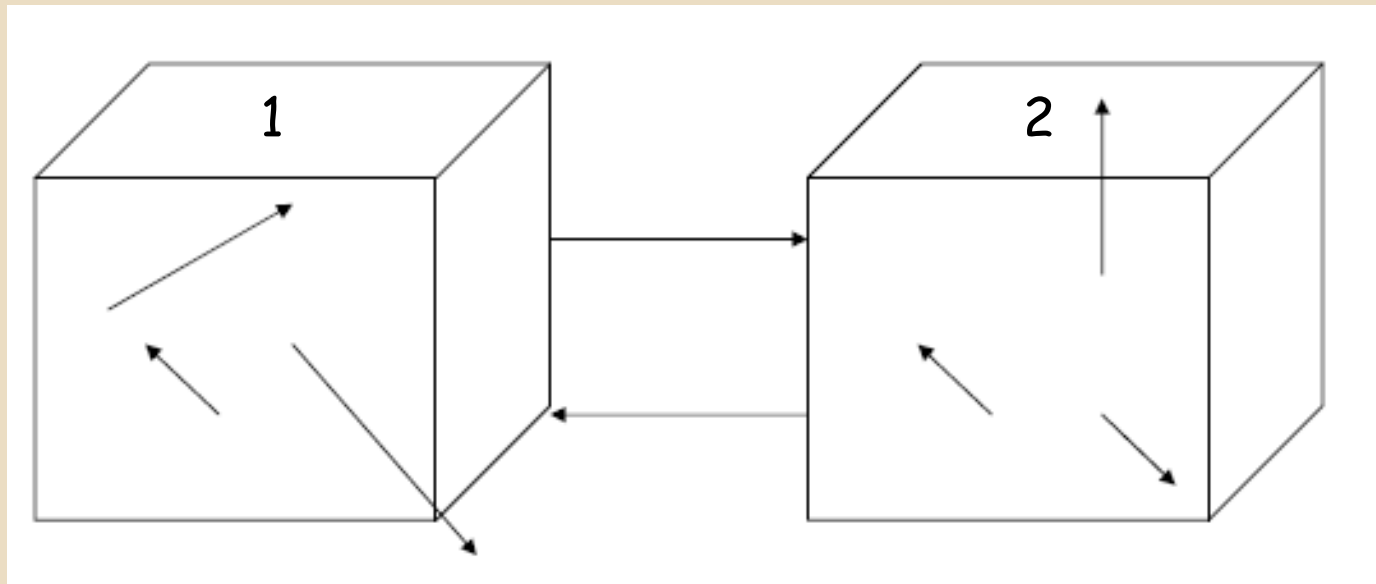


FIGURE 1.

The concept of source and target organs. Every organ is a potential target for the radiation from a radiopharmaceutical deposited in the body. An organ that contains radioactivity is a source and is also a target due to self-irradiation. The radiation doses received by the target organs depend on the location and distance of these organs relative to the source organ(s) as well as on the nature and energy of the radiations. These examples show only one source organ, but there may be multiple source organs.

Frazioni di dose assorbite dagli organi sorgente e bersaglio

Consideriamo ora due oggetti radioattivi che hanno la possibilità di irraggiare se stessi, di irraggiarsi l'un l'altro e magari di irraggiare altri oggetti nel sistema considerato:



$$\phi(1 \leftarrow 2), \phi(2 \leftarrow 2), \phi(2 \leftarrow 1), \phi(3 \leftarrow 1), \text{ etc.}$$

MASSE DI RIFERIMENTO PER I MODELLI COMPORTAMENTALI

Tab. 17.II - Masse in grammi per i principali organi e tessuti dell'Uomo di Riferimento in diverse fasce di età; per la donna adulta impiegare i valori relativi all'età di 15 anni. La Pubblicazione ICRP 23 fornisce una lista completa di masse e caratteristiche di organi e tessuti.

Organo	Adulto	15 anni	10 anni	5 anni	1 anno
Surrenali	14	10.5	7.22	5.27	3.52
Contenuto vescica	200	152	97.3	61.4	31.2
Pareti vescica	45	35.9	23.2	14.5	7.70
Seno	361	361	2.60	1.51	0.732
Contenuto stomaco	250	185	126	71.3	34.4
Pareti stomaco	150	118	85.1	49.1	21.8
Intestino tenue	1040	795	441	261	131
Pareti intestino tenue	640	515	286	169	84.9
Contenuto intestino crasso superiore	220	167	92.5	55	27.3
Pareti intestino crasso superiore	210	176	93.4	55.2	27.8
Contenuto intestino crasso inferiore	135	104	58.6	34.7	17.4
Pareti intestino crasso inferiore	160	127	70	41.4	20.6
Contenuto cuore	454	350	220	130	73
Pareti cuore	316	240	150	93	51
Reni	310	248	173	116	62.9
Fegato	1800	1410	887	584	292
Contenuto cistifellea	56	49	39	20	4.8
Pareti cistifellea	11	9.3	7.3	3.7	0.9
Polmoni	1000	651	453	290	143
Muscoli	28000	15000	6500	2000	1200
Ovaie	11	10.7	3.13	1.73	0.714
Pancreas	100	64.9	30	23.6	10.3
Midollo osseo rosso	1500	1050	610	320	150
Osso corticale	4000	4000	2974.2	1448.9	622.8
Osso trabecolare	1000	1000	743.5	965.9	415.2
Superfici ossee	120	91.8	55.6	32.5	13.7
Milza	180	123	77.4	48.3	25.5
Testicoli	35	15.6	1.89	1.63	1.21
Tiroide	20	12.4	7.93	3.45	1.78
Utero	80	79	4.16	2.70	1.45
Corpo intero	70000	56800	33200	19800	9720
Volume sangue (ml)	5200	4200	2200	1500	800

INTERNAL DOSE ASSESSMENT

UN ESEMPIO DI VALUTAZIONE DI DOSE PER UN ADULTO SANO

$$H_T = \sum N_S \cdot DF_S(T \leftarrow S)$$

Consideriamo l'ingestione di un 1 Bq di ^{131}I di un adulto di 70 Kg.

Cosideriamo la curva di ritenzione dell' ^{131}I in ogni organo del corpo, utilizzando la relazione:

$$A(t) = \sum_S a_S \cdot \exp(-\lambda_S t)$$

Integrando questa relazione tra il tempo zero di ingestione e l'infinito si ottengono le disintegrazioni N_S [Bq·sec] avvenute in ciascun organo.

$$N_S = \sum_S (a_S / \lambda_S)$$

INTERNAL DOSE ASSESSMENT

UN ESEMPIO DI VALUTAZIONE DI DOSE PER UN ADULTO SANO

I valori di a_s e λ_s sono reperibili per ciascun organo e per ciascun radionuclide. Per lo ^{131}I , nel Report MIRD n. 5, tramite l'utilizzo di metodi Monte Carlo si è ottenuto:

ORGAN:	a_1	λ_1	a_2	λ_2
Intestine	0.169	0.114	0.00115	0.0488
Liver	0.0159	0.114	0.00206	0.0488
Stomach	0.149	0.114	0.00103	0.0488
Thyroid	0.255	0.114	--	--

MODELLI MATEMATICI COMPARTIMENTALI per la distribuzione di attività in un corpo di riferimento per uomo, donna, bambino in base al peso dei vari organi ed all'età (metabolismo).

Principali passaggi per il calcolo della dose efficace

1. Acquisire i dati necessari su biodistribuzione e cinetica del radionuclide
2. Calcolare l'attività cumulativa in ciascun organo (considerato sorgente) usando o l'emivita effettiva ($1/T_{1/2e} = 1/T_{1/2f} + 1/T_{1/2b}$) o l'integrazione grafica della curva attività/tempo
3. Esprimere i dati calcolati per l'organo sorgente e l'organo bersaglio per ogni tipo di radiazione emessa
4. Calcolare la dose totale a ciascun organo bersaglio sommando i contributi totali (mGy)
5. Trasformare in dose equivalente (mSv) moltiplicando per il fattore di correzione dei raggi gamma ($W_R = 1$)
6. Moltiplicare per il fattore di correzione tissutale W_T di ciascun organo e sommare in modo da ottenere la dose efficace

DOSIMETRIA INTERNA

VALORI TABULATI NEL MIRD 5

TARGET ORGANS	S, ABSORBED DOSE PER UNIT CUMULATED ACTIVITY, (RAD/UCI-H) IODINE-131 HALF-LIFE 193. HOURS (CONTINUED)									
	SOURCE ORGANS									
	OVARIES	PANCREAS	SKELETON			SKIN	SPLEEN	TESTES	THYROID	TOTAL BODY
			R	HARROW	CORT BONE TRA BONE					
ADRENALS	1.4E-06	2.3E-05	6.1E-06	4.3E-06	4.3E-06	2.1E-06	1.8E-05	1.7E-07	5.2E-07	1.2E-06
BLADDER WALL	1.9E-05	5.0E-07	2.1E-06	1.6E-06	1.6E-06	1.7E-06	4.5E-07	1.4E-05	2.1E-06	1.1E-06
BONE (TOTAL)	2.9E-06	2.8E-06	2.5E-05	9.2E-05	6.5E-05	2.4E-06	2.3E-06	2.0E-06	2.2E-06	1.0E-06
GI (STOM WALL)	2.3E-06	5.0E-05	2.9E-06	1.6E-06	1.6E-06	1.7E-06	2.7E-05	2.5E-07	2.6E-07	1.1E-06
GI (SI)	3.3E-05	5.1E-06	7.4E-06	2.2E-06	2.2E-06	1.5E-06	3.9E-06	1.4E-06	3.4E-06	1.1E-06
GI (ULI WALL)	3.1E-05	6.1E-06	5.8E-06	2.0E-06	2.0E-06	1.5E-06	3.7E-06	9.7E-07	3.5E-06	1.1E-06
GI (ILI WALL)	4.0E-05	1.5E-06	8.4E-06	2.8E-06	2.8E-06	1.6E-06	1.9E-06	7.8E-06	3.4E-06	1.1E-06
KIDNEYS	3.0E-06	1.8E-05	6.5E-06	2.6E-06	2.6E-06	2.0E-06	2.4E-05	2.4E-07	1.4E-07	1.1E-06
LIVER	1.7E-06	1.2E-05	2.8E-06	1.9E-06	1.9E-06	1.8E-06	3.0E-06	1.4E-07	4.6E-07	1.1E-06
LUNGS	2.7E-07	6.8E-06	3.4E-06	2.8E-06	2.8E-06	1.9E-06	6.2E-06	4.0E-08	2.9E-06	1.0E-06
HARROW (RED)	9.8E-06	5.4E-06	2.3E-04	1.0E-05	1.0E-04	2.3E-06	3.5E-06	1.6E-06	2.4E-06	1.1E-06
OTH TISS (MUSC)	5.6E-06	5.0E-06	3.6E-06	3.0E-06	3.0E-06	2.4E-06	4.1E-06	3.4E-06	3.8E-06	9.8E-06
OVARIES	3.9E-02	1.1E-06	8.4E-06	2.6E-06	2.6E-06	1.1E-06	2.4E-06	0.0	4.1E-06	1.1E-06
PANCREAS	1.5E-06	4.7E-03	4.6E-06	2.8E-06	2.8E-06	1.6E-06	5.4E-05	1.6E-07	2.4E-07	1.1E-06
SKIN	1.4E-06	1.4E-06	2.0E-06	2.3E-06	2.3E-06	1.6E-04	1.6E-06	4.3E-06	2.4E-06	0.3E-06
SPLEEN	1.8E-06	5.4E-05	2.4E-06	2.2E-06	2.2E-06	1.0E-06	2.6E-03	2.3E-07	3.0E-07	1.1E-06
TESTES	0.0	2.0E-07	1.1E-06	1.7E-06	1.7E-06	2.6E-06	2.4E-07	1.3E-02	7.2E-09	1.0E-06
THYROID	4.1E-08	4.7E-07	2.3E-06	2.8E-06	2.8E-06	2.3E-06	3.8E-07	7.2E-09	2.2E-02	9.7E-06
UTERUS (NONGRVD)	5.4E-05	1.8E-06	5.8E-06	1.7E-06	1.7E-06	1.4E-06	1.2E-06	0.0	3.0E-06	1.1E-06
TOTAL BODY	1.2E-05	1.1E-05	1.0E-05	9.9E-06	9.9E-06	8.3E-06	1.1E-05	9.8E-06	9.5E-06	9.9E-06

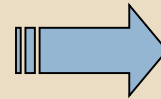
DECAY DATA REVISED-MARCH, 1972. REFERENCE-MIRD PAMPHLET NO. 10.
DATE OF ISSUE-05-13-75

Il **tempo di residenza** di un determinato organo viene definito come l'attività accumulata per unità di attività somministrata:

$$\tau = \frac{\tilde{A}}{A_0}$$

Ha le unità di misura di un tempo ma indica il numero totale di disintegrazioni per unità di attività somministrata:

$$D = \tilde{A} S = A_0 \tau S$$



$$\frac{D}{A_0} = \tau S$$

MIRD 16

Techniques for Quantitative Radiopharmaceutical Biodistribution Data Acquisition and Analysis for Use in Human Radiation Dose Estimates

MIRD 17

The Dosimetry of Nonuniform Activity Distributions-Radionuclide S Values at the Voxel Level

Ogni paziente, in relazione al proprio metabolismo ed alla propria patologia dovrà essere sottoposto a valutazioni dosimetriche preterapeutiche.

(richiesta anche del D.L.vo 187/00)

MIRD 16

Determinazione della biodistribuzione di un radiofarmaco per la determinazione della dose assorbita dal deposito di radionuclidi nell'organismo. (Data collection, data analysis, data processing)

1) Data collection

Individuazione delle varie sorgenti S , ovvero degli organi o singole aree di captazione;

Determinazione degli appropriati intervalli di tempo per il campionamento delle sorgenti S , in relazione al metabolismo dell'organismo rispetto al radiofarmaco utilizzato;

Acquisizione dei dati; (imaging, discrete probe monitoring, blood or biopsy sample counting, excreta counting).

MIRD 16

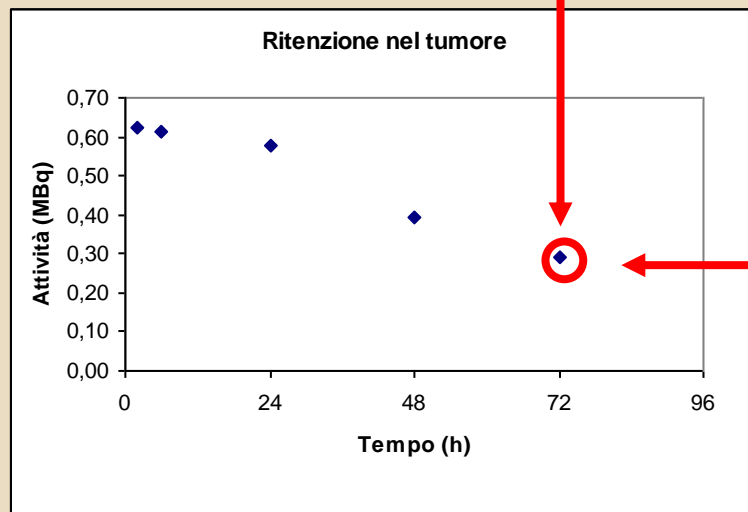
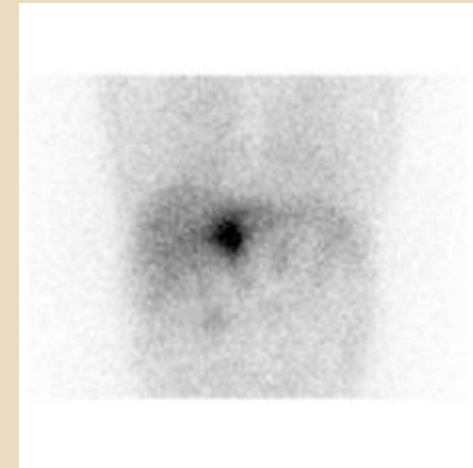
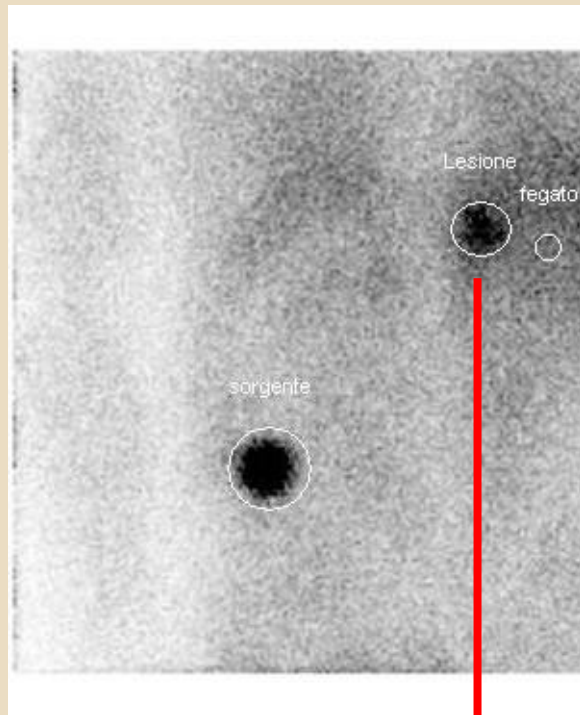
Determinazione della biodistribuzione di un radiofarmaco per la determinazione della dose assorbita dal deposito di radionuclidi nell'organismo. (Data collection, data analysis, data processing)

2) Data analysis

Determinazione della attività nelle regioni di interesse come funzione del tempo. Questo implica una caratterizzazione degli strumenti di misura in termini di sensibilità di risposta rispetto alla metodologia con cui sono utilizzati.

3) Data processing

Determinazioni delle disintegrazioni N_s tramite l'integrale della curva attività-tempo. Il tempo di residenza è definito come il rapporto tra N_s e l'attività somministrata.



Misure a tempi successivi dalla somministrazione di A_0 MBq devono essere effettuate nella aree (ROI) di interesse attraverso acquisizioni statiche o dinamiche.

(Gamma Camera, SPECT, ...)

$$A = 1/C \cdot (I_a I_b)^{1/2}$$

$$C = \text{sensibilità} = [\text{cps Bq}^{-1}]$$

Principali limitazioni del Metodo MIRD

Il metodo MIRD presenta alcune limitazioni. Innanzitutto si riferisce ad un uomo standard, di 70 kg, rappresentato da un fantoccio ermafrodita. Inoltre si suppone che l'attività sia uniformemente distribuita nell'organo sorgente, mentre è noto che alcune patologie possono determinare una non uniforme distribuzione del radioisotopo nell'organo sorgente, cosa che sicuramente può influenzare la dose somministrata all'organo bersaglio.

Utilizzando il metodo MIRD, l'ICRP ha calcolato la dose assorbita dal paziente per diversi radiofarmaci normalmente utilizzati in medicina nucleare (ICRP n. 53). Tali dati si riferiscono all'uomo standard ed a bambini di età compresa tra 1 e 15 anni in situazioni fisiologiche. Essi pertanto non tengono conto di eventuali patologie, quali una anormale funzione renale, insufficienza epatica, le occlusioni biliari e intestinali, ecc.

ALCUNE RACCOMANDAZIONI DEL MIRD 16

Tutte le misure effettuate devono permettere di ottenere risultati quantitativi in termini di attività assoluta (Bq) o frazione di attività somministrata presente nella regione di interesse.

Per la determinazione dei volumi di particolari regioni, specialmente per aree neoplastiche o per aree con dimensioni irregolari, oltre che studi con fantocci è opportuno ricorrere, ove possibile, a tecniche alternative quali MR, TAC o ecografia.

La farmacinetica dei composti iniettati ai pazienti deve essere conosciuta in modo approfondito e i tempi di residenza nei vari tessuti ed organi dovrebbero essere stimati a priori delle misure operative da effettuare.

Una stima degli errori commessi nella valutazione della dose impegnata dai pazienti deve essere condotta.

Una buona dosimetria dovrebbe mantenere una incertezza sulla valutazione dosimetrica inferiore al 10%.

Distribuzione e cinetica dei Radiofarmaci

E' importante, ai fini della miglior protezione del paziente conoscere, sia pur per sommi capi, la distribuzione dei radiofarmaci nei diversi organi, i tempi di accumulo e di eliminazione e quale sia o siano, gli organi che ricevono la maggior dose di radiazione ("organi critici").

La sintesi che segue si riferisce a dati tratti dall'ICRP 53 e dall'Addendum all'ICRP 53 annesso all'ICRP 62. Essa si basa sui modelli (semplificati) utilizzati dall'ICRP per calcolare le dosi (dose equivalente e dose efficace)

I T riportati si riferiscono all'emipериодо ($T_{\frac{1}{2}}$) biologico.

Per una migliore comprensione è specificato con T_{acc} il $T_{\frac{1}{2}}$ dell'accumulo e con T_{el} il $T_{\frac{1}{2}}$ dell'eliminazione.

MIRD 17

Dosimetria per una distribuzione non uniforme di attività

$$H_T = \sum N_{S, \text{volumetrico}} \cdot DF_{S, \text{volumetrico}} (T \leftarrow S)$$

A partire dall'algoritmo internazionalmente riconosciuto, il MIRD 17 si impegna a fornire uno strumento di supporto alle tecniche di imaging più avanzate (PET, SPECT).

L'imaging tomografico in Medicina Nucleare permette oggi di ottenere delle mappe tridimensionali di attività con un voxel delle dimensioni di pochi millimetri.

L'imaging tomografico, dopo una attenta analisi del processo di creazione delle immagini, inteso anche come calibrazione dell'intero sistema di misura (a partire dalla attività somministrata al paziente) può consentire di prevedere con una incertezza inferiore al 5% la dose assorbita in piccole regioni di interesse per il Medico Nucleare.

MIRD 17

Dosimetria per una distribuzione non uniforme di attività

$$H_T = \sum N_{S, \text{volumetrico}} \cdot DF_{S, \text{volumetrico}} (T \leftarrow S)$$

Il MIRD 17 provvede a fornire agli specialisti una serie di matrici DF volumetrici per cinque radionuclidi (Fosforo 32, Stronzio 89, Ittrio 90, Tecnezio 99, Iodio 131).

Le matrici DF sono state ottenute per voxel della dimensione di 3 o 6 mm.

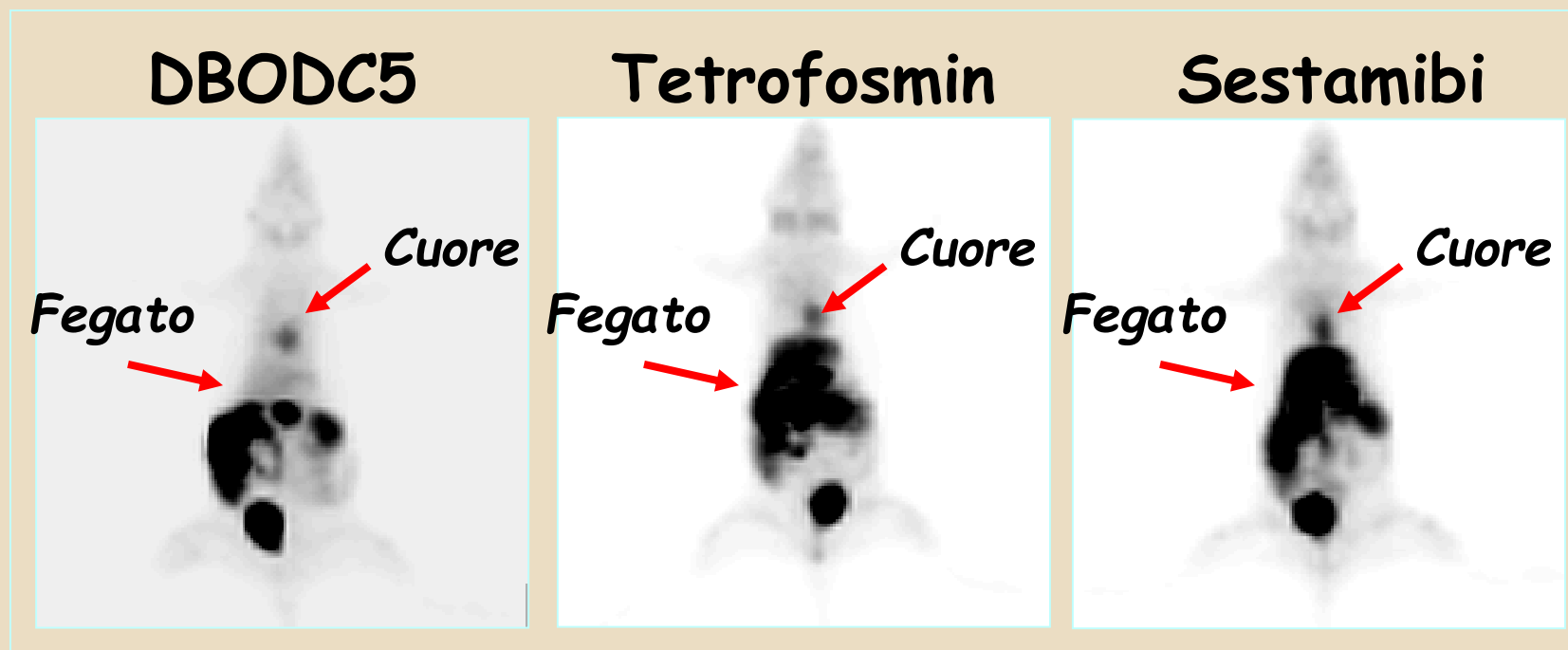
Questo significa che è necessario utilizzare le apparecchiature a disposizione in modo da garantire che il voxel di misura sia uno di questi due. (Richiesta non banale da soddisfare)

Più verosibilmente, metodi Monte Carlo devono essere implementati per ottenere una matrice di valori DF che soddisfino il tipo di radiofarmaco che si vuole utilizzare e le matrici DF che corrispondano alla reale situazione clinica di misura ottenibile.

DBODC (STUDIO FASE 1)

**^{99m}Tc -N-DBODC:BIODISTRIBUZIONE,
DOSIMETRIA E PROFILO DI "SAFETY"
NELL'UOMO DI UN NUOVO RADIOFARMACO
PER L'IMAGING DI PERFUSIONE
MIOCARDICA**

Immagini planari del ratto "in vivo", 30' p.i.



(Hatada et al. Circulation 2002; 106: II-386)

10 soggetti volontari a bassa probabilità di cardiopatia ischemica, in condizioni emodinamiche sovrapponibili a quelle richieste da uno studio miocardioscintigrafico diagnostico standard.

ad oggi: 3 rest, 2 stress.

Raccolti campioni di sangue

Raccolti campioni di urine (fino a 24 h)

5 scintigrafie pro-volontario WB (Ant/Post) + 1 trasm + 1 blank con flood standard. Per i WB medesima finestra energetica e posizione di testate e lettino.

Misure su fantoccio e sorgente di ^{99m}Tc per calibrazione della gammacamera in sensibilità.

IMPATTO PER IL REPARTO

- Studio di sicurezza, prima iniezione nell'uomo
- 10 pazienti in un anno
- Per i tecnici: total body ed eventualmente una γ -spect miocardica normale
- Per gli infermieri: due-tre prelievi ematici
- Per la camera calda, la marcatura verrà effettuata dal radiochimico
- Per gli amministrativi nessuna variazione

COME SUGGERISCE IL MIRD 16

TECHNIQUES FOR QUANTITATIVE RADIOPHARMACEUTICAL BIODISTRIBUTION DATA ACQUISITION AND ANALYSIS FOR USE IN HUMAN RADIATION DOSE ESTIMATES



Ai fini di un'analisi dosimetrica corretta, è necessario usare la tecnica delle viste coniugate e la nota formula del MIRD16:

$$A = [I_a' I_p' / \exp(-\mu T)]^{1/2} f / C$$

$I_a' I_p'$ = conteggi nella ROI della vista anteriore e posteriore;

l'apostrofo indica che i conteggi devono essere corretti per il fondo.

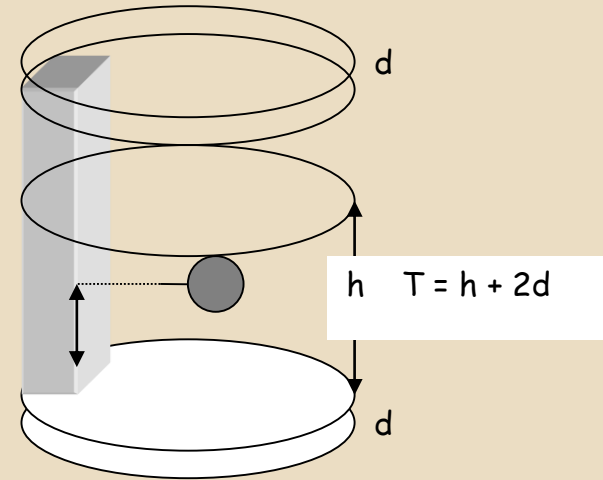
(Questa formula prevede la correzione per l'attenuazione ma non una correzione per lo scatter!)

Una volta che ho terminato il "data analysis" e ho i conteggi per ogni ROI e per ogni fondo, è necessario convertire questi conteggi in Attività.

Ma come?!

Uso il famoso fattore C , ottenuto durante la calibrazione acquisendo in statica 5 volte un fantoccio a mò di pentola prima senza acqua, poi al variare di 4 spessori di acqua (4, 8, 12, 16 cm) avendo cura di mantenere la sorgente nel mezzo.

Si riporta in grafico la calibrazione in acqua, poi si estrapola il C ottenuto al Co in aria. Si fitta la curva con fit esponenziale, e dall'equazione che ne risulta si ricava il suddetto fattore.



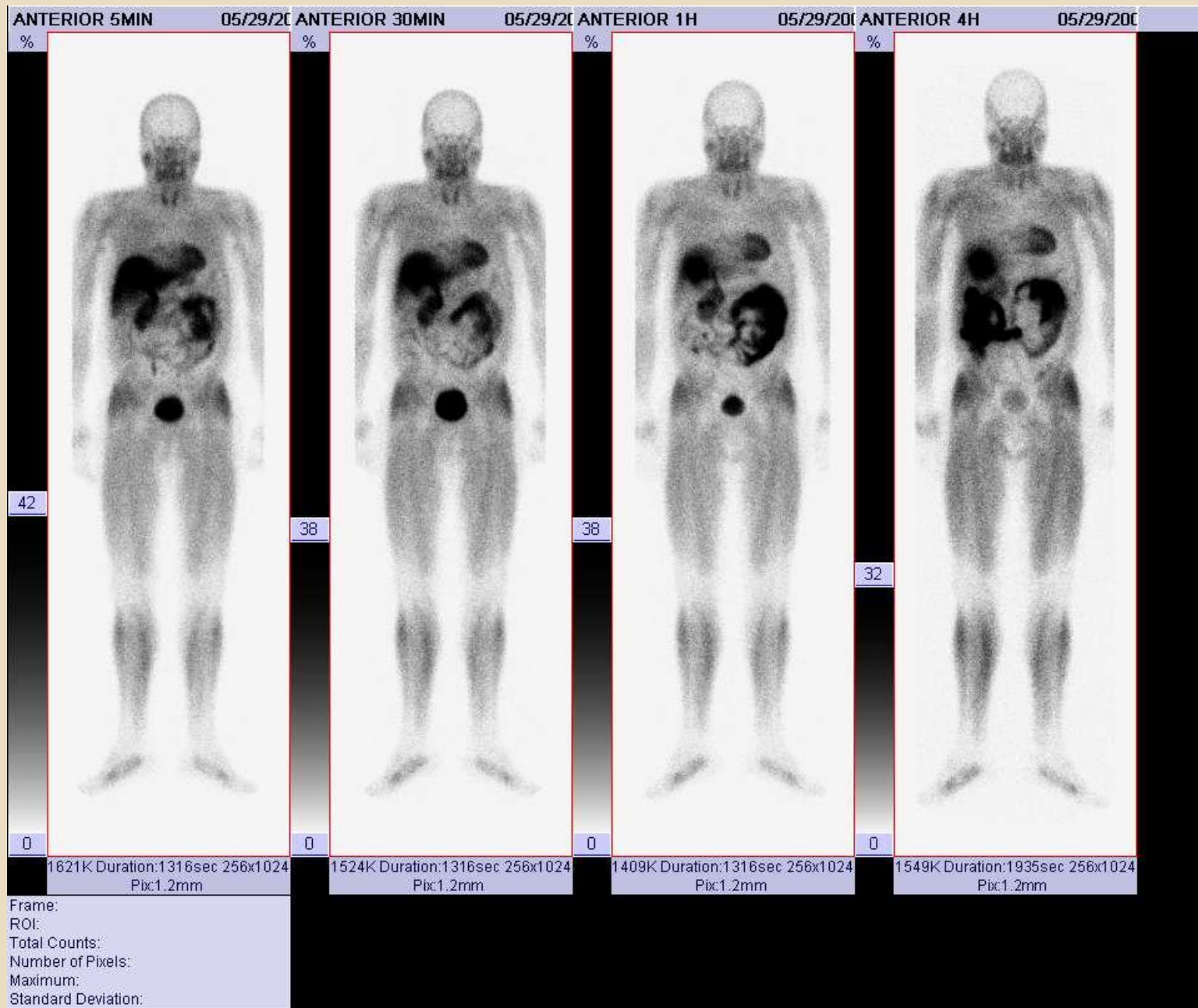
(La calibrazione in aria porterebbe ad una sottostima del valore di C , perchè in questo modo si trascurerebbe il contributo dello scattering, andando così a sovrastimare le attività misurate su paziente!).

La ROI sulla sfera si disegna al 10%. Lo spessore effettivo T da utilizzare nell'estrapolazione è dato da $T = X + 2d$

BIODISTRIBUZIONE

Curve attività-tempo per gli organi sorgente

- ROI ant (e post. con "flip horizontal") sul WB e su 8 organi sorgente (liver, galbl, heart, u-bl, lung dx/sx, thy, salivary gland)
- ROI sul fondo adiacente ad ogni organo (Ant e post)
- ROI sopra le spalle per la sottrazione del contributo di bremsstrahlung.
- Metodo delle viste coniugate
- Correzione per il decadimento fisico
- Correzione per l'attenuazione (spessore organi del singolo volontario)
- In mancanza di valori volumetrici TAC, usato la massa organi standard, Modelli compartim. ICRP 23
- Ottenute le curve biologiche dell'andamento dell'attività nelle regioni in esame.



ATTENUAZIONE

Per quanto riguarda la **correzione per l'attenuazione** è assai critica e per ora non esiste un metodo accettato fra tutti i centri. La si è effettuata con flood di ^{99m}Tc sul lettino (blank) e sul paziente (trasmissiva) prima della somministrazione. Questa acquisizione ha lo scopo di ricavare il T medio su un organo previa calibrazione della gamma camera.

IN CONCLUSIONE

1. Caratteristiche proprie della gammacamera (calibrazione e dimensione pixel)

2. Spessore degli organi in esame per il calcolo della dose al bersaglio.

3.

$$T_{eff} = T_f \times T_b / T_f + T_b$$

Il tempo necessario affinché l'attività del radionuclide si riduca alla metà, per effetto dei processi di rinnovamento, è definito come tempo di dimezzamento biologico T_b .

Questo si combina con il tempo di dimezzamento fisico T_f per dar luogo al tempo di dimezzamento effettivo T_{eff} .

4. Risultati MIRD- Dosi agli organi

- Problema di progettazione (zone calde, zone fredde)
-
- ICRP 57 Validazione del livello di rischio (valore di attività massima equivalente) fattore peso in base al valore del radionuclide impegnato e fattore peso in funzione del tipo di operazioni svolte nell'area.
- sistema di ventilazione (livelli di depressione dell'ordine dei 20-30 Pascal fra un locale e l'altro) 2/5 ricambi d'aria per rischio basso o intermedio
- superfici degli ambienti di lavoro (resine epossidiche)
- Locali di segreteria
- Locali di attesa fredda e filtri d'ingresso
- Laboratorio di Radiofarmacia (aperture con flange dotate di guanti, cappe, filtri HEPA) max depressione rispetto al resto del servizio
- Sistema di monitoraggio delle radiazioni
- Scarichi