



CDL in Tecniche di Radiologia Medica, per Immagini e Radioterapia
Sede di Padova – 3° anno, 1° semestre

MEDICINA NUCLEARE

L2

Franco Bui

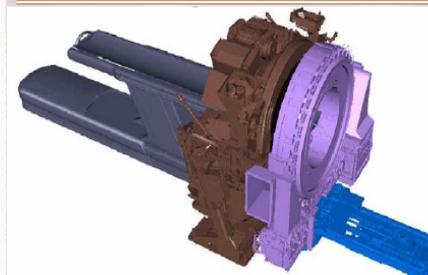
Positron Emission Tomography



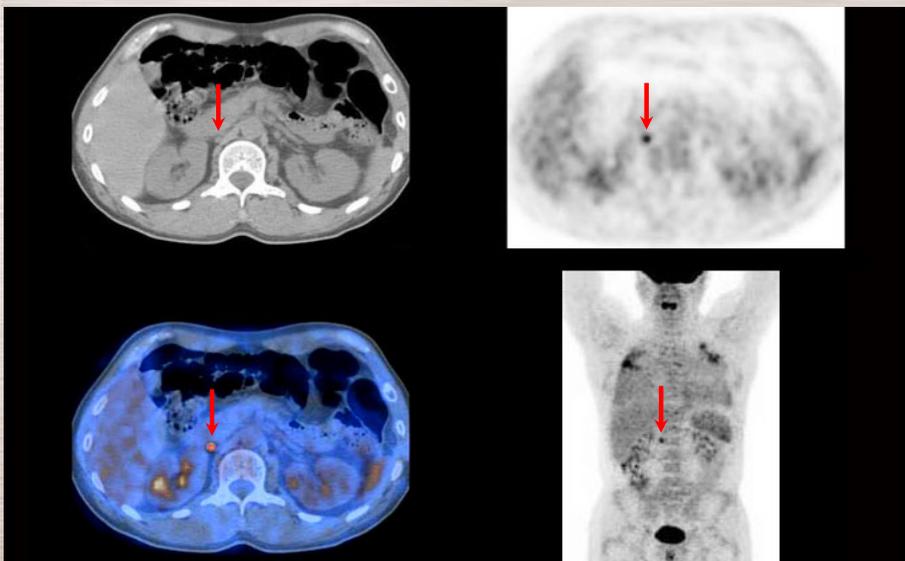
RADIONUCLIDI emittenti positroni

	emivita <i>min</i>	E_{β^+} max <i>keV</i>	range max in H ₂ O <i>mm</i>
¹⁸F	110	635	1
¹¹C	20	970	1.8
¹³N	10	1190	2.5
¹⁵O	2	1720	4.1

PET-CT

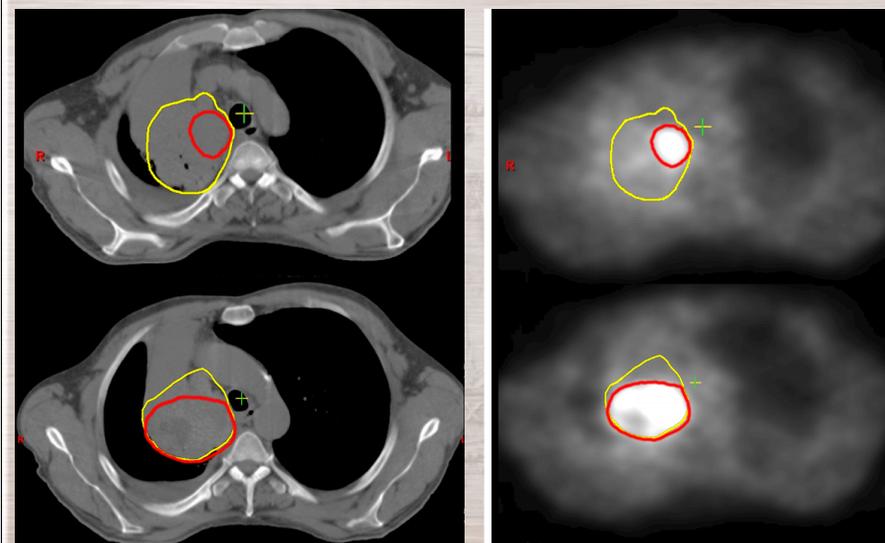


PET - CT



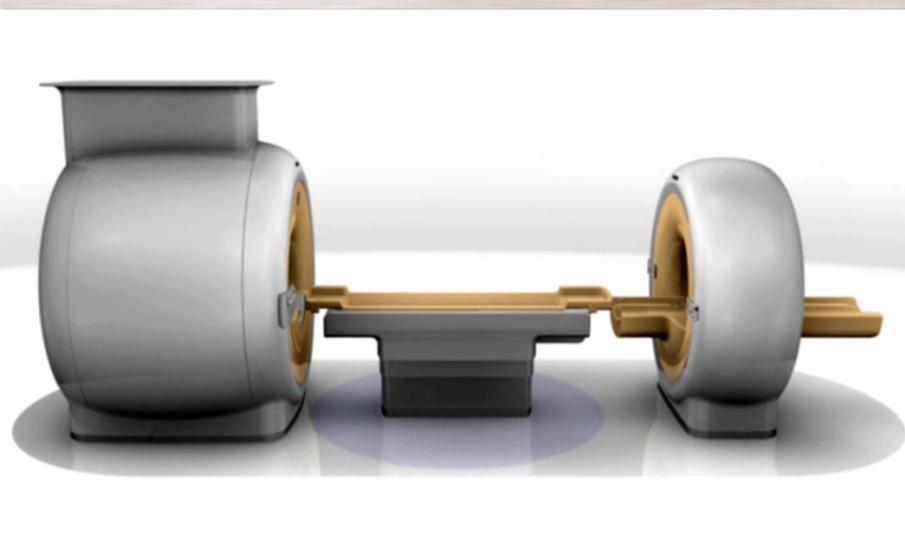
Az. Ospedale - Università di Padova - Medicina Nucleare - www.unipd.it/nucmed/

PET - CT per piani radioterapici



Az. Ospedale - Università di Padova - Medicina Nucleare - www.unipd.it/nucmed/

PET - MR



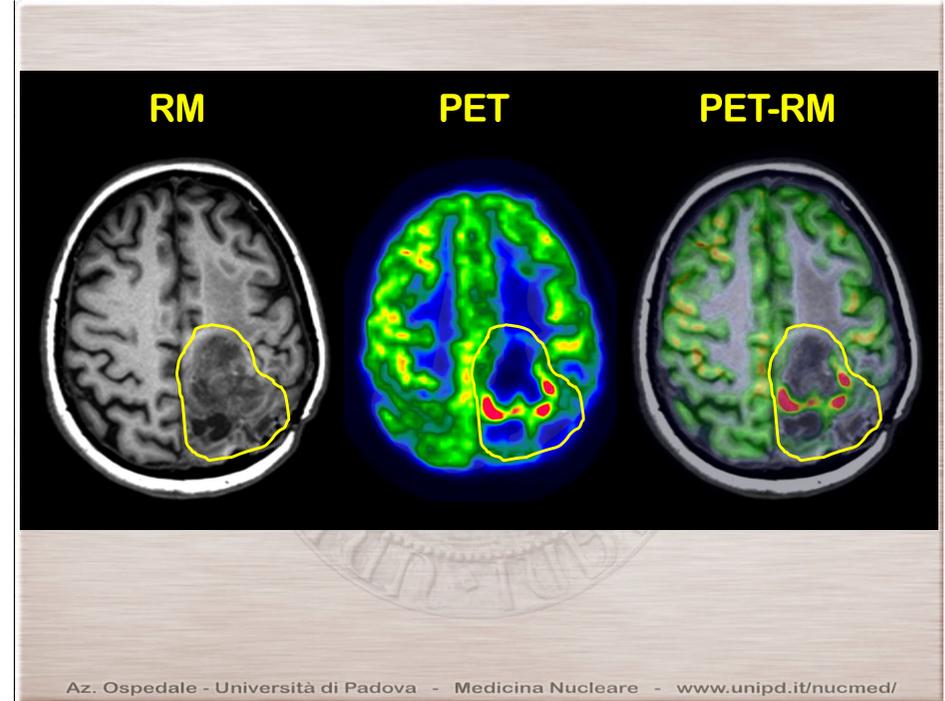
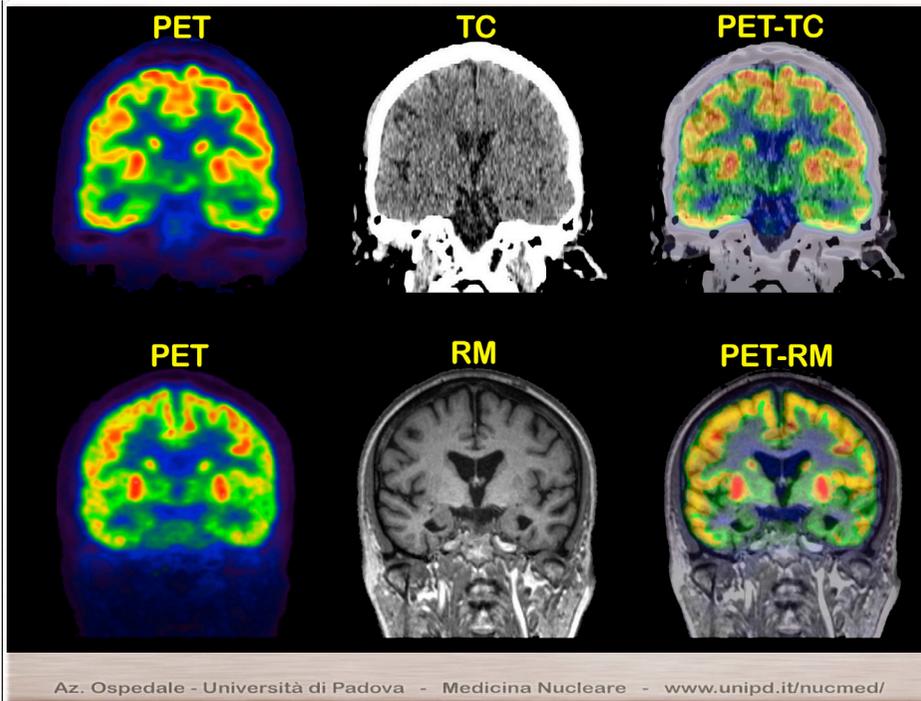
Az. Ospedale - Università di Padova - Medicina Nucleare - www.unipd.it/nucmed/

PET - MRI

- Stato dell'arte per la ricerca in MN
- Fusione "intrinseca" immagini PET + MR
- Elevata informazione morfo-funzionale



Az. Ospedale - Università di Padova - Medicina Nucleare - www.unipd.it/nucmed/



RADIOFARMACI PET

GLUCIDI

↓

AMINOACIDI

↓

NUCLEOSIDI

↓

T1-MRT+Gd

18F-FDG

11C-MET

18F-FLT

Az. Ospedale - Università di Padova - Medicina Nucleare - www.unipd.it/nucmed/

PET-MR ATTENUATION CORRECTION

Uncorrected PET

Whole body MRI

Attenuation Mask

Corrected PET

Az. Ospedale - Università di Padova - Medicina Nucleare - www.unipd.it/nucmed/

SVILUPPO DELLA MEDICINA NUCLEARE

^{68}Ge	^{68}Ga	
$T_{1/2}$ 270 d	$T_{1/2}$ 68 min	
β^+ 1.9 MeV	γ 511 keV	

-DOTA-derivati
-Peptidi

Az. Ospedale - Università di Padova - Medicina Nucleare - www.unipd.it/nuamed/

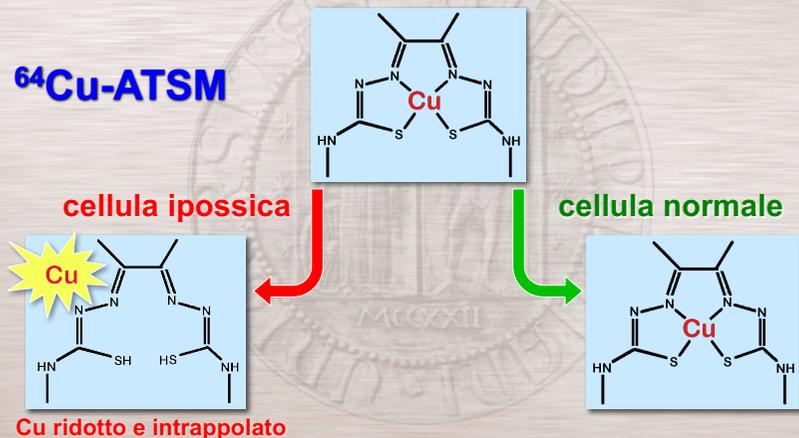
SVILUPPO DELLA MEDICINA NUCLEARE

^{82}Sr	^{82}Rb	
$T_{1/2}$ 25 d	$T_{1/2}$ 76 sec	
β^+ 3.15 MeV	γ 511 keV	

Az. Ospedale - Università di Padova - Medicina Nucleare - www.unipd.it/nuamed/

^{64}Cu	$T_{1/2}$ h	E_{max}
	12.7	18% β^+ 578 keV, 38% β^- 653 keV, 0.43% γ 1.35 MeV

Radiofarmaco PET per valutare l'ipossia tissutale



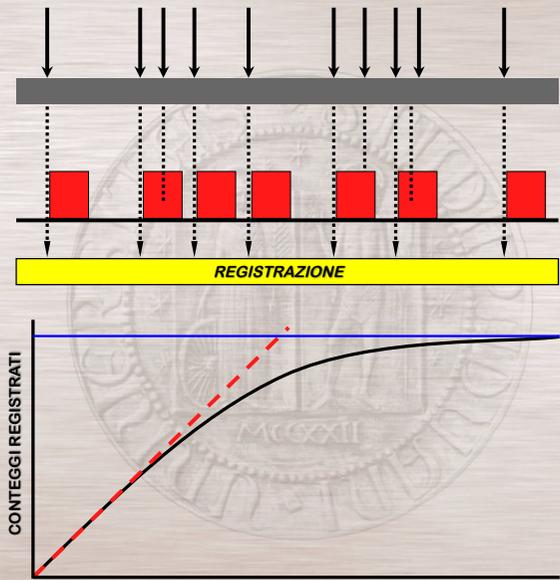
Az. Ospedale - Università di Padova - Medicina Nucleare - www.unipd.it/nuamed/

TUMORE CERVICE UTERINA

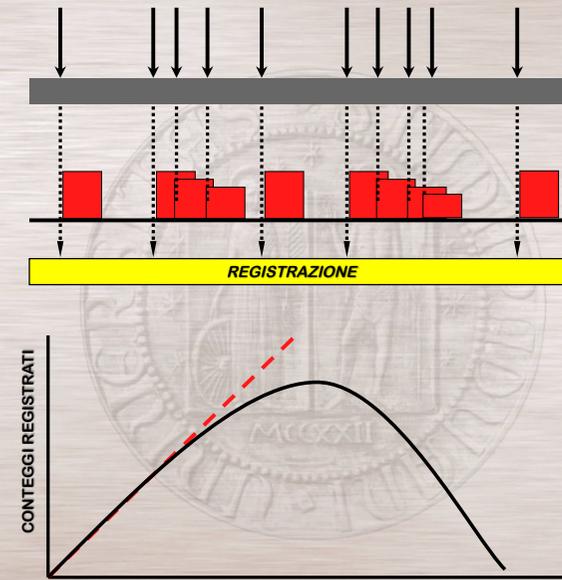
	^{18}F-FDG	^{64}Cu-ATSM
NON Responder		
Responder		

Az. Ospedale - Università di Padova - Medicina Nucleare - www.unipd.it/nuamed/

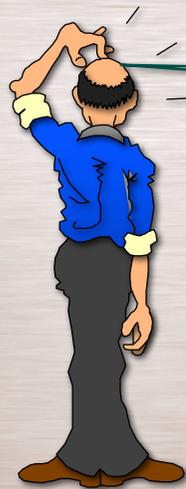
TEMPO MORTO - sistema non paralizzante



TEMPO MORTO - sistema paralizzante



LA MEDICINA NUCLEARE



• FA MALE ... ?

Fa male ? (1)

- Le tecniche di imaging radionuclidico hanno il pregio di essere poco o per nulla invasive e gravate da un tasso di morbidità estremamente basso
- Il paziente per la stragrande maggioranza delle indagini subisce, al più, una semplice iniezione endovenosa. Sono assai poche le metodiche che prevedono una maggior invasività, come l'accesso arterioso o il cateterismo.

Fa male ? (2)

- I radiofarmaci utilizzati in diagnostica possono essere considerati del tutto sicuri in quanto, in anni di impiego clinico rigorosamente controllato in tutte le medicine nucleari del mondo, è stato osservato un numero esiguo di reazioni avverse.
- Anche i farmaci non radioattivi a volte utilizzati come parte integrante di una indagine, come la furosemide per la scintigrafia renale sequenziale o il dipiridamolo per lo stress farmacologico del miocardio, sono per lo più farmaci di comune impiego.

Fa male ? (3)

- La medicina nucleare, al contrario della radiologia che è ormai ben conosciuta anche dal pubblico, è ancora circondata da un alone di mistero e di timore, legato più che altro all'aggettivo "nucleare".
- Questo termine, che fa riaffiorare alla memoria olocausti bellici e incidenti nucleari, indica che le radiazioni utilizzate – i raggi γ , β^- e β^+ – provengono dai nuclei atomici, al contrario dei raggi "X" utilizzati in radiologia che provengono dagli orbitali elettronici.

Fa male ? (4)

- È bene ricordare che le radiazioni elettromagnetiche sono tutte uguali: dalle radiazioni emesse dai normali campi elettrici (50-60 Hz), alle onde radio, allo spettro visibile, alle radiazioni UV, X e γ , l'unica caratteristica che le differenzia è la loro lunghezza d'onda e quindi la loro energia che è inversamente proporzionale ad essa. In particolare, non c'è alcuna differenza, a parità di energia, fra una radiazione "X" di impiego radiologico ed una radiazione " γ " di impiego medico-nucleare

Fa male ? (5)

- Non si deve dimenticare che la radioattività è una normale componente dell'ambiente naturale. L'uomo, fin dalla sua comparsa sulla terra è sempre stato esposto alle radiazioni naturali, che sono tuttora la principale fonte di dose alla popolazione mondiale
- La radioattività naturale origina dalle rocce o dalle acque terrestri, dallo spazio, sotto forma di raggi cosmici (raggi alfa, nuclei pesanti, mesoni, elettroni, protoni, neutroni e fotoni). La concentrazione dei radionuclidi naturali nel suolo e nelle acque varia molto da luogo a luogo a seconda della costituzione geologica

Fa male ? (6)

- L'atmosfera riduce l'esposizione ai raggi cosmici fungendo da schermo; la rarefazione dell'atmosfera, come in alta montagna o a bordo di aerei, produce un aumento significativo dell'esposizione alle radiazioni.

ESPOSIZIONE AMBIENTALE

Dose Eff. media
mSv/anno



DANNI DETERMINISTICI

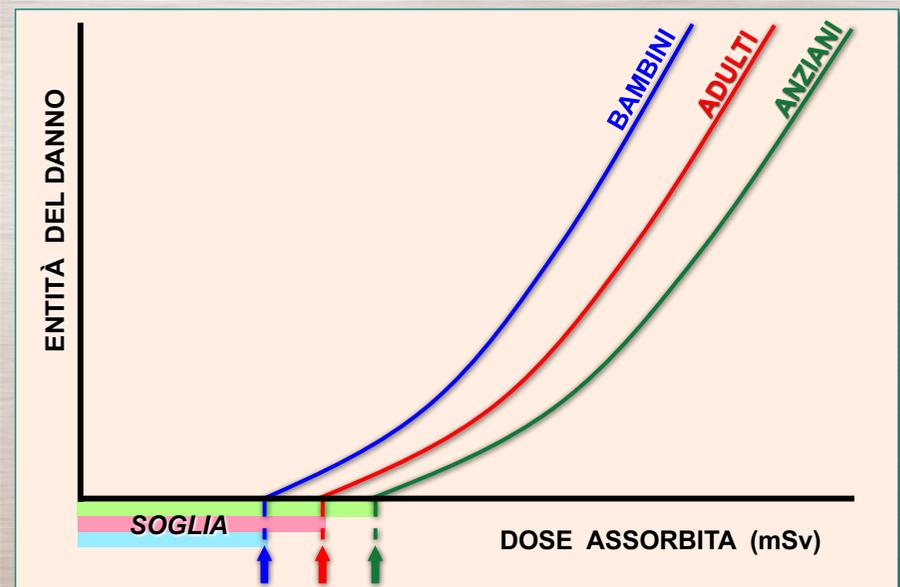
La **gravità** del danno è direttamente proporzionale all'**entità** della esposizione:

MAGGIOR ESPOSIZIONE = MAGGIOR DANNO

Si verificano **solo sopra un valore soglia**, che dipende da molti fattori (natura delle radiazioni, sensibilità dei tessuti, sensibilità individuale, ecc.)

Si manifestano dopo un periodo di latenza ben definito, generalmente breve (pochi min. - 1 mese) ma che può anche essere a distanza di anni (dermatiti, cataratta)

DANNI DETERMINISTICI



DOSI SOGLIA PER DANNI DETERMINISTICI

Organo bersaglio	acuta mSv	cronica mSv/anno	Cat.A anno	Cat.B anno
Testicoli - sterilità temporanea	150	400	20	6
Testicoli - sterilità permanente	350-600	2000	20	6
Ovaio - sterilità permanente	2500-6000	> 200	20	6
* Cristallino – opacità/cataratta	500-2000	> 100 [50]	150 [20]	50 [20]
Cute	3000-8000	1000-2000	500	150
Midollo emopoietico - depressione	500	> 400	20	6
Midollo emopoietico - aplasia	1500	> 1000	20	6
Sindrome gastro-intestinale	5000-6000			
Sindrome nervosa	10000			

DOSI SOGLIA LETALI per Pan-Irradiazione

Dose acuta (mSv)	EFFETTO	SINTOMI
< 1000	Non letale in adulti sani	Alterazioni ematologiche
1000-2000	Sopravvivenza probabile se curata	Sindrome emopoietica
2000-5000	Sopravvivenza possibile se curata	Sindrome emopoietica
5000-6000	Scarsa probabilità di sopravvivenza	Sindrome emopoietica
> 6000	Letale	Sindrome intestinale
> 10000	Letale	Sindrome neurologica

DANNI STOCASTICI (PROBABILISTICI)

Sono espressione di lesioni del DNA cellulare

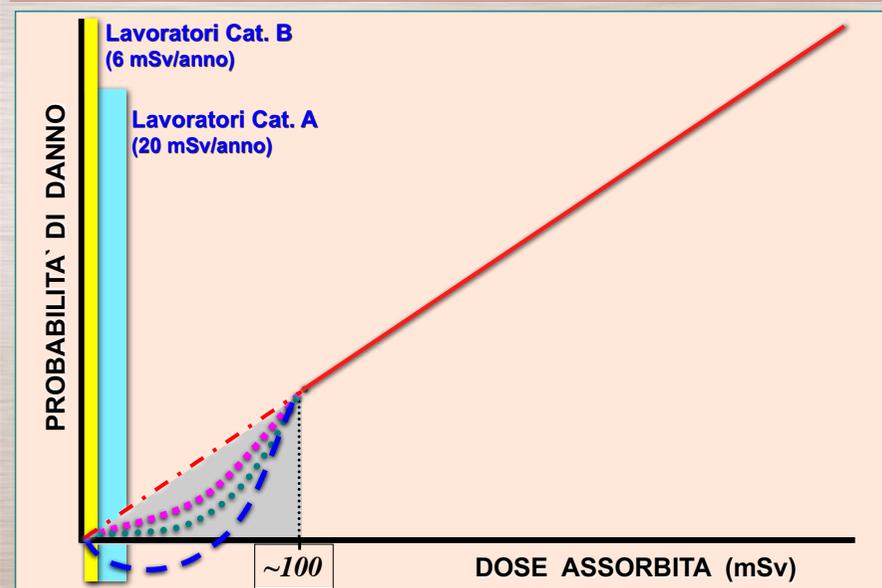
La **probabilità** che si manifesti il danno è direttamente proporzionale all'**entità della esposizione**, senza un **valore soglia**.

MAGGIOR ESPOSIZ. = DANNO + FREQUENTE

L'**entità** del danno è **indipendente** dalla dose assorbita

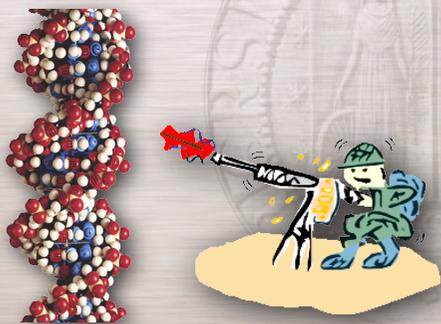
La **patologia** è **indistinguibile** da quella determinata da cause naturali o altre cause e si manifesta dopo un **lungo periodo latenza** (da 2 a 20-30 anni)

DANNI PROBABILISTICI - STOCASTICI



DANNI AL DNA DA RADICALI LIBERI

I radicali liberi sono **prodotti di “scarto”** che si formano naturalmente all'interno delle cellule del corpo quando l'ossigeno viene utilizzato nei processi metabolici per produrre energia (ossidazione).



- **Radicale Idrossile $\cdot\text{OH}$**
- **Superossido $\text{O}_2\cdot$**
- **Ossigeno O^+**
- **Idrogeno H^+**
- **Ossido d'azoto NO**

DANNI AL DNA DA RADICALI LIBERI

I radicali liberi sono **molecole molto instabili** in quanto possiedono un elettrone “spaiato” sull'orbitale esterno. Questo li porta a ricercare un equilibrio appropriandosi dell'elettrone delle altre molecole con le quali vengono a contatto, che diventano instabili e a loro volta ricercano un elettrone, innescando un meccanismo a “catena”

L'azione lesiva più grave è quella sul DNA cellulare perché altera l'informazione genetica e può provocare varie patologie (neoplasie, malattie cardiovascolari, diabete, cataratta, malattie del sistema immunitario, ecc)

Questa serie di reazioni può essere ridotta o arrestata dalla presenza di vari agenti antiossidanti

FORMAZIONE DEI RADICALI LIBERI

- Gas inquinanti e sostanze tossiche in genere (monossidi di carbonio prodotto dalla combustione; cadmio, piombo, mercurio idrocarburi derivati dalle attività industriali, ecc.)
- Il fumo di sigaretta e l'eccesso di alcool
- **Le radiazioni ionizzanti** e quelle solari (ozono e raggi UVA e UVB). Le radiazioni solari inducono sulla pelle processi di ossidazione che degradano gli acidi grassi delle membrane cellulari, formando radicali liberi
- Numerosi farmaci
- L'attività fisica intensa causa un incremento delle reazioni che utilizzano l'ossigeno (respirazione polmonare, attività mitocondriale delle cellule muscolari, ecc.) e conseguente surplus di formazione di perossido di idrogeno.

DIFESA DAI RADICALI LIBERI

- Si stima che nel corpo umano i radicali liberi provochino, **ogni ora, circa 10.000 lesioni** al DNA cellulare, che vengono sistematicamente “riparate” od eliminate dai sistemi di difesa dell'organismo
- I meccanismi di difesa si “autoregolano”, sono cioè in grado di aumentare la loro attività quando aumentano gli insulti lesivi cui l'organismo è sottoposto

DIFESA DAI RADICALI LIBERI

- La prima linea di difesa dell'organismo contro i radicali liberi è la sintesi molecole "protettrici", quali il glutatione, chiamate "**free radical scavengers**" (spazzini dei radicali liberi) che prevengono il danno causato da quest'ultimi, "donando" un elettrone o un atomo di idrogeno alle molecole affette
- La seconda linea di difesa è rappresentata da un gruppo di enzimi (fosfatasi, polimerasi endonucleasi, glicosilasi, ecc.), che sono in grado di riparare il DNA danneggiato
- La linea del "Piave" delle autodifese è l'apoptosi, che può essere sinteticamente descritta come un "ordine" di autodistruzione che viene dato ad una cellula il cui DNA sia stato danneggiato in modo significativo

ORMESI ?

- Un vasto gruppo di popolazione cinese residente in un'area con esposizione annua di **2.32 mSv** ha mostrato una mortalità per cancro significativamente inferiore rispetto ad una analogo gruppo esposto a **0.96 mSv**.
- Un gruppo di 850.000 persone residenti in una regione a livello del mare ha evidenziato una mortalità per cancro superiore rispetto ad un analogo gruppo di 350.000 persone residenti ad una altitudine superiore a 1000 m (stessa nazione, razza, alimentazione e abitudini di vita)
- In Canada, uno studio ha riscontrato che i lavoratori delle centrali nucleari hanno una mortalità per cancro pari al **58%** della media nazionale contro un **97%** evidenziato dai lavoratori delle centrali non nucleari

ORMESI ?

- Uno studio su 700.000 lavoratori di cantieri navali americani, 108.000 dei quali operanti in impianti nucleari, ha evidenziato che i 29.000 lavoratori che avevano assorbito una dose di radiazioni **> 5 mSv** mostravano un tasso di mortalità, per tutte le patologie, **inferiore del 28%** rispetto a un campione di pari numerosità di marinai non esposti a radiazioni ionizzanti
- Un'analisi epidemiologica su un vasto gruppo di radiologi e medici nucleari americani, che hanno iniziato l'attività dopo gli anni '60, non ha mostrato significative differenze nell'incidenza di neoplasie rispetto agli altri medici

ORMESI ?

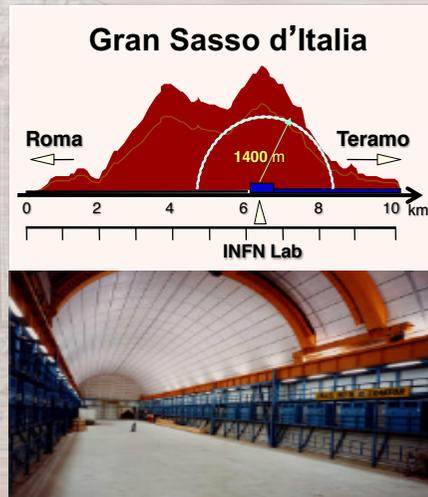
- Linfociti irradiati con **1.5 Sv** mostrano il **30-40%** di rotture cromosomiche.
- Se vengono **pre-irradiati con 10-30 mSv**, e solo successivamente irradiati con **1.5 Sv**, le rotture cromosomiche si riducono al **15-20%**

ORMESI ?

DUE LABORATORI CON DIVERSI LIVELLI DI RADIAZIONE "DI FONDO"

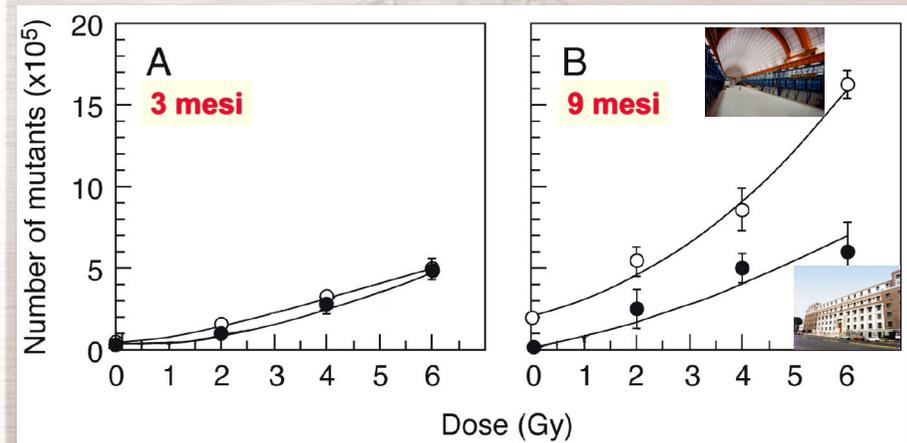


ISS Roma



ORMESI ?

IRRADIAZIONE DI CELLULE DI HAMSTER CINESE



CONCLUSIONI

- Le radiazioni ionizzanti, naturali ed artificiali, **sono uno dei più potenti agenti lesivi che si conoscano**
- Ad alte dosi producono effetti biologici gravissimi e, oltre determinati livelli, letali
- Riducendo le dosi:
 - gli effetti deterministici si riducono, fino a scomparire;
 - il rischio di danni stocastici (neoplasie) si riduce progressivamente ma, ai fini della radioprotezione, si deve presupporre che non si riduca mai a zero
- Dal punto di vista strettamente scientifico non è dimostrato che basse dosi (< 20 mSv) aumentino effettivamente tale rischio, o addirittura, lo riducano

DOSE EFF. (mSv) di alcune procedure

Rx Torace	0.02	Scint. polmoni	1
Rx Colonna	1.3	Scint. renale	1
IVU	2.5	Scint. tiroide	1
Pasto baritato	3	Scint. ossea WB	4
Clisma opaco	7	SPET miocardio	5
CT testa	2.5	SPET cerebrale	7
CT torace	8	Scint Gallio WB	18
CT addome	10	PET	5-7
CT WB	20-30	PET/CT - WB	10-30

PET-CT: ESPOSIZIONE DEL PAZIENTE

	mSv
Dose efficace PET (<i>corr. attenuazione con ^{68}Ge</i>)	5-7
Dose efficace CT-WB LQ mode (<i>10 mA, pitch=6</i>)	0.75
Dose efficace CT-WB MQ mode (<i>80 mA, pitch=3</i>)	19-22
Dose efficace CT-WB HQ mode (<i>>100 mA + contrasto</i>)	20-30