



International Masterclasses 2017 (per gli studenti delle scuole secondarie superiori)

Lunedì 13
Giovedì 16
Venerdì 17

Marzo 2017

Università di Padova,
Laboratorio di Informatica - Plesso Paolotti LabP140

Nuclei per la salute



Juan Esposito

Istituto Nazionale di Fisica Nucleare (INFN)

Laboratori Nazionali di Legnaro (LNL)

juan.esposito@lnl.infn.it



J. Esposito, Masterclass 2017, Padova 13-15-16 Marzo 2017

Sommario

- Radionuclidi in medicina
 - Medicina nucleare
 - SPECT
 - PET
 - Terapia con radionuclide
 - Ricerca in fisica medica
 - Applicazioni della fisica nucleare alla medicina
- } Tecniche diagnostiche

Radioattività

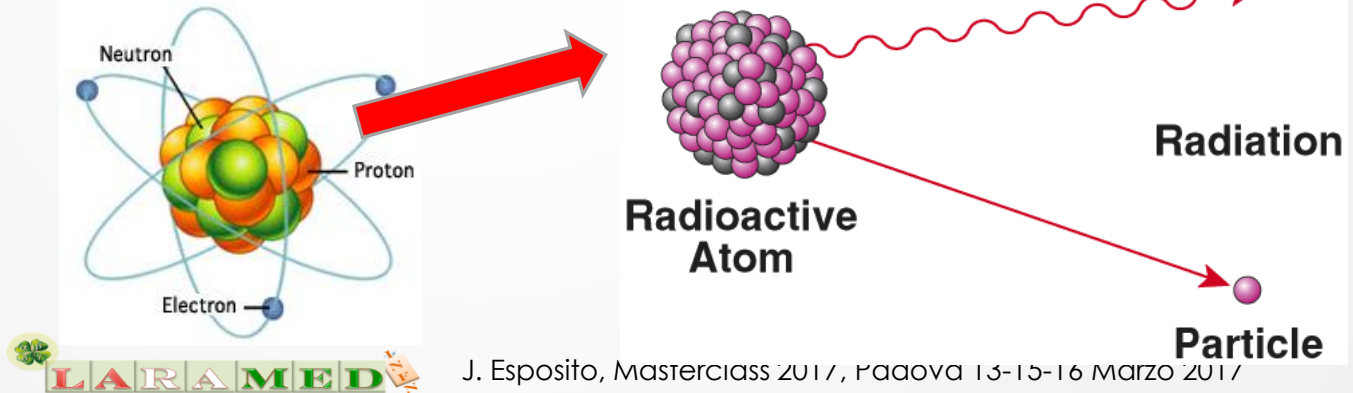
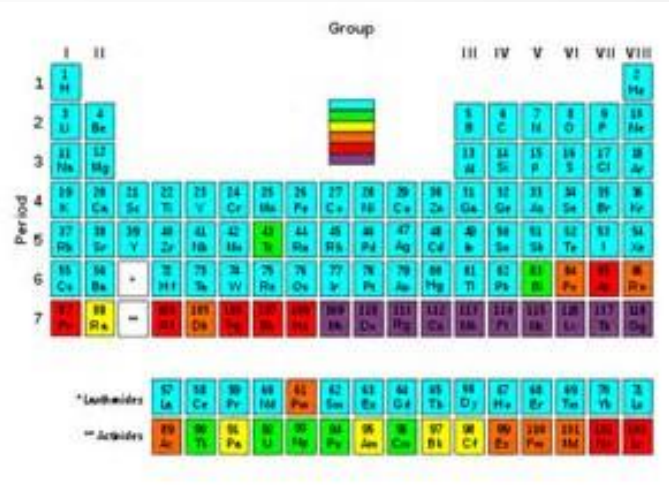
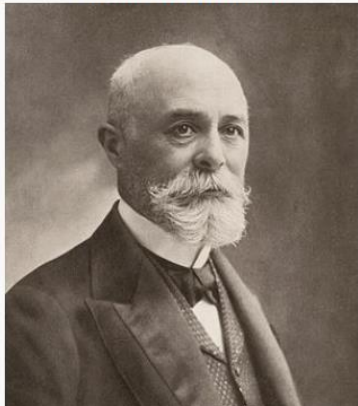
Parigi, 26 dicembre 1898

Marie e Pierre Curie annunciano all'Accademia delle Scienze di aver estratto dalla pechbleda una nuova sostanza fortemente radioattiva. La chiameranno Radio e nasce così la radiochimica. Nel 1902 Marie otterrà il premio Nobel.

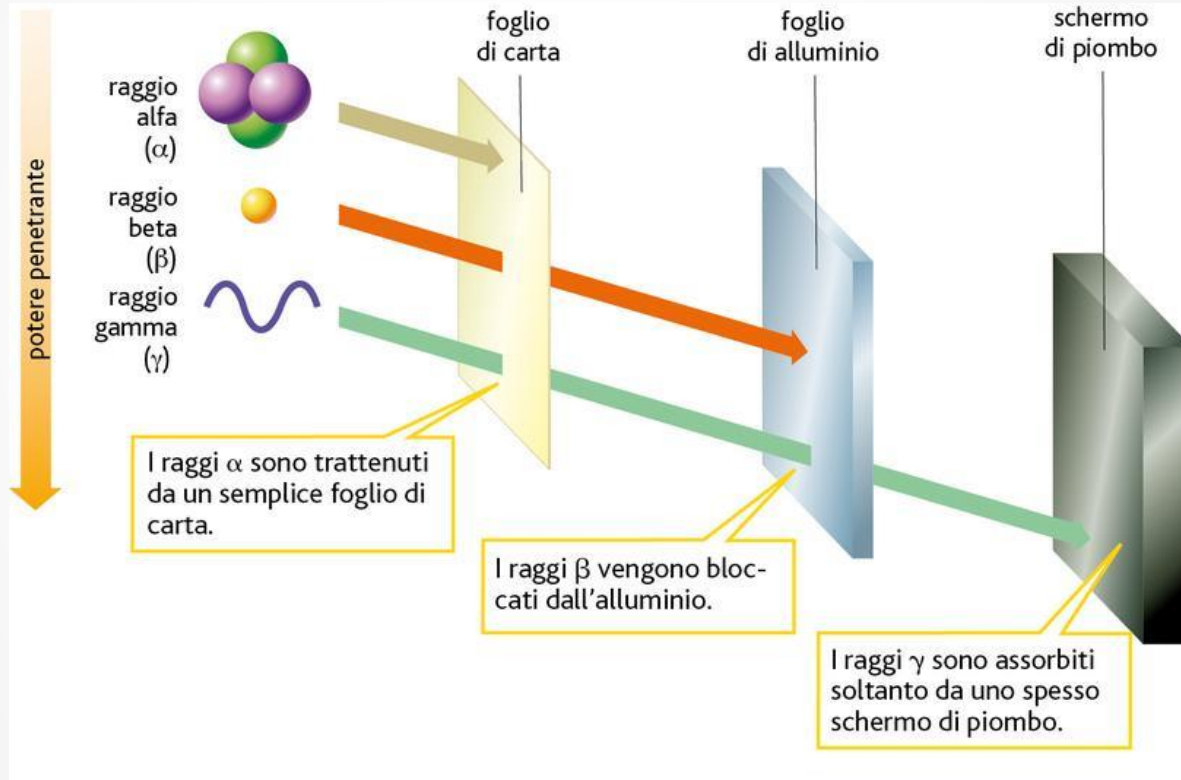


Marie e Pierre Curie in laboratorio

Antoine Henri Becquerel



Radiazioni α , β e γe X: potenti mezzi di indagine della materia



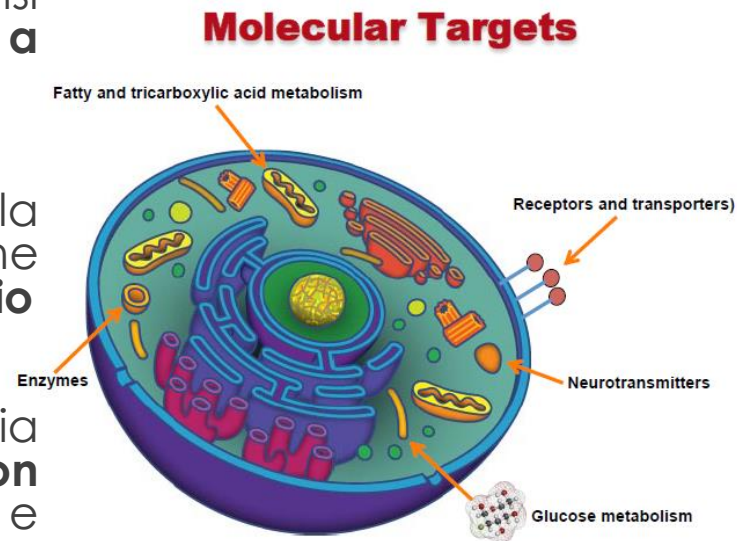
Il paradigma dell'imaging molecolare

«guardare» dentro un organismo vivente intatto a livello molecolare

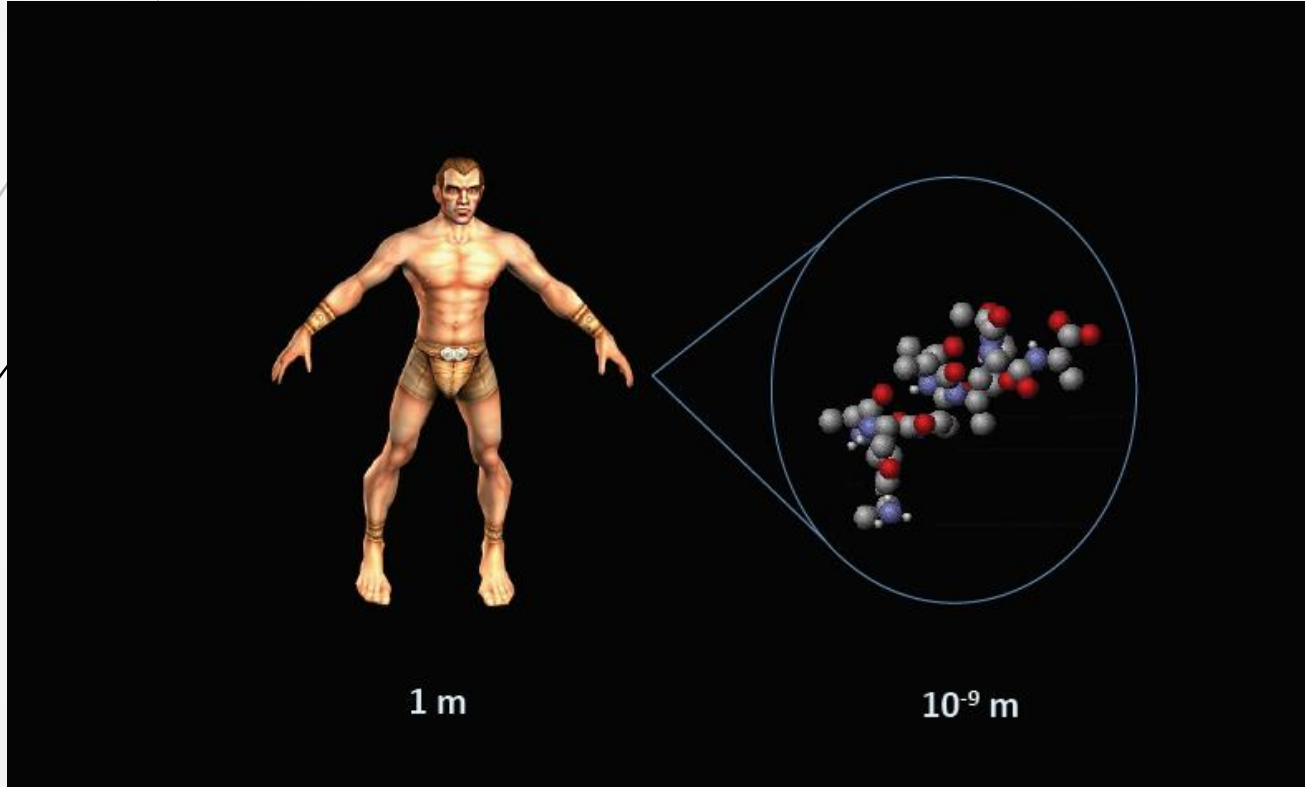
Imaging molecolare è definito come l'analisi per immagini «in vivo» di processi biologici a livello molecolare

si può ottenere facendo l'imaging della distribuzione in vivo di singole molecole che interagiscono con il processo biologico in studio

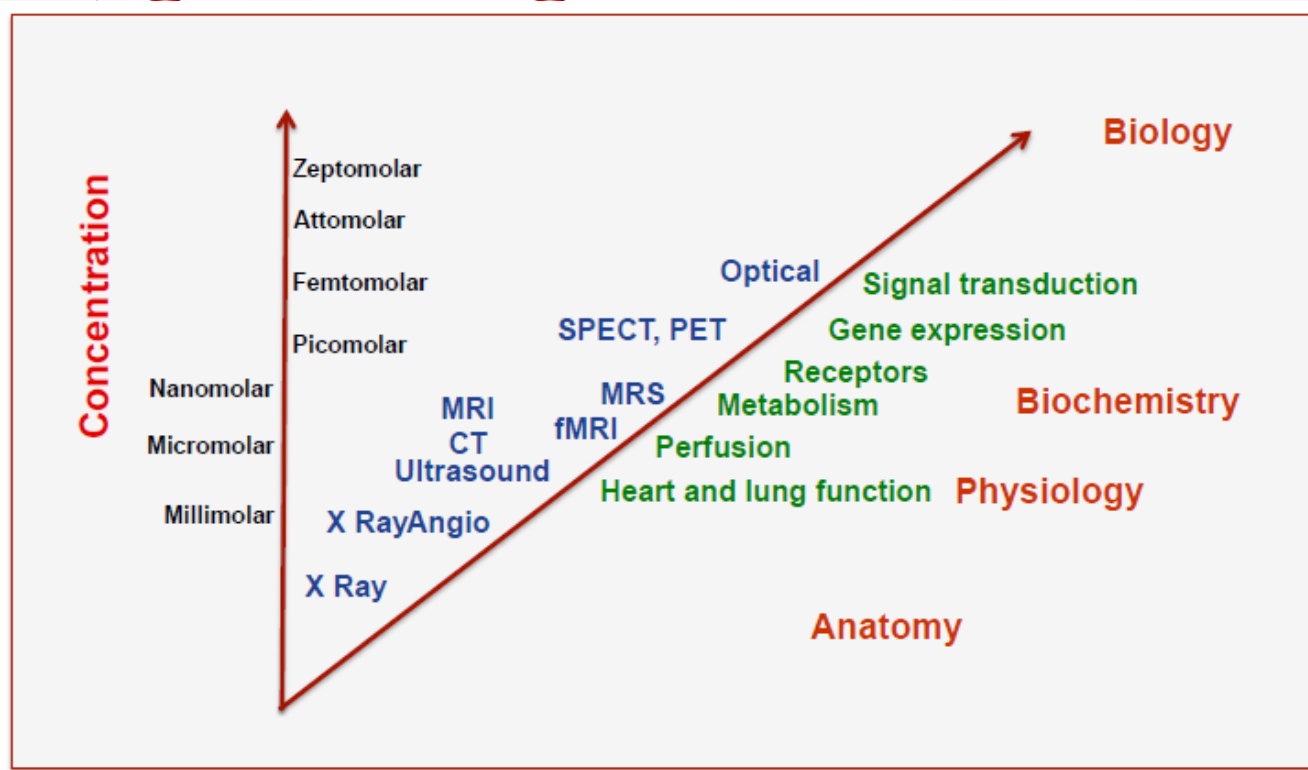
L'imaging nucleare è pertanto una metodologia che usa singole molecole marcate con radionuclidi come «sonde» per raccogliere e registrare informazioni diagnostiche in vivo



Dal Fenotipo al... chemotipo

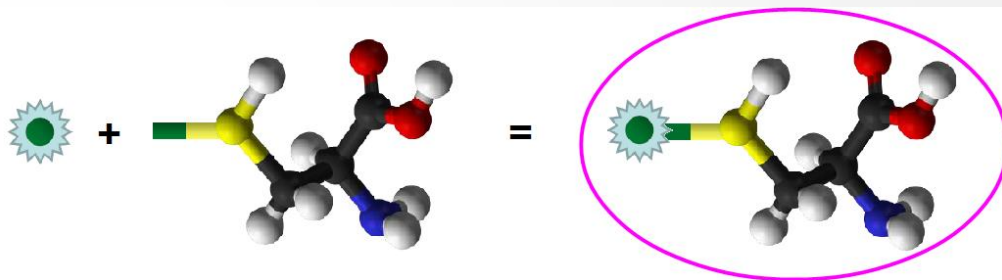
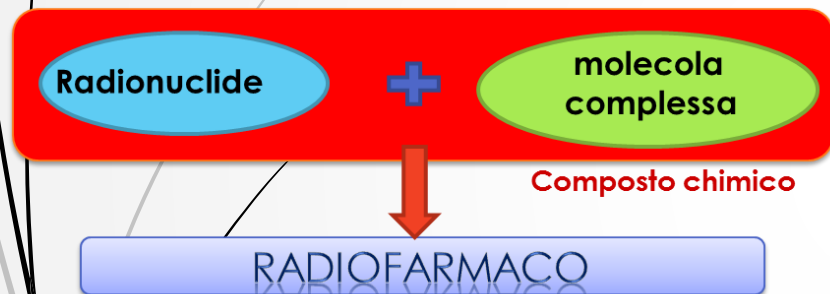


Sensibilità dei metodi di indagine per immagini in Biologia



Radionuclidi e radiofarmaci

- Scopo: **diagnosi precoci e terapie specifiche**



La radiazione emessa nel decadimento è utile per:

- Diagnosi : raggi- γ (fotoni) per SPECT ; positroni β^+ per PET
- Terapia : Elettroni (β^- , Auger e^-) e particelle α (nuclei He)

Scintigrafia



Preparazione del
radiofarmaco



Gamma camera



Radiografia

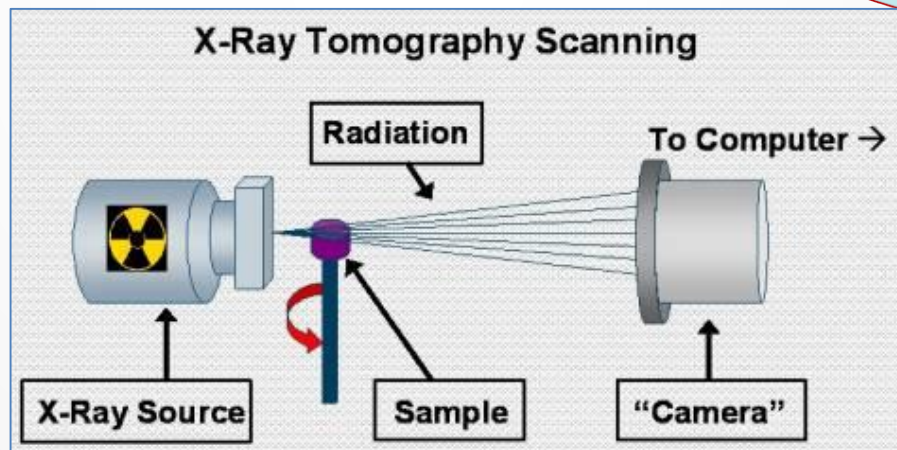
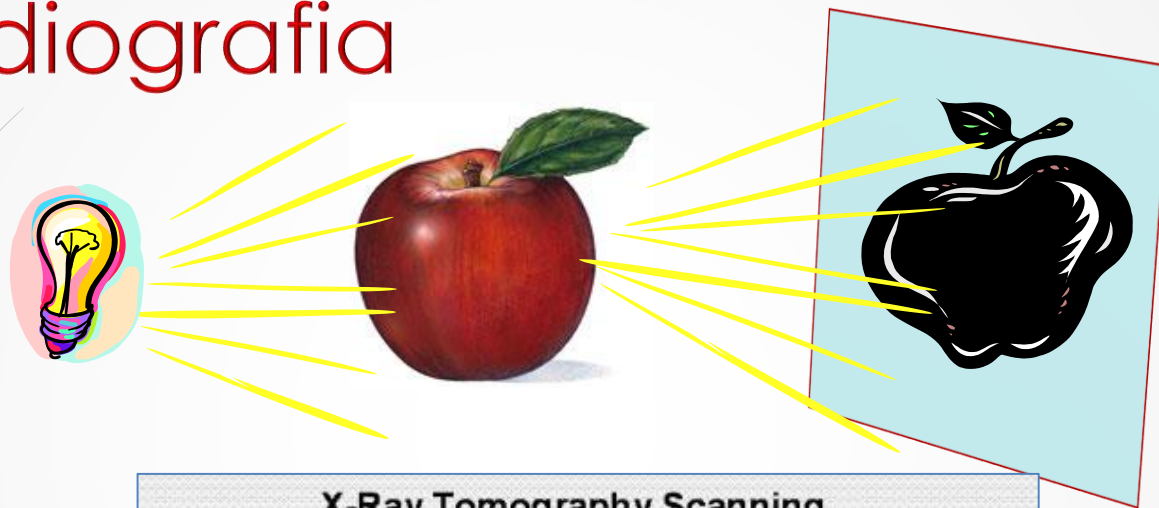


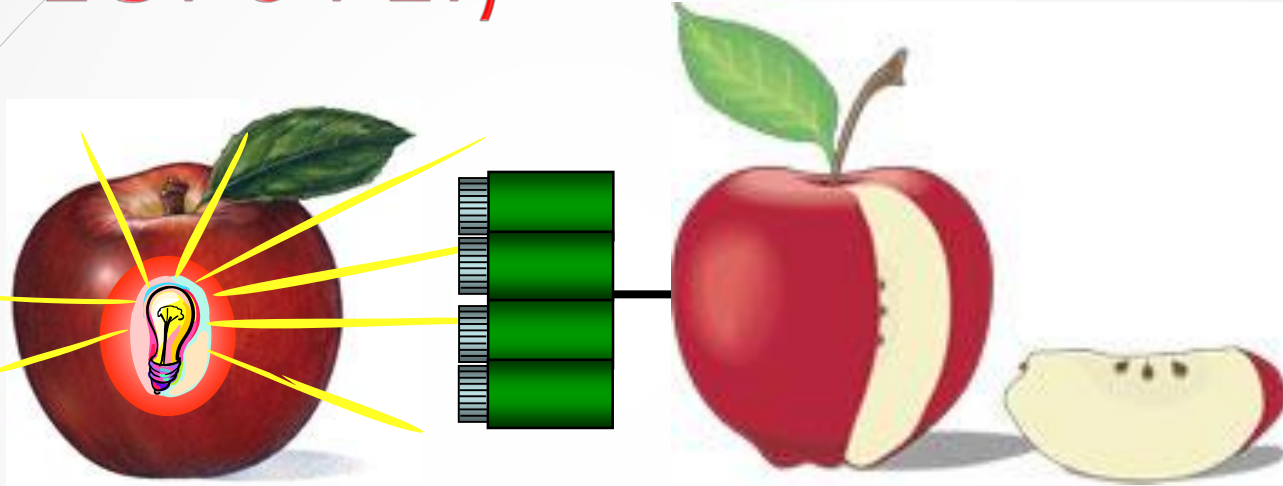
Immagine Radiografica (CT)



Anatomia

→ Informazioni strutturali, morfologiche !

Immagine Scintigrafica (SPECT o PET)

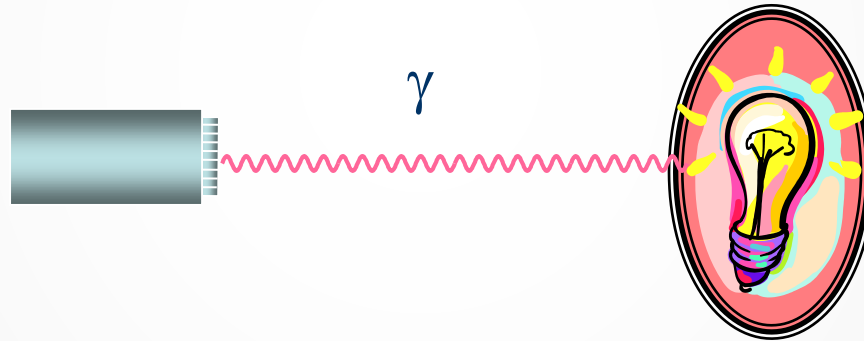


Funzionalità

→ Informazioni sul funzionamento degli organi!

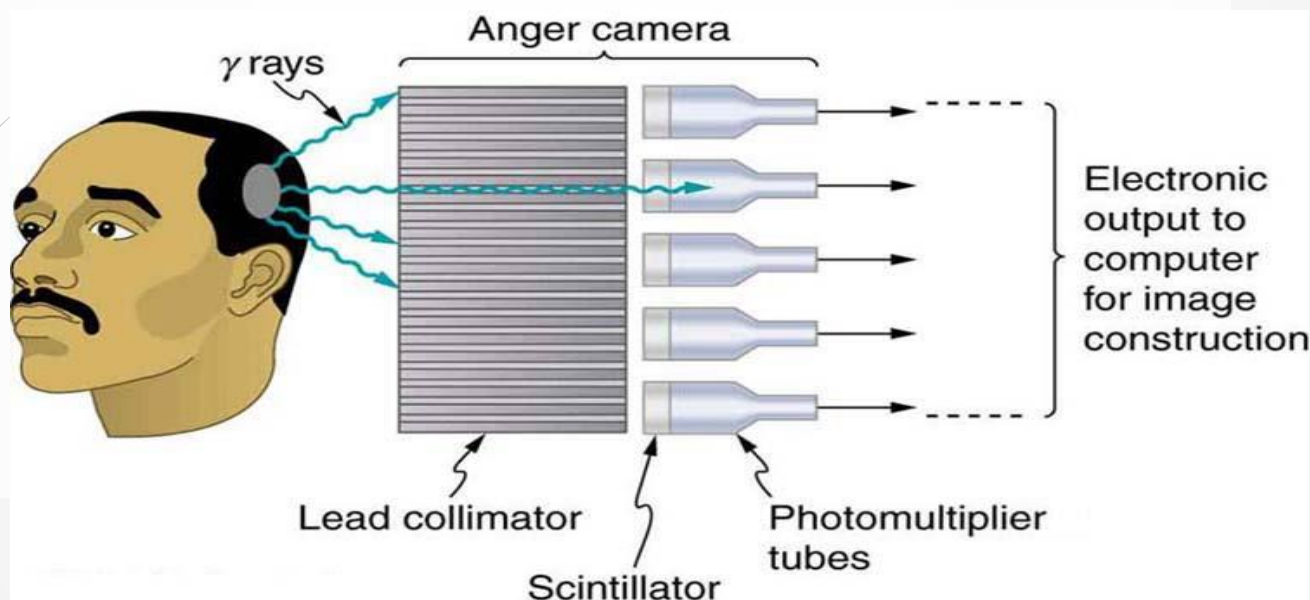
SPECT

Tomografia Computerizzata ad Emissione di Singolo Photone (γ)



SPECT

Single Photon Emission Computed Tomography (γ)



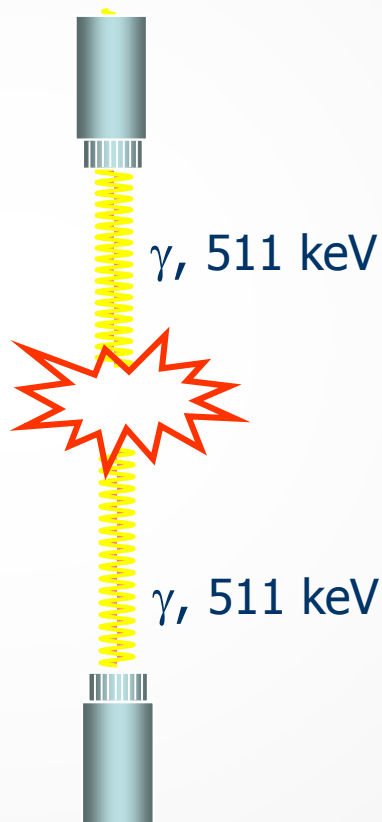
SPECT Gamma Camera



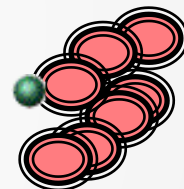
PET Tomografia ad Emissione di Positrone (β^+)



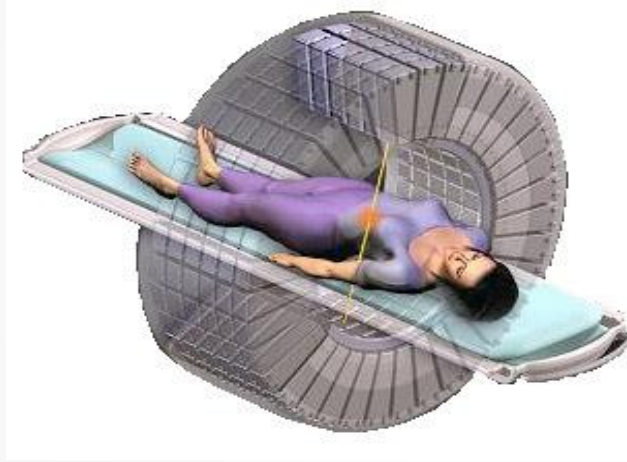
β^+



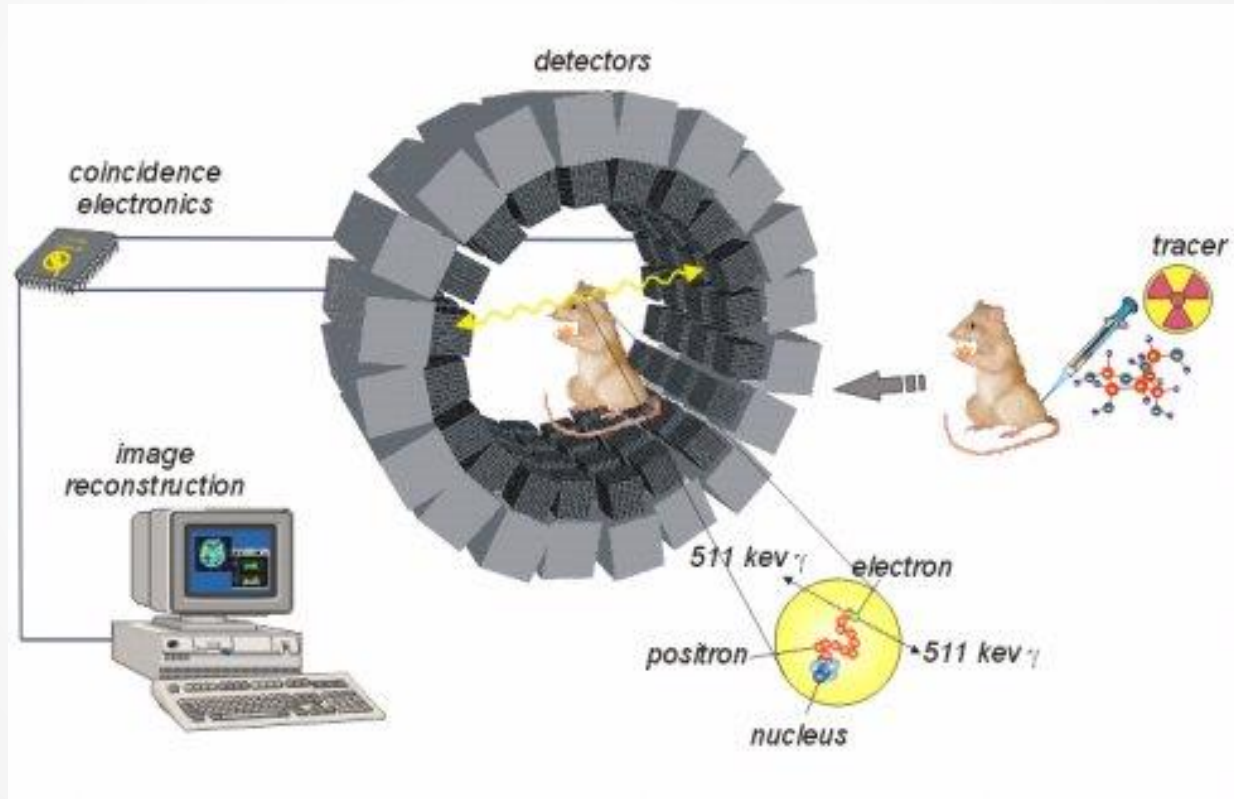
β^-



PET Gamma Camera



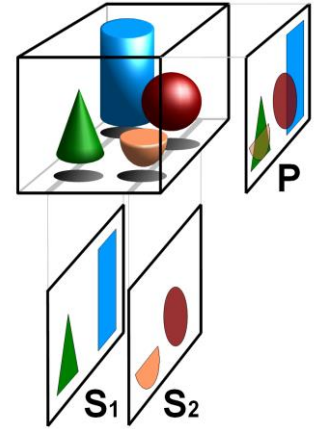
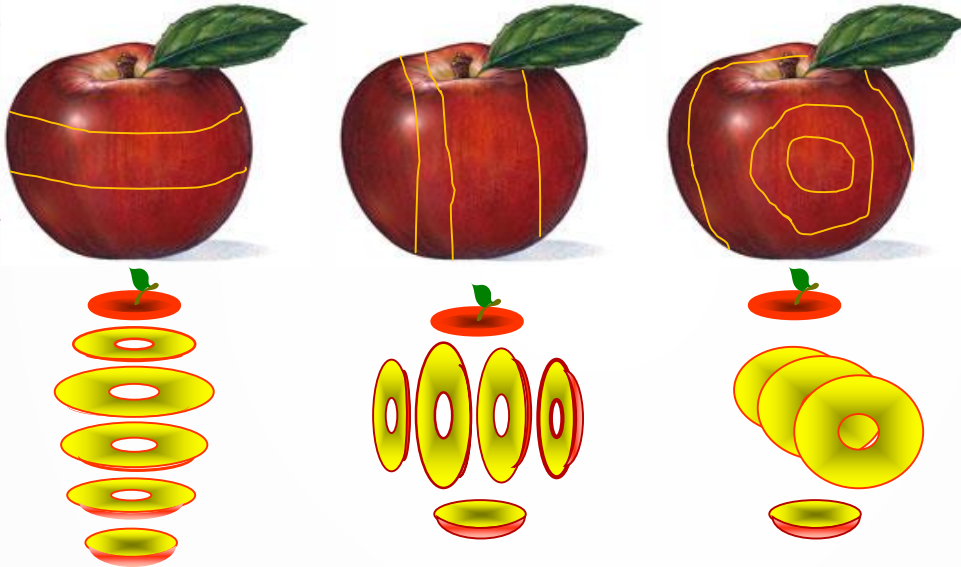
MicroPET- Studi preclinici



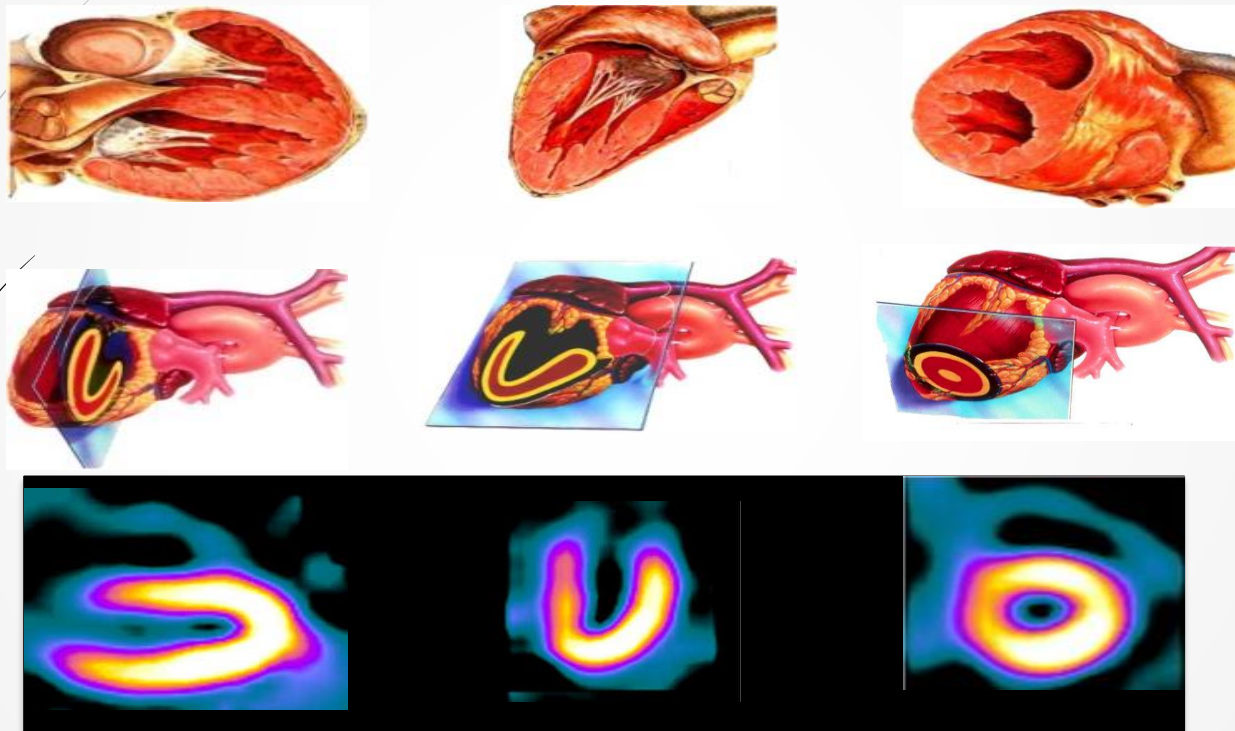
Tomografi Ibridi



Tomografia



Scintigrafia



Tomografia

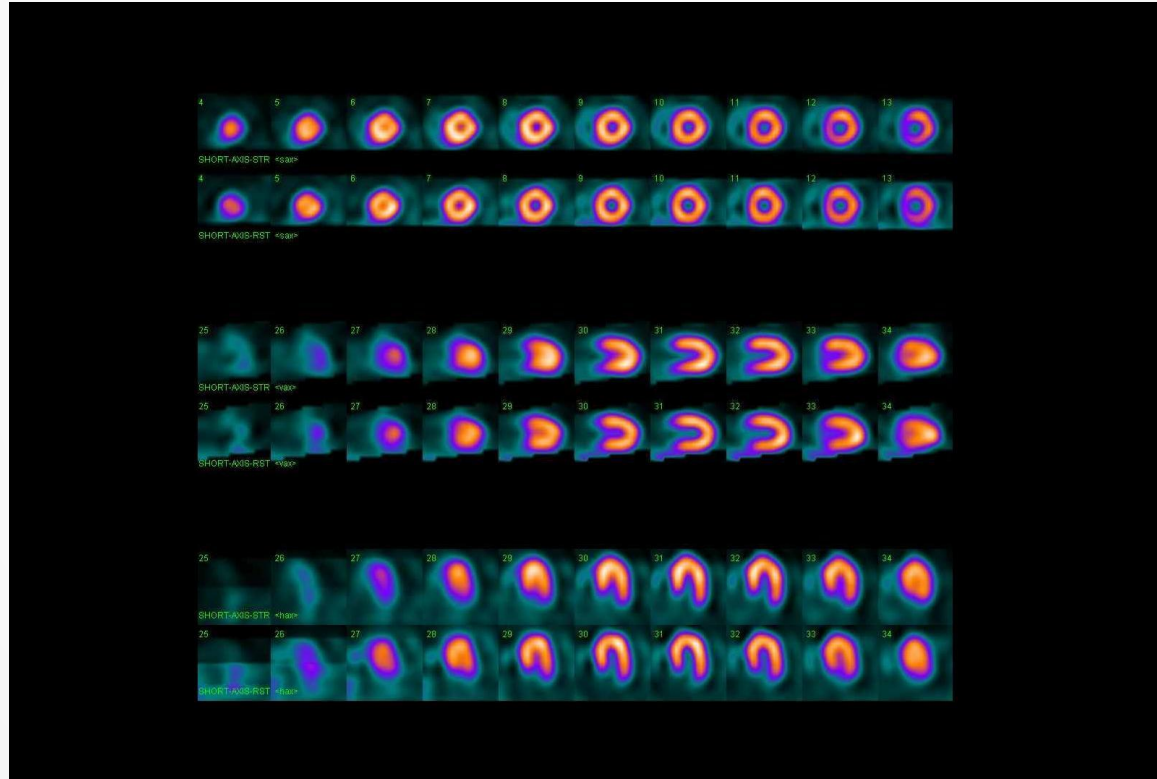
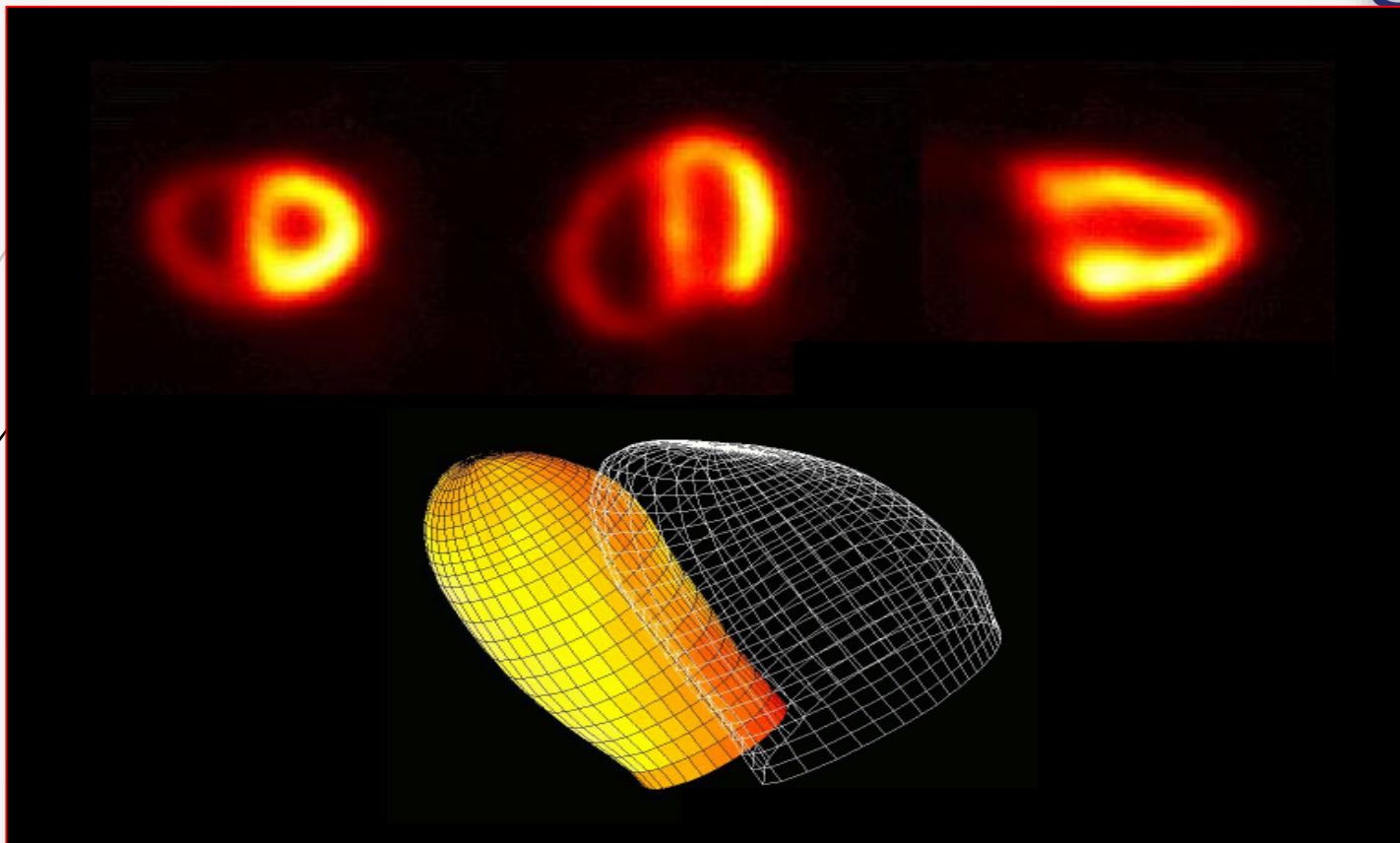


Immagine cardiaca in 4D



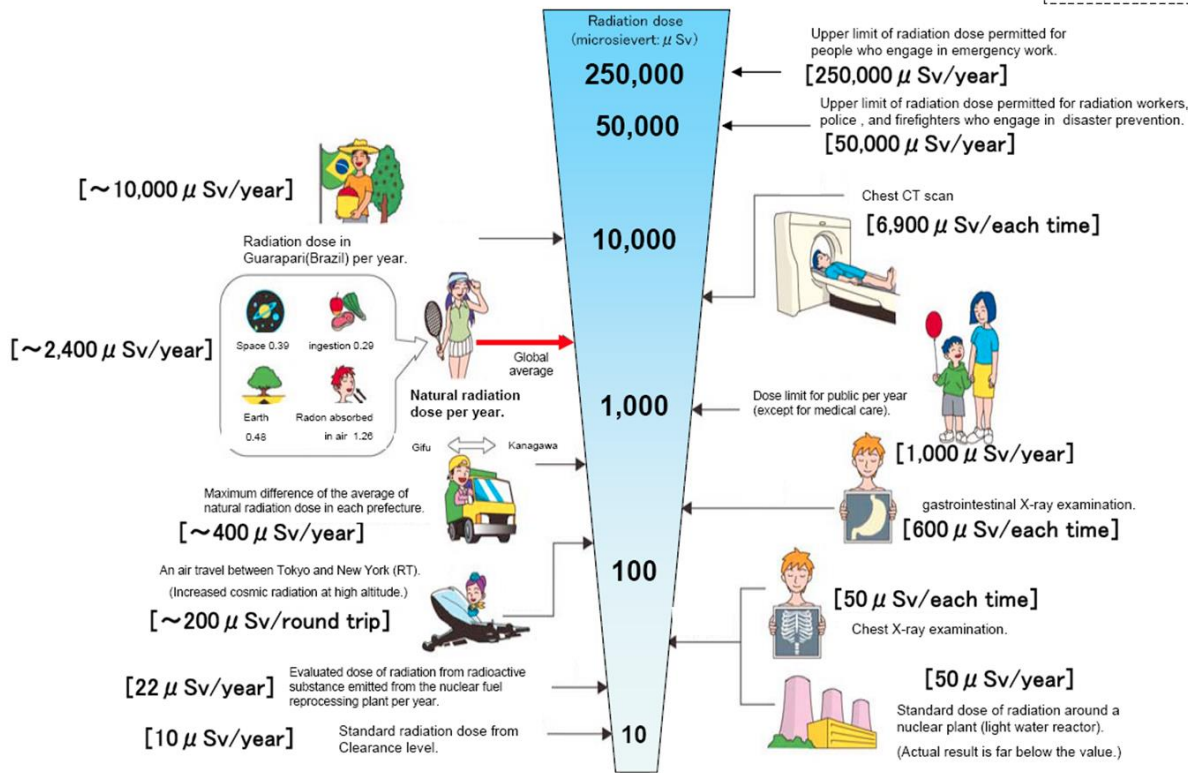
Dosi di radiazione assorbite

Metodo d'indagine	Dose (mSv)
PET (F-18)	15
SPECT	2-10
Rx	0.02-8
TC	1-20

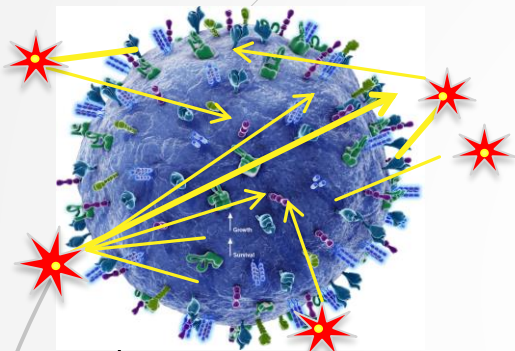
Livelli di radioattività nella vita di tutti i giorni

Radiation in Daily-life

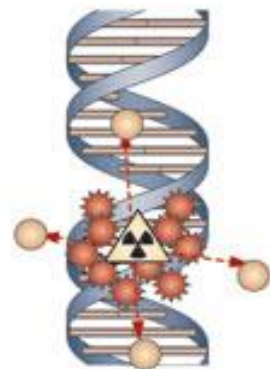
※Unit : μSv



RADIONUCLIDI PER LA TERAPIA

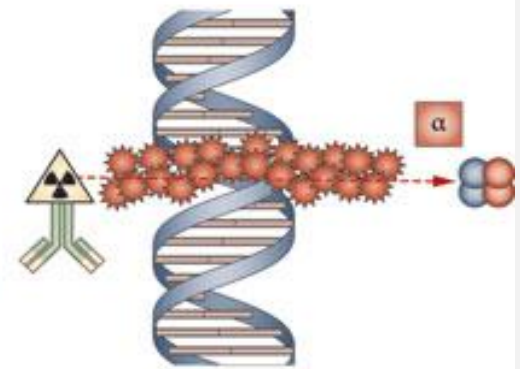


LET: 0.2 keV/μm



Auger electrons

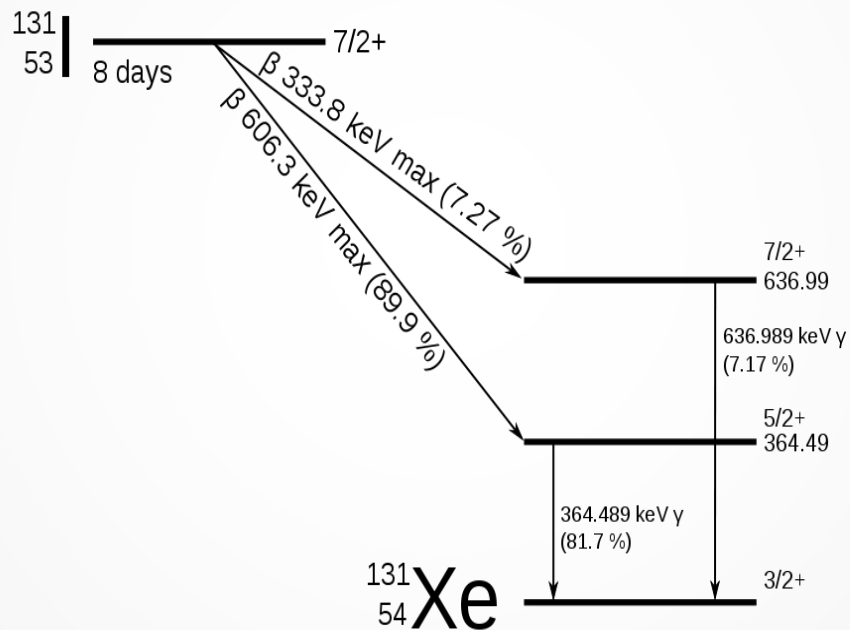
LET: 4–26 keV/μm



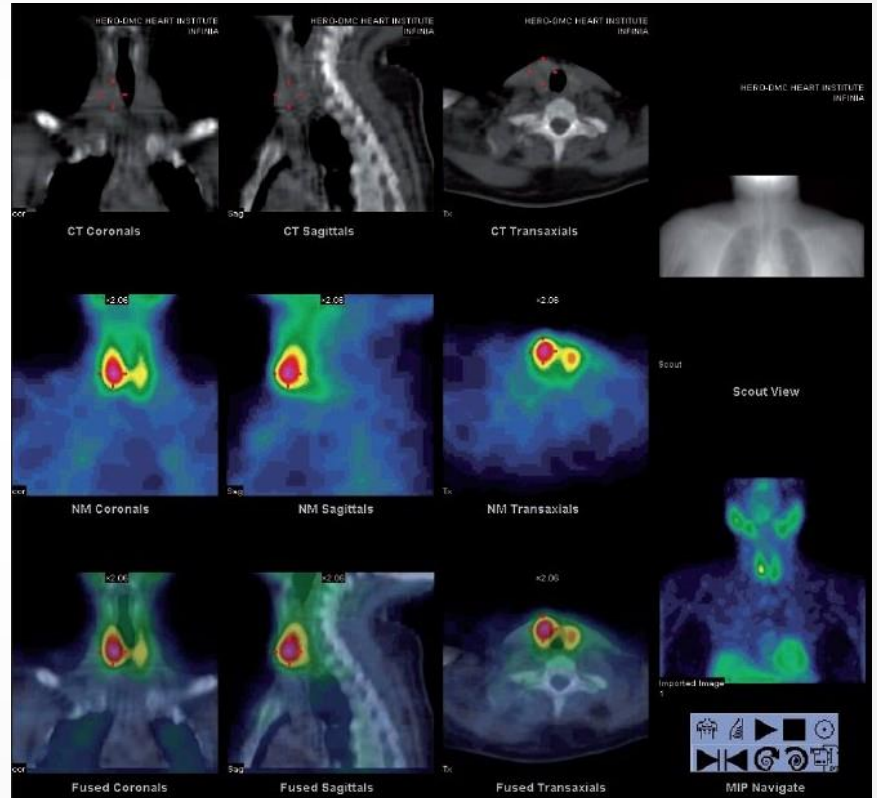
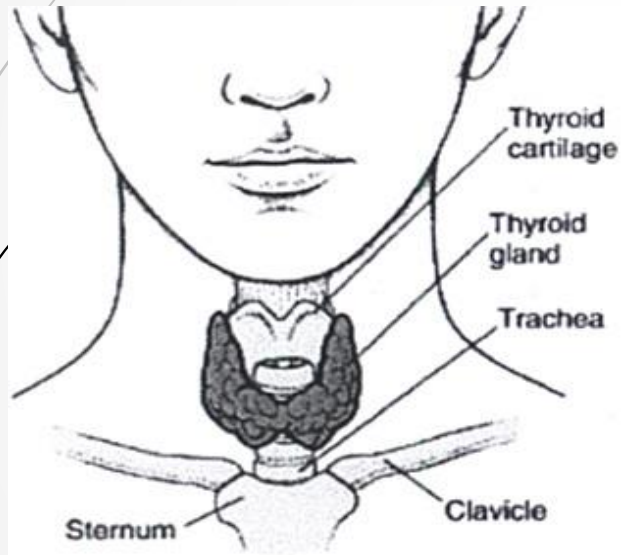
LET: 50–230 keV/μm

 Ionizations/excitations

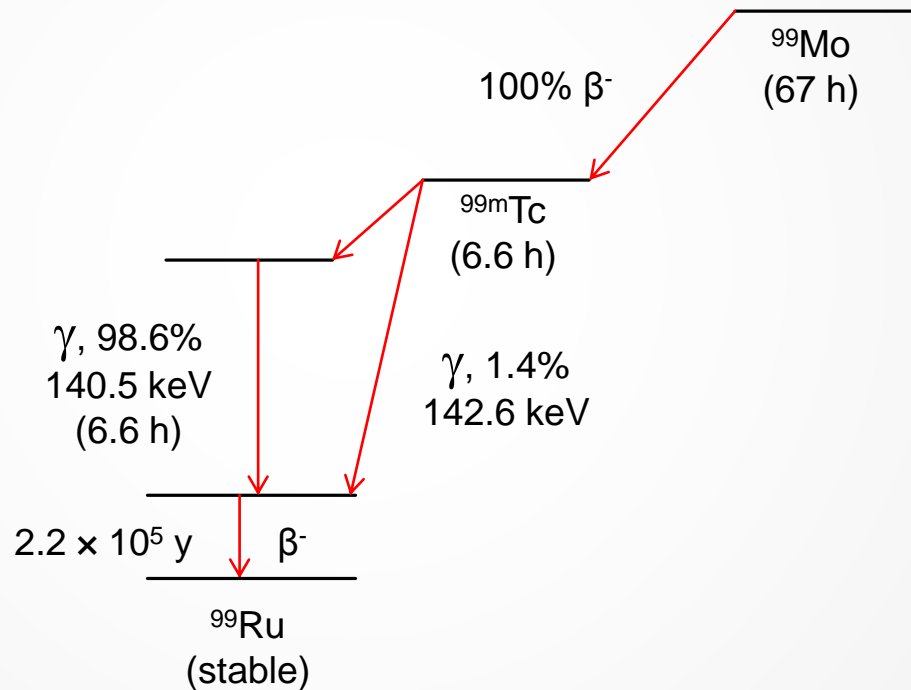
Iodio-131



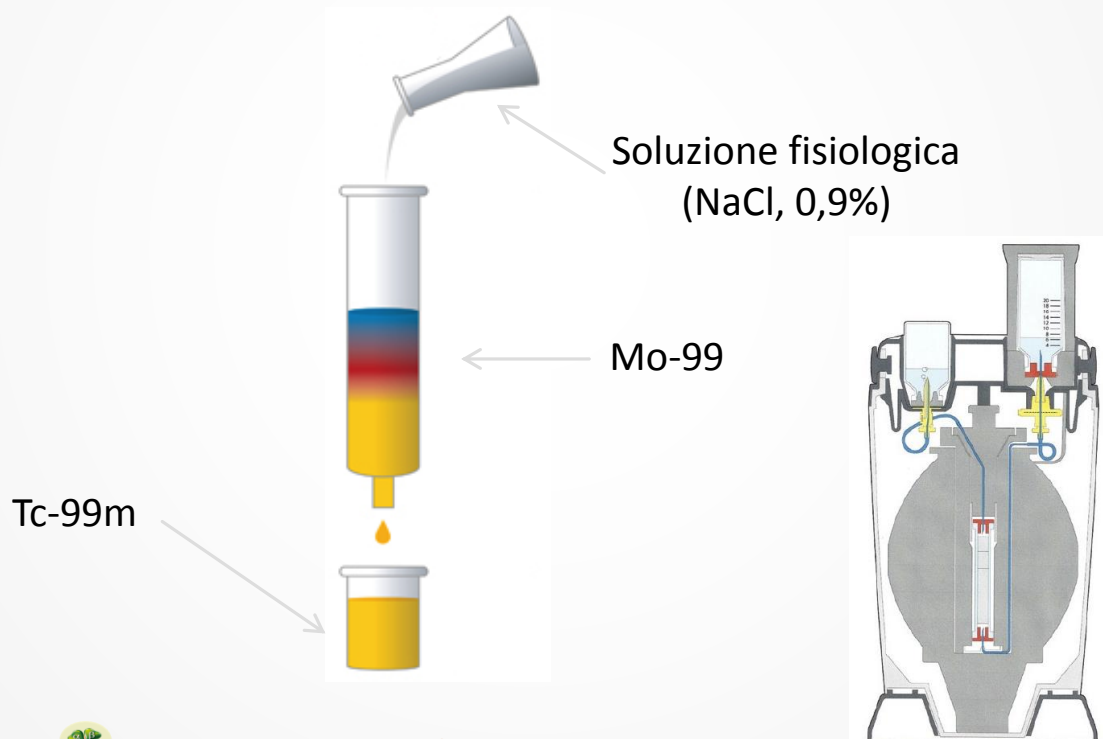
Iodio-131



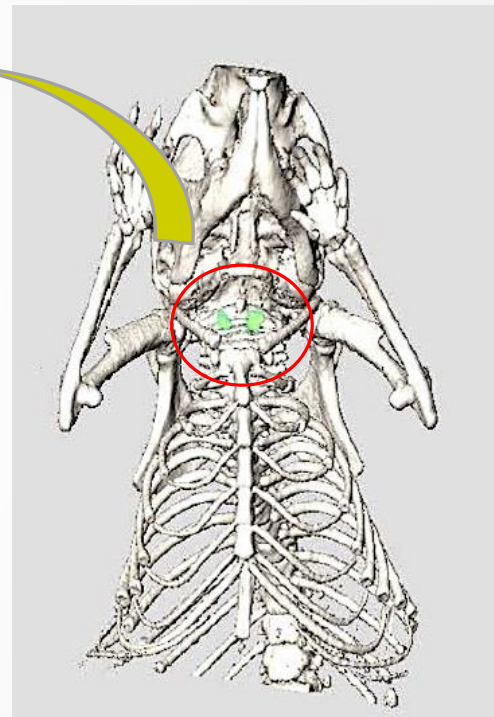
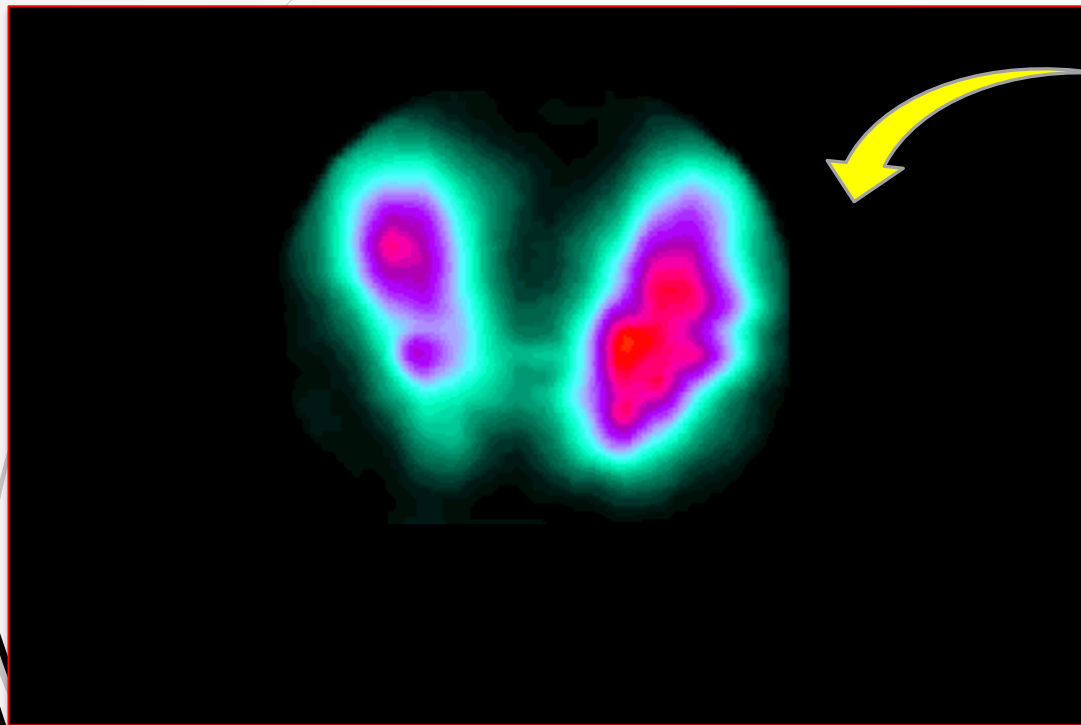
Tecnezio-99m



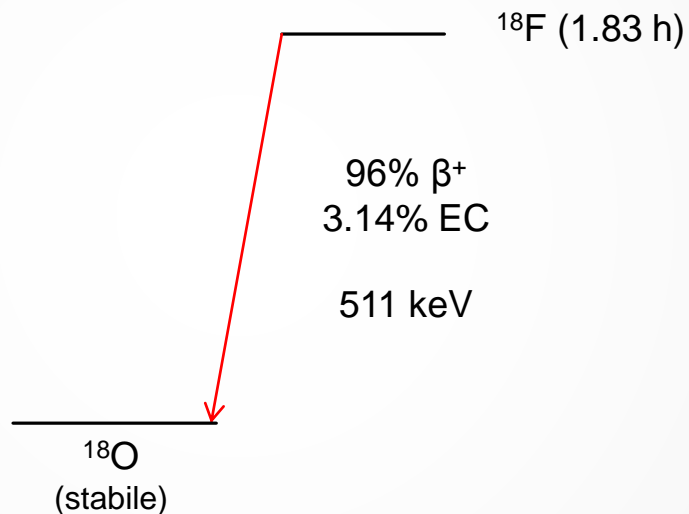
Generatore $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$



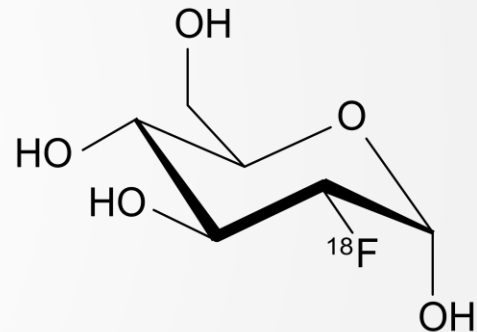
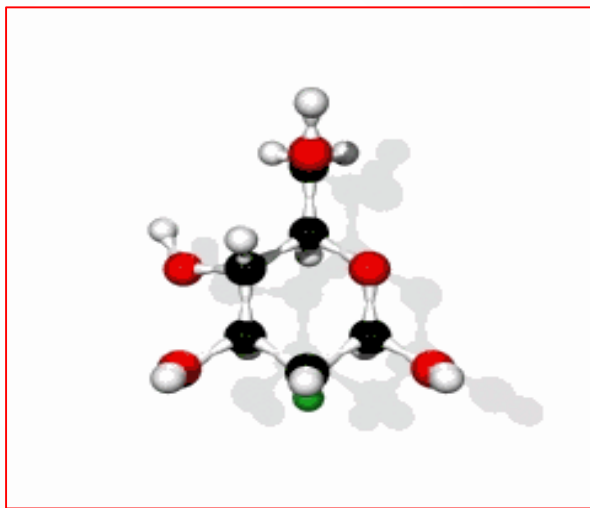
Indagine tiroide SPECT con Tc-99m



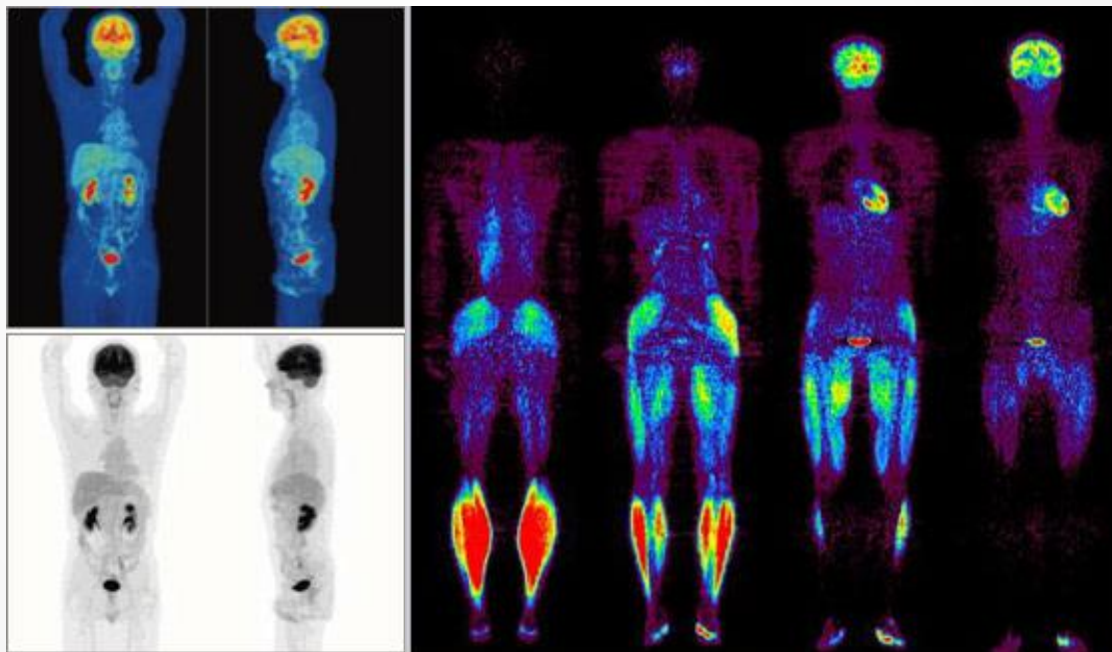
Fluoro-18



Scintigrafia ossea con ^{18}F -Fluorodesossiglucosio: ^{18}F -FDG



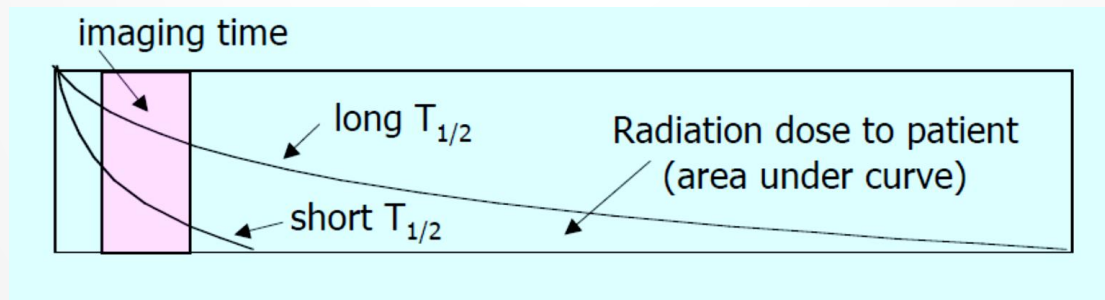
^{18}F -Fluorodesossiglucosio: ^{18}F -FDG



Principali caratteristiche dei radionuclidi per imaging

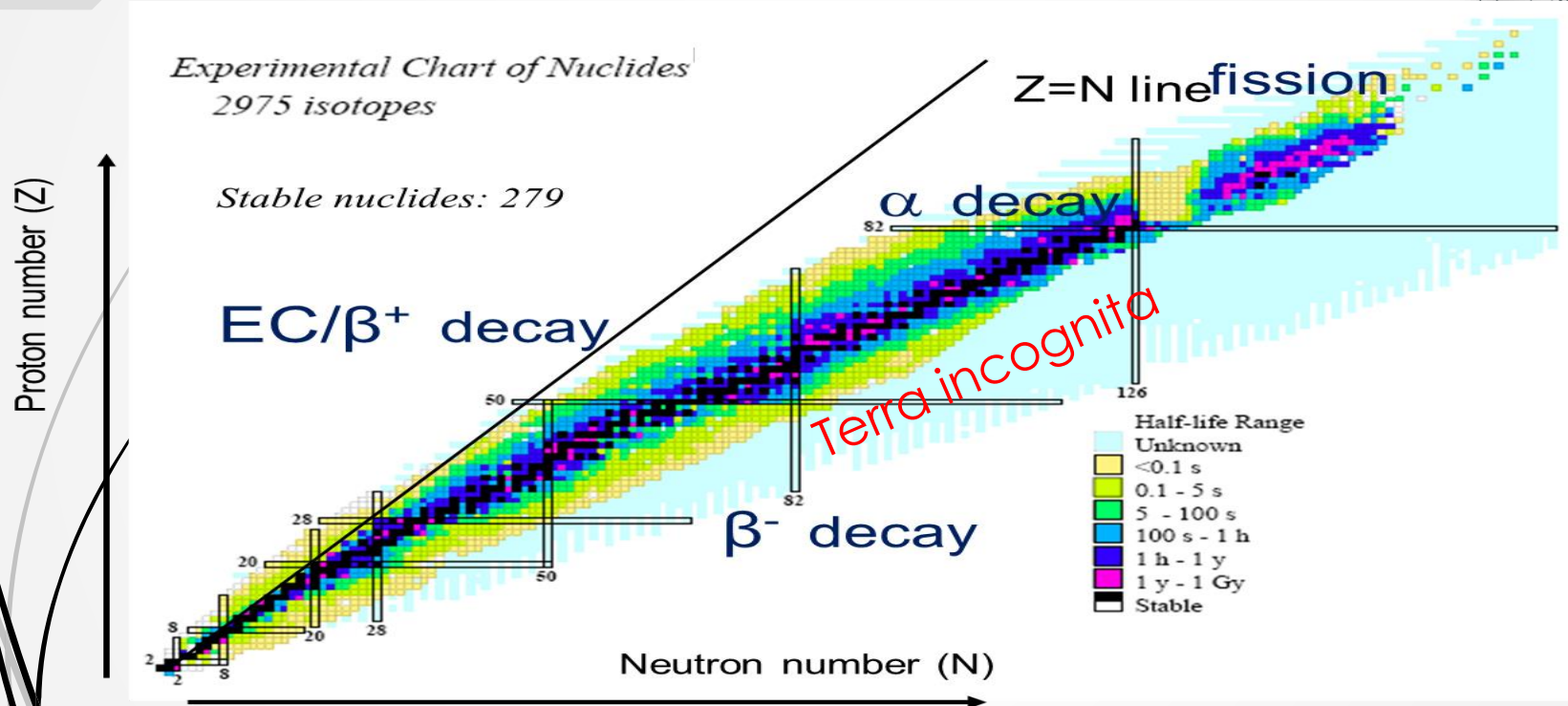
- ▶ **Radioisotopi a vita breve:** minimizzare la dose di radiazione paziente
- ▶ a differenza dei sistemi a raggi x, non possiamo spegnerli!!!
- ▶ Il livello di radioattività si riduce nel tempo secondo **una legge esponenziale caratterizzata dal parametro «Tempo di dimezzamento» $T_{1/2}$** o in alternativa il la **costante di decadimento $\lambda = \ln 2/T_{1/2}$**

$$A(t) = -\frac{dN(t)}{dt} = \lambda N(t) \quad \text{solution is} \quad A(t) = A(0)e^{-t(\ln(2)/T_{1/2})}$$



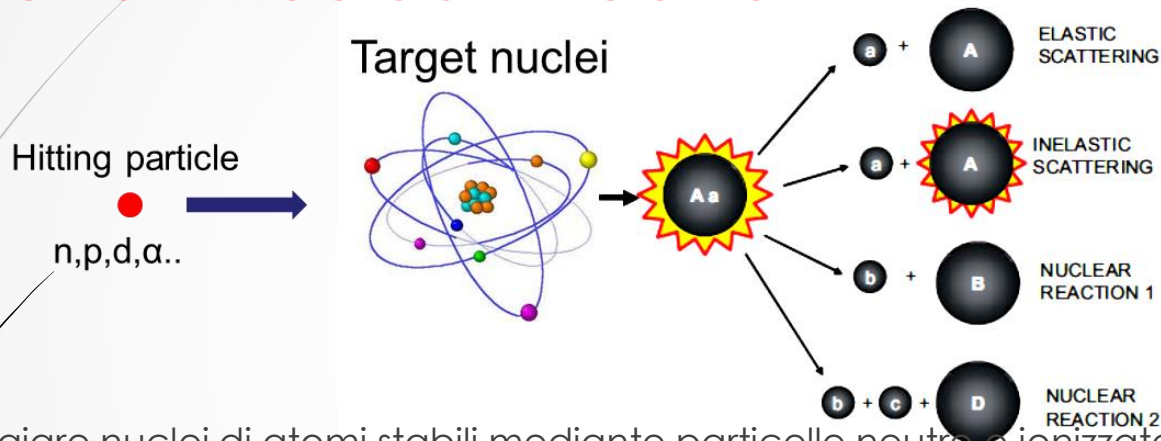
Radionuclidi presenti in natura sono solitamente a lunga vita, se vogliamo un radioisotopo a breve vita, **dobbiamo produrlo artificialmente**

Come produciamo isotopi instabili a breve vita media?



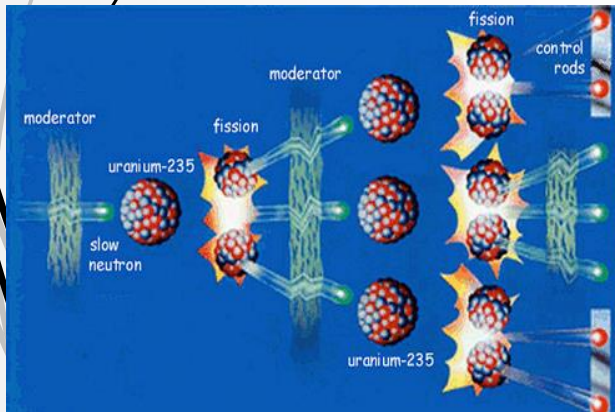
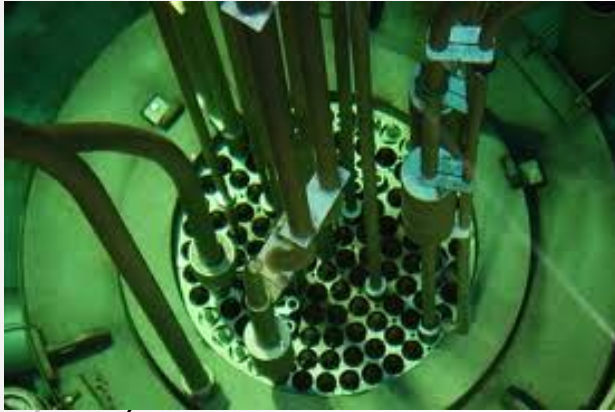
- Dobbiamo cambiare il rapporto N/Z per uscire fuori dalla zona di stabilità nucleare della materia mediante una **reazione nucleare artificialmente indotta**.....

Metodi di produzione di radionuclidi: reazioni nucleari indotte



- Irraggiare nuclei di atomi stabili mediante particelle neutre o ionizzate (neutroni, protoni, particelle α etc..) aventi energia sufficientemente elevata per aprire uno (o più) «canali di reazione»
- **Reazioni per cattura neutronica (attivazione)** sfruttando una sorgente intensa di neutroni (es. reattore a fissione)
- **Reazioni fissione nucleare indotta da neutroni** su materiale fissile o fertile (^{235}U / ^{238}U , ^{23}x - $^{24}\text{x}\text{Pu}$, ^{232}Th etc.) (reattori autofertilizzanti o reattori veloci / ADS)
- **Reazioni specifiche indotte da particelle cariche** accelerate (es. Ciclotroni) adatti su appositi bersagli (targets)

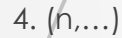
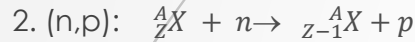
Reazioni indotte da neutroni: radionuclidi prodotti da reattori



- Necessari reattori MTR(Material Testing Reactor) ad alto flusso neutronico
- Campioni da irraggiare inseriti in canali dedicati all'interno del core oppure nel riflettore neutronico a differenti posizioni radiali
- Si sfrutta tutto il range di energia dello spettro neutronico $\sim 25 \text{ meV} \rightarrow 20 \text{ MeV}$

Radionuclidi prodotti con neutroni: alcuni schemi di reazioni

Si possono sfruttare diversi tipi di reazione per cattura neutronica sia su materiale stabile sia arricchito isotopicamente



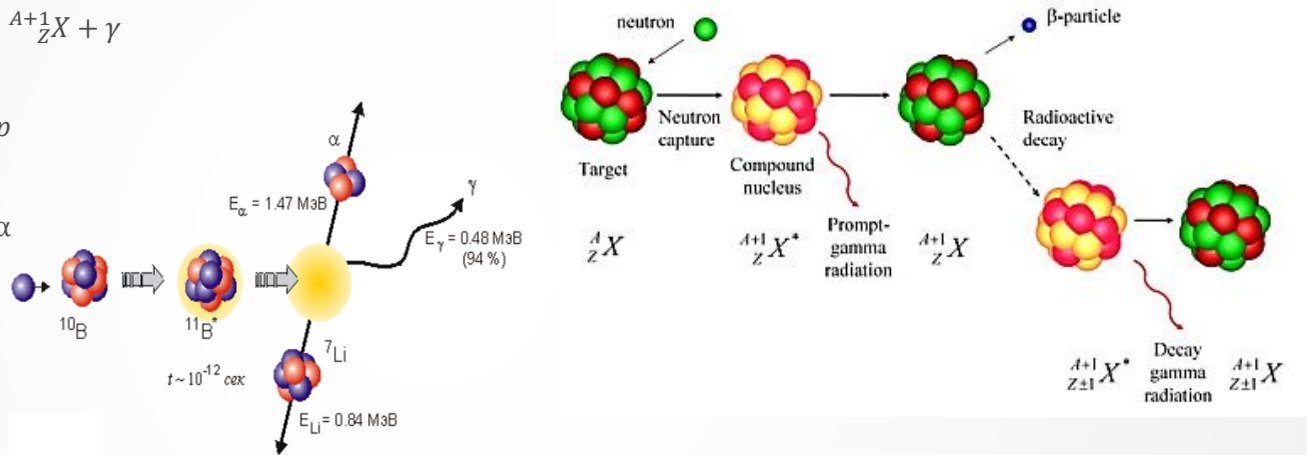
...

Note generali

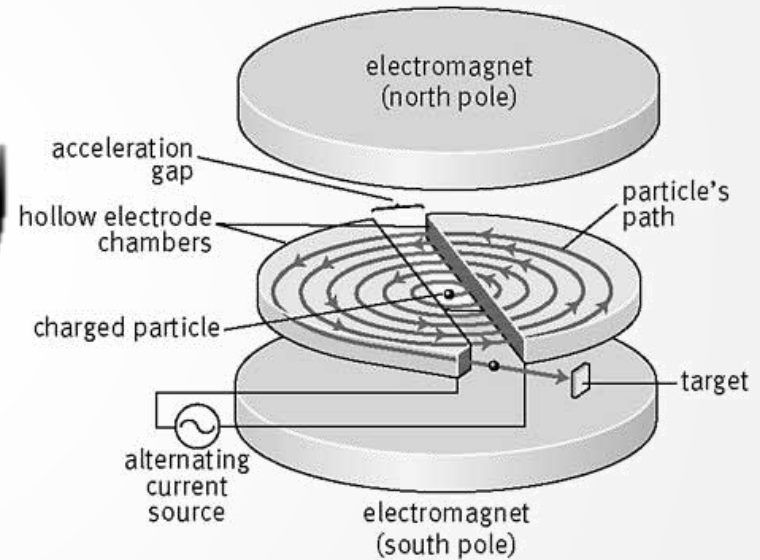
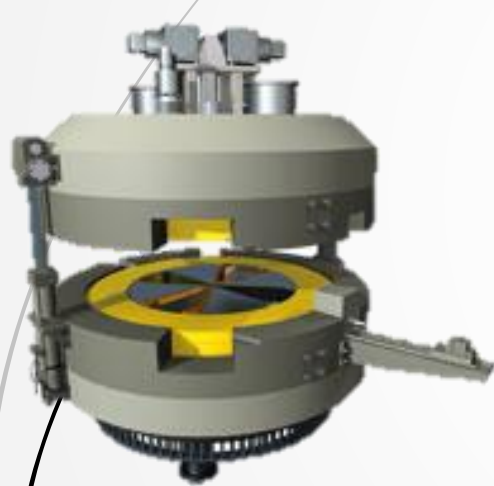
- Se il **numero di protoni (Z) cambia**, la nuova specie chimica è facilmente separabile chimicamente con alti livelli di purezza ed elevata attività specifica (prodotto carrier-free).
- Le reazioni di cattura neutronica aumentano il numero di neutroni nel nucleo, perciò tendono a collocarsi ad di sotto della linea di stabilità nucleare: decadono a decadere β^- emettendo elettroni

Efficienza di produzione scarsa: anche sotto flussi elevati, (10^{12} - 10^{13} $\text{cm}^{-2}\text{s}^{-1}$) attività specifica è bassa (i.e. $1/10^6$ - 10^9)

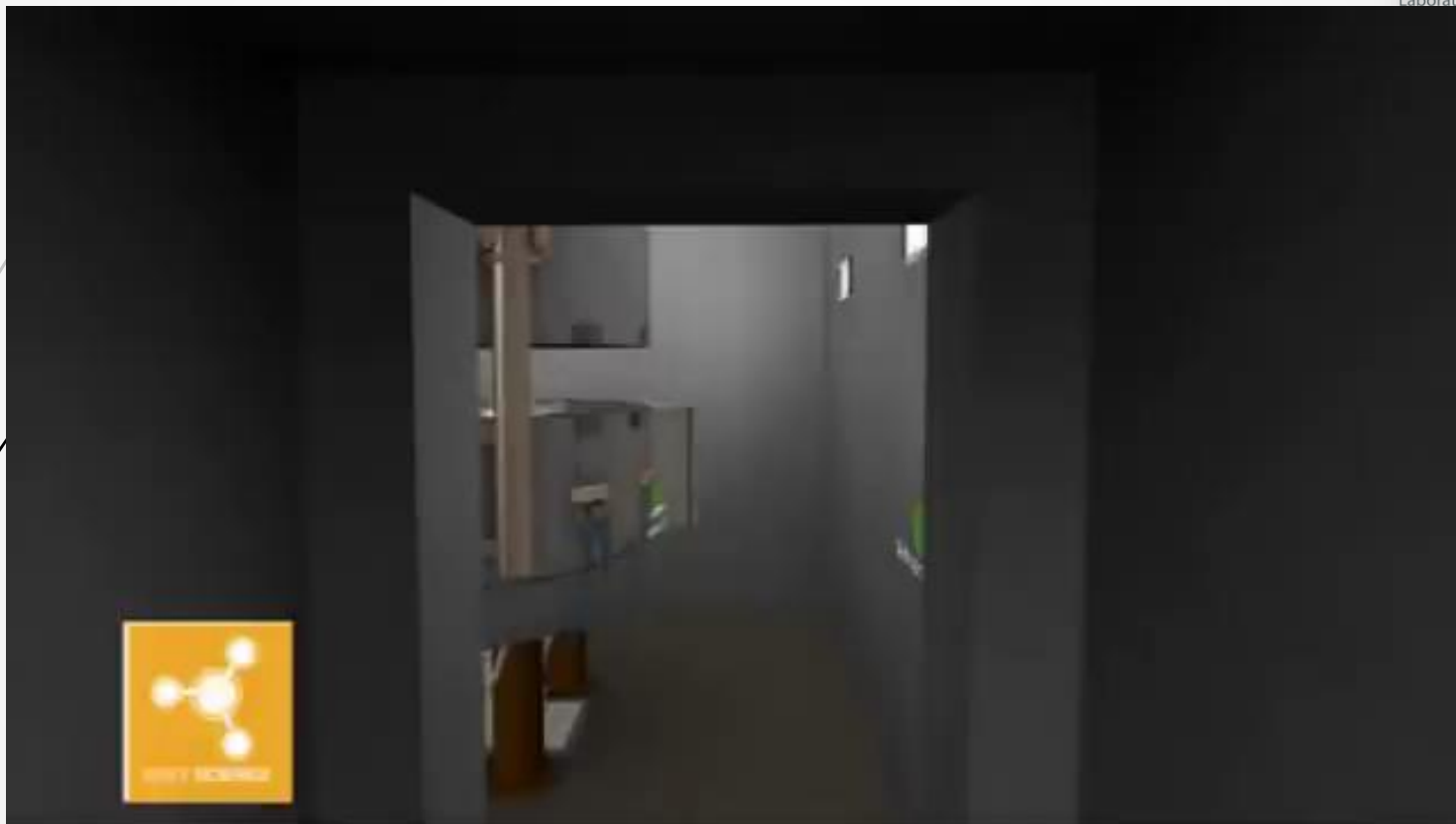
Per **produzioni basate su reazioni (n,γ)** , la più comune, il **numero atomico Z non cambia**. **Nessuna reazione chimica di separazione è possibile** (i.e. radionuclidi prodotti mediante reazioni (n,γ) non sono **carrier-free**).



Reazioni indotte da particelle cariche: radionuclidi prodotti da ciclotroni



Come funziona un ciclotrone...

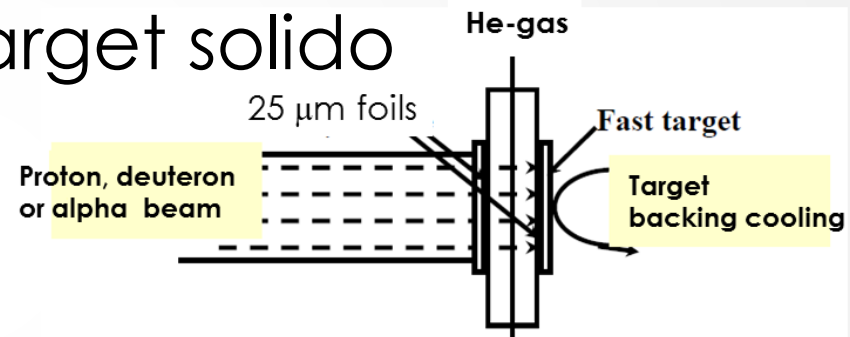


Le reazioni indotte da particelle cariche: radionuclidi prodotti mediante ciclotroni

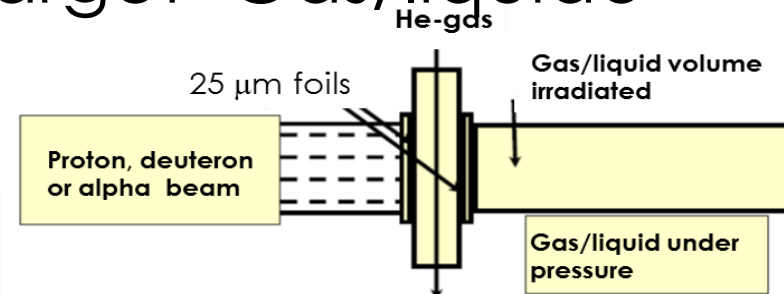


LARAMEDE

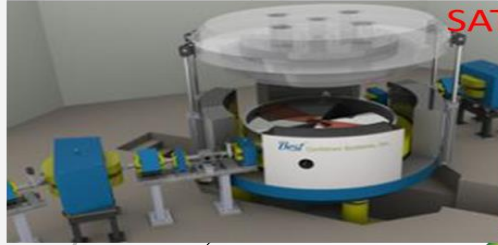
Target solido



target Gas/liquido



SPES Project



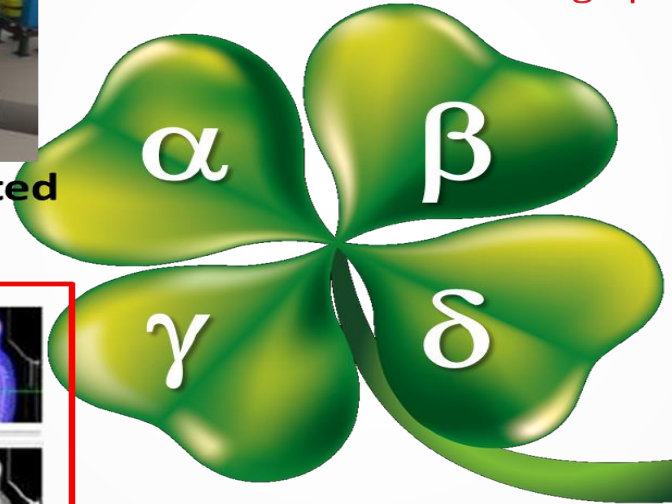
SAT underway:

Cyclotron and related infrastructure

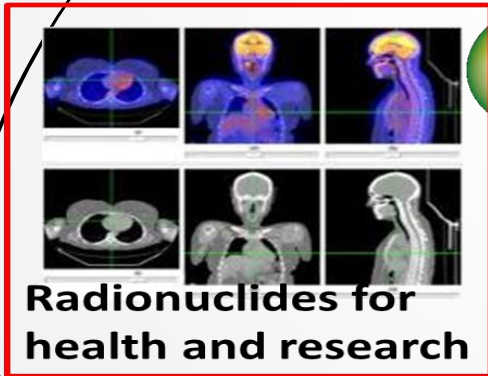
Infrastructure setting up



Radioactive Ion beam facility



AB neutron sources for applied physics and industry



Radionuclides for health and research

Infrastructure Setting up

Facility design study

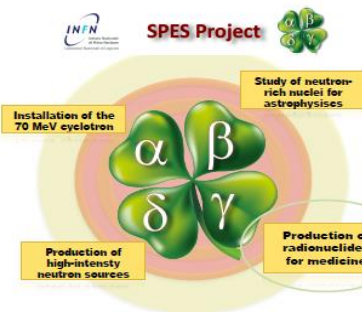
LARAMED

Il nuovo ciclotrone da 70 MeV p, 1 mA, SPES/LARAMED

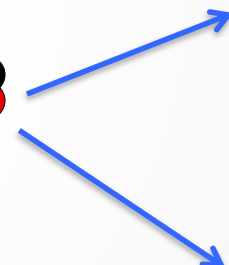


Progetto LARAMED

Laboratorio di Radionuclidi per la Medicina



p



β

n

LARAMED
Laboratory for the production of
exotic **R**adionuclides for
MEDicine

Produzione di radionuclidi per irraggiamento con fasci di protoni

Generatore Stronzio-82/Rubidio-82

Generatore di Sr-82/Rb-82: $^{82}\text{Sr} + e^- \longrightarrow ^{82}\text{Rb} + \nu$
($T_{1/2} = 25.55 \text{ d}$)

Decadimento Rb-82 = β^+ (17%), β^- (39%),
($T_{1/2} = 75 \text{ sec}$)

Lo ione Rb^+ è un analogo biologico di K^+ , fondamentale per il funzionamento delle cellule di cuore.

Una volta somministrato per iniezione endovenosa, Rb^+ viene assemblato nel miocardio

quando sostituito con un radioisotopo γ emettitore, può essere utilizzato come tracciante per studiare il funzionamento cardiaco.



Radionuclidi Innovativi per la teranostica

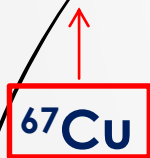
Terapia + Diagnostica = Teranostica

^{67}Cu and ^{64}Cu come un «singolo» radioisotopo

Vantaggi:

Informazione pre-terapia, sulla biodistribuzione, dosimetria, sull'organo/tesuto critico, e la massiam dose tollerabile (MTD)*

SPECT



→ Mean β energy: 141 keV
 → Mean Auger e energy: 28 keV

↓
 Selezione dei pazienti
prima della terapia!



→ Mean β energy: 190 keV
 → Mean Auger e energy: 2 keV

PET

* Srivastava SC, . J Postgrad Med Edu Res 47 (2013) 1:31-46

^{67}Cu and ^{64}Cu : come si producono

Rame-64

Produzione = $^{64}\text{Ni}(p,n)^{64}\text{Cu}$

Decadimento = β^+ (17%), β^- (39%),

$t_{1/2}$ = 12.701 h

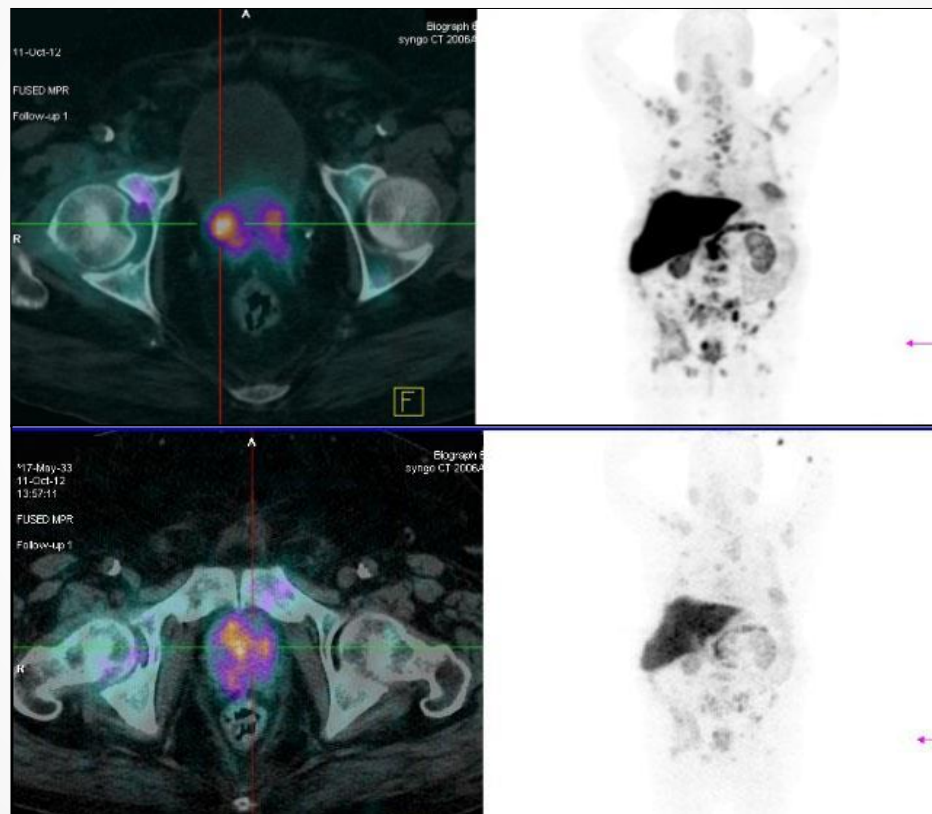
Rame-67

Produzione = $^{68}\text{Zn}(p,2p)^{67}\text{Cu}$

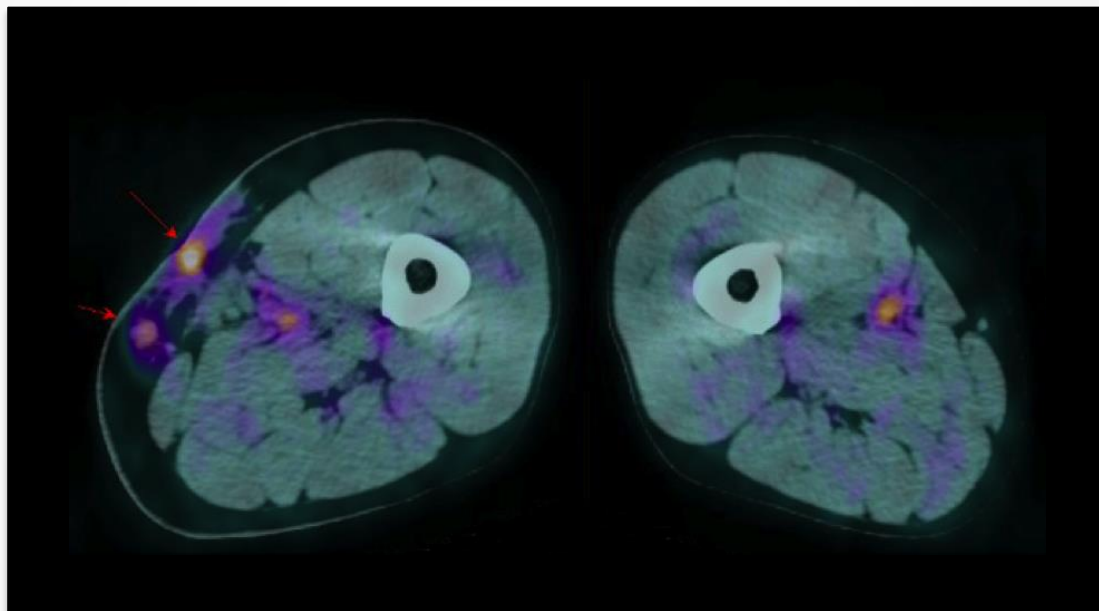
Decadimento = β^- (17%), γ (39%),

$t_{1/2}$ = 2.6 d

Cu-64 - Carcinoma prostatico

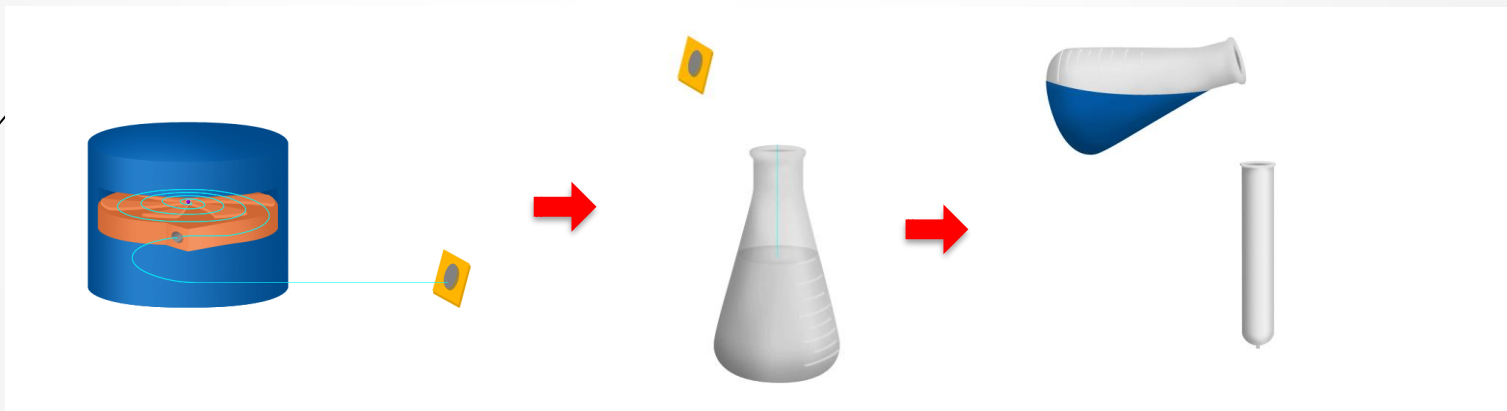


Cu-64 - Melanoma alla gamba **sx**

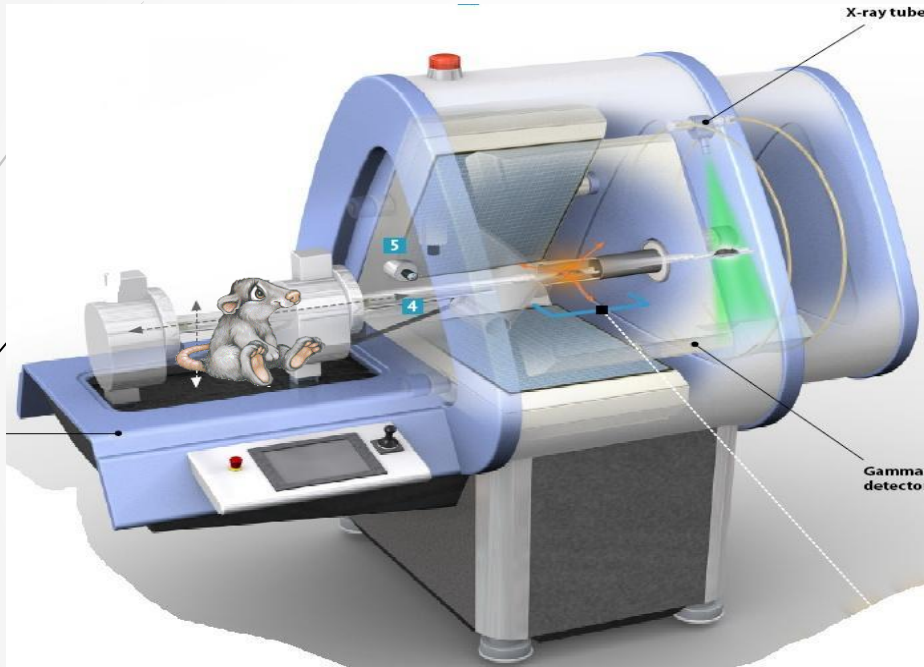


Scintigrafie prima (sx) e dopo (dx) la terapia con Cu-64

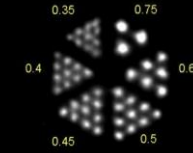
Techn-Osp Cyclotron Production of Tc-99m



Small-Animal Scanners



Resolution: 0.35 mm



.....Grazie per l'attenzione dal gruppo di lavoro LARAMED



V. Palmieri
(STS lab LNL)



S. Todde (MI)



J. Esposito
(INFN-LNL)

P. Martini

M. Pasquali



G. Pupillo
INFN-LNL

F. Haddad
(Director)

THANK YOU



L. Ucelli

A. Boschi

G. Pupillo
INFN-LNL



A. Duatti (FE)

