

Radioactivity and Radioprotection

Prof. Mamun Haque - Senior Medical Scientist

University of Sydney and Chris O'Brien Lifehouse, Radiation
Oncology, Sydney – Australia

in collaboration with

Prof. Francesca Monti

Physicist of the Dept. of Computer Science – University of Verona

and **Dr. Giancarlo Gorgoni**

Radiofarmacy Laboratory, “Sacro Cuore” Hospital, Negrar

The course aims at giving the fundamentals of Physics necessary to work in the field of radiochemistry and radiofarmacy and to introduce students to practical activities at the Radiofarmacy Laboratory (dott. Giancarlo Gorgoni) of the “Sacro Cuore” Hospital in Negrar where a new PET center is presently equipped with a high performance cyclotron.



Ospedale Classificato Equiparato
Sacro Cuore - Don Calabria

Presidio Ospedaliero Accreditato - Regione Veneto

What is radiopharmacy?

Radiofarmacy at the Sacro Cuore Hospital in Negrar

Dott. Giancarlo Gorgoni



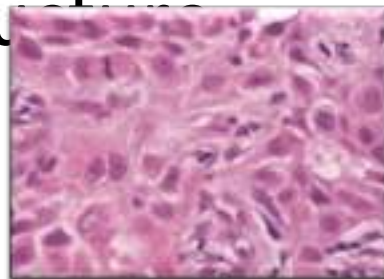
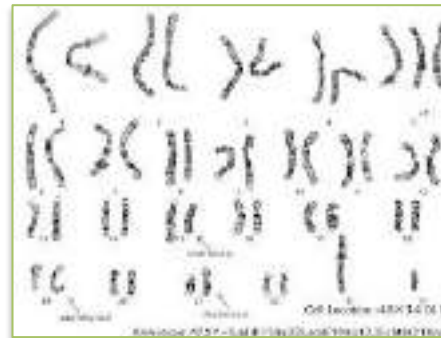
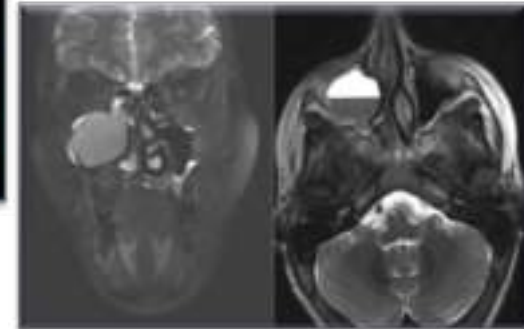
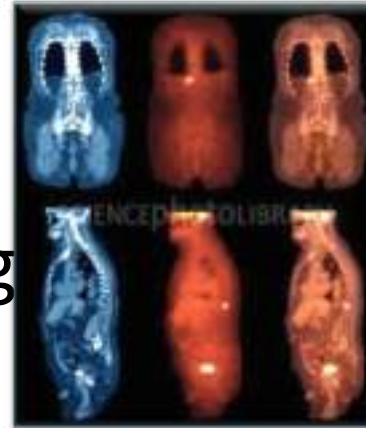
Giancarlo Gorgoni

Radiopharmacy & cyclotron Dept.- Officina Radiofarmaceutica



Tumor diagnosis & therapy

- Immunohistochemistry
- Cytogenetic study
- Hystological morpholog
- Structural imaging
- Functional imaging
- Molecular analysis
- Ultrastru



Tumor diagnosis & therapy

- Local therapy:

- Surgery



- Radiotherapy (external beam)



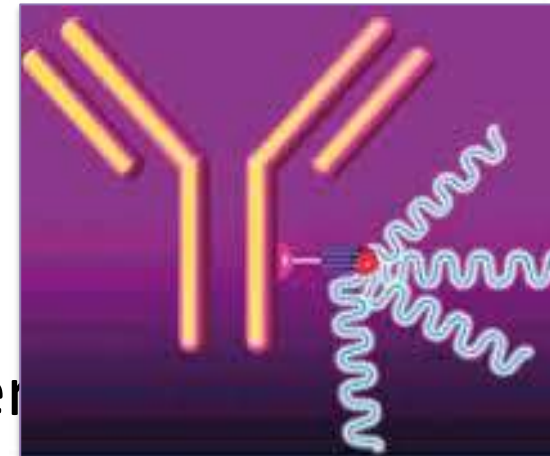
- Brachytherapy



- Systemic therapy

- Chemotherapy

- Radiometabolic therapy (target r.ther)





La diagnostica con imaging molecolare

- L'informazione diagnostica è totalmente generata dalla **radiazione emessa dal radionuclide** e si basa sull'utilizzo di **tomografi**, per i radionuclidi β^+ -emittenti, o di **gamma camere**, per radionuclidi γ -emittenti.
- Si tratta di apparecchiature dotate di **cristalli** in grado di emettere fotoni di luce visibile quando colpiti da radiazioni γ di energia superiore a qualche decina di KeV.

La diagnostica PET

- Le **informazioni biochimiche, metaboliche e funzionali** che derivano da un **esame PET presentano dei vantaggi** rispetto alle **informazioni anatomiche** che si hanno dai raggi X, dagli ultrasuoni, dalla TAC e dalla MRI, perché la tomografia ad emissione di positroni permette:
 - - la **differenziazione di lesioni di tipo benigno da quelle di tipo maligno**;
 - - una corretta stadiazione della neoplasia **evidenziando la presenza del tumore primario e di eventuali metastasi**;
 - - l'identificazione dei **mutamenti biologici della neoplasia** in fase precoce e un'accurata definizione della risposta terapeutica;
 - - la **differenziazione di tessuti maligni da necrosi ed edema**, permettendo una valutazione precoce della risposta terapeutica.
- Il successo della PET è legato alla sua **grande sensibilità**, superiore a quella della SPECT (approssimativamente da due a tre ordini di grandezza) e alla sua alta risoluzione, ma anche o soprattutto allo **sviluppo di radiofarmaci con targets cellulari specifici** (recettori, trasportatori, vie metaboliche)



Definizione di Radiofarmaco

- Il Decreto Legislativo n.219 del 2006 definisce il radiofarmaco come **«qualsiasi medicinale che quando è pronto per l'uso, include uno o più radionuclidi (isotopi radioattivi) incorporati a scopo sanitario»**.
- In quanto medicinali, i radiofarmaci devono rispondere, ai fini dell'utilizzo nella comune pratica clinica, a specifiche di **qualità, sicurezza ed efficacia**.
- La garanzia della qualità è un presupposto imprescindibile per l'uso efficace e sicuro di un medicinale.

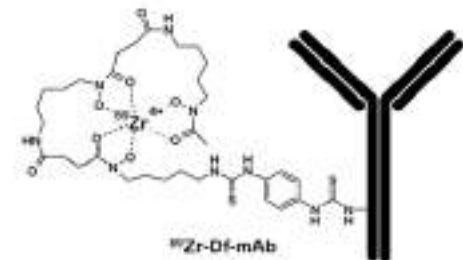
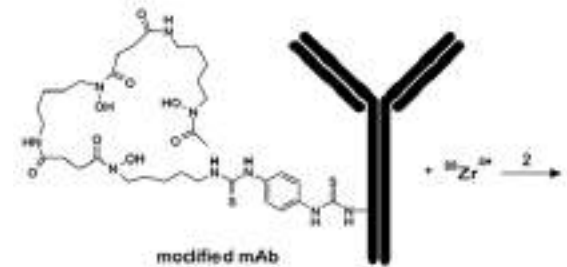
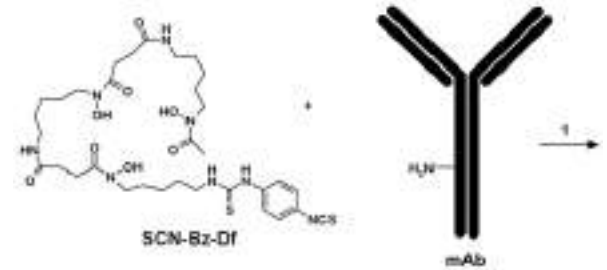
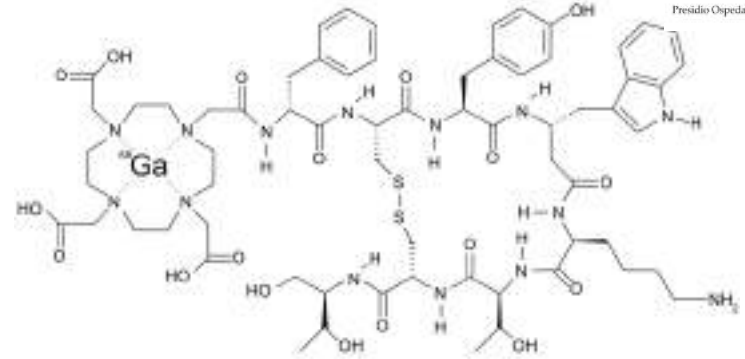
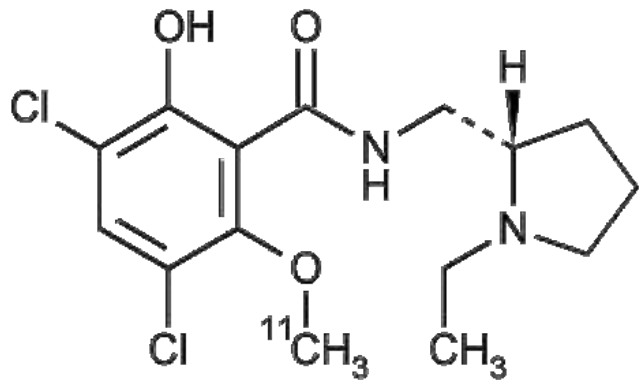
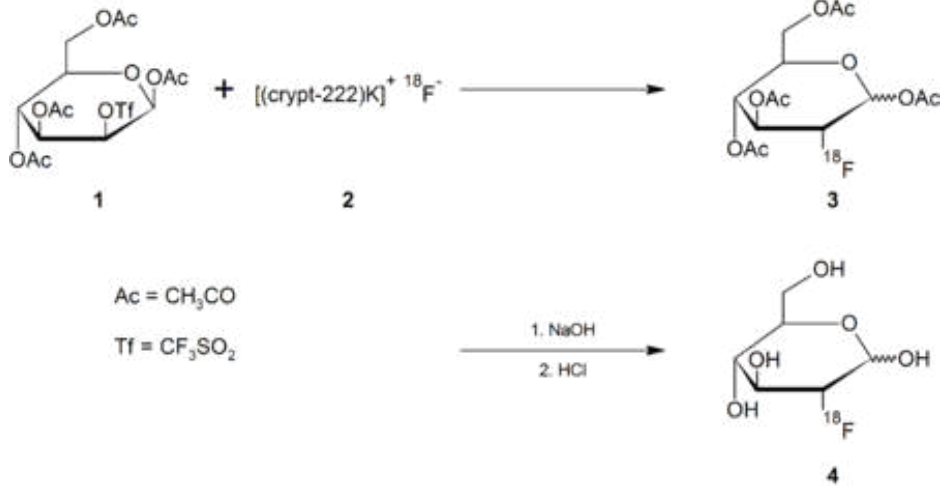
Il Radiofarmaco

- Le comuni **concentrazioni tessutali** dei radiofarmaci usati a **scopo diagnostico** sono nell'ordine di **pico o nanomoli**, quantità non sufficienti a causare alcuna perturbazione del sistema biologico in studio, né effetti farmacologici.
- Ad esempio 1 Ci di ^{18}F corrisponde a circa 11 nmol di ^{18}F

Il Radiofarmaco

- Nella maggior parte dei radiofarmaci attualmente in uso, il **radionuclide** ha semplicemente la funzione di consentire (tramite la emissione di radiazioni) la **localizzazione della distribuzione** del radiofarmaco all'interno del corpo.
- La distribuzione e la localizzazione (**targeting**) del radiofarmaco in un distretto piuttosto che in un altro dipendono dal tropismo della molecola in cui il radionuclide viene incorporato.
- La reazione chimica, mediante la quale un radionuclide è inserito in una struttura molecolare più o meno complessa, è detta "**reazione di marcatura**".

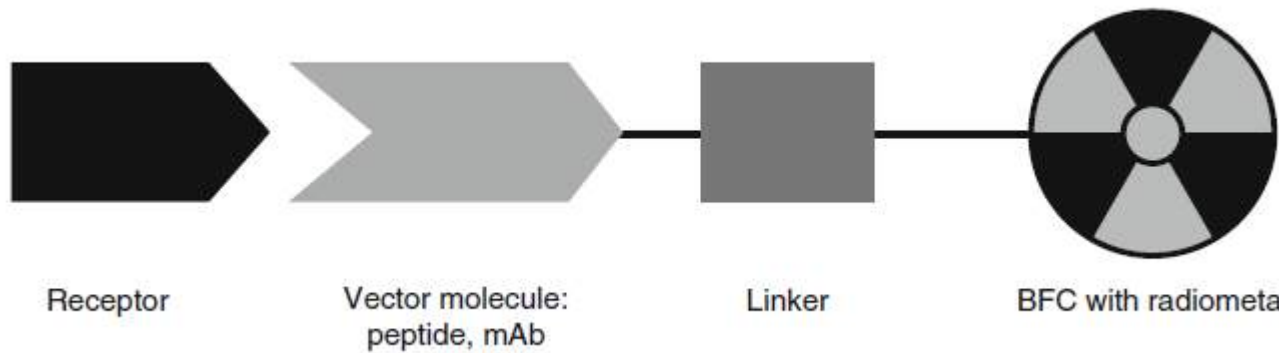
Il Radiofarmaco





Target imaging & therapy

Design of a receptor targeting radiometal labeled radiopharmaceutical





Radiolabeled peptides

Interesting in radiolabeled peptides consists in a double possibility of

PRRI : peptide receptor radioisotope imaging
(radiometal eg. ^{68}Ga)

PRRT: peptide receptor radioisotope therapy
(radiometal eg. ^{177}Lu)



Cyclotron TR 19-300 ACSI





Hot cells

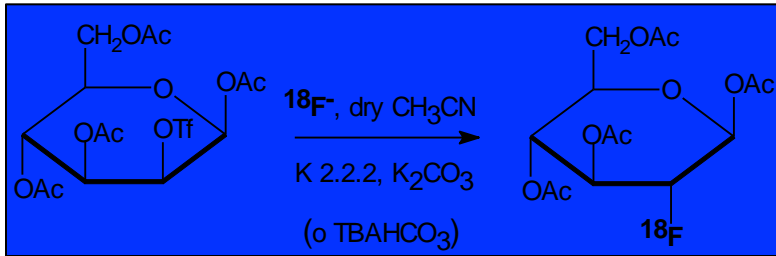




Synthesizer



Reazione di sostituzione nucleofila



Kriptofix: DL50 ratto: 32mg/Kg
limite di iniettabilità: 2,2mg/V

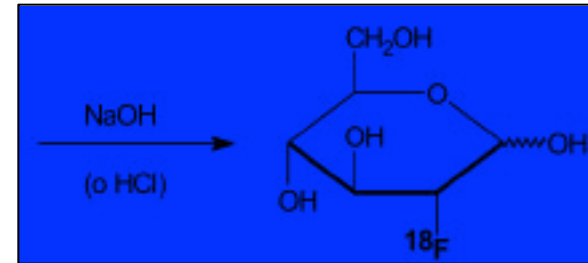
TBA: DL50 topo: 10mg/Kg
limite di iniettabilità: 2,75mg/V

Entrambi sono trattenuti dalle resine di purificazione finale

CIDG

- Limite di iniettabilità : 0,5mg / V
- Tossicità non nota: non sono segnalate reazioni avverse
- Metabolizzato più lentamente rispetto a FDG
- Eliminato con le urine

Reazione di idrolisi



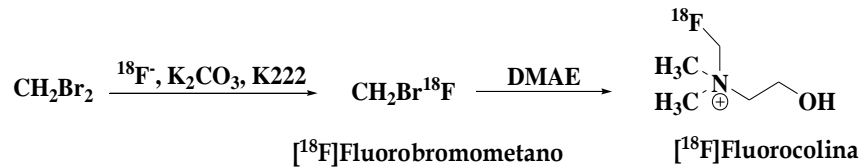
- HCl 1M a 125°C per 5min
formazione di piccole quantità di CIDG
- NaOH 0,3-0,5M a Tamb per 1min
formazione di [¹⁸F]FDM

In entrambi i casi, se la reazione non è completa, rimangono prodotti parzialmente acetilati

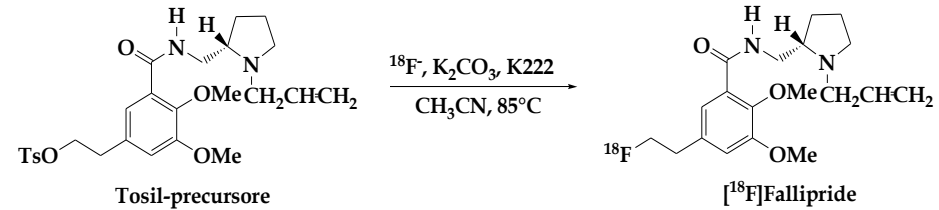
Limite [¹⁸F]FDM : 10% dell'attività totale
Nessuna tossicità nota
Metabolizzato più lentamente rispetto a FDG

Radiosynthesis: schemes

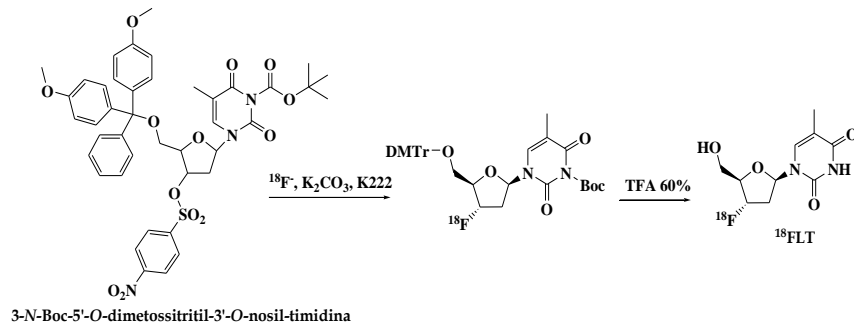
¹⁸F-CHOLINE synthesis:



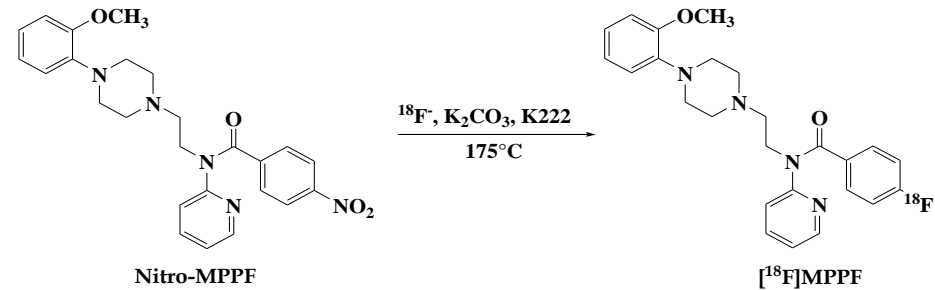
¹⁸F-FALLYPRIDE synthesis:



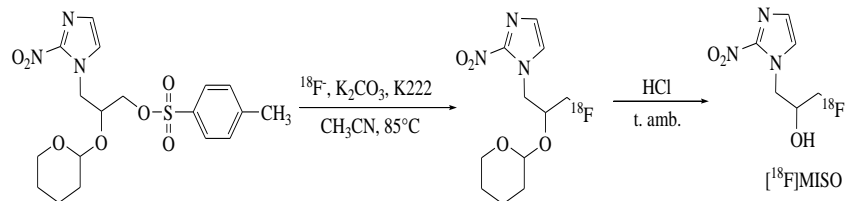
¹⁸F-FLT synthesis:



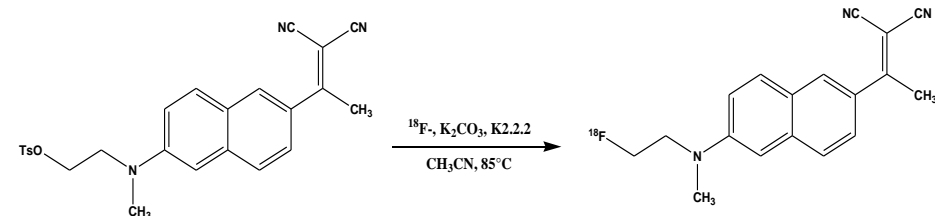
¹⁸F-MPPF synthesis:



¹⁸F-MISO synthesis:

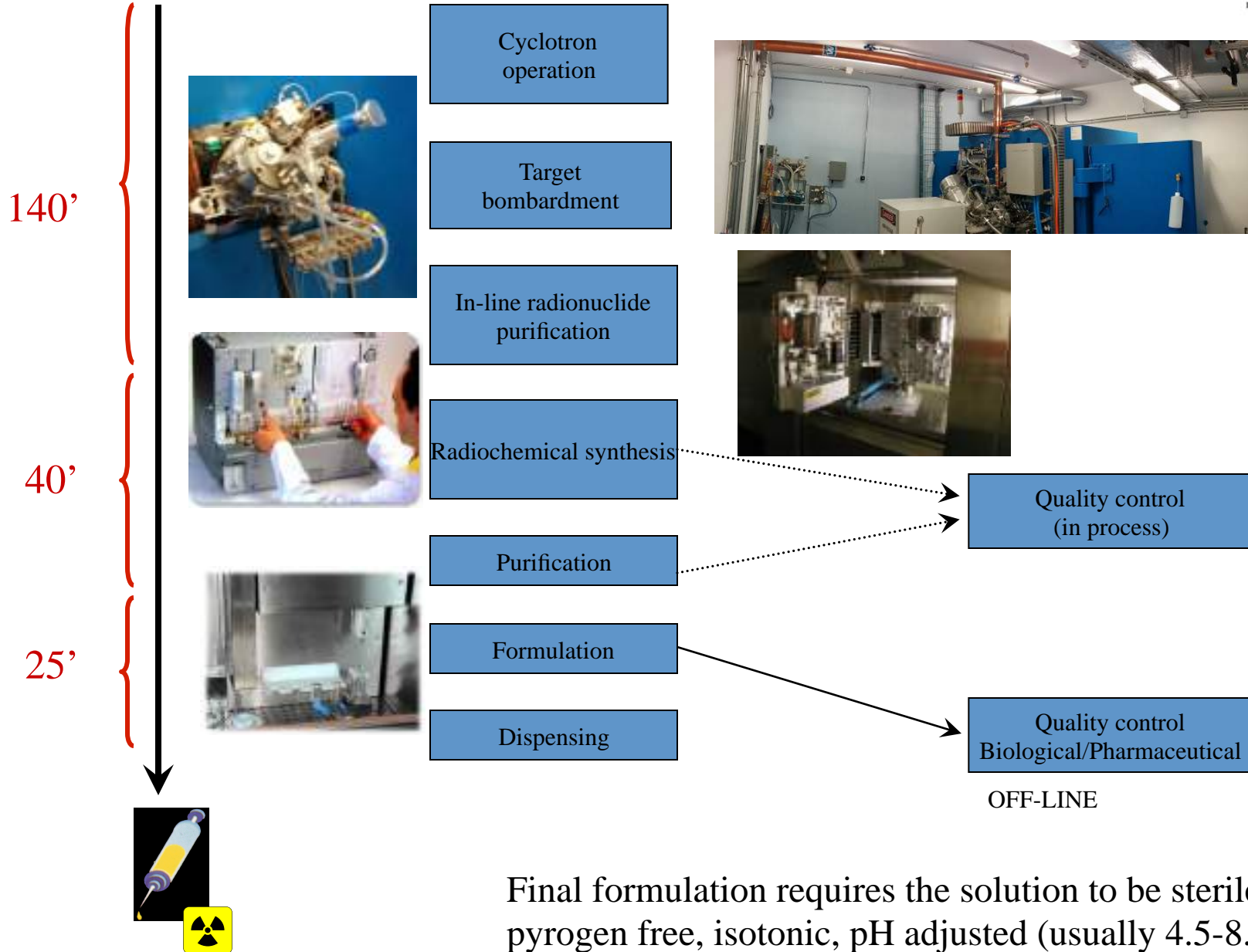


¹⁸F-FDDNP synthesis:





Generic flow-chart





PET - Positron Emission Tomography

F-18 production



Cyclotron

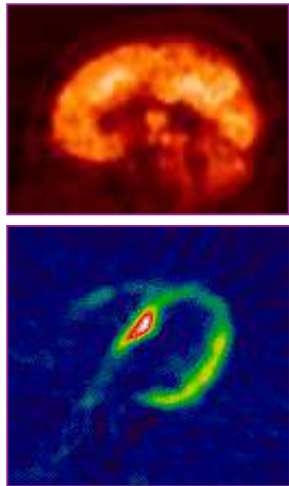


B+ emitter radiotracer

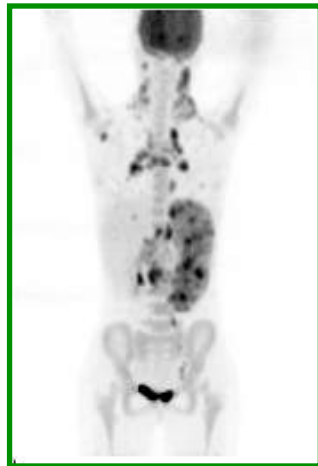
Doses dispensing
Quality Control



Radiotracer Injection



Imaging



30-45 min



PET scanner

Signal acquisition



Cq labs



The course of Radioactivity and Radioprotection

Prof. Francesca Monti

Prof. Haque

The course will introduce basic knowledge related to the production and use of radioisotopes for imaging and radioisotope therapy, incorporating the Radiation Safety and Radiobiology aspects relating these.

Fundamental aspects of Radiotherapy, Radiology and Nuclear Medicine will also be taught.

The course will include 6 hours of practical experience at the Cyclotron facility and Radiochemistry Laboratory of the Sacro Cuore Hospital.

An e-learning teaching website will be activated to ensure the access to study resources for students and for continuous contact, in terms of distance education and time, between the students and the teaching staff.

Prof. Mamun Haque

- ❖ **Clinical Medical Physics**
- ❖ **Imaging Physics**
- ❖ **Radioisotope Therapy**
- ❖ **Radiation Safety Officer**
- ❖ **Teaching at the University of Sydney, Research and Student's Supervision**
- ❖ **Educational Activities**



Prof. Haque has several years of experience in teaching, research and activity in the context of application of Nuclear Science in biomedicine in renowned international Institutes and during the last 19 years at Chris O'Brien Lifehouse, which is the dedicated Research and Treatment Centre in Oncology of the University of Sydney.

Research Years in Italy

During italian research years (1986-1996): started with “fundamental nuclear physics” researches, and later moved into “interdisciplinary nuclear science”

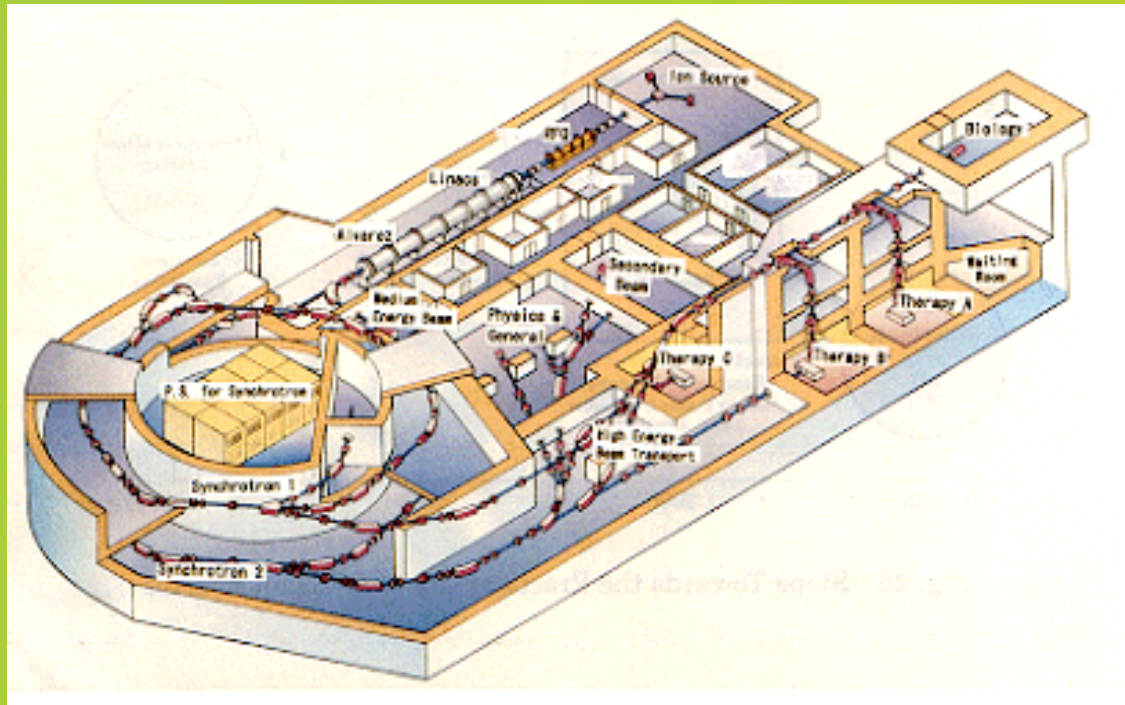


Legnaro National Laboratory

of the Italian National Nuclear Physics Institute

(INFN)

First Clinical experience with Cancer treatment (February-May 1997, in Japan)



1997: 3 months at HIMAC (Heavy Ion Medical Accelerator) of national Institute of Radiological Science (NIRS) at Chiba, Japan. The first clinical experience in treatment of Cancer with Carbon Ion beam

Medical Physicist in Australia



After moving to Australia in 1997, ultimately landed in **“Radiotherapy Physics”**. Job as Senior Medical Physicist at Radiation Oncology, Royal Prince Alfred Hospital (now at Chris O’Brien Lifehouse) Since August 1997



Medical Physicist in Australia



Royal Prince Alfred hospital and Chris O'Brien Lifehouse are the teaching Hospitals of University of Sydney.

The Job role includes;

Clinical Physics Duties

Teaching at the University

Research and Educational activities





Chris O'Brien Lifehouse is the Consolidated Cancer Centre within the Royal Prince Alfred Hospital (RPAH). It includes:

Radiation Oncology

Medical Oncology

Melanoma Clinic

Breast Cancer Clinic

Affiliated with Radiology and Nuclear Medicine of RPAH

Radiation Oncology at Chris O'Brien Lifehouse

