



**UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PADOVA**

# **UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA**

**DIPARTIMENTO di MEDICINA - DIMED**

**CORSO DI LAUREA TRIENNALE IN "TECNICHE DI RADIOLOGIA MEDICA,  
PER IMMAGINI E RADIOTERAPIA"**

**Sede di Treviso**

**Presidente: Prof. Roberto Stramare**

**Tesi di Laurea:**

**68Ga-PSMA-11 PER LO STUDIO DELLE NEOPLASIE PROSTATICHE:  
DALLA PRODUZIONE DEL RADIOFARMACO ALL'ESECUZIONE DELL'ESAME  
CON DIAGNOSTICA PET/CT**

**Relatore:** Dott. Alex Bassan

**Correlatore:** Dott. Marco Marcolin

**Correlatore:** Dott.ssa Alida Sartorello

**Laureanda:** Alessia Stangherlin

Matricola 2012075

**Anno Accademico 2022 / 2023**

*“Il viaggio non finisce mai. La fine di un  
viaggio è solo l’inizio di un altro”*

– Josè Saramago

# SOMMARIO

<b>ABSTRACT</b> .....	
<b>1. INTRODUZIONE E SCOPO DELLA TESI</b> .....	<b>1</b>
<b>2. CENNI DI ANATOMIA E PRINCIPALI CARATTERISTICHE DEL CARCINOMA PROSTATICO</b> .....	<b>3</b>
2.1. ANATOMIA DELLA PROSTATA .....	3
2.2. IL CARCINOMA PROSTATICO .....	5
2.2.1. Epidemiologia .....	5
2.2.2. Eziologia .....	6
2.2.3. Grading del tumore alla prostata .....	7
<b>3. GENERATORE <sup>68</sup>Ge – <sup>68</sup>Ga</b> .....	<b>9</b>
3.1. ASPETTI TECNICI E NORMATIVI DEL GENERATORE .....	9
3.2. RESA DI ELUIZIONE .....	12
3.3. CONTROLLI DI QUALITÀ SUL GENERATORE .....	13
<b>4. PREPARAZIONE <sup>68</sup>Ga – PSMA – 11 CON MODULO DI SINTESI</b> .....	<b>15</b>
4.1. <sup>68</sup> Ga-PSMA-11 .....	15
4.2. MODULO DI SINTESI .....	15
4.2.1. Preparazione del modulo .....	17
4.2.2. Sintesi del <sup>68</sup> Ga-PSMA-11 con modulo di sintesi .....	18
4.2.3. Delivery del radiofarmaco .....	19
<b>5. CONTROLLI DI QUALITÀ</b> .....	<b>21</b>
5.1. CONTROLLI PRE-RILASCIO .....	21
5.2. CONTROLLI POST-RILASCIO .....	26
5.3. APPROVAZIONI E DOCUMENTI PER IL RILASCIO .....	27
<b>6. MATERIALI E METODI</b> .....	<b>29</b>
6.1. TOMOGRAFO PET/TC .....	29
6.2. INDICAZIONI CLINICHE .....	34
6.2.1. Controindicazioni .....	34
6.3. PROCEDURE PRECEDENTI ALL'ESECUZIONE DELL'ESAME .....	35
6.3.1. Preparazione del paziente .....	35
6.3.2. Prima dell'iniezione .....	35
6.3.3. Attività di <sup>68</sup> Ga-PSMA somministrata .....	37
6.3.4. Dopo iniezione .....	38

6.4. ESECUZIONE DELL'ESAME .....	38
6.4.1. Protocollo.....	38
6.4.2. Il ruolo del TSRM.....	40
<b>7. ANALISI DELLE IMMAGINI.....</b>	<b>43</b>
7.1. IMMAGINI IBRIDE E CORREZIONE PER L'ATTENUAZIONE .....	43
7.2. BIODISTRIBUZIONE DEL RADIOFARMACO E SITI DI ACCUMULO .....	44
7.2.1. Normale captazione del radiofarmaco .....	44
7.2.2. Principali pitfalls.....	46
<b>8. CONCLUSIONI .....</b>	<b>49</b>
<b>9. BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA .....</b>	<b>51</b>

## **ABSTRACT**

Il carcinoma prostatico è considerato il tipo di neoplasia più diffusa nella popolazione maschile in Italia e nei Paesi Occidentali, con un'incidenza in continuo aumento a causa della maggiore presenza di fattori di rischio. Fortunatamente sono anche disponibili tecniche di laboratorio ed esami diagnostici che permettono una diagnosi precoce di malattia, quindi una possibilità di trattamento repentina e più efficace.

Questo elaborato è stato prodotto grazie ad un'analisi dell'attività medico-nucleare e radiofarmaceutica dell'Istituto Oncologico Veneto (IOV) nella sua sede di Castelfranco Veneto, in quanto rappresenta uno dei pochi centri sanitari nella Regione Veneto in cui è possibile effettuare l'indagine diagnostica oggetto del seguente elaborato per lo studio della neoplasia prostatica. Di seguito verrà trattato l'utilizzo del radiofarmaco  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 associato alla metodica medico-nucleare PET/CT per lo studio del carcinoma prostatico, in particolare nel caso di ripresa biochimica prima o dopo prostatectomia radicale e nell'eventuale ripresentazione tumorale in seguito a radioterapia.

In questo elaborato si è analizzato il processo di produzione del radiofarmaco formato dal radioisotopo Gallio-68, ottenuto grazie ad un generatore Germanio cloruro ( $^{68}\text{Ge}$ ) – Gallio cloruro ( $^{68}\text{Ga}$ ) all'interno di una radiofarmacia con locali dedicati: una volta prodotto il radioisotopo, questo viene sintetizzato con il PSMA (Prostate Specific Membrane Antigen), ovvero un peptide formato da una glicoproteina presente sulle cellule prostatiche. Questo permette al radiofarmaco di essere specifico e selettivo nel localizzarsi nei punti di malattia, caratterizzati da un'alta presenza di queste cellule.

Successivamente si è proceduto a descrivere i processi di controllo di qualità del radiofarmaco, suddivisi in controlli pre-rilascio e post-rilascio che comprendono test per la misurazione del pH, il controllo visivo, la purezza radionuclidica, la purezza chimica e radiochimica, nonché la sterilità e il controllo di solventi residui. I risultati di tali controlli vengono raccolti all'interno del batch record del radiofarmaco che deve essere strutturato e conservato secondo le Norme di Buona Preparazione dei Radiofarmaci.

Grazie ad un'attenta osservazione dei processi lavorativi all'interno dell'Unità Operativa Complessa di Medicina Nucleare dello IOV, è stato possibile descrivere nel dettaglio l'iter al quale ogni paziente che deve eseguire questo tipo di indagine viene sottoposto, partendo dal colloquio con il medico nucleare prima dell'iniezione

endovenosa del radiofarmaco, alla somministrazione dello stesso, fino all'acquisizione delle immagini tramite il tomografo PET/CT presente nell'U.O.C.

Degna di nota è anche la presentazione dell'analisi delle immagini ottenute dalla somministrazione del radiofarmaco, con un'esposizione dei principali siti di accumulo fisiologici (prostata, duodeno, colon, parotidi, ghiandole salivari sottomandibolari, milza, ghiandole lacrimali e fegato) e dei pitfalls più frequenti che possono mimare un sito di captazione patologica, inducendo una diagnosi errata.

Viene inoltre eseguito un focus sulla figura del Tecnico Sanitario di Radiologia Medica nel campo della medicina nucleare, in modo da far emergere l'importanza di questa figura all'interno del processo di esecuzione dell'indagine, sia dal punto di vista puramente tecnico, sia nella gestione del paziente prima, durante e dopo l'esame.

Infine, è stata delineata l'importanza di questa tecnica diagnostica innovativa minimamente invasiva per il paziente, la cui domanda è in continua crescita, così come le diagnosi di neoplasia prostatica. Nei prossimi anni si prevede quindi l'immissione in commercio di KIT appositi per la sintesi del  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11, grazie ai quali la quantità di centri che darebbero l'opportunità ai pazienti di eseguire questo esame diagnostico aumenterebbe, in quanto questo radiofarmaco potrebbe essere prodotto anche in medicine nucleari non dotate di radiofarmacia con moduli di sintesi.

## **ABSTRACT**

Prostate cancer is considered the most common type of neoplasm in the male population in Italy and in Western countries, with an ever-increasing incidence due to the increased presence of risk factors. Fortunately, laboratory techniques and diagnostic tests are also available and these allow early diagnosis of the disease, and thus a prompt and more effective possibility of treatment.

This paper has been produced thanks to an analysis of the medical-nuclear and radiopharmaceutical activity of the Istituto Oncologico Veneto (IOV) of Castelfranco Veneto. The institute represents one of the few health centres in the Veneto Region where it is possible to carry out the diagnostic investigation which is the subject of the following paper for the study of prostate cancer. The following paper will discuss the use of the radiopharmaceutical  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 associated with PET/CT imaging for the study of prostate carcinoma, in particular in the case of biochemical recurrence before or after radical prostatectomy and in the event of tumour recurrence following radiotherapy.

This paper analyzes the production process of the radiopharmaceutical consisting of the radioisotope Gallium-68, obtained by the elution of a Germanium chloride ( $^{68}\text{Ge}$ ) - Gallium chloride ( $^{68}\text{Ga}$ ) generator in a radiopharmacy with dedicated rooms: once the radioisotope is produced, it is synthesised with PSMA (Prostate Specific Membrane Antigen), a peptide consisting of a glycoprotein present on prostate cells. This allows the radiopharmaceutical to be specific and selective in localising in the disease sites, characterised by a high presence of these cells.

Next, the radiopharmaceutical quality control processes are described: these are divided into pre-release and post-release controls, which include tests for pH measurement, visual inspection, radionuclidic purity, chemical and radiochemical purity, as well as sterility and residual solvent control. The results of these controls are collected within the radiopharmaceutical batch record, which must be structured and stored according to Good Radiopharmaceutical Preparation Standards.

Thanks to a careful observation of the work processes within the Complex Operative Unit of Nuclear Medicine of the IOV, it was possible to describe in detail the procedure to which each patient, who has to undergo this type of investigation, is subjected, starting from the interview with the nuclear doctor before the intravenous injection of the radiopharmaceutical, to the its administration, up to the acquisition of the images with the PET/CT tomograph in the U.O.C.

Also noteworthy is the presentation of the analysis of the images obtained from radiopharmaceutical administration, with an explanation of the main physiological accumulation sites (prostate, duodenum, colon, parotid glands, submandibular salivary glands, spleen, lacrimal glands and liver) and the most frequent pitfalls that can mimic a pathological uptake site, inducing a misdiagnosis.

There is also a focus on the figure of the Medical Radiology Technician in the field of nuclear medicine, in order to highlight the importance of this figure within the process of performing the investigation, both from a purely technical point of view and in the management of the patient before, during and after the examination.

Finally, the importance of this innovative, minimally invasive diagnostic technique was outlined, the demand for which is constantly growing, such as the diagnoses of prostate neoplasia. In the next few years, therefore, it is expected that special kits for the synthesis of  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 will be marketed, in order to increase the number of centres that would give patients the opportunity to perform this diagnostic test, as this radiopharmaceutical could also be produced in nuclear medicine that does not have a radiopharmacy with synthesis modules.



## 1. INTRODUZIONE E SCOPO DELLA TESI

La medicina nucleare ricopre un ruolo fondamentale nella diagnosi e nello studio della patologia tumorale. In particolare, questa tesi vuole sottolineare l'importante ruolo della metodica PET/TC con l'uso del radiofarmaco  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 per lo studio e la stadiazione del carcinoma prostatico. Si tratta di un radiofarmaco in uso ancora in pochi centri di medicina nucleare nella Regione Veneto, tra i quali troviamo l'Istituto Oncologico Veneto (IOV), nonché centro preso in esame in questa tesi.

Si tratta di un esame diagnostico non invasivo che prevede l'iniezione di un radiofarmaco composto dal radioisotopo Gallio-68 ottenuto da un generatore  $^{68}\text{Ge}$ - $^{68}\text{Ga}$ , complessato con un peptide specifico per la prostata, ovvero il PSMA (Prostate Specific Membrane Antigene). Si parla di preparazione galenico-officinale, che sottostà alla legislazione che regola la somministrazione dei farmaci, e in quanto tale è necessaria la prescrizione medica per l'utilizzo dello stesso.

Il prodotto finale deve corrispondere alla monografia fornita dalla Farmacopea Ufficiale Europea.

Questo esame diagnostico viene effettuato per stadiazione in pazienti che presentano diagnosi di carcinoma prostatico con classe di rischio medio-alta, o in pazienti in esiti di prostatectomia radicale o radioterapia che presentano recidiva biochimica di malattia. Questa metodica permette una visualizzazione globale delle condizioni del paziente, in quanto il radiofarmaco andrà a localizzarsi nella sede del tumore primario e in eventuali sedi di malattia metastatica.

Viene inoltre utilizzata questa metodica per seguire l'andamento terapeutico di pazienti affetti da carcinoma prostatico, in quanto è una metodica di studio che permette una buona riproducibilità dell'esame stesso.

Lo scopo della tesi è quello di:

- Approfondire la tecnica diagnostica PET/TC con  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 per lo studio del tumore alla prostata, partendo dalla produzione del radiofarmaco, alla somministrazione, fino all'acquisizione delle immagini;

- Valutare l'efficacia di questo radiofarmaco avanguardistico nella diagnosi e stadiazione del carcinoma prostatico;
- Far emergere l'importanza della figura del Tecnico di Radiologia Medica nell'esecuzione dell'indagine stessa e la collaborazione con le altre figure dell'equipe (medici nucleari, radiofarmacisti, infermieri) per la gestione del paziente e per la programmazione degli esami.

## 2. CENNI DI ANATOMIA E PRINCIPALI CARATTERISTICHE DEL CARCINOMA PROSTATICO

### 2.1. ANATOMIA DELLA PROSTATA

La prostata è considerata la ghiandola accessoria più grande nel sistema riproduttivo maschile. Si colloca al di sotto della vescica urinaria, circondando la porzione prossimale dell'uretra. La base della prostata è orientata verso la vescica, mentre l'apice prostatico si posiziona all'altezza del diaframma urogenitale <sup>[1]</sup>. Posteriormente si localizza l'ampolla rettale, la cui posizione anatomica è di importante conoscenza in quanto viene utilizzata durante l'esplorazione rettale digitale della prostata (DRE) (Fig.1).

Le sue dimensioni fisiologiche sono circa 4 centimetri di diametro e 3 centimetri di spessore. È circondata da una capsula formata da un sottile strato di tessuto connettivo.

Il suo ruolo principale è quello di produrre enzimi proteolitici che hanno il compito di prevenire la formazione di coaguli nel liquido seminale, questo infatti permette allo sperma di rimanere in uno stato fluido anche all'interno del corpo femminile per permettere un'ipotetica fecondazione <sup>[2,3]</sup>.

Gli enzimi proteolitici lasciano la prostata subito prima dell'eiaculazione grazie ai dotti prostatici che sfociano nell'uretra maschile nel punto chiamato collicolo seminale.

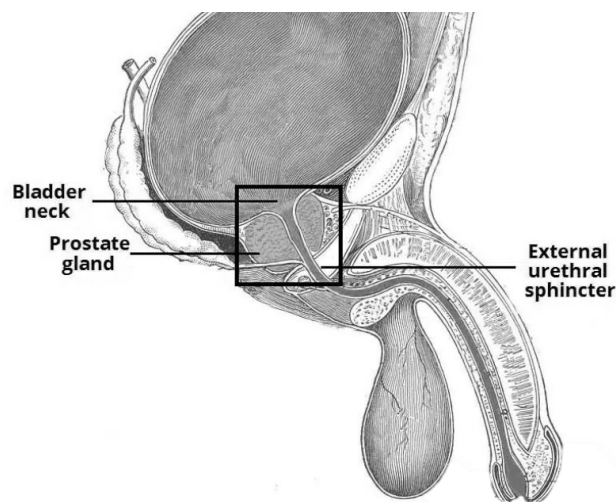


Fig.1: posizione anatomica della prostata.

La maggior parte della struttura della prostata è ghiandolare, mentre la restante porzione è fibromuscolare. Grazie al passaggio dell'uretra stessa e dei dotti prostatici, viene anatomicamente divisa in lobi, ovvero:

- Lobo postero-inferiore;
- Lobo infero-laterale;
- Lobo supero-mediale;
- Lobo antero-mediale.

Clinicamente la divisione che risulta però di maggior rilevanza, è quella istologica di McNeal, la quale prevede la suddivisione della ghiandola in tre zone <sup>[3]</sup>:

- Zona centrale: corrisponde circa al 25% del volume prostatico totale ed è rappresentata dall'area circostante i dotti eiaculatori;
- Zona di transizione: comprende tra il 5-10% del normale volume prostatico ed è localizzata centralmente, circondante l'uretra;
- Zona periferica: rappresenta la maggior parte del tessuto prostatico (65%) e si situa posteriormente. È la porzione principalmente esaminata durante la DRE.

Oltre a queste tre zone si distingue un'ulteriore area chiamata stroma fibromuscolare, localizzata nella parte anteriore della ghiandola, fondendosi con il tessuto del diaframma urogenitale (Fig.2).

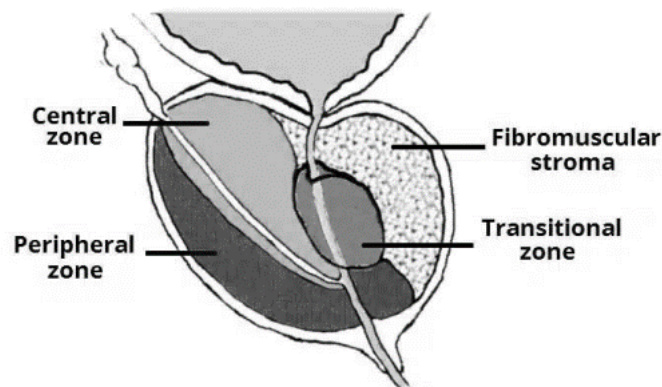


Fig.2: divisione istologica della prostata.

La vascolarizzazione arteriosa della ghiandola è soprattutto a carico delle arterie prostatiche, derivanti principalmente dalle arterie iliache interne. Il drenaggio venoso invece viene effettuato tramite il plesso venoso vescico-prostatico che drena poi verso le vene iliache interne.

## 2.2. IL CARCINOMA PROSTATICO

### 2.2.1. Epidemiologia

Le neoplasie prostatiche sono considerate il tipo di tumore più frequente nell'uomo in Italia e nei Paesi Occidentali. Secondo l'ultimo rapporto AIOM (Associazione Italiana Oncologia Medica), nel 2022 l'incidenza del carcinoma prostatico è aumentata rispetto agli anni precedenti con una stima di 40.500 nuove diagnosi (+1,5%) [4].

Questo incremento è dovuto all'aumentata presenza di fattori di rischio e alla capacità di formulare una diagnosi precoce grazie alle indagini di screening, le quali però ancora oggi non sono raccomandabili per l'intera popolazione a causa di un rapporto sfavorevole tra costi e benefici. Inoltre, non è disponibile un test diagnostico ideale per permettere uno screening organizzato. Gli strumenti che vengono oggi utilizzati per effettuare un controllo sulla popolazione a maggior rischio sono l'ecografia prostatica, l'esame digitorettale (DRE) e il dosaggio del PSA.

Il PSA (Prostate Specific Antigen) è un enzima secreto dall'epitelio della ghiandola presente nel liquido seminale e nel sangue, nonché uno dei metodi più in uso a livello clinico per diagnosticare condizioni riguardanti la prostata. Infatti, alti livelli di PSA possono indicare la presenza di una neoplasia prostatica, ma anche altre patologie possono implicare l'aumento di questo enzima come ad esempio la prostatite, costipazione severa, rapporti sessuali troppo prolungati o la cateterizzazione [3].

### 2.2.2. Eziologia

L'eziologia del tumore prostatico è varia e può essere determinata da diversi fattori, i quali si possono dividere in elementi di suscettibilità genetica e cause ambientali. Tra i fattori di rischio principali, quindi con forte evidenza di correlazione, si possono trovare:

- Età (si ha un aumento del rischio di tumore con l'avanzare dell'età);
- Razza (le persone di razza afroamericana sono più a rischio a causa degli elevati livelli di androgeni circolanti, di DHT e di 5-alfa-reduttasi);
- Fattori ormonali (la forte presenza di testosterone circolante e IGF-1 possono predisporre allo sviluppo del tumore);
- Storia familiare di tumore alla prostata;
- Fattori genetici (associazione con la sindrome HBOC, la sindrome di Lynch e mutazioni genetiche a carico dei 16 geni coinvolti nel sistema di riparo del DNA);
- Stile di vita (dieta sbilanciata con eccessivo accumulo di grassi);
- Obesità;
- Fumo <sup>[5]</sup>

Sono inoltre presenti fattori minori come il consumo di alcool, le abitudini sessuali o l'esposizione ad agenti cancerogeni nell'ambiente professionale che sono correlati con l'eziopatogenesi della neoplasia prostatica.

Esistono fattori detti "di protezione" come l'esposizione alla vitamina C e D, gli antiossidanti e gli oligoelementi: nel momento in cui questi vengono a mancare, incrementa la possibilità di sviluppo e progressione neoplastica <sup>[5]</sup>.

### 2.2.3. Grading del tumore alla prostata

Il grading di un tumore viene definito come un parametro tecnico che va a valutare l'aspetto delle cellule al microscopio e l'aggressività biologica del tessuto tumorale. Nel caso del carcinoma alla prostata i metodi più utilizzati per effettuare questa classificazione sono la scala di Gleason (GS) e la classificazione Grade Group (GG), introdotta dall'International Society of Urological Pathology (ISUP) nel tentativo di semplificare il metodo di classificazione e renderlo più comprensibile anche ai pazienti stessi, oltre che allineare la gradazione del carcinoma prostatico a quella delle altre tipologie tumorali.

Lo score di Gleason viene assegnato ad ogni tumore in base alle tipologie di cellule presenti nei campioni biotici grazie a dei numeri da 1 a 5, dove 1 rappresenta le cellule normali senza atipie, mentre il 5 viene assegnato se sono presenti cellule in cui lo stadio del tumore è avanzato, quindi molto atipiche. I punteggi che vengono assegnati sono due: il primo numero corrisponde alle cellule che vengono riscontrate più spesso nei campioni prelevati, mentre il secondo numero rispecchia la seconda tipologia più frequente.

Secondo la classificazione Grade Group sono individuabili 5 gruppi, visibili nella tabella 1, confrontati con i corrispondenti Gleason Score <sup>[5,6]</sup>.

ISUP Grade Group	Gleason Score
Gruppo di Grado 1	3+3= 6 e inferiori
Gruppo di Grado 2	3+4=7
Gruppo di Grado 3	4+3=7
Gruppo di Grado 4	4+4=8 e 3+5=8
Gruppo di Grado 5	4+5=9, 5+4=9 e 5+5=10

Tabella 1: comparazione dei gruppi di grado della classificazione GG e i punteggi GS.

A seguito dell'assegnazione del grado e la definizione dello stadio clinico del tumore grazie al sistema TNM, è possibile stabilire la classe di rischio della patologia neoplastica. Si distinguono tre livelli:

- Rischio basso: per essere definito di basso grado il tumore deve avere valori di PSA pretrattamento  $\leq 10$  ng/ml, GG 1 e GS uguale a 6 o inferiore;
- Rischio intermedio: questo livello di rischio si assegna ad un tumore con PSA compreso tra 10 e 20 ng/ml, GG 2 e GS uguale a 7. Basta anche uno di questi parametri per confermare l'appartenenza a questa classe di rischio;
- Rischio alto: si devono distinguere l'alto rischio localizzato, ovvero valori di PSA superiori a 20 ng/ml, GG  $\geq 4$  e GS maggiore di 7, e l'alto rischio localmente avanzato che può avere qualsiasi valore di PSA, qualsiasi GS e GG, in quanto è totalmente dipendente dallo stadio clinico [7].



### 3. GENERATORE $^{68}\text{Ge} - ^{68}\text{Ga}$

#### 3.1. ASPETTI TECNICI E NORMATIVI DEL GENERATORE

Il generatore di  $^{68}\text{Ge} - ^{68}\text{Ga}$  rientra nella definizione di medicinale e per tale motivo deve essere fornito di A.I.C. (Autorizzazione all'Immissione in Commercio).

Secondo il Decreto Legislativo n. 219, del 24 aprile 2006, per *generatore* viene inteso "qualsiasi sistema che include un radionuclide progenitore determinato, da cui viene prodotto un radionuclide discendente che viene quindi rimosso per eluizione, o con qualsiasi altro metodo, ed usato in un radiofarmaco<sup>[1]</sup>".

Analogamente al generatore  $^{99}\text{Mo} - ^{99\text{m}}\text{Tc}$ , più diffuso e ampiamente utilizzato in medicina nucleare tradizionale, il generatore  $^{68}\text{Ge} - ^{68}\text{Ga}$  è costituito da un sistema chiuso e schermato che contiene una colonna di ossido di titanio sulla quale è depositato il Germanio ( $^{68}\text{Ge}$ ), il radionuclide padre: questo, in quanto instabile, decade con un tempo di dimezzamento di 270,35 giorni, nel radionuclide figlio, ovvero il Gallio ( $^{68}\text{Ga}$ ): questo avviene tramite il decadimento per cattura elettronica, ovvero un processo tipico degli elementi con elevato numero atomico, in cui un elettrone dei gusci elettronici più interni di un atomo viene catturato dal nucleo e si va ad unire ad un protone, trasformandosi in un neutrone. Questo comporta l'emissione di un neutrino ( $\nu_e$ ), ovvero una particella elementare priva carica, la cui massa è quasi un milione di volte inferiore a quella dell'elettrone<sup>[2]</sup>. Il risultato di questo decadimento è un elemento con stesso numero atomico ma numero di massa che differisce di un'unità. Nella seguente tabella si riassumono le caratteristiche fisiche del radionuclide padre e del radionuclide figlio<sup>[3]</sup>.

Caratteristiche fisiche di	<sup>68</sup> Ge	<sup>68</sup> Ga
Emivita	270,95 giorni	67,71 minuti
Tipo di decadimento	Cattura elettronica	Emissione positronica
Emissione di raggi X	9,225 keV (13,1%) 9,252 keV (25,7%) 10,26 keV (1,64%) 10,264 keV (3,2%) 10,366 keV (0,33%)	8,616 keV (1,37%) 8,639 (2,69%) 9,57 (0,55%)
Emissione di raggi gamma	/	511 keV (178,28%) 578,55 keV (0,03%) 805,83 keV (0,09%) 1077,34 keV (3,22%) 1260,97 keV (0,09%) 1883,16 keV (0,14%)
Emissione di Beta+	/	352,60 – 821,71 keV (1,20%) 836,00 – 1899,01 keV (87,94%)

Tabella 1: caratteristiche fisiche del germanio e del gallio.

Il <sup>68</sup>Ga viene continuamente prodotto dal decadimento del <sup>68</sup>Ge e la separazione del Gallio stesso avviene poi tramite sistema cromatografico composto da una fase fissa (colonna di ossido di titanio) e una fase mobile (soluzione di acido cloridrico diluito 0,1 molare). L'eluizione può essere fatta manualmente o con un sistema automatizzato, tramite il passaggio di un volume di 6-8 ml di HCl 0,1 mol all'interno della colonna.

Grazie al facile trasporto e alla maneggevolezza, i generatori hanno ampliato le potenzialità delle medicine nucleari, dando la possibilità di eseguire esami diagnostici che utilizzano β+ anche dove non è presente un ciclotrone.

I generatori per l'uso clinico sono reperibili in commercio con A.I.C. e attività variabile dai 0,74 GBq fino a 1,85 GBq. La scelta può variare in base alla tipologia di attività clinica.

Nello specifico, nell'U.O.C. di Medicina Nucleare dello IOV di Castelfranco Veneto, i due generatori presenti in sede sono *Germanio cloruro ( $^{68}\text{Ge}$ ) – Gallio cloruro ( $^{68}\text{Ga}$ ) GalliaPharm da 1,85 GBq* (ovvero 50 mCi), dotati dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio.

Il possesso dell'A.I.C. per un generatore (medicinale) garantisce:

- La qualità;
- La sicurezza;
- L'efficacia.

Solitamente la validità dell'A.I.C. è di 5 anni, al termine dei quali può essere rinnovata per altri 5 anni oppure in modo definitivo [4].

Per il generatore Germanio Cloruro ( $^{68}\text{Ge}$ ) - Gallio Cloruro ( $^{68}\text{Ga}$ ) GalliaPharm di Eckert & Ziegler, l'A.I.C. è stato ottenuto nel 2014 [5].



Fig.1: generatore Germanio Cloruro ( $^{68}\text{Ge}$ ) - Gallio Cloruro ( $^{68}\text{Ga}$ ) GalliaPharm di Eckert & Ziegler.

### 3.2. RESA DI ELUIZIONE

Il generatore una volta prodotto viene tarato in modo da poter descrivere con esattezza l'attività di  $^{68}\text{Ge}$  in esso contenuta, dato che viene riportato sull'etichetta che accompagna il generatore stesso. I generatori acquistati dallo IOV di Castelfranco Veneto hanno attività alla taratura di 1,85 GBq: moltiplicando questo dato per un fattore di decadimento caratteristico per il radionuclide, al variare del tempo si può notare come l'attività del radionuclide padre diminuisca in modo lineare.

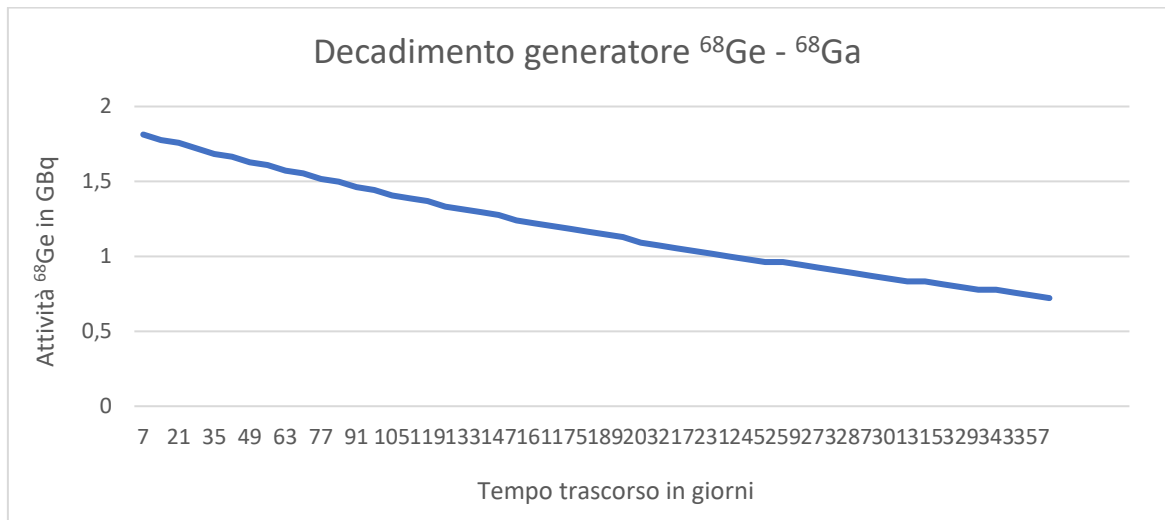


Grafico 1: decadimento del generatore  $^{68}\text{Ge}$  -  $^{68}\text{Ga}$  con attività iniziale di 1,85 GBq.

Solitamente la scadenza di un generatore viene definita dal produttore e nel caso dei generatori presi in esame la tempistica è di un anno dalla data di taratura.

L'attività di  $^{68}\text{Ga}$  ricavabile dal generatore dipende dall'attività di radionuclide padre presente al momento dell'eluizione e dal tempo trascorso dall'eluizione precedente, in quanto l'efficienza del generatore stesso diminuisce con il decadimento del  $^{68}\text{Ge}$ . Solitamente, un generatore Germanio Cloruro ( $^{68}\text{Ge}$ ) - Gallio Cloruro ( $^{68}\text{Ga}$ ) GalliaPharm in equilibrio produce almeno il 60% di gallio, eluendo la colonna con 5 ml di acido cloridrico sterile ultra-puro 0,1 mol/l.

Una volta effettuata un'eluizione il germanio continuerà a decadere all'interno del generatore e quindi si avrà un progressivo nuovo accumulo (*build-up*) di Gallio: per avere una resa quasi completa sono richieste almeno 7 ore di attesa post-eluizione, ma è possibile avere una resa comunque buona anche dopo 4 ore.

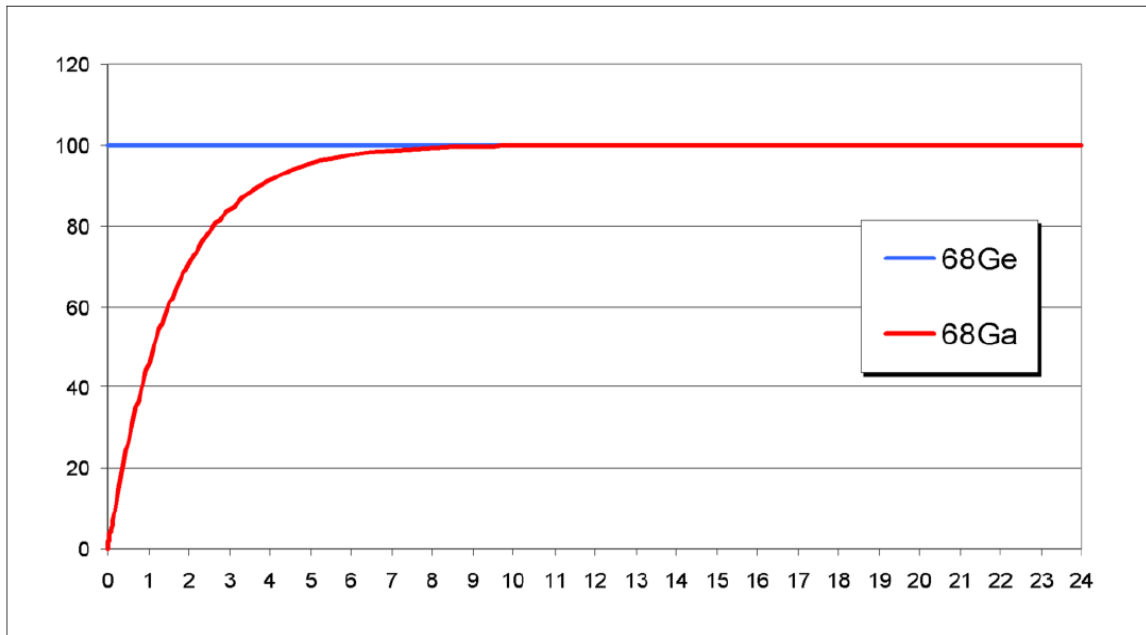


Grafico 2: build-up progressivo del  $^{68}\text{Ga}$ .

Una volta effettuata l'eluizione si misura la quantità di attività ottenuta ma, a causa della breve emivita del  $^{68}\text{Ga}$  (circa 68 minuti), il tempo che intercorre tra eluizione e misurazione dell'attività deve essere corretto per un fattore di decadimento specifico a sua volta per il  $^{68}\text{Ga}$ , in modo tale da ottenere un dato corretto sulla quantità di attività disponibile in un preciso momento. La resa al momento dell'eluizione è quindi calcolabile come il rapporto tra l'attività misurata post-eluizione e il fattore di decadimento corrispondente al tempo intercorso tra eluizione stessa e misurazione [3].

### 3.3. CONTROLLI DI QUALITÀ SUL GENERATORE

I controlli di qualità servono a garantire la sicurezza e la qualità del generatore prima del suo utilizzo per scopi clinici. I controlli di qualità devono essere eseguiti seguendo quanto descritto dal RCP (Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto), in particolare:

- La limpidezza;
- Il pH;
- Il breakthrough del  $^{68}\text{Ge}$  (minore del 0,001%).

I fattori che si vanno a valutare sono descritti all'interno della monografia n. 2646 della Farmacopea Europea ufficiale. Essendo i generatori provvisti di A.I.C., è necessario seguire quanto riportato nell'RCP nelle fasi di installazione, eluizione e durante i controlli di qualità.

L'eluato, ovvero la soluzione di Gallio cloruro ottenuta, non è destinato all'uso diretto sul paziente, ma viene marcato con delle molecole carrier in base alla tipologia di tumore che è necessario studiare: in questa tesi si descrive l'utilizzo del  $^{68}\text{Ga}$  marcato con il PSMA (Prostate Specific Membrane Antigen) per la diagnosi e lo studio del carcinoma prostatico. Una volta avvenuta la marcatura, il radiofarmaco stesso viene sottoposto ai rigidi controlli di qualità che verranno descritti successivamente.

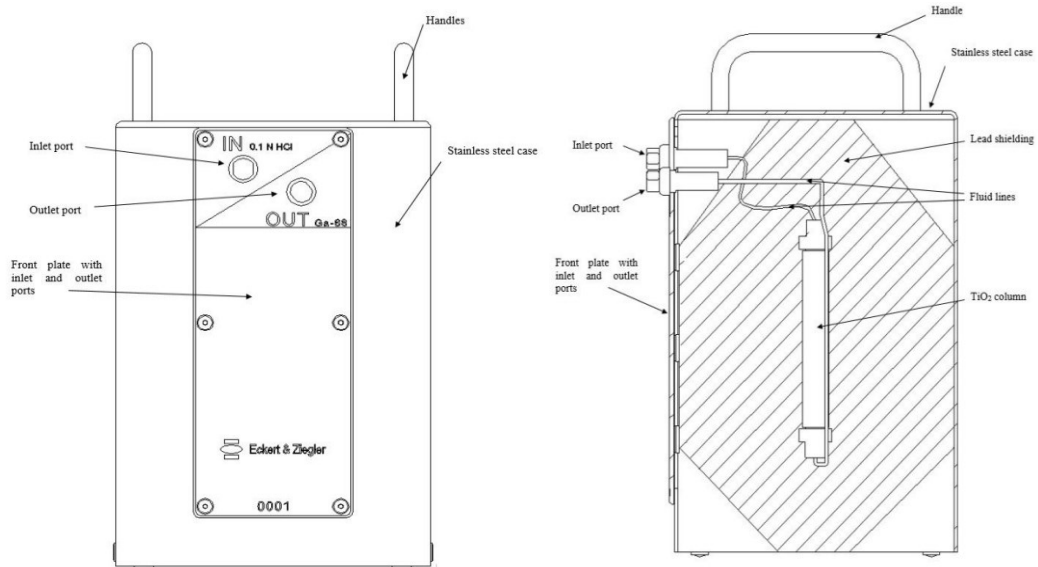


Fig.2: schematizzazione interna di un generatore  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  GalliaPharm di Eckert & Ziegler.

## 4. PREPARAZIONE $^{68}\text{Ga}$ – PSMA – 11 CON MODULO DI SINTESI

### 4.1. $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11

Il radiofarmaco  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 è un medicinale diagnostico sterile composto dal radionuclide Gallio-68 e dall'antigene di membrana specifico per la prostata PSMA (Prostate Specific Membrane Antigen), ovvero una glicoproteina codificata dal gene FOLH1 nel cromosoma 11, presente sulla superficie delle cellule prostatiche [1].

Questo radiofarmaco viene utilizzato per lo studio del carcinoma prostatico in quanto il PSMA rappresenta uno dei target più interessanti in medicina nucleare grazie alla sua capacità di legarsi nelle sedi di malattia metastatica in modo molto preciso ed efficace. Ad oggi rappresenta uno dei radiofarmaci più promettenti per l'imaging funzionale PET.

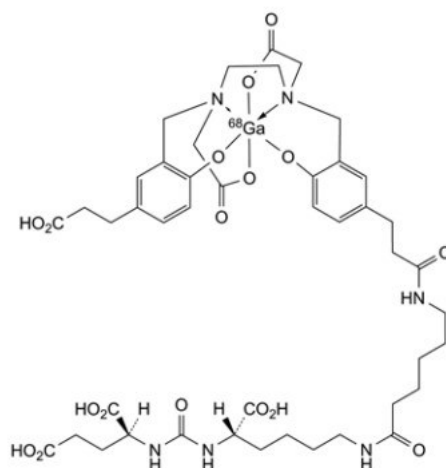


Fig.1: struttura del  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11.

### 4.2. MODULO DI SINTESI

L'eluizione del radionuclide  $^{68}\text{Ga}$  e la successiva sintesi del  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 avviene tramite un modulo di sintesi, ovvero un sistema automatizzato dotato di un software specifico in grado di permettere la sintesi del radiofarmaco stesso. Il modulo è collegato direttamente al generatore tramite delle linee apposite in peek per eseguire la fase di eluizione.

Nello specifico il modulo utilizzato è il modulo di sintesi “TRASIS – All In One” compatibile con il generatore Gallipharm Eckert & Ziegler [2].

Il modulo di sintesi è composto principalmente da una serie di valvole che agiscono su una “cassetta monouso sterile”, o KIT, denominata “KIT  $^{68}\text{Ga}$  without pre-purification”. Il KIT viene inserito in condizioni di asepsi negli appositi alloggiamenti del modulo.

Il modulo presenta dei sistemi di controllo del processo di sintesi regolati da software che comprendono anche un sistema di vuoto necessario per il corretto funzionamento della sintesi e un sistema per la pressurizzazione dell’azoto. Sono inoltre presenti dei contatori di radioattività all’interno del modulo stesso, per misurare l’attività nelle varie fasi della sintesi.

Per la produzione del radiofarmaco sono inoltre necessari vari reagenti, che fanno parte di un kit monouso predisposto per ogni sintesi.

Questi vengono di seguito elencati in ordine di sintesi:

- Acido cloridrico 0,1 Molare (HCl) per l’eluizione del generatore;
- Peptide (PSMA-11 HBED) che verrà sciolto con un tampone acetato;
- Etanolo;
- Cartuccia post purificazione Sep-Pak Plus OSIS HLB LP Extraction;
- Soluzione fisiologica.

La sintesi del  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 avviene senza “pre-purificazione”: questo significa che l’eluato ottenuto dal generatore non viene purificato prima della reazione con il peptide, ma viene utilizzato così com’è. Questo è possibile in quanto le caratteristiche dell’eluato vengono garantite dal produttore tramite il corretto utilizzo del generatore secondo le modalità riportate nell’RCP (Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto). Questo permette di avere un eluato di qualità dal punto di vista delle impurezze potenzialmente presenti.

Il generatore è collegato all’interno di una cella schermata, dove è posizionato anche il modulo di sintesi. Per collegare queste due componenti sono presenti due linee sul generatore stesso: si ha una linea di ingresso detta “inlet” che collega l’eluente (HCl 0,1 M) al generatore e una linea di uscita “outlet” che va dal generatore al modulo di sintesi, sul quale viene montata la cassetta monouso



sterile con i reagenti per la sintesi. Quest'ultima è composta da una serie di valvole e fittings che creano un circuito chiuso.

Il Gallio eluito dal generatore sottoforma di Gallio cloruro ( $\text{GaCl}_3$ ) viene trasportato all'interno del reattore, dove reagisce per 5 minuti a  $95^\circ \text{C}$  con il peptide PSMA-11 in modo che si completi la reazione di sintesi. Una volta trascorso il tempo necessario, il radiofarmaco viene trasportato attraverso un'altra linea detta "linea di delivery" nella cartuccia Sep Pak di purificazione. La cartuccia permette di purificare il radiofarmaco dalle impurezze presenti. Il  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 viene successivamente estratto dalla cartuccia con etanolo e con soluzione fisiologica trasferendolo nella cella di manipolazione. Il radiofarmaco viene raccolto in un apposito vial sterile fornito di filtro di sfiato e un filtro non ventilato da 0,22 micron per permettere la sterilizzazione finale.

La preparazione avviene nei locali della radiofarmacia, i quali sono classificati (dal grado B al grado D) secondo normativa per la preparazione di medicinali sterili con riferimento alle Norme di Buona Preparazione dei radiofarmaci (Annex 1 – Good Manufacturing Practise). I moduli di sintesi sono alloggiati all'interno di celle con classe C, mentre il frazionamento in dosi paziente del prodotto finito viene effettuata in una cella di manipolazione a flusso laminare di classe A.

Di seguito viene descritto nel dettaglio il processo di sintesi, partendo dall'installazione della cassetta monouso fino alla fase di delivery del radiofarmaco.

#### 4.2.1. Preparazione del modulo

Il modulo prima della sintesi viene controllato secondo precise procedure che ne consentono di verificare l'idoneità all'utilizzo per la sintesi. Sono attenzionati ad esempio i collegamenti, l'alimentazione e lo stato manutentivo.

Si procede quindi con l'avvio del software che permette il funzionamento automatizzato della sintesi stessa.

La fase di inizializzazione prevede i "machine tests", che servono per:

- La verifica della pompa del vuoto;
- La verifica del sistema di pressurizzazione;

- La verifica della temperatura del reattore;
- La verifica della chiusura ermetica del circuito di waste;
- La verifica della funzionalità degli attuatori delle siringhe;
- La verifica della funzionalità delle valvole di rotazione.

A completamento di questi test, ottenuto il consenso, si procede con l'installazione della cassetta monouso.

#### 4.2.2. Sintesi del $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 con modulo di sintesi

- Il peptide viene prelevato dal congelatore dove è conservato a  $-20^{\circ}\text{C}$ ;
- Il peptide PSMA è successivamente sciolto grazie ad un tampone acetato e viene posizionato all'interno della cassetta monouso;
- Il peptide PSMA viene trasferito grazie a un sistema di movimentazione automatica all'interno del reattore di sintesi;
- Tramite 5 ml di acido cloridrico 0,1 Molare (HCl) viene eluito il generatore, prelevando solamente il  $^{68}\text{Ga}$  prodotto sottoforma di  $\text{GaCl}_3$ ;
- L'eluato viene raccolto tramite una siringa con volume di 10 ml, collegata alla cassetta monouso e movimentata da un attuatore;
- Attraverso la siringa, l'eluato viene trasferito all'interno del reattore di sintesi, dove reagirà con il peptide precedentemente introdotto;
- La temperatura all'interno del reattore viene portata a  $95^{\circ}\text{C}$  per un tempo di 5 minuti;
- Trascorso il tempo di reazione, il prodotto viene prelevato grazie alla siringa da 10 ml e trasferito all'interno della colonna di purificazione, nella quale verrà intrappolato solo il  $^{68}\text{Ga}$  correttamente legato al peptide PSMA-11. Le eventuali impurezze (fredde o radioattive) vengono depositate nel vial di waste;
- Nel reattore di sintesi vengono effettuate delle operazioni di "rinse" con soluzione fisiologica in modo da ottimizzare la raccolta completa del radiofarmaco.

#### 4.2.3. Delivery del radiofarmaco

- La siringa da 10 ml aspira un volume di 0,5 ml di etanolo;
- L'etanolo viene fatto passare attraverso la colonna di purificazione, in modo da poter prelevare il radiofarmaco correttamente marcato;
- Il  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 viene spostato all'interno del vial sterile, posizionato nella cella di manipolazione, grazie all'apposita linea delivery di collegamento;
- Nel passaggio all'interno del vial il prodotto viene filtrato grazie ad un filtro non ventilato da 0,22 micron;
- La siringa movimentata dell'attuatore preleva 10 ml di soluzione fisiologica per diluire il prodotto finale e portarlo ad una concentrazione attiva (MBq/ml) idonea al frazionamento;
- La movimentazione della siringa permette di effettuare tre passaggi con aria filtrata per poter svuotare completamente la linea fino al vial di delivery.

Una volta terminata la fase di delivery, il modulo automaticamente effettua il test detto "punto di bolla" del filtro da 0,22 micron usato per la sterilizzazione. Questo test serve per poter controllare che la membrana abbia correttamente funzionato durante il passaggio della soluzione di radiofarmaco e che il filtro sia integro.

Al fine del Sistema di Assicurazione della Qualità (SAQ), viene creato un report di sintesi (audit trail) che documenta tutto il processo e i parametri della sintesi.

Tale report viene validato e allegato al foglio di preparazione (batch record) del prodotto finale.

Il radiofarmaco  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 prodotto dalla sintesi deve essere sottoposto ai controlli di qualità previsti della normativa che comprendono i test pre-rilascio e i test post-rilascio.

Una aliquota di radiofarmaco (0,4-0,5 ml) viene prelevato dal prodotto finale e inviato al locale Controllo di Qualità della radiofarmacia per i controlli previsti.

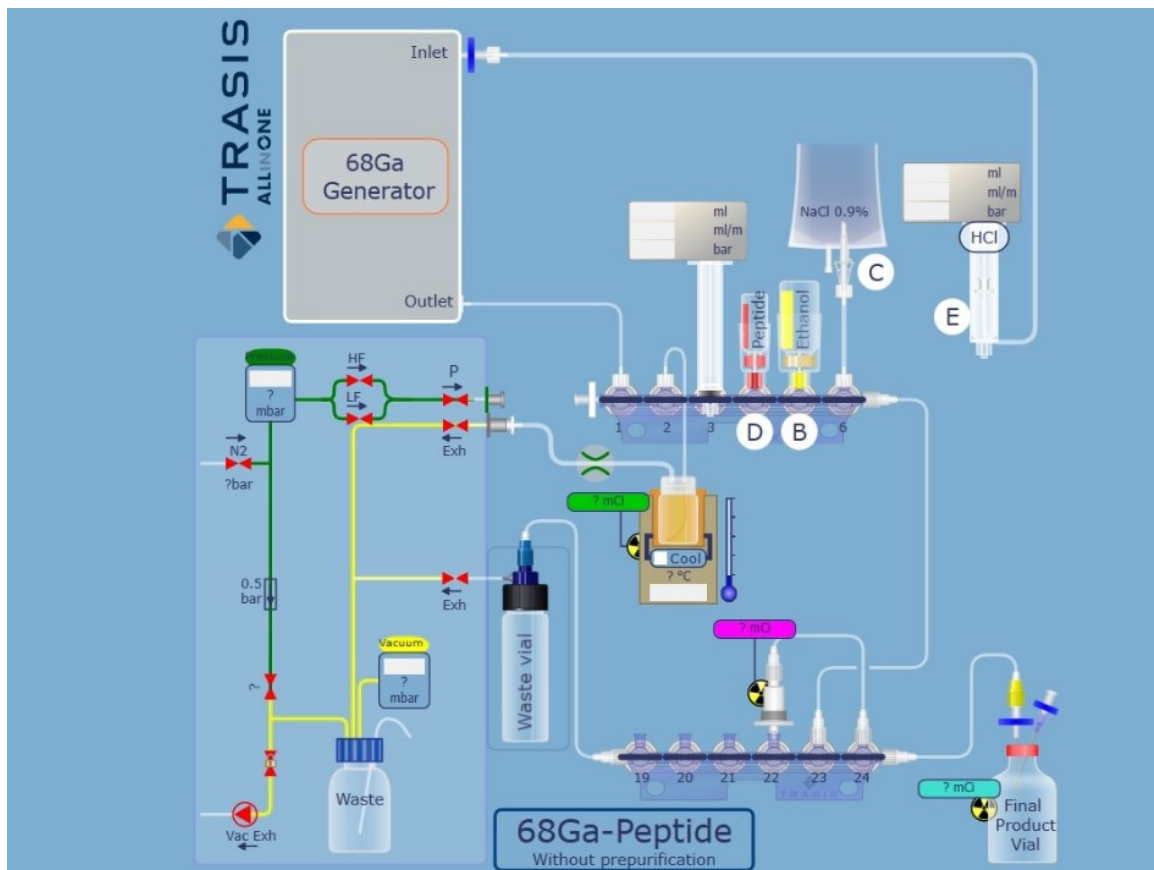


Fig.2: schermata del software automatizzato per la sintesi del  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11, dove vengono riassunti i passaggi del processo di sintesi stesso.

## 5. CONTROLLI DI QUALITÀ

Il radiofarmaco  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 è un preparato galenico officinale sterile. Prima della somministrazione deve essere sottoposto ai controlli di qualità previsti dalla Farmacopea Ufficiale Europea. In particolare le specifiche per il controllo di qualità sono descritte alla monografia n. 3044 “*monografia Gallium (68Ga) PSMA-11 injection*” [1].

Al termine di una sintesi, un'aliquota di radiofarmaco viene prelevata dal vial finale di sintesi tramite una siringa e viene trasferita in un apposito contenitore nel locale della radiofarmacia adibito ai controlli di qualità.

I controlli di qualità da eseguire si dividono temporalmente in:

- Pre-rilascio: sono quei tests che devono essere effettuati e approvati prima della somministrazione del radiofarmaco al paziente.
- Post-rilascio: sono tests che per le loro peculiarità (per esempio lunghi tempi di attesa), possono essere eseguiti dopo la somministrazione del radiofarmaco al paziente.

### 5.1. CONTROLLI PRE-RILASCIO

Tra i controlli pre-rilascio si trovano:

- *Controllo dell'aspetto*: il radiofarmaco deve presentarsi come una soluzione limpida e incolore;
- *pH*: misurazione che avviene grazie ad un pH-metro, composto da un elettrodo tramite il quale si valuta il grado di acidità o basicità della soluzione, nel caso specifico il range accettabile è tra 4.00 e 8.00;
- *Purezza radionuclidica (test A)*: si tratta di un'analisi che permette di misurare la frazione della radioattività totale presente nella forma del radionuclide oggetto di studio, in questo caso  $^{68}\text{Ga}$  all'interno del radiofarmaco. Questa misura viene solitamente eseguita grazie ad uno spettrometro gamma, ovvero uno strumento in grado di determinare l'energia delle radiazioni (raggi gamma) emesse dai radionuclidi. Il risultato deve essere l'ottenimento di uno spettro di energie che deve dimostrare la

presenza di due picchi, il primo a 511 keV, e il secondo a 1022 keV, definibile come picco somma.

- *Tempo di emivita*: questo controllo prevede la misurazione dei tempi di emivita del radionuclide prodotto, in modo da poter verificare e identificare il radionuclide generato. L'analisi viene effettuata trasportando un'aliquota di radiofarmaco all'interno di una provetta che verrà successivamente posizionata all'interno di un calibratore di dose. Il campione viene misurato ad intervalli di un minuto per un totale di 15 minuti. I dati ricavati dalle varie misurazioni vengono poi trascritti all'interno di un foglio di calcolo creato dalla fisica sanitaria che permette l'elaborazione di una retta la cui pendenza rappresenta il tempo di emivita della preparazione misurata. Il foglio di calcolo permette quindi di valutare l'idoneità del radiofarmaco. Nel caso specifico il  $^{68}\text{Ga}$  ha un tempo di dimezzamento di 68 minuti: il range entro il quale il valore viene considerato conforme è compreso tra i 61 e i 75 minuti.
- *Purezza radiochimica A*: test per la misurazione del  $^{68}\text{Ga}$ -colloide, ovvero una componente formata da Gallio libero (non complessato con il peptide PSMA) che, se presente in misura superiore al 3%, potrebbe produrre delle problematiche a livello di lettura e refertazione dell'esame diagnostico PET/CT. Questo potrebbe accadere in quanto, se il radioisotopo non si lega al peptide, non viene correttamente trasportato nei siti di accumulo specifici, quindi l'esito dell'esame stesso potrebbe essere falsato.

Viene effettuato grazie ad una metodologia analitica di separazione detta cromatografia che si basa sulla suddivisione dei composti che costituiscono un campione grazie a interazioni chimico-fisiche con una fase stazionaria e una fase mobile. Come fase stazionaria viene utilizzata una cartina cromatografica ITLC (Instant Thin Layer Chromatography), mentre la fase mobile è costituita da ammonio acetato in metanolo al 5%. Una goccia di campione viene depositata sulla cartina cromatografica nel punto detto origine (RF=0) e, successivamente, viene immersa verticalmente all'interno di un cilindro graduato contenente la fase mobile. Si copre il cilindro graduato con l'apposito tappo e si lascia migrare la fase mobile sulla fase stazionaria fino a raggiungere il punto prestabilito di arrivo del solvente (RF=1). Il tempo necessario perché questo avvenga è di solito sei minuti.

Durante la corsa cromatografica il  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11, viene trasportato dalla fase mobile fino al punto di fronte (RF=1), mentre il  $^{68}\text{Ga}$ -colloide rimane al punto di origine (RF=0). La cartina cromatografica viene letta da un radiocromatografo che permette la determinazione della purezza radiochimica: si visualizzerà quindi uno spot principale sul punto di fronte corrispondente al prodotto correttamente legato e, se presente, si vedrà uno spot sulla linea di origine, rappresentante il  $^{68}\text{Ga}$ -colloide.

La percentuale di impurezze riferite al  $^{68}\text{Ga}$ -colloide deve essere al di sotto del 3% per essere conforme.

- $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11, PSMA e sostanze correlate (valutazione purezza chimica e radiochimica): all'interno di questo punto, verrà analizzato il metodo utilizzato per la verifica della purezza chimica e radiochimica del radiofarmaco. Nel primo caso si valuta la purezza della componente non radioattiva del prodotto detta anche "fredda", mentre nel secondo caso sarà la purezza della parte radioattiva ad essere esaminata. Nella sintesi infatti sono implicati, oltre all'eluato radioattivo prodotto dal generatore  $^{68}\text{Ge}$ - $^{68}\text{Ga}$ , una serie di composti freddi che devono essere limitati nel prodotto finale. Queste analisi vengono fatte grazie ad un HPLC, ovvero uno strumento utile per eseguire la cromatografia liquida ad alte prestazioni. Lo strumento HPLC separa i vari componenti di una miscela basandosi sui principi della cromatografia e l'utilizzo di una fase stazionaria e una fase mobile. La fase stazionaria è composta da una colonna denominata C18, costituita da una resina che presenta dei siti attivi composti da catene di 18 atomi di carbonio, che separa i diversi componenti di una soluzione sulla base della diversa polarità. La fase mobile utilizzata nel caso specifico del CQ del  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11, è composta da due eluenti che vengono utilizzati tramite il metodo a gradiente: si tratta di acetonitrile al 5% e acetonitrile al 40%, che vengono miscelati per creare un gradiente di concentrazione, il quale insieme all'interazione che la soluzione avrà con la colonna C18, andrà a separare le diverse componenti presenti nel prodotto.

Prima di utilizzare l'HPLC è necessario eseguire dei tests di convalida dello strumento, chiamati nel complesso "system suitability", atti a rendere lo strumento qualitativamente idoneo all'analisi del radiofarmaco.

Le fasi di utilizzo dell'HPLC sono:

- Fase di avvio: vengono accesi il rivelatore UV, utile per la lettura della componente fredda e vengono preparati i rivelatori per l'analisi della componente radioattiva. Il flusso all'interno dello strumento viene portato a 0,6 ml/min nell'arco di un minuto.
- Fase di bianco: vengono iniettati all'interno del sistema 0,5 ml di acqua, con lo scopo di ricreare i passaggi che avverranno successivamente con la soluzione radioattiva e ricavare una linea di base.
- Fase iniezione standard: vengono iniettati all'interno dell'HPLC degli standard presenti in commercio composti da Ga-PSMA-11 50 µg/V, PSMA-11 30 µg/V e PSMA-11 3 µg/V, dove V è definibile come il volume massimo somministrabile al paziente (pari a 6,4 ml).

Per settare il sistema è necessario iniettare all'interno dell'HPLC queste soluzioni, le quali portano alla produzione di cromatogrammi che riportano le seguenti informazioni:

- a) Iniezione dello standard PSMA-11 3 µg/V: permette la definizione del tempo di ritenzione della soluzione (ovvero il tempo impiegato dalla soluzione per passare attraverso la colonna C18). Nel grafico finale, l'area rappresentante il PSMA-11 3 µg/V, indica il valore minimo al di sotto del quale le impurità presenti all'interno del radiofarmaco non vengono prese in considerazione.
- b) Iniezione dello standard PSMA-11 30 µg/V: permette la definizione del tempo di ritenzione della soluzione (che deve essere il più simile possibile a quello calcolato dallo standard 3 µg/V). L'area sottesa dal picco nel grafico finale va a rappresentare il valore massimo al di sopra di quale il prodotto finale non può essere considerato conforme in quanto la quantità di PSMA libero non legato è troppo elevata.
- c) Iniezione dello standard Ga-PSMA-11 50 µg/V: cromatogramma utile come riferimento freddo da confrontare con il prodotto radioattivo <sup>68</sup>Ga-PSMA-11.



Una volta settato il sistema, si procede con l'iniezione di un'aliquota di campione del radiofarmaco all'interno dell'HPLC.

Alla fine della corsa cromatografica si analizzano e si integrano i cromatogrammi, uno dato dalla lettura UV per la componente non radioattiva, e uno dato dalla lettura dei detector per la parte radioattiva.

Per la valutazione della purezza radiochimica si considera idoneo un valore uguale o superiore al 95%.

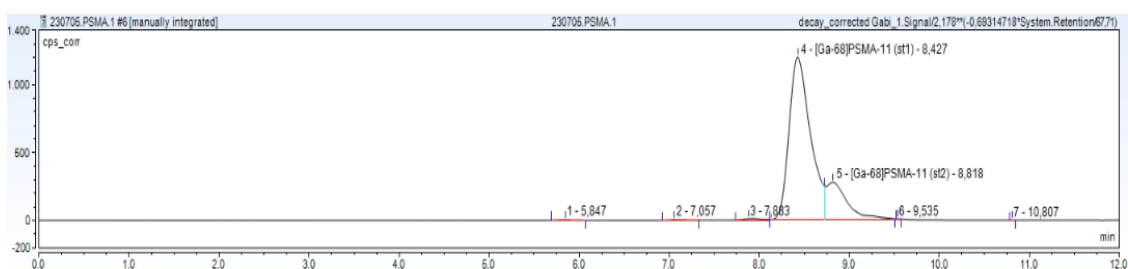


Fig.1: esempio di cromatogramma ottenuto dall'analisi con HPLC della quota radioattiva del radiofarmaco.

Per la valutazione della purezza chimica si integrano tutte le aree al di sopra del valore standard ottenuto PSMA 3 µg/V. La somma di queste aree deve rimanere al di sotto del valore ottenuto con lo standard PSMA 30 µg/V.

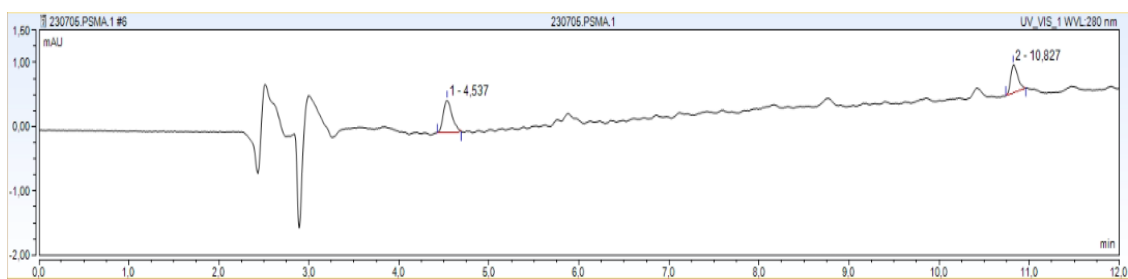


Fig.2: esempio di cromatogramma ottenuto dall'analisi con HPLC della quota non radioattiva del radiofarmaco.

## 5.2. CONTROLLI POST-RILASCIO

I controlli post-rilascio prevedono:

- *Analisi della sterilità e delle endotossine batteriche:* il radiofarmaco  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 è un medicinale ad uso endovenoso e come tale deve essere sterile ed apirogeno. Per tale motivo deve essere sottoposto ai test di sterilità e apirogenicità che devono dimostrare l'assenza di microrganismi patogeni o pirogeni. Il prodotto viene inviato ad un laboratorio esterno che tramite particolari terreni di coltura verifica l'assenza di batteri, muffe, lieviti e pirogeni secondo i metodi e i limiti previsti dalla Farmacopea, per esempio le endotossine presenti devono essere minori a  $175/V^*$  IU/ml.

\* V=massimo volume di dose somministrabile per paziente pari a 6,4 ml.

- *Analisi dei solventi residui:* con questa analisi si va a determinare la quantità di solventi residui presenti all'interno del radiofarmaco finale; nel caso del  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11, si parla di "eccipienti" in quanto l'etanolo che viene utilizzato durante il processo di sintesi, è in quantità abbastanza elevata da poter essere considerata una componente stessa del prodotto finale.

I limiti imposti dalla Farmacopea per poter dichiarare il prodotto conforme sono etanolo  $\leq 2,5$  g/V ed etanolo  $\leq 10\%$  del volume totale.

Questa analisi viene effettuata grazie ad un gascromatografo: un'aliquota di radiofarmaco viene iniettata all'interno dello strumento, il quale lo trasporta all'interno di una colonna di separazione che divide i vari solventi presenti all'interno del radiofarmaco, permettendone la separazione qualitativa e la determinazione quantitativa.

- *Purezza radionuclidica:* test che permette di valutare la quantità di radionuclide padre ( $^{68}\text{Ge}$ ) e di impurezze  $\gamma$ -emittenti presenti nel prodotto finale. Il limite deciso dalla Farmacopea è  $\leq 0,001\%$ .

Nell'unità operativa di Medicina Nucleare dello IOV di Castelfranco Veneto, sulla base dei dati ricavati dalle sintesi e dai rispettivi controlli di qualità, si evince che la ragione principale per cui a volte la sintesi del  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 non è andata a buon fine, è stata un'alterazione del peptide che non ha permesso un corretto legame con il radioisotopo, e quindi ai controlli di qualità successivi, la quantità di  $^{68}\text{Ga}$ -colloide rilevata era molto elevata.

<b>Controlli pre-rilascio</b>	<b>Limiti</b>
Controllo dell'aspetto	Soluzione limpida e incolore
pH	4.00 - 8.00
Purezza radionuclidica (test A)	E= 511 keV - E= 1022 keV
Tempo di emivita	61-75 minuti
Purezza radiochimica A	<sup>68</sup> Ga-colloide ≤ 3%
<sup>68</sup> Ga-PSMA-11, PSMA e sostanze correlate (valutazione purezza chimica e radiochimica)	Purezza radiochimica ≥ 95% Purezza chimica < valore iniezione standard 30 µg/V
<b>Controlli post-rilascio</b>	<b>Limiti</b>
Sterilità ed endotossine batteriche	Sterile, endotossine < 175/V IU/ml
Solventi residui (etanolo)	etanolo ≤ 2,5 g/V - etanolo ≤ 10% vol totale
Purezza radionuclidica	<sup>68</sup> Ge ≤ 0,001%.

Tabella 1: tabella riassuntiva dei controlli di qualità effettuati sul radiofarmaco <sup>68</sup>Ga-PSMA-11.

### 5.3. APPROVAZIONI E DOCUMENTI PER IL RILASCIO

Tutta la documentazione relativa alla preparazione e al controllo di qualità va a formare il batch record del radiofarmaco, ovvero un fascicolo documentale relativo alla singola preparazione. Il batch record contiene tutte le informazioni pertinenti la preparazione e i controlli di qualità. Le varie fasi del processo di preparazione del radiofarmaco devono essere validate dal responsabile di preparazione, dal responsabile del controllo qualità e dal responsabile per il rilascio per l'uso clinico. Nel batch record vengono allegati tutti i report di sintesi (audit trail) e tutti i report relativi al controllo di qualità (cromatogrammi): il fascicolo deve essere conservato per almeno un anno dopo il rilascio, come esplicitato nelle Norme di Buona Preparazione dei Radiofarmaci.



## 6. MATERIALI E METODI

### 6.1. TOMOGRAFO PET/TC

La tomografia a emissione di positroni (PET) si descrive come una tecnica di imaging medico-nucleare che, attraverso l'uso di traccianti emettitori di positroni, permette l'acquisizione di immagini tomografiche del corpo per lo studio dei processi biologici sia dal punto di vista quantitativo che qualitativo.

La PET/TC è un'apparecchiatura ibrida, per cui all'interno dello stesso gantry sono allocati sia il tomografo TC, sia l'apparecchiatura PET, in modo da poter associare l'immagine morfologica a quella metabolica. Per poter eseguire questa operazione la combinazione meccanica dei due sistemi deve essere perfetta e la posizione delle due componenti deve essere ben nota per poter sovrapporre le immagini in modo corretto.

Si definisce la PET come una tecnica di imaging "in emissione" in cui i fotoni sono emessi direttamente dal corpo a seguito di un'iniezione di un radiofarmaco, mentre al contrario, si parla di tecniche "in trasmissione" dove i fotoni vengono prodotti da una sorgente esterna e vengono successivamente rivelati da un sistema di detettori appositi dopo aver attraversato il corpo in esame, come accade nella radiografia tradizionale o nella TC.

Vengono utilizzati radioisotopi che emettono positroni prodotti naturalmente a seguito di un decadimento  $\beta^+$ , in cui il nucleo è instabile a causa di un eccesso di protoni rispetto al numero di neutroni.

Dopo aver percorso una breve tratta nello spazio detta "range", durante la quale il positrone perde parte della sua energia, questo annichila con un elettrone della materia attraversata. Il processo di annichilazione produce come risultato due raggi  $\gamma$  con energia di 511 keV, equivalente alla massa a riposo dell'elettrone, emessi in direzioni opposte, a  $180^\circ$  l'uno dall'altro (Fig.1) <sup>[1,3]</sup>.

I principali radionuclidi PET emettitori di positroni utilizzati sono espressi nella Tabella 1.

Radionuclide	Simbolo	Tempo di dimezzamento	Energia del positrone	Metodo di produzione
Fluoro-18	$^{18}\text{F}$	109.8 minuti	0.63 MeV	Ciclotrone
Carbonio-11	$^{11}\text{C}$	20.4 minuti	0.96 MeV	Ciclotrone
Azoto-13	$^{13}\text{N}$	10.2 minuti	1.20 MeV	Ciclotrone
Gallio-68	$^{68}\text{Ga}$	68 minuti	0.64 MeV	Generatore
Rubidio-82	$^{82}\text{Rb}$	1.2 minuti	3.4 MeV	Generatore
Rame-64	$^{64}\text{Cu}$	762 minuti	0.65 MeV	Generatore

Tabella 1: caratteristiche dei principali radionuclidi impiegati nelle indagini PET <sup>[1]</sup>.

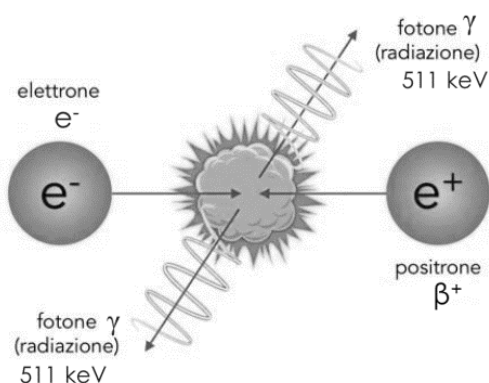


Fig.1: annichilazione della coppia positrone-elettrone. Formazione di raggi  $\gamma$  a  $180^\circ$  con energia di 511 keV.

I raggi  $\gamma$  prodotti vengono rivelati grazie ad un sistema di rivelatori contrapposti che circondano il paziente: sono composti da materiale scintillatore e sono collegati tra loro da circuiti elettronici settati per rivelare raggi di 511 keV, che derivano dallo stesso evento di annichilazione e che siano in coincidenza temporale. La rivelazione in coincidenza va a definire la Line of Response (LOR) <sup>[1]</sup>, ovvero la direzione lungo la quale è avvenuta l'annichilazione. Dalla misurazione della posizione dell'impatto dei fotoni con il cristallo di rivelazione, si ottiene la localizzazione spaziale dell'evento di annichilazione: questo viene calcolato in modo più preciso grazie al sistema TOF – Time of Flight, ovvero un metodo matematico in grado di misurare la differenza temporale delle due rivelazioni dei raggi  $\gamma$  in esame sui rispettivi rivelatori, permettendo di migliorare la qualità delle immagini PET, in quanto si ha un aumento del rapporto segnale/rumore.

La posizione calcolata non è sufficientemente precisa per permettere la definizione univoca del punto di annichilazione, ma è abbastanza corretta da determinare un'area di maggiore probabilità di localizzazione dell'evento.

Le coincidenze che si possono creare sono di tre tipologie: *coincidenze vere*, *coincidenze di scatter*, e *coincidenze random* (Fig.2).

Si parla di *coincidenze vere* nel momento in cui ci si riferisce alla rivelazione di due raggi  $\gamma$  che derivano dalla stessa annichilazione, senza aver subito interazioni con il corpo del paziente e quindi senza essere stati deviati per effetto Compton. Le *coincidenze di scatter* si definiscono come quelle derivanti da uno stesso evento di annichilazione, in cui almeno uno dei due raggi ha subito diffusione Compton con il corpo del paziente prima della rivelazione. In questo caso la LOR non coincide con la vera linea di annichilazione. Le *coincidenze random*, invece, si verificano quando due fotoni che non derivano dalla stessa annichilazione vengono registrati in coincidenza temporale.

Esistono inoltre le *coincidenze multiple*, che si manifestano quando sull'arco di rivelatori contrapposti, vengono registrati più fotoni in coincidenza temporale con il primo: il sistema non essendo in grado di distinguere quelli appartenenti realmente allo stesso evento di annichilazione, li scarta e non li tiene in considerazione per la formazione dell'immagine PET [1].

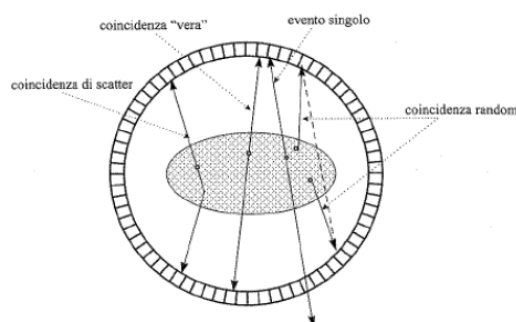


Fig.2: differenti tipologie di coincidenze.

I sistemi di acquisizione PET si possono dividere in due categorie: sistemi 2D e 3D (Fig.3). Nel sistema bidimensionale gli anelli di rivelatori sono divisi da setti di piombo, in questo modo non sono ammesse coincidenze tra rivelatori appartenenti ad anelli diversi. Lo scopo primario dell'inserimento di questi setti è la riduzione delle coincidenze da radiazione diffusa e le coincidenze casuali. In questo tipo di

sistema il materiale scintillatore che viene maggiormente utilizzato è il Germanio di Bismuto (BGO). Nella modalità di acquisizione tridimensionale invece, i setti di piombo non sono presenti e quindi vengono permesse coincidenze tra anelli diversi: la gestione di questi eventi è resa possibile grazie alle innovazioni matematiche e tecnologiche che riescono poi a ricostruire l'immagine partendo da dati 3D. I materiali che vengono utilizzati in questa tipologia di sistemi sono ortosilicati di lutezio (LSO, LYSO) e ortosilicati di gadolinio (GSO), che consentono un'efficienza maggiore.

Esistono anche sistemi PET dotati di setti retrattili, in questo modo è possibile passare dalla modalità 2D a quella 3D in modo automatico.

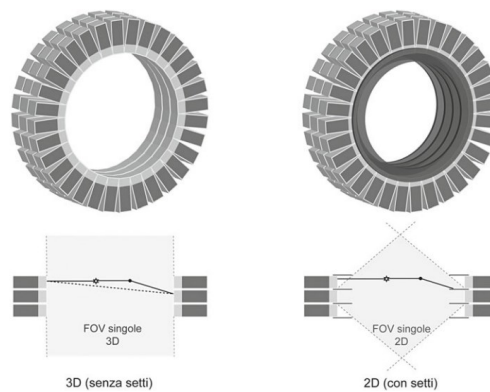


Fig.3: schema raffigurante il sistema PET tridimensionale (sinistra) e bidimensionale (destra).

Si potrebbe affermare che la modalità di acquisizione 3D porti ad una risoluzione spaziale minore rispetto al metodo bidimensionale, in quanto si aumenta la radiazione diffusa; questo però avviene in modo limitato in quanto si ha una compensazione data dall'aumento del segnale in entrata, a causa della non presenza dei setti di piombo e quindi il non assorbimento dei raggi da parte degli stessi. Inoltre, con il tempo si sono potuti implementare nuovi algoritmi di ricostruzione e di correzione.

Uno degli algoritmi che ha apportato maggiori vantaggi da questo punto di vista (oltre al TOF) è la correzione di attenuazione con immagini TC. Quando i fotoni attraversano il corpo, cedono parte della loro energia alla stessa fino all'esaurimento. Nelle indagini PET, si descrive la distribuzione di un radiofarmaco all'interno del corpo: l'attività di quest'ultimo viene attenuata dai tessuti che attraversa in base alla densità della materia e all'energia dei raggi. Per non sottostimare l'accumulo di tracciante nel corpo a causa dell'attenuazione



energetica si utilizzano delle mappe di correzione ottenute grazie a scansioni TC a bassa dose, le quali, oltre a fornire i coefficienti di attenuazione, permettono di avere un'accurata localizzazione anatomica dei reperti PET nelle corrispondenti immagini TC.

La PET-TC è una metodica di imaging molto utilizzata in oncologia clinica, in tutte le fasi di studio di una neoplasia, dalla diagnosi e stadiazione della malattia, alla valutazione post terapia e follow up. La metodica standard delle acquisizioni PET prevede la somministrazione di un radiofarmaco per via endovenosa, seguita da un'attesa durante la quale si permette un corretto fissaggio dello stesso ai tessuti, successivamente si posiziona il paziente sul lettino e, dopo averlo centrato grazie al sistema laser, si procede con la scansione TC seguita dall'acquisizione PET (Fig.4).



Fig.4: tomografo PET-TC

## 6.2. INDICAZIONI CLINICHE

In questa tesi viene analizzata la metodica PET/CT per lo studio del carcinoma prostatico con uno dei radiofarmaci di maggior impiego, il  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA.

Le indicazioni cliniche all'utilizzo di tale radiofarmaco sono:

- Ristadiazione in caso di ripresa biochimica di carcinoma prostatico, in seguito a prostatectomia radicale, nel caso in cui il PSA (Prostate Specific Antigen) sia maggiore di 0.2 ng/ml.
- Ristadiazione in caso di ripresa biochimica di carcinoma prostatico, dopo effettuazione di radioterapia con intento radicale, se il PSA è maggiore di 0.2 ng/ml al di sopra del PSA nadir post-radioterapia.
- Ristadiazione in pazienti con carcinoma prostatico resistente alla castrazione in cui gli esami TC e/o scintigrafia ossea sono risultati negativi [4].

Queste indicazioni sono riconosciute e validate dalle linee guida della European Association of Urology, della Società Italiana di Urologia e della Associazione Italiana di Oncologia Medica [4]. Esistono ulteriori indicazioni cliniche, le quali ad oggi non sono validate all'interno di queste linee guida, ma sono in fase di studio e tra queste troviamo la stadiazione pre-chirurgica nel paziente affetto da carcinoma prostatico ad alto rischio. Inoltre, si ricorda che lo studio è indicato anche in tutti quei casi in cui il risultato dell'indagine stessa può andare a influenzare le decisioni di trattamento e terapia per il paziente.

### 6.2.1. Controindicazioni

Le controindicazioni all'esecuzione dell'esame si dividono in assolute e relative [4].

Nelle assolute si elencano:

- L'avvenuta reazione allergica ad un mezzo di contrasto iodato nel caso in cui l'esecuzione della PET/CT richieda scansioni trasmissive con l'uso di mezzo di contrasto via endovenosa;
- Il valore della creatinina maggiore di 2 mg/dl nel caso in cui l'esame richieda l'uso di mezzo di contrasto;
- La gravidanza (nel caso in cui la metodica PET/CT con  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA sia usata in contesti diversi dal carcinoma prostatico).

Tra le controindicazioni relative si riconoscono la claustrofobia e la scarsa compliance del paziente, condizioni per cui l'esame potrebbe risultare non correttamente eseguibile.

### 6.3. PROCEDURE PRECEDENTI ALL'ESECUZIONE DELL'ESAME

#### 6.3.1. Preparazione del paziente

- Il tecnico o il medico dovranno provvedere a fornire al paziente una spiegazione approfondita sulla procedura, con successiva compilazione e firma da parte del paziente stesso del consenso informato;
- Non è necessario il digiuno nelle quattro ore precedenti l'esame;
- Non è necessaria la sospensione della terapia abituale;
- È necessario che il paziente sia ben idratato, quindi si raccomanda l'assunzione di almeno mezzo litro d'acqua nelle due ore precedenti l'esame;
- Valutazione di eventuali interferenze farmacologiche nel caso di terapia di deprivazione androgenica (ADT) con LH-RH agonisti ed antagonisti e antiandrogeni;
- Valutazione del paziente dovuta alla presenza di etanolo massimo a 0,3 g/dose nella soluzione di radiofarmaco  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA (in caso di paziente epilettico).

#### 6.3.2. Prima dell'iniezione

Una volta arrivato nell'U.O.C. di Medicina Nucleare, il paziente verrà fatto accomodare in un ambulatorio, dove il medico nucleare dopo aver verificato l'appropriatezza dell'indicazione clinica per l'esecuzione dell'esame, compilerà una cartella con tutte le notizie cliniche rilevanti ai fini dello studio e per una sua corretta interpretazione.

Nel caso in cui il paziente esegua l'esame per stadiazione pre-chirurgica, i dati che devono essere raccolti sono:

- precedente storia di tumore primario sospetto o noto;
- assenza o presenza di sintomi funzionali;

- risultati dei test di laboratorio (dosaggio del PSA al momento della diagnosi, Gleason Score ottenuto dalla biopsia, numero di prelievi biotici positivi, T stage clinico, eventuale terapia ormonale (ADT) in corso);
- risultati di altri studi (TC, RM, ecografie, radiografie);
- referti di esami precedenti (biopsie, chirurgia, chemioterapia, radioterapia o terapia con radionuclidi).

Se invece il paziente si sottopone allo studio per ristadiazione biochimica dopo trattamento primario o la sua malattia ha uno stadio avanzato al momento della diagnosi:

- precedente storia di tumore primario con relativa tipologia;
- assenza o presenza di sintomi funzionali;
- risultati dei test di laboratorio (dosaggio del PSA al momento della PET-TC, valori nei sei mesi precedenti del PSA, numero di prelievi biotici positivi, T stage clinico, eventuale terapia ormonale (ADT) e durata della terapia);
- risultati di altri studi (TC, RM, ecografie, radiografie);
- referti di esami precedenti (biopsie, chirurgia, chemioterapia, radioterapia o terapia con radionuclidi);
- tipologia di trattamento eseguito e tempo intercorso dallo stesso alla ripresa biochimica;

Queste informazioni vengono richieste per permettere un corretto inquadramento clinico, in cui è importante distinguere tra:

- paziente ormono-sensibile e paziente ormono-resistente;
- persistenza biochimica o recidiva biochimica;
- paziente con recidiva iniziale o paziente in stadio avanzato <sup>[4]</sup>.

Successivamente il paziente verrà accompagnato in sala iniezioni, dove l'infermiere dopo aver controllato i dati anagrafici e le condizioni cliniche del paziente stesso, applicherà una fleboclisi di soluzione fisiologica. Successivamente il medico nucleare provvederà all'iniezione del radiofarmaco <sup>68</sup>Ga-PSMA per via endovenosa.

### 6.3.3. Attività di $^{68}\text{Ga}$ -PSMA somministrata

L'attività di radiofarmaco da somministrare deve essere determinata tenendo conto del Decreto Legislativo n. 101 del 31 luglio 2020, ovvero l'attuazione della direttiva 2013/59/Euratom, che definisce le norme di sicurezza relative alla radioprotezione legata all'esposizione alle radiazioni ionizzanti.

Il radiofarmaco deve essere somministrato via endovena evitando lo stravasamento, ma nel caso in cui questo avvenga si dovrà provvedere a segnalarlo per attuare le procedure necessarie.

La dose di  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA somministrata va dai 1,8 ai 2,2 MBq/Kg e ha un uptake time di 60—90 minuti [4]. I controlli di qualità sul radiofarmaco devono rispettare le linee guida imposte dalla Farmacopea Europea.

La dose efficace per  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA, ovvero la grandezza dosimetrica che tiene conto della diversa radiosensibilità degli organi e tessuti grazie alla moltiplicazione per un fattore di ponderazione  $W_T$  diverso per ognuno di questi, è di 20  $\mu\text{Sv}/\text{MBq}$ .

Gli organi che presentano la dose assorbita maggiore sono i reni con 200  $\mu\text{Gy}/\text{MBq}$  a causa dell'eliminazione per via urinaria del radiofarmaco, dove per dose assorbita si intende il rapporto tra l'energia ceduta dalle radiazioni ionizzanti ad un corpo attraversato e la massa del corpo stesso.

L'attività da somministrare viene mantenuta all'interno del range 100-200 MBq, nel caso specifico dell'unità operativa di Medicina Nucleare di Castelfranco Veneto, la dose viene stabilita dal medico nucleare in base al peso del paziente:

- paziente sotto i 70 kg: 120 MBq
- paziente tra i 70 e i 100 kg: 150 MBq
- paziente sopra i 100 kg: 190 MBq

### 6.3.4. Dopo iniezione

I pazienti dopo aver ricevuto l'iniezione, devono attendere tra i 60 e i 90 minuti nell'apposita sala d'attesa detta "calda", prima di essere chiamati per l'acquisizione dell'esame.

Una volta finita l'acquisizione dello studio, viene valutata la qualità delle immagini e, nel caso in cui non siano necessarie ulteriori scansioni, il paziente viene congedato.

#### 6.4. ESECUZIONE DELL'ESAME

Di seguito verrà trattato il protocollo di acquisizione PET/CT con  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 vigente nell'unità operativa di Medicina Nucleare dell'Istituto Oncologico Veneto di Castelfranco Veneto (denominato anche IOV –IRCCS).

I dati vengono acquisiti utilizzando uno scanner dedicato "Discovery PET/CT 710 - GE Healthcare" con modalità di acquisizione 3D.

##### 6.4.1. Protocollo

Radiofarmaco:  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11

Dose: 120-190 MBq

Posizione paziente: head first, supino, braccia alzate in appoggio sopra la testa

Scansione: dal vertice al terzo medio femorale

Inizio acquisizione: 60 minuti post iniezione, dopo minzione, ortostatismo e deambulazione

Somministrazione RF: iniezione endovena, preferibilmente in vena antecubitale

Parametri di acquisizione consultabili alla Tabella 2.

<b>PARAMETRI DI ACQUISIZIONE</b>	
<i>Topogramma</i>	
Start localizer	S0.00
End localizer	I1100.00
kV	120
mAs	10
Scout plane	180°
Scout WW/WL	500/50
<i>CT</i>	
kV	120
mAs	Auto mA (range 0-300 mAs)
Slice thickness	3,75 mm
Tipo di acquisizione	Helical
Tempo di rotazione	0,5 s
SFOV	Large body
Scan direction	Toward feet
<i>Ricostruzione CT - R1</i>	
DFOV	70
Recon type	PET AC WideView
Window	400 WW / 40 WL
<i>Ricostruzione CT- R2</i>	
DFOV	70
Recon type	Standard WideView
Window	400 WW / 40 WL
<i>PET</i>	
Isotopo	<sup>68</sup> Ga
Tempo di acquisizione	Per pazienti sotto gli 85 kg si acquisiscono bed da 4 minuti ciascuno, per i pazienti sopra gli 85 kg si acquisiscono bed da 3 minuti ciascuno.
Scan direction	Toward head
Numero di bed	Generalmente 8 bed, modificabile
Scan type	Static record

Tabella 2: descrizione parametri di acquisizione PET/TC.

#### 6.4.2. Il ruolo del TSRM

Il Tecnico Sanitario di Radiologia Medica ricopre un ruolo importante ed essenziale per il corretto svolgimento dell'esame.

Tra i vari compiti assegnati al TSRM, il primo degno di nota è il suo coinvolgimento nell'organizzazione del lavoro, con una forte collaborazione con le altre figure professionali presenti nel reparto, ovvero medici, infermieri e radiofarmacisti. Questo viene specificato nel Decreto Ministeriale 746/94, il quale inquadra la figura del Tecnico Sanitario di Radiologia Medica e dove all'Art.3 viene specificato quanto segue:

“Il tecnico sanitario di radiologia medica:

- partecipa alla programmazione e organizzazione del lavoro nell'ambito della struttura in cui opera nel rispetto delle proprie competenze;
- programma e gestisce l'erogazione di prestazioni polivalenti di sua competenza in collaborazione diretta con il medico radiodiagnosta, con il medico nucleare, con il medico radioterapista e con il fisico sanitario, secondo protocolli diagnostici e terapeutici preventivamente definiti dal responsabile della struttura <sup>[8]</sup>”

Nel caso specifico il tecnico ha il compito di gestire gli esami programmati, comunicando alla radiofarmacia i pesi dei pazienti con i rispettivi orari di prenotazione, in modo che le dosi possano essere calcolate e preparate al momento giusto, tenendo conto del decadimento e di eventuali ritardi dei pazienti. Deve inoltre rispettare i tempi di uptake del radiofarmaco e i tempi di acquisizione dei vari bed richiesti per ogni esame.

Un altro compito affidato al TSRM, descritto nell'articolo 3 del D.M. 746/94 <sup>[8]</sup>, riguarda il controllo del corretto funzionamento delle apparecchiature radiologiche: in questa tesi si parla del funzionamento dell'apparecchiatura ibrida PET/CT, che viene controllata ogni mattina dal TSRM di turno con gli appositi controlli di qualità, grazie ad un sistema contenente una fonte lineare di <sup>68</sup>Ge.

Il TSRM è inoltre incaricato di fornire al paziente le informazioni e le eventuali spiegazioni sulla procedura a cui verrà sottoposto, si occuperà della sua accoglienza all'interno della sala diagnostica e indicherà al paziente come prepararsi per



l'esecuzione dell'esame: nel caso specifico inviterà il paziente a rimuovere gli oggetti metallici che potrebbero portare alla produzione di artefatti all'interno delle immagini. Successivamente si occuperà del corretto posizionamento del paziente sul lettino della PET/CT, supino orientato con la testa verso il gantry e le braccia posizionate al di sopra della testa.

Dopo averlo correttamente posizionato, il TSRM grazie all'apposito centratore laser provvede a centrare il paziente a livello del vertice.

Una volta rassicurato il paziente, esce dalla sala diagnostica e si prepara alla console di acquisizione, dove la prima operazione sarà recuperare i dati del paziente dal sistema RIS e impostare i vari parametri di acquisizione della scansione CT e successivamente dell'indagine PET.

Si occupa inoltre di registrare i dati relativi a peso e altezza del paziente, attività somministrata con la relativa data e ora dell'iniezione.

Il tecnico procede quindi con l'acquisizione dell'esame. Nel caso in cui il paziente compia dei movimenti, questi possono causare il disallineamento delle immagini: in questo caso il TSRM provvede ad un riallineamento manuale dei due volumi, permettendo poi la ricostruzione delle immagini PET ibride corrette per l'attenuazione, allineate in modo adeguato con le sezioni TC corrispondenti.

Il tecnico valuta l'avvenuta acquisizione delle immagini e in accordo con il medico nucleare, provvede all'acquisizione di scansioni aggiuntive se necessarie: nel caso specifico si potrebbe trattare di una scansione del bacino post minzione per ottenere una valutazione migliore della ghiandola prostatica, la quale potrebbe essere in parte coperta dalla vescica riempita da urina radioattiva nella scansione total body.

Infine, il tecnico completa lo studio con le operazioni di archiviazione e salvataggio delle immagini nel sistema PACS dell'ospedale.

Si occupa poi del congedo del paziente, preoccupandosi di fornirgli le adeguate informazioni sulle accortezze da seguire una volta dimesso.

Tutto il processo avverrà nel rispetto delle norme per la radioprotezione, materia in cui ogni tecnico di radiologia deve essere formato e quindi deve saper applicare i giusti comportamenti per ridurre l'esposizione alle radiazioni ionizzanti, soprattutto nell'ambito della medicina nucleare, in cui la sorgente di radiazioni non è solamente

l'apparecchiatura diagnostica (PET/CT), ma è il paziente stesso ad emettere radiazioni ionizzanti.

## 7. ANALISI DELLE IMMAGINI

### 7.1. IMMAGINI IBRIDE E CORREZIONE PER L'ATTENUAZIONE

Le immagini ottenute dalla scansione PET/CT permettono la visualizzazione della distribuzione del radiofarmaco ed eventuali aree di uptake nel campo di vista esplorato.

Tra i diversi elementi fisici che influenzano le immagini PET, come ad esempio lo scatter, la risposta disomogenea dei blocchi di rilevazione e l'eventuale presenza di coincidenze random, si trova anche l'attenuazione dei fotoni da parte della materia attraversata. Questo fenomeno può portare ad una sottostima della captazione da parte dei tessuti, in quanto l'energia dei fotoni in uscita dal paziente viene assorbita in quantità differente in base all'energia del fotone stesso e alla densità della materia attraversata. Per ovviare a questo problema si utilizza una tecnica che permette di correggere l'attenuazione del fascio, tenendo conto delle diverse densità che vengono attraversate prima della rivelazione.

Nei tomografi ibridi PET/CT questa tecnica prende il nome di "mappa di correzione per l'attenuazione", ottenuta grazie alle sezioni TC, i quali dati vengono adeguatamente trattati tenendo conto della densità dei tessuti attraversati e dell'energia del fascio, in modo che vengano restituiti dei coefficienti di attenuazione utilizzabili per correggere i dati PET <sup>[1]</sup>.

L'altro importante uso delle sezioni TC è quello di ottenere delle immagini di fusione utili per una corretta e precisa localizzazione anatomica di eventuali reperti PET.

Si ottengono quindi per ogni indagine PET/CT due set di immagini, quelle definite AC (attenuation corrected) e quelle definite NAC (non-attenuation corrected), importanti in egual misura in fase di valutazione e studio della patologia in esame. Nello specifico le immagini NAC vengono utilizzate in casi particolari, come ad esempio la presenza di protesi ortopediche, cateteri o dispositivi che possono alterare il quadro PET, quindi per evitare eventuali artefatti di ricostruzione causati dalla correzione per l'attenuazione su base TC.

Nell'analizzare le immagini è necessario tenere conto del protocollo di acquisizione in uso, dei normali siti di accumulo del radiofarmaco e della localizzazione

anatomica delle eventuali ipercaptazioni, nonché delle sedi tipiche di pitfalls che possono indurre ad un'errata valutazione [2].

L'analisi viene fatta sia dal punto di vista qualitativo che quantitativo:

- Nel primo caso, in seguito alla valutazione della corretta acquisizione delle immagini in assenza di artefatti da movimento del paziente, la descrizione della captazione di PSMA può essere riportata mediante un'analisi qualitativa comparando l'uptake della lesione con l'uptake delle ghiandole salivari, del fegato e del blood pool mediastinico;
- Nel secondo caso la valutazione quantitativa viene espressa tramite il SUV/max o il tumor to background ratio (TBR). Il SUV/max deriva dal SUV, valore che viene definito come Standardized Uptake Value, ovvero la concentrazione di attività del radiofarmaco in una regione di interesse corporea, normalizzata alla dose somministrata e la massa corporea del paziente stesso [3].

$$SUV = \frac{\text{radioattività della lesione} \times \text{massa corporea}}{\text{radioattività somministrata}} \quad [1].$$

È importante conoscere l'esatta dose somministrata in modo da poter calcolare con precisione il SUV tenendo conto dell'attività rimasta in siringa e del decadimento avvenuto fino al momento dell'acquisizione delle immagini.

## 7.2. BIODISTRIBUZIONE DEL RADIOFARMACO E SITI DI ACCUMULO

### 7.2.1. Normale captazione del radiofarmaco

Il  $^{68}\text{Ga}$  si avvale del PSMA per legarsi a quelle cellule che esprimono questo antigene di membrana, il quale è presente in molti altri tessuti, oltre che in quello prostatico. La fisiologica captazione del radiofarmaco interessa vari organi, tra i quali si elencano:

- Il duodeno;
- Il colon;
- Le paratiroidi;
- Le ghiandole salivari sottomandibolari;

- La milza;
- Le ghiandole lacrimali;
- Il fegato.

Oltre a questi siti di accumulo, si vedranno captanti anche i reni, la vescica e gli ureteri a causa dell'eliminazione prevalentemente per via urinaria del  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11, il quale in minima parte viene anche escreto dal sistema epatobiliare [4,5].

Nel caso in cui sia presente una lesione a livello della prostata o del letto prostatico, questa sarà caratterizzata da un uptake maggiore rispetto allo sfondo.



Fig. 1: biodistribuzione normale del radiofarmaco  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 [3].

### 7.2.2. Principali pitfalls

Con il termine “pitfalls” si intendono dei siti di accumulo inusuali che potrebbero portare ad una scorretta interpretazione delle immagini con rischio di errata diagnosi. È quindi necessario conoscere quali sono le ipercaptazioni possibili per ogni radiofarmaco in uso.

Per quanto riguarda l'utilizzo specifico del  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11, i principali pitfalls che si possono riscontrare sono dati da fattori immunoistochimici, che fanno sì che anche nel caso processi infiammatori, processi ossei benigni o neo-vascolarizzazione dovuta a tumori solidi non prostatici, ci sia captazione da parte dei tessuti del radiofarmaco stesso.

Questo accade in quanto l'uptake del PSMA non è specifico per le sole cellule prostatiche, ma può fisiologicamente o in caso di patologia, essere presente in tessuto non prostatico [6].

Le captazioni inusuali che potrebbero trarre maggiormente in inganno in fase di visualizzazione dell'immagine sono rappresentate da:

- Gangli celiaci che appaiono come minute aree iperattive localizzate antero-lateralmente all'aorta addominale in piani passanti per T12-L1. Questo potrebbe essere scambiato per una diffusione linfonodale della patologia.
- Gangli sacrali che si visualizzano come piccole aree ipercaptanti in regione pre-sacrale, confondibili con piccole lesioni ossee.
- Tessuto ghiandolare salivare accessorio, visibile come una captazione localizzata nella zona retromandibolare, che può portare all'errata diagnosi di malattia metastatica.

Vengono di seguito riportati degli esempi di questi importanti pitfalls, visualizzati grazie alle immagini PET, le sezioni TC e le immagini di fusione.

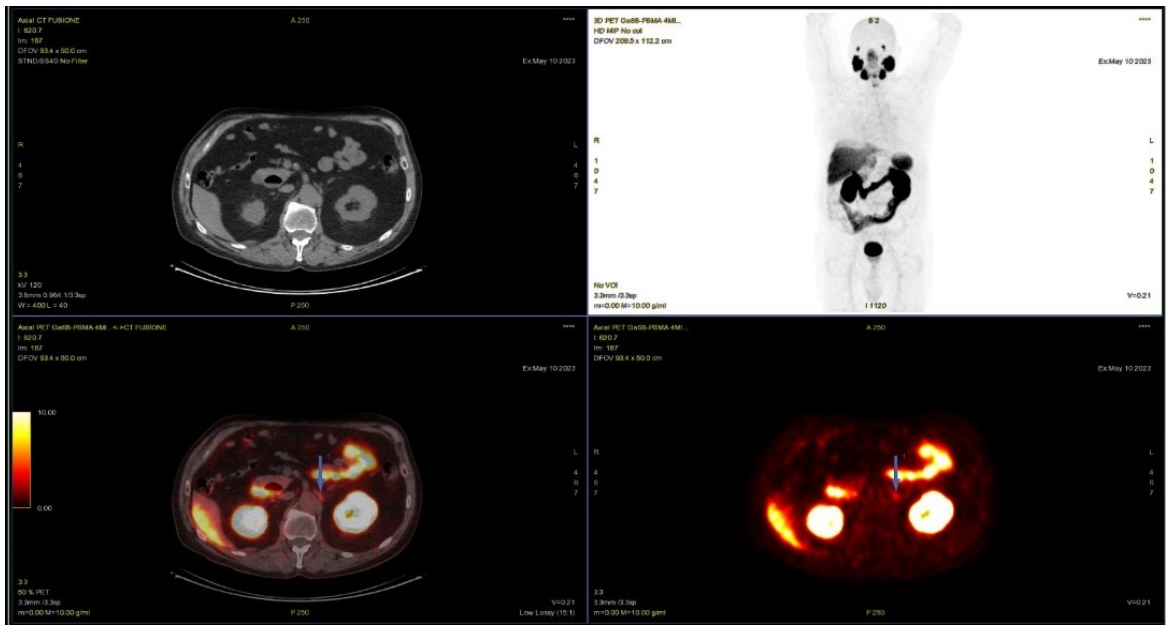


Fig. 2: ganglio celiaco captante  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11.

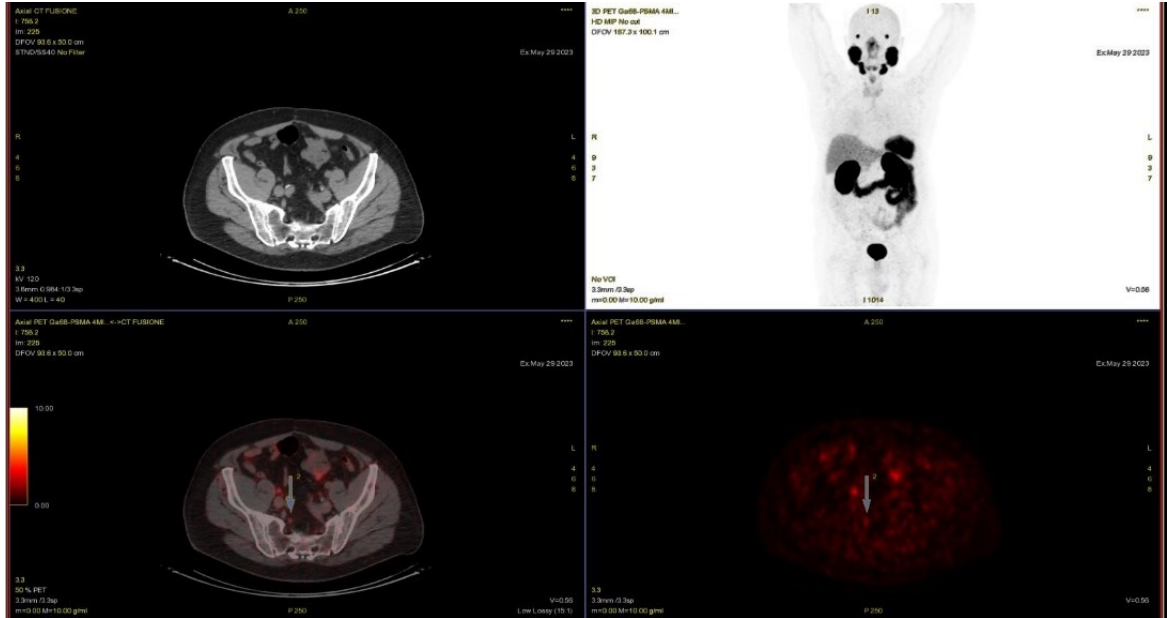


Fig. 3: ganglio sacrale captante  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11.

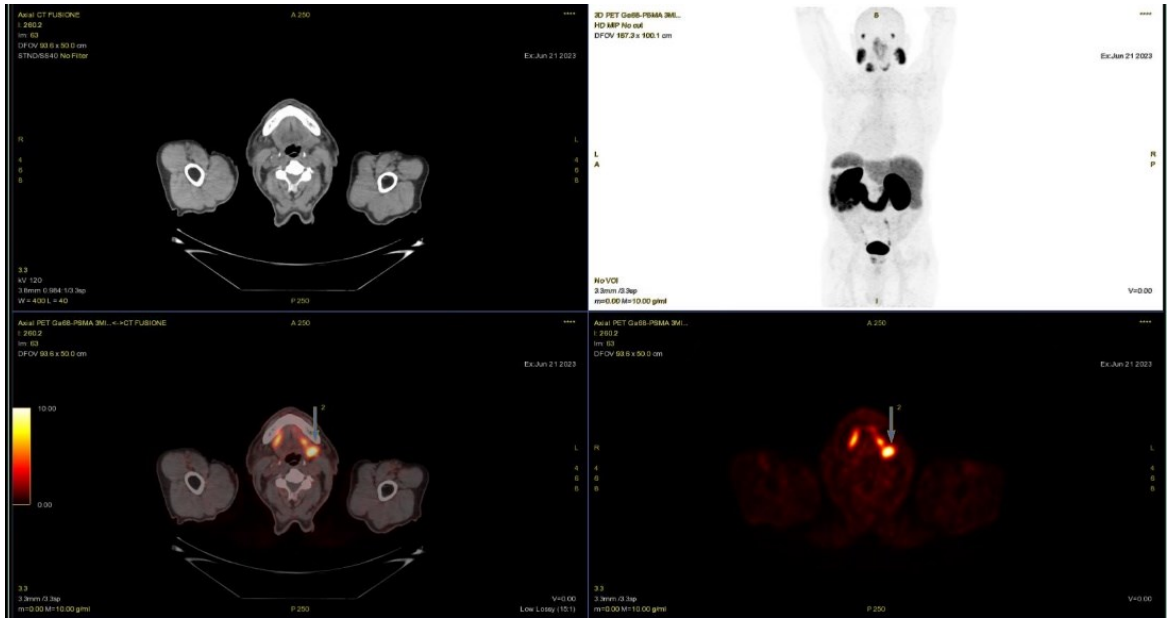


Fig. 4: tessuto ghiandolare salivare accessorio captante  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11



## 8. CONCLUSIONI

Il carcinoma prostatico è una patologia in continuo aumento, che affligge molti uomini in Italia e nel resto del mondo. Le indagini diagnostiche medico nucleari con il radiofarmaco  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 rappresentano una svolta nella diagnosi, nel trattamento e nello studio di questa patologia. L'antigene di membrana PSMA (Prostate Specific Membrane Antigen) è una glicoproteina over espressa nel tumore della prostata e bersaglio ideale del  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11.

Questo lavoro di tesi ha approfondito nei vari aspetti tecnici, clinici e regolatori la metodica medico nucleare con  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11, partendo dalla produzione del radiofarmaco fino all'acquisizione delle immagini con il tomografo PET/CT. Sono state analizzate e descritte le fasi di sintesi e controllo di qualità, ponendo particolare attenzione agli aspetti normativi dei radiofarmaci.

A causa della maggiore incidenza del carcinoma prostatico sulla popolazione, data dall'aumentare dei fattori di rischio, è possibile pensare ad un progressivo aumento delle richieste di esami diagnostici PET/CT con  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11, ma anche ad un conseguente aumento di terapie radiometaboliche con  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA.

In particolare, nella Regione Veneto sono pochi i centri di medicina nucleare che hanno la possibilità di produrre il  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 come galenico officinale ed eseguire questo studio, in quanto la produzione ed il controllo di qualità del radiofarmaco necessitano di sintesi e strumentazione posti all'interno di una radiofarmacia dedicata.

A breve verranno commercializzati KIT registrati con AIC per la sintesi del  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11, che potrebbero essere utilizzati nel rispetto della normativa vigente anche all'interno delle radiofarmacie convenzionali. Questo può rappresentare un accrescimento delle competenze professionali del TSRM in un settore multidisciplinare come quello della Medicina Nucleare anche in prospettiva delle nuove metodiche che offrirà la teragnostica.



## 9. BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA

### CAPITOLO 2

#### CENNI DI ANATOMIA E PATOLOGIA NEOPLASTICA PROSTATICA

- 1) Hammerich, K. H., Ayala, G. E., & Wheeler, T. M. (2008). *Anatomy of the prostate gland and surgical pathology of prostate cancer*. Prostate Cancer, 1–14. doi: 10.1017/cbo9780511551994.003
- 2) Shier, D., Lewis, R., Butler, J., & Relucenti, M. (2013). *Hole's Anatomia & Fisiologia per le Professioni Sanitarie*. Milano: McGraw-Hill.
- 3) Bath. M., (2019) *The prostate gland*. Disponibile a: <https://teachmeanatomy.info/pelvis/the-male-reproductive-system/prostate-gland/>
- 4) *AIOM (2022) I numeri del Cancro in Italia*. Disponibile a: <https://www.aiom.it/i-numeri-del-cancro-in-italia/>
- 5) *AIOM (2021) Linee Guida carcinoma della prostata*. Disponibile a: <https://www.aiom.it/linee-guida-aiom-2021-carcinoma-della-prostata/>
- 6) *Il grado del Tumore prostatico: Il Nuovo Sistema di grading in 5 Gruppi Prognostici (ISUP grade group)*. Matteo, G. Disponibile a: <https://www.urologo-genova.it/articoli/181204/grado-tumore-prostata-grade-group-grading-isup-gleason.htm>
- 7) A. Antonelli, V. Zagonel, R. O. V. (Ed. 2022) *PDTA per i pazienti affetti da tumore prostatico*. Disponibile a: [https://salute.regione.veneto.it/c/document\\_library/get\\_file?uuid=399751d2-6d98-4794-91e4-2418af5d58c9&groupId=534936](https://salute.regione.veneto.it/c/document_library/get_file?uuid=399751d2-6d98-4794-91e4-2418af5d58c9&groupId=534936)

### CAPITOLO 3

GENERATORE  $^{68}\text{Ge}$  –  $^{68}\text{Ga}$

- 1) Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana “Decreto Legislativo n.219” - 24 aprile 2006. Disponibile a: <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2006/06/21/006G0237/sq>
- 2) Italo Bovolenta editore “Altri tipi di decadimento radioattivo: cattura elettronica ed emissione di positroni” (2016), Zanichelli online per la scuola - I libri che proseguono sul web. Disponibile a: [https://online.scuola.zanichelli.it/chimicarippa/files/2016/09/09-Altri tipi di decadimento radioattivo.pdf](https://online.scuola.zanichelli.it/chimicarippa/files/2016/09/09-Altri_tipi_di_decadimento_radioattivo.pdf)
- 3) GalliaPharm. SP-00036-A.012 “Riassunto delle caratteristiche del prodotto” - Versione 3.0 (2021) Berlino: Eckert & Ziegler Radiopharma GmbH; 24 p.
- 4) Agenzia Italiana del Farmaco - “Autorizzazione dei farmaci”. Disponibile a: [https://www.aifa.gov.it/web/guest/autorizzazione-dei-farmaci?p\\_p.id=it.gov.aifa.portlet.GestioneCookies&p\\_p.lifecycle=1&p\\_p.state=normal&p\\_p.mode=view&it.gov.aifa.portlet.GestioneCookies.javax.portlet.action=saveCookieAIFA](https://www.aifa.gov.it/web/guest/autorizzazione-dei-farmaci?p_p.id=it.gov.aifa.portlet.GestioneCookies&p_p.lifecycle=1&p_p.state=normal&p_p.mode=view&it.gov.aifa.portlet.GestioneCookies.javax.portlet.action=saveCookieAIFA)
- 5) Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana - Autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale per uso umano "Germanio Cloruro ( $^{68}\text{Ge}$ )/Gallio Cloruro ( $^{68}\text{Ga}$ ) GalliaPharm"; 2014. Disponibile a: <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2014/09/18/14A07077/sq>

### CAPITOLO 4

PREPARAZIONE  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 CON MODULO DI SINTESI

- 1) Ceci F, Oprea-Lager DE, Emmett L, Adam JA, Bomanji J, Czernin J, Eiber M, Haberkorn U, Hofman MS, Hope TA, Kumar R, Rowe SP, Schwarzenboeck SM, Fanti S, Herrmann K. “*E-PSMA: the EANM standardized reporting guidelines v1.0 for PSMA-PET*”. Eur J Nucl Med Mol Imaging [Internet]. 19 febbraio 2021;48(5):1626-38. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1007/s00259-021-05245-y>

- 2) TRACIS pharmacy instruments “Specific application manual 4.0. AllInOne and miniAllInOne -  $^{68}\text{Ga}$ -peptide, without pre-purification”.

## CAPITOLO 5

### CONTROLLI DI QUALITÀ

- 1) Monografia *Gallium( $^{68}\text{Ga}$ ) PSMA-11 injection* (3044), edizione corrente.
- 2) Istruzioni operative UOC Medicina Nucleare Radiofarmacia “28/QC – *controlli di qualità del radiofarmaco ( $^{68}\text{Ga}$ ) PSMA-11 soluzione iniettabile*”

## CAPITOLO 6

### ASPETTI TECNICI PER L'ACQUISIZIONE DELL'INDAGINE CON $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11

- 1) Ambrosini, V., Fanti, S., & Lopci, E. (2023). *Compendio di diagnostica medico nucleare*. Bologna: Esculapio.
- 2) Bellini. (2019). *Fisica per medicina: Con Applicazioni Fisiologiche, diagnostiche E terapeutiche*. Padova: Piccin.
- 3) Volterrani, D., Mariani, G., & Erba, P. A. (2010). *Fondamenti di medicina nucleare: Tecniche e Applicazioni*. Milano: Springer-Verlag Milan.
- 4) *Raccomandazioni procedurali per l'imaging PET/TC con  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 o  $^{18}\text{F}$ -PSMA-1007* Versione 01/2021AIMN a cura del Gruppo di Studio Oncologia, Ceci F., Castellucci P.
- 5) *PET/CT con  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA discovery PET/CT 710* Istruzione operativa IOV ultimo aggiornamento 15/04/2022, UOC Medicina Nucleare.

- 6) *Modulo informativo e consenso informato tomoscintigrafia PET/TC con 68Ga-PSMA per lo studio del tumore della prostata*. Ultimo aggiornamento 01/04/2022, UOC Medicina Nucleare.
  
- 7) Fendler, W. P., Eiber, M., Beheshti, M., Bomanji, J., Ceci, F., Cho, S., ... Herrmann, K. (2017). *68ga-PSMA PET/CT: Joint EANM and SNMMI procedure guideline for Prostate Cancer Imaging: Version 1.0*. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 44(6), 1014–1024. doi: 10.1007/s00259-017-3670-z
  
- 8) Regolamento concernente l'individuazione della figura e del relativo profilo professionale del tecnico sanitario di radiologia medica., Decreto Ministeriale n. 746, 26 settembre 1994 (Italia)
  
- 9) Fendler, W.P. et al. (2023) '*PSMA PET/CT: Joint EANM procedure guideline/SNMMI procedure standard for prostate cancer imaging 2.0*', *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 50(5), pp. 1466–1486. doi: 10.1007/s00259-022-06089-w.

## CAPITOLO 7

### ANALISI DELLE IMMAGINI

- 1) Ambrosini, V., Fanti, S., & Lopci, E. (2023). *Compendio di diagnostica medico nucleare*. Bologna: Esculapio.
  
- 2) *Raccomandazioni procedurali per l'imaging PET/TC con 68Ga-PSMA-11 o 18F-PSMA-1007* Versione 01/2021AIMN a cura del Gruppo di Studio Oncologia, Ceci F., Castellucci P.
  
- 3) AIOM (2021) *Linee Guida carcinoma della prostata*. Disponibile a: <https://www.aiom.it/linee-guida-aiom-2021-carcinoma-della-prostata/>

- 4) Lambertini A, Castellucci P, Farolfi A, Fanti S. *Pictorial essay: normal variants, lesions, and pitfalls in 68Ga-PSMA PET imaging of prostate cancer*. Clin Transl Imaging [Internet]. 2 maggio 2018; 6(3):239-47. Disponibile a: <https://doi.org/10.1007/s40336-018-0282-y>
  
- 5) Fendler WP, Eiber M, Beheshti M, Bomanji J, Calais J, Ceci F, Cho SY, Fanti S, Giesel FL, Goffin K, Haberkorn U, Jacene H, Koo PJ, Kopka K, Krause BJ, Lindenberg L, Marcus C, Mottaghy FM, Oprea-Lager DE, Osborne JR, Piert M, Rowe SP, Schöder H, Wan S, Wester HJ, Hope TA, Herrmann K. *PSMA PET/CT: joint EANM procedure guideline/SNMMI procedure standard for prostate cancer imaging 2.0*. Eur J Nucl Med Mol Imaging [Internet]. 5 gennaio 2023. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1007/s00259-022-06089-w>
  
- 6) Shetty D, Patel D, Le K, Bui C, Mansberg R. *Pitfalls in Gallium-68 PSMA PET/CT Interpretation—A Pictorial Review*. Tomography [Internet]. Dicembre 2018; 4(4):182-93. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.18383/j.tom.2018.00021>
  
- 7) Prasad V, Steffen IG, Diederichs G, Makowski MR, Wust P, Brenner W. *Biodistribution of [68Ga] PSMA-HBED-CC in Patients with Prostate Cancer: Characterization of Uptake in Normal Organs and Tumour Lesions*. Mol Imaging Biol [Internet]. 1° aprile 2016;18(3):428-36. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1007/s11307-016-0945-x>
  
- 8) Demirci E, Sahin OE, Ocak M, Akovali B, Nematyazar J, Kabasakal L. *Normal distribution pattern and physiological variants of 68Ga-PSMA-11 PET/CT imaging*. Nucl Med Commun [Internet]. Novembre 2016;37(11):1169-79. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1097/mnm.0000000000000566>

## **RINGRAZIAMENTI**

Dopo tre anni di studio e sacrificio, finalmente sono arrivata alla conclusione del mio percorso di studi, per questo ci tengo a ringraziare tutte le persone che con il loro supporto mi sono rimaste accanto.

Vorrei ringraziare il Professor Alex Bassan, relatore di questa tesi, per la disponibilità, l'aiuto e l'ascolto che ha saputo donarmi durante questi mesi. Ringrazio i miei correlatori, il Dott. Marco Marcolin e la Dott.ssa Alida Sartorello, per l'attenzione e la gentilezza dimostrate durante l'intero periodo di stesura di questa tesi, per avermi guidata in questi mesi, dandomi ottimi consigli, lasciandomi comunque libera di esprimere le mie opinioni.

Un doveroso ringraziamento all'intera unità operativa di Medicina Nucleare dello IOV di Castelfranco Veneto, per avermi accolta e per aver permesso la realizzazione di questo lavoro. In particolare, ci tengo a ringraziare Stefania, che con il suo sorriso e la sua solarità mi ha supportata e sopportata.

Alla mia meravigliosa grande famiglia, che con il suo amore mi ha sostenuta e incoraggiata nel corso di questi tre anni. Siete stati e siete la mia più grande forza.

Un grazie speciale a Mattia, mio sostenitore e spronatore dal primo giorno: grazie per avermi aiutato a tirare fuori sempre il meglio di me, per avermi capita e per essermi stato accanto, perché sì, so di essere una bella testa dura a volte. Grazie per aver creduto in me, in ogni momento.

Immane anche un ringraziamento alle amicizie che mi hanno accompagnata in questo percorso, dentro e fuori l'università: grazie per ogni risata, per ogni lacrima, per ogni momento di svago vissuto insieme.

Per ultimo un ringraziamento va a me stessa, arrivata a raggiungere questo traguardo con dedizione e orgoglio, fiera e soddisfatta di ciò che ho realizzato. Congratulazioni dottoressa!