

# RADIOFARMACI:

## INDICAZIONI E RISCHI ASSOCIATI

Per *radiofarmaco* intendiamo qualsiasi medicinale pronto all'uso e formato da isotopi radioattivi (radionuclidi) destinato ad essere utilizzato a scopo diagnostico o terapeutico. La loro preparazione deve sottostare le rigide norme di Buona Preparazione dei Farmaci previste dalla F.U.I.

Possiamo dire che il radiofarmaco fa diventare, temporaneamente, l'organismo una fonte di radiazione da rivelare con apposita strumentazione emessa da una sorgente esterna. Un nucleo radioattivo può decadere (trasformarsi) emettendo varie particelle e fotoni.

Ma il radionuclide può essere rilevato dal tomografo PET solo se tra le sue emissioni sono presenti anche particelle di antimateria dette: *positroni*.

Se il radiofarmaco ha la proprietà di legarsi in modo specifico, ad esempio, alle cellule tumorali, esso diventa anche terapeutico, non solo diagnostico. Il primo radiofarmaco utilizzato in clinica fu lo  $^{131}\text{I}$  (Iodio-131), utilizzato nello studio delle patologie tiroidee. Oggi tra i radioisotopi più importanti abbiamo  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  (Tecnezio 99 metastabile), usato in scintigrafie epatiche, renali, ossee.

<b>Radioisotopo</b>	<b>Uso</b>
<i>Tecnezio 99</i>	Scintigrafie scheletriche, epatiche, renali e cerebrali
<i>Iodio 131</i>	Patologie della tiroide
<i>Tallio 201</i>	Scintigrafie del miocardio
<i>Iodio 125</i>	Analisi di radio immunologia
<i>Fluoro18</i>	Usato in diagnostica
<i>Carbonio 14</i>	Usato raramente

*Tab.1. Principali impieghi dei radiofarmaci*

Un vantaggio del  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  è dato dal fatto che, essendo un metallo di transizione non presente in natura, non entra facilmente a far parte della struttura delle molecole biologiche, riducendo al minimo effetti collaterali dose-dipendente. Altro vantaggio del  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  è la sua emivita (6 h) sufficientemente lunga per gli esami diagnostici e tale da permettere la dimissione del paziente in breve tempo.

## Quali i criteri nella scelta del radiofarmaco?

- *Biochimici*: deve essere possibile sostituire l'atomo radioattivo con un atomo comune della molecole biologiche senza variarne sensibilmente il comportamento metabolico (o comunque sfruttando la variazione per aumentare l'accumulo del tracciante nella zona di interesse)
- *Fisici*: Tempo di emivita fisico compatibile con l'emivita biologica della molecola vettore e con il tempo necessario alla marcatura (unione del radionuclide con la molecola stessa)

Per questi motivi il radionuclide maggiormente prodotto e studiato per questi radiofarmaci è il fluoro-18. Ricordiamo che, per scopi diagnostici in vivo sono impiegati radioisotopi che emettono prevalentemente radiazioni gamma, assorbiti anche da strutture biologiche di grosso spessore.

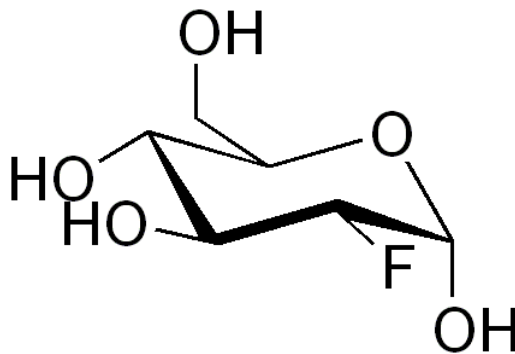
Non succede così per i radioisotopi che emettono radiazioni alfa e/o beta, assorbiti solo da strutture biologiche di piccolo spessore. I radiofarmaci vengono somministrati direttamente al paziente, per via orale o endovenosa. Le somministrazioni non causano danni (comunque irrilevanti rispetto al vantaggio derivante da una diagnosi precoce) in quanto le dosi impiegate sono minime e i radioisotopi impiegati hanno tossicità ed energia molto bassa. Inoltre i nuclidi hanno tempi di vita media piuttosto ridotti.

## Radiofarmaci in diagnostica

### **[18F]-FDG Il Radiofarmaco Principe**

Come detto precedentemente il radiofarmaco più utilizzato in Medicina Nucleare PET (tomografia ad emissione di positroni) - 95% degli esami - è il [18F]-FDG (Fluorodesossiglucosio).

Il [18F]-FDG è un analogo del glucosio a cui è stato sostituito un gruppo ossidrilico (- OH) con il fluoro radioattivo, in grado di emettere positroni rilevabili con la PET.



Dopo l'iniezione dell'FDG, l'apparecchio PET è in grado di rilevare con estrema precisione concentrazioni differenti della molecola nei diversi distretti dell'organismo. Tali immagini permettono la diagnosi di diverse condizioni patologiche, come ad esempio i tumori.

### Come agisce?

Il  $^{18}\text{F}$  viene captato da cellule che utilizzano grandi quantità di glucosio, in primis cellule del cervello, del rene, del cuore e da cellule tumorali. In particolare le cellule neoplastiche hanno una intensa attività glicolitica e quindi accumulano maggiori quantità di farmaco.

La molecola viene fosforilata in posizione 6, in modo tale da non poter fuoriuscire dalla cellula. Nella forma di FDG-6-fosfato non può essere catabolizzato nella via glicolitica e rimane in tale forma radioattiva visibile alla PET, prima del suo decadimento.

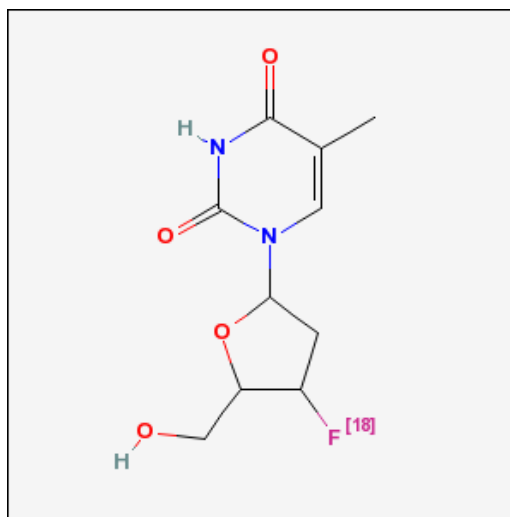
*L'utilizzo del  $^{18}\text{F}$ -FDG, dunque, è un ottimo metodo per valutare la biodistribuzione del glucosio e la sua fosforilazione nei diversi distretti dell'organismo. Si tratta di uno strumento estremamente preciso e pulito (in seguito al decadimento, non vi è alcun accumulo cellulare di biomolecole).*

Tale radiofarmaco viene usato per diagnosticare e/o valutare la progressione o monitorare l'efficacia della cura di un tumore: per il linfoma di Hodgkin, i linfomi non Hodgkin ed il cancro al polmone. Il suo utilizzo è stato approvato anche per la diagnosi della malattia di Alzheimer. Sebbene il  $^{18}\text{F}$ -FDG abbia fornito in questi anni ottime risposte diagnostiche, esistono altri radiofarmaci che possono evidenziare processi diversi dal metabolismo dei glucidi o che possono fornire indicazioni preziose in quelle zone dove l'esame PET con FDG risulta di difficile interpretazione a causa di un accumulo fisiologico del tracciante. Ricordiamo:

- [18F]-FLT
- [18F]-MISO
- [18F]-DOPA
- [18F]F-ET

### [18F]-FLT e Proliferazione cellulare

Un altro parametro che caratterizza le cellule tumorali è la loro rapida e incontrollata proliferazione. Il radiofarmaco [18F]-FLT è simile al nucleoside desossi-timidina a cui un atomo di fluoro-18 è stato sostituito ad un gruppo ossidrilico (-OH).



[18F]-FLT

I nucleosidi vengono fosforilati da specifici enzimi per formare la doppia elica del DNA. Le cellule in rapida proliferazione manifestano una maggiore espressione di questi enzimi e quindi un maggior

utilizzo dei nucleosidi. Sebbene venga fosforilata dall'enzima TK1 l' FLT non viene incorporata nel DNA ma si accumula all'interno della cellula.

### **[18F]-MISO e Ipossia Cellulare**

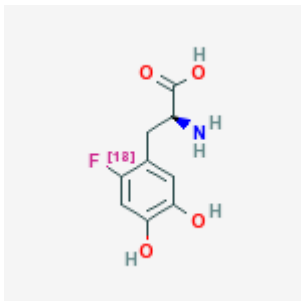
Zone ipossiche sono caratteristiche di molte cellule tumorali. Tali zone hanno dimostrato una resistenza alla radioterapia tre volte superiore a quella delle cellule normalmente ossigenate.

Per questo motivo è vitale individuare queste cellule al fine di progettare un trattamento modulato nelle varie zone della neoplasia.

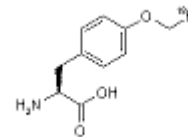
Il [18F]-MISO è un radiofarmaco che si accumula selettivamente nelle cellule carenti di ossigeno. Sarà così possibile evidenziare cellule ipossiche all'interno della massa tumorale.

### **[18F]-DOPA e [18F]F-ET : Tumori cerebrali**

Il [18F]-DOPA è un molecola molto simile a quella sintetizzata dal nostro organismo (L- DOPA) con l'aggiunta di un atomo di fluoro radioattivo. Viene utilizzata per visualizzare zone neoplastiche ,a livello cerebrale, difficilmente individuabili con [18F]-FDG.



*[18F]-DOPA*



*[18F]F-ET*

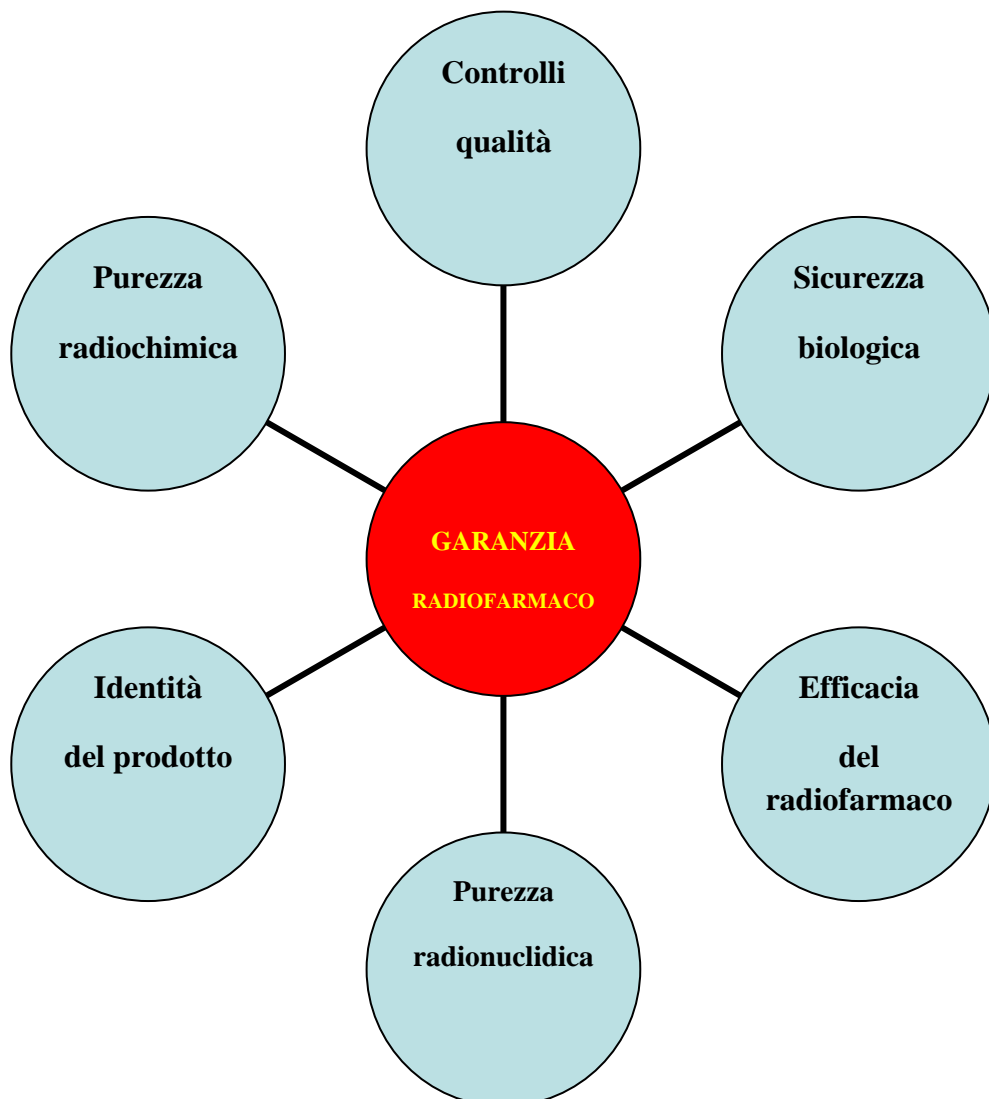
Il **[18F]F-ET** è simile come struttura all'aminoacido Tirosina (Tyr). Anch'essa coinvolta nel metabolismo dell'adrenalina. Ecco spiegato il perché i due radiofarmaci hanno un utilizzo simile. Entrambi seguono il metabolismo di amminoacidi, anche se l'[18F]-DOPA funziona come marcatore recettoriale.

Sfruttando la somiglianza chimica dei due radiofarmaci con la DOPA e la Tyr è possibile visualizzare le cellule neoplastiche che mostrano elevata attività dell'enzima Aminoacido Aromatico Decarbossilasi (AAD).

L'adrenalina aumenta la fosforilazione del glucosio, stimolando le cellule a produrre più energia. Vi sono tumori che portano ad una maggiore produzione di adrenalina e perciò richiedono ed accumulano più precursori, cioè Tyr e L-DOPA.

### **Controlli qualità nell'utilizzo del radiofarmaco**

Dovendo essere somministrati all'uomo, è imperativo che i radiofarmaci siano sottoposti a stretti controlli di qualità. A garanzia della qualità del prodotto devono essere effettuati vari controlli, in primis di sterilità e di apirogenicità.



Tutt'oggi il termine radiofarmaco comporta qualche preoccupazione, in quanto per molti è sinonimo di nucleare. Però dobbiamo sottolineare come i rischi associati ad indagini in medicina nucleare siano simili alle comuni *indagini radiologiche*. E se vi è un campo della farmacologia rigorosamente controllato è proprio quello del nucleare.

Le linee guida internazionali e nazionali a tutela del paziente e dell'operatore sanitario che opera con radiofarmaci sono scrupolosamente rispettate, al contrario di altri ambiti della medicina. Ciò comporta una riduzione dei rischi associati all'uso di tale categoria di farmaco. Dobbiamo aggiungere che le varie indagini nucleari sono del tutto “non invasive” per il paziente.

Per ciò che riguarda la qualità del radiofarmaco, essa è assicurata dal rispetto delle *Good Manufacturing Practice* (GMP) per il radiofarmaco industriale; per quanto attiene a quello estemporaneo, è garantita dal rispetto delle *Norme di Buona Preparazione dei Radiofarmaci in medicina nucleare*, entrati in vigore il 1 agosto del 2009.

### **Cosa è disponibile nella RadioFarmacia Ospedaliera?**

Attualmente sono disponibili sia radiofarmaci preparati industrialmente, che quelli preparati in ospedale.

Fanno parte del primo gruppo:

- radiofarmaci dotati di AIC, circa 20 medicinali, autorizzati dopo il 1991.
- Radiofarmaci senza codice AIC, circa 54 prodotti detti “pre-1992”.Non sono ancora autorizzati in Italia, mentre lo sono in altri Stati europei.
- Medicinali sperimentali profit e no-profit, autorizzati sulla base di sperimentazioni cliniche
- Radiofarmaci importati dall'estero.

Fanno parte, invece, del secondo gruppo:

- i radiofarmaci preparati al momento dell'uso a partire da generatori, kit o radiofarmaci precursori

- i galenici magistrali, preparati sulla base di ricetta medica destinata al paziente specifico, regolamentati dalla legge dell'8 aprile 1998 n°94
- i galenici officinali, preparati sulla base di indicazioni della Farmacopea europea o nazionale
- i medicinali sperimentali no-profit

## **Bibliografia**

1. Lee E.B., Shin K.C., Lee Y.J., Cheon G.J., Jeong J.M., Son M.W. *Nucl. Med. Commun.* **2003**; 24: 689-696 (Abstract).
2. Dondi M., Giubbini R. *Medicina Nucleare nella pratica clinica*, Patron, Bologna, **2003**, p. 57.
3. Richards P. *5th Nuclear Congress, 7th Int. Electronic Nuclear Symposium* (Rome) **1960**; pp. 223-244.
4. Goodman e Gilman; *Le basi farmacologiche della terapia*; **2007**.
5. *Bollettino di informazione sui farmaci*;XVI n3;**2009**.