

ALMA MATER STUDIORUM - UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

SEDE DI CESENA

SECONDA FACOLTA' DI INGEGNERIA CON SEDE A
CESENA

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

Titolo dell'elaborato

**PET (POSITRON EMISSION
TOMOGRAPHY) E TOMOGRAFIA
COMPUTERIZZATA**

Tesi di Laurea in

INGEGNERIA CLINICA

Relatore

Prof. Ing. Claudio Lamberti

Presentata da

Andrea Sassi

Sessione III°

Anno Accademico 2011-2012

INDICE

INTRODUZIONE	I
1. Cenni storici sulla radioattività naturale e superficiale	
1.1- W.C. Roentgen (Premio Nobel per la Fisica nel 1901).....	1
1.2- A.H. Becquerer (Premio Nobel per la Fisica nel 1903).....	1
1.3- Marie e Pierre Curie (Premio Nobel per la Fisica nel 1903).....	2
1.4- E. Rutherford.....	2
1.5- International Commission of Radiological Protection (ICRP).....	2
2. Principi fisici delle radiazioni ionizzanti e loro interazione con la materia	
2.1- Struttura dell atomo.....	4
2.2- Elettroni e livelli energetici.....	5
2.3- Principi fisici delle sorgenti di radiazione.....	7
2.3.1- Radiazioni e onde.....	7
2.3.2- I decadimenti nucleari.....	9
2.3.3- Sorgenti radioattive naturali ed artificiali.....	10
2.4- Interazioni delle radiazioni con la materia.....	13
2.4.1- Interazioni dei raggi X e γ	14
2.4.1.1- Effetto fotoelettrico.....	14
2.4.1.2- Effetto Compton.....	15
2.4.1.3- Produzione di coppie.....	16
2.4.1.4- Coefficiente di attenuazione lineare.....	17
2.4.2- Interazioni delle particelle cariche.....	19
3. Caratteristiche generali dei radiofarmaci	
3.1- Introduzione generale ai radiofarmaci.....	21
3.2- Radionuclidi emettitori di positroni.....	26
3.2.1- Il Fluorodeossiglucosio: radiofarmaco per PET.....	27
3.3- Metodi di produzione dei radionuclidi per PET.....	30
3.3.1- Generatore di radionuclidi: il ciclotrone.....	31
3.4- Sviluppo tecnologico e aspetti gestionali per la radiofarmacia PET.....	36
4. Il tomografo PET	
4.1- Principi di funzionamento del sistema PET.....	39
4.1.1- Le basi fisiche della PET.....	40
4.1.1.1- Emissione del positrone.....	40
4.1.1.2- Annichilizione del positrone.....	41
4.1.1.3- Rivelazione dei raggi γ	42
4.2- Tipologie di strumentazione.....	42
4.2.1- Geometria di un sistema PET e schema elettronico.....	42
4.2.2- Il rivelatore.....	44
4.2.3- Il block detector.....	44
4.2.4- Time of flight PET.....	45
4.2.5- Ricostruzione delle immagini.....	47
4.2.5.1- Algoritmi analitici (Filtered Back Projection).....	47
4.2.5.2- Algoritmi iterativi.....	48
4.3- Caratteristiche dei cristalli di rivelazione.....	48

4.4- Prestazioni di un sistema PET.....	49
4.4.1- Risoluzione spaziale.....	49
4.4.2- Fattori intrinseci: effetto range e deviazione angolare.....	49
4.4.3- Fattori tecnologici: dimensione dei cristalli, codifica, errore di parallasse.....	51
4.4.4- Effetto di volume parziale.....	52
4.4.5- Il rumore in PET (Conteggi true, scattered, random).....	53
4.4.6- Curva NEC.....	55
4.5- Modalità di acquisizione con PET.....	55
4.5.1- Impostazione dell' acquisizione.....	55
4.5.2- Acquisizione segmentaria.....	56
4.5.3- Acquisizione dinamica.....	57
4.5.4- Acquisizione total body.....	58
4.5.5- Acquisizione list mode.....	59
4.5.6- Acquisizione gated.....	59
4.6- PET: una risposta a molte domande.....	61

5. Tecnologia dei sistemi TC (Tomografia Computerizzata)

5.1- Principi di funzionamento.....	65
5.2- Principali componenti di un sistema TC.....	69
5.3- Evoluzione TC.....	71
5.4- TC con mezzo di contrasto.....	74
5.5- Applicazioni.....	74
5.6- Vantaggi, svantaggi, pericoli e controindicazioni.....	75

6. Imaging ibrido: PET/TC

6.1- Strumentazione PET/TC.....	77
6.2- Tecniche diagnostiche PET/TC in oncologia.....	79
6.3- Esempi di alcuni ambiti oncologici specifici.....	83
6.3.1- Carcinoma del pancreas.....	83
6.3.2- Tumori cerebrali.....	84
6.4- PET/TC in ambito pediatrico.....	85
6.5- Stato dell' arte, problemi metodologici (artefatti) e prospettive future.....	88
6.6- Cesena si rinnova: nuova apparecchiatura diagnostica PET/TC.....	90

7. Il personale: radioprotezione e precauzioni

7.1- Esposizione esterna.....	93
7.2- Contaminazione interna.....	93
7.3- Gestione del paziente e smaltimento di rifiuti potenzialmente contaminati.....	94

8. Considerazioni finali e conclusioni: tra innovazione e perplessità la PET/TC come punto di partenza.....

95

BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA.....

II

INTRODUZIONE

La Tomografia ad Emissione di Positroni (PET) è una metodica che permette di studiare in vivo i processi metabolici dei tessuti; è stata utilizzata per molti anni esclusivamente a scopo di ricerca soprattutto nel settore cardiologico e delle neuroscienze, ma in questi ultimi anni se ne è osservato un crescente impiego in ambito clinico nella caratterizzazione, stadiazione e ristadiatione delle neoplasie maligne. La richiesta di esami PET in Italia si registra nel 95% in campo oncologico, mentre solo nel 4% in neurologia non oncologica nell'1% in cardiologia. I dati confermano il ruolo clinico della PET con radiofarmaco [¹⁸F]Fluoro-Desossi-Glucosio (FDG) nell'iter diagnostico del paziente, in quanto l'esame risulta in grado di modificare le decisioni terapeutiche in circa il 30% delle situazioni. Il principale limite di questa metodica è rappresentato dal fatto che l'eventuale accumulo patologico del radiofarmaco non possa essere attribuito con precisione a specifiche strutture anatomiche. Questo limite è stato superato recentemente dall'introduzione di tomografi ibridi PET/TC che permettono di acquisire in un'unica seduta le immagini metaboliche (PET) ed anatomiche (TC), e di ottenere ottimali immagini di fusione, aumentando di conseguenza l'accuratezza diagnostica della metodica in diverse situazioni. Le immagini anatomiche vengono ottenute tramite Tomografia Computerizzata (*Computerized Tomography*), una tecnica diagnostica che permette di visualizzare immagini relative a sezioni trasversali del corpo del paziente. Si basa sulla trasmissione di raggi X, e produce immagini tomografiche. Questa metodologia fornisce informazioni sulla morfologia degli organi, nonché sulla loro posizione ed estensione, ma in generale non consente di ottenere informazioni sulla funzionalità e sul metabolismo.

Nella presente tesi verrà presa in considerazione innanzitutto la storia delle radiazioni fin dalla loro scoperta (Capitolo 1) per poi passare a una descrizione dei processi fisici legati all'atomo, alle sorgenti di radiazione e all'interazione con la materia (Capitolo 2).

Il Capitolo 3 rappresenta una sorta di introduzione alla PET in quanto analizza i radiofarmaci, elemento base di questo esame descrivendone la struttura, il processo produttivo tramite ciclotrone e i principali candidati all'utilizzo in PET (soprattutto FDG).

Nei capitoli 4,5,6 vengono studiate prima separatamente PET e TC (principi di funzionamento, evoluzione, componenti base, applicazioni, vantaggi, difetti ecc...) per poi passare al vero e proprio Imaging Ibrido con PET/TC. Dopo averne analizzata struttura, funzionamento e i vantaggi che porta eseguire un'esame di questo tipo vengono considerati alcuni ambiti specifici in campo oncologico e pediatrico. La PET/TC ha portato numerosi e innegabili miglioramenti sia dal punto di vista diagnostico migliorando la qualità delle immagini sia dal punto di vista del paziente riducendo notevolmente la quantità di radiazioni assorbite e i tempi di esecuzione dell'esame.

Dopo aver descritto il macchinario, il Capitolo 7 si concentra sul personale, sulle possibili sorgenti di contaminazione e le precauzioni che vanno prese nel trattare pazienti e oggetti prima durante e dopo aver eseguito un'esame PET/TC.

Il Capitolo conclusivo verte non solo sulle certezze ma anche su una serie di domande, di perplessità che negli ultimi anni sono sorte riguardo la PET/TC non dimenticando mai però che un'apparecchiatura di questo tipo non può che avere, al di là delle dispute dei malcontenti, un ruolo centrale nel presente e futuro dell'imaging diagnostico.

CAPITOLO 1. CENNI STORICI SULLA RADIOATTIVITA' NATURALE E SUPERFICIALE

1.1

Wilhelm Conrad Roentgen (Premio Nobel per la Fisica nel 1901)

La scoperta dei raggi X avvenne alla vigilia di Natale del 1895 da parte di Wilhelm Conrad Roentgen e l'annuncio ufficiale fu dato il 28 dicembre 1895. L'utilizzo dei raggi X per fini medici si diffuse rapidamente: in Europa numerosi ospedali li utilizzarono immediatamente per la diagnostica di traumi e fratture e per la localizzazione della pallottola nei soldati feriti durante la prima guerra mondiale. Anche se venivano utilizzati senza conoscere bene gli effetti delle radiazioni ionizzanti e della loro interazione con la materia vivente, l'idea che potessero essere sfruttati per il trattamento dei tumori si fece subito concreta. Fin dal gennaio 1896 (entro un mese dall'annuncio della scoperta!) un elettroterapista di Chicago, Emil Grubbe, si avvale dei raggi X per irradiare una donna con cancro recidivante della mammella, diventando di fatto il primo radioterapista della storia.



Fig. 1.1 Prima radiografia eseguita da Roentgen alla mano della moglie, visibile anche l'anello

1.2

Antoine Henri Becquerel (Premio Nobel per la Fisica nel 1903)

Antoine Henri Becquerel stava effettuando nel 1896 una serie di esperimenti per investigare i fenomeni legati alla luminescenza e/o fosforescenza di alcuni materiali. In particolare, cercava un'eventuale relazione di questi fenomeni con l'emissione di raggi X, di cui era venuto a conoscenza pochi mesi prima (la presentazione dei lavori e delle radiografie effettuate da W.C. Roentgen era avvenuta all'inizio del 1896 all'Academie des Sciences). Durante i suoi esperimenti si accorse che sali di uranio posti casualmente accanto a lastre fotografiche, completamente protette dalla luce, ne provocavano l'annerimento. Ipotizzò che tali sali emettessero raggi sconosciuti che erano in grado di penetrare il contenitore della lastra, quindi molto simili ai raggi X. Aveva così scoperto il fenomeno della radioattività.

1.3

Marie e Pierre Curie (Premio Nobel per la Fisica nel 1903)

I coniugi Marie e Pierre Curie, nel proseguire gli esperimenti di Antoine Henri Becquerel, scoprirono due anni più tardi che i sali di uranio non erano i soli a emettere i raggi penetranti, ma che anche altre sostanze, come il torio, avevano la stessa proprietà. Marie Curie suggerì di definire queste sostanze radioattive (da *radium* = raggio). Nel prosieguo degli studi con un nuovo minerale, la pechblenda, i coniugi Curie riuscirono a individuare nuovi elementi, il polonio e il radio, la cui “radioattività” risultava molto più elevata di quella del torio. In particolare adoperando il radio, per la prima volta individuarono e classificarono tre tipi di radiazioni: la prima elettricamente carica positivamente, la seconda carica negativamente, e la terza neutra. A tali raggi furono associate le prime tre lettere dell’alfabeto greco α (alfa), β (beta), γ (gamma).

1.4

Ernest Rutherford

Ernest Rutherford, nel corso degli studi per la comprensione della struttura dell’atomo, scoprì che le particelle alfa penetrano solo per alcuni millesimi di centimetro nell’alluminio, mentre le particelle beta sono caratterizzate da un potere penetrante 100 volte maggiore. Utilizzando inoltre campi elettrici e magnetici, verificò con misure quantitative che in campo elettrico le particelle beta vengono fortemente deflesse verso il polo positivo, quelle alfa sono deflesse in misura minore verso il polo negativo, mentre la traiettoria dei raggi gamma non risente dell’effetto del campo. Ne deriva che le particelle beta hanno una carica negativa, le particelle alfa carica positiva (e massa maggiore delle particelle beta) e i raggi gamma sono elettricamente neutri. Gli studi di deflessione di tali particelle nell’attraversare sottili strati di materiale (fogli d’oro) portarono poi alla formulazione della struttura dell’atomo con un nucleo centrale di carica positiva, dove è concentrata quasi tutta la massa, ed elettroni dotati di carica negativa che ruotano attorno a esso.

1.5

International Commission on Radiological Protection (ICRP)

Dopo alcuni decenni dalla loro scoperta, ci si rese conto che i raggi X potevano produrre effetti ben superiori a quelli ipotizzati, e si cominciò a capire che la “somministrazione” a fini medici non poteva essere prolungata e doveva essere regolamentata. Si iniziò il processo di valutazione del danno da radiazione proprio attraverso gli effetti più apparenti: l’insorgere di un eritema da raggi era considerato il tipico segnale di allarme.

Tale indice di allarme era però solo un elemento qualitativo, e fu necessario attendere fino al 1928 per avere un’unità di misura standardizzata dell’intensità di un fascio di radiazioni, attraverso l’analisi della ionizzazione indotta. L’ICRP (International Commission on Radiological Protection) nacque nel 1928 per emanazione del Congresso Internazionale di Radiologia, con la denominazione originale di International X-ray and Radium Protection Committee. L’ICRP è ancora oggi un’emanazione della Società Internazionale di Radiologia, ma il suo raggio di azione copre non solo il campo strettamente medico, bensì tutti gli aspetti della protezione contro le radiazioni ionizzanti. La commissione rilascia raccomandazioni sui principi di base della radioprotezione. Queste raccomandazioni a loro volta sono recepite da altre organizzazioni internazionali e nazionali

sotto forma di documenti scientifici specifici e, quindi, da organi di governo internazionali, nazionali e regionali, tramite leggi e decreti applicativi.

CAPITOLO 2. PRINCIPI FISICI DELLE RADIAZIONI IONIZZANTI E LORO INTERAZIONE CON LA MATERIA

2.1

Struttura dell'atomo

La materia è composta da *atomi* (dal greco *atomos*, cioè indivisibile) di dimensioni pari a circa 10^{-10} m (= 1 Angstrom). Le attuali conoscenze hanno permesso di abbandonare l'ipotesi di indivisibilità dell'atomo, avanzata dalla teoria atomistica dei filosofi greci Leucippo e Democrito: sappiamo ora che l'atomo è costituito da un *nucleo*, dotato di carica elettrica positiva, e da un "guscio" (*shell*) di *elettroni*, dotati di carica negativa.

Nella materia ordinaria, in assenza di perturbazioni, le cariche elettriche del nucleo e degli elettroni sono tali da compensarsi a vicenda: l'atomo risulta quindi elettricamente neutro. Le differenze osservabili macroscopicamente tra le varie sostanze sono dovute alle diverse proprietà delle specie atomiche che le costituiscono, come la carica elettrica del nucleo, la massa e il raggio atomico.

La massa dell'atomo è quasi totalmente concentrata nel nucleo. Le dimensioni caratteristiche del nucleo atomico sono dell'ordine di 10^{-15} m (= 1 fermi); poichè l'atomo ha dimensioni tipiche di 10^{-10} m, si deduce che la maggior parte del volume occupato dall'atomo è costituito dal vuoto. Il nucleo è a sua volta costituito da protoni, dotati di carica elettrica positiva, e da neutroni, elettricamente neutri. Il numero di protoni nel nucleo di una determinata specie atomica si indica con la lettera Z e prende il nome di *numero atomico*; il numero di neutroni viene invece indicato con la lettera N .

Si definisce *numero di massa*, e si indica con la lettera A , la somma del numero di neutroni e protoni contenuti nel nucleo:

$$A = Z + N \quad (2.1)$$

Gli atomi con uguale numero atomico, ma con un diverso numero di neutroni, vengono chiamati *isotopi*. Isotopi diversi dello stesso elemento hanno uguali proprietà chimiche, poichè hanno un uguale numero di elettroni, ma le loro proprietà fisiche sono generalmente diverse. Convenzionalmente, per una generica specie atomica X caratterizzata da numero atomico Z , l'isotopo con numero di massa A viene rappresentato con il simbolo ${}_Z^A X$. Spesso il pedice Z viene omissso, in quanto il numero atomico è univocamente determinato dal simbolo chimico dell'elemento. Ad esempio, i principali isotopi dell'idrogeno sono ${}^1\text{H}$ (prozio o idrogeno), ${}^2\text{H}$ (deuterio) e ${}^3\text{H}$ (trizio). Elementi con uguale A e con diverso Z vengono invece chiamati *isobari*.

La massa di un atomo è approssimativamente uguale alla somma delle masse delle particelle che lo costituiscono:

$$m_{\text{atomo}} \approx Zm_p + Nm_n + Zm_e \quad (2.2)$$

dove m_p è la massa del protone, m_n la massa del neutrone e m_e la massa dell'elettrone. Nell'equazione precedente, l'approssimazione deriva dall'aver trascurato il contributo

dell'energia di legame di protoni e neutroni nel nucleo (si ricordi l'equazione di Einstein, $E = mc^2$, che esprime l'equivalenza tra massa ed energia). A causa di tale contributo, la massa di un atomo risulta di poco inferiore a quella calcolata con l'Equazione (2.2). Se si considera che gli elettroni hanno una massa molto piccola rispetto a quella dei protoni e dei neutroni ($m_p \approx m_n \approx 1800 m_e$), l'Equazione (2.2) può essere ulteriormente approssimata:

$$m_{\text{atomo}} \approx Zm_p + Nm_n \quad (2.3)$$

L'Equazione (2.3) esprime in formule il fatto che la massa dell'atomo sia quasi completamente concentrata nel nucleo. Nella Tabella 2.1 sono riportate la carica e la massa (espressa in kg e MeV/c²) di un protone, di un neutrone, e di un elettrone.

La massa atomica viene misurata con una speciale unità, l'*unità di massa atomica* (u) o *Dalton* (Da). Per definizione, 1 u è uguale alla dodicesima parte della massa atomica del Carbonio-12:

$$1 \text{ u} = 1 \text{ Da} = (1/12) m_{12\text{C}} \quad (2.4)$$

Tabella 2.1 Principali proprietà fisiche delle particelle che costituiscono l'atomo

	CARICA ELETTRICA	MASSA
PROTONE	+ 1,602 · 10 ⁻¹⁹ C	1,673 · 10 ⁻²⁷ kg (≈ 938,3 MeV/c ²)
NEUTRONE	0	1,675 · 10 ⁻²⁷ kg (≈ 939,6 MeV/c ²)
ELETTRONE	- 1,602 · 10 ⁻¹⁹ C	9,109 · 10 ⁻³¹ kg (≈ 0,511 MeV/c ²)

2.2

Elettroni e livelli energetici

Per comprendere il moto degli elettroni attorno al nucleo, può essere utile partire dal modello atomico di Rutherford. In tale modello si assume che gli elettroni si muovano su orbite ellittiche attorno al nucleo, con un moto simile a quello dei pianeti intorno al Sole. Se si trascura l'eccentricità delle orbite, il moto di ciascun elettrone può essere assimilato a un moto circolare uniforme. In questo caso, la forza centripeta è rappresentata dalla forza di Coulomb, ovvero dalla forza elettrostatica attrattiva tra nucleo ed elettrone. Per un dato raggio r dell'orbita, l'*energia potenziale* dell'elettrone in un atomo con numero atomico Z è data da:

$$E_p = \frac{-1 \cdot Ze^2}{4\pi r \epsilon_0} \quad (2.5)$$

dove il segno meno indica che l'elettrone viene attratto dal nucleo.

Secondo la precedente equazione, l'energia potenziale (negativa) dell'elettrone aumenta all'aumentare di r , fino ad annullarsi quando la sua distanza dal nucleo diventa molto grande rispetto alle dimensioni dell'atomo. Si supponga ora di voler "estrarre" un elettrone dall'atomo, ovvero di portarlo da una distanza iniziale r dal nucleo (in cui l'energia potenziale è uguale a E_p) a una distanza finale molto grande, al limite "infinita" (in cui l'energia potenziale è nulla).

Si supponga inoltre che l'energia cinetica dell'elettrone sia uguale nelle due posizioni, iniziale e finale; in tal caso, l'energia necessaria per estrarre l'elettrone è uguale a:

$$E_{finale} - E_{iniziale} = 0 - E_p = -E_p \quad (2.6)$$

Si deduce che per allontanare l'elettrone dall'atomo, cioè per *ionizzare* l'atomo, occorre fornire un'energia pari al valore assoluto di E_p . Per questo motivo, tale energia viene chiamata *energia di legame* dell'elettrone.

Il modello atomico di Rutherford è un modello classico: non può, infatti, spiegare molti fenomeni che possono essere descritti solo da un modello quantistico. Agli inizi del Novecento esso è stato sostituito dal modello di Bohr (modello semi-classico), il quale a sua volta è stato ulteriormente perfezionato dalla meccanica quantistica moderna. Nell'attuale modello atomico, ciascun elettrone si trova in un particolare *stato quantico*, contraddistinto da un determinato valore di energia e da altre grandezze fisiche (quali momento angolare e spin). Non tutte le energie sono permesse: sono disponibili solo alcuni valori "discreti" o, meglio, "quantizzati". Tali valori di energia rappresentano i cosiddetti *livelli energetici*, contraddistinti in modo univoco dal *numero quantico principale* n . L'energia posseduta dagli elettroni in ciascun livello energetico aumenta all'aumentare di n (Fig. 2.1). Per motivi storici (ereditati dalla spettroscopia), i livelli energetici con $n = 1, 2, 3, 4, 5$ vengono indicati rispettivamente con le lettere K, L, M, N, P. Per ciascun valore di n , gli elettroni possono assumere diversi valori del *numero quantico orbitale* l :

$$l = 0, 1, \dots, n - 1 \quad (2.7)$$

Inoltre, per ciascun valore di l esistono $(2l+1)$ possibili valori del *numero quantico magnetico*, m . Infine, per ciascun m , gli elettroni possono assumere due diversi stati di spin. Ne deriva che, per ciascun valore di l , il numero massimo N_e di elettroni è dato da:

$$N_{e,l} = 2(2l+1) \quad (2.8)$$

Combinando le equazioni (2.7) e (2.8) e sapendo che la somma dei primi k numeri interi è uguale a $k(k+1)/2$, si trova che il massimo numero di elettroni in un dato livello energetico n è

$$N_{e,n} = \sum_{l=0}^{n-1} 2(2l+1) = 2n^2 \quad (2.9)$$

ovvero:

- $N_e = 2$ per gli orbitali di tipo K;
- $N_e = 8$ per gli orbitali di tipo L;
- $N_e = 18$ per gli orbitali di tipo M;
- $N_e = 32$ per gli orbitali di tipo N;
- $N_e = 50$ per gli orbitali di tipo P.

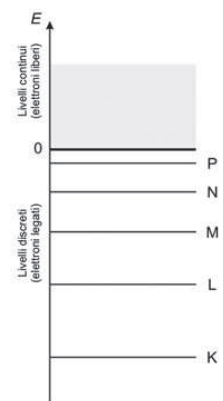
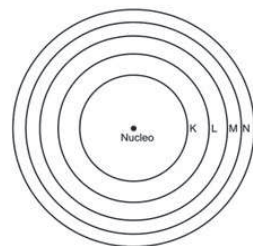


Fig. 2.1 A sinistra: rappresentazione schematica degli orbitali atomici. A destra: livelli energetici degli elettroni

2.3

Principi fisici delle sorgenti di radiazione

La cessione di energia da parte della radiazione agli atomi del mezzo attraversato ne provoca l'eccitazione o la ionizzazione. Nell'*eccitazione*, l'energia ceduta è sufficiente soltanto a far passare l'atomo dallo stato fondamentale a un livello energetico eccitato.

La radiazione ionizzante è invece in grado di produrre la *ionizzazione* (espulsione di un elettrone) degli atomi del mezzo attraversato.

Si dicono *radiazioni direttamente ionizzanti* le particelle cariche (elettroni, protoni, particelle α , ioni) la cui energia cinetica è sufficiente a produrre ionizzazione per collisione.

Si dicono *radiazioni indirettamente ionizzanti* le particelle prive di carica elettrica (neutroni, fotoni) che, interagendo con la materia, possono mettere in moto particelle direttamente ionizzanti o dar luogo a reazioni nucleari.

Un mezzo biologicamente significativo esposto in un campo di radiazioni ionizzanti diviene sede di una serie di processi, originati dal trasferimento di energia dalle radiazioni al mezzo, che si manifestano con vari effetti. E' necessario mettere in relazione gli effetti prodotti con le caratteristiche fisiche del campo di radiazione e con quelle del mezzo irraggiato. Per fare ciò, si devono conoscere le caratteristiche dei vari tipi di particelle e radiazioni, le loro interazioni con la materia attraversata, e le grandezze fisiche e unità di misura utilizzate per descrivere le caratteristiche dei campi di radiazione e dei mezzi materiali, relativamente alle interazioni con le radiazioni ionizzanti.

2.3.1

Radiazioni e onde

Il termine *radiazione* viene di solito usato per descrivere fenomeni apparentemente molto diversi tra loro, quali l'emissione di luce da una lampada, di calore da una fiamma, o di raggi X da una macchina per diagnostica medica. Caratteristica comune a tutti questi fenomeni è il trasporto di energia nello spazio in assenza di un mezzo di propagazione materiale. L'energia può essere trasportata nel vuoto o in mezzi materiali attraverso *onde elettromagnetiche*, ovvero da oscillazioni del campo elettrico e del campo magnetico che si propagano nello spazio. Le onde elettromagnetiche sono caratterizzate da una velocità costante nel vuoto:

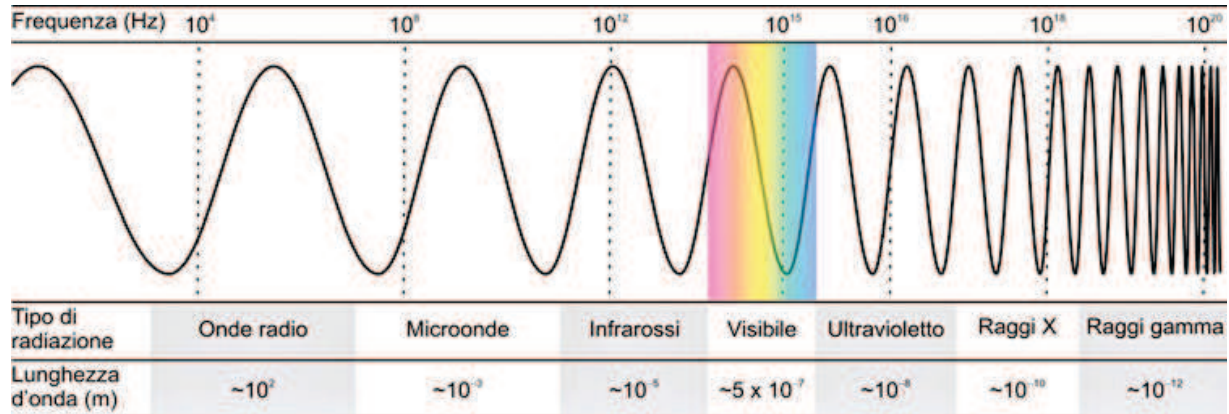
$$c = 2,99729 \cdot 10^8 \text{ m/s} \quad (2.10)$$

La *frequenza* di un'onda elettromagnetica, indicata con il simbolo ν , è definita come il numero di oscillazioni del campo nell'unità di tempo, in una data posizione dello spazio.

La *lunghezza d'onda*, indicata con λ , è la distanza che intercorre tra due posizioni consecutive di massima intensità di campo (picchi) a un dato istante (Fig. 2.2). La relazione che correla velocità, frequenza e lunghezza d'onda è:

$$\nu = \frac{c}{\lambda} \quad (2.11)$$

Fig. 2.2 Spettro elettromagnetico



Si supponga ora di voler fare interagire un'onda elettromagnetica con un atomo. Affinchè l'atomo possa essere ionizzato a causa dell'interazione con l'onda, è necessario che quest'ultima abbia una lunghezza d'onda simile alla dimensione dell'atomo. Si deve avere, quindi, $\lambda \approx 10^{-10}$ m. La frequenza di una tale onda può essere calcolata con l'Equazione (2.11), ottenendo $\nu = c/\lambda \approx 3 \cdot 10^{18}$ Hz. Se si considera che la frequenza della luce visibile è dell'ordine di 10^{14} Hz (circa 10 000 volte minore), si deduce che non è possibile ionizzare gli atomi con questo tipo di radiazione. E' utile riformulare il concetto appena esposto in termini di *energia* trasportata dalla radiazione elettromagnetica. Le onde elettromagnetiche si propagano in "pacchetti", chiamati *fotoni*, che possono essere trattati come particelle di energia pari a

$$E = h\nu \quad (2.12)$$

dove $h = 6,62 \cdot 10^{-34}$ J · s è la costante di Planck. Questa relazione mette in evidenza il dualismo onda-particella, postulato dalla meccanica quantistica: un fotone è dotato sia di proprietà ondulatorie che corpuscolari. Affinchè un fotone possa ionizzare un atomo, è necessario che la sua energia sia maggiore o uguale all'energia di legame degli elettroni atomici coinvolti nell'interazione.

Per esprimere numericamente le energie in gioco nei processi di ionizzazione ed eccitazione, è conveniente utilizzare una speciale unità di misura chiamata *elettronvolt* (eV). L'elettronvolt è definito come l'energia cinetica acquistata da un elettrone che viene accelerato da una differenza di potenziale elettrico di 1 V. Si ricordi che l'energia cinetica acquistata da una carica elettrica che viene accelerata da un campo elettrico uniforme e costante è data da:

$$E_c = q \cdot \Delta V \quad (2.13)$$

quindi, sapendo che la carica dell'elettrone è $q_e \approx 1,602 \cdot 10^{-19}$ C, utilizzando l'equazione (2.13) e la definizione di elettronvolt, si ottiene il seguente valore di conversione:

$$1 \text{ eV} = 1,602 \cdot 10^{-19} \text{ C} \cdot 1 \text{ V} = 1,602 \cdot 10^{-19} \text{ J} \quad (2.14)$$

2.3.2

I decadimenti nucleari

Gli elementi che si trovano in natura possono essere stabili o instabili. Un atomo è *stabile* se il suo nucleo non subisce trasformazioni spontanee. Ciò significa che in un atomo stabile il numero di protoni e neutroni contenuti nel nucleo rimane immutato nel tempo, a condizione che esso non venga bombardato con radiazioni tali da poter indurre delle trasformazioni nucleari. Esistono in natura anche atomi *instabili*, in cui il nucleo subisce spontaneamente delle trasformazioni. Tali trasformazioni nucleari spontanee vengono chiamate *decadimenti*. I decadimenti nucleari sono sempre accompagnati dall'emissione di qualche forma di radiazione; per questo motivo gli elementi instabili vengono anche detti *radioattivi*. In seguito a una o più trasformazioni, un nucleo radioattivo decade sempre in un nucleo stabile, che può appartenere a una specie chimica uguale o differente da quella iniziale.

Il decadimento nucleare è un fenomeno probabilistico. Non è possibile determinare l'istante in cui un dato nucleo instabile subirà una trasformazione, ma si può descrivere quantitativamente l'evoluzione temporale di un insieme molto grande di nuclei mediante la seguente *legge del decadimento radioattivo*:

$$N(t) = N_0 e^{-\lambda t} \quad (2.15)$$

Nell'equazione precedente, N_0 rappresenta il numero di nuclei radioattivi contenuti nel materiale (campione) considerato a un dato istante iniziale $t_0 = 0$; $N(t)$ rappresenta il numero di nuclei radioattivi contenuti nel campione dopo un tempo t dall'istante iniziale ovvero il numero di nuclei che al tempo t non ha ancora subito alcuna trasformazione; λ è la *costante di decadimento*, che rappresenta il numero medio di decadimenti nucleari che avvengono nell'unità di tempo. La costante λ è una caratteristica di ogni isotopo radioattivo e non dipende dalla quantità di materia contenuta nel campione radioattivo in esame. Essa ha le dimensioni dell'inverso del tempo e si misura in s^{-1} . L'Equazione (2.15) esprime in formule il seguente concetto: il numero di nuclei non trasformati, contenuti in un dato campione di materiale radioattivo, diminuisce esponenzialmente nel tempo.

Si definisce *vita media* di una data specie nucleare, l'inverso della costante di decadimento:

$$\tau = 1/\lambda \quad (2.16)$$

La vita media indica il tempo medio che intercorre tra la produzione (sia essa naturale o artificiale) e il decadimento di un dato nucleo radioattivo. Questo tempo varia sensibilmente da isotopo a isotopo e può assumere valori compresi tra frazioni di secondo e miliardi di anni. Un'altra quantità utilizzata frequentemente, strettamente correlata alla vita media, è il *tempo di dimezzamento* o *emivita*, indicato con $t_{1/2}$, che indica il tempo necessario ad avere un dimezzamento del numero di nuclei radioattivi contenuti nel campione (Fig. 2.3). Dall'Equazione (2.15) si ricava:

$$t_{1/2} = \tau \ln 2 \quad (2.17)$$

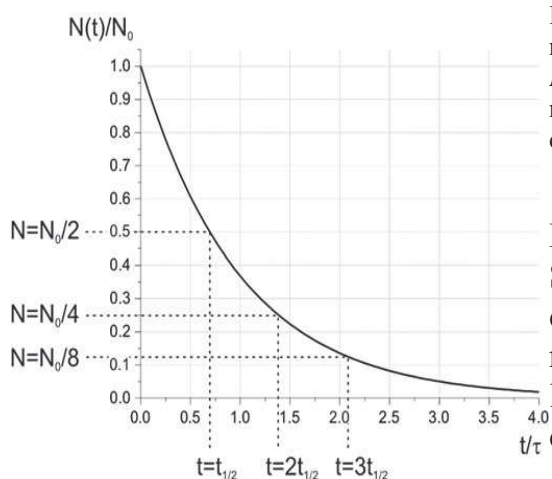


Fig. 2.3 Legge del decadimento esponenziale. N_0 è il numero di nuclei radioattivi contenuti in un campione all'istante iniziale $t_0 = 0$; $N(t)$ è il numero di nuclei non trasformati al tempo t ; τ e $t_{1/2}$ indicano rispettivamente la vita media e l'emivita della specie nucleare considerata.

Poichè $\ln 2$ è uguale a 0,693, $t_{1/2}$ è sempre minore di τ . Si definisce *attività* del campione il numero medio di decadimenti nucleari che avvengono in esso nell'unità di tempo. In accordo con la definizione, l'attività coincide con il tasso di variazione (cioè la derivata) di $N(t)$, cambiato di segno:

$$A(t) = -\frac{dN(t)}{dt} = \lambda N_0 e^{-\lambda t} = \lambda N(t) \quad (2.18)$$

L'unità di misura dell'attività è il *Becquerel* (Bq). Un'attività di 1 Bq corrisponde a una trasformazione nucleare (disintegrazione) al secondo. Un'altra unità di misura dell'attività, di interesse storico ma anche molto utilizzata nella pratica, è il *Curie* (Ci), definito come l'attività di 1 g di Radio-226. La conversione tra Bq e Ci è ottenuta mediante la seguente equivalenza:

$$1 \text{ Ci} = 3,7 \cdot 10^{10} \text{ Bq} \quad (2.19)$$

Esistono vari tipi di decadimento nucleare. Il *decadimento α* consiste nell'espulsione spontanea di particelle α da parte di nuclei pesanti, caratterizzati da un eccesso di protoni. Quella α è una particella pesante carica positivamente, formata da due protoni e due neutroni, analogamente a un nucleo di elio-4 (^4He). Alcuni esempi di radionuclidi α -emettenti sono ^{226}Ra , ^{222}Rn e ^{210}Po . I *decadimenti β^-* e β^+ consistono rispettivamente nell'emissione di un elettrone (e^-) e di un positrone (elettrone positivo, indicato con e^+) da parte di un nucleo. Alcuni elementi che subiscono decadimento β sono ^{89}Sr (β^-) e ^{18}F (β^+). Il *decadimento γ* consiste nell'emissione di un fotone da parte del nucleo in uno stato eccitato. I fotoni emessi nel decadimento γ sono fisicamente indistinguibili dai fotoni (o più comunemente *raggi*) X, sebbene questi ultimi vengano prodotti da processi di diseccitazione degli elettroni atomici anzichè nucleari. Spesso si ritiene erroneamente che i fotoni X abbiano energie generalmente più basse rispetto ai fotoni γ ; invece, la distinzione tra fotoni di tipo X o γ si basa solo sul meccanismo con cui essi sono stati generati (atomico o nucleare) e non sull'energia da essi trasportata.

2.3.3

Sorgenti radioattive naturali e artificiali

Come detto in precedenza, gli isotopi radioattivi raggiungono la stabilità mediante l'emissione di radiazioni. Tali isotopi possono essere naturalmente presenti nelle rocce, nell'atmosfera o in acqua, oppure possono essere prodotti artificialmente. Nel primo caso, vengono classificati come *sorgenti naturali di radiazioni*. Alcune sorgenti naturali di

interesse in campo radioprotezionistico sono l'Uranio-238 (^{238}U), il Potassio-40 (^{40}K), il Radio-226 (^{226}Ra) e il Radon-222 (^{222}Rn). In particolare, il ^{222}Rn costituisce una delle principali fonti di rischio da radiazioni per la popolazione, in quanto è un gas incolore e insapore che, emanandosi dal sottosuolo, può raggiungere concentrazioni elevate in scantinati e locali poco ventilati. Gli isotopi radioattivi presenti nelle rocce vengono detti *sorgenti primordiali* di radiazione, in quanto sono stati prodotti in eventi cosmici al momento della formazione della Terra. Altre radiazioni di tipo naturale sono le *radiazioni cosmiche* e le *radiazioni cosmogeniche* (essenzialmente Trizio e Carbonio-14), prodotte dall'interazione delle radiazioni cosmiche con i nuclei stabili presenti nell'atmosfera.

Le principali proprietà di tutti gli isotopi noti, siano essi stabili o instabili, naturali o artificiali, sono organizzate nella *Tabella dei nuclidi*. In questa tabella, i vari nuclidi sono ordinati in una matrice in cui le righe sono caratterizzate da un uguale numero di protoni e le colonne da un uguale numero di neutroni. Procedendo da sinistra verso destra si succedono valori crescenti di N , mentre procedendo dal basso verso l'alto si hanno valori crescenti di Z . Gli isotopi stabili nella Tabella dei nuclidi formano la cosiddetta *curva di stabilità*. Osservando tale curva, si nota che per elementi leggeri ($Z < 20$), la maggior parte dei nuclei stabili contiene un ugual numero

di protoni e neutroni e si trova, quindi, vicino alla retta $Z = N$. Per elementi più pesanti si ha una deviazione da questa simmetria e i nuclei stabili risultano essere quelli con un eccesso di neutroni (Fig. 2.4).

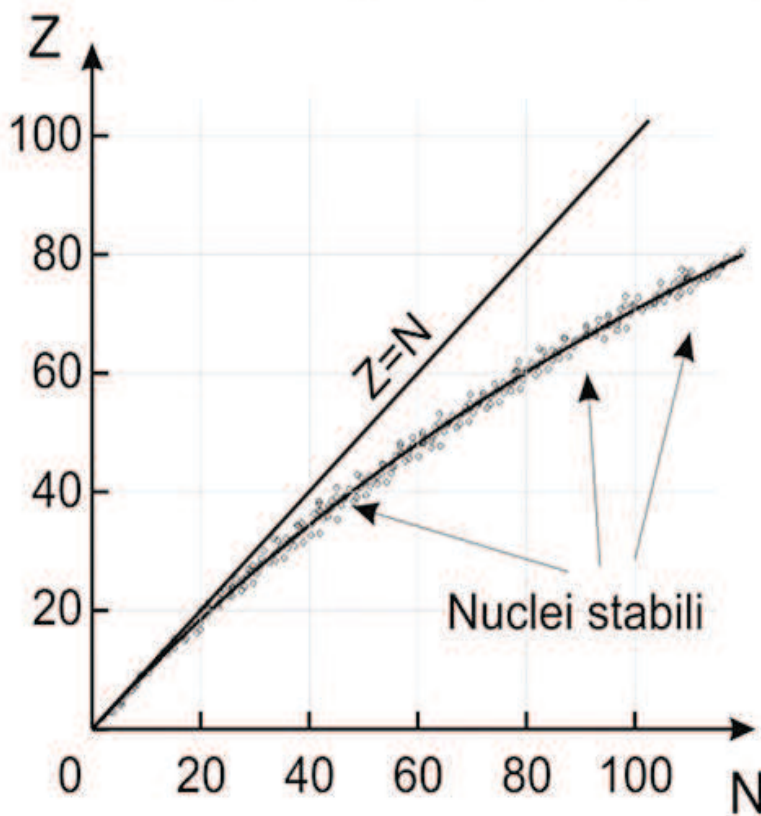
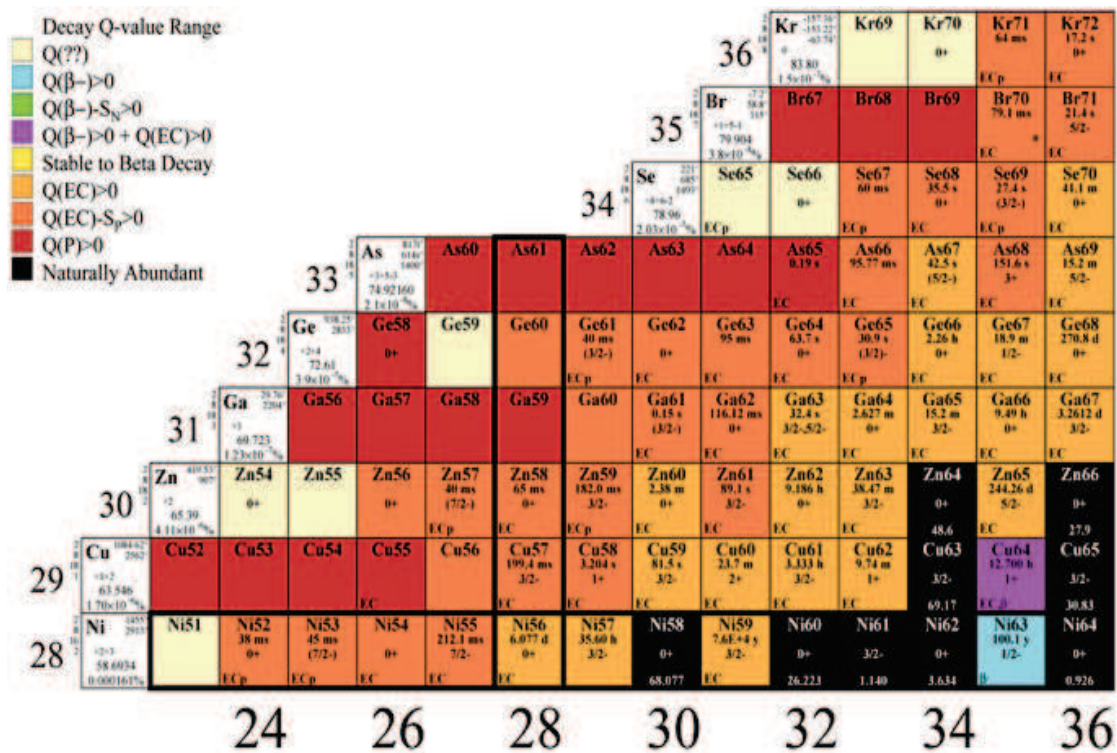


Fig. 2.4 *In alto*: dettaglio della Tabella dei nuclidi (Riprodotta da: Table of Radioactive Isotopes <http://ie.lbl.gov/toi/pdf/chart.pdf>). *In basso*: curva di stabilita. All'aumentare di Z, i nuclei stabili sono caratterizzati da un eccesso di neutroni

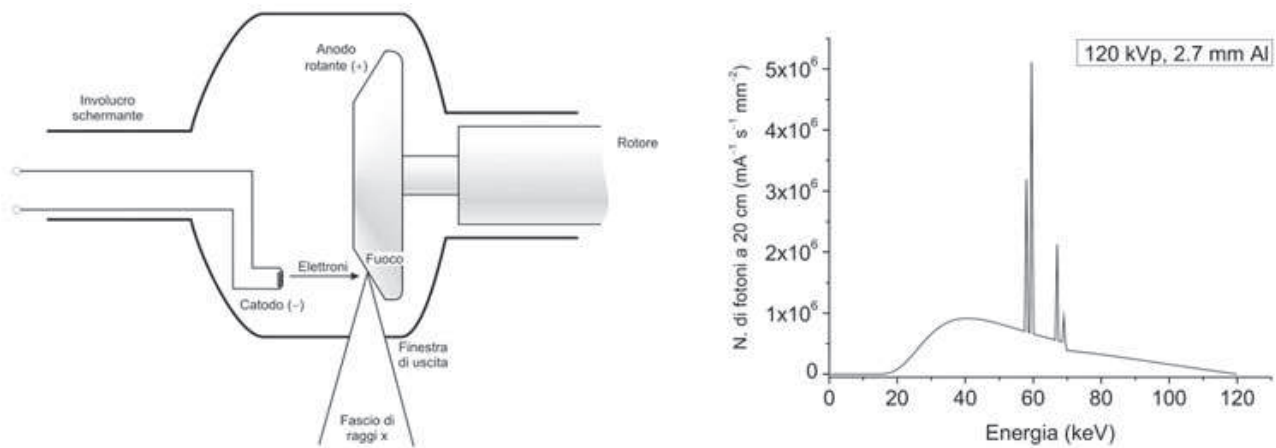


Fig. 2.5 A sinistra: schema costruttivo di un tubo radiogeno. A destra: spettro della radiazione emessa nel caso di anodo in tungsteno, con una tensione di 120 kV e una filtrazione di 2,7 mm di alluminio

Le sorgenti naturali di radiazioni sono di scarso interesse in campo medico. I radioisotopi naturali hanno vite medie troppo lunghe per poter essere utilizzati in modo sicuro in campo terapeutico o diagnostico e, inoltre, è difficile ottenerli con i livelli di purezza necessari per questo tipo di applicazione. E' preferibile produrre artificialmente i radioisotopi desiderati utilizzando acceleratori di particelle che permettono di *attivare* in modo controllato i nuclei contenuti in un opportuno bersaglio. Una sorgente di radiazioni artificiale molto comune in è il *tubo radiogeno*, utilizzato in radiodiagnostica per produrre i raggi X (Fig. 2.5). In un tubo radiogeno gli elettroni emessi per effetto termoionico da un catodo sono dapprima accelerati da una differenza di potenziale elettrico (tipicamente dell'ordine di 40-140 kV, a seconda del campo di applicazione) e, in seguito, bruscamente frenati nella collisione con un anodo di metallo pesante. Il catodo è costituito da uno o due filamenti di tungsteno che vengono riscaldati per effetto Joule a temperature di 1500-2600 °C. L'anodo può essere costituito da tungsteno o molibdeno (quest'ultimo è utilizzato per i tubi destinati alla mammografia) ed è realizzato in modo da ottimizzare la fuoriuscita dei raggi X dalla finestra di uscita e massimizzare la dispersione termica. I raggi X sono emessi in seguito al brusco frenamento degli elettroni sull'anodo; lo spettro della radiazione emessa è composto da una componente continua (radiazione di frenamento) e da un'altra discreta o "a righe" (emissione caratteristica del materiale anodico). Nel caso di sorgenti utilizzate in Tomografia Computerizzata (TC), i tubi radiogeni devono essere in grado di sopportare consistenti carichi di lavoro. In questi casi l'anodo viene fatto ruotare molto velocemente, in modo che il fascio elettronico non colpisca sempre la stessa zona di metallo: ciò evita il surriscaldamento di un'unica zona del disco e favorisce la dissipazione termica.

2.4

Interazioni delle radiazioni con la materia

Come già detto in precedenza, le radiazioni ionizzanti sono in grado di provocare la ionizzazione (ovvero l'espulsione di un e^-) degli atomi del mezzo attraversato. E' possibile distinguere i diversi tipi di radiazioni ionizzanti in:

– *radiazioni corpuscolari*, costituite da particelle subatomiche cariche (α , β , protoni e ioni) e neutre (neutroni) che si muovono con elevate energie cinetiche;

– *radiazioni elettromagnetiche* (fotoni X e γ), prive sia di massa che di carica elettrica, che si propagano alla velocità della luce.

Un altro tipo di suddivisione può essere applicato in relazione alle interazioni con la materia. In questo senso possiamo distinguere i vari tipi di radiazione in:

– *radiazioni direttamente ionizzanti*: particelle cariche (elettroni, protoni, particelle α , ioni) che interagiscono direttamente con gli atomi del mezzo che attraversano e la cui energia cinetica è sufficiente per produrre ionizzazione per collisione;

– *radiazioni indirettamente ionizzanti*: particelle prive di carica elettrica (neutroni e fotoni) che, interagendo con la materia, possono mettere in moto particelle direttamente ionizzanti o dar luogo a reazioni nucleari.

2.4.1

Interazioni dei raggi X e γ

I fotoni X e γ sono interessati da diversi meccanismi di interazione con gli atomi della materia attraversata, la cui *sezione d'urto* (cioè la probabilità di occorrenza) è funzione dell'energia dei fotoni e del tipo di materiale attraversato. I principali meccanismi di interazione per queste radiazioni sono l'effetto fotoelettrico, l'effetto Compton, e la produzione di coppie.

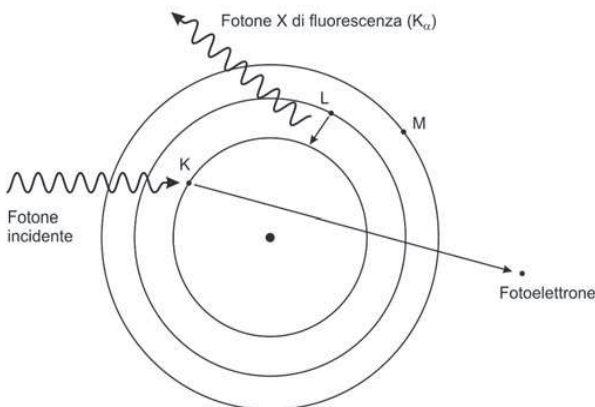


Fig 2.6 Effetto fotoelettrico

2.4.1.1

Effetto fotoelettrico

L'effetto fotoelettrico consiste nell'espulsione di un elettrone atomico da parte di un fotone (Fig. 2.6). Affinchè questo fenomeno abbia luogo, è necessario che l'energia del fotone sia maggiore di quella di legame dell'elettrone interessato dall'interazione (tipicamente un elettrone interno, K o L).

Successivamente alla collisione, il fotone scompare e la sua energia viene completamente ceduta all'elettrone espulso, la cui energia cinetica finale K_e è uguale a:

$$K_e = h\nu - E_1 \quad (2.20)$$

avendo indicato con $h\nu$ l'energia del fotone e con E_1 l'energia di legame dell'elettrone nell'atomo. L'orbitale atomico lasciato vuoto dal fotoelettrone in seguito alla sua espulsione viene successivamente occupato da un elettrone atomico appartenente a un orbitale a maggiore energia. Questo processo è accompagnato dall'emissione di un fotone X di fluorescenza. La probabilità che un fotone di energia E_γ subisca effetto fotoelettrico è proporzionale a Z^4/E_γ^3 . Tale effetto è quindi predominante per basse energie dei fotoni e per elevati Z del materiale attraversato. Al variare dell'energia dei fotoni incidenti, la probabilità che essi subiscano effetto fotoelettrico presenta delle discontinuità, o *edge* (Fig. 2.7). Queste discontinuità si hanno in corrispondenza delle energie di legame degli elettroni nei vari

orbitali. Ad esempio, il *K-edge* per un dato materiale si trova in corrispondenza dell'energia di legame degli elettroni K. Fotoni con energia inferiore al *K-edge* non possono subire effetto fotoelettrico sugli elettroni K, in quanto non hanno energia sufficiente per espellerli dall'atomo. La stessa argomentazione vale per gli *L-edges* e *M-edges*.

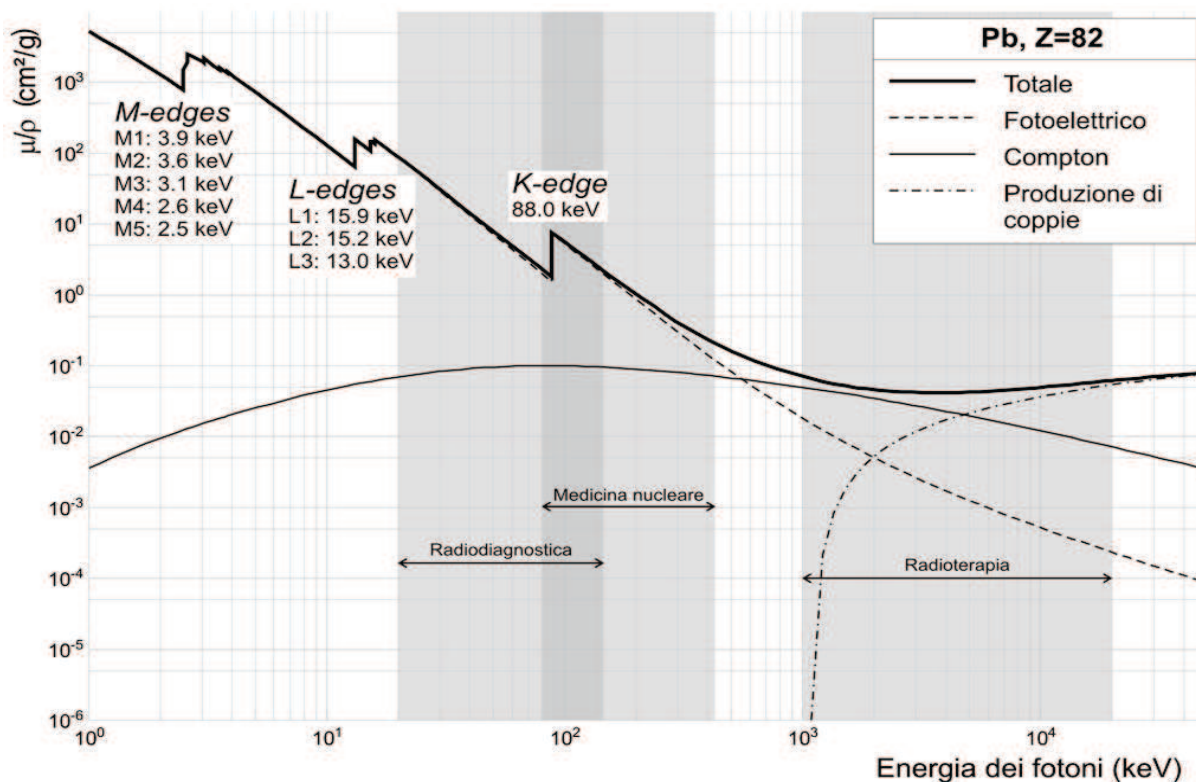
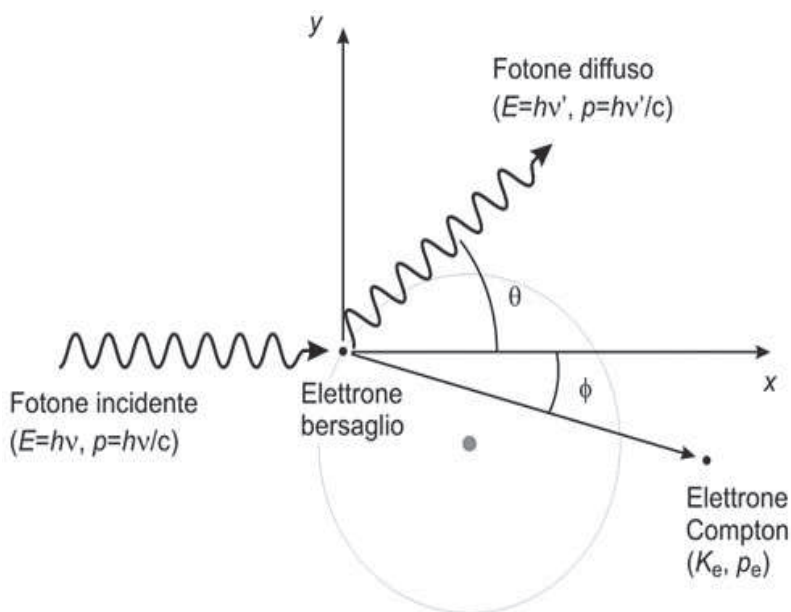


Fig. 2.7 Coefficiente di attenuazione massico del piombo, in funzione dell'energia. Le discontinuità (*edge*) nella curva relativa all'effetto fotoelettrico corrispondono alle energie di legame degli elettroni K, L e M. Sono anche indicati gli intervalli energetici tipici di interesse in radiodiagnostica, in medicina nucleare, e in radioterapia



2.4.1.2

Effetto Compton

L'effetto Compton consiste nella collisione tra fotone ed elettrone atomico. Questo tipo di interazione interessa maggiormente gli elettroni poco legati all'atomo, ovvero quelli degli orbitali più esterni, per i quali si assume che l'energia di legame sia trascurabile rispetto a quella del fotone incidente.

Fig. 2.8 Effetto Compton

Successivamente alla collisione, l'elettrone viene espulso dall'atomo e il fotone è diffuso a un angolo diverso da quello di incidenza.

L'energia finale del fotone è minore di quella iniziale, poichè parte di essa è stata trasferita all'elettrone durante l'urto. L'effetto Compton è predominante a energie intermedie, e la sua sezione d'urto è approssimativamente proporzionale a Z .

Si supponga che l'energia cinetica e la quantità di moto dell'elettrone siano inizialmente nulle e che la direzione di propagazione del fotone incidente, dotato di energia $h\nu$, sia parallela all'asse x (Fig. 2.8). Successivamente all'urto, il fotone e l'elettrone sono diffusi rispettivamente ad angoli θ e φ . Imponendo la conservazione dell'energia e della quantità di moto, si ottengono le seguenti equazioni:

$$h\nu + m_e c^2 = h\nu' + (m_e c^2 + K_e) \quad (\text{conservazione dell'energia}) \quad (2.21)$$

$$h\nu/c = (h\nu'/c) \cos \theta + p_e \cos \varphi \quad (\text{conservazione della quantità di moto lungo } x) \quad (2.22)$$

$$0 = (h\nu'/c) \sin \theta + p_e \sin \varphi \quad (\text{conservazione della quantità di moto lungo } y) \quad (2.23)$$

Nelle precedenti equazioni, $h\nu'$ rappresenta l'energia del fotone dopo l'urto, K_e e p_e rispettivamente l'energia cinetica e la quantità di moto dell'elettrone dopo l'urto, $m_e c^2$ l'energia a riposo dell'elettrone. La quantità di moto del fotone è uguale a $h\nu/c$ prima dell'urto e, di conseguenza, è uguale a $h\nu'/c$ dopo l'urto. Risolvendo simultaneamente le equazioni precedenti si ottiene la seguente relazione tra energia iniziale, energia finale e angolo di diffusione del fotone:

$$h\nu' = \frac{h\nu}{1 + \left(\frac{h\nu}{m_e c^2}\right)(1 - \cos(\theta))} \quad (2.24)$$

2.4.1.3

Produzione di coppie

Nella produzione di coppie un fotone (di energia sufficientemente alta, come verrà chiarito nel seguito) interagisce con il campo elettrico di un nucleo atomico "creando" una coppia elettrone-positrone (Fig. 2.9). Questo fenomeno è in accordo con la relazione di Einstein $E = mc^2$, secondo cui l'energia può essere trasformata in materia e viceversa. In seguito alla formazione della coppia, il fotone scompare in quanto la sua energia iniziale è stata completamente ceduta alle particelle create. Affinchè il processo possa aver luogo, è necessario che l'energia del fotone incidente sia maggiore o uguale all'*energia a riposo* delle due particelle create:

$$h\nu \geq m_{e^-} c^2 + m_{e^+} c^2 = m_e c^2 = 1022 \text{ keV} \quad (2.25)$$

La produzione di una coppia $e^+ e^-$ è quindi un *processo a soglia*: per energie dei fotoni incidenti inferiori a 1022 keV (detta energia di soglia per la produzione di coppie) questo processo non può avere luogo, in quanto l'energia disponibile è inferiore alla massa-energia della coppia elettrone-positrone. Nel caso limite in cui l'energia del fotone sia uguale a quella di soglia, le particelle prodotte avranno entrambe energia cinetica e quantità di moto nulle, mentre la quantità di moto del fotone incidente verrà trasferita al nucleo. In questo caso, tutta l'energia disponibile è stata utilizzata per materializzare l'elettrone e il positrone.

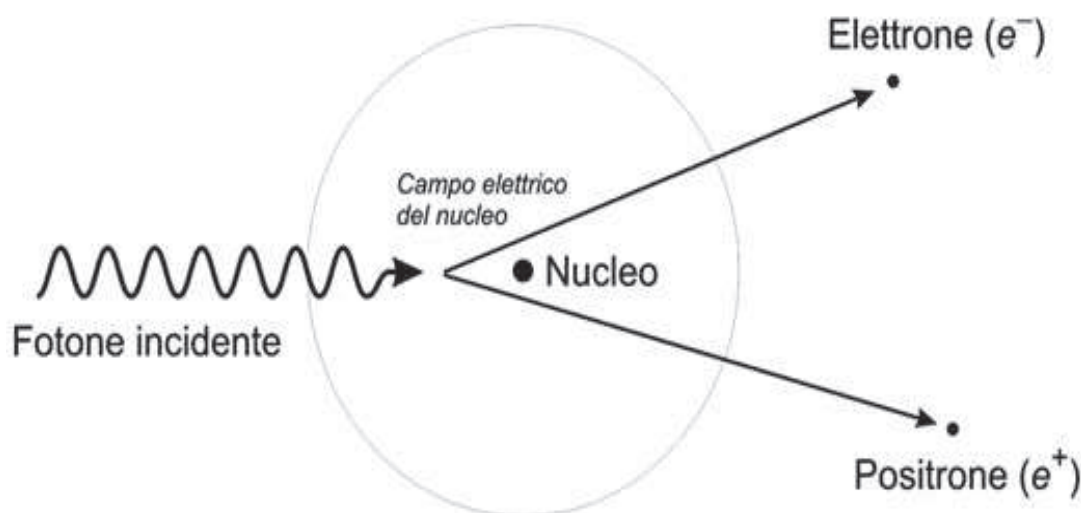


Fig. 2.9 Produzione di coppie

La probabilità di avere produzione di coppie diventa significativa a energie molto più alte della soglia (Fig. 2.7) e l'energia in eccesso viene convertita nelle energie cinetiche dell'elettrone e del positrone (e in quantità trascurabile al nucleo), ripartite in modo tale da rispettare la conservazione dell'energia e della quantità di moto totali. Per tale motivo, questo tipo di interazione non è di interesse in campo radiodiagnostico, dove le energie in gioco sono sempre inferiori all'energia di soglia. La produzione di coppie è invece l'effetto predominante, insieme all'effetto Compton, in radioterapia, dove i fotoni utilizzati hanno di solito energie comprese tra 1 MeV e 18 MeV.

2.4.1.4

Coefficiente di attenuazione lineare

Si vuole ora descrivere in modo quantitativo l'interazione di un fascio di raggi X o γ con la materia. Si consideri un fascio di N_0 fotoni che incide su un dato spessore L di materiale noto (Fig. 2.10). Si indichi con μ la probabilità, per unità di spessore, che un fotone interagisca con un atomo secondo almeno uno dei meccanismi descritti sopra: questa grandezza prende il nome di *coefficiente di attenuazione lineare*.

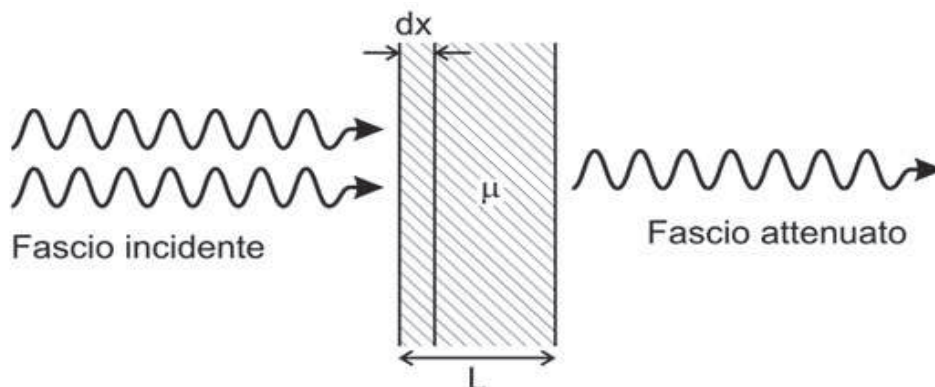


Fig. 2.10 Attenuazione di un fascio di fotoni in un materiale

Il coefficiente di attenuazione lineare ha le dimensioni dell'inverso di una lunghezza, e la sua unità di misura nel Sistema Internazionale è il m^{-1} ; esso è funzione delle sezioni d'urto

dei vari processi di interazione dei fotoni con la materia, quindi è funzione dell'energia dei fotoni incidenti del numero atomico e della densità del materiale attraversato.

Il rapporto μ/ρ tra coefficiente di attenuazione lineare e densità del materiale prende il nome di *coefficiente di attenuazione massico*, la cui unità di misura nel SI è il m^2/kg . In Figura 2.7 è riportato il grafico del coefficiente di attenuazione massico del piombo, in funzione dell'energia.

Si consideri ora uno spessore infinitesimo dx di materiale. La probabilità che un fotone interagisca con un atomo in questo spessore è uguale a μdx . Dopo aver attraversato tale spessore infinitesimo, il numero di fotoni che non hanno subito interazioni diminuisce, quindi, di una quantità infinitesima pari a

$$dN = -\mu N dx \quad (2.26)$$

Integrando entrambi i membri dell'equazione precedente su tutto lo spessore L , si ottiene il numero N di fotoni che hanno attraversato l'intero spessore senza subire alcuna interazione:

$$N = N_0 e^{-\mu L} \quad (2.27)$$

L'equazione precedente viene chiamata *legge di attenuazione esponenziale*. Utilizzando l'Equazione (2.27), è possibile calcolare lo spessore di materiale necessario ad attenuare il fascio incidente di una quantità desiderata. Essa risulta quindi di fondamentale importanza nella progettazione delle schermature utilizzate in tutti gli ambienti interessati dall'uso di sorgenti di raggi X o γ . A titolo di esempio, si supponga di voler progettare una barriera che riduca l'intensità di un fascio di fotoni monoenergetici di una quantità pari a $T = N/N_0 = 10^{-5}$. Lo spessore L necessario a ottenere una tale attenuazione può essere calcolato risolvendo la seguente equazione:

$$T = N/N_0 = e^{-\mu L} = 10^{-5}$$

da cui si ottiene, svolgendo

$$\ln(e^{-\mu L}) = \ln(10^{-5})$$

$$-\mu L = -5 \ln 10$$

$$L = (5 \ln 10 / \mu) \approx 11,5 / \mu$$

E' importante ricordare che il calcolo appena svolto è valido solo nel caso di fotoni monoenergetici; nel caso di fasci con distribuzioni energetiche più complesse, come quelli prodotti da tubi a raggi X, questo tipo di calcolo è valido solo in forma approssimata, in quanto esso non tiene conto della dipendenza del coefficiente di attenuazione dall'energia.

Una quantità molto usata in radioprotezione è lo *spessore emivalente* (SEV), definito come lo spessore necessario per dimezzare il numero di fotoni del fascio incidente.

In modo analogo, viene definito come *spessore decivalente* (SDV) lo spessore di materiale necessario a ridurre l'intensità del fascio primario di un fattore 10.

2.4.2

Interazioni delle particelle cariche

La quantità di ionizzazione prodotta nella materia da un fascio di fotoni X o γ è quasi interamente dovuta alle interazioni degli elettroni secondari. Per questo motivo, la comprensione dei meccanismi di interazione delle particelle cariche con la materia è importante non solo nel caso in cui il fascio primario sia costituito da particelle α , β o ioni.

A differenza di quelle neutre, tutte le particelle cariche risentono del campo elettrico generato dagli elettroni e dai nuclei degli atomi presenti nella materia attraversata. E' quindi impossibile che esse attraversino uno spessore di materiale, per quanto sottile, senza subire interazioni di tipo elettrostatico (o *coulombiane*). A ogni urto, le particelle cariche del fascio di radiazione producono eccitazione e ionizzazione nella materia attraversata, riducendo progressivamente la loro energia fino ad arrestarsi. L'energia media persa dalle particelle del fascio per unità di lunghezza viene chiamata *potere frenante* del mezzo, e si indica con la lettera S :

$$S = \frac{-dE}{dx} \quad (2.28)$$

Il potere frenante dipende in modo complesso dal tipo di particella, dalla sua velocità, e dal tipo di materiale attraversato. In particolare, nel caso di particelle cariche pesanti (protoni, α , ioni) si ha:

$$N \propto \frac{NZz^2}{v^2} \quad (2.29)$$

dove Z è il numero atomico del mezzo, N è il numero di atomi per unità di volume, mentre z e v sono rispettivamente il numero atomico e la velocità della particella. Nel caso di particelle ionizzanti leggere (elettroni e positroni) si ha:

$$N \propto \frac{NZ}{v^2} \quad (2.30)$$

E' stato detto che le particelle cariche perdono progressivamente la loro energia negli urti nella materia, fino a fermarsi. Di conseguenza, esse possono attraversare solo uno spessore finito di materiale, in funzione dell'energia, del tipo di particella, e del tipo di materiale. Si definisce *range*, indicato con la lettera R , lo spessore medio di materiale che una particella carica deve attraversare affinché essa perda tutta la sua energia cinetica (Fig. 2.11). Il concetto di *range* non è applicabile alle particelle neutre, poiché l'intensità di un fascio di fotoni non può mai essere ridotta a zero, se non dopo avere attraversato uno spessore infinito, come si deduce dall'Equazione (2.27).

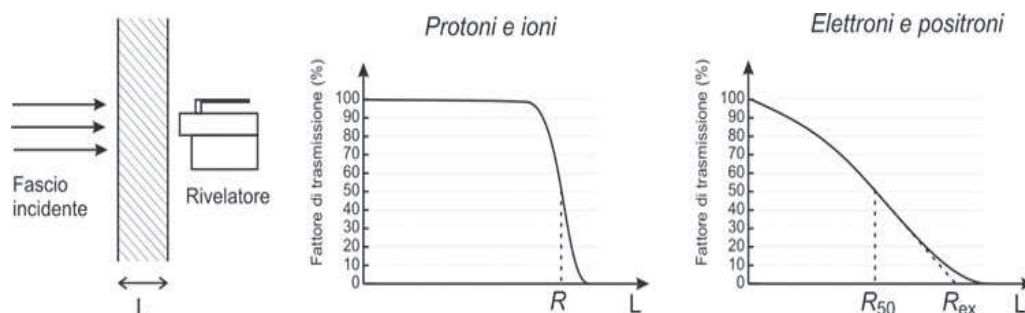


Fig. 2.11 Fattore di trasmissione per particelle cariche in funzione dello spessore attraversato e definizione di *range*. Il riquadro di sinistra rappresenta schematicamente il processo di misurazione del fattore di trasmissione. Nel caso di particelle leggere (a *destra*), il *range* R_{50} è definito come lo spessore per cui il fattore di trasmissione è uguale al 50%, mentre il *range* estrapolato R_{EX} è definito come lo spessore ottenuto proiettando sull'asse delle ascisse la retta tangente alla curva di trasmissione nel punto $L=R_{50}$

La collisione coulombiana anelastica non è l'unico meccanismo con cui le particelle cariche possono perdere energia. La decelerazione subita durante gli urti provoca l'emissione di radiazione elettromagnetica (raggi X) detta *radiazione di frenamento* da parte delle particelle cariche coinvolte. La componente di energia persa dalle particelle sotto forma di radiazione di frenamento viene chiamata *perdita di energia per irraggiamento*. Le perdite per irraggiamento sono relativamente minori di quelle per collisione e risultano trascurabili nel caso di particelle cariche pesanti. Il rapporto tra perdite per irraggiamento e per collisione aumenta nel caso di particelle leggere (elettroni) e per elevati Z del materiale attraversato. Per questo motivo è conveniente utilizzare materiali ad alto numero atomico (tungsteno o molibdeno) per gli anodi dei tubi radiogeni, in cui la radiazione di frenamento costituisce la principale componente di emissione. Di contro, nel caso in cui si voglia schermare un fascio di elettroni minimizzando l'emissione di radiazione di frenamento, occorre utilizzare materiali con basso numero atomico (es. polietilene o altre plastiche).

CAPITOLO 3. CARATTERISTICHE GENERALI DEI RADIOFARMACI

3.1

Introduzione generale sui radiofarmaci

Per radiofarmaco si intende qualsiasi medicinale che, quando è pronto per l'uso a scopo medico (diagnosi e/o terapia), include uno o più radionuclidi (nuclei radioattivi) incorporati. Questa definizione generale supera quindi la vecchia distinzione fra “tracciante” (termine originariamente riservato a molecole marcate di interesse biologico impiegate in genere per studi metabolici *in vitro* o *in vivo*) e “indicatore” (riservato, invece, a molecole marcate per uso diagnostico).

Proprio mediante l'impiego di radiofarmaci specifici, l'imaging medico-nucleare permette di valutare aspetti funzionali e/o processi biochimico-metabolici che si verificano a livello di organo, tessuto, e perfino cellulare; un radiofarmaco è, in genere, costituito dalla combinazione di un radionuclide (responsabile del segnale rilevabile dall'esterno del corpo) con un composto che determina le proprietà biologiche della molecola.

Oltre che in base alla loro struttura chimica, al meccanismo di localizzazione e all'eventuale azione terapeutica, i radiofarmaci sono talvolta classificati in base al tipo di visualizzazione “positiva” o “negativa” che possono produrre nella specifica applicazione diagnostica. In particolare, un radiofarmaco indicatore positivo si accumula elettivamente dove ha luogo il processo patologico, evidenziando direttamente la sede dell'alterazione metabolica specifica; al contrario, un radiofarmaco indicatore negativo si accumula nel parenchima normale e funzionante di un organo e, quindi, il processo patologico risulta evidenziato come un difetto di captazione. Non si tratta tuttavia di una distinzione rigidamente fissa dato che, a seconda delle diverse applicazioni, alcuni radiofarmaci possono comportarsi sia da indicatori positivi che negativi. Ad esempio, in ambito tiroideo il radioiodio o il ^{99m}Tc -Pertechnetato sono indicatori negativi nel caso di patologia nodulare non funzionante (noduli cosiddetti “freddi”), ma diventano invece positivi nel caso di iperfunzione tiroidea (di tipo nodulare oppure diffuso); inoltre, alcuni radiofarmaci utilizzati per la scintigrafia miocardica di perfusione (tipicamente il ^{99m}Tc -Sestamibi, ma anche il ^{201}Tl -Cloruro) sono indicatori negativi quando un loro difetto di captazione riflette un deficit di perfusione miocardica, ma diventano positivi quando sono impiegati per localizzare lesioni focali ipermetaboliche (come gli adenomi paratiroidei oppure altre lesioni tumorali). Infine, anche il radiofarmaco PET [^{18}F]Fluoro2-deossiglucosio ([^{18}F]FDG) può essere utilizzato come indicatore negativo (ad esempio, per visualizzare aree di sostanza grigia con ridotto metabolismo nello studio del Sistema Nervoso Centrale) oppure positivo (per visualizzare lesioni neoplastiche con aumentato consumo di glucosio).

I radiofarmaci sono impiegati in quantità inferiori di molti ordini di grandezza rispetto a quelli utilizzati per i mezzi di contrasto in radiodiagnostica e non devono pertanto essere confusi con questi ultimi. In particolare, nel corso di un singolo esame TC con mezzo di contrasto la quantità di iodio somministrata per via e.v. corrisponde a circa 60-100 grammi, cioè anche più di mezza mole; questa grossa quantità di mezzo di contrasto radio-opaco (che è necessaria per attenuare il fascio di raggi X che attraversa un certo distretto corporeo) può

indurre variazioni nei sistemi biologici dell'organismo tali da configurare un vero e proprio effetto farmacologico legato alla massa, come vari azione dell' osmolarità plasmatica, vasodilatazione e possibile nefrotossicità (in certe condizioni), fino a vere e proprie reazioni di intolleranza e/o ipersensibilità anche gravi. Al contrario, le quantità ponderali di radiofarmaco somministrate arrivano raramente ai pochi milligrammi; più spesso si tratta di frazioni di milligrammo, quantità in genere non sufficienti a causare alcuna perturbazione del sistema biologico in studio. Tuttavia, reazioni di idiosincrasia (eccessiva sensibilità alla sostanza, da non confondere con allergia) possono (seppure come evento estremamente raro) verificarsi anche in seguito alla somministrazione di tali minute quantità di sostanza; inoltre, pur se molto raramente e soltanto per alcuni radiofarmaci somministrati a scopo terapeutico, le quantità di sostanza possono raggiungere livelli prossimi a quelli potenzialmente in grado di indurre una variazione di funzione nel sistema biologico interessato. E' questo il caso della [¹³¹I]MIBG (¹³¹I-MetaIodoBenzilGuanidina, impiegata per la terapia del feocromocitoma e del neuroblastoma), per la quale una dose terapeutica di 5,55 GBq corrisponde a una massa di 750 µg di principio biologicamente attivo ed è quindi necessario, durante e per un certo periodo dopo la somministrazione, monitorare i parametri vitali principali (pressione arteriosa e frequenza cardiaca). Inoltre, la somministrazione di radiofarmaci costituiti da macromolecole eterologhe (come gli anticorpi monoclonali marcati, che in massima parte sono di origine murina) può stimolare nel paziente una risposta immunitaria con produzione di anticorpi umani contro le proteine di topo (i cosiddetti *Human Anti-Mouse Antibodies* o HAMA), la cui presenza aumenta il rischio di reazioni collaterali avverse in caso di successiva nuova somministrazione.

La maggior parte dei radionuclidi impiegati in medicina nucleare sono gamma-emittenti e il loro uso permette di produrre immagini scintigrafiche planari o tomografiche per emissione di fotone.

I principali radionuclidi per applicazioni diagnostiche sono gli isotopi dello iodio, del tecnezio, dell'indio, del gallio e del tallio. Le caratteristiche fisiche più rilevanti dei radioisotopi dello iodio (che comprendono comunque anche un isotopo che decade con emissione di positroni, lo Iodio-124), come pure degli altri radionuclidi più frequentemente impiegati per la diagnostica medico-nucleare convenzionale, sono schematicamente riassunte nella Tabella 3.1.

Oltre che in base alle caratteristiche fisiche del radionuclide costitutivo (numero di massa, tempo di dimezzamento, tipo di emissione della radioattività), un radiofarmaco può essere definito e classificato secondo altri fattori, come la sua forma chimica (ad esempio, ioduro di sodio, NaI), la radioattività alla data e ora specificata (con multipli del Becquerel, Bq, come unità base, ma spesso anche con i corrispondenti sottomultipli del vecchio sistema basato sul Curie, Ci), l'attività specifica (cioè il rapporto fra radioattività e quantità del radiofarmaco effettivamente presente nella preparazione, espressa raramente in milligrammi o suoi sotto-multipli, più correttamente in moli: MBq/nmole oppure Mbq/µg), la concentrazione radioattiva (ovvero il rapporto fra radioattività e volume della soluzione del preparato, ad esempio: MBq/mL) e, infine, il volume totale della soluzione.

Un radiofarmaco può essere costituito da un radionuclide semplicemente in forma ionica, come lo Iodio-123 o lo Iodio-131 somministrati sotto forma di ioduro di sodio, o anche come il Tecnezio-99m pertecnato (^{99m}TcO₄⁻) così come è eluito in soluzione fisiologica da un generatore di Molibdeno-99. Altri esempi sono rappresentati dal Gallio-67 citrato, oppure dal Fluoro-18 fluoruro, dallo Stronzio-89 cloruro o anche dal Tallio-201 cloruro.

Radionuclide	Natura chimica	T _{1/2}	Energia γ (KeV)	Note
¹²³ I*	Alogeno	12,8	159	Emissione di β^- anche a bassa energia (Elettroni di Auger)
¹³¹ I	Alogeno	196,8	284, 364, 637	Emissione anche di β^- con energia 606 KeV
¹²⁵ I*	Alogeno	1440	35	Emissione di β^- anche a bassa energia (Elettroni di Auger)
^{99m} Tc	Metallo di transizione	6	140	Elevata reattività chimica
¹¹¹ In*	Metalloide	67,9	171,25	Emissione di β^- anche a bassa energia (Elettroni di Auger)
⁶⁷ Ga*	Metalloide	78,3	93, 184, 300	
²⁰¹ Tl*	Metalloide	73	72, 135, 166, 167	

*Decadimento anche per caduta elettronica, con emissione di un raggio X caratteristico

Tabella 3.1 Principali caratteristiche fisiche dei radionuclidi più frequentemente utilizzati per la diagnostica medico-nucleare convenzionale

L'impiego diagnostico e/o terapeutico di questi radionuclidi in forma ionica è possibile perchè alcuni di essi sono semplicemente i radioisotopi (chimicamente del tutto identici) di un elemento nativo che è un normale costituente di un certo sistema biologico (come nel caso del radioiodio o del fluoruro) oppure perchè sono elementi chimicamente analoghi di altri nativi, normali costituenti del sistema biologico (come lo Stronzio-89, analogo del calcio, oppure come il Tallio-201 o il Rubidio-82, entrambi analoghi del potassio ma emittenti γ e β^+ rispettivamente, e quindi impiegati per applicazioni rispettivamente SPECT e PET).

Tuttavia, nella maggior parte dei radiofarmaci attualmente in uso il radionuclide ha semplicemente la funzione di consentire (tramite la sua emissione γ o β^+) la localizzazione scintigrafica della distribuzione del radiofarmaco stesso all'interno del corpo oppure l'esplicarsi di una certa azione terapeutica (tramite la sua emissione β^- o, più raramente, particelle α), mentre le caratteristiche di distribuzione e localizzazione in determinati distretti dipendono dall'essere incorporato in una struttura molecolare più complessa dotata di una sua propria farmacocinetica e farmacodinamica (destino biologico).

La reazione chimica mediante la quale un radionuclide è inserito nella struttura di un radiofarmaco più complesso è la cosiddetta "reazione di marcatura". Tale marcatura può avvenire per sostituzione diretta di un atomo nativo della molecola originale con un isotopo radioattivo; per esempio, sostituendo un atomo di iodio nativo (Iodio-127) della L-Tiroxina (ormone tiroideo che contiene normalmente 4 atomi di iodio) con un atomo di Iodio-131, si ottiene un tracciante radioattivo identico alla L-Tiroxina originale, la cui distribuzione e destino metabolico all'interno del corpo sono pertanto identici a quelli della stessa L-Tiroxina prodotta dalla tiroide. L'esempio più attuale di radiofarmaci analoghi a quelli ottenuti per sostituzione riguarda la preparazione per applicazioni PET, in cui atomi non radioattivi presenti in posizioni specifiche nella struttura di alcune sostanze di interesse biologico (come aminoacidi, altri metaboliti, oppure anche farmaci) sono sostituiti,

mediante particolari sintesi radiochimiche a partire da opportuni precursori, da atomi emittenti β^+ (rispettivamente, l'Ossigeno-15 al posto dell'Ossigeno-16 nativo, il Carbonio-11 al posto del Carbonio-12 nativo, l'Azoto-13 al posto dell'Azoto-14 nativo e così via). Poiché il radiofarmaco che si produce in questa condizione è chimicamente identico alla sostanza di partenza (si tratta quindi di un vero "tracciante"), una volta somministrato al paziente, subisce esattamente tutte le tappe metaboliche tipiche della sostanza nativa. Questi radiofarmaci sono estremamente interessanti per applicazioni metaboliche dato che, con opportune acquisizioni e valutazioni farmacocinetiche, permettono di determinare il consumo regionale della sostanza specifica (ad esempio, studio e quantificazione della cinetica del glucosio utilizzando il glucosio marcato con Carbonio-11). Tuttavia, tali indagini sono in genere molto complesse, perché è necessario correggere la concentrazione radioattiva registrata in corrispondenza di un certo tessuto per i metaboliti intermedi e terminali ancora marcati che si formano durante la degradazione metabolica del radiofarmaco (metaboliti a loro volta caratterizzati da determinate cinetiche di distribuzione e di accumulo).

Dal punto di vista della simbologia radiochimica, la presenza in una certa molecola di un radionuclide come elemento costitutivo (in sostituzione di un elemento nativo) è indicata racchiudendo il radionuclide stesso fra parentesi quadra, per esempio: [^{11}C]Colina, [^{11}C]Glucosio, [^{13}N]Ammoniaca, [^{11}C]Timidina, [^{18}F]Fluoro-2-deossiglucosio ([^{18}F]FDG), [^{18}F]Fluorouracile, [^{125}I]Iodo-2-deossiuridina ecc.

Quando non si può effettuare una marcatura che conduca alla formazione di una molecola del tutto equivalente a quella biologicamente attiva desiderata, un radiofarmaco può essere marcato sostituendo un gruppo funzionale (ad esempio, $-\text{OH}$ oppure $-\text{CH}_3$, ma anche semplicemente $-\text{H}$) con un radionuclide (ad esempio, in forma chimica di ioduro o fluoruro) o un gruppo chimico che contenga il radionuclide (ad esempio, $-\text{CH}_3$) che presentino dimensioni e carica elettrica simili a quelle dei gruppi originali, ma soprattutto posizionati in una parte della molecola tale da non influenzarne il destino biologico in maniera significativa (cioè in una zona non biologicamente attiva) (Fig. 3.1). Questo tipo di marcatura è tanto più facile quanto maggiori sono le dimensioni molecolari, evento comune in macromolecole proteiche. E' spesso sfruttata a questo scopo la presenza fra gli aminoacidi costitutivi della molecola originale di una tirosina (in posizione spazialmente "esposta") (Fig. 3.2), che risulta facilmente marcabile mediante radioiodazione; in questo caso, pur essendo la struttura finale del peptide leggermente diversa da quella della molecola originale (avendo una iodotirosina al posto di una tirosina), le caratteristiche biochimiche della molecola stessa (ora divenuta un radiofarmaco) non sono molto diverse da quelle della proteina originale. Un esempio di questa metodica è rappresentato dalla marcatura con radioiodio della sieralbumina umana, molto utilizzata in passato sia per studi metabolici sia come indicatore intravascolare.

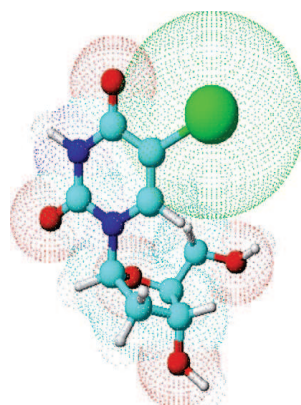
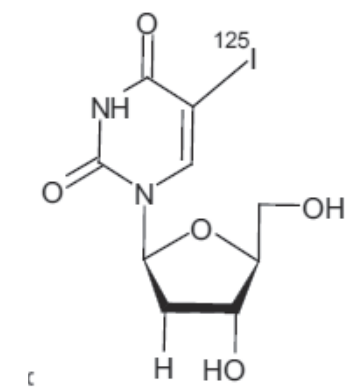
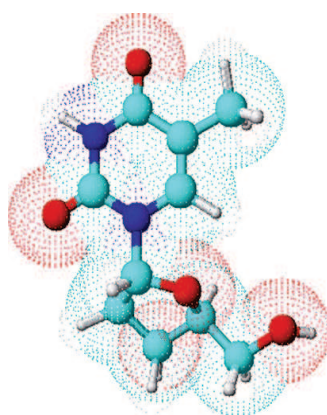
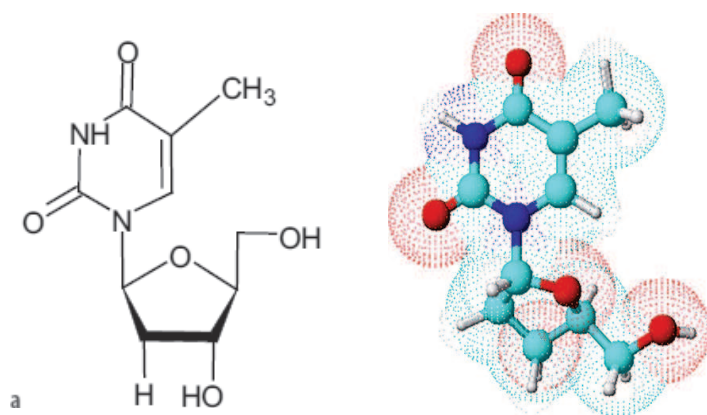


Fig. 3.1 a-c Formula di struttura (a) e corrispondente rappresentazione tridimensionale della timidina, base costitutiva del DNA. Sostituendo il gruppo -CH₃ con un atomo di Iodio-125, si ottiene il tracciante radioattivo 5[125I]-2'-deossiuridina, rappresentato in c, rispettivamente come formula di struttura e in rappresentazione tridimensionale. Anche se non identico, questo tracciante ha una struttura e un comportamento biologico simili a quelli della timidina come substrato della timidin-chinasi, mentre il tracciante iodato non prosegue ulteriormente nel successivo destino metabolico; la sua incorporazione *in vitro* o *in vivo* può essere quindi utilizzata (seppure con alcune limitazioni) per stimare l'entità della proliferazione cellulare.

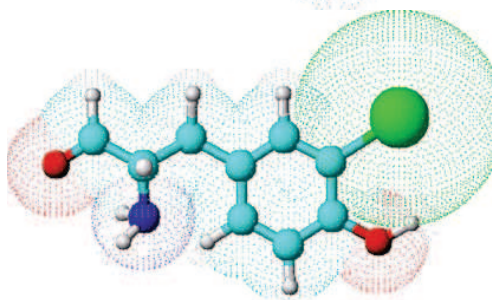
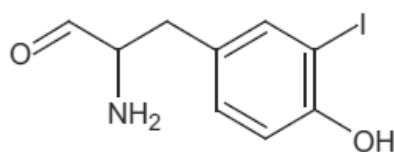
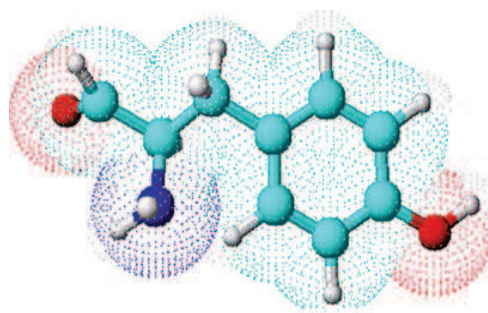
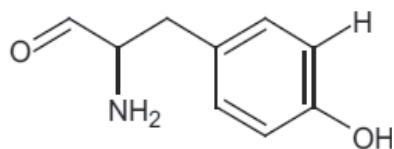


Fig. 3.2 a-c Formula di struttura (a) e corrispondente rappresentazione tridimensionale della tirosina, aminoacido di cui sono particolarmente ricche molte proteine (ad esempio, la sieralbumina). Sostituendo un atomo di idrogeno adiacente al gruppo -OH- con un atomo di radioiodio, si altera solo di poco la struttura dell'aminoacido stesso (corrispondenti rappresentazioni c); se poi l'aminoacido marcato è parte di una macromolecola molto più complessa (ad esempio, la sieralbumina e composta da circa 580 aminoacidi), è poco probabile che ne risulti alterato il comportamento biologico; tale macromolecola può quindi essere utilizzata quale tracciante radioattivo per studi metabolici *in vitro* e *in vivo*

Quando non sono disponibili nella molecola gruppi reattivi per l'introduzione del radioiodio, la marcatura può avvenire mediante legame con un radionuclide metallico (chelazione), cioè tramite preventiva funzionalizzazione della molecola mediante inserimento di un opportuno gruppo chelante, il quale a sua volta è in grado di legare il radionuclide di interesse (ad esempio, il Tecnezio-99m, l'Indio-111 ecc.). Dal punto di vista della simbologia radiochimica, i radiofarmaci marcati con queste reazioni (cosiddette di addizione) sono indicati con il simbolo del radionuclide (non racchiuso fra parentesi quadra) unito con un trattino al nome cosiddetto "triviale" della rimanente porzione del radiofarmaco: ^{131}I -Albumina, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Fitato, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Macroaggregati di Albumina, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Pirofosfato, ^{111}In -Pentetreotide, ^{68}Ga -DOTA-TOC e così via.

Molti dei composti radioattivi sviluppati per le iniziali applicazioni della medicina nucleare (come radiofarmaci oppure come traccianti per studi metabolici) erano basati sulla marcatura con radioiodio (in particolare: ^{131}I per le applicazioni *in vivo*, ^{125}I per le applicazioni *in vitro*). L'introduzione di un atomo di iodio in una molecola complessa può avvenire mediante diversi meccanismi, che possono essere basati sul radioiodio come ione I^- oppure come specie chimica I^+ , a seconda della tecnica di marcatura.

3.2

Radionuclidi emettitori di positroni

Sono utilizzati per uso diagnostico composti che decadono mediante emissione di positroni (β^+) dal nucleo. La peculiarità cui è legato l'impiego in medicina nucleare di questi nuclei radioattivi è costituita dalla radiazione che origina dall'evento di annichilazione fra particella β^+ e particella β^- , che avviene dopo un certo percorso nella materia (denominato positron range), rispetto al punto esatto di emissione del β^+ stesso. Questa radiazione comporta l'emissione contemporanea di due raggi γ ad alta energia (511 keV) che si dipartono dal punto di annichilazione con un angolo di circa 180° , caratteristica che costituisce la base del principio fisico della rivelazione adottata in tomografia mediante emissione di positroni (PET).

In generale, sono emettitori di positroni i nuclidi caratterizzati da un basso numero di neutroni (quindi con un eccesso relativo di protoni) nella composizione nucleare degli elementi leggeri, ad esempio isotopi del carbonio (^{11}C , con $t_{1/2} = 20,38$ minuti), dell'ossigeno (^{15}O , $t_{1/2} = 2,03$ minuti), dell'azoto (^{13}N , $t_{1/2} = 9,96$ minuti) e del fluoro (^{18}F , $t_{1/2} = 109,72$ minuti), tutti con un neutrone in meno rispetto all'isotopo stabile più comune. Dal punto di vista biochimico, i radiofarmaci marcati con questi radionuclidi emettenti di β^+ possono presentare caratteristiche ottimali, poichè l'incorporazione di atomi di Carbonio-11, Azoto-13 e Ossigeno-15, in sostituzione degli analoghi isotopi stabili, rende tali radiofarmaci chimicamente indistinguibili e quindi biologicamente identici rispetto alla loro forma nativa ("traccianti" biologici veri).

Per quanto i radionuclidi più comunemente utilizzati nella diagnostica medico nucleare siano rappresentati dal Fluoro-18 e dal Carbonio-11, ne esistono tuttavia diversi altri che possono essere oggetto di sviluppo (alcuni già in atto) nell'ambito della diagnostica PET. La Tabella 3.2 riassume le caratteristiche fisiche dei principali radioisotopi emettitori di positroni utilizzati per la diagnostica PET, mentre la Figura 3.3 riporta graficamente i parametri relativi al percorso che la particella β^+ compie nella materia prima di incontro al processo di annichilazione con la particella β^- .

Isotopo	Emivita (min)	Attività specifica massima (Ci/ μ mol)	Emissione β^+ (%)	Energia max β^+ (MeV)	Produzione	Max percorso in acqua (mm)
^{18}F	109,8	1710	96,7	0,63	$^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$	2,4
^{11}C	20,4	9220	99,7	0,96	$^{14}\text{N}(p,\alpha)^{11}\text{C}$	4,1
^{15}O	2,03	91730	100	1,7	$^{14}\text{N}(d,n)^{15}\text{O}$	8
^{13}N	9,98	18900	100	1,19	$^{16}\text{O}_2(p,\alpha)^{13}\text{N}$	5,4
^{68}Ga	68,3	2766	87,7	1,9	$^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$	9
^{82}Rb	1,25	150400	95,5	3,36	$^{86}\text{Sr}/^{82}\text{Ru}$	14,1
^{86}Y	884	213	34	3,2	$^{82}\text{Sr}(p,n)^{86}\text{Y}$	5,2
^{124}I	4,18 giorni	31	23,3	2,13	$^{124}\text{Te}(p,n)^{124}\text{I}$	10,2

Tabella 3.2 Radioisotopi per impiego PET

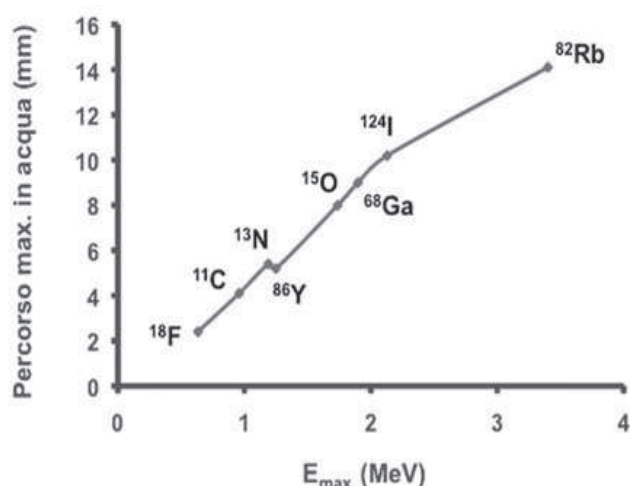
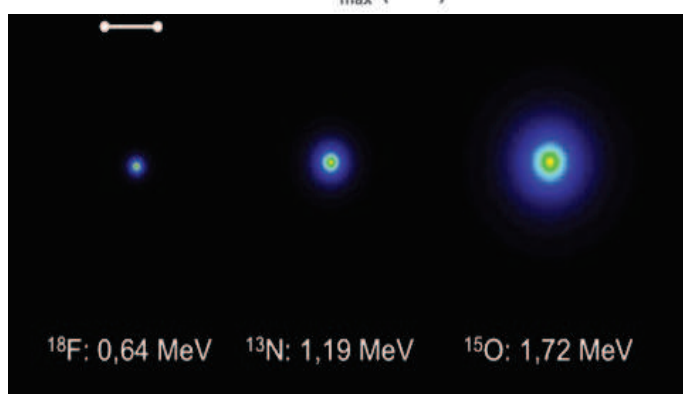


Fig. 3.3 Correlazione fra energia (espressa in MeV) e percorso massimo in acqua dei positroni (*positron range*) emessi da vari radionuclidi di interesse per applicazioni diagnostiche con metodica PET. La figura in basso rappresenta esemplificativa del *positron range* (valore medio in acqua, espresso mediante scala a colori “arcobaleno” non lineare) per alcuni radionuclidi emettitori di positroni; anche se i valori dimensionali non sono esatti dal punto di vista quantitativo, lo schema è utile per confrontare i diversi valori di positron range, al cui progressivo incremento corrisponde un progressivo peggioramento della risoluzione spaziale. I dati riportati sono stati gentilmente forniti dal Dr. Simon R. Cherry, Department of Biomedical Engineering, Center for Molecular and Genomic Imaging, University of California-Davis



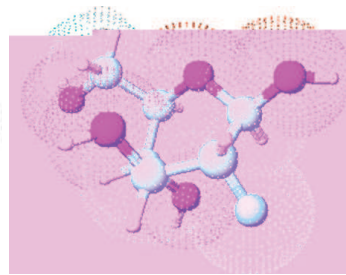
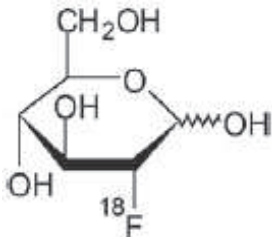
3.2.1

Il Fluorodeossiglucosio: radiofarmaco per PET

Il radiofarmaco più utilizzato nella diagnostica PET è il [^{18}F]Fluoro-2-deossiglucosio ([^{18}F]FDG), sintetizzato per la prima volta nel 1970 da Wolf e colleghi al Brookhaven

National Laboratory e inizialmente impiegato per lo studio del metabolismo glucidico cerebrale.

Il [^{18}F]FDG è un analogo del glucosio nel quale un atomo di fluoro sostituisce il gruppo OH (Fig. 3.4). Dopo internalizzazione nelle cellule tramite i trasportatori del glucosio (sistema GLUT), questo analogo è fosforilato da un'esochinasi (come se si trattasse di glucosio vero e proprio) a formare [^{18}F]FDG-6- PO_4 (Fig. 3.5).



Tuttavia, questo composto non entra in nessuna delle successive tappe del metabolismo glucidico (sintesi di glicogeno, shunt degli esoso-monofosfati, oppure glicolisi anaerobia) a causa dell'assenza del gruppo OH.

Fig. 3.4 Formula distruttura e corrispondente rappresentazione tridimensionale del radiofarmaco [^{18}F]FDG

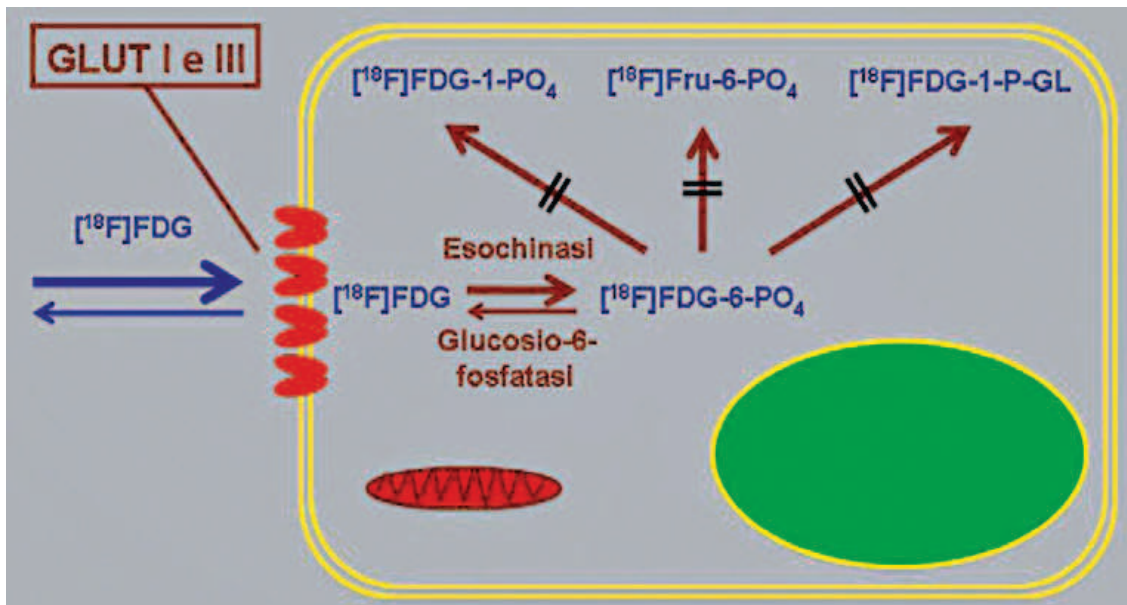


Fig. 3.5 Rappresentazione schematica del meccanismo di accumulo e di ritenzione intracellulare del radiofarmaco [^{18}F]FDG. Dopo ingresso nella cellula, mediato dal sistema di trasporto del glucosio (GLUT, in particolare GLUT I e GLUT III), l'analogo marcato del glucosio funge da substrato dell'enzima esochinasi (che non lo riconosce come diverso dal glucosio stesso) ed è quindi trasformato in [^{18}F]FDG-6-fosfato, prima tappa intracellulare del metabolismo del glucosio nativo. Tuttavia, mentre il vero glucosio-6-fosfato può intraprendere una qualunque delle tre vie metaboliche possibili (cioè sintesi del glicogeno previa trasformazione in glucosio-1-fosfato, glicolisi previa trasformazione in fruttosio-6-fosfato, oppure shunt degli esoso-monofosfati previa trasformazione in glucosio-6-fosfo-glucono-lattone), il [^{18}F]FDG-6-fosfato non può entrare in nessuna di queste vie metaboliche, perchè ognuno degli enzimi limitanti coinvolti lo riconosce come diverso dal vero glucosio-6-fosfato. La radioattività entrata nella cellula sotto forma di [^{18}F]FDG non può quindi più uscirne (intrappolamento biochimico), dato che l'unica possibile via di uscita dalla cellula (riconversione da [^{18}F]FDG-6-fosfato a [^{18}F]FDG, per azione della glucosio-6-fosfatasi) procede in misura molto inferiore rispetto all'esochinasi (eccettoche nel parenchima epatico)

D'altra parte, la riconversione a [^{18}F]FDG a opera della glucosio-6-fosfatasi avviene lentamente, mentre il [^{18}F]FDG-6 PO_4 non è in grado di attraversare la membrana cellulare data la sua elevata elettronegatività; pertanto, il tracciante si accumula nello spazio

intracellulare sotto forma di [^{18}F]FDG-6PO₄ e, all'interno di un'opportuna finestra temporale, in modo proporzionale al fabbisogno cellulare di questo substrato metabolico. L'accumulo maggiore del radiofarmaco avviene in tessuti a intensa attività glicolitica, come la sostanza grigia del cervello (il 9% dell'attività somministrata si accumula in quest'organo entro 80-100 minuti), il miocardio in determinate condizioni metaboliche (il 3% dell'attività iniettata è captata entro 40 minuti, ma è opportuno ricordare che il substrato metabolico principale dei miocardiociti in condizioni di digiuno sono gli acidi grassi), nelle cellule neoplastiche, e nelle cellule dell'infiammazione.

Per quanto riguarda in particolare le cellule neoplastiche, è ben noto che l'aumentata espressione sia del sistema GLUT, sia degli enzimi della glicolisi è un meccanismo fondamentale di questa condizione, legato sia alla ridotta efficienza energetica delle vie metaboliche sia alla crescita del fabbisogno energetico connessa con l'aumentata attività proliferativa delle cellule neoplastiche stesse.

Molteplici fattori possono tuttavia influenzare l'accumulo del [^{18}F]FDG nel tessuto neoplastico, come la competizione da parte del glucosio endogeno; in particolare, in caso di livelli glicemici elevati (come pure di bassi livelli di insulinemia), la captazione di [^{18}F]FDG da parte dei tessuti, sia sani che neoplastici, risulta ridotta. Inoltre, i farmaci che modificano i livelli glicemici possono influenzare la sensibilità dell'esame (ad esempio, insulina, corticosteroidi, acido valproico, carbamazepina, fenitoina, fenobarbital, e catecolamine). D'altra parte, l'attivazione adrenergica (che può verificarsi, ad esempio, per esposizione a bassa temperatura ambientale) può determinare aumento della captazione tissutale di [^{18}F]FDG (in particolare da parte di determinati tessuti come il cosiddetto grasso bruno). Anche patologie infiammatorie e/o infettive, così come processi rigenerativi che seguono a interventi chirurgici, possono provocare aree di iperaccumulo del radiofarmaco; pertanto, a seconda dell'effetto prevalente dei diversi trattamenti, non è possibile escludere falsi positivi fino a circa 2 mesi dopo la radioterapia, come pure la presenza di falsi negativi fino a circa 3-4 settimane dopo chemioterapia. Infine, la somministrazione di fattori di crescita (come il *Granulocyte-Colony Stimulating Factor* o G-CSF) determina aumento di captazione del radiofarmaco a livello del midollo osseo e della milza. È quindi opportuno far trascorrere un intervallo di almeno 5 giorni tra il trattamento con G-CSF e l'esame PET con [^{18}F]FDG, allo scopo di ridurre tale interferenza.

Il profilo farmacocinetico del [^{18}F]FDG nel compartimento vascolare è bi-esponenziale, con tempo di distribuzione di circa 1 minuto (fase esponenziale veloce) e costante di allontanamento di circa 12 minuti (fase esponenziale lenta). L'eliminazione del radiofarmaco avviene prevalentemente per via renale (circa il 20% dell'attività iniettata è escreto con le urine nelle 2 ore successive alla somministrazione); nelle immagini PET acquisite dopo circa 1 ora dalla somministrazione è quindi pressochè costantemente rilevabile un certo accumulo fisiologico di attività nell'intero sistema urinario e, in particolare, nella vescica (per questo motivo si stimola la diuresi facendo bere al paziente circa 500 mL di acqua subito dopo la somministrazione del radiofarmaco, chiedendogli di svuotare la vescica subito prima di iniziare l'acquisizione scintigrafica).

L'attività del radiofarmaco somministrata a un paziente adulto è di 250-400 MBq (a seconda del peso corporeo del paziente e del tomografo PET utilizzato). Dopo la somministrazione della massima attività raccomandata, la dose efficace al corpo intero è di circa 7,6 mSv.

3.3

Metodi di produzione dei radionuclidi per PET

La produzione di radionuclidi per PET, fatta eccezione per quelli generati dal decadimento di altri radioelementi, si basa su reazioni nucleari ottenute mediante acceleratori di particelle.

Impiegando tali macchine, in maggior parte costituite da ciclotroni, particelle elementari (protoni, deutoni, $^3\text{He}^{2+}$ ecc.) dotate di carica elettrica possono essere portate all'energia necessaria per bombardare nuclei di elementi stabili utilizzati come bersaglio, in modo tale che l'impatto induca la trasformazione di tali elementi stabili in nuclei radioattivi.

L'energia fornita alle particelle serve sia a superare la barriera repulsiva generata dal campo elettrico nucleare (anch'esso di carica positiva), sia a trasferire al nucleo stesso una quota dell'energia cinetica trasportata, e indirizzare così l'esito della reazione nucleare verso la formazione di uno specifico radionuclide rispetto ad altri. Una volta oltrepassata la barriera coulombiana repulsiva dovuta al campo elettrico del nucleo, una particella incidente risente dell'effetto attrattivo delle forze nucleari, penetrando quindi nel nucleo e così determinando la nascita di un nucleo composito eccitato; questo nucleo composito eccitato evolve rapidamente verso uno stato energeticamente più favorevole, sia riarrangiando la propria composizione attraverso l'espulsione di una o più particelle, sia eliminando l'energia eccedente mediante l'emissione di fotoni gamma (*prompt gamma rays*). Questo processo è riassunto impiegando il seguente formalismo, che si utilizza comunemente per descrivere in modo sintetico una reazione nucleare:

nucleo bersaglio (particella incidente, particella emessa) nucleo prodotto

appena formato, il nucleo cerca immediatamente di ripristinare la neutralità elettrica acquisendo elettroni e interagisce per questo con gli orbitali elettronici degli atomi circostanti, dando origine a reazioni chimico-fisiche (*hot-atom chemistry*) che gli permetteranno di raggiungere una o più forme chimiche termodinamicamente permesse. In ragione di questo processo, scegliendo opportunamente la composizione del materiale bersaglio, è spesso possibile indirizzare il destino del radionuclide verso una forma molecolare particolare, solitamente selezionata in base alle sue prospettive e potenzialità di impiego dal punto vista radiochimico. La Tabella 3.3 riporta le reazioni nucleari più frequentemente utilizzate nella produzione di radionuclidi per PET e le rispettive forme chimiche in cui tali radionuclidi sono prodotti. I ciclotroni destinati alla produzione di radionuclidi per PET (identificati per questo con il termine di "biomedici" o anche di "mini-ciclotroni") privilegiano aspetti pratici (quali la semplicità d'uso, la compattezza e la facilità di manutenzione) in vista del loro impiego in un ambiente medico, a scapito di altri aspetti più importanti nell'ambito della ricerca di fisica nucleare (quali prestazioni in termini di risoluzione energetica, elevata focalizzazione e qualità dei fasci accelerati, controllo rigoroso di tutti i parametri operativi della macchina acceleratrice).

Radionuclide	Reazione nucleare	Materiali tipici per il target (corpo/finestra)	Composizione del bersaglio	Energia di soglia (MeV)	Energia di particella (MeV)	Forme chimiche principali
Ossigeno-15	$^{15}\text{N}(p,n)^{15}\text{O}$	Al/Havar	$^{15}\text{N}_2(+\text{O}_2 \text{ tracce})$	3,8	10	$^{15}\text{O}_2$
	$^{14}\text{N}(d,n)^{15}\text{O}$	Al/Havar	$^{15}\text{N}_2(+\text{O}_2 \text{ 1-3\%})$	0	8	C^{15}O_2
	$^{14}\text{N}(d,n)^{15}\text{O}$	Al/Havar	$^{15}\text{N}_2(+\text{CO}_2 \text{ 1-3\%})$	0	8	
Azoto-13	$^{16}\text{O}(p,\alpha)^{13}\text{N}$	Ag/Havar	H_2^{16}O	5,6	16-18	$^{13}\text{NO}_2 + ^{13}\text{NO}_3$
			$\text{H}_2^{16}\text{O} + \text{etanolo}$	5,6	16-18	$^{13}\text{NH}_3$
Carbonio-11	$^{14}\text{N}(p,\alpha)^{11}\text{C}$	Al/Havar	$^{14}\text{N}_2(+\text{O}_2 \text{ tracce})$	3,1	10-13	$^{11}\text{CO}_2 + ^{11}\text{CO}$
		Al/Havar	$^{14}\text{N}_2(+ \text{ 2-5\% H}_2)$	3,1	10-13	$^{11}\text{CH}_4$
Fluoro-18	$^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$	Nb/Ti, Ag/Havar	H_2^{18}O	2,6	10-18	H^{18}F
	$^{20}\text{Ne}(d,\alpha)^{18}\text{F}$	Ni, Monel/Ti	$^{20}\text{Ne} + 0,5-1\% ^{19}\text{Fe}_2$	0	8-14	$^{18}\text{F}_2(+^{19}\text{F}_2)$

Tabella 3.3 Reazioni nucleari più frequentemente utilizzate nella produzione di radionuclidi per PET e rispettive forme chimiche in cui tali radionuclidi sono prodotti

La più moderna tecnologia costruttiva e industriale consente di minimizzare le dimensioni dei ciclotroni medici modulandone le caratteristiche sulle possibili necessità dell'utenza, semplificando i requisiti impiantistici e standardizzandone le strutture schermanti. Al tempo stesso si è riusciti a incrementare la loro capacità produttiva, tanto che i ciclotroni per applicazioni biomediche di ultima generazione garantiscono la disponibilità di attività molto elevate di radionuclidi emettitori di positroni (ad esempio, più di 370 GBq di ^{18}F con 2 ore di irraggiamento a 100 μA di H_2^{18}O con protoni da circa 16 MeV), pur mantenendo elevatissimi livelli di purezza radionuclidica e di concentrazione radioattiva.

Un ulteriore progresso è costituito dall'aver selezionato e utilizzato materiali in grado di ridurre l'attivazione di molte delle componenti dell'acceleratore, in particolare quelle presenti nella zona di estrazione del fascio, con conseguente miglioramento soprattutto delle condizioni di sicurezza nelle operazioni di manutenzione sia preventiva che correttiva dell'acceleratore.

3.3.1

Generatore di radionuclidi: il ciclotrone

Le problematiche di carattere tecnologico nella produzione di radionuclidi mediante ciclotroni riguardano due aspetti fondamentali: la produzione dei fasci accelerati e l'impiego di particelle con energia dell'ordine di alcuni MeV (in genere 9-19 MeV). La generazione più recente di ciclotroni per produzione di radionuclidi biomedici si basa sull'accelerazione di fasci di ioni negativi di idrogeno e deuterio. L'impiego di altre particelle accelerabili, come $^3\text{He}^{2+}$ o $^4\text{He}^{2+}$, è infatti ormai limitato soltanto ad alcuni centri dediti alla ricerca o alla produzione commerciale di radionuclidi per medicina nucleare diversi da quelli emettitori di positroni. L'adozione di fasci accelerati di ioni negativi è motivata da una maggiore efficienza ottenibile, rispetto a quella con analoghi ioni positivi, sia nel processo di accelerazione che nell'estrazione dei fasci accelerati dall'interno della macchina verso il punto di utilizzo.

Il processo di accelerazione avviene all'interno di una camera stagna nella quale è creato un vuoto molto spinto ($10^{-5} - 10^{-8}$ mbar), in modo che la presenza di molecole dei gas non interferisca con il processo di accelerazione. La camera è posta all'interno delle espansioni

polari di un magnete e contiene gli elettrodi (denominati *Dees*, per la loro originaria forma a “D”) usati per accelerare le particelle. Al centro della camera a vuoto e in posizione mediana rispetto ai *Dees* è collocata una sorgente ionica (Fig. 3.6) al cui interno è generato un plasma mediante una scarica elettrica che avviene tra due elettrodi tra i quali passa un flusso di un opportuno gas (solitamente idrogeno oppure, nel caso di macchine che accelerano anche deutoni, deuterio). Nel plasma coesistono ioni positivi e negativi; le particelle negative sono estratte, in forma di pacchetti discreti, attraverso un’apposita fenditura (finestra della sorgente) e indirizzate verso uno dei due *Dees*, che sono internamente cavi e tra loro contrapposti. L’accelerazione delle particelle ha luogo nell’interspazio (*gap*) esistente tra i due *Dees* che sono mantenuti a un potenziale di segno opposto. Il pacchetto di ioni negativi è attratto verso l’elettrodo con potenziale positivo, mentre è contemporaneamente respinto da quello negativo. Il pacchetto di ioni che ha subito un’accelerazione aumenta la propria velocità e quindi l’energia cinetica posseduta; questo effetto di accelerazione si esaurisce nel momento in cui le particelle penetrano nella parte cava dell’elettrodo. La presenza di un campo magnetico perpendicolare alla traiettoria delle particelle fa sì che su di esse agisca una forza centripeta, perpendicolare alla direzione del moto delle particelle, che le costringe a un moto circolare che riporta le particelle nuovamente di fronte al *gap*. La polarità degli elettrodi cambia di segno con una frequenza sincronizzata con il moto delle particelle, generando così un processo continuo di impulsi di accelerazione nei transiti successivi attraverso il *gap*, grazie all’azione combinata di forze repulsive (in uscita dei *Dees*) e attrattive (in ingresso dei *Dees*) sui pacchetti di ioni.

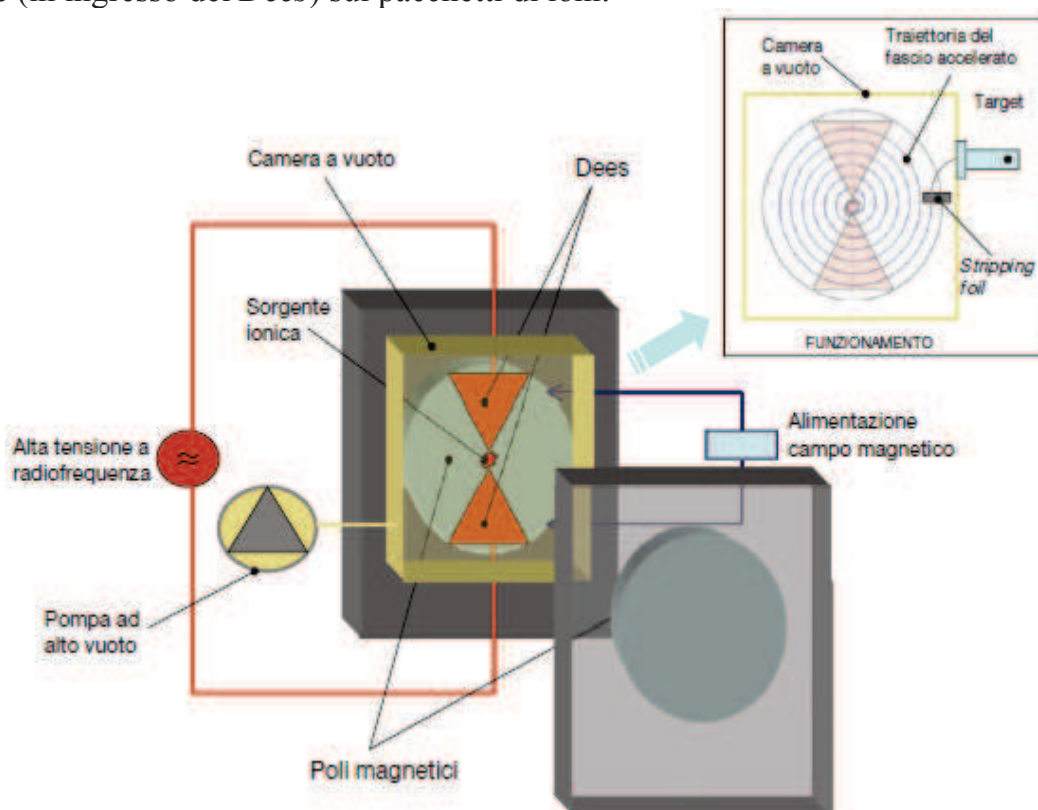


Fig. 3.6 Rappresentazione schematica di un ciclotrone con piano di accelerazione verticale. Nel riquadro è messa in evidenza la traiettoria del fascio durante l’accelerazione e a seguito dell’intervento dell’estrattore (*stripping foil*)

Gli incrementi di energia cinetica a ogni fase di accelerazione comportano anche un aumento del raggio dell'orbita percorsa delle particelle e, quindi, queste si muovono complessivamente seguendo una traiettoria simile a una spirale che le allontana dal centro della macchina in funzione dell'energia acquisita. Al raggiungimento dell'energia desiderata, che nelle macchine a energia fissa corrisponde a un punto dell'ultima orbita possibile, occorre portare il fascio di particelle accelerate al di fuori della camera del ciclotrone; le particelle devono quindi essere deflesse (estratte) verso l'esterno. Nei primi ciclotroni che acceleravano ioni positivi, l'estrazione del fascio era effettuata facendolo fisicamente entrare all'interno di un canale (deflettore elettrostatico) posto a un elevato potenziale positivo (40-60 kV). Essendo questo deflettore dello stesso segno delle particelle, si sfruttava l'effetto repulsivo esercitato sulle particelle per modificarne la traiettoria e avviarle verso una finestra di uscita. Tale modalità di estrazione risultava poco efficiente e influiva negativamente sulle intensità dei fasci utili per l'irraggiamento; inoltre, gran parte del fascio si perdeva nella struttura stessa del deflettore e creava così un problema radioprotezionistico rilevante nelle successive operazioni di manutenzione della macchina, a causa della radioattività indotta nelle varie componenti.

Nei ciclotroni capaci di accelerare ioni negativi, l'estrazione avviene mediante un'operazione denominata *stripping*, che permette di allontanare dallo ione accelerato la coppia di elettroni posseduta, facendolo transitare attraverso una sottile lamina di grafite posta a una opportuna differenza di potenziale rispetto al ciclotrone. Liberato dalle due cariche negative dovute alla coppia di elettroni, lo ione assume una carica positiva; istantaneamente cambia anche il verso di azione della forza esercitata dal campo magnetico, che da centripeta diviene centrifuga e dirige quindi la particella positiva su una traiettoria che la porta all'esterno della macchina (Fig. 3.6).

Naturalmente il fascio deve uscire al di fuori della camera di accelerazione che, come già ricordato, è un ambiente chiuso che opera in condizioni di alto vuoto. Vengono quindi realizzate delle aperture nella struttura della camera a vuoto, in corrispondenza del punto ove uscirà il fascio; queste aperture sono chiuse da sottili lamine metalliche (di solito titanio o Havar, Hamilton Precision Metals, Lancaster) con uno spessore compreso tra 25 e 75 mm, che consentono di mantenere il vuoto all'interno della camera del ciclotrone ma, allo stesso tempo, permettono l'uscita del fascio estratto. Infatti, le particelle accelerate transitano attraverso gli spazi interatomici del reticolo metallico di tali finestre sottili e solo una piccola parte del fascio viene assorbita nella finestra stessa. Posizionando opportunamente una o più finestre di uscita del fascio lungo il bordo della camera a vuoto e montando i foglietti di grafite su un carrello mobile in modo da poterli inserire in punti diversi dell'orbita delle particelle, è possibile deviare il fascio verso uno o più "porte" di uscita, sulle quali sono posizionati i contenitori che ospiteranno i materiali bersaglio da irraggiare, spesso identificati complessivamente con il termine inglese *target*.

Nei vari modelli di macchine esistenti in commercio (Tabella 3.4), il fascio è solitamente accelerato a un'energia compresa tra 9 e 19 MeV per i protoni, mentre l'intensità del fascio può essere variata da pochi mA fino a intensità massime di 120 mA. Ciò significa che, nel caso di massima potenza (19 MeV a 120 mA), il fascio dissipa nel bersaglio 2280 W, un valore certamente modesto se confrontato con la potenza complessiva assorbita dall'impianto (di solito tra 30 e 90 kW), ma non trascurabile se rilasciata su una superficie ridotta quale quella rappresentata dall'impronta del fascio (100-200 mm²) all'uscita dalla camera a vuoto e in ingresso sul bersaglio. La necessità di smaltire il calore conseguente

all'impatto del fascio diventa quindi un aspetto tecnologico di grande rilevanza che diventa ancor più complesso se si considera che alcuni materiali da irraggiare, essendo isotopicamente arricchiti, sono estremamente costosi e vengono utilizzati in piccole quantità (ad esempio, da 0,2 a 2 g per bersaglio).

Modello	Costruttore	Particelle	E _{max} ¹ H/ ² H	I _{max} ¹ H/ ² H	N° bersagli max	Dual beam
MiniTRACE	GE Healthcare (Svezia)	¹ H	10/=	60/-	5	NO
PETtrace	GE Healthcare (Svezia)	¹ H / ² H	17/8.	100/70	6	SI
TR14	Adv. Cyclotron. Syst. (Canada)	¹ H	14/=	300	4	SI
TR19/9	Adv. Cyclotron. Syst. (Canada)	¹ H / ² H ⁻¹	19/9.	>300/150	16	SI
Eclipse HP	Siemens (USA)	¹ H	10/=	60/-	16	SI
Cyclone 10	Ion Beam Application (Belgium)	¹ H	10/=	60	5	NO
Cyclone 10/5	Ion Beam Application (Belgium)	¹ H / ² H	10/5.	60	8	NO
Cyclone 18/9	Ion Beam Application (Belgium)	¹ H / ² H	18/9.	60	8	SI
SS 18/9	IREE (Russia)	¹ H / ² H	18/9.	100/50	5	SI

Tabella 3.4 Modelli di macchine esistenti in commercio

La combinazione delle sollecitazioni termiche dovute al fascio e la concomitante produzione di radionuclidi nei materiali che vengono usati per contenere il bersaglio vero e proprio richiede un'analisi attenta e un controllo continuo del processo per evitare eventi quali l'inatteso cedimento del contenitore, la diminuzione del rendimento del target o il trasferimento di contaminanti radionuclidici all'interno del materiale bersaglio sottoposto a irraggiamento.

Nei ciclotroni destinati alla produzione di radionuclidi per PET i bersagli possono essere montati direttamente sulla camera a vuoto, in corrispondenza di finestre di uscita del fascio (ad esempio, ciclotroni IBA e GE) oppure alloggiati su sistemi automatici di posizionamento (*target exchanger*), solitamente installati alla fine di brevi canali in cui transita il fascio (ad esempio, ciclotroni ACS e Siemens). Nei ciclotroni più recenti l'opzione *dual beam* consente all'utilizzatore di procedere contemporaneamente alla produzione su due target, ad esempio per sommare le produzioni di uno stesso radionuclide aumentandone così la resa oppure per produrre due radionuclidi diversi tra loro. Nel corso degli anni sono state sperimentate moltissime soluzioni, che si diversificano per i materiali usati nella costruzione del corpo del target, per tipo e natura delle finestre, per disegno della camera di irraggiamento, per i sistemi di caricamento/scaricamento, nonché per il sistema di raffreddamento del bersaglio e delle varie componenti.

Le soluzioni commerciali attualmente disponibili rappresentano il frutto di un lungo

processo di sviluppo tecnologico che ha riguardato alcuni fattori essenziali:

- ottimizzazione dell'assorbimento del fascio in funzione dello spessore del bersaglio e dell'intensità massima tollerata (raffreddamento del corpo target e delle finestre, geometria della camera di irraggiamento), per aumentare il più possibile la resa di produzione;
- inerzia chimica dei materiali (metallici e non metallici) suscettibili di entrare in contatto con la specie radioattiva, così da evitare adsorbimento del radionuclide e da massimizzare la resa di recupero;
- selezione dei materiali in maniera tale che, se colpiti dal fascio, non diano luogo a elevati livelli di radioattività indotta (per ridurre l'esposizione durante operazioni di manutenzione) o rilascino contaminanti radioattivi che possano influenzare gravemente la purezza radionuclidica del prodotto desiderato.

La Tabella 3.4 riassume anche le caratteristiche tecniche di alcuni bersagli utilizzati da diversi produttori di ciclotroni. L'impiego frequente dell'alluminio puro è legato alla caratteristica che, alle energie dei fasci impiegati con questo tipo di acceleratori, tale elemento genera esclusivamente radionuclidi a breve e brevissima emivita, rendendo così meno problematica l'attivazione indotta.

Le linee di trasferimento sono costituite da tubi di piccolo diametro interno (di solito 0,75-1 mm per liquidi e 1,5 mm per gas) che possono essere di materiali plastici (polietilene, polipropilene, teflon, peek ecc.) o metallici (inox AISI 316, nichel ecc). I tubi sono solitamente privi di giunzioni intermedie e hanno una lunghezza che va da pochi metri (se i laboratori sono direttamente a ridosso del locale ciclotrone) a varie decine di metri (come accade nei centri che si sono dotati di un bunker sotterraneo). In ogni caso le linee di trasferimento, una volta oltrepassata la barriera indispensabile per la schermatura del ciclotrone, proseguono il loro cammino all'interno di opportune condutture in piombo (≥ 30 mm di spessore) o in calcestruzzo fino a collegarsi, sempre in maniera da assicurare una schermatura continua, ai sistemi di processamento o di radiosintesi alloggiati nelle celle schermate.

La combinazione di problematiche di sicurezza e radioprotezione con aspetti di assicurazione di qualità e funzionalità del sito fa sì che la sistemazione logistica (progettazione tecnica e pianificazione operativa e gestionale) del ciclotrone, dei laboratori, e delle relative connessioni operative e funzionali rappresenti il punto centrale che assicura la piena efficienza di un sito produttivo di radiofarmaci PET. È opportuno ricordare un importante aspetto radioprotezionistico relativo all'uso del ciclotrone, da considerare adeguatamente per la progettazione del sito produttivo e per la sua funzionalità.

Le particelle accelerate, sia che colpiscano il materiale da irraggiare o un componente dell'acceleratore, danno luogo all'emissione di una considerevole quantità di neutroni. Questo tipo di emissione è molto importante dal punto di vista radioprotezionistico e implica la necessità di utilizzare cospicue barriere schermanti. Le schermature per neutroni differiscono rispetto a quelle classicamente adottate per radiazioni gamma, poiché richiedono l'utilizzo di materiali a basso peso atomico; il materiale più comunemente impiegato è il calcestruzzo proprio per l'elevato contenuto di idrogeno. Talvolta sono anche impiegati materiali speciali (ad esempio, polietilene) che, oltre a essere ricchi in nuclei leggeri, possono incorporare elementi (quale litio o boro) capaci di assorbire efficacemente i neutroni (reazione di cattura nucleare), a fronte però dell'emissione contestuale di radiazione gamma. La necessità combinata di assorbire i neutroni e attenuare la radiazione

gamma che comunque accompagna questo processo fa sì che in generale il calcestruzzo debba raggiungere spessori di oltre 200 cm anche con i ciclotroni biomedicali. Lo spessore dello schermo aumenta in maniera abbastanza complessa all'incremento dell'energia massima di accelerazione raggiungibile dalla macchina, mentre varia in maniera lineare con l'intensità di corrente del fascio.

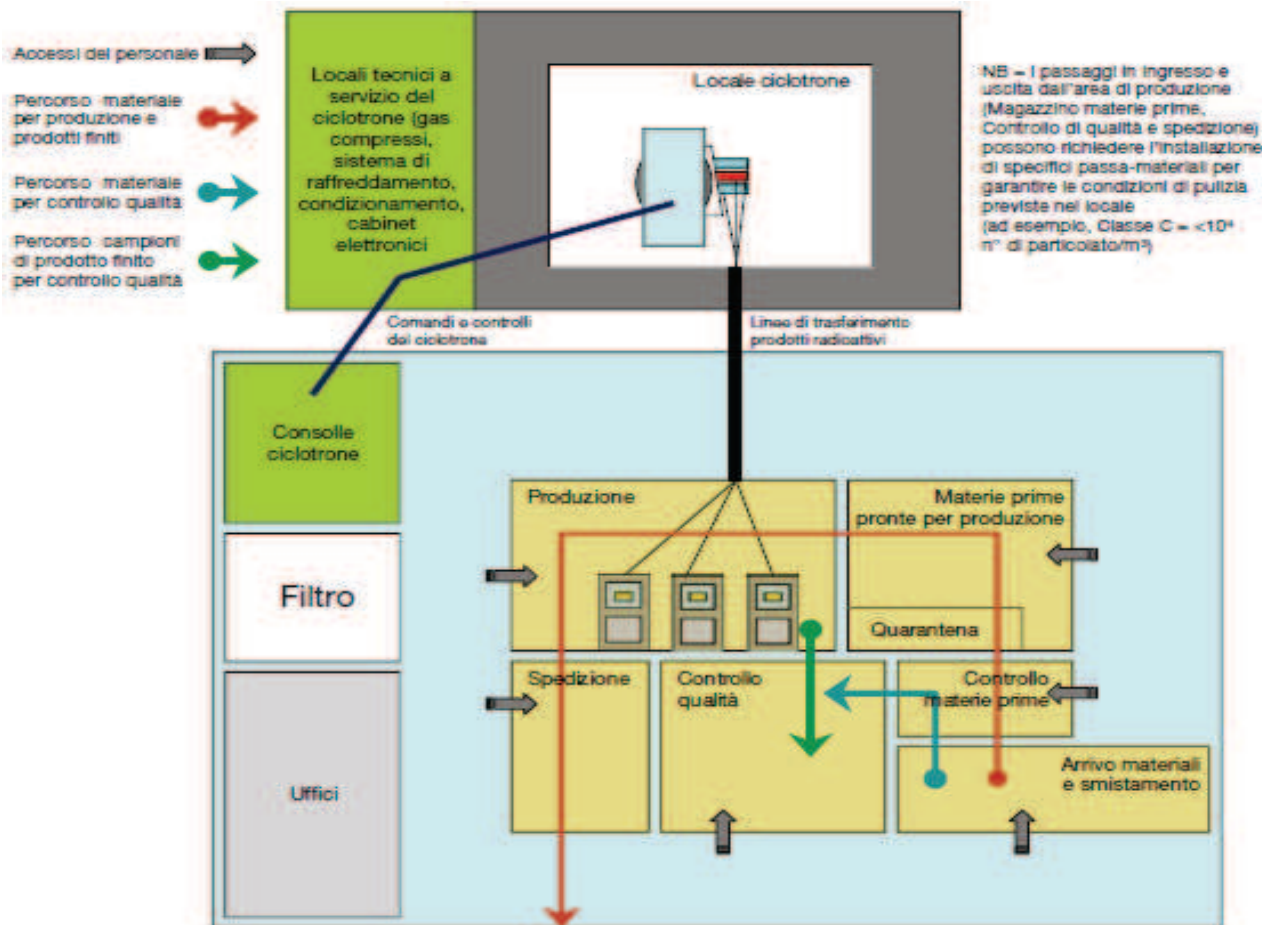


Fig. 3.7 Esempio di organizzazione degli spazi operativi di una radiofarmacia tenendo conto della necessità di separare le attività e di creare percorsi privi di interferenza per personale e materiali

Il ciclotrone e i suoi collegamenti agli altri locali dell'impianto diventano quindi elementi rilevanti anche dal punto di vista dell'iniziale progettazione edilizia. La Figura 3.7 presenta l'installazione classica di un impianto di produzione di radionuclidi PET; si richiama l'attenzione sulla disposizione dei locali, che è studiata in modo tale da evitare interferenze tra i flussi operativi che interessano le varie fasi del processo (produzione → controllo di qualità → distribuzione).

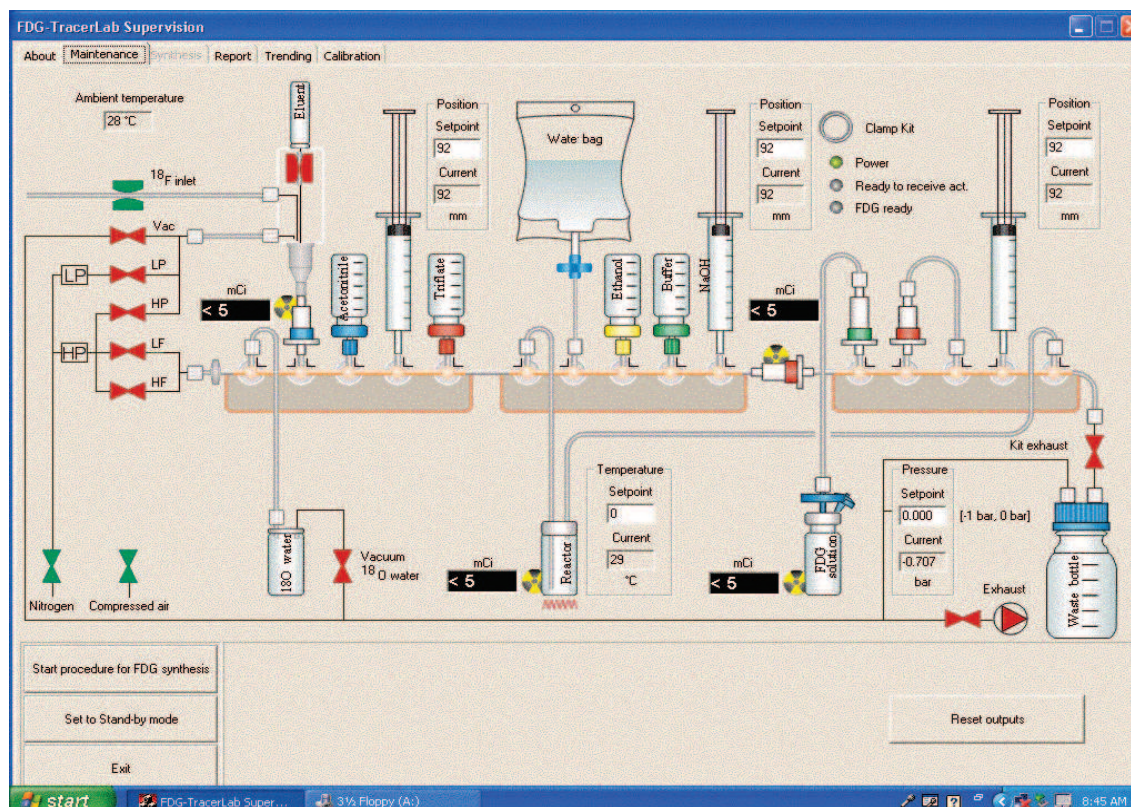
3.4

Sviluppo tecnologico e aspetti gestionali per la radiofarmacia PET

Lo sviluppo di tecnologie per la radiochimica, per la chimica radiofarmaceutica e, in tempi più recenti, per la radiofarmacia è l'elemento portante del ruolo della PET come strumento basilare del *molecular imaging*. Nell'arco di circa 30 anni, cioè dai primi moduli *remote controlled* (in cui l'operatore era il perno delle decisioni e manteneva il pieno controllo del processo), si è passati a un approccio *computer controlled* (in cui il processo è costantemente seguito tramite indicatori come pressione, temperatura, radioattività ecc.,

specifici per ogni fase e dotati di autodiagnostica) (Fig. 3.8).

Fig. 3.8 L'operatore guida la sintesi attraverso il computer



L'operatore assume quindi una funzione di vigilanza sull'esecuzione del processo (che ha ormai tutte le caratteristiche della routine operativa) e limita il proprio intervento unicamente alle emergenze.

Questa evoluzione ha consentito di applicare anche a questo ambito criteri di assicurazione e verifica della qualità che hanno condotto a processi robusti e affidabili in grado di incrementare i livelli di attività manipolata (nel caso del Fluoro-18 spesso superiori ai 350 GBq) e di sostenere veri e propri centri di produzione per la distribuzione a terzi di prodotti radiofarmaceutici come il 2-[¹⁸F]fluoro-2-desossiglucosio ([¹⁸F]FDG), in cui un sistema automatico di produzione purificazione di [¹⁸F]FDG è connesso a uno di ripartizione-confezionamento.

Se da un lato il prodotto [¹⁸F]FDG ha costituito la base di sviluppo della PET, l'aumento della pratica e dell'esperienza clinica ne hanno anche messo in evidenza i limiti, amplificando la richiesta, resa ancor più pressante dall'evoluzione della metodica in PET/CT, di nuovi radiofarmaci dotati di una maggiore specificità di impiego in clinica.

L'intera sequenza di produzione di un radiofarmaco è stata soggetta non soltanto a un'approfondita analisi (soprattutto dopo l'ingresso di aziende e privati nella commercializzazione di radiofarmaci e nella gestione di centri PET), ma anche ridiscussa alla luce delle innovazioni più recenti sia dal punto di vista tecnologico (microfluidica, nanochimica e nanotecnologie) che da quello della gestione di processo (componenti monouso tipo *plug and play*, *process analytical technology*, processo continuo). Un'ipotesi operativa di sviluppo, innovativa dal punto di vista concettuale, si basa su un cambiamento radicale dell'assetto organizzativo del laboratorio di radiofarmacia e muove dal considerare

il ruolo (e valore) dell'agenda pazienti in un nuovo contesto operativo in grado di assicurare la disponibilità di più radiofarmaci per diagnostica PET, a disposizione del medico nucleare sulla base della specifica necessità del singolo paziente. Questa nuova visione sposta il baricentro del problema "radiofarmacia" dalla capacità verticale (grande disponibilità di un solo radiofarmaco com'è adesso per il [¹⁸F]FDG) a una di tipo orizzontale: la possibilità di avere cioè molte preparazioni, anche per una singola somministrazione, di più radiofarmaci seguendo un approccio *synthesis on demand*.

Il piano di lavoro dovrebbe essere costruito in base all'agenda pazienti (quale radiofarmaco per quale paziente e quando/come combinare i pazienti in base ai singoli esami). Su tale base dovrebbe anche essere organizzata l'attività di chimica radiofarmaceutica /radiofarmacia (tipo e durata degli irraggiamenti al ciclotrone, sequenza delle varie produzioni, pianificazione dei relativi controlli di qualità). Alcune aziende stanno già avviando i primi passi nella direzione indicata da questa filosofia innovativa, sperimentando sia cartucce (della dimensione di un pacchetto di sigarette), capaci di produrre in pochi minuti dal momento della richiesta la dose necessaria del radiofarmaco desiderato, sia un sistema "da tavolo" costituito da un microciclotrone (3 MeV) con annesso sistema di sintesi capace di produrre in continuo un flusso di radiofarmaco pronto all'uso.

CAPITOLO 4. IL TOMOGRAFO PET

4.1

Principi di funzionamento del sistema PET

La tomografia a emissione di positroni o PET (da *Positron Emission Tomography*) è una tecnica della medicina nucleare che permette la misura *in vivo* della concentrazione locale di radiofarmaci che emettono positroni. La sua sensibilità è relativamente elevata, nell'ordine di 10^{-11} - 10^{-12} mol/L. Tipicamente alcuni milioni di cellule che incorporano il *probe* radiomarcato sono sufficienti a discriminare un determinato fenomeno dal fondo.

Nella PET si utilizzano radioisotopi che emettono positroni a seguito di un decadimento β^+ . Questi, dopo aver percorso una breve distanza, annichilano con un elettrone del mezzo circostante. Come risultato del processo di annichilazione, sono emessi simultaneamente due raggi γ di energia pari a 511 keV. I due fotoni sono emessi simultaneamente lungo la stessa direzione, ma in verso opposto, e la loro direzione di volo è definita utilizzando una serie di rivelatori in coincidenza temporale posti attorno al paziente. L'angolo di emissione di un raggio γ rispetto all'altro è di circa 180° , per cui si può assumere che viaggino sulla stessa linea di volo. L'obiettivo di un'analisi PET è la misura della densità di attività locale $\rho(x,y,z)$ del radioisotopo. Anche in questo caso, tale informazione può essere ottenuta a partire dagli integrali di linea:

$$N_{\gamma-\gamma} = k \int \rho(x, y, z) dl$$

dove il valore $N_{\gamma-\gamma}$ indica il numero di coppie di raggi γ emessi lungo la linea L , che sarà proporzionale al numero di emettitori β^+ presenti lungo la stessa linea. Un sistema PET consiste dunque in una strumentazione capace di misurare le linee di volo di una coppia di fotoni di annichilazione. A tal fine, i raggi γ vengono rivelati attraverso un sistema di coincidenza temporale tra i rivelatori che circondano il paziente, cioè due raggi γ vengono riconosciuti come appartenenti a uno stesso evento di annichilazione nel momento in cui questi sono stati rivelati da due rivelatori opposti con una differenza temporale inferiore a un certo valore Δt detto "finestra temporale". La rivelazione in coincidenza, che avviene all'interno di una finestra temporale tipicamente di circa 10 ns (nanosecondi), definisce la linea di risposta (*Line-Of-Response* o LOR) e, dunque, la direzione lungo la quale è avvenuta l'annichilazione (collimazione elettronica). Gli eventi di coincidenza sono solo una frazione di quelli "osservati" dai rivelatori. Nella maggior parte dei casi, infatti, solo uno dei γ di annichilazione viene rivelato, mentre l'altro non raggiunge i rivelatori o passa attraverso uno di essi senza interagire. Questi eventi sono detti "eventi in singola" e non sono acquisiti, in quanto non significativi per la ricostruzione dell'immagine. Una volta registrate le LOR, un opportuno software di ricostruzione utilizza le informazioni acquisite a vari angoli e per determinate posizioni lungo l'asse per ottenere un'immagine della concentrazione del radioisotopo all'interno dell'organo in esame.



Apparecchiatura PET installata nel 2005 all' Ospedale Bufalini di Cesena

4.1.1

Le basi fisiche della PET

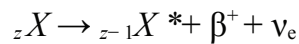
Il processo fisico utilizzato per ricavare le informazioni sulla distribuzione di attività incognita può essere suddiviso in varie fasi distinte: l'emissione del positrone, la sua annichilazione, l'interazione dei raggi γ emessi con il tessuto biologico circostante, e la loro rivelazione.

4.1.1.1

Emissione del positrone

Il positrone è l'antiparticella dell'elettrone: queste due particelle sono identiche in tutte le loro caratteristiche (compresa la loro massa) e differiscono soltanto per il segno della carica elettrica (e del momento magnetico). Il positrone è dunque una particella di carica positiva. Per queste ragioni il positrone è spesso indicato con il simbolo e^+ o, più frequentemente, con β^+ . I positroni sono prodotti naturalmente tramite il decadimento di vari nuclei, la cui instabilità è causata dalla presenza di un numero eccessivo di protoni rispetto a quello di neutroni. Questi nuclei raggiungono uno stato più stabile trasmutando un protone in un neutrone attraverso un processo detto decadimento β^+ . In questa trasformazione un nucleo X caratterizzato da un numero Z di protoni e N di neutroni, si trasforma in un nucleo avente $Z-1$ protoni e $N+1$ neutroni, tramite l'emissione di un positrone e di un neutrino elettronico,

cioè:



In alcuni casi il nucleo figlio può rimanere in uno stato eccitato (indicato dall'asterisco nella precedente espressione); questo raggiunge la stabilità emettendo un ulteriore raggio γ . A causa della presenza del neutrino (una particella neutra e di massa nulla), il β^+ è un decadimento a tre corpi dove l'energia disponibile è quasi totalmente suddivisa tra le due particelle più leggere (positrone e neutrino). In particolare, il positrone verrà emesso con una distribuzione continua di energia da 0 fino a un valore massimo caratteristico E_{max} ; tale energia può variare da poche centinaia di keV fino a qualche MeV, a seconda del radioisotopo utilizzato. Il valore di E_{max} ha, come vedremo meglio in seguito, un ruolo importante nella limitazione delle prestazioni di un tomografo PET, in quanto è da questo valore che dipende il *range* ovvero la distanza di allontanamento del positrone dal punto di emissione.

4.1.1.2

Annichilazione del positrone

Come già visto, i positroni vengono emessi con un'energia non nulla. Nell'attraversare il tessuto, il positrone perde la sua energia attraverso una serie di urti (interazioni coulombiane) con gli elettroni. Poichè la massa del positrone è uguale a quella dell'elettrone, a ogni urto il positrone potrà subire grandi deviazioni nella direzione di volo. Ne consegue che il positrone, durante il suo rallentamento, compie una traiettoria tortuosa allontanandosi dal punto di emissione.

Quando il positrone raggiunge un'energia sufficientemente bassa, interagisce con un elettrone formando uno stato legato detto positronio (solo una piccola frazione, circa 2%, delle annichilazioni avviene senza la formazione di positronio).

Come già accennato, il *range* del positrone dipende dall'energia con la quale questo viene emesso, ma anche dalla densità elettronica del materiale circostante. In acqua, che è una buona approssimazione del tessuto biologico, il range medio del positrone emesso da un tipico radioisotopo utilizzato nella PET (ad esempio, ^{18}F) è circa 1-2 mm. Il positronio è instabile e decade, tramite annichilazione, in una coppia di raggi γ . I due raggi γ avranno una energia pari a 511 keV. Infatti, nell'annichilazione il positrone e l'elettrone (ciascuno con una massa a riposo di 511 keV) trasformano la loro massa in energia che viene equamente divisa tra i due raggi γ ovvero:

$$E_\gamma = (m_e c^2 + m_\beta c^2) / 2 = (511\text{keV} + 511\text{keV}) / 2 = 511\text{keV}$$

dove m_e e m_β sono rispettivamente la massa a riposo dell'elettrone e del positrone. Il positronio di fatto decade in una situazione di moto, in quanto il positrone si lega a un elettrone dopo aver diminuito la sua energia fino a livelli dell'energia termica (pari a pochi eV), mentre anche l'elettrone si trova in moto a causa del momento di Fermi. Nel sistema di riferimento del positrone, i due raggi γ vengono emessi lungo la stessa linea, ma in direzioni opposte (a 180° l'uno dall'altro). Nel sistema di riferimento del laboratorio, a causa del fatto che il positrone annichila non a riposo, i due raggi γ saranno emessi con un angolo che non è esattamente 180° tra loro, ma $180^\circ \pm \Delta\theta$. Il valore $\Delta\theta$ ha una distribuzione

gaussiana con una FWHM (*Full Width at Half Maximum*) che in acqua vale circa $0,5^\circ$.

4.1.1.3

Rivelazione dei raggi γ

L'ultimo passo indispensabile per acquisire le informazioni necessarie alla ricostruzione della distribuzione di attività consiste nella rivelazione in coincidenza temporale dei due raggi γ di annichilazione. In principio, tale sistema di rivelazione dovrebbe fornire la posizione nello spazio dei punti di interazione di entrambi i raggi γ , così da definire la LOR. Nel caso in cui i raggi γ interagiscano più volte nel rivelatore, questo dovrebbe essere in grado, in principio, di fornire le coordinate della prima interazione. Tale rivelatore dovrebbe inoltre fornire informazioni sul valore dell'energia del raggio γ incidente.

La geometria della disposizione dei rivelatori intorno al paziente e la loro struttura è descritta nei paragrafi seguenti.

4.2

Tipologie di strumentazione

4.2.1

Geometria di un sistema PET

Il cuore del sistema PET è costituito da un insieme di rivelatori che circondano il paziente. Dovendo acquisire eventi costituiti da una coppia di raggi γ emessi con un angolo di 180° tra loro, un sistema PET deve prevedere almeno una coppia di rivelatori disposti in posizioni diametralmente opposte rispetto a quella del punto di annichilazione (ovvero del paziente).

L'acquisizione tomografica si ottiene registrando le LOR a vari angoli. Per ottenere informazioni tomografiche tali rivelatori dovrebbero ruotare attorno al paziente. Questa geometria è detta a "rivelatori rotanti" ed era utilizzata nelle prime PET.

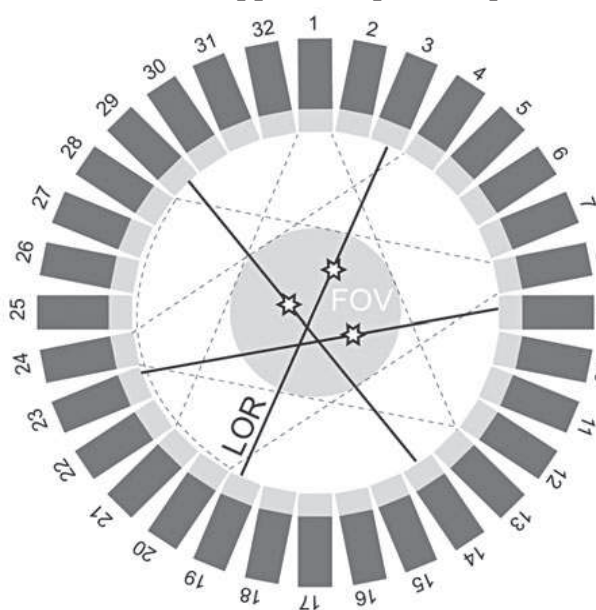


Fig. 4.1 Schematizzazione di una PET ad anello. In questo caso sono disegnati 32 rivelatori. Nella figura sono disegnate tre LOR. In grigio è evidenziato il campo di vista (FOV) definito dall'intersezione degli archi che sono a loro volta definiti dalla coincidenza tra un rivelatore e i nove rivelatori che giacciono su un arco opposto. Ad esempio, il rivelatore 8 è in coincidenza con i rivelatori dal 20 al 28

Oggi tutti i sistemi PET clinici sono costituiti da uno o più (*multi-ring*) anelli di rivelatori posti attorno all'oggetto da osservare. Ogni rivelatore è messo in coincidenza con quelli che giacciono su un arco di circonferenza diametralmente opposto. L'intersezione tra tutti i settori così determinati definisce il campo di vista (FOV) del tomografo. In questo caso si ottiene una copertura angolare completa, e i dati a vari angoli sono acquisiti contemporaneamente senza dover applicare alcuna rotazione. Tale geometria è detta "ad

anello”. Le prime PET di questo tipo erano costituite da un unico anello di rivelazione (Fig. 4.1).

Un sistema di questo tipo è in grado di “osservare” una sezione del corpo di spessore pari a quello dei rivelatori stessi che costituiscono l’anello. Per ottenere l’immagine di una sezione maggiore del corpo, questo può essere mosso lungo l’asse. Le versioni successive di sistemi PET sono costituite da più anelli di rivelatori, in modo tale da aumentare il campo di vista nella direzione assiale. I sistemi PET a più anelli sono classificati in due categorie: sistemi 2D e 3D. Nei sistemi 2D non sono ammesse coincidenze tra rivelatori appartenenti ad anelli diversi, e i dati registrati appartengono tutti allo stesso piano. Ciò semplifica molto il procedimento di ricostruzione delle immagini. Inoltre, per limitare i conteggi in singola che raggiungono ciascun anello, questo è fisicamente separato da quelli adiacenti da setti in piombo o in tungsteno.

Nei sistemi 3D si ammettono invece coincidenze tra anelli diversi (Fig. 4.2). La gestione di tali eventi è diventata possibile con l’avvento di algoritmi e risorse hardware capaci delle maggiori richieste di calcolo per la ricostruzione delle immagini a partire da dati 3D. La modalità 3D aumenta inoltre l’efficienza dello strumento di una quantità circa pari al numero di anelli rispetto ai sistemi intrinsecamente 2D. Nella pratica è possibile limitare la massima distanza tra due anelli che possono registrare la stessa coincidenza. Con l’aumentare di tale distanza, infatti, nonostante l’utilizzo di algoritmi di ricostruzione 3D, si ha comunque un peggioramento della risoluzione spaziale. La massima distanza accettabile per la coincidenza è solitamente detta *ring difference*.

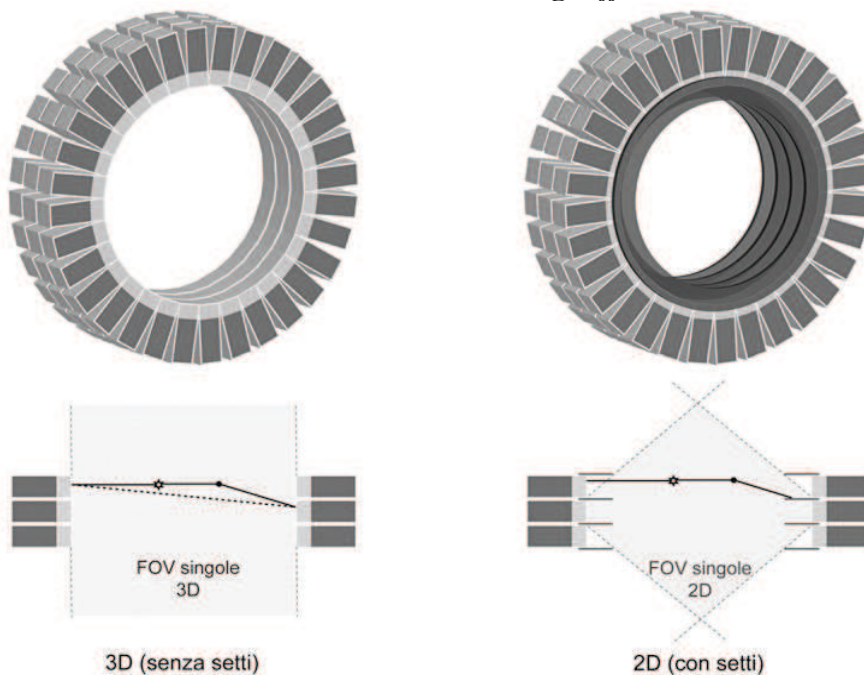


Fig. 4.2 Schematizzazione di una PET *multi-ring*. Confronto tra le modalità 3D (a sinistra) e 2D con setti (a destra). Nel caso 2D, il FOV delle singole viene limitato dalla presenza dei setti. Inoltre, una certa frazione degli eventi *scattered*, che nel caso 3D generano una LOR errata, nel 2D viene bloccata dai setti

Alcuni sistemi PET sono dotati di setti retrattili, in modo tale da poter passare dalla modalità 2D a quella 3D. Infatti, sebbene la modalità 3D sia molto più efficiente della 2D e, in generale, porti a una migliore qualità delle immagini, la presenza dei setti in modalità bidimensionale mostra una maggiore capacità di scartare eventi *scattered*, nonché una maggiore insensibilità agli effetti connessi con la presenza di attività fuori dal campo di vista, a causa della limitazione dell’angolo di accettazione per gli eventi in singola (FOV singole, come indicato nella Figura 4.2). Tali caratteristiche possono essere importanti in alcune condizioni cliniche per le quali la modalità 2D può essere vantaggiosa.

4.2.2

Il rivelatore

Per la corretta determinazione della linea di volo lungo la quale, con le limitazioni già viste, è avvenuta l'annichilazione si passa attraverso la rivelazione in coincidenza temporale dei due γ di annichilazione. Come già detto, ognuno dei due rivelatori coinvolti nell'evento dovrà fornire la posizione dell'interazione del raggio γ e l'energia rilasciata nell'interazione stessa. Il modo più comune per ottenere tali informazioni è quello di utilizzare dei cristalli scintillatori accoppiati a un sistema di fotorivelazione sensibile alla posizione (ovvero capace di fornire informazioni sulla posizione del lampo di luce prodotto dallo scintillatore). Nella PET non è possibile utilizzare un grande scintillatore piano. Infatti, gli scintillatori ad alto potere attenuante sfruttabili in PET (si veda a tal proposito il Paragrafo 4.3 "Caratteristiche dei cristalli di rivelazione") non possono essere realizzati in grandi dimensioni e, a eccezione del LSO (Ortosilicato di Lutezio), non producono luce sufficiente a garantire una buona risoluzione spaziale in rivelatori "continui".

4.2.3

Il block detector

L'approccio solitamente usato nei rivelatori per PET è quello di suddividere lo scintillatore in piccoli cristalli. La soluzione più comunemente utilizzata è quella del cosiddetto block detector. Nella sua versione originale veniva utilizzato un blocco di germanato di bismuto (BGO) suddiviso in elementi più piccoli da tagli longitudinali che divenivano sempre più profondi con l'avvicinarsi al bordo del blocco stesso. Il blocco era poi collegato a una matrice 2x2 di fotomoltiplicatori (Fig. 4.3).

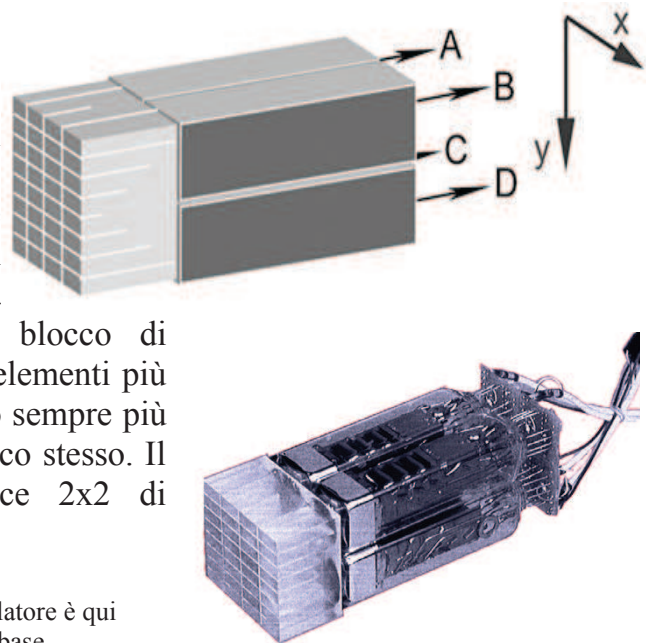


Fig. 4.3 Schema di un *block detector*. Un blocco di scintillatore è qui suddiviso da tagli di profondità diversa in 4x8 elementi a base rettangolare. Il blocco viene poi letto da una matrice 2x2 di fotomoltiplicatori. In basso: *block detector* Siemens

Con questo sistema, la luce prodotta in un dato elemento colpisce i quattro fotomoltiplicatori in maniera proporzionale alla posizione dell'elemento stesso all'interno del blocco. L'informazione sulla posizione dell'interazione, sulla posizione cioè dell'elemento dello scintillatore dove è avvenuta l'interazione, viene ricavata a partire dai segnali prodotti da ciascun fotomoltiplicatore effettuando il calcolo del centro di gravità dei segnali stessi. Più in dettaglio, definendo i quattro fotomoltiplicatori come A, B, C e D, come in Figura 4.3, e S_A , S_B , S_C e S_D i relativi segnali prodotti nell'interazione, le coordinate x e y della posizione dell'elemento colpito dal raggio γ sono date da:

$$x = \frac{(S_A + S_C) - (S_B + S_D)}{E}; \quad y = \frac{(S_A + S_B) - (S_C + S_D)}{E}$$

dove E è l'energia rilasciata nell'interazione, stimata come $E = S_A + S_B + S_C + S_D$.

Per come è progettato il *block detector*, la precisione massima con la quale può essere determinata la posizione dell'interazione del raggio γ all'interno del rivelatore è data dalla dimensione degli elementi stessi. La risoluzione spaziale richiesta da un sistema PET per applicazioni cliniche risulta solitamente meno critica lungo la direzione dell'asse del tomografo (risoluzione assiale). Per questo motivo gli elementi del *block detector* hanno, in alcuni casi, una forma rettangolare, con il lato maggiore lungo la direzione assiale. Inoltre, si deve considerare che l'algoritmo di calcolo delle coordinate x e y fornisce solo una stima del centroide della distribuzione di luce prodotta nell'elemento dello scintillatore.

In principio, le distribuzioni delle posizioni stimate per vari eventi che avvengono nei singoli elementi dovrebbero essere completamente separate tra loro in modo tale da "codificare" con certezza gli elementi del rivelatore. In realtà tali distribuzioni hanno delle zone di sovrapposizione ed esistono dunque alcuni eventi che non possono essere associati con certezza a uno o a un altro elemento. Tale imprecisione porta a un ulteriore errore nella stima del punto di interazione, detto "errore di codifica". Si deve inoltre notare che per definire nello spazio il punto di interazione del γ sarebbe necessaria una stima delle tre coordinate x , y e z . Per quanto visto, il *block detector* fornisce solo due delle tre coordinate spaziali (x e y nella nostra notazione). La terza coordinata sarebbe data dalla profondità z alla quale avviene l'interazione nel cristallo (di solito detta semplicemente "profondità di interazione").

Dalla sua introduzione, avvenuta nel 1986, ogni sistema PET possiede i rivelatori basati su qualche forma di *block detector*. Nelle versioni più recenti vengono utilizzati materiali scintillanti diversi rispetto al BGO come LSO, LYSO (Ortosilicato di Lutezio- Ittrio) o GSO (Ortosilicato di Gadolinio) (vedi Paragrafo 4.3 "Caratteristiche dei cristalli di rivelazione"). In questo caso il blocco di scintillatore è completamente separato in una matrice di elementi di rivelazione detti pixel. Nelle attuali versioni di PET cliniche vengono utilizzati pixel fino a una dimensione minima (in sezione) di 4.4 mm.

4.2.4

Time of flight PET

Nelle PET convenzionali è possibile solo conoscere la linea lungo la quale è avvenuta l'annichilazione (LOR), ma non l'esatto punto in cui questa è avvenuta. Ogni punto della LOR avrà dunque uguale probabilità di aver generato tale evento. Un possibile modo per conoscere con maggiore precisione la posizione del punto di annichilazione è quello di misurare la differenza temporale tra l'avvenuta rivelazione dei due γ nei rispettivi rivelatori. Infatti, i raggi γ si muovono alla velocità della luce, ovvero 3×10^8 m/s o 30 cm/ns. Ad esempio, mentre per un'annichilazione che avviene al centro di un tomografo i due γ sono rivelati simultaneamente, per una che avviene a 15 cm di distanza dal centro si verifica una differenza temporale tra le due rivelazioni di 1 ns. Quindi, potendo misurare con una precisione migliore del nanosecondo il tempo che intercorre tra le due interazioni, sarebbe possibile limitare la lunghezza della corda lungo la quale può essere avvenuta l'annichilazione di una quantità proporzionale alla precisione con la quale si riesce a quantificare tale differenza temporale. In generale, l'incertezza ΔS (misurata come FWHM full width at half maximum, larghezza a metà altezza della sua distribuzione) sulla determinazione del punto di annichilazione è data dalla metà dello spazio che la luce percorre durante l'intervallo di tempo Δt , pari all'incertezza della misura temporale (sempre

misurata come FWHM della sua distribuzione), cioè:

$$\Delta S = \frac{c \Delta t}{2}$$

Ciò che si ricava è in realtà una distribuzione di probabilità (gaussiana) della posizione del punto di emissione avente una FWHM data da ΔS (Fig. 4.4).

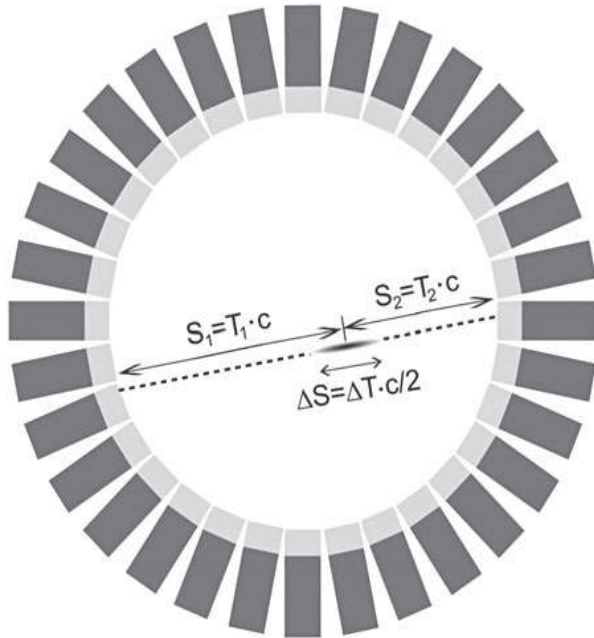


Fig. 4.4 La tecnica PET a tempo di volo. La posizione del punto di emissione dei due raggi γ è determinata dalle lunghezze dei segmenti S1 e S2 calcolati in base ai tempi di volo T1 e T2. La quantità realmente misurabile è la differenza T1-T2 in base alla quale è possibile determinare la distanza del punto di emissione dal centro della LOR. A causa dell'incertezza ΔT nella misura temporale la posizione del punto di emissione è ricavata con un errore $\Delta S = \Delta T \cdot c/2$

Ad esempio, con una risoluzione temporale di 500 picosecondi (ps) (FWHM) sarebbe possibile misurare il punto di annichilazione del positrone con una precisione di 7,5 cm (FWHM). Tale tecnica è detta PET “a tempo di volo” o più comunemente *time-of flight* PET o TOF-PET. Nelle PET standard tale differenza temporale è solitamente risolta con una precisione di qualche nanosecondo, non sufficiente a effettuare la misura del tempo di volo. In alcune PET più recenti, con l'uso di scintillatori di breve tempo di decadimento (come LSO, LYSO o LaBr3) e attraverso un'accurata progettazione dell'elettronica di processamento e acquisizione, è invece possibile raggiungere le precisioni richieste per la TOF-PET.

Con l'utilizzo della tecnica TOF-PET, più che un miglioramento della risoluzione spaziale, comunque apprezzabile, l'effetto sulla qualità dell'immagine è rappresentato da una diminuzione della varianza del fondo e, quindi, dal miglioramento del rapporto segnale-rumore. Di fatto, ciò risulta equivalente a un aumento della sensibilità dello strumento.

4.2.5

Ricostruzione delle immagini

I dati grezzi ottenuti da un sistema PET consistono in una serie di eventi di coincidenza ciascuno dei quali contiene informazioni sulla linea di volo e sull'energia rilasciata in ogni interazione. Ogni linea di volo rappresenta una linea che collega i punti di interazione e

lungo la quale si suppone essere avvenuta l'emissione. Le linee di volo corrispondenti agli eventi ritenuti utili per la formazione dell'immagine, sono memorizzati in immagini di proiezione dette sinogrammi; qui le linee di volo sono classificate in 3 dimensioni, in base alla loro inclinazione (ϕ e θ) e alla distanza dall'asse del tomografo. In una tipica acquisizione PET sono collezionati diversi milioni di eventi. Una volta che sono state effettuate tutte le necessarie procedure di correzione dei dati (correzione per coincidenze accidentali, per scattering, per il tempo morto del rivelatore, per le disuniformità di sensibilità ed eventualmente per attenuazione), il sinogramma può essere utilizzato per la ricostruzione delle immagini. I sinogrammi sui quali applicare l'algoritmo di ricostruzione possono essere di tre tipi, a seconda della modalità con la quale sono stati acquisiti. Nella modalità 2D PET gli eventi sono rivelati sui singoli piani, separati tra loro dai setti. L'immagine ricostruita sarà rappresentata da una "fetta" senza spessore; gli elementi dell'immagine sono detti pixel (da picture element). Nella modalità 3D Multi-Slice PET l'immagine tridimensionale viene formata dalla sovrapposizione delle varie immagini planari. Invece, in modalità 3D Positron Volume Imaging PET (3D-PVI) i setti vengono rimossi e si acquisiscono dati 3D, considerando cioè le emissioni di radiazione in tutte le direzioni. In questo caso, l'immagine che si ottiene è la rappresentazione di un volume: le singole fette hanno un certo spessore e i pixel sono sostituiti dai voxel (da volume element). Gli algoritmi matematici utilizzati per la ricostruzione delle immagini possono essere principalmente classificati in due tipologie: algoritmi analitici e algoritmi iterativi.

4.2.5.1

Algoritmi analitici

L'algoritmo analitico più comunemente utilizzato è la retroproiezione filtrata (FBP da *Filtered Back Projection*). Questo algoritmo ha il vantaggio di essere semplice e veloce nell'esecuzione. D'altro lato, la ricostruzione tramite FBP genera artefatti nell'immagine come, ad esempio, i tipici artefatti "a stella" che si intensificano nelle zone di maggiore densità di attività. Inoltre, le immagini risultano piuttosto rumorose, specialmente nelle zone a minore statistica, corrispondenti alle regioni del corpo caratterizzate da una minore densità di attività (fondo).



Fig 4.5 Back projection di una sorgente puntiforme. Numero di retro-proiezioni finito, artefatti a stella visibili

4.2.5.2

Algoritmi iterativi

Gli algoritmi iterativi si basano su metodi statistici di stima della distribuzione di attività. Questi sono gli algoritmi che, a oggi, forniscono la migliore qualità delle immagini. Tali algoritmi hanno la caratteristica di poter inserire informazioni *a priori*

sulle caratteristiche dello strumento in uso (modellizzazione). I principali vantaggi si apprezzano in un minore rumore dell'immagine (che comunque tende ad accumularsi nelle zone di maggiore densità di attività) e nell'eliminazione degli artefatti a stella. Gli svantaggi consistono in una maggiore complessità e lentezza di esecuzione.

L'algoritmo iterativo più comunemente utilizzato in clinica è il cosiddetto EM (*Expectation Maximization*). Per ovviare ai problemi di velocità (che richiederebbero grandi risorse di calcolo per ricostruire le immagini in tempi accettabili) si utilizza una versione accelerata dell'algoritmo EM, detta OSEM (*Ordered Subset Expectation Maximization*). In questo algoritmo i dati sono suddivisi in sottoinsiemi o *subset*, che sono analizzati ciclicamente. Potendo lavorare su un numero minore di dati per volta l'algoritmo EM risulta accelerato di tante volte quanti sono i *subset*. D'altro lato, la qualità dell'immagine diminuirà all'aumentare del numero di questi sottoinsiemi. La scelta ottimale sarà quella che fornisce il migliore compromesso tra qualità dell'immagine e velocità di esecuzione.

4.3

Caratteristiche dei cristalli di rivelazione

L'utilizzo di scintillatori inorganici è il metodo attualmente più utilizzato per la rivelazione dei raggi γ in PET. I requisiti di un buon scintillatore per la PET sono legati ai vari processi fisici utilizzati. In primo luogo, a causa dell'energia dei raggi γ di annichilazione (511 keV) si dovrà utilizzare un cristallo ad alta densità elettronica (Z_{eff}), così da massimizzare l'efficienza di rivelazione.

Altri importanti requisiti sono una elevata resa luminosa e una breve costante di decadimento. L'elevata resa luminosa (solitamente detta *light yield*) consente una migliore codifica degli elementi dello scintillatore, in modo tale da rendere possibile l'utilizzo di elementi più piccoli con il conseguente aumento della risoluzione spaziale del sistema (vedi Paragrafo 4.4.1). L'alta densità (e dunque un elevato coefficiente di attenuazione lineare) aumenta l'efficienza dello strumento a parità di spessore del materiale utilizzato. D'altro lato, a parità di efficienza è possibile utilizzare scintillatori di minore spessore, con la conseguente riduzione dell'errore di parallasse (vedi Paragrafo 4.4.3). Una breve costante di decadimento τ contribuisce alla riduzione della finestra temporale di coincidenza, con la conseguente riduzione del rateo di eventi random (vedi Paragrafo 4.4.5). Inoltre, un breve tempo di scintillazione e, dunque, un'ottima risoluzione temporale per la rivelazione in coincidenza (≤ 600 ps) sono requisiti fondamentali per l'utilizzo di uno scintillatore in sistemi PET a "tempo di volo". Il NaI(Tl) è stato utilizzato nei primi sistemi PET, tuttavia la sua densità relativamente bassa e il lungo tempo di decadimento non lo rendono adatto alla rivelazione di raggi γ di annichilazione in coincidenza.

Tabella 4.1 Proprietà di alcuni scintillatori usati in PET

Scintillatore	ρ (g/cm ³)	Z _{eff}	R.L. (%NaI)	τ (ns)	FF(%)	$\mu(511)$ cm ⁻¹
Ioduro di Sodio (NaI:Tl)	3,67	51	100	230	22	0,34
Germanato di Bismuto (BGO)	7,13	74	15	0,96	78	0,96
Ortosilicato di Lutezio (LSO:Ce)	7,4	67	75	0,88	33	0,88
Ortosilicato di Gadolinio (GSO:Ce)	6,71	60	25	0,7	25	0,7
Ortoalluminato di Ittrio (YAP:Ce)	5,37	33	50	0,46	5	0,46
Bromuro di Lantanio (LaBr ₃ :Ce)	5,06	47	160	0,47	15	0,47
Ortoalluminato di Lutezio (LuAP)	8,34	65	30	0,95	30	0,95
Ortosilicato di Lutezio-Ittrio (LYSO)	7,4	64	96	0,89	34	0,89

Densità (ρ), numero atomico efficace (Z_{eff}), resa di luce (R.L.), costante di decadimento (τ), coefficiente di attenuazione lineare (μ) e frazione di interazioni per effetto fotoelettrico a 511 keV (FF)

La Tabella 4.1 mostra le caratteristiche dei materiali scintillanti attualmente più utilizzati in PET, messi a confronto con l'NaI(Tl). Il BGO (ortogermanato di bismuto) è stato per molti anni il materiale di riferimento per la costruzione di sistemi PET, proprio grazie al suo elevato coefficiente di attenuazione lineare (alta efficienza) e alla sua elevata densità (alta frazione di interazioni per effetto fotoelettrico a 511 keV, pari al 44%). Tuttavia, la sua bassa resa luminosa e il lungo tempo di decadimento ne limitano la risoluzione energetica e temporale. Il BGO è comunque ancora utilizzato in alcuni sistemi commerciali. I più moderni sistemi PET oggi utilizzano LSO, LYSO e GSO. Questi materiali possiedono buone proprietà di attenuazione dei raggi γ da 511 keV e una elevata velocità di decadimento che, uniti all'adeguata resa luminosa, ne permettono l'utilizzo in sistemi ad alta efficienza e alta risoluzione spaziale.

4.4

Prestazioni di un sistema PET

4.4.1

Risoluzione spaziale

In modalità PET la risoluzione spaziale massima ottenibile è limitata sia dalla fisica del decadimento β^+ sia dalle tecnologie utilizzabili per la rivelazione dei γ in coincidenza.

4.4.2

Fattori intrinseci: effetto range e deviazione angolare

Un sistema PET ideale dovrebbe misurare accuratamente la distribuzione dell'attività nel corpo, ovvero la distribuzione dei punti di *emissione* dei positroni. Tuttavia, un tomografo PET può solo misurare la distribuzione dei punti di *annichilazione* del positrone

stesso. Questi due punti sono separati dal range del positrone. Solitamente, si definisce questo fenomeno con il nome di “effetto range”. Tale fenomeno introduce una degradazione della risoluzione spaziale il cui contributo può essere quantificato in un valore che, per alcuni radioisotopi utilizzati in PET, è riportato in Tabella 4.2.

Come già visto, la deviazione angolare in acqua della coppia di raggi γ di annichilazione ha una distribuzione gaussiana con una FWHM (full width at half maximum, larghezza a metà altezza) di $0,5^\circ$. Nel processo di ricostruzione delle immagini ogni linea di volo, definita dalla congiungente tra i punti di rivelazione dei due γ , è considerata una retta lungo la quale si suppone essere il punto di annichilazione. La distribuzione di non collinearità genera dunque una distorsione dell’immagine che provoca una degradazione della risoluzione spaziale. Fissando il valore di $\Delta\theta$ a $0,5^\circ$, la non collinearità tra i γ di annichilazione contribuisce alla FWHM della risoluzione spaziale con un valore che, al centro di un tomografo di diametro D , vale:

$$FWHM_{\Delta\theta} \approx \frac{\Delta\theta \times D}{4} = 0,0022 D$$

ovvero una $FWHM_{\Delta\theta}$ pari a 2,2 mm per ogni metro di separazione tra i rivelatori.

Per quanto descritto sopra, l’effetto range e la non collinearità rappresentano una limitazione fisica fondamentale per la risoluzione spaziale in PET. Il loro effetto è una degradazione della risoluzione spaziale nell’immagine ricostruita (Fig. 4.6). Questo effetto risulta particolarmente evidente quando si utilizzano isotopi con elevata energia del positrone emesso (grande E_{max}) e, dunque, con un grande range del positrone, e/o in quei sistemi PET caratterizzati da un’ampia separazione tra i rivelatori opposti (grande diametro nel caso di sistemi ad anello).

Tabella 4.2 Esempio del contributo alla risoluzione spaziale (FWHM) di un sistema PET dovuto al range del positrone per alcuni radioisotopi

Isotopo	$E_{cinetica}$ media dello spettro (MeV)	Range medio in acqua (mm)	FWHM(mm)
^{18}F	0,24	1,4	0,22
^{11}C	0,39	1,7	0,28
^{68}Ga	0,74	3	1,35

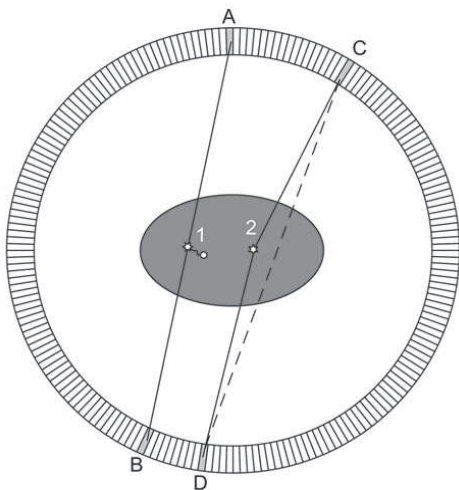


Fig. 4.6 Rappresentazione dell’effetto range (caso 1) e dell’effetto di non collinearità (caso 2). Nel caso 1 il positrone, prima di annichilare con un elettrone del tessuto, percorre un certo spazio allontanandosi dalla posizione del nucleo emittitore. I raggi γ di annichilazione vengono poi rivelati da due rivelatori (A e B). Trascurando gli effetti di non collinearità, la LOR è così generata in maniera corretta (passa cioè dal punto di annichilazione, ma non da quello di emissione). Nel caso 2, si osserva come la rivelazione dei due raggi γ emessi con un angolo non esattamente di 180° da parte di due rivelatori (C e D) dia luogo alla generazione di una LOR che non passa dal punto di emissione (in questo caso si è trascurato l’effetto range)

4.4.3

Fattori tecnologici: dimensione dei cristalli, codifica ed errore di parallasse

Come visto, l'effetto range e la non colinearità sono i due processi fisici fondamentali che limitano la risoluzione spaziale della PET. La risoluzione ottenibile in PET dipende anche da altri fattori, connessi principalmente con la tecnologia utilizzata per la rivelazione dei raggi γ . La FWHM della risoluzione spaziale ottenibile può essere dunque espressa come:

$$FWHM = 1,2 \sqrt{\left(\frac{d}{2}\right)^2 + b^2 + (0,0022 D)^2 + r^2 + p^2}$$

Dove tutte le dimensioni sono in mm.

Il primo fattore ($d/2$) è connesso con la dimensione finita degli elementi nei quali è suddiviso il *block detector*. Se d è la dimensione del lato dell'elemento (nella direzione lungo la quale si vuole stimare la risoluzione spaziale), tale elemento contribuirà alla FWHM della risoluzione spaziale con un fattore $d/2$. Il fattore b è connesso con l'errore di codifica, descritto in precedenza, della trattazione del *block detector*. A tal proposito si deve osservare che, assieme alla risoluzione intrinseca del fotorivelatore che genera l'allargamento della distribuzione spaziale degli eventi di interazione in un dato elemento dello scintillatore, un ruolo chiave è giocato dalle caratteristiche dell'interazione tra il raggio γ e lo scintillatore. Infatti, a fronte di una probabilità di interagire per effetto fotoelettrico che al massimo (a 511 keV) è di circa il 44% per il BGO (mentre per l'LSO è del 32%), nella rimanente frazione di interazioni si avranno uno o più effetti Compton.

Nel caso l'interazione Compton sia singola o multipla, ma che comunque il raggio γ diffuso fuoriesca dallo scintillatore, l'evento sarà comunque scartato in quanto indistinguibile da un evento di *scattering* nel corpo (questo viene rigettato tramite la selezione della finestra energetica). Nel caso di una o più interazioni Compton seguite da una per effetto fotoelettrico, l'energia complessivamente misurata dal rivelatore sarà quella del γ incidente. In questo caso l'evento sarà indistinguibile da un'interazione singola per effetto fotoelettrico e, dunque, sarà accettato. La posizione misurata nel *block detector* di tale evento corrisponderà al baricentro dell'energia rilasciata nei vari elementi dello scintillatore che sono stati colpiti e non, come si vorrebbe, corrispondente al punto della prima interazione. La LOR definita utilizzando tale posizione sarà dunque non corretta. Tale imprecisione, connessa con gli effetti di interazione multipla nel cristallo, è inclusa nel fattore b . Il fattore $0,0022D$ è l'errore connesso con la non colinearità, e r è quello connesso con il range del positrone. Un ultimo fattore p è detto errore di parallasse. Questo errore è connesso con la mancanza di informazioni sulla profondità di interazione nello scintillatore. Nel caso del *block detector*, questa può essere stimata solo in base allo spessore del cristallo scintillatore e alle proprietà di attenuazione dello stesso. Ciò fa sì che in geometria ad anello le linee che non passano per il centro siano di fatto soggette a un'incertezza che aumenta all'incremento della distanza del punto di emissione dei γ dal centro del tomografo (Fig. 4.7). Come conseguenza, l'immagine di una sorgente puntiforme posta lontano dall'asse del tomografo risulta ellittica, con l'asse maggiore posto lungo la direzione radiale. Tale effetto è detto appunto "elongazione radiale", e la distorsione peggiora con l'allontanarsi dall'asse del tomografo stesso.

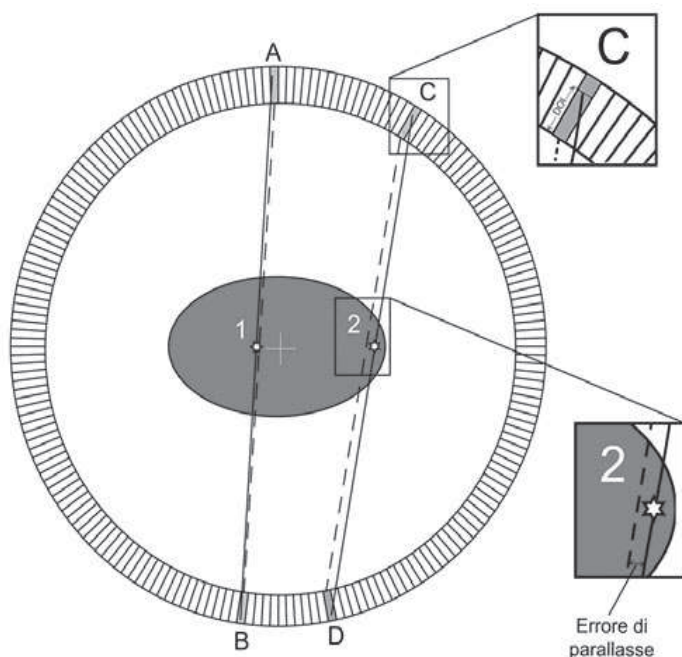


Fig. 4.7 Rappresentazione dell'effetto dell'errore di parallasse vicino (caso 1) o lontano (caso 2) dal centro del tomografo (*croce*). Nel caso 1 i due raggi γ incidono nei cristalli parallelamente al loro asse: l'errore di parallasse è minimo, indipendente dalla profondità di interazione, e la LOR ricostruita passa vicino al punto di annichilazione. Nel caso 2 i raggi γ incidono nei rivelatori con un certo angolo rispetto al loro asse: si genera un maggiore errore di parallasse (la LOR passa lontano dal punto di annichilazione), specialmente quando l'interazione avviene a una grande profondità nel cristallo (DOI)

Una tecnica per ridurre l'errore di parallasse è quella di segmentare il cristallo in due strati, in modo da limitare l'incertezza sulla profondità di interazione (tecnica *phoswich*). Una possibile implementazione pratica consiste, ad esempio, nell'utilizzare due diversi materiali scintillanti, caratterizzati da due differenti tempi di decadimento, per realizzare un rivelatore a due strati. Gli elementi del rivelatori possono essere identificati come al solito, mentre lo strato nel quale è avvenuta l'interazione si riconosce in base alla misura del tempo di decadimento del segnale prodotto nello scintillatore. Tale tecnica è attualmente utilizzata in alcuni tomografi per applicazioni dedicate (imaging del cervello o imaging pre-clinico). Il fattore moltiplicativo dipende invece dall'algoritmo di ricostruzione (1,2 nel caso dell'FBP) che introduce anch'esso una degradazione della risoluzione spaziale dell'immagine.

4.4.4

Effetto di volume parziale

Le misure PET quantitative richiedono una proporzionalità diretta tra il numero di conteggi assegnati a ogni pixel dell'immagine ricostruita e la concentrazione di attività nell'oggetto. Se le procedure di normalizzazione sono state effettuate correttamente, ci si può aspettare che tale proporzionalità sia verificata per dettagli di dimensione pari ad almeno il doppio della FWHM della risoluzione spaziale dello strumento. Per strutture più piccole tale proporzionalità non è più valida, e il valore misurato dallo strumento dipende anche dalle dimensioni del dettaglio stesso. Tale perdita di linearità è detta "effetto di volume parziale" (PVE, da *Partial Volume Effect*) e causa una perdita di contrasto per i dettagli più piccoli. In particolare, la densità di attività misurata sarà sempre più sottostimata quanto più il dettaglio è piccolo. Solitamente si assume inoltre di non poter effettuare alcuna stima quantitativa per oggetti più piccoli della FWHM della risoluzione spaziale. Per dettagli di dimensione compresa tra 1 e 2 FWHM è invece possibile eseguire la stima quantitativa, una volta che si conosca il coefficiente di proporzionalità tra conteggi nel voxel e concentrazione di attività in funzione della dimensione del dettaglio. Tale coefficiente è solitamente rappresentato in

una “curva di recupero” (*recovery curve*) ed è misurata sperimentalmente per ogni tomografo PET.

4.4.5

Il rumore in PET (Conteggi *true*, *scattered* e *random*)

Un evento corrispondente alla rivelazione in coincidenza temporale di due raggi γ si definisce *true* (vero) quando corrisponde effettivamente alla rivelazione di due γ che, provenendo dallo stessa annichilazione, non hanno subito deviazioni per effetto Compton lungo il loro percorso. Infatti, solo in questo caso la linea di volo misurata passerà, con le limitazioni già viste in precedenza, dal punto di annichilazione del positrone. In realtà, non tutte le linee di volo ricavate dalla rivelazione in coincidenza di due raggi γ corrispondono a un evento *true*. In Figura 4.8 sono mostrati i tre tipi di coincidenze che possono essere registrate da una PET. Il caso A corrisponde a una coincidenza *true*. Nel caso B uno dei raggi γ ha subito un’interazione Compton lungo il suo percorso. La linea di volo non passerà dunque dal punto di annichilazione. Tale evento è detto *scattered* (diffuso).

Nel caso C i due raggi γ , pur essendo stati rivelati in coincidenza temporale, provengono da due eventi di annichilazione differenti. La linea di volo è dunque generata in modo casuale.

In questo caso si parla di coincidenza accidentale e l’evento correlato è detto *random* (casuale). Gli eventi *true* e *scattered* sono accumulati dal fatto di essere generati da uno stesso evento di annichilazione. Per tale ragione sono spesso definiti come eventi *prompt* (immediati).

Il rateo misurato di eventi *prompt* (P) varia linearmente con l’attività presente nel corpo del paziente, mentre il rapporto tra il rateo di *true* (T) e *scattered* (S) non varia (si noti che $P = T+S$). Una stima della capacità del sistema di evitare le coincidenze *scattered* è misurata dalla cosiddetta *scatter fraction* (SF) che è data dal rapporto tra il numero di eventi *scattered* ed eventi *prompt*, cioè $SF = S/(T+S)$.

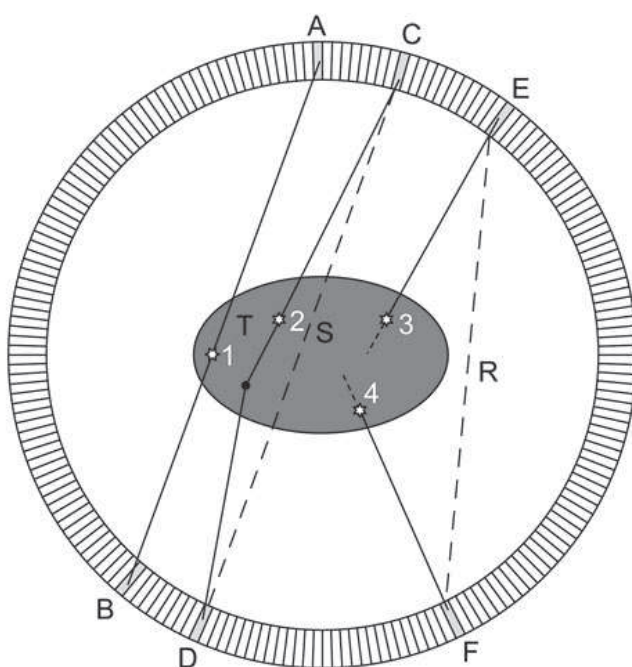


Fig. 4.8 Rappresentazione degli eventi *true* (T), *scattered* (S) e *random* (R). I raggi γ prodotti nell’annichilazione 1 raggiungono i rivelatori A e B senza subire interazioni nell’oggetto. La LOR così definita passa dal punto di annichilazione e l’evento a essa correlato è detto *true*. I raggi γ prodotti nell’annichilazione 2 raggiungono i rivelatori C e D, ma uno di essi subisce una interazione Compton (*scattering*) nell’oggetto prima di raggiungere il rivelatore. La LOR così ricavata sarà inesatta. Tale evento è detto *scattered*. Un evento *random* viene invece registrato quando due raggi γ provenienti da due diversi processi di annichilazione vengono rivelati “simultaneamente” da due rivelatori (E e F) senza che il corrispettivo γ della coppia venga rivelato da alcun rivelatore (in caso contrario sarebbe una coincidenza tripla che viene solitamente riconosciuta e scartata). Anche in questo caso si ha una generazione di una LOR inesatta e addirittura non correlata ad alcun evento di annichilazione.

Gli eventi *scattered* portano a un incremento del valore misurato del fondo rispetto a quello reale, insieme al generale aumento del rumore. Per ottenere un'accurata stima della distribuzione di attività si devono dunque identificare e scartare gli eventi *scattered* dai *true*. Il metodo comunemente più utilizzato è quello di effettuare una selezione sull'energia degli eventi registrati. Infatti, una buona risoluzione energetica consente di distinguere in modo più accurato quegli eventi che, per effetto di interazioni Compton (*scattering*), hanno perso parte della propria energia. Come già visto, anche l'utilizzo di setti nella modalità 2D riduce notevolmente la *scatter fraction*. Un'ulteriore riduzione degli eventi *scattered* può essere ottenuta attraverso una stima della distribuzione spaziale attesa, ad esempio simulando le interazioni secondo determinati modelli e incorporando le informazioni in un algoritmo iterativo (*scatter correction*). Tali correzioni permettono di ridurre il contributo degli eventi *scattered* sul fondo, ma non di diminuire il rumore a essi connesso. Una stima dell'efficacia di tale correzione può essere ottenuta misurando la *scatter fraction* prima e dopo la correzione stessa. Una coincidenza *random* avviene quando due raggi γ sono rivelati in coincidenza temporale, ma provengono in realtà da due distinti eventi di annichilazione. In modo simile agli eventi *scattered*, l'effetto dell'inclusione nei dati di eventi *random* è una riduzione del contrasto (causato dall'aumento dei conteggi nel fondo), un aumento del rumore e, quindi, una diminuzione dell'accuratezza della misura quantitativa della distribuzione di attività. Gli eventi *random* sono indistinguibili dagli eventi *true*. Questi dovranno essere stimati e dunque sottratti nella fase di ricostruzione delle immagini. Si può però limitarne la probabilità in fase di progettazione e messa a punto del tomografo PET. Infatti, la probabilità che avvenga una coincidenza *random* è connessa con la durata (larghezza) della finestra temporale (t). Il numero delle coincidenze *random* che possono avvenire tra due rivelatori può essere stimato a partire dai ratei in singola misurati dai due rivelatori. Indicando con C_1 e C_2 i ratei in singola misurati dai due rivelatori, il rateo di eventi *random* (R) può essere stimato come:

$$R = 2 t C_1 C_2$$

Risulta dunque evidente che, a differenza di quanto avviene per gli eventi *prompt* (e, in particolare, per gli *scattered*) che aumentano linearmente con l'attività, il rateo degli eventi *random* cresce con il quadrato dell'attività (sia C_1 che C_2 dipendono linearmente dell'attività stessa). La degradazione dell'immagine causata dagli eventi *random* risulterà dunque più importante ad alti livelli di attività.

Il metodo più utilizzato per la stima degli eventi *random* è quello della cosiddetta "coincidenza ritardata" (*delayed coincidence*): per ogni evento di singola che colpisce un rivelatore, viene aperta non solo una finestra temporale di coincidenza *prompt*, ma anche una seconda finestra temporale, sempre di lunghezza t , con un ritardo Δt rispetto all'evento originale. Il ritardo Δt è impostato sufficientemente lungo in modo tale che nessuna coincidenza *prompt* possa cadervi all'interno. La probabilità che un evento di rivelazione che avviene in un altro rivelatore sia in coincidenza temporale con questa finestra ritardata è pari alla probabilità di un evento *random*. Misurando dunque queste coincidenze ritardate (che avvengono con un certo rateo Cd) è possibile avere una stima diretta del rateo R di coincidenze *random* ($Cd = R$), così da poterle sottrarre dai dati.

4.4.6

Curva NEC

La modalità 3D migliora notevolmente la sensibilità dello scanner, ma al prezzo di una sensibilità assiale non uniforme e di un' aumentata *scatter fraction*. Una misura, seppure indiretta, della qualità dei dati acquisiti in relazione alla presenza di eventi *scattered* e *random* e all' effetto del *dead time* sui dati misurati è dato da un valore detto rateo NEC (*Noise Equivalent Count rate*). In pratica, tale parametro misura la capacità del sistema di selezionare e acquisire gli eventi *true*.

Solitamente il valore di *NEC* è definito come:

$$NEC = \frac{T^2}{T + S + kR}$$

dove *k* è un fattore che dipende dal metodo utilizzato per la correzione delle coincidenze *random*. Le procedure per il calcolo del rateo NEC sono definite nei protocolli standard NEMA NU2 1994 e 2001. Tipicamente, il NEC è misurato per diversi valori di attività nel campo di vista, creando così una curva del rateo NEC in funzione dell' attività stessa.

Tale curva è detta "curva NEC" e solitamente presenta un massimo per una data attività (detta "attività di picco della curva NEC" o *peak NEC activity*). Tali curve possono essere utilizzate per ottenere informazioni sulle procedure ottimali per effettuare al meglio vari studi PET (ad esempio, per ottimizzare la quantità di attività da iniettare in funzione della dimensione del corpo). In generale, una procedura è ottimizzata quando l' acquisizione dei dati inizia a un livello di attività corrispondente al massimo della curva NEC.

4.5

Modalità di acquisizione con PET

La PET offre la possibilità di utilizzare diverse modalità di acquisizione effettuate sulla base del quesito clinico e dei parametri che si desiderano ottenere, compatibilmente con la dotazione hardware e software del tomografo. Si possono distinguere le seguenti modalità di acquisizione:

- segmentaria statica;
- dinamica;
- *total body*;
- *list mode*;
- *gated*.

4.5.1

Impostazione dell' acquisizione

Alcune fasi che precedono o fanno parte dell' impostazione dell' acquisizione sono comuni alle diverse modalità:

- inserimento dei dati identificativi del paziente e dell' esame;
- impostazione dei dati relativi alla posizione del paziente sul lettino di esame (se supina o prona, se testa o piedi sono rivolti verso il *gantry*), necessaria per ottenere un corretto orientamento delle immagini ricostruite;
- posizionamento del paziente sul lettino del tomografo. La scelta della posizione del

corpo del paziente, delle braccia (iper-abdotte sopra la testa o addotte lungo il corpo) e dell'eventuale utilizzo di un poggiatesta per limitare i movimenti del capo varia a seconda del segmento corporeo da esaminare;

- il piano d'esame è messo in posizione di scansione facendo in modo che le luci di allineamento laser del tomografo siano centrate sulla posizione di inizio scansione;
- impostazione dei parametri dell'acquisizione *scout*, TC e PET. L'utilizzo di protocolli di scansione (e di ricostruzione) predefiniti consente di risparmiare tempo e, contemporaneamente, garantisce esami di qualità con uniformità di risultati, in quanto l'esame è effettuato sempre con le stesse modalità.

4.5.2

Acquisizione segmentaria

E' utilizzata per lo studio di un segmento corporeo o di un solo organo; in quanto caratterizzata da una singola acquisizione per un tempo predeterminato, questa modalità è anche definita "statica".

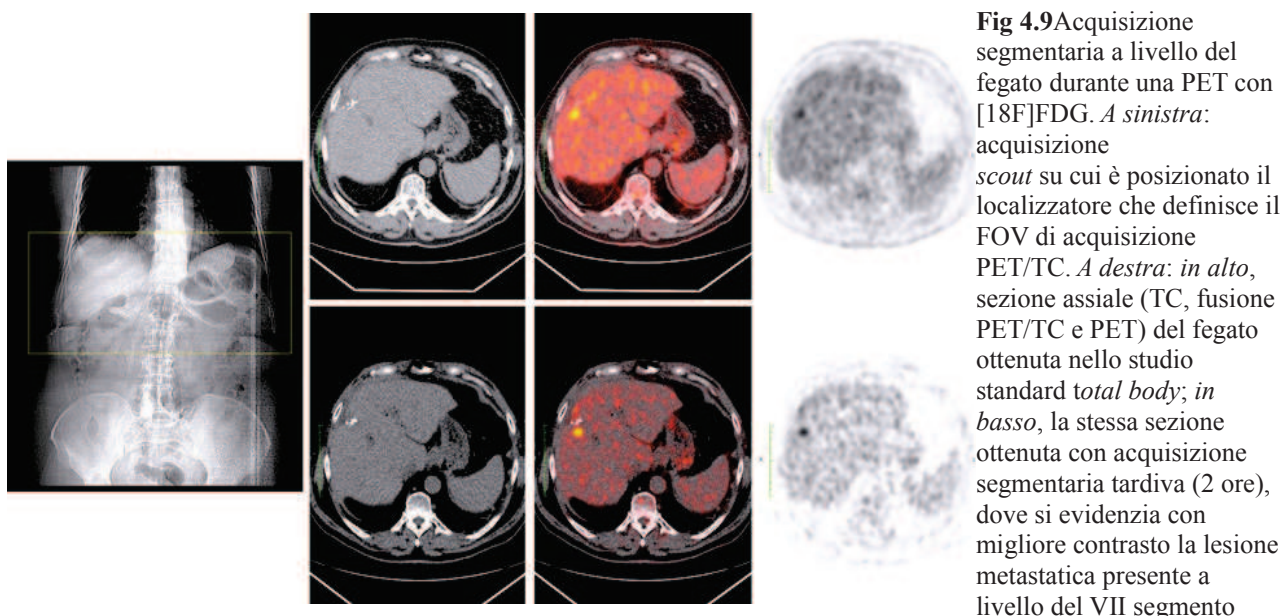


Fig 4.9 Acquisizione segmentaria a livello del fegato durante una PET con [18F]FDG. *A sinistra:* acquisizione *scout* su cui è posizionato il localizzatore che definisce il FOV di acquisizione PET/TC. *A destra:* in alto, sezione assiale (TC, fusione PET/TC e PET) del fegato ottenuta nello studio standard *total body*; in basso, la stessa sezione ottenuta con acquisizione segmentaria tardiva (2 ore), dove si evidenzia con migliore contrasto la lesione metastatica presente a livello del VII segmento

In fase di impostazione dell'acquisizione devono essere inseriti i dati relativi alla somministrazione del radiofarmaco (attività somministrata e relativo orario della misura, orario della somministrazione del radiofarmaco al paziente, attività residua nella siringa dopo l'iniezione e relativo orario della misura), perchè solo in questo modo è possibile calcolare il parametro SUV (*Standardized Uptake Value*) sulle immagini PET ricostruite. Negli attuali tomografi PET/TC i limiti della scansione sono individuati sulle immagini *scout* determinate con la TC sul piano antero-posteriore e/o latero-laterale; la scansione corrisponde al FOV assiale della PET (circa 15-18 cm, a seconda dei modelli di tomografo). Lo scopo di questa modalità di acquisizione è quello di ottenere un'immagine della qualità migliore possibile. L'ideale sarebbe acquisire coincidenze in numero sufficiente, tale da ridurre al minimo l'errore statistico:

$$\varepsilon = \sqrt{n}$$

dove n = numeri di eventi registrati; purtroppo, questa esigenza di qualità si scontra con la pratica quotidiana, poichè il tempo necessario all'esecuzione dell'esame diverrebbe troppo lungo, insostenibile per la routine diagnostica e per la *compliance* da parte del paziente.

Si rende pertanto necessario limitare i tempi di acquisizione, che variano in genere empiricamente tra i 10 e i 15 minuti in funzione del distretto corporeo esaminato, del tipo e della quantità di radiofarmaco iniettato, e della corporatura del paziente (peso e altezza). Questa modalità di acquisizione è utilizzata frequentemente in ambito cardiologico e neurologico; tuttavia, l'acquisizione statica di un segmento corporeo può essere effettuata anche a completamento di uno studio *total body* oncologico: ad esempio, acquisizione statica tardiva del fegato in uno studio con [^{18}F]FDG (Fig. 4.9).

4.5.3

Acquisizione dinamica

Questa modalità di acquisizione si sviluppa temporalmente (perciò è anche definita 4D) per la durata del processo fisiologico o biologico in studio. Il protocollo di acquisizione è costituito da una sequenza di *frame* con frequenza temporale variabile, definita con temporizzazione idonea a descrivere la distribuzione del tracciante a carico del tessuto/organo che si vuole prendere in esame.

Uno degli scopi di questo tipo di acquisizione può essere quello di poter distinguere strutture diverse sulla base della differente cinetica locale del radiofarmaco. Tuttavia, il fine principale di tale acquisizione è quello di calcolare parametri quantitativi relativi al metabolismo di un determinato substrato (ad esempio, $\mu\text{moli}/\text{min}$ per grammo di tessuto) oppure la perfusione (mL/min per grammo di tessuto) o, infine, la densità recettoriale (*binding potential*) di un determinato organo o tessuto. L'acquisizione dinamica per ottenere dati quantitativi assoluti è eseguita di norma in ambito sperimentale, meno frequentemente nella routine clinica. Un utilizzo clinico dell'acquisizione dinamica si ritrova, ad esempio, nella PET con [^{11}C]Colina per la stadiazione e ristadiazione di pazienti con carcinoma prostatico; lo studio dinamico della pelvi, costituito da pochi *frame* della durata di 1 minuto, avviene immediatamente dopo l'iniezione del radiofarmaco per distinguere (basandosi sulla differente cinetica del radiofarmaco) tra accumulo aspecifico a livello delle vie urinarie (tratto distale degli ureteri) e accumulo focale dovuto a recidiva di malattia.

Come per l'acquisizione segmentaria statica, i limiti della scansione sono individuati sull'acquisizione *scout* effettuata con la TC sul piano antero-posteriore e/o latero-laterale.

La scansione corrisponde al FOV assiale della PET (circa 15-18 cm, a seconda dei modelli di tomografo).

Il numero di *frame* e la durata dell'acquisizione dipendono principalmente dalla cinetica del radiofarmaco a livello dell'organo/tessuto in esame. Ad esempio, la distribuzione di [^{13}N]ammoniaca o ^{82}Rb nel miocardio è piuttosto rapida e richiede un tempo totale di acquisizione di alcuni minuti con *frame* che, quando il bolo attraversa le camere cardiache, hanno una durata di 2-3 secondi e, successivamente, di 10-15 secondi; quando si studia invece il metabolismo della [^{18}F]Fluoro-DOPA a livello dei nuclei striati, l'acquisizione ha una durata di 90-100 minuti, con *frame* della durata di alcuni minuti ciascuno. Soprattutto con questa modalità di acquisizione, l'utilizzo di protocolli standard predefiniti consente di risparmiare tempo e di ottenere risultati affidabili e riproducibili. Per quanto riguarda i dati da impostare prima dell'acquisizione, non è indispensabile inserire quelli relativi alla somministrazione del radiofarmaco (attività somministrata, orario della misura, orario della

somministrazione del tracciante al paziente, attività residua nella siringa dopo l'iniezione e relativo orario della misura), perchè i parametri quantitativi che si desidera misurare sono calcolati in base all'andamento nel tempo della distribuzione del tracciante. Molteplici modelli matematici sono stato sviluppati per calcolare parametri come metabolismo, flusso o densità recettoriale; caratteristica comune è che per tutti è necessario conoscere come varia nel tempo la concentrazione del radiofarmaco nel compartimento ematico arterioso (funzione di *input*) e nel tessuto/organo di interesse. Mentre la curva attività/tempo tessutale si ricava disegnando una o più ROI (2D o 3D) sull'organo di interesse che si ritrova sempre compreso nel FOV assiale di scansione, ottenere la curva di *input* arterioso può essere più problematico. Per quanto riguarda gli studi di perfusione o metabolismo miocardico, nel FOV assiale di acquisizione sono compresi sia le pareti ventricolari che le cavità. Disegnando ROI a livello di una delle cavità cardiache e del miocardio è possibile ottenere le curve che descrivono, rispettivamente, l'andamento nel tempo del tracciante all'interno del compartimento ematico (atrio o ventricolo, destro o sinistro) e del tessuto (miocardio). Tuttavia, negli studi dinamici che si effettuano su segmenti corporei dove non si riesce a ottenere la curva di *input* (in quanto non è possibile campionare una regione vascolare o, comunque, una regione in equilibrio con il sangue) è necessario effettuare, contestualmente allo studio dinamico, anche una serie di prelievi ematici arteriosi per ottenere la curva di *input*. Tale requisito complica molto la procedura di esecuzione e di *processing* dell'esame e presenta, inoltre, una certa invasività per il paziente (cateterismo dell'arteria radiale o omerale).

Con questo tipo di approccio è possibile non solo calcolare un'attività metabolica, perfusione o densità recettoriale di un organo, ma anche generare delle cosiddette "immagini parametriche 3D". Infatti, conoscendo la funzione di *input*, i parametri cinetici della distribuzione del radiofarmaco a livello dei tessuti possono essere calcolati *voxel by voxel*, ottenendo un volume di dati dove il valore dei singoli voxel è costituito non più da un *rate* di conteggio (cps o cpm) o un'attività (KBq), ma dal parametro funzionale che è stato misurato. Il vantaggio dell'imaging parametrico è, oltre a quello di fornire valori quantitativi assoluti, di poter raggiungere un contrasto ottimale tra organi e tessuti con differenti parametri cinetici del radiofarmaco.

4.5.4

Acquisizione *total body*

Questa modalità di acquisizione trova impiego in quelle applicazioni cliniche (tipicamente in ambito oncologico) dove si richiede un campo di esplorazione più ampio, che può coprire praticamente il corpo intero. Durante l'acquisizione PET, il lettino sul quale è posizionato il paziente scorre in senso assiale per *steps* successivi; a ogni *step* viene acquisita una porzione del campo d'indagine corrispondente al FOV assiale (*bed*) e l'esame si conclude con l'acquisizione di tutti i *bed* necessari a coprire l'intero campo d'indagine. La durata dell'esame è data dalla somma dei tempi di acquisizione di ogni singolo *bed*, per la cui determinazione ci si attiene agli stessi criteri già espressi nel caso dell'acquisizione segmentaria.

Nell'impiego di tale modalità si deve tenere conto di due aspetti che incidono sulla definizione della lunghezza del campo di esplorazione. Il primo è legato al fatto che ogni posizione acquisita ha una lunghezza predefinita, coincidente con la lunghezza del FOV assiale; pertanto, per essere sicuri di coprire interamente il campo di indagine è

necessario che la somma di tutti i *bed* acquisiti abbia una lunghezza uguale o superiore. Il secondo aspetto è legato alla necessità di correggere gli artefatti che si verificano nei piani esterni a causa delle radiazioni provenienti dalle strutture corporee al di fuori del FOV. La correzione è realizzata mediante la sovrapposizione dei piani esterni di due *bed* adiacenti (*overlap*), aumentando la statistica e riducendo l'errore casuale. Il numero di piani da sovrapporre è scelto dall'operatore, che deve tener conto che se il numero di piani è ridotto la correzione non risulta efficace e che la lunghezza del campo di vista assiale si riduce all'aumentare del numero di piani sovrapposti, con conseguente incremento del tempo di acquisizione complessivo.

Come per l'acquisizione segmentaria, in fase di impostazione sono inseriti i dati relativi alla somministrazione del radiofarmaco (attività somministrata, orario della misura, orario della somministrazione del tracciante al paziente, attività residua nella siringa dopo l'iniezione e relativo orario della misura) per poter calcolare il parametro SUV sulle immagini PET ricostruite.

Negli attuali tomografi PET/TC i limiti della scansione sono individuati mediante l'acquisizione *scout* effettuata con la TC sul piano antero-posteriore e/o latero-laterale. La scansione corrisponde a un numero finito di FOV assiali della PET, che di norma parte dalla base cranica e termina inferiormente al bacino (circa 5-7 FOV, a seconda dei modelli di tomografo e della statura del paziente).

4.5.5

Acquisizione list mode

Il list mode indica più che altro un modo particolare di trattare i dati che sono acquisiti. Con questa modalità le linee di coincidenza (LOR) accettate sono memorizzate in una matrice chiamata sinogramma. E' possibile però salvare tutte le informazioni relative alla rivelazione di ogni fotone γ prima di effettuare l'analisi per la memorizzazione delle LOR.

Tale modalità è estremamente potente perchè consente, una volta terminata l'acquisizione dei dati, di ottenere sinogrammi che si differenziano per i diversi parametri di acquisizione normalmente a disposizione dell'operatore. Un esempio può essere un'acquisizione della durata di n minuti che può essere successivamente ricostruita sia come segmentaria che come dinamica, indifferentemente. Il problema principale dell'acquisizione list mode risiede nella notevole quantità di memoria necessaria a gestire i dati; questo fatto costituisce un limite per la durata dell'acquisizione (funzione del rate di conteggio) e per la dimensione del file di dati che è salvato su hard-disk.

4.5.6

Acquisizione gated

Per acquisizione *gated* si intende un'acquisizione sincronizzata su un segnale esterno alla macchina, tipicamente un segnale fisiologico che si sviluppa in frequenza, quindi nel tempo, come il ciclo cardiaco o la frequenza respiratoria del paziente. L'acquisizione sincronizzata è suddivisa in un numero predeterminato di *frame*, conseguendo così il duplice obiettivo di descrivere temporalmente un fenomeno fisiologico in movimento (come in una sequenza cinematografica) e di ridurre gli artefatti dovuti al movimento stesso.

Due sono le strategie che permettono la gestione di questa modalità: quello classico

basato su una suddivisione predeterminata di *frame* e uno più innovativo fondato sulla modalità *list mode*.

Nel primo caso si decide a priori, in funzione della statistica di conteggio che vogliamo ottenere, della frequenza del fenomeno (ad esempio, ciclo cardiaco) oggetto dello studio e delle possibilità offerte dalla strumentazione, in quanti *frame* suddividere la sequenza di acquisizione. Nel caso di uno studio cardiologico, generalmente si suddivide la sequenza in 8/10 *frame* (o *bin*); in questo contesto la sincronizzazione consente di descrivere il ciclo cardiaco tra la fase di telesistole e quella di telediastole, suddividendolo in 8/10 fotogrammi (Fig. 4.10). La statistica di conteggio diminuisce in modo direttamente proporzionale al numero di *frame* utilizzati; questo dato è quindi particolarmente rilevante nel decidere il numero di fotogrammi utilizzati nella descrizione del fenomeno.

Il secondo approccio (*list mode*) garantisce una maggiore flessibilità, dato che è in fase di *post-processing* che i diversi parametri del *gating* possono essere definiti fino a ottenere il migliore risultato desiderato.

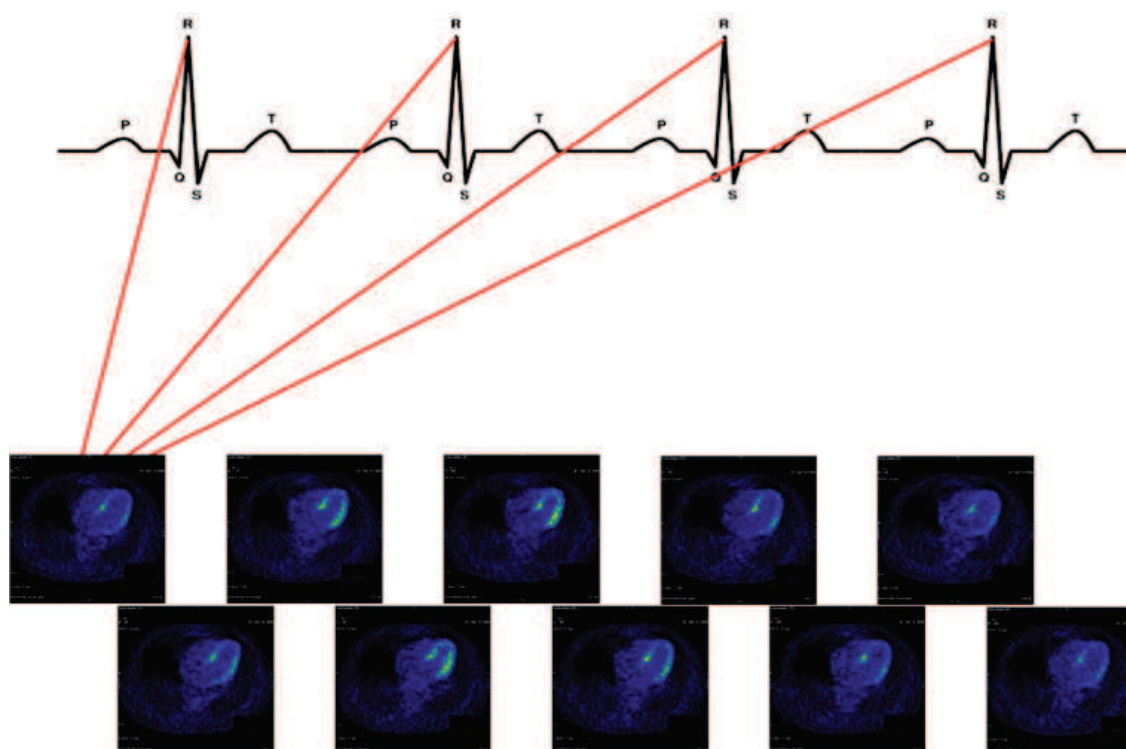


Fig. 4.10 Rappresentazione schematica di *gating* cardiaco sincronizzato sull'onda R del tracciato ECG

La correzione per il movimento respiratorio comporta i seguenti vantaggi:

- migliore definizione del volume effettivo di una lesione tumorale (che, se non corretto mediante *gating*, il movimento respiratorio tende far apparire più grande);
- migliore stima della captazione del radiofarmaco in termini di SUV (che, se non corretto mediante *gating*, il movimento respiratorio tende a far sottostimare);
- migliore localizzazione spaziale delle lesioni tumorali rispetto agli organi circostanti.

Per poter realizzare acquisizioni sincronizzate con l'attività respiratoria è necessario disporre di un sistema per il monitoraggio, la rilevazione e l'analisi in tempo reale, del *pattern* respiratorio del paziente. In questo modo è possibile fornire al tomografo PET/TC il segnale *trigger* per la sincronizzazione dell'acquisizione rispetto al ciclo respiratorio del paziente. I metodi utilizzati sono molteplici; tuttavia, uno dei sistemi commerciali più diffusi

è l'RPM (*Real time Position Management*, Varian, Palo Alto). Questo sistema, direttamente interfacciabile al tomografo PET/TC (ma anche all'acceleratore lineare per il trattamento radioterapico), permette di rilevare il ciclo respiratorio del paziente attraverso la registrazione di un segnale di tipo ottico, proveniente da due marker riflettenti posizionati sul torace del paziente. I due marker sono illuminati con luce infrarossa e la luce da loro riflessa (che è deflessa dagli atti del respiro) è rilevata da una telecamera. Il segnale della telecamera è elaborato in tempo reale come *trigger* per il *gating* (Fig. 4.11); un ciclo respiratorio è tipicamente suddiviso in 6-10 *frame* temporali o *bin*.

Fino a poco tempo fa l'acquisizione con *gating* respiratorio seguiva l'acquisizione *total body* standard, ovvero una volta terminato lo studio *total body* si decideva se eseguire l'acquisizione *gated* su uno o più FOV prescelti; attualmente è invece possibile definire a priori in quali FOV della scansione *total body* eseguire l'acquisizione *gated*. Il software di gestione dell'acquisizione provvede a prolungare il tempo di acquisizione sui FOV da acquisire con *gating*.

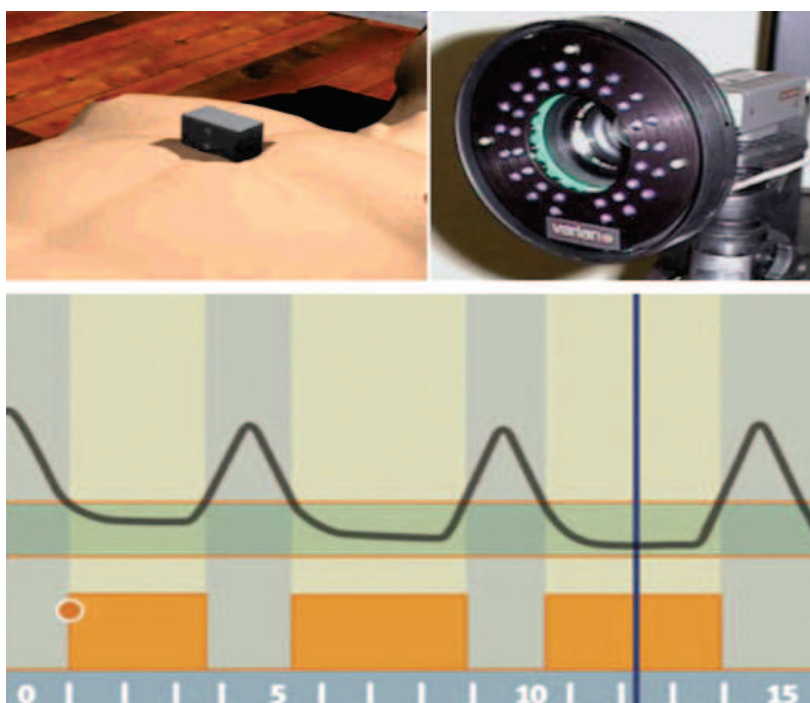


Fig. 4.11 *Gating* respiratorio con strumentazione Varian. *In alto a sinistra* è rappresentato il dispositivo con i marker riflettenti posizionato sul torace del paziente. *In alto a destra* è raffigurata la telecamera a raggi infrarossi. *In basso* è rappresentata la traccia del *gating* respiratorio con alcuni cicli respiratori registrati.

Anche per il *gating* respiratorio è possibile effettuare l'acquisizione in *frame mode* oppure in *list mode*. In quest'ultimo caso l'acquisizione dei dati avviene in una sequenza (*list*) per tutta la durata dell'acquisizione; in fase di *post-processing* i dati sono poi riordinati secondo il ciclo respiratorio del paziente in un numero definito di fasi.

4.6

PET: una risposta a molte domande

L'utilizzo della PET non è limitato alla discriminazione di tumori e diagnostica di eventuali metastasi, ma ha anche altri campi applicativi, come le patologie cardiache e neurodegenerative.

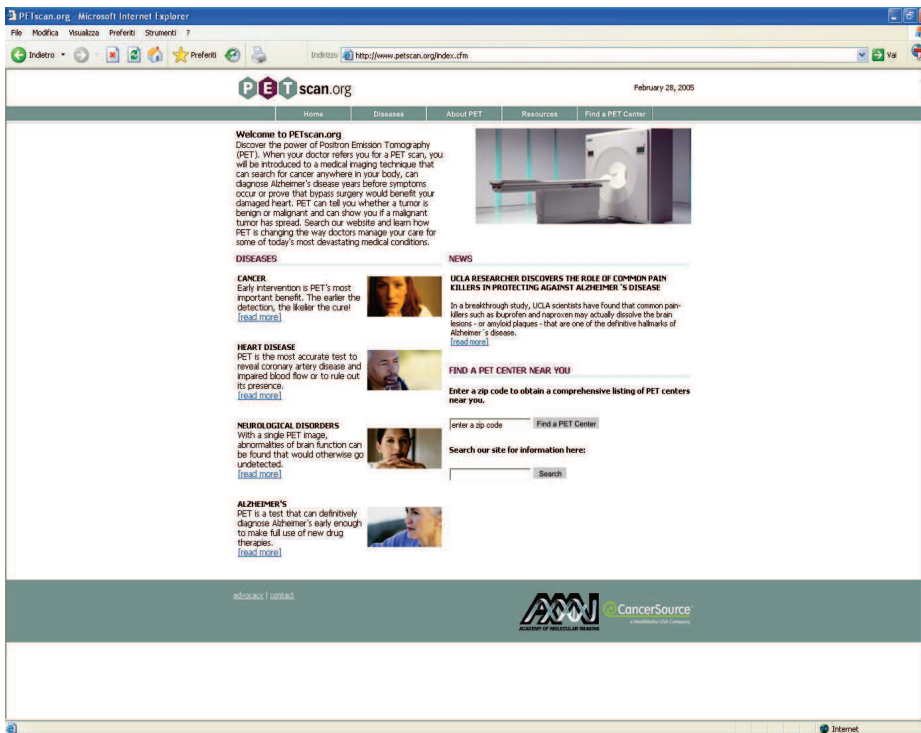
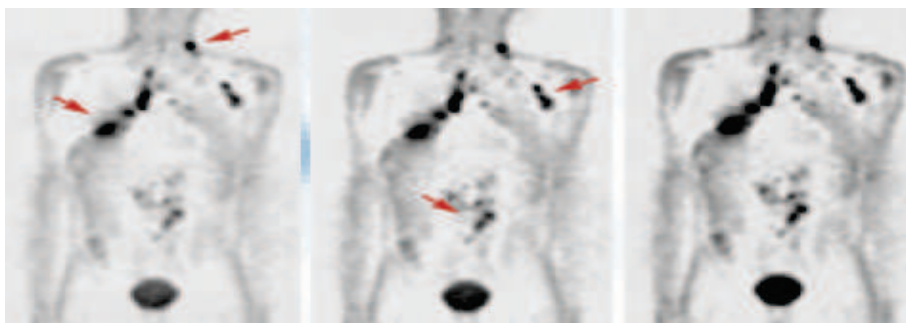


Fig. 4.12 sito www.petscan.org, una pagina creata “ad hoc” dalla “Academy Of Molecular Imaging” di Los Angeles e dal “CancerSource” di Boston. Questo sito si occupa di divulgare le applicazioni che può avere, nonché le opportunità che può offrire, un sistema di diagnosi come la PET

“Quando il vostro dottore vi prescrive una PET, venite sottoposti ad una tecnica di diagnostica per immagini che può cercare il cancro nel vostro corpo ovunque esso sia, può diagnosticare il morbo di Alzheimer prima che ne compaiano i sintomi o dire se avete bisogno di un bypass per dare sollievo al vostro cuore malato. La PET vi può dire se un tumore è benigno o maligno ed eventualmente dire se il tumore maligno è in metastasi. La PET sta cambiando il modo in cui il medico può prendersi cura della vostra salute per alcune malattie che oggi sono repute gravi”.



Cosa può dire sul cancro un esame eseguito con la PET ?

1) Dov'è il tumore? La scansione sopra mostra noduli tumorali nel collo e nell'addome, e sono ben visibili. Questo perché, come detto, al paziente è stato iniettato del glucosio tracciato con fluoro radioattivo, che emette positroni individuabili dalla camera che effettua la scansione. Il glucosio è utilizzato da tutte le cellule, ma lo è in maniera molto maggiore dalle cellule con metabolismo accelerato, come quelle tumorali, che quindi sono visibili da una scansione PET.

2) Il tumore è benigno o maligno? L'alto metabolismo dei noduli individuati mostra chiaramente che le lesioni sono maligne. Se così non fosse, probabilmente non verrebbero

nemmeno individuate da una scansione PET.

3) Il trattamento a cui si è stati sottoposti sta funzionando? Dopo uno o più cicli di chemioterapia, radioterapia o generica cura antitumorale, una scansione PET può dire se il protocollo attuato sta funzionando o se è il caso di porre delle modifiche.

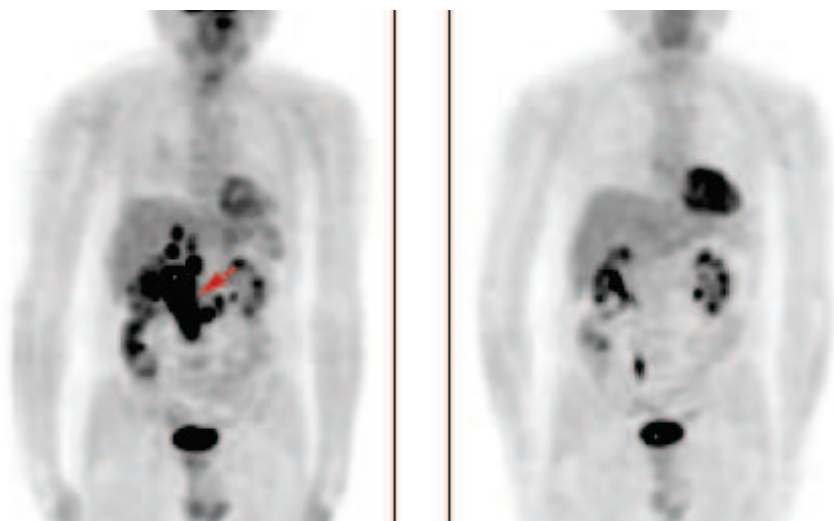


Fig. 4.13 Scansione di sx effettuata a Marzo 2002, quella di dx a Luglio 2002 dopo due cicli di chemioterapia. Le masse tumorali sono ridotte notevolmente dunque la terapia è corretta

PET in Oncologia

Carcinoma Polmonare
Linfoma
Carcinoma del Colon
Melanoma
Tumori testa - collo
Tumori a partenza sconosciuta

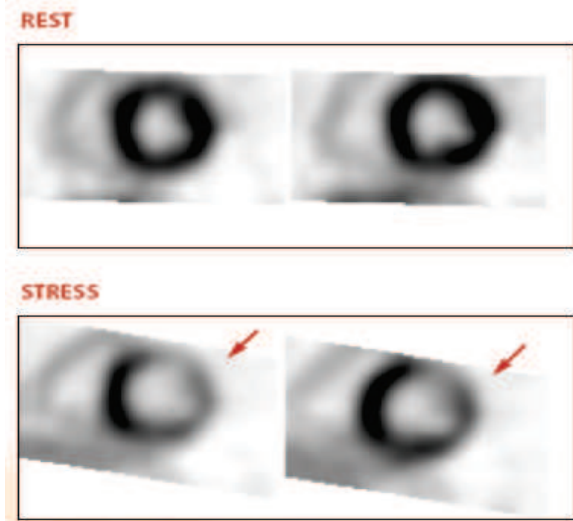
La PET è indicata

Carcinoma della mammella
Carcinoma dell'ovaio
Tumori differenziati della Tiroide

La PET è in valutazione

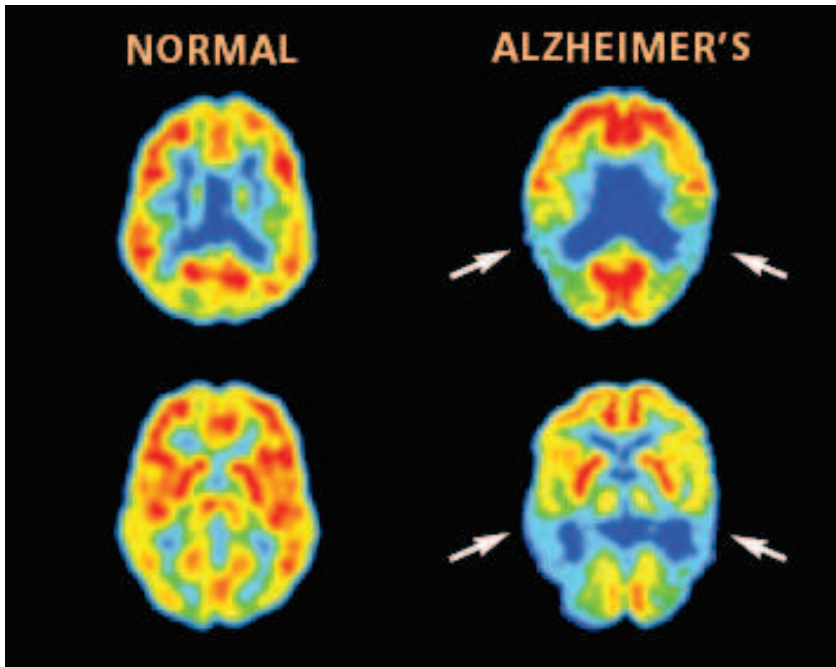
Carcinoma Testicolare
Timomi
Carcinoidi
Tumori Renali

La PET non è indicata



Cosa può dire una scansione PET su eventuali disturbi cardiaci? La PET è uno dei test più accurati, almeno fra quelli non invasivi, per rilevare eventuali malattie coronariche. Questo perché le immagini ottenute da una scansione sono in grado di mostrare ad esempio l'inadeguato flusso di sangue al cuore sotto condizione di sforzo, come mostra la figura a lato.

Applicazioni in neurologia: lunghi studi sul morbo di Alzheimer hanno portato a capire che,



per cause ancora ignote, alcune aree del cervello smettono di lavorare. Questo può essere visto in largo anticipo (alcune statistiche parlano anche di due o tre anni prima di segni evidenti della malattia) in quanto in queste aree del cervello si osserva una notevole diminuzione del metabolismo cellulare. Su questo tipo di diagnosi va comunque fatta una importante precisazione. Se da un lato una scan PET di questo tipo può essere utile per escludere il morbo di

Alzheimer (esistono molti casi clinici in cui può venire confuso con demenza o gravi forme depressive), allo stato dell'arte è escluso un esame per questo scopo in ambito clinico (il discorso ovviamente cambia in ambito di ricerca) ed il perché è presto detto: non esistendo cure per questa malattia, non ha senso anche dal punto di vista etico premonire una persona del fatto che entro due – tre anni si ammalerà di questo morbo senza poi poter fare nulla per prevenire che ciò accada o fornire una cura efficace. Quando un domani saranno possibili nuove terapie, la PET permetterà di individuare la malattia già ai primi sintomi o, con eventuali screening di massa, ancor prima che questi si presentino, permettendo al clinico di comportarsi di conseguenza.

CAPITOLO 5. TECNOLOGIA DEI SISTEMI TC (TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA)

La Tomografia Computerizzata (*Computerized Tomography*) è una tecnica diagnostica che permette di visualizzare immagini relative a sezioni trasversali del corpo del paziente. Si basa sulla trasmissione di raggi X, e produce immagini tomografiche. Questa metodologia fornisce informazioni sulla morfologia degli organi, nonché sulla loro posizione ed estensione, ma in generale non consente di ottenere informazioni sulla funzionalità e sul metabolismo. La tecnologia TC nasce come T.A.C., cioè Tomografia Assiale Computerizzata, ed è la prima tecnica di radiologia digitale. Le basi teoriche furono scoperte nel 1917 dal matematico J. Radon; egli stabilì che una qualsiasi sezione di un oggetto può essere ricostruita “univocamente” da un numero infinito di sue proiezioni. Negli anni '50-'60 un gruppo di studiosi tra cui il fisico Carmack misero a punto gli algoritmi necessari per ricostruire l'immagine di una sezione in modo sufficientemente preciso da un numero “finito”, anche se elevato, di proiezioni; la teoria poteva finalmente diventare realizzabile. I componenti essenziali di uno scanner TC sono la sorgente di raggi X e il sistema di rivelazione, montati in posizione diametralmente opposta su un anello meccanico motorizzato, in grado di ruotare attorno al paziente.



Apparecchiatura TC Ospedale Bufalini di Cesena

5.1

Principi di funzionamento

Come per le tecniche radiologiche convenzionali l'informazione ha origine dalla misura dell'attenuazione subita dai raggi X nell'attraversare tessuti del corpo con diversa densità; nella radiologia convenzionale l'immagine si forma grazie all'incidenza dei raggi X emergenti dal corpo su di una pellicola, mentre in TC la radiazione uscente dal corpo viene

raccolta da una serie di rivelatori posizionati di fronte al tubo RX. Nella Tomografia Assiale Computerizzata l'immagine si ottiene grazie alla successiva rielaborazione di molte proiezioni di una sezione del corpo prese da diverse angolazioni, ottenute grazie alla rotazione del tubo radiogeno e di un sistema di detettori attorno al paziente. L'immagine non è quindi ottenuta in modo diretto ed immediato dai raggi X emergenti, viene bensì ottenuta dall'elaborazione di un'enorme mole di dati. Il principio usato per la ricostruzione dell'immagine è che ogni sezione del corpo (sezione tomografica) viene divisa in elementi di superficie (pixel) o per meglio dire visto che ogni sezione ha uno spessore finito, di volume (voxel).

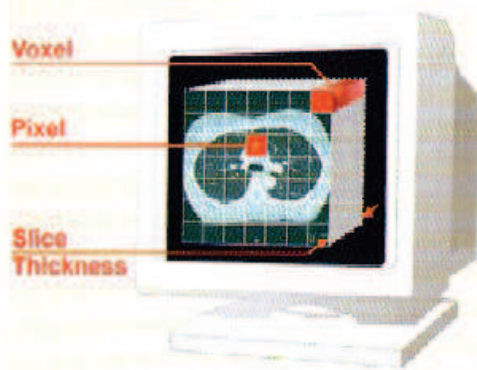


Fig 5.1 Pixel e Voxel

Ad ognuno di questi voxel corrisponde un pixel dell'immagine ricostruita, a cui viene assegnato un diverso livello di grigio in funzione dell'effetto di attenuazione medio di tutte le sostanze che sono contenute nell'elemento di volume corrispondente. Ciò è possibile in quanto il fascio che attraversa un oggetto subisce un'attenuazione data dalla relazione

$$I = I_0 \cdot e^{-\mu L} \quad \text{quindi} \quad \mu L = \ln I_0/I$$

dove : I = intensità della radiazione emergente ;
 I_0 = intensità della radiazione incidente;
 L = spessore attraversato;
 μ = coefficiente di attenuazione lineare del mezzo.

Se scompongo L in tanti segmentini di lunghezza l posso riscrivere le formule in questo modo

$$I = I_0 \cdot e^{-(\mu_1 \cdot l + \mu_2 \cdot l + \dots + \mu_n \cdot l)} \quad \text{o} \quad l/l \cdot \ln I_0/I = \mu_1 + \mu_2 + \dots + \mu_n$$

dove μ_i è il coefficiente di attenuazione lineare dell' i -esimo elemento di volume. Si sa allora che il logaritmo naturale della trasmissione della radiazione (I_0/I) è proporzionale alla somma dei coefficienti di attenuazione lineare degli elementi (di volume) attraversati. C'è da specificare che tutto ciò vale in senso stretto solo per le radiazioni monocromatiche, quali non sono quelle in uscita da un tubo a raggi X . Per questo ai fini di minimizzare l'errore commesso, nelle TC è necessario utilizzare un filtro appropriato all'uscita del tubo, tale da limitare la banda di frequenze del fascio. Tornando alla ricostruzione dell'immagine, poiché, data la somma, la determinazione dei singoli coefficienti non è univoca, serviranno quindi molte proiezioni con scansioni da diverse angolazioni per poter ottenere equazioni linearmente indipendenti in numero pari a quello degli elementi di volume.

Si è detto che il contenuto informativo dell'immagine (cioè i diversi livelli di grigio) è

legato all'attenuazione dei raggi X nei diversi tessuti, ma ad essere rappresentati nell'immagine non sono i coefficienti di attenuazione lineare, perché in tal modo sarebbero ancora una volta poco o per niente distinguibili tra loro i tessuti molli, ma bensì la distribuzione di una grandezza adimensionale detta Numero CT (scala Hounsfield). Tale scala adotta come valore di riferimento il coefficiente di attenuazione lineare dell'acqua, quando il tubo radiogeno lavora a 120 kV con un filtro di alluminio di 4, 5 mm e con spessore di acqua di 27 cm, e risulta 0.19 cm^{-1} , cioè pari all'attenuazione lineare dell'acqua con una radiazione monocromatica di 73 KeV. La definizione del numero CT per una sostanza x è:

$$\text{Numero CT } x = 1000 \frac{\mu_x - \mu_{H2O(73\text{keV})}}{\mu_{H2O(73\text{keV})}}$$

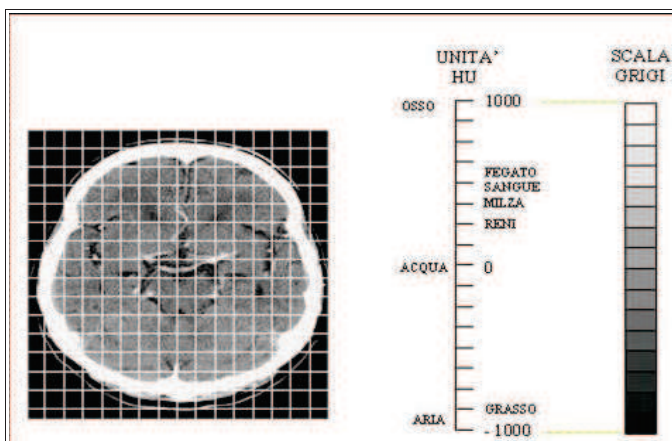


Fig. 5.2 Immagine in cui la scala di grigio, corrispondente alla densità relativa degli organi

da cui si deriva che l'acqua ha numero CT = 0, l'aria -1000 (perché $\mu_{\text{aria}} = 0$) e l'osso denso +1000 (perché $\mu_{\text{osso}} \approx 2\mu_{\text{H}_2\text{O}}$). Poiché l'occhio umano non può distinguere più di 40 livelli di grigio, per coprire tutta la scala (2000 valori) ogni livello dovrebbe rappresentare 50 numeri della scala, limitando la capacità della TAC a rilevare variazioni di contrasto solo del 5% contro la possibilità intrinseca dello 0.5% (risoluzione di contrasto). Per questo motivo ogni immagine TAC può essere rappresentata scegliendo un intervallo parziale di numeri CT: viene scelto un valore centrale di riferimento, detto livello, e una ampiezza di finestra tali da evidenziare al meglio le strutture che si vogliono evidenziare. In questo modo si riesce a sfruttare al meglio la capacità della TAC di differenziare i tessuti molli i cui valori di coefficiente di attenuazione lineare variano in un range molto piccolo ($\mu_{\text{H}_2\text{O}} \pm 10\%$).

Il processo di elaborazione per arrivare ai numeri CT è lungo e laborioso. Innanzitutto i dati "grezzi" generati e prelevati dai rivelatori sono delle grandezze analogiche, rappresentabili in un intervallo con un numero ∞ di valori, infatti i rivelatori (o detettori che dir si voglia) possono essere principalmente di due tipi:

- cristalli a scintillazione (fotoluminescenti, come cristalli di NaI, CsI, BGO) associati a tubi fotomoltiplicatori o fotodiodi per fornire un segnale elettrico ;
- camere di ionizzazione contenenti gas ad alta pressione come lo Xenon, che forniscono direttamente sempre un segnale elettrico .

Quindi i segnali generati dalla catena rilevatrice non sono utilizzabili dal computer così come sono, devono essere "preprocessati" e portati in forma digitalizzata (cioè

rappresentabile con un numero finito di valori discreti). Tale risposta deve poi essere normalizzata rispetto ai valori di riferimento, letti da detettori esposti direttamente alle radiazioni in uscita dal tubo, senza mezzi interposti, che indicano l'effettiva radiazione emessa nella proiezione.

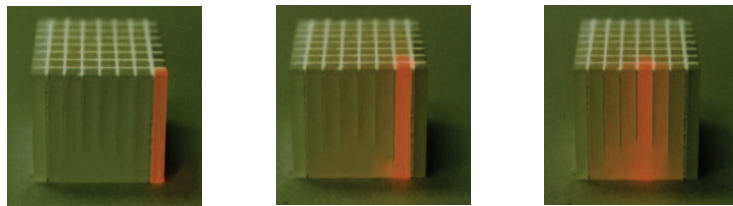
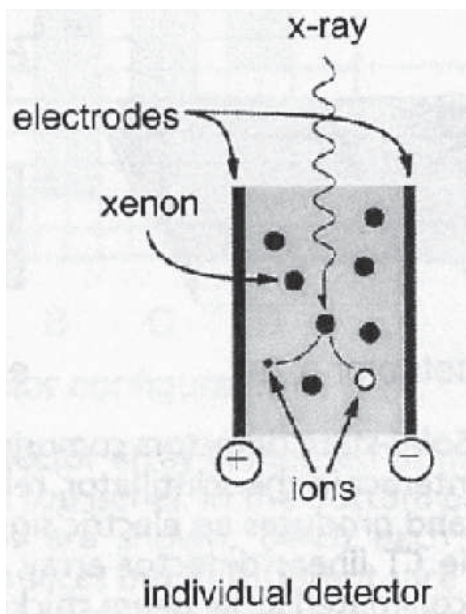


Fig 5.3 In alto: scintillatore (alta efficienza di assorbimento): assorbe i raggi-X riemettendo radiazione visibile, rivelata tramite un fotodiode o un fotomoltiplicatore. A sinistra: rivelatore a gas

I dati digitali vengono poi posti in scala logaritmica per ottenere la proporzionalità con la somma dei coefficienti di attenuazione. Infine, attraverso la calibrazione rispetto a sostanze con numero CT noto si esprimono i risultati in unità Hounsfield (HU). Ora finalmente avviene la vera e propria ricostruzione dell'immagine che può avvenire sfruttando diversi metodi (algoritmi) di ricostruzione quali:

- Metodo di inversione della matrice che consiste nella risoluzione di un sistema di equazioni, che è molto lento perché richiede un numero di equazioni (e quindi di proiezioni) molto maggiore del numero dei pixel (pari al numero delle incognite) perché sono utilizzabili solo quelle linearmente indipendenti e occorre eliminare errori (artefatti da movimento, ma anche l' "indurimento" delle radiazioni che comunque, anche con i filtri non è mai monocromatica, quindi cambia nell'attraversare il fascio);
- Metodi iterativi, utilizzati nelle prime TAC, che determinano i valori dei pixel attraverso approssimazioni successive partendo da valori assegnati in modo arbitrario, comparati poi con misurazioni effettive e corretti per ottenere l'immagine reale, iterando il processo per ogni proiezione. Anche questo metodo è lento e può iniziare solo dopo che tutti i dati sono stati acquisiti;
- Algoritmo di convoluzione lineare (Filtered Back-Projection, sovrapposizione lineare), che in termini matematici si basa sulla serie e sulla trasformata di Fourier. La semplice "Back-Projection" consiste nel retroproiettare ciascun profilo radiologico secondo la direzione di scansione e, per ogni pixel dell'immagine, sommare i contributi derivanti dalla retroproiezione di tutti i profili radiologici. Tale procedura introduce però i cosiddetti artefatti a stella che, dal punto di vista dell'analisi di Fourier, corrispondono ad una perdita del contributo delle alte frequenze, e quindi dei contorni e dei dettagli dell'immagine. Si utilizza invece la "Filtered Back-Projection" che aggiunge un filtraggio, ottenuto

mediante una convoluzione, che porta ad una esaltazione finale delle alte frequenze. Usando quindi l'algoritmo di convoluzione lineare si riesce ad ottenere una ricostruzione più esatta, perché ciascuna proiezione viene opportunamente corretta prima di essere retroproiettata, in modo che quelle componenti che prima generavano gli artefatti a stella si annullino a vicenda nella somma finale (questo perché i lobi negativi delle proiezioni filtrate, ottenute per lo più grazie alla convoluzione con funzioni cosiddette a cappello messicano, cancellano le sovrapposizioni fittizie nella retroproiezione). Il profilo modificato viene ottenuto facendo la convoluzione di ciascuna proiezione (P) per una particolare funzione φ detta funzione di deconvoluzione.

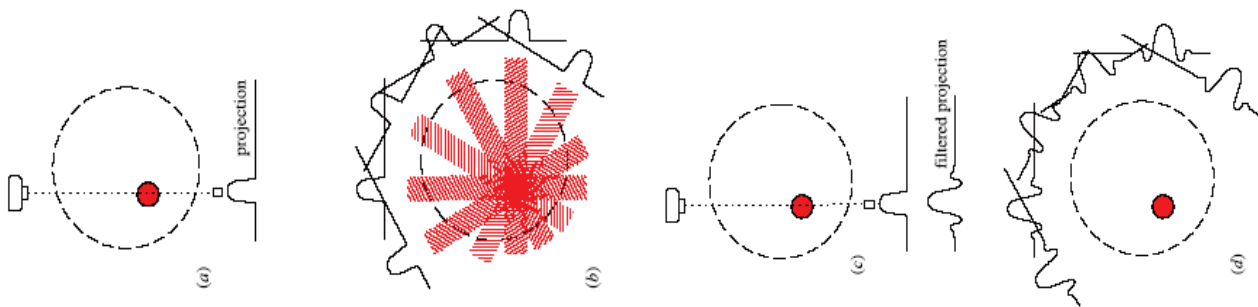


Fig. 5.4 Back projection semplice (a sinistra), filtrata (a destra)

Così il coefficiente di assorbimento in un dato punto dello strato ($f(x, y)$) si può ottenere tramite la funzione:

$$f(x, y) = 1/2\pi \cdot \int_{[0, \pi]} d\theta \int_{[-\infty, +\infty]} P(\tau, \theta) \cdot \varphi(t-\tau) d\tau$$

dove $P(\tau, \theta)$ è la proiezione in direzione θ e $\int_{[-\infty, +\infty]}$ è il prodotto di convoluzione tra P e φ . Trasformando secondo Fourier si ottiene

$$f(x, y) = 1/4\pi^2 \cdot \int_{[0, \pi]} d\theta \int_{[-\infty, +\infty]} \Pi(\omega, \theta) \cdot |\omega| \cdot F(\omega) \cdot e^{i\omega t} d\omega$$

dove Π è la trasformata di P , F è una funzione di filtro, ω è una frequenza spaziale e l'integrale in θ rappresenta l'operazione di retroproiezione. Molto interessante nel metodo è la possibilità di usare filtri con forme diverse nelle varie circostanze, a seconda che l'esame sia basato sulla ricerca di piccoli dettagli o piccole differenze di densità. Inoltre può essere applicato in tempo reale ogni volta che si acquisisce una proiezione, così la ricostruzione avviene durante il procedere della scansione.

5.2

Principali componenti di un sistema TC

I componenti essenziali di uno scanner TC sono la sorgente di raggi X e il sistema di rivelazione, montati in posizione diametralmente opposta su un anello meccanico motorizzato, in grado di ruotare attorno al paziente.

Le sorgenti di raggi X a uso diagnostico sono costituite da tubi radiogeni in cui degli elettroni, emessi per effetto termoionico da un catodo, sono dapprima accelerati da una differenza di potenziale elettrico (tipicamente nel range 80-140 kV) e, in seguito, bruscamente frenati nella collisione con un anodo di metallo pesante. Il catodo è costituito da uno o due filamenti di tungsteno, i quali sono riscaldati per effetto Joule fino a

temperature che possono variare fra i 1500 e i 2600 °C. L'anodo è invece costituito da un disco composto tipicamente da tungsteno (o molibdeno, nel caso di tubi destinati alla mammografia). I raggi X sono emessi in seguito al brusco frenamento degli elettroni sull'anodo; lo spettro della radiazione emessa dal tubo è composto da una componente continua (radiazione di frenamento) e da una discreta o "a righe" (emissione caratteristica del materiale anodico).

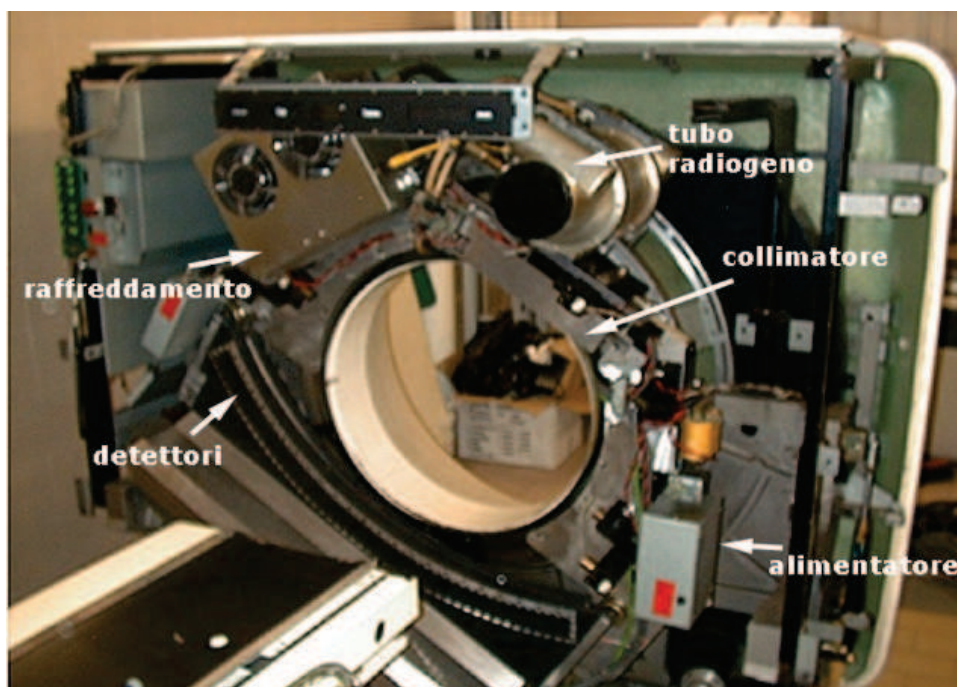


Fig. 5.5 Componenti di una apparecchiatura TC

Le sorgenti per TC devono essere in grado di sopportare consistenti carichi di lavoro, per cui l'anodo è fatto ruotare molto velocemente in modo che il fascio elettronico non colpisca sempre la stessa zona di metallo: ciò evita il surriscaldamento di un'unica zona del disco e favorisce la dissipazione termica.

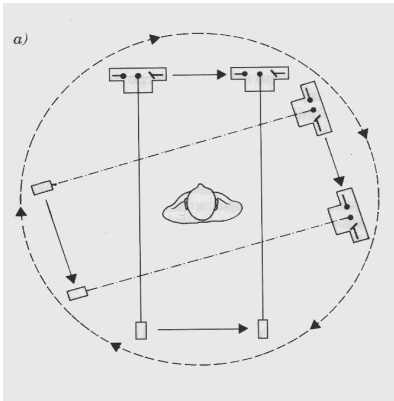
La rivelazione dei raggi X si basa sulla conversione dell'energia trasportata dal fascio di radiazione in un segnale elettrico. Per effettuare questa conversione si utilizzano scintillatori. Gli scanner con una sola riga di rivelatori (ormai obsoleti) sono detti *Single-Slice* (SS) e permettono l'acquisizione di un solo strato per rotazione; gli scanner con più di una riga sono detti *Multi-Slice* (MS) e consentono l'acquisizione simultanea di più strati, con una conseguente riduzione del tempo di scansione e della dose al paziente. Tutte le TC attuali sono *Multi-Slice* e sono capaci di effettuare scansioni "a spirale" (*Spiral CT*). Ciò vuol dire che l'acquisizione è effettuata facendo ruotare il sistema in sincrono con la traslazione del lettino. In tal modo, la traiettoria eseguita dalla sorgente relativamente al paziente è, per l'appunto, una spirale. I dati ottenuti durante la scansione sono interpolati con opportuni algoritmi per ottenere stime dei dati relativi a una qualsiasi posizione longitudinale del corpo. Il maggiore vantaggio della TC a spirale consiste nella possibilità di effettuare la scansione dell'intero corpo del paziente in tempi molto ridotti. Inoltre, la dose al paziente risulta inferiore rispetto alla modalità di scansione *Multi-Slice* "sequenziale" dove, cioè, diverse scansioni tomografiche sono effettuate con il lettino fermo in determinate posizioni e poi unite a formare un volume maggiore.

5.3

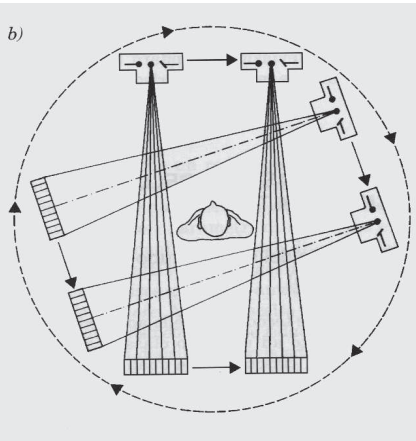
Evoluzione TC

L'evoluzione tecnologica dei sistemi TAC nel corso degli anni ha influito soprattutto sulla configurazione geometrica del complesso tubo-detettori (geometria del fascio e posizione e numero dei detettori), sulla qualità tecnica dei componenti e sul principio adottato per l'acquisizione delle immagini, in quanto sono elementi che giocano un ruolo fondamentale nella riduzione dei tempi di scansione (per limitare gli artefatti da movimento) e nell'ottimizzazione dell'acquisizione di una quantità tale di dati da garantire una qualità d'immagine sufficiente a fornire una precisa diagnosi. Per la TAC è in uso una classificazione cronologica in base a "generazioni", in totale quattro, anche se le differenze più rilevanti in campo di tempi di scansione e di qualità dell'immagine ci sono tra I e II (ormai in disuso) e III e IV (configurazioni entrambe abbastanza attuali). A queste quattro generazioni si possono oggi aggiungere la TC a spirale e la TC MULTI-SLICE. Per esse non è più possibile usare la terminologia TAC, cioè tomografia assiale computerizzata, ma solo TC, tomografia computerizzata.

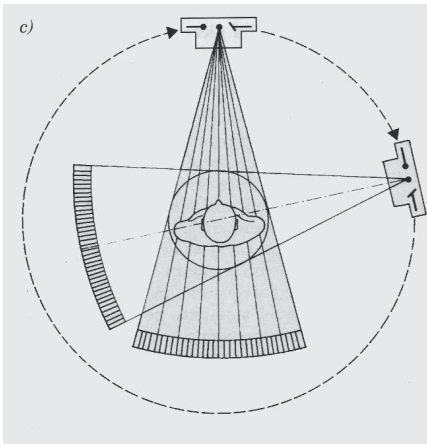
I^a Generazione: sono i primi sistemi, ormai abbandonati, in cui si ha un unico detettore, in posizione diametralmente opposta al tubo, che compie un moto rototraslatorio concordemente alla sorgente radiogena che emette un unico fascio "a pennello" di raggi X. Per ogni proiezione il complesso trasla per investire tutto l'oggetto, successivamente ruota, con passi angolari di 1° o 2° gradi, e acquisisce un'altra proiezione, fino a coprire un angolo di scansione di 180° . Il maggiore difetto sta nei tempi di scansione dell'ordine dei tre minuti per strati del cranio e dei cinque per uno del corpo;



II^a Generazione: aumenta il numero dei detettori (da 3 a 50) e il fascio di raggi X diventa quindi "a ventaglio" (tanti raggi quanti sono i detettori) in genere con un'apertura dai 3° ai 20° . Viene mantenuto il movimento rototraslatorio del complesso tubo-detettori, ma si ha comunque una netta riduzione dei tempi di scansione perché vengono eseguite simultaneamente tante proiezioni elementari quanti sono i detettori e al termine di ogni traslazione completa la rotazione avviene con passi angolari proporzionali al numero dei detettori, cioè α/n , dove n è appunto il numero dei detettori e α è la loro spaziatura angolare, fino a coprire angoli di scansione di 180° ed anche di più. I tempi di scansione scendono all'ordine di grandezza di 25-30 secondi per strati del corpo, ancora troppo alti, e 15-18 secondi per strati del cranio, che inizia ad essere accettabile.



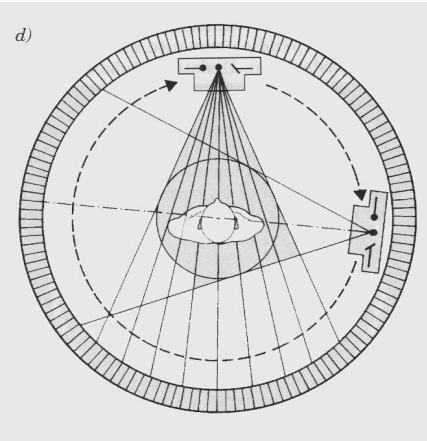
III^a Generazione: il passo successivo per la riduzione dei tempi è l'abolizione di uno dei due movimenti, la traslazione. Per fare ciò si aumenta ancora il numero dei detettori (da 300 a 1000) e li si allinea su un arco di circonferenza, centrato sul fuoco del tubo, in posizione diametralmente opposta al tubo stesso, sufficientemente ampio da coprire l'intera larghezza del campo di scansione. Di conseguenza anche l'apertura del fascio aumenta fino ai 30° -



50°. Il movimento del complesso tubo-detettori è solo di rotazione solidale, copre un angolo generalmente di 360° ma anche meno, e il sistema fornisce tempi di acquisizione di 1.5 - 3.5 secondi. Il numero dei rivelatori è importante affinché il numero dei dati acquisiti sia ottimale; occorre infatti che coprano il campo più grande osservabile, ma così per i campi più piccoli ne verranno sfruttati un numero inferiore e inferiori saranno anche i dati generati, si ricorre allora all'ingrandimento, cioè si avvicina l'oggetto alla sorgente allontanandola al contempo dai detettori, in modo che il fascio, anche per campi piccoli, li investa tutti. Un difetto di questa generazione è la mancanza di una taratura

automatica nel corso della scansione, che porta ad artefatti circolari, ma si è risolto usando detettori molto stabili come quelli allo Xenon;

IVª Generazione: aumenta ancora il numero dei detettori (fino a 600 - 1000), disposti in modo fisso lungo una circonferenza, centrata nel centro del campo di misura, entro la quale il tubo radiogeno compie un moto rotatorio mentre emette un fascio a ventaglio di 40° - 50°. I tempi scendono per una scansione di 360° a valori dell'ordine di 1 - 2 secondi, ma possono essere anche minori, e durante la rotazione ogni raggio esplora tutto il campo formando una proiezione conica.



La precisione che offrono è buona, in quanto ogni rivelatore vede la totalità dei punti e viene inoltre automaticamente tarato durante la scansione semplicemente mantenendo il fascio più ampio dell'oggetto in modo che si

hanno dei rivelatori che misurano direttamente l'uscita del tubo, fanno cioè misure in aria senza niente interposto tra loro e il tubo, usata per tarare ogni detettore prima e dopo l'acquisizione.

Le tecnologie a spirale non sono diverse dalla IIIª o IVª generazione per quanto riguarda il complesso tubo-detettori. A cambiare è la tecnologia del movimento. Nelle TAC l'acquisizione di strati successivi comportava per ogni fetta l'accelerazione fino a velocità costante del tubo (e dei rivelatori, dipende dalla generazione), l'acquisizione per rotazione

di 360°, la decelerazione fino al punto di partenza, lo spostamento del paziente in direzione assiale per poi ricominciare tutto il procedimento per la fetta successiva.

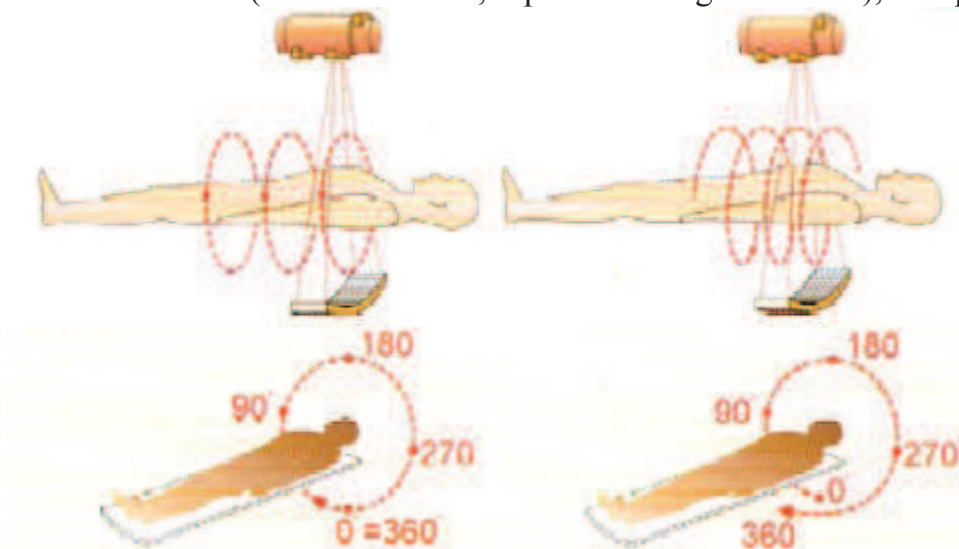


Fig 5.6 TC a spirale

Il verso di rotazione di tubo + rivelatori viene invertito ad ogni fetta.

Tutto questo perché la presenza di cavi permetteva una possibilità di corsa limitata e dovevano quindi essere “arrofolati” e “srotolati” alternativamente. Con l’introduzione della tecnologia dei contatti striscianti è possibile eliminare la presenza di cavi nella parte rotante che può quindi muoversi in modo continuo, eliminando in tal modo le fasi di accelerazione e decelerazione per ogni fetta e permettendo la sovrapposizione della fase di incremento della posizione del lettino con quella di acquisizione.

In questo modo è possibile ottenere una scansione volumetrica a spirale, cioè si acquisisce l’informazione facendo una spirale lungo l’oggetto in esame; da qui il nome di TC a SPIRALE. Questa tecnologia è molto indicata per indagini soprattutto di volumi, più che di fette (per l’acquisizione delle quali può comunque sempre funzionare in modo “tradizionale”) perché permette la riduzione dei tempi e quindi minimizza il verificarsi di movimenti, e quindi di artefatti, durante l’acquisizione ottimizzando così la ricostruzione. Il passo successivo, attualmente ultima frontiera della tecnologia TC, sono i sistemi MULTISLICE che, anziché avere una singola serie di detettori, ne hanno due o più (attualmente fino a 16 - 32 - 64) affiancate in direzione z (assiale) in modo che è possibile l’acquisizione di più fette contemporaneamente utilizzando un fascio meno collimato.

Queste nuove tecnologie introducono nuovi parametri di scansione, come il pitch e l’incremento di ricostruzione nuovi algoritmi matematici, fattori di cambiamento e tipi di post-processing. Le nuove macchine sono quindi molto più complesse sia per quanto riguarda la tecnologia in esse contenuta, sia per quanto riguarda l’uso; lo scotto da pagare per avere una più ampia versatilità d’utilizzo.

Scheda Tecnica	I generazione	II generazione	III generazione	IV generazione
Movimento	TRX e detettore traslano e ruotano	TRX e detettori traslano e ruotano	TRX e detettori ruotano	TRX ruota
t_{scan}	120s - 6min	10s - 150s	1s - 13s	1s - 6s
tempo di ricostruzione	120 s	20s - 120s	3s - 24s	5s - 30s
N° detettori	1	3 - 30	30 - 800	600 - 4800
Angolo di rotazione ϕ	180°	180°	180° - 360°	360° - 420°
Passo angolare	1° - 2°	3° - 20°	3° - 20°	3° - 10°
Angolo del ventaglio	0°	12° - 26°	30° - 50°	40° - 50°

Tab. 5.1 Confronto fra generazioni

5.4

TC con mezzo di contrasto

I mezzi di contrasto o agenti di contrasto sono sostanze in grado di modificare il modo in cui una regione analizzata appare in una immagine. Specificamente, alterano il contrasto di un organo, di una lesione, o di qualsiasi altra struttura rispetto a ciò che la circonda, in modo da rendere visibili dettagli che altrimenti risulterebbero non apprezzabili. I mezzi di contrasto vengono impiegati prevalentemente nell'ambito della diagnostica radiologica della RMN. Non devono essere confusi con radiofarmaci. Ogni tecnica di imaging ha i propri mezzi di contrasto che necessariamente hanno caratteristiche diverse dipendentemente dal metodo di formazione delle immagini.

La TC con mezzo di contrasto facilita la visualizzazione dei processi infiammatori e dei tessuti molto vascolarizzati dei tumori.



Il mezzo di contrasto può essere un positivo se aumenta la resistenza al passaggio dei raggi X (elevato numero atomico) ad esempio bario, iodio o negativo se ne diminuisce la resistenza. Un tipico utilizzo di un mezzo di contrasto negativo quale l'aria è utilizzato nello studio dell'apparato respiratorio durante un'inspirazione profonda per riempire gli alveoli d'aria in modo da poter evidenziare eventuali lesioni del parenchima polmonare.



5.5

Applicazioni

Una delle applicazioni principali della tecnica TC si ritrova nell'analisi del Sistema Nervoso Centrale, in quanto in grado di individuare alterazioni morfo-strutturali; è stata la prima tecnica a rendere possibile la visualizzazione non invasiva delle strutture encefaliche.

Viene utilizzata in urgenza in caso di traumi (utile sia in fase acuta sia nel monitoraggio, possibilità di individuare lesioni scheletriche oltre che dell'encefalo) o ictus (utile sia in fase

acuta sia nel monitoraggio, permette di individuare le lesioni emorragiche per la caratteristica iperdensità del sangue rispetto al tessuto normale ma non permette di individuare le lesioni ischemiche nelle prime 12 ore, ma solo quando la densità del tessuto colpito si modifica a causa dell'edema).

Si effettua un esame con TC anche in caso di malattie infettive al SNC se la RM è controindicata (presenza di protesi metalliche) e in casi oncologici. Un'altra importante applicazione della TC si riscontra nella fase di imaging, utilizzando i dati raccolti durante l'esame per ricostruzioni 3D angiografiche, coronariche, con basse dosi di liquidi di contrasto.

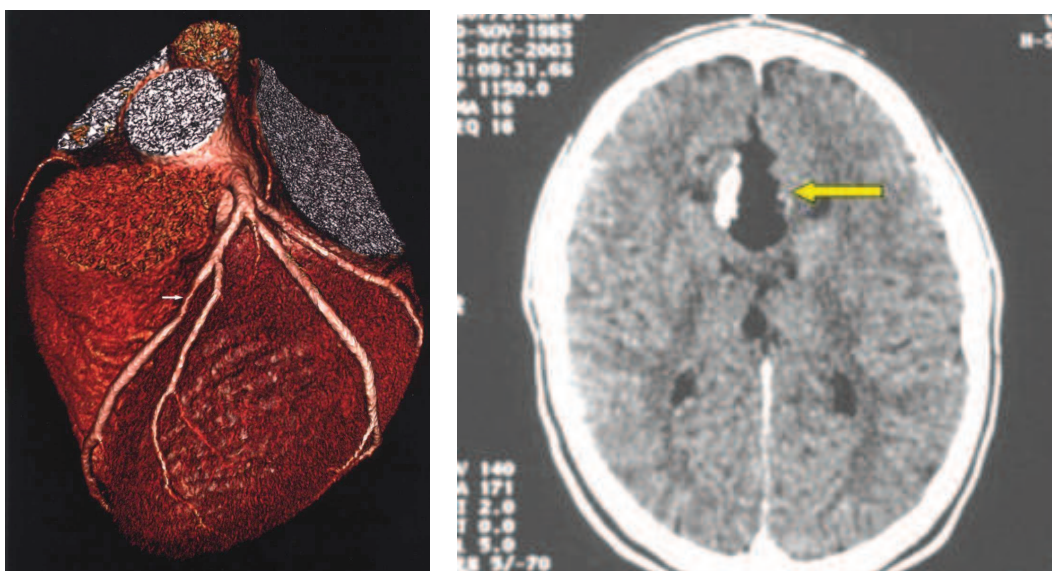


Figura 5.8 Due esempi di applicazione della TC. A sinistra ricostruzione tridimensionale che evidenzia il tratto prossimale dell'aorta ascendente e tutte le arterie coronarie. A destra TC che rileva un tumore cerebrale

5.6

Vantaggi svantaggi pericoli e controindicazioni

Il vantaggio principale di questo esame rispetto alla radiologia tradizionale è che permette di evidenziare e documentare sezioni trasversali del corpo molto piccole (dell'ordine dei mm), in profondità e larghezza, inoltre può essere utilizzata nei casi in cui non è possibile utilizzare la RM. In termini di tempi questi sono estremamente ridotti e l'evoluzione dell'imaging 3D ha permesso di diminuire la necessità di ricorrere a tecniche invasive.

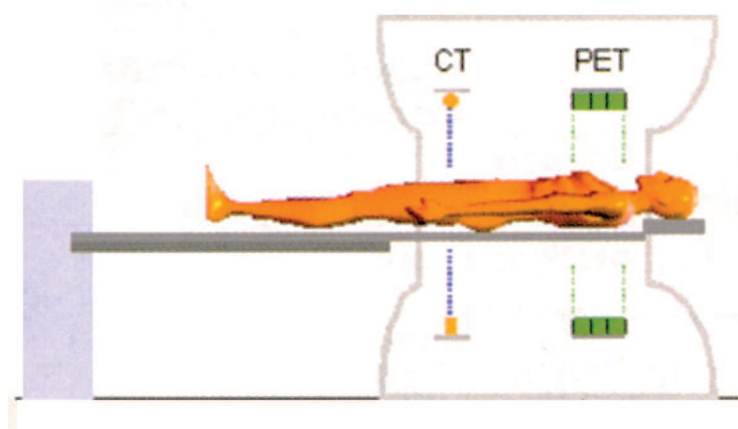
Gli svantaggi sono ovviamente dovuti al fatto che il paziente è sottoposto all'assorbimento di una quantità di radiazioni ionizzanti, quantità maggiore rispetto ad una radiografia tradizionale (TC torace \approx 400 radiografie torace).

Va considerato inoltre il possibile rischio di allergia al mezzo di contrasto nel caso di TC con mezzo di contrasto e il possibile disagio dovuto alla necessità di rimanere immobili a lungo. Le donne in stato di gravidanza devono comunicarlo in anticipo onde evitare controindicazioni dovute all'esposizione a dosi di radiazioni potenzialmente dannose. Le stesse precauzioni vanno prese anche per i bambini; esistono apposite tabelle che regolano i parametri corporei, il tipo di procedura diagnostica e la dose di radiazioni necessarie per uno specifico esame.

CAPITOLO 6. IMAGING IBRIDO: PET/TC

La combinazione di uno scanner PET con un sistema per tomografia assiale computerizzata (TC) ha notevoli vantaggi rispetto all'utilizzo delle due tecniche separatamente. Il vantaggio principale consiste nell'ottenere quasi simultaneamente immagini funzionali (dalla PET) e morfologiche (dalla TC). Combinando i due strumenti in un unico sistema è possibile ottenere queste informazioni senza muovere il paziente dalla sua posizione nel lettino. Le informazioni così ottenute sono completamente sovrapponibili (fuse) e per ogni punto del corpo si possono acquisire immagini morfologico-funzionali.

Un'ulteriore importante aspetto dell'utilizzo della PET/TC è la possibilità di utilizzare le informazioni sui coefficienti di attenuazione ricavati tramite la TC per effettuare la correzione per attenuazione dei dati PET.



Di fatto, una PET/TC non solo integra due sistemi complementari ma, per l'utilizzo che se ne può fare, rappresenta un nuovo strumento di imaging tanto che la rivista *Time Magazine* lo ha definito nel 2000: "l'invenzione medica dell'anno". Ciò si sta dimostrando vero a tal punto che i principali produttori di tomografi PET propongono ormai soltanto sistemi

PET/TC.

L'abbinamento della PET con la TC offre infatti alcuni vantaggi fondamentali:

- possibilità di effettuare la correzione per attenuazione in maniera più rapida e con un basso livello di rumore nelle immagini;
- la fusione delle immagini morfologiche ad alta risoluzione della TC con quelle PET aiuta la localizzazione spaziale delle immagini funzionali (ad esempio, per identificare il sito anatomico dove è visibile una zona di elevato *uptake* corrispondente a un tumore);
- la TC può fornire informazioni che completano il quadro clinico (ad esempio, dimensioni di un tumore, visualizzazione di piccole lesioni altrimenti non visibili in PET);
- possibilità di utilizzare le informazioni TC per la correzione delle limitazioni della PET, ad esempio nel calcolo del SUV (*Standardized Uptake Value*) o per la correzione dell'effetto di volume parziale.

Il principale limite della PET è sempre stato rappresentato dal fatto che l'abnorme accumulo del radiofarmaco spesso non potesse essere attribuito con precisione a specifiche strutture anatomiche. Questo limite è stato superato recentemente dall'introduzione di tomografi PET/TC che permettono di acquisire in un'unica seduta le immagini metaboliche ed anatomiche, ottenendo come risultato finale immagini di fusione delle due metodiche. Tutto ciò ha portato ad una riduzione di falsi positivi con ulteriore conseguente aumento dell'accuratezza diagnostica. Infatti, mentre da un lato l'informazione molecolare derivante dalla PET è in grado di caratterizzare le lesioni anatomiche come cancerose o meno, dall'altro, l'immagine può beneficiare dell'informazione anatomica prodotta dalla TC.

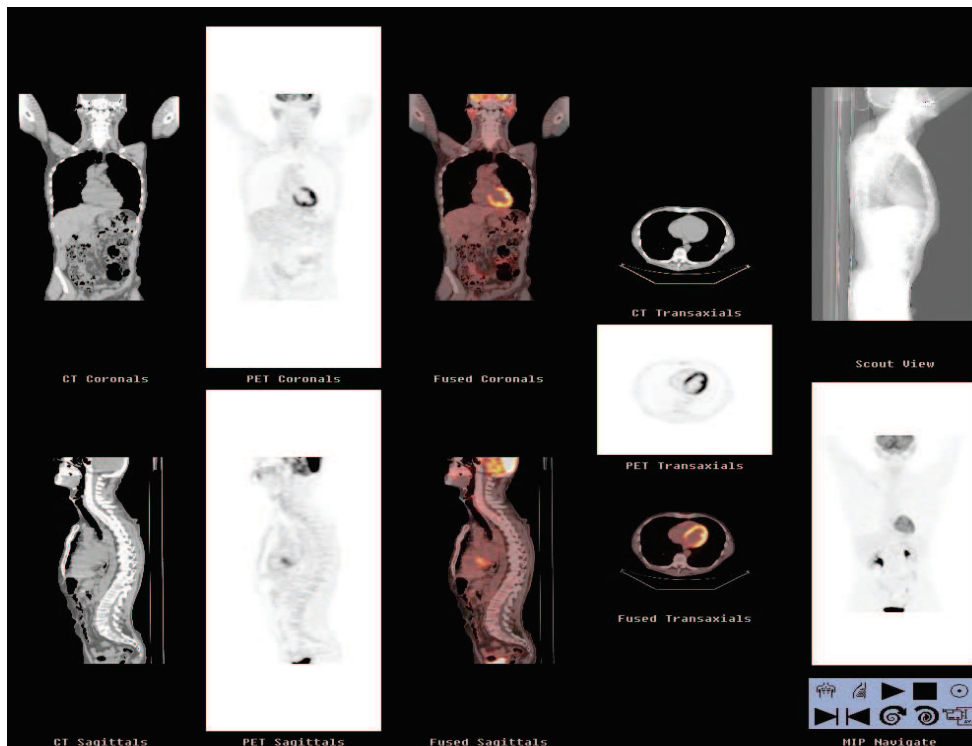


Fig 6.1 Fusione PET/TC Applicazione Volumetrix per PET/TC

Il primo prototipo di strumento ibrido PET/TC fu introdotto dal Dr. David Townsend e consisteva di una componente PET rotante e di una TC convenzionale single slice. Le immagini ottenute con questo dispositivo erano fuse meccanicamente, fornendo informazioni anatomiche dalla TC quasi perfettamente allineate con l'informazione funzionale derivante dalla PET.

Questo prototipo ha introdotto l'imaging a doppia modalità e si è dimostrato molto utile migliorando sia la localizzazione che la caratterizzazione della lesione.

6.1

Strumentazione PET/TC

La strumentazione utilizzata in PET/TC consiste tipicamente in uno scanner PET e uno TC posti l'uno dietro l'altro, con l'asse dei due tomografi che giace sulla stessa linea.

La struttura di quella che può essere considerata la prima generazione di sistemi PET/TC deriva ancora da quella dei primi prototipi che erano ottenuti semplicemente unendo due tomografi separati. Da un punto di vista prettamente ingegneristico, le maggiori complessità di un sistema PET/TC sono connesse con la combinazione meccanica dei due sistemi. Le due scansioni sono infatti spazialmente separate, ma la loro posizione deve essere perfettamente nota, in modo da poter sovrapporre le immagini a posteriori. Possibili disallineamenti possono essere infatti causati da un non corretto movimento traslazionale del lettino o dalla flessione dello stesso che, nel caso della PET/TC, ha chiaramente una corsa maggiore rispetto a quella richiesta nei sistemi singoli. Per tale ragione i produttori specificano sempre il massimo peso corporeo del paziente che può essere accomodato nello scanner (tipicamente 150-200 kg). Le caratteristiche della componente PET di un sistema PET/TC non sono diverse da quelle di una PET indipendente. Maggiori differenze possono

invece esistere tra i sistemi TC, da utilizzarsi o meno in combinazione con la PET. Nel caso della PET/TC sono ancor più limitativi i quantitativi di dose da rilasciare al paziente. Si deve, infatti, considerare che un paziente che accede a una PET/TC solitamente ha già effettuato una TC e che la dose di raggi X già ricevuta va a sommarsi a quella rilasciata dal radioisotopo PET. Sebbene in principio la qualità dell'immagine richiesta per la TC nel complemento delle immagini PET sia inferiore rispetto a quella delle TC diagnostiche, la qualità dell'immagine delle più recenti versioni *multislice* è spesso richiesta anche per l'imaging PET/TC, tanto che nelle migliori PET/TC è implementata una componente TC di alta qualità.



Grazie alla strumentazione TC multistrato con tempi di rotazione ridotti a 0,4 secondi introdotta nei sistemi ibridi, uno scan whole body può essere eseguito anche in meno di 30 secondi. Nell'uso routinario è sufficiente una modesta dose di radiazioni (basso milliamperaggio) perchè la TC possa fornire immagini di qualità adeguata sia per la correzione dell'attenuazione che per la localizzazione anatomica.

Fig 6.2 Acquisizione PET/TC standard: scout, TC a bassa dose, PET

Gli studi PET/TC possono essere effettuati in due modi:

1. Immagini TC a bassa dose che vengono acquisite per la localizzazione anatomica delle lesioni evidenziate con la PET e per correggere l'attenuazione dei fotoni emessi;
2. TC diagnostica ad alta risoluzione, a respiro trattenuto e con mezzo di contrasto.

Il protocollo di acquisizione standard delle immagini PET/TC consiste, tuttavia, nell'esecuzione di uno scout scan per determinare la lunghezza della scansione, che sarà identica per PET e TC, una acquisizione TC senza m.d.c. della regione interessata, ed infine uno studio PET della stessa, con 6-7 lettini (FOV) per coprire l'intera area del paziente dalla base del cranio a metà della coscia. Il tempo di acquisizione per ogni lettino varia a seconda del peso del paziente (da un minuto per persone attorno ai 60 kg a 4 minuti per pazienti di circa 90 kg).

Nonostante i tomografi ibridi PET/TC abbiano risolto alcune delle maggiori problematiche della PET (definizione anatomica delle lesioni e tempi più rapidi di esecuzione dell'esame), con questo tipo di approccio è possibile che vi siano alcune situazioni che possono causare artefatti tecnici o false positività.

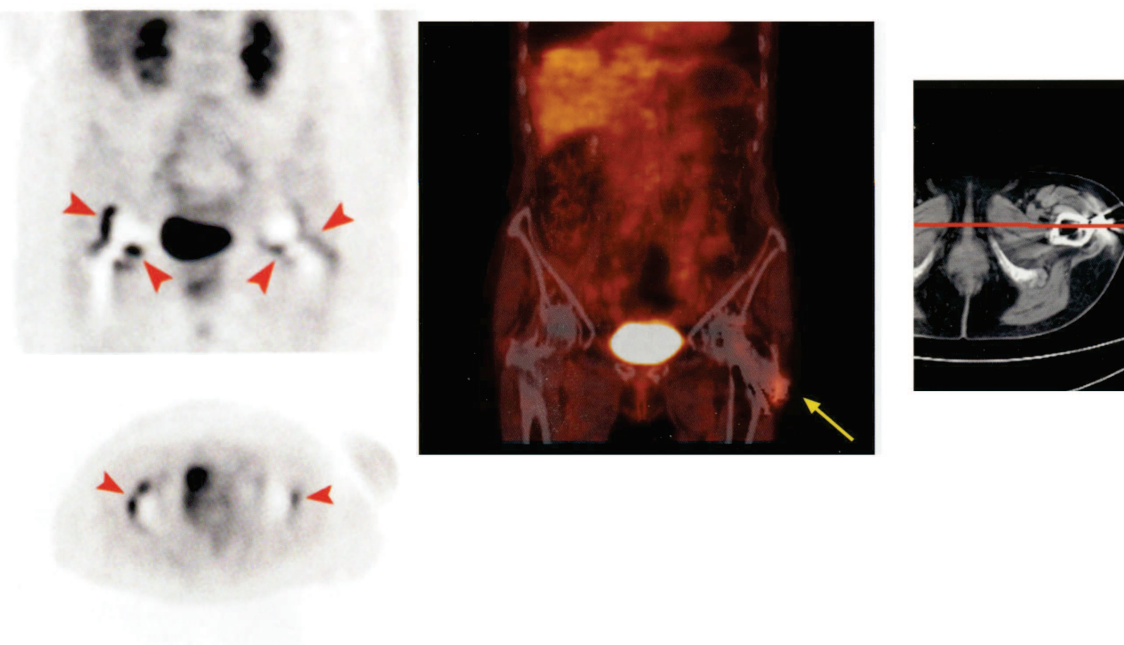
Due cause principali di artefatti sono rappresentate da:

- Artefatti da movimento del paziente
- Artefatti da presenza di elementi metallici (protesi, pacemaker, ecc).

Gli artefatti da movimento sono legati al fatto che l'esame PET è sensibilmente più lungo rispetto all'esame TC (circa 20 min vs 50 sec.). E' quindi possibile che si verifichino dei movimenti del paziente durante l'esame PET o tra TC e PET. I segmenti corporei maggiormente interessati da questo tipo di problema sono quelli maggiormente mobili:

testa-collo e arti. Per questo motivo, ad esempio, in un esame PET/TC dove la sede principale di esplorazione è il collo (tumori della tiroide, faringe, laringe, ecc.) è consigliabile utilizzare un poggia testa e fasce per immobilizzazione del capo. Un artefatto da movimento è anche quello legato, non tanto al movimento volontario del corpo del paziente, ma all'eccessiva escursione respiratoria durante l'acquisizione PET. In tutti questi casi il risultato è quello di un mis-allineamento tra TC e PET con conseguente errore nella correzione dell'attenuazione e, soprattutto della localizzazione anatomica dei reperti PET. Materiali quali la maggior parte dei metalli sono caratterizzati dal produrre un' attenuazione notevolmente maggiore rispetto all'acqua soprattutto nel caso di fotoni a bassa energia. Questo fenomeno è causa in genere di un'errata sovrastima dei valori di attenuazione causando una sovracorrezione per l'attenuazione dei dati PET e un conseguente apparente accumulo del radiofarmaco in prossimità dei dispositivi protesici. In questi casi, la disponibilità delle immagini PET non corretti per l'attenuazione è essenziale per la giusta differenziazione tra presenza di accumulo reale del radiofarmaco o accumulo artefattuale.

Fig 6.3 Esempio di artefatto da oggetto metallico (protesi d' anca)



6.2

Tecniche diagnostiche PET/TC in oncologia

Le applicazioni della PET/TC in oncologia riguardano pressochè tutti i tipi di neoplasie, utilizzando naturalmente i radiofarmaci più idonei per ogni isotipo: tumori cerebrali, del distretto testa-collo, del polmone, della mammella, del tratto gastro-enterico, del sistema genito-urinario, di ossa, muscoli e tessuti molli, linfomi e mielomi, melanoma, neoplasie endocrine e neuroendocrine.

L'isotipo, lo stadio della malattia e la fase dell'iter clinico del paziente oncologico determinano le indicazioni all'esame, che possono essere così schematicamente riassunte:

- diagnosi differenziale tra lesioni benigne e maligne;
- stadiazione;
- ristadiazione a fine trattamento;
- monitoraggio dell'efficacia della terapia;

- identificazione di tumore primitivo a sede ignota;
- caratterizzazione biologica del tessuto neoplastico;
- localizzazione della sede più opportuna nell'ambito di una massa da sottoporre a biopsia diagnostica;
- identificazione dei volumi da trattare con radioterapia esterna, per definizione del piano di trattamento radioterapico basato sul volume biologicamente attivo.

Il principale limite della PET è stato tradizionalmente rappresentato dal fatto che l'accumulo del radiofarmaco non potesse sempre essere attribuito con precisione a specifiche strutture anatomiche. Questo limite è stato superato grazie all'introduzione dei tomografi ibridi PET/TC che permettono di produrre immagini di fusione delle due metodiche. Questa evoluzione tecnologica ha contribuito a ridurre soprattutto i risultati falsi positivi e a migliorare quindi la specificità, con conseguente ulteriore aumento dell'accuratezza diagnostica globale. Infatti, mentre da un lato l'informazione molecolare derivante dall'esame PET è in grado di caratterizzare le lesioni anatomiche come neoplastiche o meno (o comunque come lesioni comportanti incremento dell'attività metabolica e/o proliferativa oppure, ad esempio, iperespressione recettoriale), dall'altro l'immagine molecolare può beneficiare dell'informazione anatomico-topografica derivante dalla TC.

Anche se i radiofarmaci emettitori di positroni potenzialmente utilizzabili per la PET in oncologia sono numerosi, nella comune pratica clinica la maggior parte degli esami PET è eseguita attualmente con il [¹⁸F]FDG, tracciante che permette di valutare il metabolismo glucidico. Questo parametro è molto utile per la valutazione metabolica delle neoplasie in quanto, come dimostrato da Warburg oltre 70 anni fa, esse presentano un'esaltata attività glicolitica rispetto al corrispondente istotipo normale; ciò è dovuto all'aumentato trasporto intracellulare di glucosio (per incremento dell'espressione sulla membrana cellulare del sistema di trasporto GLUT) e all'aumentata concentrazione e attività di enzimi critici della via glicolitica, come l'esochinasi.

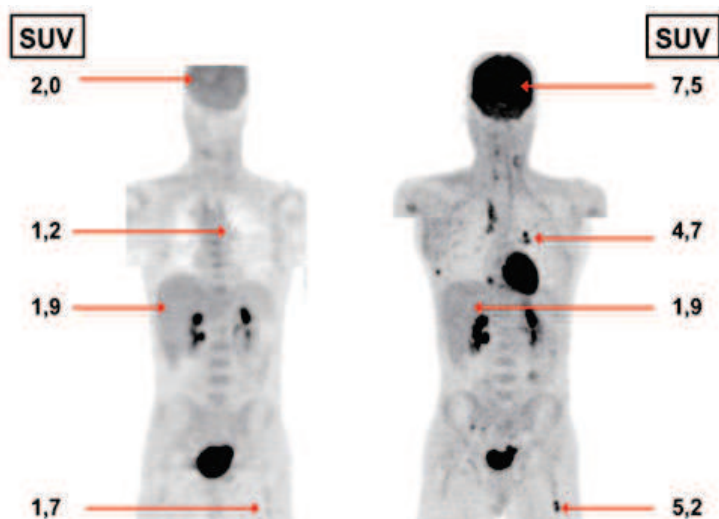


Fig. 6.4 Influenza dei livelli glicemici sulla distribuzione di [¹⁸F]FDG. L'immagine a sinistra si riferisce all'esame PET effettuato in una paziente diabetica con insufficiente controllo metabolico e che non aveva osservato il digiuno prima della somministrazione del tracciante (glicemia 373 mg/dL): i valori di SUV riportati a livello dei diversi distretti corporei indicati sono in generale molto bassi (incluso il SUV a livello cerebrale), e l'esame PET non permette di rilevare chiare aree di ipercaptazione riferibili a lesioni tumorali. L'immagine a destra riporta l'esame PET effettuato nello stesso paziente la settimana successiva, quando la sua glicemia era 92 mg/dL: pressoché tutti i valori di SUV nelle ROI selezionate sono notevolmente più alti rispetto all'esame precedente, e ora sono chiaramente

evidenziate aree di patologica ipercaptazione del [¹⁸F]FDG dovute alla presenza di lesioni tumorali.

Questi fenomeni di esaltata glicolisi sono legati sia a una ridotta efficienza metabolica, rispetto al normale, del tessuto neoplastico (che presenta una quota maggiore di energia non completamente utilizzata rispetto a quella prodotta e quindi un fabbisogno energetico maggiore già in condizioni basali), sia a un fabbisogno energetico aumentato in funzione dell'attività proliferativa.

E' noto tuttavia che neoplasie con abbondanti aree cistiche o mucinose o, comunque, con alto grado di differenziazione, non hanno una captazione particolarmente elevata di [¹⁸F]FDG; il [¹⁸F]FDG non rappresenta pertanto il radiofarmaco ideale per la loro valutazione. Un importante fattore che può essere causa di una ridotta sensibilità della PET con [¹⁸F]FDG è rappresentato dalla presenza di iperglicemia al momento della somministrazione del radiofarmaco, poichè il glucosio e il [¹⁸F]FDG competono per lo stesso sistema di trasporto.

E' pertanto necessario porre particolare attenzione ai pazienti diabetici, nei quali è raccomandato un attento monitoraggio dei valori di glicemia nei giorni precedenti all'esame. Infatti, l'esecuzione dell'esame è fortemente sconsigliata in caso di glicemia a digiuno superiore a 200 mg/dL (alcuni Autori suggeriscono una soglia anche più bassa, intorno a 180 mg/dL). Inoltre, l'attività glicolitica non è un evento metabolico esclusivo della cellula neoplastica, bensì una condizione comunemente osservata anche in corso di patologia flogistica e/o infettiva. L'iperaccumulo di [¹⁸F]FDG nelle cellule infiammatorie (in particolare nei macrofagi) può quindi comportare risultati falsamente positivi nell'interpretazione dell'esame in un paziente oncologico. Tuttavia, l'utilizzo combinato delle informazioni metaboliche e di quelle anatomiche, in particolare mediante acquisizioni con strumenti ibridi PET/TC, può migliorare la specificità della PET con [¹⁸F]FDG in molte di queste situazioni. Sono state pubblicate numerose linee-guida nazionali sull'uso appropriato della [¹⁸F]FDGPET, ad esempio in Canada (<http://www.ices.on.ca>), in Scozia (Department of Health and Aged Care's), in Australia (www.health.gov.au), in Germania (Krause BJ, Byer T, Bockisch A e coll. (2007) FDG-PET/CT in oncology. German Guideline. *Nuklearmedizin* 46:291-301) e così via. Anche in Italia, a partire dalla fine degli anni Novanta, sono state sviluppate linee-guida locali (ad esempio, a cura dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi di Firenze, dell'Arcispedale Santa Maria Nuova di Reggio Emilia, e dell'Ospedale San Giovanni Battista di Torino). Nel 2002 l'Agenzia Sanitaria Regionale dell'Emilia Romagna ha rivalutato criticamente gli studi di *technology assessment* disponibili, al fine di elaborare nuove linee-guida sui criteri di appropriatezza per l'utilizzo della [¹⁸F]FDG-PET (http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/collana_dossier/doss081.htm). L'interesse suscitato da questa iniziativa ha stimolato ulteriori revisioni e aggiornamenti anche in altre regioni, come il documento "Indicazioni per un uso appropriato della [¹⁸F]FDG-PET in oncologia" da parte dell'Azienda Ospedaliera San Giovanni Battista di Torino (giugno 2004) e le più recenti linee-guida della stessa Regione Emilia Romagna recentemente aggiornate. Mancano tuttavia analoghe revisioni critiche della letteratura e corrispondenti linee-guida per l'appropriatezza degli esami PET con radiofarmaci diversi dal [¹⁸F]FDG, e anche per la stessa PET/TC con [¹⁸F]FDG.

Anche se l'intensità di captazione del [¹⁸F]FDG in corrispondenza di lesioni tumorali (espressione di esaltato metabolismo e quindi anche di aggressività biologica del tumore) può essere valutata mediante la sola analisi qualitativa ispettiva, è molto difficile in questo modo distinguere e interpretare correttamente eventuali modificazioni nel tempo di tale captazione (ad esempio, per valutare l'evoluzione spontanea del tumore oppure l'eventuale efficacia della terapia anti-tumorale), soprattutto se le variazioni sono di lieve entità. D'altra parte, i metodi sviluppati per la misura quantitativa del consumo regionale di glucosio in base ai dati ottenuti con la [¹⁸F]FDG-PET (che dovrebbero essere idealmente espressi come $\mu\text{moli}/\text{min}$ per grammo di tessuto) sono complessi e non si prestano quindi ad applicazioni

cliniche di routine; l'elaborazione di un parametro semiquantitativo adimensionale, lo *Standardized Uptake Value* (SUV), ha fornito invece una soluzione facilmente applicabile su ampia scala nella routine clinica. Il calcolo del SUV è effettuato in base alla seguente formula:

$$SUV = \frac{\text{attività rilevata (Bq) / gr di tessuto}}{\text{attività iniettata (Bq) / peso corporeo (gr)}}$$

In pratica, questo valore esprime il rapporto fra quantità di [¹⁸F]FDG accumulata in una certa lesione (definita come volume in mL o peso in grammi) e quantità di tracciante che sarebbe ipoteticamente presente in una regione di ugual volume se il tracciante fosse distribuito omogeneamente in tutto il corpo. Pertanto, un valore SUV, se superiore a 1, indica accumulo preferenziale in una determinata lesione, se inferiore a 1, al contrario significa ridotto accumulo rispetto a quello che potremmo considerare una concentrazione radioattiva di fondo. Esistono inoltre elaborazioni ulteriori del SUV, nelle quali sono introdotti parametri di correzione, quali la massa corporea magra (SUVLBM) o la superficie corporea (SUVBSA).

Nei casi in cui è invece necessaria una più accurata quantizzazione metabolica (ad esempio, per particolari protocolli sperimentali di ricerca), è indispensabile poter disporre di parametri fondamentali come i dati di cinetica del tracciante ottenuti mediante acquisizioni dinamiche e attraverso l'uso delle curve di *input* arterioso.

In base alla vasta letteratura disponibile e considerando i noti limiti delle sole immagini anatomiche per valutare la risposta a una terapia, è stato recentemente proposto un nuovo sistema da impiegare nella pratica clinica per monitorare l'efficacia del trattamento mediante [¹⁸F]FDG-PET/TC, il cosiddetto PERCIST (*Positron Emission tomography Response Criteria In Solid Tumors*). Il PERCIST definisce e/o è caratterizzato dai seguenti parametri:

- lesione target (lesione tumorale con maggiore ipercaptazione identificata in una ROI del diametro massimo di 12 mm e che presenta captazione almeno 1,5 volte maggiore rispetto a una ROI sferica di 30 mm definita nel lobo destro del fegato, o nell'aorta toracica, in caso di patologia neoplastica epatica);
- parametri di standardizzazione dell'indagine e di valutazione della captazione (per confronto in esami seriati);
- classificazione delle risposte oggettive in termini di risposta metabolica completa, risposta metabolica parziale, malattia metabolica stabile, malattia metabolica in progressione (sia per le lesioni target sia per quelle non target);
- classificazione della risposta complessiva;
- durata della risposta.

Nonostante la recente proposta di introduzione del PERCIST, al momento attuale l'unica situazione clinica in cui la PET/TC con [¹⁸F]FDG è stata ufficialmente inclusa nei criteri di valutazione della risposta alla terapia è rappresentata dal linfoma. Tuttavia, in questa specifica situazione, alle valutazioni semi-quantitative o quantitative della captazione del [¹⁸F]FDG è stata preferita la sola e semplice analisi visiva, cioè la scomparsa o meno delle aree di iperaccumulo del radiofarmaco (eccetto che in alcune particolari situazioni).

6.3

Esempi di alcuni ambiti oncologici specifici

6.3.1

Carcinoma del pancreas

Il carcinoma del pancreas (inteso qui come neoplasia originata dalla componente a secrezione esocrina) rappresenta negli USA la quinta più frequente causa di morte, con un'incidenza che è andata progressivamente aumentando in rapporto con l'allungamento dell'aspettativa di vita; in oltre il 98% dei pazienti questo tumore è causa della morte del paziente. Tale elevata mortalità è dovuta sia a una certa aggressività biologica della neoplasia, sia al fatto che, trattandosi di un organo profondo, molto spesso i sintomi legati alla presenza del tumore compaiono soltanto tardivamente (specialmente se la lesione è localizzata in una sede che interferisce poco con il deflusso della bile e dei secreti pancreatici, ad esempio nella coda del pancreas stesso).

La resezione chirurgica completa è l'unica terapia efficace, ma un intervento realmente radicale è possibile solo nel 10-15% dei casi, essendo limitato ai pazienti con tumore della testa del pancreas e precoce comparsa di ittero. Poiché i candidati all'intervento radicale non devono avere metastasi extra-pancreatiche, la resezione con intento curativo è di solito preceduta da una laparoscopia esplorativa, per escludere appunto la presenza di metastasi occulte peritoneali, omentali e/o epatiche.

La PET/TC riveste un ruolo importante nella diagnosi differenziale tra massa pancreatica benigna e maligna (dilemma diagnostico frequente dopo il rilievo, spesso occasionale, di tumefazione in sede pancreatica, ad esempio in seguito a valutazione ecotomografica eseguita anche in assenza di sintomi specifici); in questa applicazione, la sensibilità della PET può variare dall'80 al 100% e la sua specificità dal 53 al 100% (la specificità è ridotta soprattutto a causa dei risultati falsi positivi legati alla pancreatite cronica o ad altre condizioni infiammatorie). Rispetto alla TC, l'accuratezza della PET è maggiore per le lesioni con dimensioni <2 cm, mentre neoformazioni pancreatiche con dimensioni >4 cm presentano spesso al loro interno aree con bassa attività metabolica; in quest'ultima circostanza l'esame TC risulta quindi più accurato.

Nei pazienti con carcinoma pancreatico, la PET/TC è utile anche per la valutazione della risposta alla chemioterapia neoadiuvante e alla radioterapia intraoperatoria, in quanto è in grado di stimare più accuratamente dell'esame TC la chemiosensibilità della neoplasia, quindi di predire la risposta finale al trattamento.

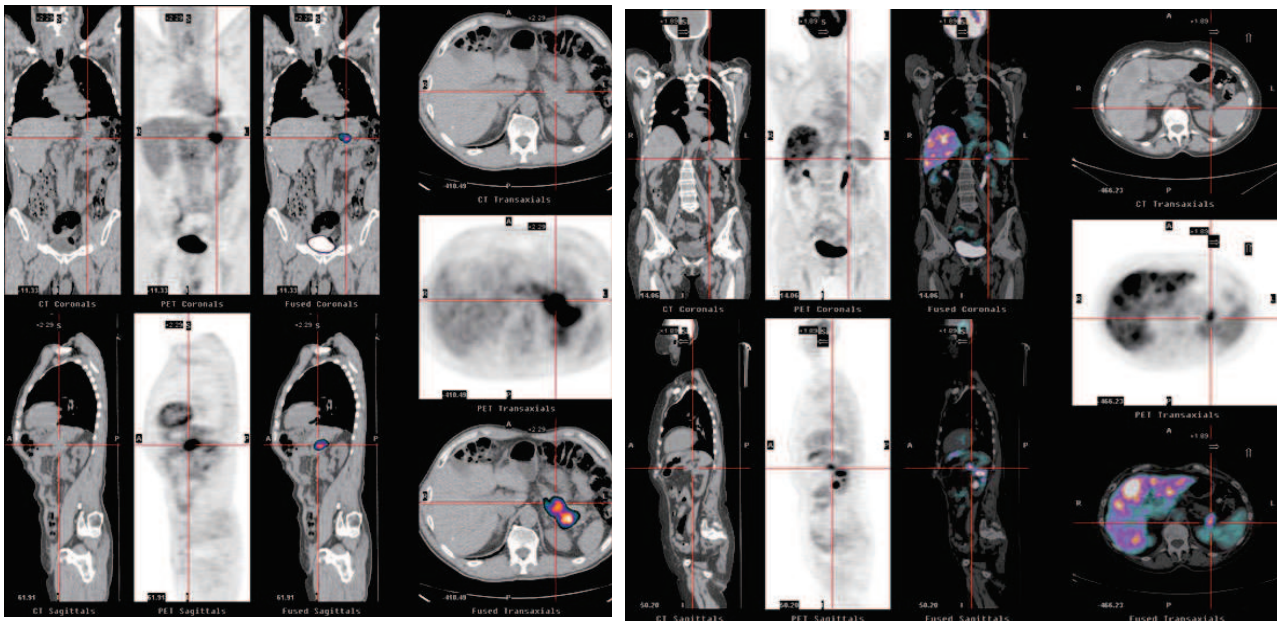


Fig. 6.5 Esami PET/ TC con $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ effettuati per stadiazione preoperatoria in due pazienti diversi con carcinoma pancreatico. Nel primo paziente (**sinistra**) l'esame PET (sezioni TC, PET e fusione PET/TC) evidenzia netto aumento di captazione del radiofarmaco in corrispondenza della coda e del corpo del pancreas, senza tuttavia rilevare altre aree con patologica ipercaptazione: il paziente è quindi candidato all'intervento chirurgico con intenti radicali. Nel secondo paziente (**destra**) l'esame rileva la lesione primitiva a livello della coda del pancreas (localizzazione che ritarda in genere la diagnosi in quanto i sintomi compaiono soltanto in una fase avanzata), ma anche la presenza di esteso interessamento metastatico del fegato: il paziente non è candidato per l'intervento chirurgico.

6.3.3 Tumori cerebrali

Sebbene la PET con $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ non sia indicata in fase di diagnosi iniziale per la maggior parte dei tumori primitivi cerebrali, può in certe situazioni particolari orientare la biopsia, indicando la zona della neoplasia con *grading* metabolico maggiore; è anche possibile con una $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ -PET stimare il *grading* della neoplasia (più alta l'attività metabolica, peggiore la prognosi, come dimostrato già dallo studio che ha suggerito storicamente per primo l'utilità della PET in ambito oncologico). Esiste tuttavia una serie di fattori che limitano l'uso della PET

con $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ in questo contesto; infatti, a causa dell'elevata attività di fondo legata all'avidità captazione del tracciante da parte dei neuroni, tumori a basso grado non sono facilmente identificabili con la $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ -PET. Inoltre, alcuni tumori a basso grado presentano comunque un'elevata attività metabolica e alcune lesioni benigne (ad esempio, il meningioma) possono essere ipermetaboliche.

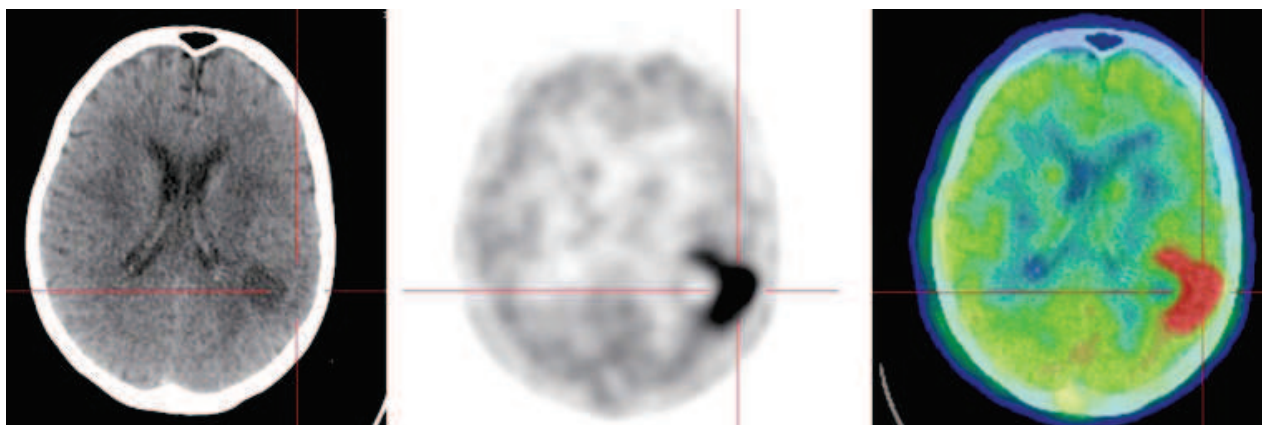


Fig. 6.6 Esame PET/TC con [^{11}C] Metionina eseguito per sospetta recidiva post-trattamento primario in paziente operato per glioma temporo-parietale sinistro. L'esame evidenzia ipercaptazione residua al precedente trattamento: questo reperto indica recidiva/persistenza di malattia.

I limiti legati all'uso del [^{18}F]FDG per la valutazione dei tumori cerebrali hanno stimolato lo sviluppo di radiofarmaci alternativi, costituiti in particolar modo da aminoacidi. Tra gli aminoacidi radiomarcanti, la [^{11}C]Metionina è quella utilizzata da più lungo tempo; tuttavia, poichè l'uso di traccianti marcati con ^{11}C è limitato soltanto ai centri dotati di ciclotrone e di radiofarmacia PET *in loco*, sono attualmente in fase di avanzata sperimentazione clinica alcuni analoghi di aminoacidi marcati con ^{18}F , come la [^{18}F]Fluoro-tirosina (e [^{18}F]Fluoro-etil-tirosina) e la [^{18}F]Fluoro-colina. Il principale vantaggio dell'imaging tumorale cerebrale con questi radiofarmaci rispetto al [^{18}F]FDG è legato alla loro bassa captazione da parte della sostanza grigia, con notevole incremento del rapporto tumore/fondo. Anche se in linea di principio può essere utilizzata anche in fase di diagnosi iniziale, la PET con [^{11}C]Metionina è impiegata soprattutto nel sospetto di recidiva dopo trattamento (chirurgia, chemio-radioterapia) nei pazienti con glioma. In generale, la captazione di [^{11}C]Metionina è maggiore nelle forme ad alto rispetto a quelle a basso grado, e negli astrocitomi è maggiore che negli oligodendrogliomi. E' stata inoltre osservata una correlazione inversa tra entità della captazione e sopravvivenza dei pazienti con gliomi (più elevata la captazione, peggiore la prognosi), anche a parità di grado istologico.

6.4

PET/TC in ambito pediatrico

Come per tutte le altre applicazioni medico-nucleari nel paziente adulto, la medicina nucleare pediatrica si occupa dello studio morfo-funzionale della quasi totalità degli organi corporei e della terapia con radiofarmaci; quest'ultimo aspetto è, salvo rare eccezioni, limitato al trattamento di alcune patologie caratteristiche quasi esclusivamente dell'età pediatrica oppure di malattie che, pur presentandosi con maggior frequenza nell'età adulta, possono interessare anche pazienti pediatrici (come la patologia tiroidea benigna o maligna). Anche se la valutazione medico-nucleare avviene in maniera minimamente invasiva ed espone il piccolo paziente a basse dosi di radiazioni, è tuttavia una procedura che necessita di personale (medici, tecnici e infermieri) ben addestrato e capace di instaurare un buon rapporto interpersonale non solo con i bambini (specialmente quelli in più tenera età), ma soprattutto con i genitori. Infatti, l'indagine medico-nucleare eseguita sul paziente pediatrico richiede spesso modifiche del protocollo standard di lavoro utilizzato con gli adulti; in

particolare, è necessario talvolta utilizzare posizioni diverse delle apparecchiature e/o del paziente durante l'acquisizione dell'esame.

Prima della somministrazione è necessario che il tecnico prepari l'attività di radiofarmaco da somministrare a un paziente pediatrico. Questo calcolo può essere basato sul peso o sulla superficie corporea, oppure su valori prefissati secondo scaglioni di età e così via, purchè il risultato sia quello di determinare la minima attività necessaria per poter eseguire un esame scintigrafico soddisfacente, attenendosi tuttavia al contenimento delle dosi previste in base al D.L.187/2000 del 26 maggio 2000 (LDR). La formula dell'attività percentuale in funzione del peso:

$$\text{Attività da iniettare} = \frac{\text{Peso bambino (Kg)}}{70 \text{ Kg} \times (\text{attività massima adulto})}$$

L'iniezione e.v. del radiofarmaco è sicuramente il momento peggiore per il piccolo paziente, qualunque sia la sua età.

Le applicazioni della PET/TC in pediatria sono essenzialmente derivate dall'esperienza nell'impiego di questa metodica nell'adulto. Considerando l'incidenza di neoplasie nella popolazione pediatrica (1/8000 bambini sotto l'età di 17 anni, con un'incidenza annuale di circa 129 casi/1000) e la loro frequenza relativa, l'esperienza clinica più ampia riguarda la valutazione dei pazienti con linfoma, con tumori ossei e dei tessuti molli, e con neuroblastoma.

L'introduzione dei tomografi PET/TC ha fornito un forte impulso all'impiego di questa metodica in patologia pediatrica, perchè la riduzione dei tempi di acquisizione conseguente alla possibilità di ottenere una mappa di correzione per l'attenuazione basata sui dati TC rende l'indagine più adatta al bambino.

E' preferibile eseguire scansioni che dalla base del cranio includano anche lo scheletro appendicolare (ad esempio, femori e tibie), poichè con un minimo allungamento dei tempi di acquisizione è possibile esplorare queste sedi potenzialmente interessate da localizzazioni di malattia (come in caso di tumori ossei o dei tessuti molli). La quantità di radiofarmaco varia in base al peso del paziente, oscillando tra 5-10 MBq/kg con una attività minima che, secondo l'ultima versione della tabella di aggiustamento della dose per peso, è di 26 MBq se si acquisisce con modalità 2D e di 14 MBq per l'acquisizione 3D. Un altro modo per calcolare l'attività di [¹⁸F]FDG da iniettare in un paziente pediatrico è di impiegare la semplice formula: 6 MBq/kg se si acquisisce con modalità 2D e 3 MBq/kg per acquisizioni in 3D.

In TC, la riduzione della dose di radiazione al paziente è ottenuta diminuendo il voltaggio o la corrente del tubo radiogeno, aumentando la velocità di rotazione o applicando un maggiore fattore di *pitch*. Un problema da tenere in considerazione in tutti i casi in cui si impiega la TC per la correzione per l'attenuazione è rappresentato da possibili artefatti che derivano dalla presenza di materiali metallici (ad esempio, *port-a-cath*); infatti, il metallo può determinare una sovracorrezione del dato emissivo e risultare in un falso iperaccumulo di [¹⁸F]FDG.

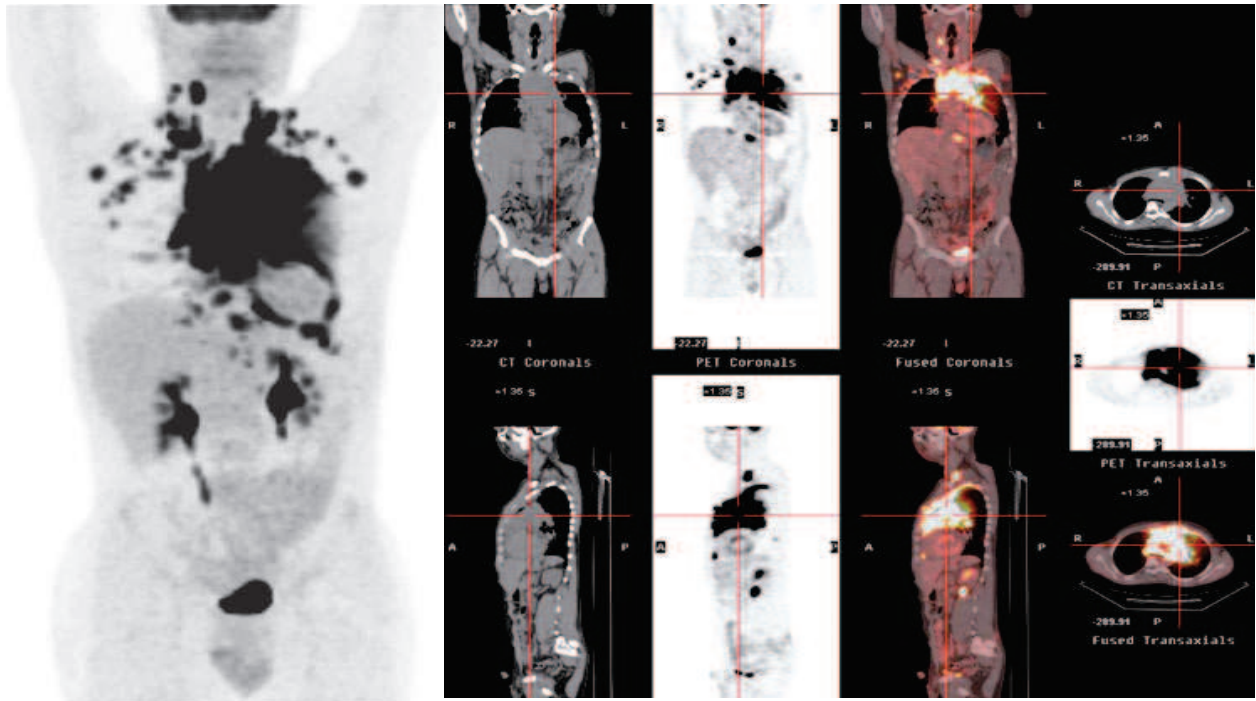


Fig. 6.7 PET/TC con $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ eseguita per stadiazione in un paziente maschio di 12 anni con linfoma di Burkitt. A sinistra immagine *total body MIP* (*Maximum Intensity Projection*), che dimostra netta ipercaptazione del radiofarmaco da parte di multiple stazioni linfatiche, prevalentemente mediastiniche, ma anche sovraclaveari, latero-cervicali e ascellari a destra. A destra Immagini di fusione PET/TC a livello mediastinico, secondo i tre piani ortogonali, per migliore localizzazione topografica delle strutture linfonodali coinvolte

L'interpretazione delle immagini nel bambino, oltre che le tipiche fonti di errore note per le indagini dell'adulto, può presentare alcune difficoltà aggiuntive. Le più tipiche sono rappresentate dall'intensa ipercaptazione di $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ che si osserva spesso nel tessuto grasso bruno, nel tessuto linfoide, nel timo, e nelle vie urinarie.

Il grasso bruno è evidente in circa il 15-20% delle indagini PET con $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$, con prevalente localizzazione in sede cervicale, sovraclaveare, ascellare, paravertebrale e perirenale; tale visualizzazione è marcatamente ridotta in condizioni di temperatura ambientale tiepida. La somministrazione di diazepam (0,10 mg/kg), propranololo (1 mg/kg, fino a un massimo di 40 mg) o del fentanil (0,75-1,0 $\mu\text{g}/\text{kg}$), 60-90 minuti prima della somministrazione del $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ è stata anche suggerita come possibile metodo per ridurre la captazione del radiofarmaco da parte del grasso bruno.

L'iperaccumulo di $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ a livello del timo è tipico nel bambino e nel giovane adulto, ed è normalmente identificabile per la tipica forma a V rovesciata nel mediastino anteriore. La correlazione anatomica con le immagini TC riduce significativamente i problemi di interpretazione di questi reperti.

La captazione di $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ nel tessuto cerebrale è molto variabile in funzione dell'età del bambino. Queste variazioni fisiologiche possono rappresentare un motivo di errata interpretazione delle indagini PET e, pertanto, devono essere prese in attenta considerazione nella fase della refertazione.

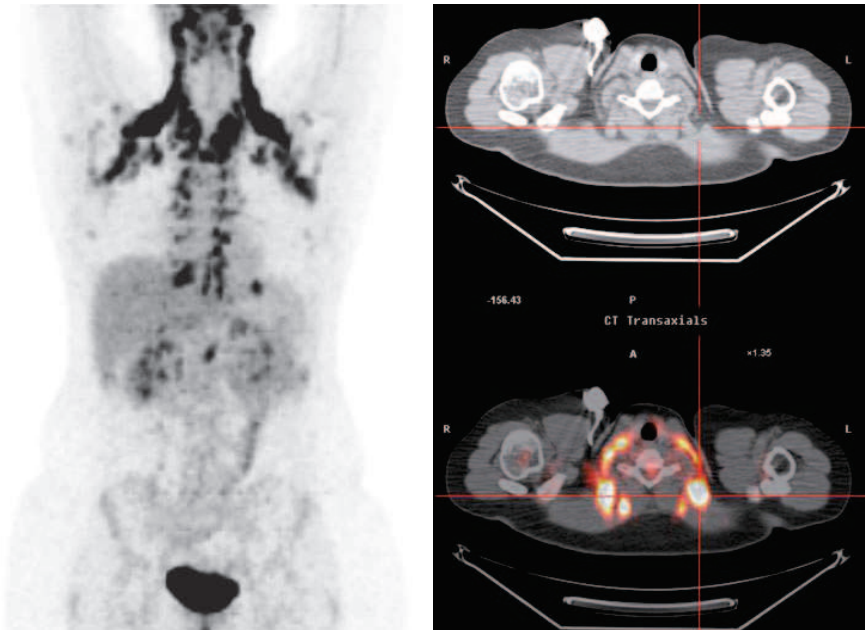


Fig. 6.8 PET/TC con [18F]FDG eseguita dopo chemioterapia di paziente femmina di 13 anni affetta da Linfoma di Hodgkin. A sinistra l'immagine *total body* MIP (*Maximum Intensity Projection*) dimostra netta ipercaptazione del radiofarmaco in strutture cervicali e mediastiniche, bilateralmente e con distribuzione simmetrica (con aspetto che potrebbe essere interpretato di pertinenza linfonodale, considerando la patologia di base della paziente). A destra immagine TC (sopra) e di fusione PET/TC (sotto) a livello dello stretto toracico superiore: la densità dei tessuti dove è localizzata la ipercaptazione del radiofarmaco è molto inferiore

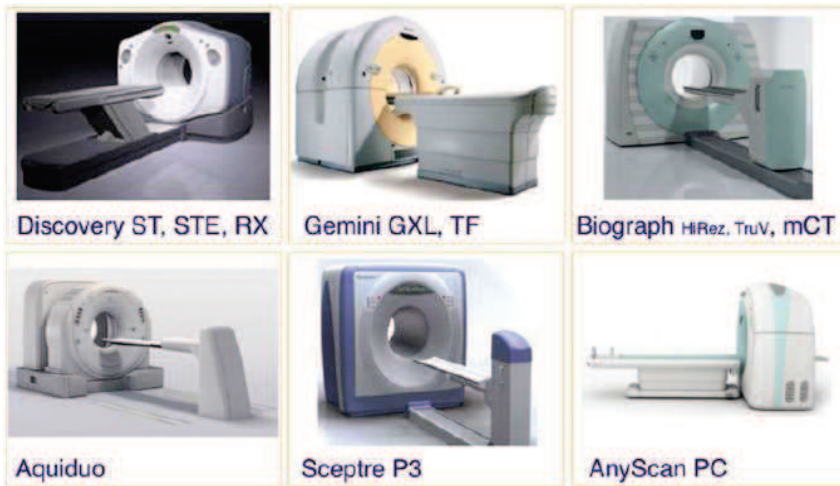
rispetto a quella del tessuto linfatico, dimostrando che si tratta di captazione aspecifica nel tessuto grasso bruno.

6.5

Stato dell' arte, problemi metodologici (artefatti) e prospettive future

I tomografi PET/TC, rendono possibile l'effettuazione di una registrazione in successione delle immagini trasmissive e delle immagini emmissive, consentendo una riduzione drastica dei tempi di acquisizione dei dati trasmissivi, con un significativo aumento della produttività complessiva di circa il 25%. La bassa produttività dei tomografi PET ha determinato un interesse da parte delle industrie nel ricercare miglioramenti della strumentazione e dei software di elaborazione. Tali cristalli presentano una maggior efficienza di rilevazione con registrazione delle immagini mediante acquisizione più rapida in 3D; sono stati nel contempo resi disponibili complessi programmi elaborativi in grado di ridurre gli effetti negativi di questa modalità di acquisizione rappresentati dal notevole aumento dello scattering. Queste innovazioni tecniche hanno consentito di ridurre il tempo globale di acquisizione delle immagini emmissive.

Vi sono numerosi report, sia negli Stati Uniti, sia in Europa, che puntualizzano quali sono le indicazioni appropriate della PET nello studio delle diverse forme di neoplasia, rispettivamente in fase di pre-trattamento, post-trattamento e follow-up. Non sono attualmente ben definite, in rapporto ad una letteratura ancora insufficiente, linee guida concernenti l'impiego elettivo della PET/TC. La PET/TC risulta certamente vantaggiosa nello studio delle lesioni situate in corrispondenza di distretti corporei che presentano una notevole complessità anatomica, quali il capo-collo, il mediastino e lo scavo pelvico e nei casi in cui la normale anatomia è sovvertita in seguito ad interventi chirurgici o a trattamenti radioterapici. I risultati di confronto disponibili fra la visualizzazione dei dati della TC e della PET con ^{18}F -FDG e dei dati relativi alle immagini di fusione della PET/TC dimostrano che la PET/TC fornisce dati aggiuntivi nella stadiazione dei pazienti con carcinomi polmonari non a piccole cellule; è stata inoltre segnalata una maggior sensibilità e specificità della PET/TC rispetto alla sola PET nella dimostrazione di ripresa di malattia nel carcinoma del colon-retto, per quanto concerne sia le recidive, sia le metastasi.



 <p>GEHC</p> <p>BGO-, LYSO-PET: 16 cm fov 8, 16, 6, 1284 slice CT bed: variable cantilever point 70 cm gantry diameter</p> <ul style="list-style-type: none"> 2D and 3D PET 	 <p>Philips</p> <p>GSO-, LYSO-PET: 16 cm fov 6, 10, 16, 64, 128 slice CT bed: supported in tunnel 72 cm gantry diameter</p> <ul style="list-style-type: none"> first to introduce time-of-flight 	 <p>Siemens</p> <p>LSO-PET: 16, 22 cm fov 6, 40, 64, 128 slice CT bed: fixed cantilever point, rails 70 cm gantry diameter</p> <ul style="list-style-type: none"> 2D and 3D PET
 <p>Toshiba</p> <p>LSO-PET: 16 cm fov 16 slice CT bed: fixed 70 cm gantry diameter</p> <ul style="list-style-type: none"> gantry on rails 	 <p>Hitachi</p> <p>LSO-PET: 16 cm fov 4 slice CT bed: fixed cantilever point, rails 70 cm gantry diameter</p> <ul style="list-style-type: none"> back up point sources for AC 	 <p>Mediso</p> <p>LYSO-PET: 15, 23 cm fov 16 slice CT bed: fixed cantilever point, rails 70 cm gantry diameter</p> <ul style="list-style-type: none"> upgrade to SPECT/CT/PET

Fig. 6.9 Sopra: Selezione di sistemi PET/TC offerti oggi da:
GE Healthcare, Philips Healthcare Systems, Siemens Healthcare Solutions, Toshiba, Hitachi e Mediso
A lato: Caratteristiche dei sistemi PET/TC mostrati

Va osservato che vi sono altre situazioni non prevedibili in cui risulta difficoltoso localizzare la lesione ipermetabolica e quindi darne una corretta interpretazione, anche se va osservato che non è possibile stabilire con certezza a priori quale sarà l'effettivo contributo della precisa localizzazione anatomica della lesione ipermetabolica. Da ciò potrebbe derivare la considerazione che sarebbe auspicabile effettuare il maggior numero possibile di esami PET con un tomografo PET/TC. Si può ritenere in ogni caso che se un centro PET può disporre di un unico tomografo è opportuno che si orienti verso l'acquisizione di un tomografo PET/TC.

La disponibilità di nuovi traccianti rappresenta sicuramente la più rilevante prospettiva di sviluppo della PET/TC. Un altro settore di sicuro sviluppo della PET/TC è la valutazione della risposta alla terapia. In varie neoplasie, l'attuale disponibilità di diversi protocolli terapeutici in caso di ripresa di malattia rende di particolare interesse l'impiego della PET/TC per una precoce valutazione dell'efficacia della chemioterapia e quindi per una identificazione dei pazienti rispondenti e di quelli non rispondenti al trattamento. Riguardo ai tomografi, le principali linee di ricerca riguardano nuovi cristalli di rilevazione, nonché la possibilità di assemblare anelli con diversi cristalli. Questo approccio potrebbe consentire un significativo aumento della risoluzione (attualmente già < 2mm sui prototipi per piccoli animali) anche se al momento i costi risultano assai elevati.

Vi sono sicure prospettive di ulteriore crescita delle indicazioni alla esecuzione della PET/TC, specie in rapporto alla introduzione di nuovi traccianti, ma anche alla validazione di nuove indicazioni cliniche. Va infine sottolineato che dalla pratica clinica emerge che, là dove le condizioni logistiche lo consentono, per un'ottimale interpretazione dei reperti PET/TC risulta molto utile una stretta collaborazione tra il medico nucleare ed il radiologo.

6.6

Cesena si rinnova: nuova apparecchiatura diagnostica PET/TC

E' già in funzione da qualche mese nel reparto di Medicina Nucleare dell'ospedale Bufalini di Cesena la nuova apparecchiatura per accertamento diagnostico mediante immagini PET/TC. Si tratta del primo esemplare installato in Italia di un modello all'avanguardia, il *Discovery PET/CT 710 FX Elite*, che include le più innovative tecnologie attualmente disponibili sul mercato per la diagnosi e il controllo della maggior parte delle patologie oncologiche e di molte malattie in campo neurologico e cardiologico.

Il nuovo strumento permette sia di ottenere immagini ad elevatissima risoluzione, aumentando quindi l'accuratezza della diagnosi, sia di abbattere sensibilmente le inevitabili dosi di radiazioni cui è sottoposto il paziente durante l'esame.

E' in grado di lavorare con basse dosi di radiazioni al paziente, sia nella componente TC che nella componente PET. La componente TC è dotata di un algoritmo iterativo (software ASiR) che permette di acquisire immagini di elevatissima qualità pur erogando al paziente basse dosi di radiazioni (con riduzione fino al 50%). Tale algoritmo, inoltre, in fase di ricostruzione dell'immagine TC, permette di ridurre il "rumore" ossia gli artefatti indesiderati. Sul versante PET, grazie all'elevata sensibilità dei cristalli LySO di ultima generazione e a modernissimi *software* di ricostruzione, si ottengono immagini di elevata qualità anche iniettando al paziente una quantità di radiofarmaco nettamente inferiori rispetto a quella che usualmente viene impiegata. Questa possibilità, oltre a determinare un vantaggio per il paziente, consentirà di abbattere sensibilmente la spesa relativa all'acquisto del radiofarmaco.

Il sistema è in grado di lavorare con elevati valori di sensibilità e risoluzione che permettono di ottenere immagini cliniche ad alto contrasto e di elevata qualità clinica. I tempi di esecuzione dell'esame sono molto rapidi: è possibile ottenere una scansione PET/TC del corpo intero in circa 20 minuti. Grazie a un potente ricostruttore le immagini ottenute sono velocemente processate e disponibili per la refertazione già dopo 60 secondi dal termine dell'esame.

Il sistema è dotato di numerose applicazioni per studi in campo oncologico, neurologico e cardiologico. Sono stati, inoltre, forniti protocolli per studi PET/TC in pediatria, *software* per la correzione degli artefatti causati dai movimenti respiratori, applicativi dedicati al controllo oncologico che permettono di monitorare con estrema accuratezza le variazioni quali-quantitative di susseguenti esami PET/TC eseguiti, nel tempo, sullo stesso paziente.

L'acquisizione del nuovo strumento apporterà grandi vantaggi per il cittadino che dovrà sottoporsi ad indagine PET/TC, in quanto:

- potrà, innanzi tutto, ottenere una procedura caratterizzata da elevata accuratezza diagnostica, in grado di fornire, ai quesiti clinici, risposte spesso certe e fondamentali per la prosecuzione dell'iter diagnostico-terapeutico;
- potrà eseguire l'esame con tempi veloci (15 minuti per un esame standard contro i 60-70 minuti impiegati dal vecchio strumento);

- potrà essere esaminato in modo ottimale seppur con l'impiego di una dose di radiazioni ionizzanti ridotta del 50%.

- nel prossimo futuro, inoltre, potrà eseguire PET/TC e TC con mezzo di contrasto (due esami spesso programmati in giornate diverse) in un'unica seduta. Anche questa possibilità porterà al paziente benefici in termini di comfort e di ulteriore abbattimento della dose di radiazioni, soprattutto in caso di controlli oncologici che prevedono numerose rivalutazioni nel tempo.

A ottobre 2012 sono stati eseguiti i lavori di rinnovamento dei locali del reparto di Medicina Nucleare che ospitano il nuovo strumento (rimozione vecchio tomografo PET, divenuto obsoleto, riqualificazione della pavimentazione e delle pareti, potenziamento dell'impianto elettrico di alimentazione). Il 20 novembre, effettuati i vari collaudi e i controlli di qualità sull'apparecchiatura, sono stati esaminati i primi tre pazienti con la nuova PET/TC. L'investimento complessivo, finanziato dalla Regione Emilia Romagna, è stato di 1.799.200 euro (al netto di IVA).

CAPITOLO 7. IL PERSONALE: RADIOPROTEZIONE E PRECAUZIONI

Le sorgenti di radioattività, siano esse radionuclidi o apparecchiature che emettono radiazioni, devono essere manipolate con particolare attenzione, visti i possibili effetti nocivi che l'esposizione alle radiazioni può comportare. Nei reparti di medicina nucleare le sorgenti possono essere identificate nei radionuclidi manipolati, nei pazienti iniettati per essere sottoposti a indagini diagnostiche e/o a procedure terapeutiche, nelle sorgenti di calibrazione, e nei rifiuti contaminati, che devono essere smaltiti.

In Italia i limiti di esposizione per il personale esposto che opera nei reparti di medicina nucleare sono stabiliti dal D.Lgs. 230/95, che a sua volta recepisce la direttiva 97/43 EURATOM, mutuata su quelle dell'ICRP (*International Commission On Radiological Protection*). Si fa riferimento all'esposizione esterna alle radiazioni quando essa è dovuta a sorgenti esterne al corpo, mentre l'esposizione (o, meglio, contaminazione) interna si verifica quando la sorgente di radioattività è situata all'interno del corpo.

L'esposizione esterna può essere limitata schermando quanto più possibile la sorgente e cercando di sostare in prossimità della stessa per il tempo strettamente necessario (la dose diminuisce con il quadrato della distanza dalla sorgente); il rischio di contaminazione interna può invece essere ridotto minimizzando la quantità di materiale radioattivo manipolato, trattando le sorgenti in condizioni di sicurezza (sotto cappa, in cella calda) e usando, ove prescritto, indumenti protettivi (guanti monouso e altri presidi radioprotezionistici). Gli indumenti protettivi devono essere utilizzati sempre con attenzione, in modo da evitare la contaminazione (ad esempio, nell'atto di toglierli).

Le sorgenti di radiazioni si definiscono sigillate quando sono costituite da radionuclidi confinati in contenitori da cui non devono venire estratte per poter essere utilizzate e non sigillate quando per poter essere impiegate bisogna necessariamente estrarle dai loro contenitori.

Come è ovvio, le sorgenti non sigillate sono quelle di gran lunga più utilizzate in medicina nucleare. Il paziente iniettato e i rifiuti (siringhe e materiale contaminato) sono assimilabili a sorgenti non sigillate. Le sorgenti non sigillate possono essere causa sia di irradiazione esterna che di contaminazione interna. Inoltre, il paziente iniettato ed eventuali sorgenti di calibrazione possono contaminare, se non trattati con attenzione i calibratori di dose o altri strumenti di misura, il che può indurre considerevoli errori nella stima e nella valutazione delle grandezze in gioco. La contaminazione di collimatori, calibratori, e contatori deve essere assolutamente evitata.

7.1

Esposizione esterna



Per caratterizzare l'eventuale pericolosità, è necessario ottenere informazioni sul tipo di radiazione emessa e sull'intensità della sorgente.

Esistono diversi strumenti (*survey monitor*) per la misura dell'intensità e del tipo di sorgente; funzionano in "regimi" di conteggio diverso (si parla quindi di contatori Geiger, proporzionali, camere a ionizzazione) e presentano una diversa sensibilità. Alcuni (Geiger) sono più sensibili e, quindi, adatti a rivelare bassi valori di radioattività, anche di poco superiori al fondo naturale, ma sono poco adatti a effettuare misure quantitative; altri (camere a ionizzazione) sono dotati di migliori caratteristiche di precisione e accuratezza, ma non riescono a misurare bassi valori di radioattività.

Fig 7.1 Contatore Gaiger

Anche l'unità di misura può essere diversa: alcuni strumenti misurano in conteggi per secondo (cps) o per minuto (cpm) e quindi in ratei di conteggio, altri sono già tarati in dose e forniscono (su un display digitale o in maniera analogica) la misura in milligray/ora (mGy/h) o millisievert/ora (mSv/h).

La misura dell'eventuale contaminazione delle superfici è effettuata con particolari strumenti chiamati contaminometri. La loro principale caratteristica deve essere la sensibilità; quindi vengono di solito utilizzati contatori Geiger o proporzionali, che di solito forniscono la misura in cps (gli strumenti più moderni possono essere calibrati in Bq/cm² per un certo numero di radionuclidi).

7.2

Contaminazione interna

L'irradiazione che può derivare dall'incorporazione di sostanze radioattive dipende dal tipo di radionuclide incorporato (dal fatto cioè che si tratti di un elemento α , β o γ emittente) e può essere, soprattutto in presenza di sostanze che emettono particelle cariche, anche molto più elevata rispetto all'esposizione derivante da sorgenti esterne. Ogni attenzione deve quindi essere posta nel tentativo di evitare qualsiasi possibile contaminazione da parte del personale che opera con sorgenti non sigillate.

I radionuclidi impiegati nella diagnostica medico-nucleare sono utilizzati in piccole quantità (attività quasi mai superiori a qualche centinaio di MBq), e quindi la dose assorbita dai pazienti è sempre piuttosto bassa. Evitare la contaminazione, da parte degli operatori, è molto importante, in primo luogo perchè non è facile accorgersi di essere contaminati (per valutare la contaminazione occorre eseguire misure *ad hoc* con appositi strumenti); secondariamente, perchè anche piccole contaminazioni, se ripetute, possono essere dannose (quindi per chi lavora quotidianamente a contatto con sorgenti non sigillate l'attenzione e l'osservanza delle norme di radioprotezione deve essere un imperativo). In terzo luogo, se

non si instaura l'abitudine a prestare attenzione nel manipolare piccole quantità di radionuclidi γ emettitori a vita breve (ad esempio ^{99m}Tc o ^{123}I), poco pericolosi e maggiormente usati nella diagnostica, probabilmente si maneggeranno in maniera inadeguata anche radionuclidi β emettitori come ^{131}I o ^{90}Y , molto più pericolosi se ingeriti o inalati.

7.3

Gestione del paziente e smaltimento di rifiuti potenzialmente contaminati

La maggiore esposizione del tecnico deriverà dalla gestione del paziente durante la procedura di imaging.

L'esposizione dipende ovviamente dalle caratteristiche del paziente, dal radionuclide utilizzato e dall'attività iniettata o, comunque, somministrata. In media si è stimato che durante ciascuna procedura di imaging un tecnico assorbe una dose che varia tra 1 e 3 μSv . Si tratta ovviamente di un valore che deve essere considerato puramente indicativo. Simili valori di dose sono molto bassi e quindi difficili da misurare, perchè spesso al di sotto della sensibilità degli strumenti di misura impiegabili.

Le precauzioni da tenere in considerazione si riducono sostanzialmente a una: cercare di stazionare vicino al paziente il minor tempo possibile.

I rifiuti potenzialmente contaminati possono essere trattati e manipolati seguendo tre modalità particolari:

- concentrare e contenere;
- ritardare così da consentire il decadimento;
- diluire e disperdere.

Il primo approccio è il migliore nel caso di rifiuti molto attivi a lunga emivita fisica che, mantenendo la loro attività, devono essere stoccati per un tempo lungo e nel minore spazio possibile. In realtà, tale approccio è usato nelle centrali nucleari e nei siti di produzione delle sostanze radioattive.

Il secondo approccio è il migliore per i cosiddetti rifiuti radioattivi di “medio livello”, per i quali è semplice lo stoccaggio in luoghi protetti, in attesa del loro decadimento e quindi smaltimento come materiali non radioattivi. Questo metodo è utilizzato estensivamente nei reparti di medicina nucleare, in cui si utilizzano radionuclidi a vita media relativamente breve (al massimo qualche settimana).

Il terzo approccio è adatto a rifiuti radioattivi di bassa pericolosità, che possono facilmente essere diluiti fino a livelli trascurabili di attività, e rilasciati direttamente in aria o acqua. Questo metodo può essere usato per i liquidi organici (urine) provenienti da pazienti sottoposti a indagini diagnostiche con radionuclidi a vita media breve (ad esempio, ^{99m}Tc).

CAPITOLO 8. CONSIDERAZIONI FINALI E CONCLUSIONI: TRA INNOVAZIONE E PERPLESSITA' LA PET/TC COME PUNTO DI PARTENZA

Grazie al miglioramento della tecnologia e all'elevata sensibilità dell'informazione di tipo funzionale/molecolare, in questi ultimi anni si è verificato un sempre più diffuso impiego della PET in ambito clinico, soprattutto in oncologia per la diagnosi, caratterizzazione, stadiazione e ristadiazione, followup delle neoplasie.

In Italia, come nel resto di tutti i paesi occidentali, il numero dei centri PET è andato crescendo nel tempo; si è passati da 4 centri nel 1995, a 8 centri nel 1997, a 17 centri nel 2001, 28 nel 2003 fino ad arrivare ad oltre 110 nel 2012.

Anche il numero degli esami PET è andato progressivamente aumentando: da 5000 esami nel 1995, a 18000 nel 2000, a 60000 nel 2003, 80000 nel 2004, più di 120000 nel 2010.

Esiste nella pratica medica e in campo scientifico, il bisogno di comparare modalità di immagini diverse che rappresentano le stesse strutture, tessuti o organi. Mentre inizialmente questo tipo di rappresentazione di imaging integrato, funzionale ed anatomico, è stato realizzato attraverso l'impiego di software dedicati alla co-registrazione, sono state sviluppati apparecchiature ibride che consentono l'acquisizione dei dati morfologici e funzionali in una stessa seduta diagnostica consentendo una fusione "hardware" delle due diverse modalità di imaging.

Lo sviluppo del primo prototipo combinante la PET e la TC ha avuto inizio nel 1995, e nel 1998 è stato introdotto all' Università di Pittsburgh dove è stato utilizzato su circa 300 pazienti oncologici. L'interesse riscosso tra i medici da questo nuovo tipo di imaging è stato inizialmente discordante; fu infatti più rapidamente accettato dai chirurghi e dagli oncologi, che trovavano molto utile la sovrapposizione di un'informazione funzionale alle già familiari immagini TC, mentre tra i radiologi ed i medici nucleari i sentimenti erano soprattutto di perplessità. Questo perchè, a seconda dei punti di vista, la PET/TC poteva essere considerata sia un dispositivo di medicina nucleare con un miglioramento della correzione dell'attenuazione, sia un dispositivo radiologico con un nuovo mezzo di contrasto, il FDG. Chi si sarebbe quindi occupato di una macchina "ibrida"? A tale proposito si riporta di seguito la critica mossa dal Dott. Emilio Bombardieri, Presidente dell'Associazione Italiana di Medicina Nucleare ed Imaging Molecolare e direttore della UO Medicina Nucleare dell' Istituto Nazionale Tumori Milano, riguardo al futuro della medicina nucleare, la coesistenza fra Radiologi e Medici Nucleari e la collocazione di un macchinario ibrido PET/TC:

"...Gli strumenti ibridi sono una realtà. Il numero degli impianti PET in Italia ha superato le 50 installazioni, il numero degli esami si avvicina a 100.000 per anno. Le Industrie del settore propongono ormai soltanto PET/TC, quasi il 50% degli strumenti in dotazione sono apparecchiature ibride. Vado subito al sodo senza descrivere quanto grande sia oggi l'impatto della PET sui protocolli diagnostici-terapeutici specialmente in campo oncologico. Mi soffermo sull'argomento di maggiore preoccupazione: la TC da molti Colleghi radiologi non è vista soltanto come un ausilio ed una integrazione dell' esame

PET, ma come una prestazione indispensabile e necessaria ovunque sia richiesta una PET. Alcuni arrivano addirittura a sostenere che là dove esiste una PET/TC debba essere previsto anche un radiologo che possa refertare congiuntamente l'esame PET/TC. A mio avviso il modo migliore per affrontare il problema con serenità è dare a Cesare ciò che è di Cesare, lasciando a ciascuno le proprie competenze; tuttavia l'orizzonte non è così limpido, in quanto stanno nascendo diverse istanze che pretendono la lettura dell'esame a doppia firma (medico nucleare e radiologo) portando a giustificazione l'evoluzione degli strumenti ibridi e il fatto che talvolta la PET/TC viene richiesta come esame di primo livello di stadiazione o diagnosi, in assenza di un precedente esame radiologico. Simili discussioni celano evidentemente anche un conflitto di leadership, che esplode quando si debba decidere su dove collocare un impianto PET, che, ovviamente fa gola a molti specialisti dell'imaging.

La logica spiegherebbe che l'origine medico-nucleare della PET, la complessità della apparecchiatura e l'inevitabile impiego del radiofarmaco non possono non assegnare alla PET una collocazione in una struttura di Medicina Nucleare, con un responsabile Medico Nucleare. Il concetto al momento non è posto ancora in discussione quando la PET sia associata ad un ciclotrone con un laboratorio di radiochimica. Più problematica può diventare la collocazione del semplice strumento PET/TC (con acquisto del radiofarmaco dall'esterno), che può essere destinato ad un Dipartimento per Immagini dove il medico nucleare è relegato ad eseguire l'iniezione dell'FDG, ma la gestione diventa di altri specialisti. Soprattutto è assurdo che la PET/TC sia inserita in un Dipartimento di Diagnostica per Immagini nel quale pur operando un medico nucleare non esista una qualsiasi Unità di Medicina Nucleare strutturata. Sempre a questo proposito, desidero osservare che l'impiego della PET/TC in campo radioterapico sta progressivamente sollevando un enorme interesse presso i radioterapisti. Infatti da qualche tempo sono sempre più numerose le evidenze che il nostro esame è di grande vantaggio per i piani di trattamento. E' pertanto prevedibile che per questa applicazione nascano notevoli sinergie con i radioterapisti, che al pari degli oncologi possono diventare nostri sostenitori. Bisogna però prestare attenzione a che le PET/TC non finiscano nelle Unità di Radioterapia.

Quale è la carta vincente della Medicina Nucleare? L'evidenza e la consapevolezza che la storia, le tradizioni, le pubblicazioni scientifiche, i libri, i manuali, i convegni internazionali, l'articolazione dei Corsi di specializzazione dimostrano che la terapia con radioisotopi è un'area squisitamente medico-nucleare e per questo è fondamentale che essa rimanga nella culla in cui è nata grazie al patrimonio culturale, alla qualità del lavoro e all'immagine che i medici nucleari sono in grado di produrre. Non dobbiamo temere la competizione con i colleghi radioterapisti, alcuni dei quali stanno addirittura proponendo nuove definizioni. Ho letto infatti una recente definizione della terapia con radioisotopi che, per alcuni radioterapisti è diventata "brachiterapia metabolica". Consentitemi di rimanere per lo meno perplesso di fronte a queste scelte, in quanto pur comprendendo lo sforzo di volersi differenziare in qualche modo dalla dottrina della medicina nucleare riconosciuta in tutto il mondo, mi riesce assai difficile immaginare come una "terapia locale con sorgenti sigillate" (brachiterapia) possa definirsi "metabolica" e in quale metabolismo possa mai andarsi ad infilare. Non è mia intenzione sollevare polemiche, per carità, solo mi permetto alcune disquisizioni semantiche su di una proposta abbastanza originale che è giusto che i medici nucleari conoscano..."

Nonostante queste difficoltà, il programma di valutazione clinica ha stabilito alcuni importanti criteri per la fusione hardware delle immagini; i risultati ottenuti suggerivano una modificazione della strategia terapeutica nel 30% dei pazienti oncologici usando la PET/TC invece che la sola PET, e questo si traduceva in un aumento della richiesta di questo tipo di esame e in un diffondersi delle immagini ottenute con questa metodica attraverso pubblicazioni e meetings internazionali, finché al meeting annuale della Società di Medicina Nucleare di Los Angeles del 1999 il Dr. Henry Wagner scelse uno studio del prototipo PET/TC sui tumori del distretto testa-collo come immagine dell'anno. Questo riconoscimento cominciò a far nascere la consapevolezza del ruolo della PET/TC, ed un aiuto ulteriore in questo senso si ebbe quando il TIME Magazine nel Dicembre 2000 la scelse come invenzione medica dell'anno.

Nonostante l'indubbia importanza di questi riconoscimenti iniziali, il reale passo in avanti per la diffusione della PET/TC venne dalla disponibilità routinaria della co-registrazione delle immagini e dalla graduale consapevolezza che l'esame rappresentava qualcosa di più rispetto ad una sola PET e una sola TC.

In risposta alla domanda in crescita da parte della comunità medica, il primo modello di PET/TC commerciale fu mostrato al Meeting della Società di Medicina Nucleare a St. Louis nel Giugno 2000, e le prime installazioni nei principali Centri nel Maggio 2001. L'adozione della PET/TC come sostituzione della sola PET, soprattutto in oncologia, è stato impressionante, con un tasso di crescita mai visto prima nel campo dell'imaging.

Inevitabilmente, la PET/TC non è rimasta senza critiche, ed è stata descritta come una tecnologia destinata a creare una spaccatura all'interno della medicina nucleare (come si legge nell'estratto del discorso del Dott. Bombardieri); le prime presentazioni dei risultati furono accolte con un misto di entusiasmo e preoccupazione; entusiasmo per la qualità delle immagini e l'informazione anatomica precisa, preoccupazione per i problemi correlati alla lettura ed interpretazione di immagini combinate (la fusione di tecnologie non rappresentava la stessa cosa della fusione di specializzazioni). Per alcuni infine la fusione hardware ottenuta con la PET/TC non sarebbe stata molto diversa da quella software.

Nonostante tutte le critiche mosse, l'adozione della PET/TC è stata molto rapida, sebbene non fossero ancora disponibili studi che dimostrassero la sua superiorità rispetto alla sola PET. Ancora oggi, ci sono pochi studi che paragonano la PET e la PET/TC. Le ragioni di questo sono soprattutto di tipo metodologico, in quanto sarebbe difficile giustificare l'esposizione del paziente a radiazioni per scopi di ricerca. Quello che comunque si può affermare è che la disponibilità di una TC co-registrata non avrebbe, nel peggiore dei casi, effetto sulla sensibilità già stabilita dello studio PET, mentre nel migliore dei casi aumenterebbe sia la sensibilità che la specificità.

Quello che ci si domanda è perché la PET/TC sia stata oggetto di così tante controversie pur avendo dimostrato di poter combinare un imaging di tipo anatomico con uno di tipo funzionale. La risposta è da ricercarsi nei dubbi sollevati a proposito dei costi e della disponibilità della metodica, e sulle considerazioni riguardanti un reale bisogno clinico o meno per l'imaging PET/TC. Pubblicazioni recenti basate sull'uso della PET/TC hanno suggerito un aumento del beneficio clinico determinato dall'esame rispetto alla sola PET nel 10% dei pazienti. La domanda che può sorgere è: il 10% dei pazienti che ha subito un cambiamento nella gestione clinica basato sull'imaging con FDG è sufficiente per giustificare l'adozione di questa nuova metodica?

Al di là dell'aspetto clinico, la PET/TC offre altri vantaggi importanti, tra cui una significativa riduzione del tempo di esecuzione grazie alla correzione dell'attenuazione basata sulla TC, ed un vantaggio sia per il medico che per il paziente dovuto alla necessità di un solo esame per ottenere entrambi i tipi di immagine. Combinando l'imaging morfologico e molecolare, la PET/TC ha creato qualcosa di veramente innovativo all'interno della diagnostica per immagini; come per ogni nuova modalità di imaging, la chiave è un'educazione dei medici e degli specialisti mirata ad ottenere un suo proficuo utilizzo.

Dall'introduzione del primo tomografo PET/TC sono stati fatti molti progressi, ma inevitabilmente i problemi reali vengono spesso nascosti dai dubbi e dalle reazioni di difesa atte più a mantenere lo status quo professionale che ad accogliere nuovi tipi di metodiche a beneficio del paziente. Per i pazienti si desidera sempre la migliore, più accurata e precoce diagnosi possibile, ed è qui che la PET/TC può entrare in gioco. Tuttavia, perché ciò sia possibile, è richiesto a mio parere un approccio di tipo integrato tra medici nucleari, radiologi, medici di base, tecnici ed amministratori ospedalieri. Se considerata in questo senso, la PET/TC sarà in grado di portare la medicina nucleare all'avanguardia nella diagnostica per immagini, soprattutto in campo oncologico.

BIBLIOGRAFIA

- "AXIOM INNOVATIONS: the magazine for Interventional Radiology, Cardiology and Surgery"
(Novembre 2011) 92-98
- "Basic Principles of Computed Tomography"
*University of Nottingham, School of Physics & Astronomy
Department of Radiology, Tri-Service General Hospital, Taiwan
Department of Radiology, University of Iowa*
- "EANM-ESTRO Guidelines for the use of PET/CT in radiotherapy"
Vincent Gregoire and Arturo Chiti. GE HeathCare
- "Fondamenti di Medicina Nucleare: tecniche ed applicazioni."
*Duccio Volterrani, Paola Anna Erba, Giuliano Mariani
Edizione Springer (2010) Cap. 1-2-3-12-13*
- "Imaging metabolico PET per una moderna Radioterapia"
*Terzo meeting internazionale, Dott. Alfredo Palmieri Medicina Nucleare
Reggio Emilia*
- "I radiofarmaci PET: Servizio di Medicina Nucleare Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia Arcispedale Santa Maria Nuova"
(Dicembre 2005)
- "Medical Solutions: The magazine of healthcare leadership"
(Dicembre 2007). 66-70
- "Medical Solutions: Changing the way healthcare is delivered"
(Novembre 2004, Ottobre 2005) 27-30
- "Notiziario di Medicina Nucleare e Imaging Molecolare"
*Associazione Italiana Medicina Nucleare e Imaging Molecolare
Periodico elettronico bimestrale d'informazione di Medicina Nucleare
(Giugno 2005). 1-4*
- "Nuova apparecchiatura diagnostica PET/TC"
Azienda Unità Sanitaria Locale di Cesena (Dicembre 2012)

- "PET/TC: aspetti tecnici"
Dipartimento di oncologia, dei trapianti e delle nuove tecnologie in medicina (2007)
- "PET/TC corporea totale (whole body)"
Fondazione Italiana Gabriele Monasterio
- "PET/TC: metodiche a confronto nella realtà dell' azienda"
Elisa Grassi, Servizio di fisica sanitaria ASMN
- "PET-TC: STATO DELL'ARTE E PROSPETTIVE"
R. Canini, S. Fanti, G. Battista, R. Franchi, N. Monetti
Dipartimento Clinico di Scienze Radiologiche e Istocitopatologiche, Università di Bologna
- "STATO DELL' ARTE DELLE APPARECCHIATURE PER IMAGING MEDICO-NUCLEARE"
M.Claudia Bagnara U.O. Fisica Sanitaria - IRCCS San Martino – IST
- STRUMENTAZIONE: STATO DELL'ARTE E PROSPETTIVE FUTURE"
Annarita Savi
IBFM CNR, Università di Milano Bicocca, Istituto scientifico H S.Raffaele, Milano
- "Tomografia ad Emissione di Positroni con Fluoro-desossiglucosio (18F-FDG) associata a Tomografia Computerizzata"
Azienda Ospedaliera Ospedale Santa Corona Pietra Ligure Dipartimento di diagnostica per immagini (2006)

SITOGRAFIA

- <http://healthcare.siemens.com/molecular-imaging>
- http://www.ricercheradiologiche.it/CD/2005-2/RELA_06.HTM
- http://it.wikipedia.org/wiki/Tomografia_a_emissione_di_positroni
- <http://www.ausl-cesena.emr.it/AziendaeStruttura/AziendaNotizia/tabid/1560/ArticleId/1811/Nuova-apparecchiatura-diagnostica-PET-CT.aspx>
- http://www.ftgm.it/index.php?option=com_content&view=article&id=144:pet
- http://journals.lww.com/journalppo/Fulltext/2004/07000/Image_Guided_Cancer_Therapy_Using_PET_CT.3.aspx
- <http://radonc.ucla.edu/body.cfm?id=67>
- <http://www.irmet.com/section/pet-ct-e-l-esame-pet/rischi-e-norme>
- http://www.gehealthcare.com/euen/molecular-imaging/products/pet_ct_imaging/discovery_petct600/discovery_petct_600.html