



# **UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA**

**DIPARTIMENTO di MEDICINA - DIMED**

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

**Sede di ROVIGO**

**Presidente: Prof. Roberto Stramare**

**Tesi di Laurea:**

**PET-CT CEREBRALE PER AMILOIDE CON  
<sup>18</sup>F-FLUTEMETAMOLO: CONFRONTO TRA TECNICHE  
ACQUISITIVE TOF/NON TOF ED IMPLEMENTAZIONE DI  
UN DATABASE DI NORMALITA’**

**Relatore: Dott.ssa Lucia Rampin**

**Correlatore: Dott.ssa Gaia Grassetto  
Dott.ssa Alice Ferretti**

**Guida Tecnico-Pratica: TSRM Chiara Secchiero**

**Laureando: Giorgia Panin**

**Anno Accademico 2021/2022**



# Indice

<b>1. SCOPO DELLA TESI .....</b>	<b>1</b>
<b>2. NOTE INTRODUTTIVE.....</b>	<b>3</b>
2.1 CENNI DI ANATOMIA DEL SNC .....	3
2.2 AMILOIDOSI CEREBRALE .....	8
<b>3. PRINCIPI DI FUNZIONAMENTO DEL SISTEMA PET/TC.....</b>	<b>13</b>
3.1 GEOMETRIA DI UN SISTEMA PET .....	15
3.2 ACQUISIZIONE E RICOSTRUZIONE DELLE IMMAGINI PET .....	18
3.3 ALGORITMI DI RICOSTRUZIONE ITERATIVI .....	23
3.4 ALGORITMI DI RICOSTRUZIONE INTEGRATI: PSF E TOF .....	25
<b>4. UTILIZZO CLINICO DELLA PET AMILOIDE .....</b>	<b>29</b>
4.1 IMAGING PET DELLE PLACCHE B-AMILOIDE .....	29
4.2 INTERPRETAZIONE DELLE IMMAGINI .....	30
<b>5. MATERIALI E METODI.....</b>	<b>33</b>
5.1 PREPARAZIONE RADIOFARMACO FLUTEMETAMOLO.....	33
5.2 PREPARAZIONE PAZIENTE .....	35
5.3 SOMMINISTRAZIONE RADIOFARMACO FLUTEMETAMOLO .....	35
5.4 ACQUISIZIONE PET/TC IN LIST-MODE CON E SENZA TOF .....	36
5.4 FANTOCCIO JASZCZAK PER VALUTAZIONE QUANTITATIVA .....	41
5.5 COSTRUZIONE DI UN DATABASE DI NORMALITÀ .....	47
<b>6. RISULTATI .....</b>	<b>51</b>
6.1 MISURE SU FANTOCCIO JASZCZAK .....	51
6.2 VALUTAZIONE CLINICA .....	55
6.3 DATABASE "VIZAMYL NEGATIVE ROVIGO_2022" .....	56
<b>7. DISCUSSIONE.....</b>	<b>61</b>
<b>8. CONCLUSIONI .....</b>	<b>65</b>
<b>9. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>67</b>
<b>10. SITOGRAFIA.....</b>	<b>69</b>



# 1. SCOPO DELLA TESI

La presente tesi ha come oggetto di studio la PET/CT cerebrale con 18F-Flutemetamolo, tracciante per amiloide, e si pone un duplice scopo:

1) valutare se vi sia una differenza significativa da un punto di vista diagnostico tra le immagini PET elaborate mediante applicazione dell'algoritmo TOF (time of flight), e quelle processate senza la sua applicazione. A tal fine è stato utilizzato il fantoccio Jaszczak Deluxe per effettuare un confronto quantitativo tra le performance del protocollo di ricostruzione con algoritmo TOF rispetto a quello senza algoritmo TOF. Questo fantoccio, infatti, presenta una geometria cilindrica che ben simula il distretto encefalico, ed inoltre può essere equipaggiato con sfere riempibili di piccole e piccolissime dimensioni, tali da permettere di simulare zone ipercaptanti in un fondo caldo.

Per comprendere, quindi, se vi sia una differente efficacia diagnostica tra le due elaborazioni, sono state poste a confronto e valutate qualitativamente, da lettori esperti, immagini di pazienti sottoposti a PET con 18F-Flutemetamolo e ricostruite con e senza applicazione dell'algoritmo TOF.

2) costituire un Database di normalità per PET-CT con 18F-Flutemetamolo che vada ad aggiungersi a quello già presente nel software fornito dall'apparecchiatura Siemens Biograph mCT 64s 4R ma creato per un diverso tracciante PET per amiloide. Il Database di normalità, costruito a partire da PET-CT cerebrali con 18F-Flutemetamolo, eseguite su pazienti consecutivi giunti presso la medicina nucleare dell'Ospedale di Rovigo, e giudicate negative da lettori esperti, diviene uno strumento utile di confronto semiquantitativo a cui fare riferimento nei casi dubbi.



## 2. NOTE INTRODUTTIVE

### 2.1 CENNI DI ANATOMIA DEL SNC

Il Sistema Nervoso Centrale (SNC) è costituito dall'encefalo, contenuto nella scatola cranica, e dal midollo spinale, che decorre nel canale vertebrale.

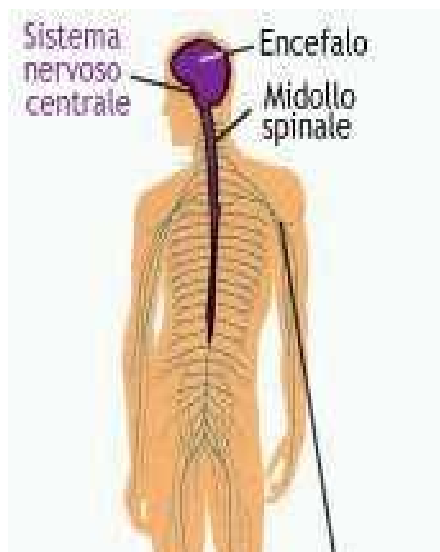


Figura 1 – Sistema Nervoso Centrale (SNC)

L'encefalo comprende, in senso caudo-craniale:

- il rombencefalo: costituito dal mielencefalo, o midollo allungato, e dal metencefalo, formato dal ponte e dal cervelletto;
- il mesencefalo;
- il prosencefalo (o cervello propriamente detto): costituito da diencefalo (talamo e ipotalamo) e telencefalo (emisferi cerebrali) che insieme formano il sistema integrativo più ampio e raffinato del sistema nervoso centrale.

Midollo allungato, ponte e mesencefalo costituiscono, nel loro insieme, una struttura nota con il nome di tronco encefalico che congiunge il midollo spinale al prosencefalo, o cervello propriamente detto.

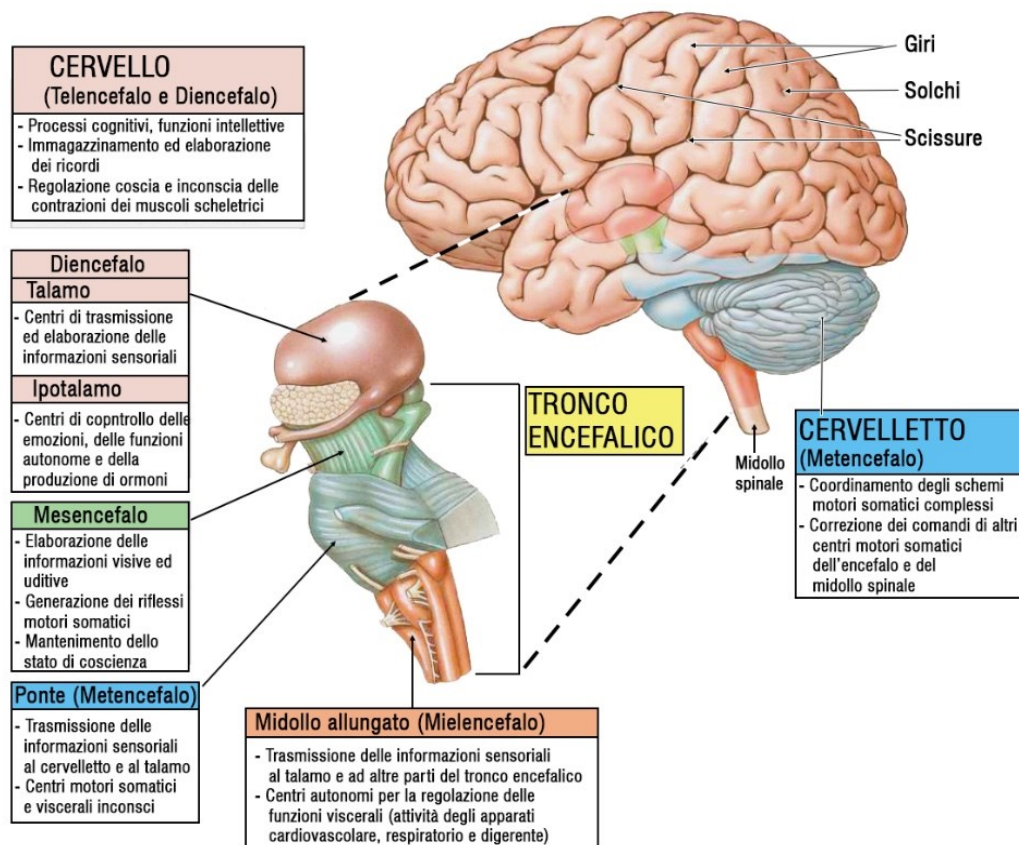


Figura 2 - Anatomia Macroscopica dell'Encefalo

L'unità funzionale elementare del sistema nervoso è la cellula nervosa, o neurone, che è costituita da un corpo cellulare, detto pironoforo, in cui ha sede il nucleo della cellula, e da varie "propaggini" che originano dal corpo e se ne allontanano raggiungendo distanze variabili. Le propaggini più corte si chiamano dendriti e costituiscono la zona di ricezione di stimoli provenienti da neuroni limitrofi, quelle più lunghe si chiamano neuriti o assoni e costituiscono l'apparato di conduzione attraverso cui la cellula invia i suoi stimoli. Gli assoni sono avvolti da guaine mieliniche.



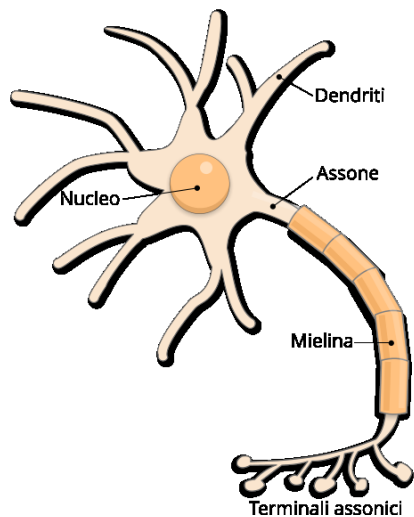


Figura 3 – Struttura di un assone

In tutte le parti del sistema nervoso centrale, ad eccezione che nel tronco encefalico, i corpi cellulari dei neuroni sono riuniti in un unico strato compatto detto “sostanza grigia” mentre gli assoni si raggruppano in un secondo distinto strato compatto detto “sostanza bianca” (sono le guaine mieliniche a conferire il colore bianco).

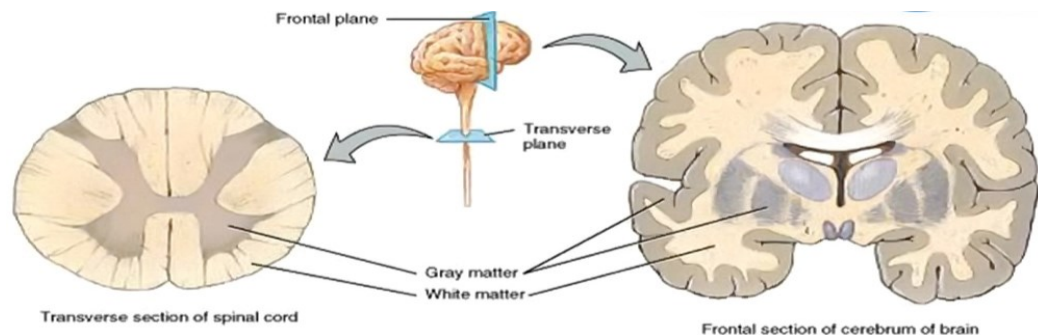
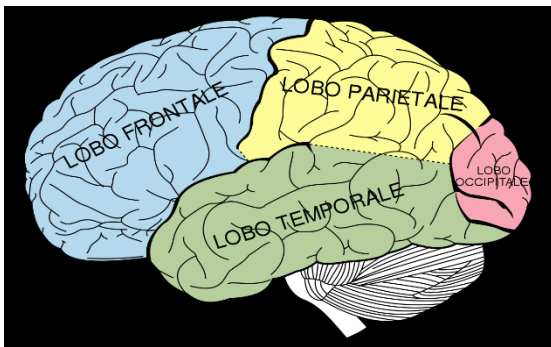


Figura 4 – Sostanza grigia e sostanza bianca

Nel tronco encefalico, invece, troviamo un altro tipo fondamentale di sostanza nervosa detta “reticolare”, la cui caratteristica principale è quella di essere composta da un finissimo intreccio di esili tralci di sostanza bianca e da piccole masserelle di sostanza grigia (dette nuclei o gangli) che si embricano appunto tra i tralci di bianca.

Il telencefalo è suddiviso in due emisferi legati tra loro dal corpo calloso e sono composti da una porzione superficiale esterna di sostanza grigia, detta corteccia cerebrale, e da una massa profonda di sostanza bianca, detta centro semiovale, che fa da supporto alla corteccia. La superficie cerebrale di grigia presenta un aspetto irregolare dato dalla presenza delle scissure, solchi principali, che separano ogni emisfero in sei lobi, quattro dei quali sono superficiali (lobo frontale, lobo parietale, lobo temporale, lobo occipitale) e due profondi (lobo limbico e lobo dell'insula). Sempre nella superficie cerebrale si distinguono ulteriori solcature, meno profonde, site all'interno di ciascun lobo, soggette a maggior variabilità individuale, che separano tra loro le varie circonvoluzioni.

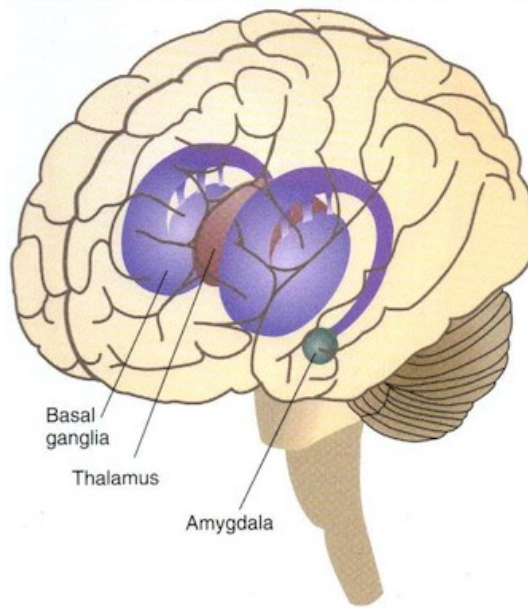


*Figura 5 - Suddivisione in lobi della corteccia telencefalica*

Nella profondità della sostanza bianca dei centri semiovali si riconoscono i nuclei o gangli della base, ossia formazioni di sostanza grigia che includono:

- il nucleo caudato,
- il nucleo lenticolare (costituito a sua volta dal putamen e dal globus pallidus)
- il claustrum
- l'amigdala.

#### The Location of the Basal Ganglia in the Human Brain



*Figura 6 – Localizzazione dei gangli della base nell'encefalo*

Il diencefalo è posto tra cervello (o prosencefalo) e tronco encefalico ed è costituito da talamo, ipotalamo, epitalamo (con l'epifisi), subtalamo e neuripofisi. Funge da stazione di elaborazione e smistamento di informazioni che intercorrono tra il cervello, il tronco encefalico e il midollo spinale.

Il cervelletto si trova nella porzione infero-posteriore della cavità cranica, al di sotto del lobo occipitale, ed è formato da due emisferi e da una porzione centrale chiamata verme. Esso è responsabile della coordinazione dei movimenti, ricorrendo al confronto e alla correzione di quelli programmati rispetto a quelli eseguiti.

Il tronco encefalico, struttura di congiunzione tra midollo spinale ed encefalo, è costituito da tre porzioni: il bulbo, il ponte e il mesencefalo, ed è formato sia da sostanza grigia che da sostanza bianca. All'interno di esso decorrono le vie nervose ascendenti e discendenti, le quali proseguono poi nel midollo spinale, e numerosi nuclei di sostanza grigia.

Il SNC è affiancato dal sistema nervoso periferico (SNP) che ha la funzione di mettere in connessione il SNC con gli arti e i vari organi presenti nel corpo.

Il SNP è suddiviso in sistema nervoso autonomo e somatico.

Il primo è costituito dall'insieme di cellule e fibre che innervano gli organi interni e le ghiandole, ricoprendo funzioni che non dipendono dal controllo volontario. Il secondo è formato dalle fibre nervose che inviano le informazioni sensoriali dalla periferia verso il sistema nervoso centrale e dalle fibre nervose motorie che dal sistema nervoso centrale si dirigono verso i muscoli scheletrici. E' responsabile di tutti i movimenti volontari dell'organismo.

## 2.2 AMILOIDOSI CEREBRALE

Per amiloidosi si intende l'accumulo di una proteina con conformazione anomala in organi e tessuti. Esistono vari tipi di amiloidosi a seconda del tipo di proteina coinvolta e dell'organo in cui avviene l'accumulo.

Il termine amiloidosi deriva dal latino "corpora amylacea" poiché, i primi patologi che la individuarono, la interpretarono come materiale amorfo extracellulare simil-polisaccaridico. In realtà si capì in seguito come si trattasse di materiale proteico che poteva originare da svariate proteine le quali, a seguito di un'anomalia, tendevano ad assumere una conformazione alterata formando fibrille amiloidi. Queste ultime, non avendo capacità funzionale, tendono ad accumularsi nei tessuti corporei: se l'accumulo è a livello di tutto l'organismo si parla di amiloidosi sistemica, se invece è confinato ad un determinato organo si entra nell'ambito delle amiloidosi localizzate.

Se i depositi di amiloide extracellulare (o placche amiloide) si riscontrano a livello encefalico si parla di amiloidosi cerebrale che, sul piano neuropatologico, è la *conditio sine qua non*, assieme ai grovigli neurofibrillari di tau intracellulare, per fare diagnosi di Malattia di Alzheimer.

La proteina alterata implicata nella formazione di placche amiloidi cerebrali è la beta-amiloide. Essa deriva da una proteina di membrana, detta APP (Amyloid precursor protein) codificata da un gene situato sul cromosoma 21. Quest'ultimo è il cromosoma che si ripete 3 volte nella sindrome di down, ragione per cui i portatori di questa sindrome tendono a sviluppare la malattia di Alzheimer in età precoce.

L'APP (Amyloid Precursor Protein) è caratterizzata da una porzione N-terminale, la quale si affaccia nello spazio extra-cellulare, e da una porzione C-terminale, che rappresenta il dominio intra-citoplasmatico della proteina; a livello dell'estremità C-terminale è presente una sequenza di amminoacidi chiamata  $\beta$ -amiloide ( $A\beta$ ), in cui agiscono i tre principali enzimi coinvolti nel metabolismo dell'APP:  $\alpha$ -secretasi,  $\beta$ -secretasi e  $\gamma$ -secretasi.

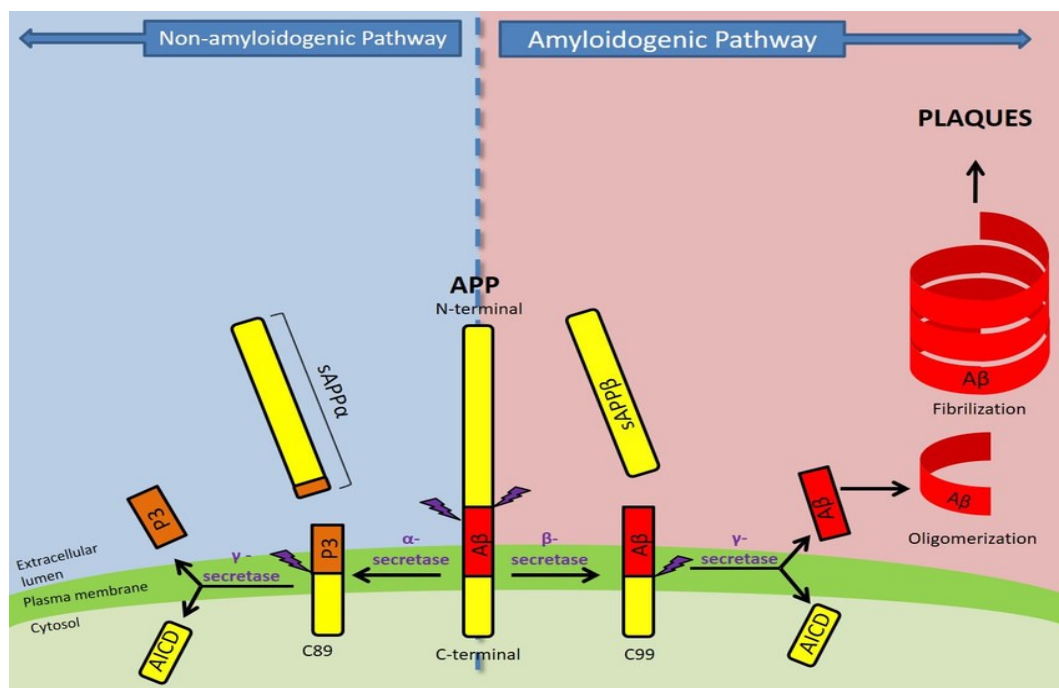


Figura 7 - Azione sull'APP

L'APP può seguire due diverse vie di processazione, una amiloidogena e l'altra non amiloidogena, a seconda dell'attività di questi enzimi.

Nella via amiloidogena, in particolare, si ha l'azione combinata di enzimi  $\beta$ - e  $\gamma$ -secretasi, che determinano il rilascio di frammenti amiloidogenici,

nello spazio extracellulare, dove possono accumularsi e dar vita a strutture tossiche per i neuroni e per le sinapsi.

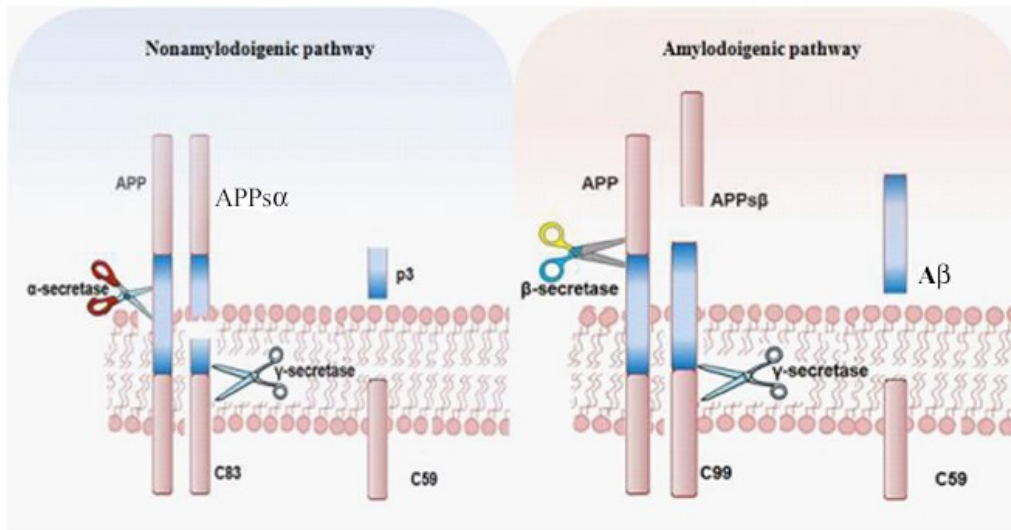
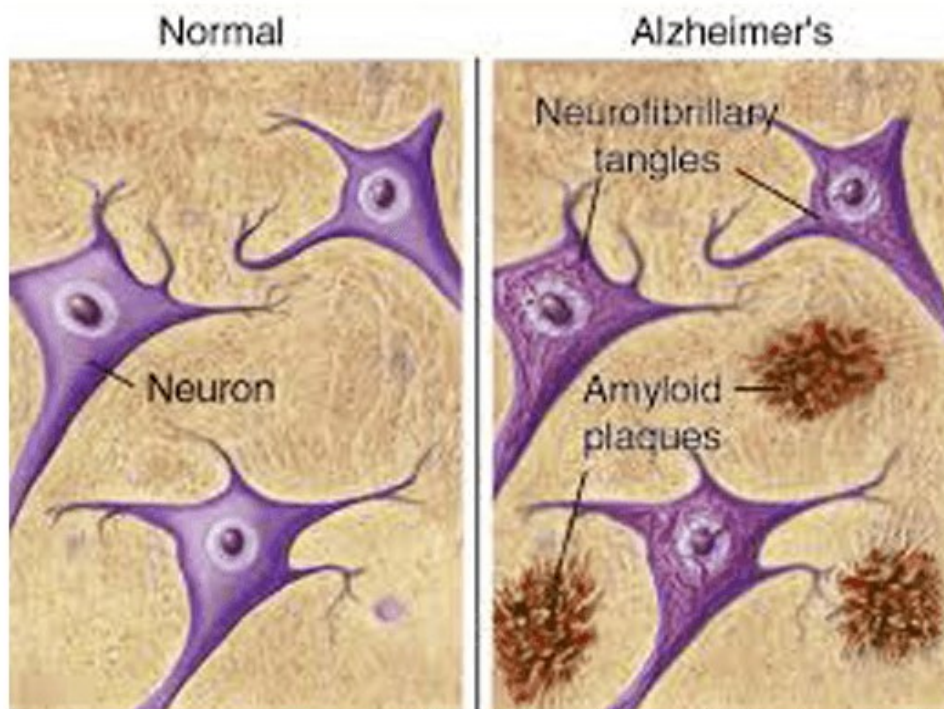


Figura 8 - Pathway molecolari e diversi tagli proteolitici che modificano APP

La proteina  $\beta$ -amiloide, dunque, è un frammento che deriva dal taglio della proteina APP ad opera di  $\beta$ -secretasi, da cui vengono generati frammenti di  $A\beta$  di diversa lunghezza, tra cui  $A\beta_{40}$  e  $A\beta_{42}$ : è proprio quest'ultimo che tende ad accumularsi in fibrille amiloidi, note come placche senili, in aree cerebrali come l'ippocampo, l'amigdala e la neocorteccia.

La più frequente e conosciuta tra le amiloidopatie con interessamento cerebrale è la demenza di Alzheimer. Nel soggetto affetto da questa malattia si assiste ad una condizione di disequilibrio tra le due vie di processazione dell'APP, quella amiloidegenica e quella non amiloidegenica, con conseguente accumulo della proteina anomala beta-amiloide e formazione delle placche senili.



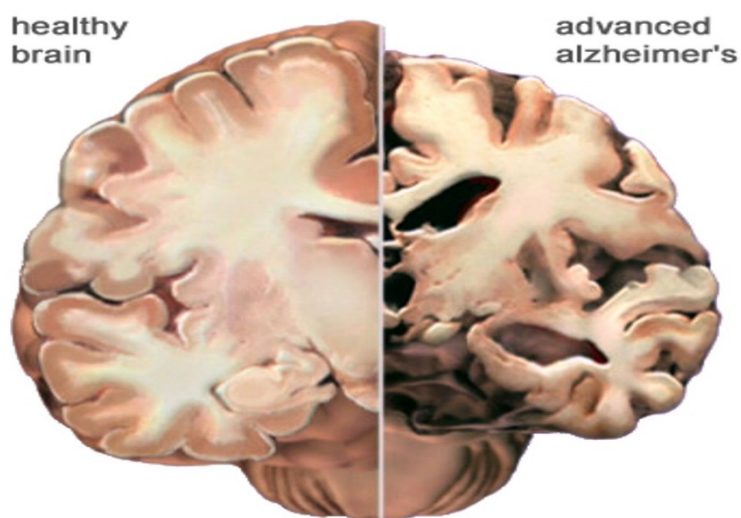
Modificato dal lavoro di Mahdi et al., 2006

*Figura 9 - Tessuto nervoso di pazienti sani e con Alzheimer. Nei pazienti affetti da Alzheimer si osservano accumuli extracellulari di sostanza amiloide, che formano le placche e i grovigli neurofibrillari di proteina tau nei neuroni*

La demenza di Alzheimer nella sua forma tipica ha un inizio subdolo: le persone cominciano ad avere lievi deficit di memoria sino ad arrivare al punto in cui non riescono più a riconoscere nemmeno i familiari e hanno bisogno di aiuto anche per le attività quotidiane più semplici. La malattia di Alzheimer determina infatti il deterioramento di numerose funzioni cognitive con conseguente perdita dell'autonomia personale. Circa il 5% delle persone con più di 60 anni è oggi colpito da Alzheimer, e in Italia si stima ci siano attualmente circa 500mila ammalati. Essa è la forma più comune tra le demenze primarie.

Fu Alois Alzheimer, neurologo tedesco, che per la prima volta nel 1907 ne descrisse i sintomi e gli aspetti neuro-patologici. Durante l'esame autoptico di una donna deceduta in seguito ad un'insolita malattia mentale, il medico notò nel tessuto cerebrale delle particolari caratteristiche: evidenziò la

presenza di agglomerati extracellulari, noti poi come placche amiloidi, e di fasci di fibre aggrovigliate all'interno delle stesse cellule nervose (i grovigli neurofibrillari). Questi due aspetti neuro-patologici costituiscono il cardine della diagnosi di malattia di Alzheimer. La diagnosi di certezza di questa malattia, infatti, si ha solo in presenza di accertate amiloidopatia, ossia accumulo di placche amiloide, e accumuli di grovigli neurofibrillari, il cui principale costituente è la proteina tau. Nei pazienti affetti da demenza di Alzheimer, l'accumulo delle sostanze sopra descritte determina perdita di cellule nervose (atrofia), soprattutto nelle aree cerebrali deputate alla memoria ma poi in tutta la neocorteccia, e importante riduzione dei livelli di alcuni neurotrasmettitori (sostanze chimiche coinvolte nella comunicazione tra le cellule nervose), in particolar modo dell'acetilcolina.



*Figura 10 - Confronto fra un cervello sano e uno affetto da Alzheimer*



### 3. PRINCIPI DI FUNZIONAMENTO DEL SISTEMA PET/TC

La tomografia a emissione di positroni o PET (da *Positron Emission Tomography*) è una tecnica diagnostica medico nucleare che consente la misura *in vivo* della concentrazione locale di radiofarmaci che emettono positroni: si tratta di una tecnica di imaging in “emissione” di tipo funzionale, la quale presenta una elevata sensibilità (sono infatti sufficienti alcuni milioni di cellule, generalmente, che incorporano la molecola radiomarcata, per distinguere un determinato fenomeno dal fondo).

La PET utilizza isotopi radioattivi emittenti positroni ( $\beta^+$ , cioè particelle aventi la stessa massa e carica di un elettrone, ma segno opposto, positivo), generati mediante un ciclotrone.

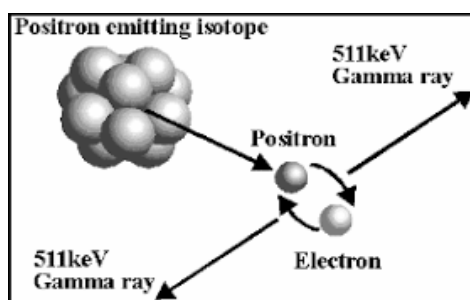


Figura 11. Decadimento  $\beta^+$  e successiva produzione di due fotoni gamma da 511keV [3]

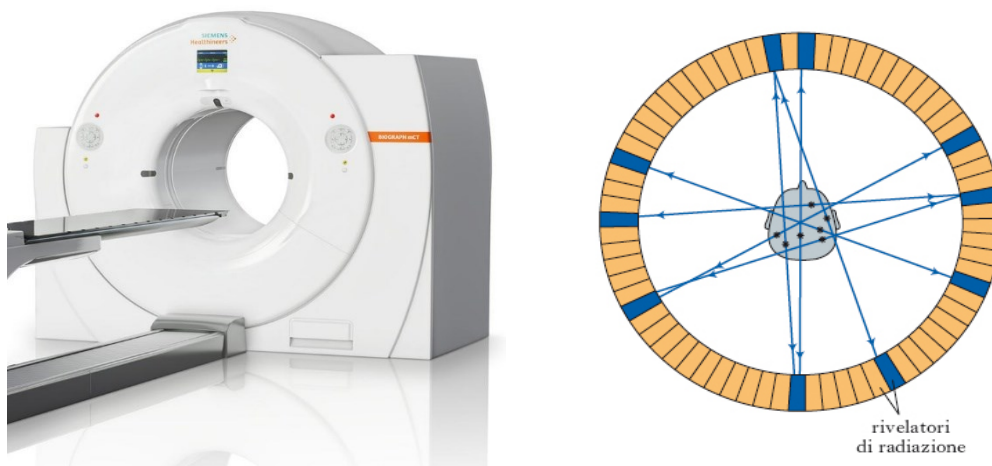
Il positrone viene emesso, insieme ad un neutrino, durante il decadimento radioattivo di un nucleo instabile che presenta un eccesso di protoni rispetto ai neutroni; il positrone poi si propaga nel mezzo circostante (nel caso dei tessuti umani, per pochi millimetri), perdendo la sua energia cinetica in interazioni successive; nel momento in cui l'energia cinetica della particella si riduce a livelli confrontabili con quello di agitazione termica degli atomi circostanti, il positrone interagisce con un elettrone della materia, in un processo detto di “annichilazione”, in cui le due particelle scompaiono e le

masse di entrambe si convertono in energia, producendo due radiazioni gamma di eguale energia e direzione opposta (figura 11).

Nell'indagine PET si sfrutta quindi questo processo, in cui il punto di annichilazione si trova sulla linea che congiunge i due fotoni gamma da 511 keV; attraverso la rivelazione di questi due fotoni da parte di una coppia di rivelatori posti in coincidenza temporale si identifica tale "linea di risposta": questo costituisce la base di un sistema PET.

Durante lo svolgimento di uno studio PET, il paziente si trova all'interno del gantry, che costituisce il sistema di rivelazione; i dati registrati dalle singole coppie di rivelatori vengono inizialmente trasferiti e memorizzati, per essere poi rielaborati, al fine di ricostruire la distribuzione del tracciante radioattivo nelle sezioni corporee in esame.

Il potere di risoluzione di un sistema PET è pari a circa 5-9 mm.



*Figura 12. Meccanismo di acquisizione delle coincidenze PET*

### 3.1 GEOMETRIA DI UN SISTEMA PET

Un sistema PET è formato da un insieme di rivelatori che circondano il paziente e deve essere dotato di coppie di rivelatori disposti in posizioni diametralmente opposte rispetto a quella del punto di annichilazione (ovvero all'interno del paziente); questo perché deve essere in grado di acquisire eventi costituiti da una coppia di raggi  $\gamma$  emessi con un angolo di  $180^\circ$  tra loro.

Attraverso la registrazione delle "Line of Response" LOR (figura 13) a varie angolazioni è possibile ricostruire le immagini tomografiche della distribuzione degli isotopi radioattivi all'interno del corpo; al fine di raggiungere il risultato richiesto, ovvero l'ottenimento delle informazioni tomografiche, nelle prime PET questi rivelatori ruotavano attorno al paziente, con una particolare geometria detta a "rivelatori rotanti". La totalità dei sistemi PET clinici attualmente presenti, invece, è composta da uno o più "multi-ring", ovvero più anelli di rivelatori collocati attorno all'oggetto da osservare; un singolo rivelatore viene quindi messo in coincidenza con i rivelatori che giacciono su un arco di circonferenza diametralmente opposto. Si viene così a creare il cosiddetto FOV del tomografo, dato dall'intersezione tra tutti i settori presenti.

Tale geometria viene detta "ad anello" e consente una copertura angolare completa, acquisendo contemporaneamente, senza l'ausilio di alcuna rotazione, tutti i dati a svariate angolazioni.

Un sistema di questo tipo, dunque, permette di "osservare" una sezione del corpo di spessore pari a quello dei rivelatori stessi che costituiscono l'anello. Gli odierni sistemi PET sono costituiti da più anelli di rivelatori, in modo tale da aumentare il campo di vista nella direzione assiale. Essi si classificano in due categorie: sistemi 2D e 3D (figura 13).

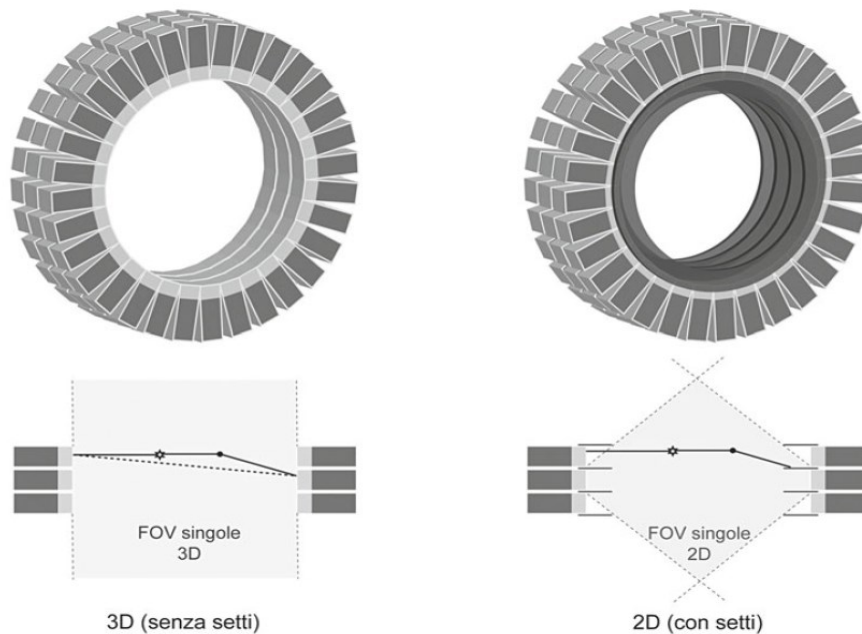


Figura 13. Schematizzazione di un tomografo PET multi-ring 3D (a sinistra) e 2D (a destra)

- Nei sistemi 2D, i dati registrati appartengono tutti allo stesso piano in quanto il sistema, dotato di setti fissi, non ammette coincidenze tra rivelatori appartenenti ad anelli diversi. Il procedimento di ricostruzione delle immagini, quindi, risulta essere molto più facile; inoltre ciascun anello è fisicamente separato da quelli adiacenti, ricorrendo al posizionamento di setti in piombo o in tungsteno, con l'obiettivo di diminuire i conteggi in singola sopraggiungenti ad ognuno di essi.
- I sistemi 3D, al contrario, si distinguono per l'ammissione di coincidenze tra anelli diversi; la comparsa di algoritmi e risorse hardware con elevate prestazioni di calcolo per la ricostruzione delle immagini, a partire da dati 3D, ha permesso la gestione di tutti questi eventi.

La modalità 2D, impiegata nei primi tomografi ad anello, mostra un rumore inferiore, poiché ha una più alta capacità di scartare eventi "scattered", e quindi una maggiore insensibilità agli effetti legati alla presenza di attività all'esterno del campo di vista, causati da una limitazione dell'angolo di accettazione per gli eventi in singola.

La modalità 3D, invece, aumenta l'efficienza dello strumento di una quantità pari circa al numero di anelli, tutto ciò rispetto ai sistemi 2D. È possibile

limitare, nella pratica, la massima distanza tra due anelli che possono registrare la stessa coincidenza: aumentando questa distanza, infatti, a discapito dell'utilizzo di algoritmi di ricostruzione 3D, in ogni caso si ottiene un peggioramento della risoluzione spaziale. La massima distanza accettabile per la coincidenza viene detta comunemente “*ring difference*”.

Gli attuali tomografi PET in commercio sono solitamente sistemi 3D privi di setti, in cui è presente anche un tomografo TC (tomografia computerizzata trasmissiva con tubo RX rotante) utilizzato per la stima dei coefficienti di attenuazione dei tessuti attraversati dai raggi gamma e per la conseguente correzione per l'attenuazione.

Il numero di anelli del tomografo PET determina il campo di vista longitudinale, detto anche “lettino” (*bed*) di acquisizione, che può variare da 14 a 26 cm nei sistemi standard (figura 15), fino a 100-190 cm nei sistemi PET *total-body-length* (che coprono l'intera lunghezza del corpo in un singolo lettino) di ultimissima generazione.

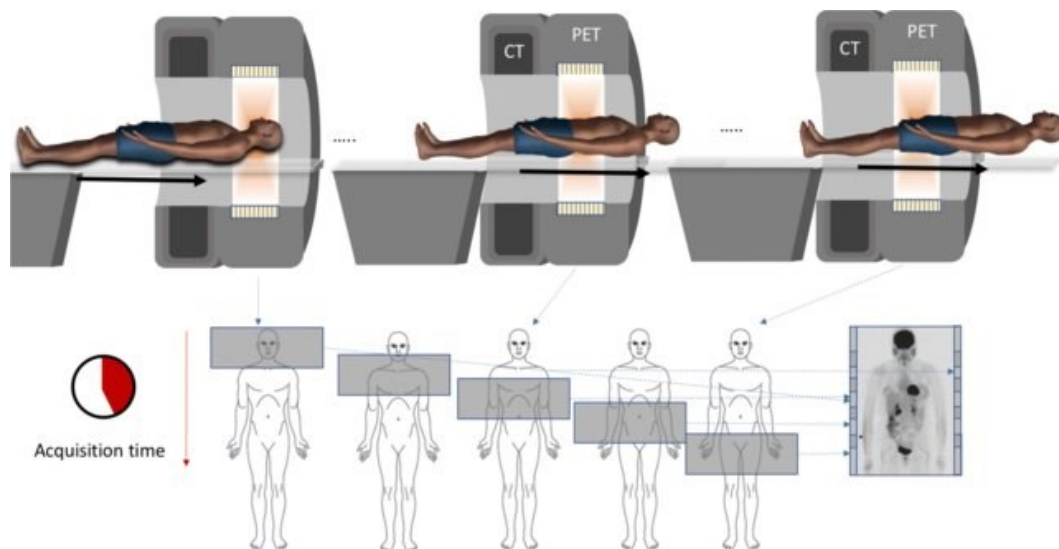


Figura 14. Acquisizione in un sistema PET multi-ring

## 3.2 ACQUISIZIONE E RICOSTRUZIONE DELLE IMMAGINI PET

Le acquisizioni PET si basano sulla rivelazione in coincidenza di una coppia di fotoni di annichilazione da 511 keV, generata da sorgenti  $\beta^+$ , localizzate all'interno del paziente.

I principali isotopi emittenti positroni sono riassunti in tabella 1.

Tabella 1. Principali caratteristiche fisiche dei radionuclidi impiegati in PET

Radionuclide	T1/2	Energia max $\beta^+$ (keV)	Energia $\gamma$ (keV)
$^{18}\text{F}$	109.8 minuti	634	511
$^{11}\text{C}$	20.4 minuti	960	511
$^{13}\text{N}$	9.96 minuti	1200	511
$^{15}\text{O}$	2.04 minuti	1732	511
$^{68}\text{Ga}$	78.3 ore	1899	511

Tra questi, quello di gran lunga più utilizzato in PET/CT è l'isotopo  $^{18}\text{F}$ , che ha caratteristiche che lo rendono ottimale per la sintesi di diversi radiofarmaci, oltre che per l'impiego in strutture che non possiedono un ciclotrone in loco. Il tempo di dimezzamento di circa 2 ore, infatti, permette la produzione, la sintesi ed il trasporto da strutture esterne dotate di ciclotrone. L'energia massima dei positroni emessi è contenuta, e quindi il *range* (tratto percorso prima di annichilarsi con un elettrone del mezzo attraversato) è limitato a pochi millimetri.

Il Fluoro-18, inoltre, forma legami covalenti stabili con molti elementi e, in particolare, con il carbonio e può essere pertanto incorporato in una grande varietà di molecole organiche di interesse biologico e fisiologico.

I due fotoni emessi nel processo di annichilazione sono rivelati all'interno di una finestra temporale dell'ordine di una decina di nanosecondi. Poiché la coppia di fotoni è rivelata in coincidenza lungo una linea retta e in assenza di collimatori che definiscono e localizzano la direzione dell'annichilazione, questa tecnica prende il nome di collimazione elettronica.

In un sistema di rivelazione ad anello completo, i dati sono raccolti simultaneamente da tutte le coppie di rivelatori, senza necessità di rotazione degli stessi; nei primi scanner PET, i rivelatori coprivano solo parzialmente l'anello, rendendo necessaria la rotazione intorno al paziente con incrementi angolari.

L'acquisizione di eventi in coincidenza richiede, in primo luogo, l'identificazione della singola coppia di rivelatori per ogni evento in coincidenza, il superamento della soglia energetica impostata per la coppia di fotoni ed infine la localizzazione spaziale in coordinate polari dell'evento per la sua memorizzazione.

Tra gli eventi rivelati dal sistema PET si possono distinguere tre componenti:

- Coincidenze vere = associate a rivelazione di due radiazioni effettivamente prodotte da un evento di annichilazione;
- Coincidenze da scatter (o diffuse) = quando uno o entrambi i fotoni subiscono una interazione Compton con il mezzo, con conseguente perdita di energia ed una deviazione di traiettoria (ciò dà origine a LOR non correlate al vero punto di annichilazione)
- Coincidenze Casuali (o random) = associate a rivelazione di fotoni prodotti in annichilazioni distinte ma avvenute entro pochi nanosecondi

Coincidenze da scatter e casuali sono fonti di errori di localizzazione, dato che non hanno LOR passanti per reali punti di annichilazione. Sono una componente di origine del rumore che degrada l'immagine PET.

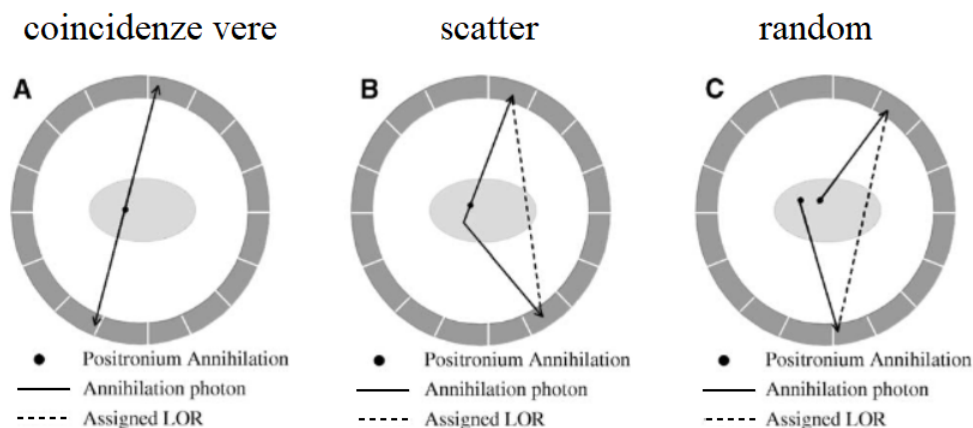


Figura 15. Rivelazione di coincidenze dovute a due fotoni: A) coincidenza vera e LOR corretta, B) coincidenza con scatter di uno dei fotoni e LOR assegnata errata, C) coincidenza random tra due eventi indipendenti

I tipici rivelatori organizzati in blocchi di ortogermanato di bismuto (BGO), ortosilicato di lutezio (LSO), ortosilicato di gadolinio (GSO) o Ortosilicato di Lutezio ed Ittrio (LYSO), sono accoppiati a 4 fotomoltiplicatori: ogni rivelatore è collegato in coincidenza con un massimo di N/2 rivelatori disposti sul tratto di anello opposto al rivelatore considerato. In questo modo, un evento in coincidenza temporale e sopra la soglia energetica può essere localizzato spazialmente.

Gli impulsi prodotti dai fotomoltiplicatori sono utilizzati per identificare i rivelatori coinvolti nell'evento. La posizione dell'evento all'interno del singolo rivelatore è localizzata utilizzando il differente impulso prodotto dai 4 fotomoltiplicatori associati al singolo rivelatore integrato in un blocco e determinato dal punto di incidenza del fotone.

L'ultimo passo nell'acquisizione dei dati è la memorizzazione dei conteggi associati ad ogni cristallo. Gli eventi in coincidenza associati alle acquisizioni PET sono raccolti in matrici chiamate sinogrammi: in questi ultimi, l'ordinata rappresenta l'angolo  $\theta$  che la singola LoR forma con l'asse y del gantry mentre l'ascissa rappresenta la distanza r della medesima LoR rispetto al centro del campo di vista (FoV). Ogni evento in coincidenza selezionato e memorizzato, aumenta di una unità il valore all'interno del singolo bin di coordinate (r,  $\theta$ ) appartenente al sinogramma.



I dati raccolti dai sinogrammi possono subire opportune correzioni per eliminare alcuni errori impliciti nella misura prima di passare alla ricostruzione dell'immagine finale. Le tecniche di correzione mirano ad eliminare o limitare gli effetti di: coincidenze casuali, radiazione diffusa o di scattering, disuniformità di risposta, decadimento, tempo morto, distorsioni spaziali, attenuazione ed effetto volume parziale.

La correzione per l'attenuazione dei fotoni nell'attraversare il corpo umano e raggiungere gli anelli di rivelatori ad oggi è eseguita tramite imaging ibrido PET/TC, integrando un tomografo TC con cui si esegue una scansione trasmissiva prima dell'acquisizione emissiva PET, ottenendo numerosi vantaggi:

- rapida correzione per l'attenuazione con basso livello di rumore
- migliorare la localizzazione spaziale delle immagini funzionali
- fornire un quadro clinico più completo e articolato

Gli algoritmi matematici utilizzati per la ricostruzione delle immagini tomografiche PET possono essere principalmente classificati in due tipologie:

- algoritmi analitici: il più comunemente utilizzato è la retroproiezione filtrata (FBP da Filtered Back Projection), veloce e semplice, genera però artefatto a stella nelle zone ad alta densità di attività; le immagini così ottenute sono molto rumorose, anche dopo filtrazione, in particolare nelle aree caratterizzate da bassa statistica di conteggio
- algoritmi iterativi: metodi statistici di stima della distribuzione di attività (descritti in dettaglio nel paragrafo successivo)

Esistono, inoltre, nuovi ulteriori algoritmi integrati nella fase di ricostruzione delle immagini: PSF, ovvero "Point Spread Function", e TOF, ovvero "time of flight", che permettono di migliorare la qualità d'immagine finale.

Gli scanner PET sono progettati per misurare il numero di eventi in coincidenza prodotti da un dato voxel. Questa quantità è proporzionale alla concentrazione di radioattività in vivo, definita come  $\text{Attività\_tessuto/Volume\_tessuto}$  [kBq/ml], che è direttamente collegata all'accumulo (o Uptake) di radiofarmaco in un dato tessuto. Uptake, infatti,

è un termine inglese che viene generalmente utilizzato per definire la captazione di una sostanza o l'accumulo della stessa a livello cellulare o in un cluster di cellule; poiché i metodi di imaging e le terapie della medicina nucleare si basano sull'accumulo selettivo di sostanze con una marcatura radioattiva, il termine viene spesso impiegato in queste metodiche per valutazioni quantitative delle immagini. In PET quindi l'immagine quantitativa prodotta dalla ricostruzione tomografica, una volta applicate le calibrazioni e le correzioni opportune, si presenta come una rappresentazione visiva della distribuzione volumetrica del radiofarmaco in termini di uptake, con unità di misura kBq/ml. Solitamente poi l'indice di assorbimento del radiofarmaco viene reso indipendente dal paziente convertendolo in "Standardized Uptake Value" (SUV). Si tratta di un parametro semi-quantitativo adimensionale, calcolato mediante la seguente formula:

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

Tale valore, in pratica, esprime il rapporto fra quantità di tracciante accumulata in una specifica 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.

Quindi:

- ➔ un valore SUV superiore ad 1 è indice di accumulo preferenziale in una determinata lesione;
- ➔ un valore SUV inferiore ad 1, al contrario, è indice di ridotto accumulo rispetto a quello che potremmo considerare una concentrazione radioattiva uniforme di fondo.

Esistono inoltre ulteriori elaborazioni, nelle quali sono introdotti parametri di correzione, quali la normalizzazione sulla massa corporea magra (SUL o  $SUV_{LBM}$ ) o sulla superficie corporea ( $SUV_{BSA}$ ).

Il SUV è calcolato su una singola regione di interesse (ROI) tramite tracciamento di un contorno. Il rumore nella definizione delle immagini PET, la scarsa risoluzione e le ROI possono influenzare questo importante parametro; inoltre, fattori come movimento del paziente durante la scansione, errata registrazione dell'attività somministrata e del residuo in siringa, fattori fisiologici o inaccurata calibrazione dell'apparecchiatura PET possono causare letture di SUV falsate.

### **3.3 ALGORITMI DI RICOSTRUZIONE ITERATIVI**

I metodi statistici di stima della distribuzione di attività rappresentano la base degli algoritmi iterativi. Al giorno d'oggi questi sono gli algoritmi in grado di fornire la migliore qualità delle immagini per ricostruzioni PET; la loro peculiarità, infatti, risiede nel fatto di poter tener conto di informazioni a priori inerenti le caratteristiche dello strumento in uso (modellizzazione). Un minore rumore dell'immagine (che comunque tende ad accumularsi nelle zone di maggiore densità di attività) e l'eliminazione degli artefatti a stella rappresentano i principali vantaggi di tali algoritmi.

Lo svantaggio maggiore, invece, consiste in una maggiore complessità e lentezza di esecuzione della ricostruzione, ovviato negli ultimi anni grazie all'incremento delle capacità computazionali delle moderne workstation.

La ricostruzione con metodo iterativo, anziché retroproiettare il sinogramma per calcolare la distribuzione di partenza (come nella retroproiezione filtrata FBP), utilizza una immagine "stimata", su cui calcola il sinogramma che la PET produrrebbe se quella fosse la distribuzione nel paziente, e lo confronta con il sinogramma misurato; il processo iterativo consiste nel calcolare l'errore prodotto nella stima e nel correggere progressivamente l'immagine "stimata" fino ad avvicinarsi sempre più all'immagine "vera", ossia alla vera distribuzione del radiofarmaco nel paziente (vedi figura 16).

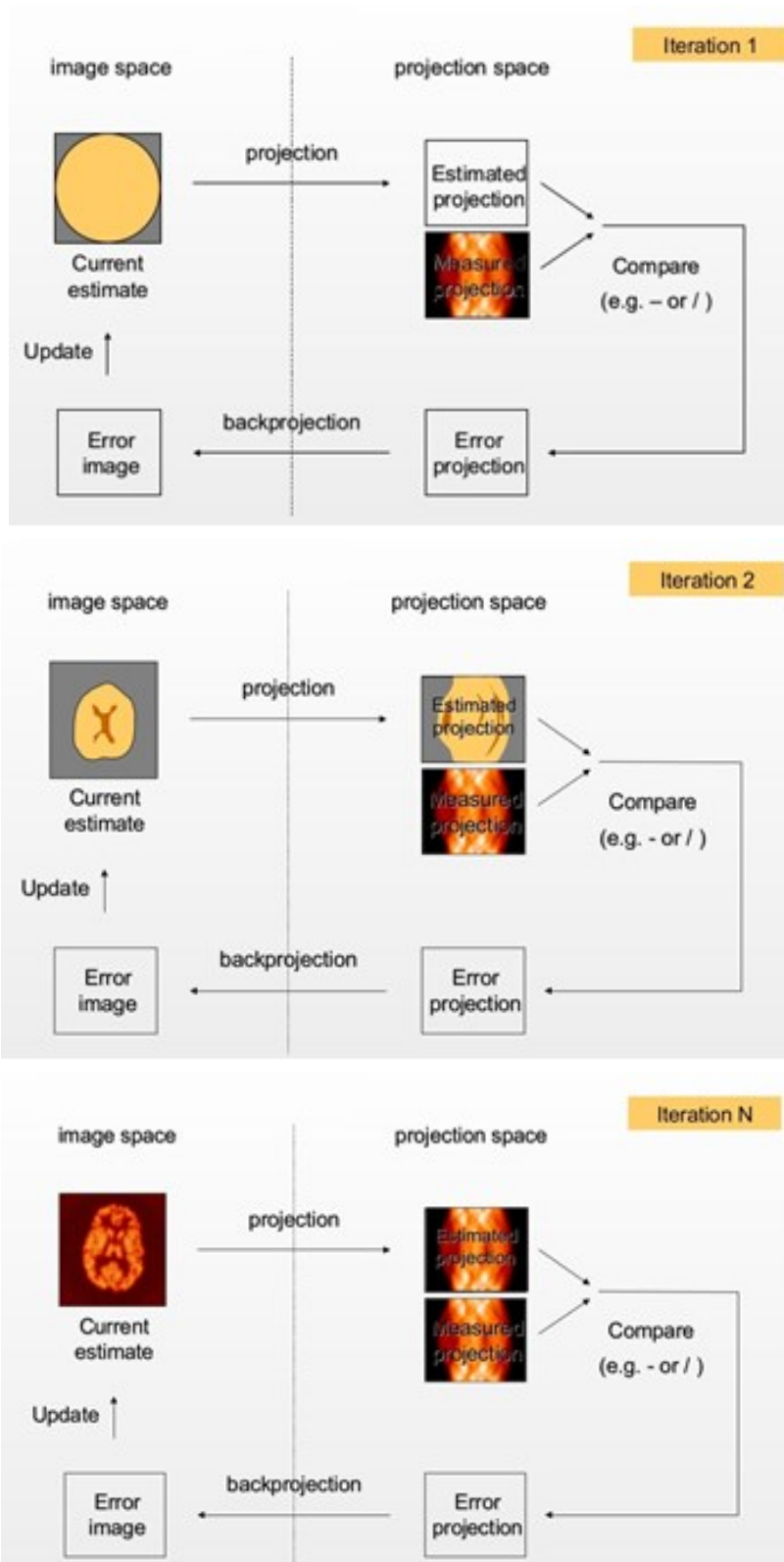


Figura 16. Processi di funzionamento di un algoritmo iterativo: dall'alto si osservano la prima iterazione, la seconda e infine la N-esima iterazione in cui il sistema completa la ricostruzione.

L'algoritmo iterativo più comunemente utilizzato è il cosiddetto EM, ovvero "Expectation Maximization". Viene utilizzato, tuttavia, una versione accelerata di questo algoritmo detta OSEM, ovvero "Ordered Subset Expectation Maximization": questo perché permette di risolvere eventuali problemi legati alla velocità, i quali richiederebbero enormi risorse di calcolo per ricostruire le immagini in tempi ritenuti accettabili.

Tale algoritmo prevede una suddivisione dei dati in sottoinsiemi o "subset", i quali sono analizzati ciclicamente; l'algoritmo EM risulta essere accelerato di tante volte quanti sono i subset, grazie alla sua capacità intrinseca di riuscire a lavorare su un numero minore di dati per volta.

La qualità dell'immagine, d'altro canto, all'aumentare del numero di questi sottoinsiemi, risulterà essere diminuita.

La soluzione, dunque, sarebbe quella di riuscire a conciliare assieme la qualità dell'immagine con la velocità di esecuzione.

### **3.4 ALGORITMI DI RICOSTRUZIONE INTEGRATI: PSF E TOF**

Poiché uno dei limiti principali dell'imaging PET, a confronto con l'imaging trasmissivo CT, è la limitata risoluzione spaziale (5-8mm FWHM con algoritmo iterativo), che peggiora allontanandosi dal centro del FOV. La principale conseguenza di ciò è l'incapacità del sistema di rivelare piccole lesioni di dimensioni inferiori al cm (effetto volume parziale).

L'algoritmo di ricostruzione integrato PSF, ovvero "*Point Spread Function*", chiamato anche algoritmo RR (*Resolution Recovery*) descrive la risposta di un sistema di imaging in rapporto ad una sorgente puntiforme; un algoritmo che conosce la risposta del sistema ad una sorgente puntiforme in una qualsiasi posizione del suo FOV, è in grado di utilizzare tale informazione per correggere e recuperare ("recover") la forma reale dei vari oggetti (figura 19). In questo modo la risoluzione spaziale del sistema può migliorare raggiungendo valori di 3.5 – 4.5 mm FWHM, aumentando notevolmente la capacità di rivelare lesioni molto piccole, di diametro inferiore al centimetro.

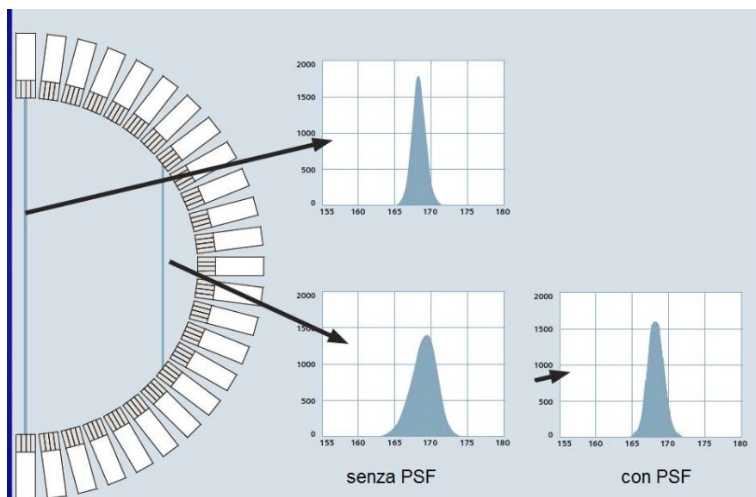


Figura 17. Capacità di migliorare la risoluzione spaziale tramite algoritmo PSF

L'algoritmo TOF, ovvero *Time of Flight* (tempo di volo), fu sviluppata e commercializzata già agli albori della PET con BaF2 (primi anni '80) ma fu poi subito abbandonata, in quanto BGO risultava essere troppo lento per tale algoritmo. A riaccendere l'interesse per il TOF fu l'introduzione dei nuovi cristalli rivelatori LSO e LYSO, scintillatori veloci dotati di un elevato "stopping power": questi rivelatori molto veloci permettono di misurare la differenza di tempo di rivelazione dei due fotoni in coincidenza (dovuta alla diversa lunghezza percorsa nelle due direzioni) per migliorare la localizzazione degli eventi lungo la LOR e migliorare, di conseguenza, la risoluzione. Come mostrato in figura 19, i tratti percorsi dai due fotoni (S1 e S2) sono diversi, e quindi anche il tempo necessario per giungere ai rispettivi rivelatori saranno leggermente diversi. In breve:

- I fotoni viaggiano alla velocità della luce  $c$  (costante);
- Il ritardo di arrivo del secondo fotone in coincidenza è pari a:  $\Delta T = 2 \cdot \Delta S / c$  ( $\Delta S$  distanza punto di annichilazione e l'asse del tomografo)
- L'informazione è incorporata nell'algoritmo di ricostruzione
- Il sistema determina la posizione dell'evento lungo la linea di risposta con una certa distribuzione di probabilità (vedi figura 20) proporzionale alla risoluzione temporale dei rivelatori e dell'elettronica di lettura.

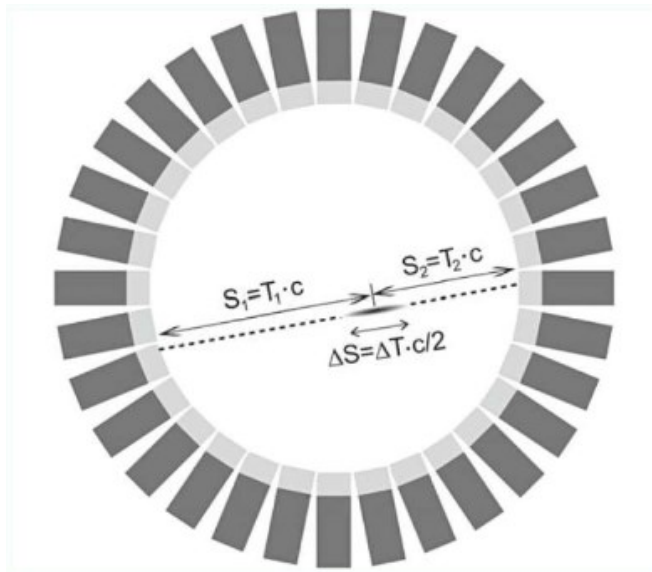


Figura 18. Principio del tempo di volo di due fotoni prodotti fuori asse.

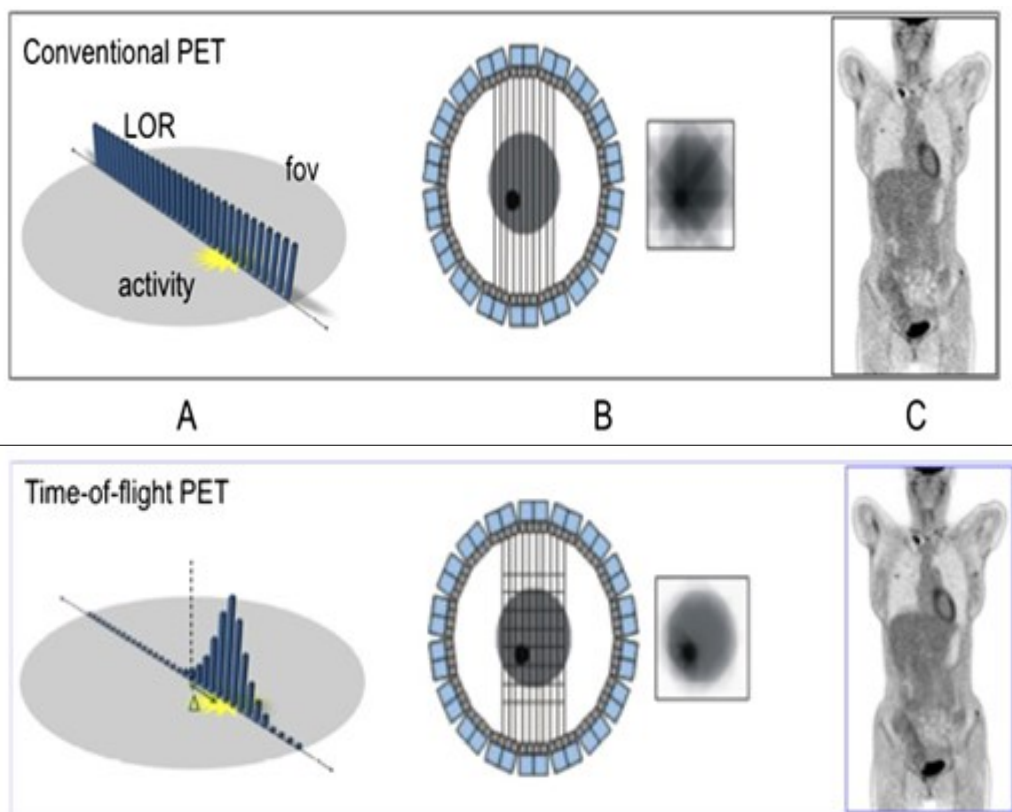


Figura 19. LOR in una PET convenzionale ed in una con TOF

Questa ulteriore informazione temporale migliora il rapporto segnale-rumore e funziona come una sorta di amplificatore virtuale di conteggio,

permettendo di ridurre la dose iniettata ed il tempo di scansione, nonché di migliorare la qualità dell'immagine PET. È importante sottolineare come la tecnica TOF sia in grado di rilevare in maniera ottimale le piccole lesioni.

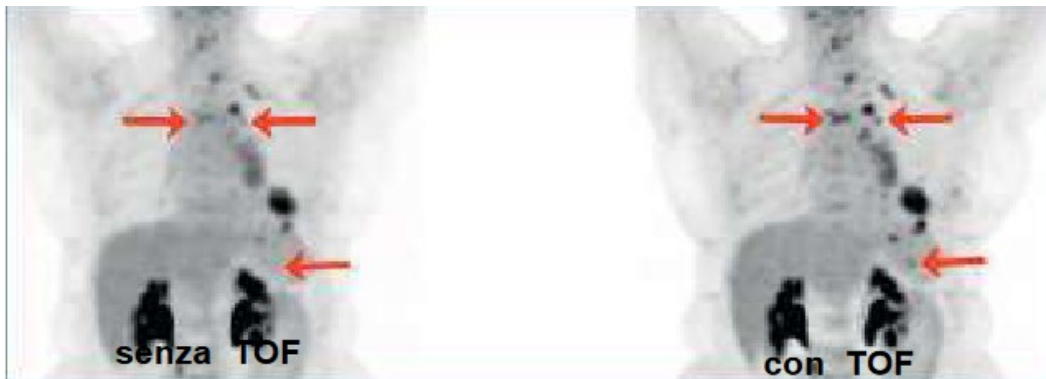


Figura 20. Confronto qualità d'immagine senza e con dato TOF in ricostruzione

L'impiego di algoritmi iterativi ed integrati consente un miglioramento della qualità d'immagine in termini di rapporto segnale/rumore.

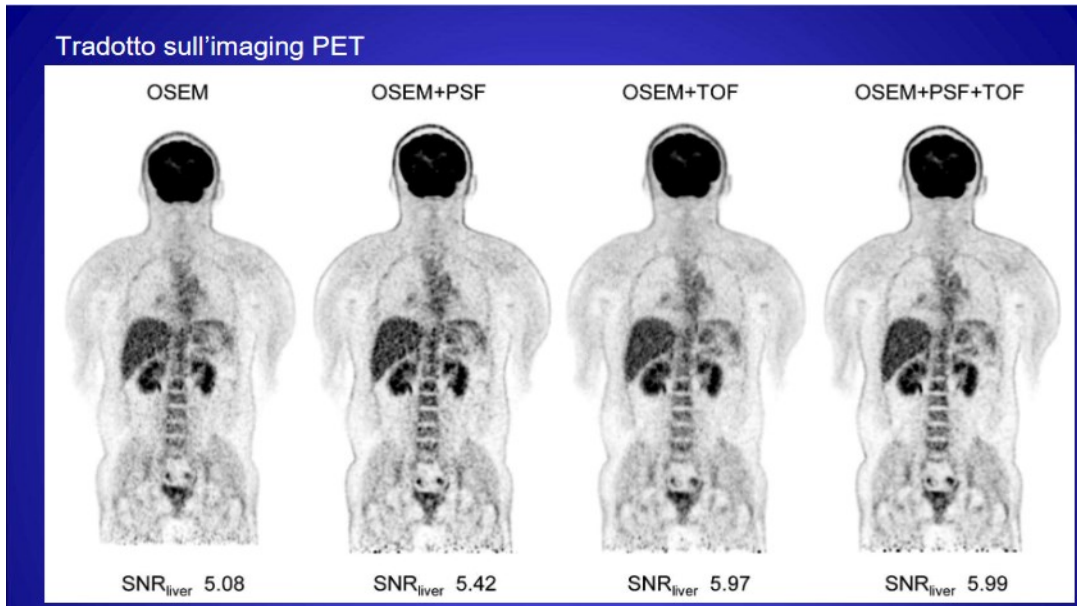


Figura 21. Confronto tra i vari algoritmi disponibili in ricostruzione



## 4. UTILIZZO CLINICO DELLA PET AMILOIDE

### 4.1 IMAGING PET DELLE PLACCHE $\beta$ -AMILOIDE

*Conditio sine qua non* per fare diagnosi di malattia di Alzheimer è ritrovare placche di beta-amiloide a livello di corteccia cerebrale, in loro assenza si può escludere la malattia. Fino a circa 20 anni fa la diagnosi era possibile solo sul tavolo autoptico, riscontrando la presenza di placche amiloidi e grovigli di tau. Successivamente, grazie alla scoperta di traccianti radioattivi in grado di rilevare a livello di corteccia cerebrale la presenza di amiloide (di cui il capostipite è  $^{11}\text{C}$ -PiB, noto come Pittsburgh Compound), il neuroimaging funzionale ha assunto sempre più un ruolo cruciale nella diagnostica dei disturbi cognitivi fornendo la possibilità “in vivo” di valutare il carico di amiloide cerebrale. Inoltre, lo sviluppo di traccianti fluorinati, ossia radiomarcanti con il  $^{18}\text{F}$ , ha permesso un’espansione sempre più capillare della metodica poiché utilizzabile anche da centri sprovvisti di ciclotrone.

Il tracciante attualmente impiegato nel reparto di Medicina Nucleare – Centro PET dell’Ospedale di Rovigo, ULSS 5 Polesana, è il  $^{18}\text{F}$ -Flutemetamolo. Come il PiB e come il Rosso Congo (colorante comunemente usato nei preparati di anatomia patologica per identificare la presenza di amiloide), anche il Flutemetamolo è un derivato della tioflavina. Esso supera la barriera ematoencefalica, è in grado di legare i depositi di amiloide corticali a livello cerebrale e di essere rilevato in vivo attraverso imaging PET.

Il punto di forza della PET con tracciante per amiloide è il suo alto valore predittivo negativo: l’assenza di amiloidosi cerebrale, ossia la negatività della PET amiloide, permette di escludere la diagnosi di malattia di Alzheimer.

Invece, la positività della PET amiloide indica la presenza di amiloidosi cerebrale che può essere compatibile con malattia di Alzheimer, ma non solo. Quindi avere una PET amiloide positiva non permette di fare diagnosi di Alzheimer poiché esistono altre condizioni, oltre ad essa, caratterizzate dalla presenza di amiloidosi cerebrale. Tra esse si annoverano altre forme

di demenza primitiva e anche una condizione nota come amiloidosi incidentale: più aumenta l'età, maggiore è la probabilità di riscontrare la presenza di amiloidosi cerebrale nell'individuo cognitivamente sano.

## 4.2 INTERPRETAZIONE DELLE IMMAGINI

Premessa ad una corretta interpretazione dell'imaging funzionale con PET amiloide, è la precisa esecuzione dell'indagine da un punto di vista tecnico. In considerazione della ridotta dimensione delle strutture che si vanno a valutare, fondamentale importanza rivestono l'immobilità del paziente e un imaging morfologico TAC co-registrato caratterizzato dalla miglior risoluzione spaziale ottenibile, in modo da riuscire a distinguere, per quanto possibile, il confine tra sostanza bianca e sostanza grigia.

Altro pregnante requisito ad una esatta interpretazione, è il corretto allineamento nello spazio del volume cerebrale, che va orientato secondo la linea bi-commissurale nelle sezioni coronali, sagittali e transassiali.

Fatto ciò, va ricordato come i criteri di interpretazione delle immagini PET amiloide dipendano strettamente dal tipo di tracciante utilizzato.

Per il  $^{18}\text{F}$ -Flutemetamolo è necessario utilizzare una scala colori tipo Sokoloff, Rainbow o Spectrum saturata sul punto di massima captazione: il ponte del tronco cerebrale. A questo punto, per una valutazione qualitativa delle immagini, si inizia a confrontare l'intensità di captazione della sostanza bianca, in cui fisiologicamente si accumula il tracciante per l'amiloide, con quello della sostanza grigia corticale che, nel normale, non presenta captazione del radiofarmaco. Come fisiologico contrasto bianca/grigia del paziente in esame, va considerato il contrasto tra sostanza bianca e sostanza grigia del cervelletto. Esso, infatti, sia nel negativo, sia nel positivo per amiloidosi, non presenta mai accumulo corticale di amiloide.

Inizialmente la valutazione della distribuzione del tracciante nel cervello va fatto in termini globali, ossia una valutazione d'insieme dell'intero volume. A tal fine si possono scorrere le immagini nelle 3 sezioni suddette,

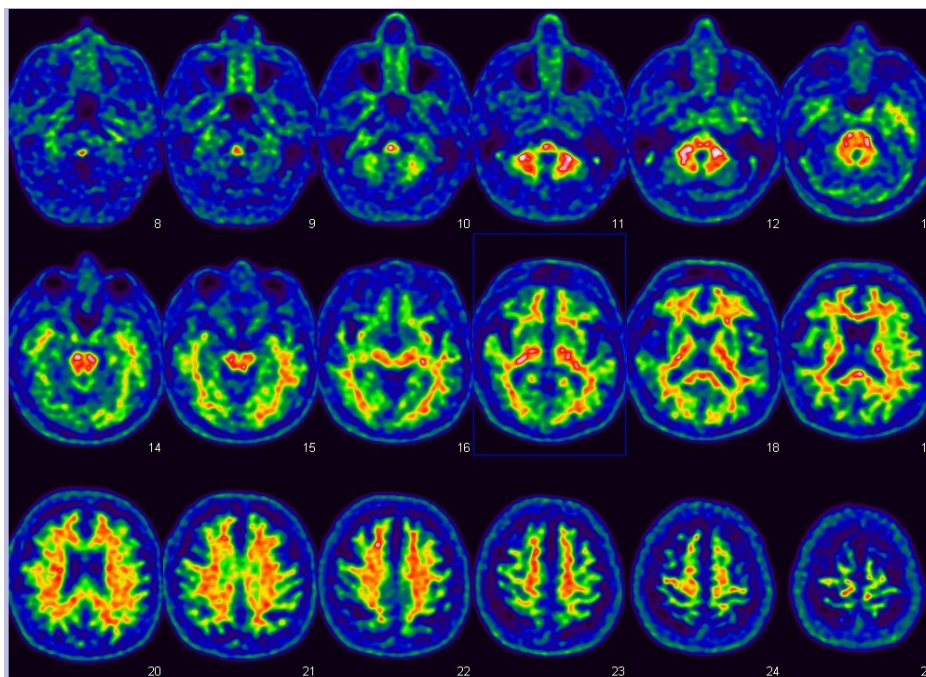
coronali, sagittali, transassiali, cercando di apprezzare il contrasto bianca/grigia e la presenza o meno delle interdigitazioni della bianca iperattiva nella grigia, che nel sano è ipoattiva.

Quindi, per entrambi gli emisferi, si considerano singolarmente alcune specifiche zone cerebrali:

- La corteccia frontale inferiore
- Il precuneo e cingolo posteriore
- La corteccia temporale laterale
- La corteccia parietale laterale
- Lo striato

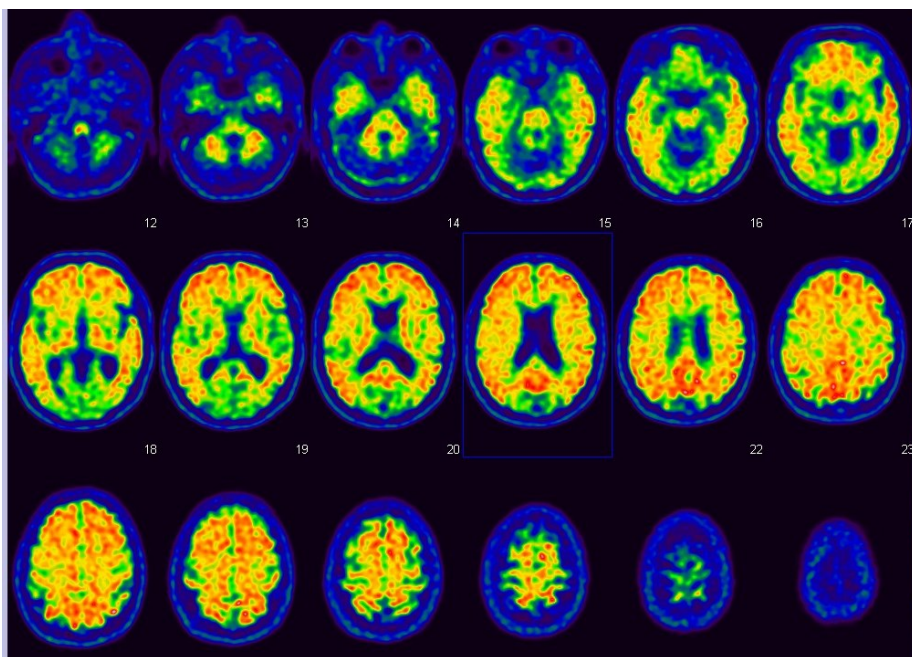
Se solo una di queste zone, anche monolateralmente, presenta accumulo del tracciante a livello della sostanza grigia, l'indagine è da considerarsi positiva per la presenza di amiloidosi cerebrale.

→ PET AMILOIDE NEGATIVA



*Figura 22 – Immagini PET/TC, ottenute con VizamyI (Amyvid 18F – Flutemetamol) diagnosticata come negativa*

→ PET AMILOIDE POSITIVA



*Figura 23 – Immagini PET/TC, ottenute con VizamyI (Amyvid 18F – Flutemetamol), con diagnosi positiva*

## 5. MATERIALI E METODI

### 5.1 PREPARAZIONE RADIOFARMACO

#### FLUTEMETAMOLO

L'esame per lo studio della sostanza amiloide prevede la somministrazione per via endovenosa di un opportuno radiofarmaco, ad esempio (figura 27):

- $^{18}\text{F}$ -florbetapir (nome commerciale Amyvid)
- $^{18}\text{F}$ -Florbetaben (nome commerciale Neuraceq)
- $^{18}\text{F}$ -Flutemetamol (nome commerciale Vizamyli)

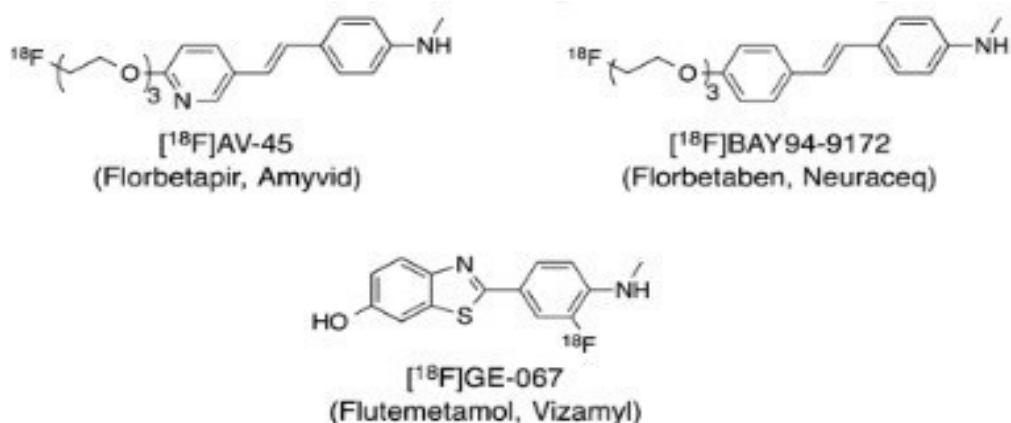


Figura 24 – molecole di l'Amyvid (FlorBetapir), Neuraceq (FlorBetaben) e Vizamyli (FluteMetamol)

Il reparto di Medicina Nucleare dell'Ospedale di Rovigo impiega per lo studio delle placche beta-amiloidi la molecola di Flutemetamol marcata con Fluoro-18.

La preparazione del radiofarmaco ed i relativi controlli di qualità vengono garantiti dalla ditta produttrice prima della consegna, quindi il radiofarmaco giunge in medicina nucleare pronto all'uso.

Trattandosi di un Radiofarmaco pronto all'uso, prima di procedere con il frazionamento delle dosi il TSRM di camera calda deve verificare:

- nella soluzione consegnata l'assenza di particelle in sospensione e l'omogeneità della soluzione;
- la corrispondenza della radioattività, volume consegnato e relativa data e ora di calibrazione, rispetto a quanto richiesto;

- arrivo del documento di Rilascio del Radiofarmaco da parte della ditta produttrice.

Il tracciante impiegato è  $^{18}\text{F}$ -VIZAMYL e viene fornito in un Vial Multi-dose da 15 ml.

Attività nel vial: 408 MBq/mL al tempo e data di calibrazione (questa è circa l'attività che arriverà sul sito per 2 pazienti), la dose da somministrare è 185 MBq.

Non è possibile utilizzare iniettori automatici: il TSRM incaricato del frazionamento deve prelevare dal Vial Multi-dose la dose in siringa manualmente e contare al calibratore.

DOSE: 185 MBq somministrata per via endovenosa in bolo lentamente, entro 40 sec.

Il volume di iniezione da prelevare non deve essere inferiore ad 1 mL e non superiore ai 10 mL.

Vizamyl non deve essere diluito.

Avvertenze e precauzioni: se si verificano reazioni di ipersensibilità o anafilattiche, si deve interrompere immediatamente la somministrazione del medicinale ed avviare un trattamento endovenoso, se necessario. Per ogni paziente, l'esposizione a radiazioni deve essere giustificata sulla base dei possibili benefici. L'attività somministrata deve, in ogni caso, essere la più bassa possibile per ottenere le informazioni diagnostiche richieste. In caso di pazienti con insufficienza renale o insufficienza epatica è necessaria un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio poiché è possibile che l'esposizione alle radiazioni risulti aumentata data l'escrezione di  $^{18}\text{F}$ -Flutemetamolo principalmente attraverso il sistema epatobiliare. VIZAMYL può, inoltre, causare transitori capogiri e vertigini e di conseguenza, dopo la sua somministrazione, i pazienti non devono guidare o utilizzare macchinari complessi, nè eseguire altre attività potenzialmente pericolose fino a che questi effetti non siano completamente cessati. In ogni caso e in maniera generale, sintomi e segni di reazione di ipersensibilità al medicinale

o a qualsiasi dei suoi eccipienti possono essere: gonfiore oculare/facciale, pallore, dispnea, irritazione della gola, vomito, eruzione cutanea, prurito, tensione cutanea, oppressione al torace. Infine, data la componente alcolica della soluzione, il medicinale potrebbe arrecare danni ai soggetti che soffrono di alcolismo.

## **5.2 PREPARAZIONE PAZIENTE**

L'esame per lo studio della sostanza amiloide non richiede digiuno o protocollo particolare (es. per paziente diabetico); non è richiesta, inoltre, la sospensione della somministrazione di farmaci e non è necessario standardizzare l'ambiente di iniezione (es. bassa illuminazione).

È bene ricordare al paziente di non portare oggetti metallici il giorno dell'esame, di preparare tutta la documentazione precedente e di ricordarsi il tesserino sanitario.

All'atto della prenotazione avvisare il paziente e i familiari della durata e modalità di acquisizione: l'esame prevede (tra attesa ed acquisizione) una durata di circa 2 ore e mezza, di evitare di essere accompagnato da donne in gravidanza e bambini piccoli e di rimanervi lontano, dopo la somministrazione del Radiofarmaco, per un periodo variabile da 24 a 36 ore.

## **5.3 SOMMINISTRAZIONE RADIOFARMACO**

### **FLUTEMETAMOLO**

La dose viene somministrata per iniezione endovenosa in bolo lentamente, tramite una cannula, entro circa 40 secondi, seguita da un lavaggio endovenoso con 5-15 ml di soluzione sterile iniettabile di cloruro di sodio (9 mg/ml), al fine di assicurare la somministrazione completa della dose. Il farmaco è in soluzione alcolica (7 vol% di etanolo, ossia fino a 552 mg e 0,7 ml per dose) e aderisce facilmente alle pareti di plastica, per cui è consigliabile preparare la dose subito prima della somministrazione.

La dose media di riferimento per adulto è di 185 MBq, equivalente a circa 5,9 mSv di dose efficace.

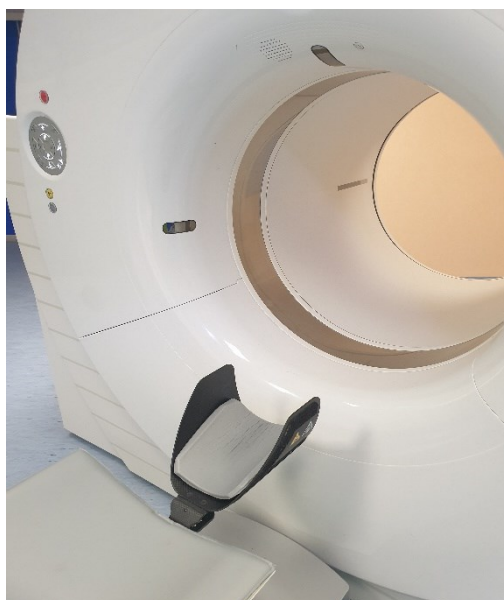
Il paziente, a seguito dell'iniezione, viene fatto accomodare nella sala pazienti iniettati, per poi essere richiamato in un secondo momento per l'esecuzione dell'esame.

## 5.4 ACQUISIZIONE PET/TC IN LIST-MODE CON E SENZA TOF

Le immagini vengono acquisite dopo 90 minuti: il timing, dato il rapido wash-out del tracciante, risulta particolarmente importante per la valutazione semi-quantitativa.

Il paziente viene posizionato dal TSRM addetto all'acquisizione, supino con cervello e cervelletto all'interno di un unico campo di vista.

La testa del paziente deve essere inclinata in modo tale che il piano AC-PC (linea Orbito-Meatale) sia perpendicolare all'asse del tunnel del tomografo, con la testa posizionata su un idoneo supporto; per ridurre il movimento della testa meglio utilizzare un poggiatesta od altri sistemi di contenimento.



*Figura 25 - Poggiatesta utilizzato per acquisizione PET/TC*



Informare il paziente della necessità di evitare di muovere la testa.

Nell'esecuzione della presente tesi le acquisizioni PET/TC con 18F-Flutemetamol sono state eseguite con il sistema Siemens Biograph mCT 64s 4R.

Secondo le indicazioni generali fornite dal foglietto illustrativo e dalle linee guida, il TSRM di acquisizione, una volta posizionato il paziente, si prepara all'acquisizione in questo ordine:

- Inserire il protocollo RO\_CEREBRALE\_AMILOIDE
- Inserire i dati anagrafici del paziente, compresi il peso e l'altezza, indispensabili per calcolare poi il SUV (riferimento pag.24),
- Inserire le informazioni di dose all'interno della parte PET BRAIN:
- dose preparata in Mbq e relativa ora di preparazione,
- dose iniettata in Mbq e relativa ora di iniezione,
- residuo in siringa post-iniezione in Mbq ed orario della misurazione di quest'ultima.

Si inizia ora con l'acquisizione dell'esame seguendo questo ordine:

- acquisizione del TOPOGRAMMA, viene utilizzato per centrare la TAC, la scansione avviene in senso cranio-caudale (per i valori vedi tabella sottostante), con il tubo in posizione laterale,
- acquisizione della TAC viene usata per la correzione per l'attenuazione: la scansione avviene in senso caudo-craniale (per i valori vedi tabella sottostante), con un tempo di scansione generalmente di 10 sec.,
- Acquisizione della PET, mediante un lettino della durata di 20 minuti in "list mode" (per i valori vedi tabella sottostante), modalità importante per ricostruire le immagini in caso di movimento del paziente.

Sono impostate quattro ricostruzioni:

1. PET BRAIN AMILOIDE DYNAMIC consiste in una dinamica (4 frames da 5 minuti cadauno) con metodo di ricostruzione TrueX HD-PET, ovvero solo con PSF;
2. PET BRAIN AMILOIDE STATIC consiste in una statica (1 frame da 20 minuti) con metodo di ricostruzione TrueX HD-PET;
3. PET BRAIN AMILOIDE DYNAMIC+TOF consiste in una dinamica (4 frames da 5 minuti cadauno) con metodo di ricostruzione TrueX+TOF ULTRAHD-PET, ovvero con PSF e TOF;
4. PET BRAIN AMILOIDE STATIC+TOF consiste in una statica (1 frame da 20 minuti) con metodo di ricostruzione TrueX+TOF ULTRAHD-PET.

Valori dei parametri utilizzati per il TOPOGRAM:

<b>TOPOGRAM</b>
mA:35
KV:120
Slice: 0,6 mm
Scan direction: craniocaudal
Kernel: 20f medium
Window: topogram head
Tube position: lateral

Valori dei parametri utilizzati per la TAC:

<b>TAC</b>
mAs: 150
KV: 120
Slice: 3,0 mm
Pitch:1
Scan direction:caudo cranial
Rotation time: 0,55 s
Care dose 4D: no
Care kv: off

Valori dei parametri utilizzati per la PET:

<b>PET</b>
Isotope: F-18
Pharm.: Flutemetamol
Correzione per lo scatter
Correzione per l'attenuazione: ACCT
No. of beds: 1
Scan duration/bed: 20 min

Valori dei parametri utilizzati per le quattro ricostruzioni PET:

<b>1.PET BRAIN AMILOIDE DYNAMIC</b>
Frames: 4
Time: 300 s
Scan duration: 1200 sec
Recon method: True X (HD PET)
Iterations: 5
Subsets: 24
Matrix: 400
Zoom: 1
Filter: Gaussian
FWHM: 2

<b>2. PET BRAIN AMILOIDE STATIC</b>
Output Image type: Corrected
Recon method: TrueX (HD-PET)
Iterations: 5
Subsets: 24
Matrix: 400
Zoom: 1
Filter: Gaussian
FWHM (mm): 2

<b>3. PET BRAIN AMILOIDE DYNAMIC+TOF</b>
Frames: 4
Time: 300 s
Scan duration: 1200 sec
Output Image type: Corrected
Recon method: TrueX+TOF (ultraHD-PET)
Iterations: 5
Subsets: 21
Matrix: 400
Zoom: 1
Filter: Gaussian
FWHM (mm): 2

<b>4. PET BRAIN AMILOIDE STATIC+TOF</b>
Output Image type: Corrected
Recon method: TrueX+TOF (ultraHD-PET)
Iterations: 5
Subsets: 21
Matrix: 400
Zoom: 1
Filter: Gaussian
FWHM (mm): 2

## 5.4 FANTOCIO JASZCZAK PER VALUTAZIONE QUANTITATIVA

Il fantoccio Jaszczak Deluxe impiegato in questo lavoro di tesi è un fantoccio cilindrico con piano flangiato sporgente e contiene inserti riempibili che possono essere utilizzati per la convalida della valutazione delle prestazioni di sistemi SPECT e PET, test di accettazione e garanzia della qualità di routine (QA). Il design modulare consente la valutazione di: risoluzione spaziale, errore del centro di rotazione, uniformità, attenuazione e compensazione della dispersione.

Si è scelto di impiegare questo fantoccio per effettuare un confronto quantitativo tra le performance del protocollo di ricostruzione con algoritmo TOF rispetto a quello senza algoritmo TOF. Questo fantoccio infatti ha una geometria cilindrica che ben simula il distretto encefalico, ed inoltre può essere equipaggiato con sfere riempibili di piccole e piccolissime dimensioni, tali da permettere di simulare zone ipercaptanti in un fondo caldo.

Le principali caratteristiche del cilindro sono:

- materiale: PMMA
- Diametro interno cilindro: ~ 216 mm
- Altezza interna cilindro: ~ 186 mm
- Spessore parete cilindro: ~ 3.2 mm
- Volume vuoto: ~ 6.8 litri
- Volume fondo con tutti gli inserti inseriti: ~ 6.1 litri
- Dotato di sfere piene (fredde) e cave riempibili (calde)
- Le sfere non producono variazioni di volume significative
- Set di bacchette fredde (*rods*) di diametri (mm): 4.8 – 6.4 – 7.9 – 9.5 – 11.1 – 12.7
- Altezza delle RODS: ~ 8.8 mm

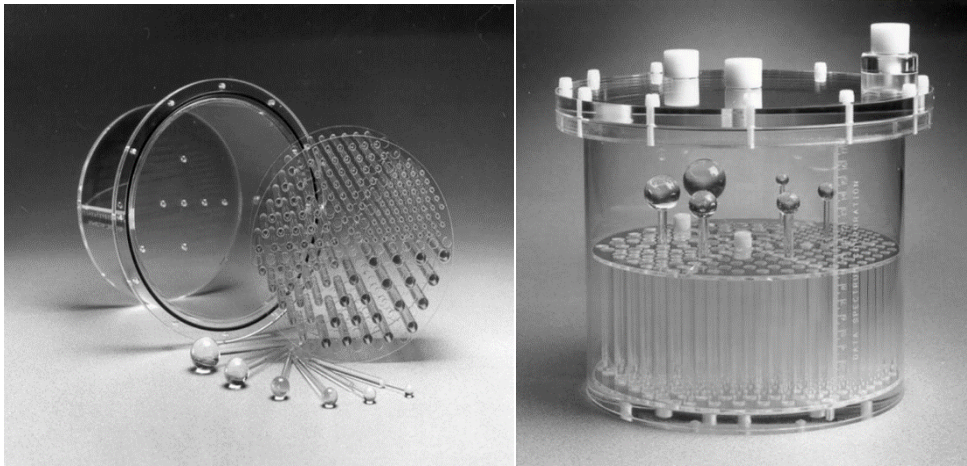


Figura 26 Deluxe Jaszczak Phantom - Model ECT/DLX/P

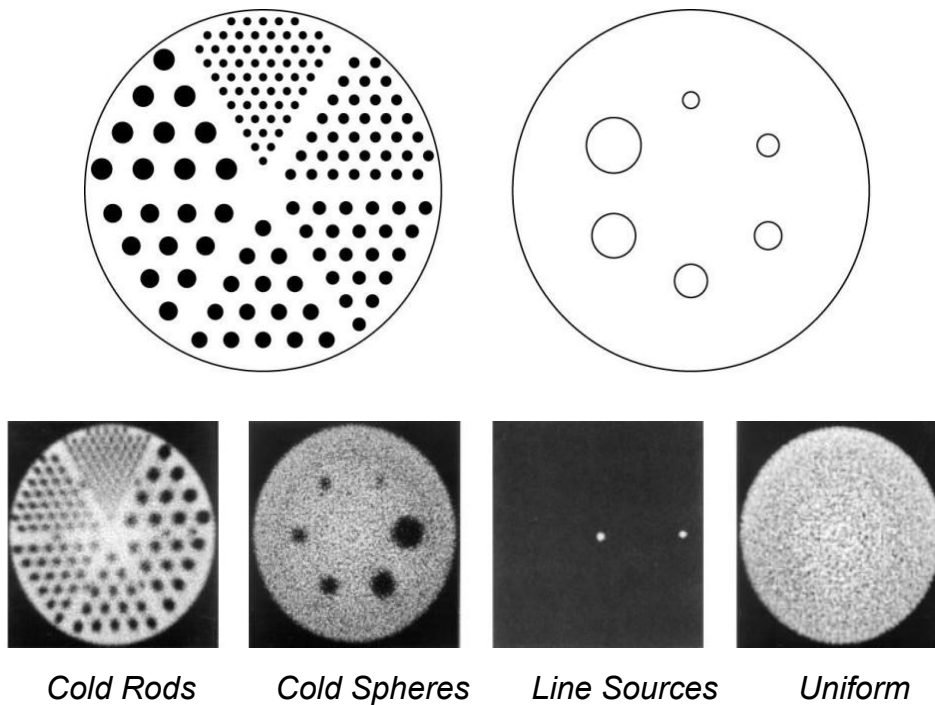


Figura 27 Inserti disponibili e immagini di esempio

Nella presente tesi si sono impiegati un set di bacchette fredde (*rods* – figura 29 a sinistra) e due set di mini- e micro-sfere cave riempibili (figura 30), tali da permettere una valutazione della visibilità di lesioni calde su fondo radioattivo, in modo da simulare una condizione clinica.

Le caratteristiche delle 7 sfere utilizzate è mostrato in tabella 3.

Tabella 3 – caratteristiche costruttive delle sfere cave impiegate in questa tesi

Volume (mL)	Diametro interno (mm)	Spessore parete (mm)	Diametro esterno (mm)
16	31.3	1	33
8	24.8	1	27
4	19.8	1	22
2	15.4	1	18
1	12.4	1	14
0.5	9.9	1	12
0.25	7.9	1	10



Figura 28 – le 7 sfere cave di volume interno da 16 a 0.25 ml prima del riempimento.

Il SUV delle aree più captanti dell'encefalo in un esame con  $^{18}\text{F}$ -flutemetamol standard è tra 4 e 5. Analogamente ci si è prefissati di riempire il fondo del fantoccio e le sfere cave in modo che il contrasto fosse di questo ordine di grandezza (quindi concentrazione di radioattività nelle sfere tra 4 e 5 volte maggiore rispetto che nel fondo). Si noti che non è l'attività assoluta presente in un inserto a determinarne il valore di Uptake e quindi di SUV, ma la Concentrazione di Attività, ossia il rapporto tra l'attività ed il volume dell'inserto (poiché la PET misura l'uptake di ogni voxel).

Le attività impiegate sono state:

- 58 MBq di  $^{18}\text{F}$  preparati alle 14:07 da diluire nei 6.1 litri di acqua con cui riempire il fondo del fantoccio
- 22 MBq di  $^{18}\text{F}$  preparati alle 14:12 da diluire nei 0.5 litri di acqua con cui riempire le sfere cave

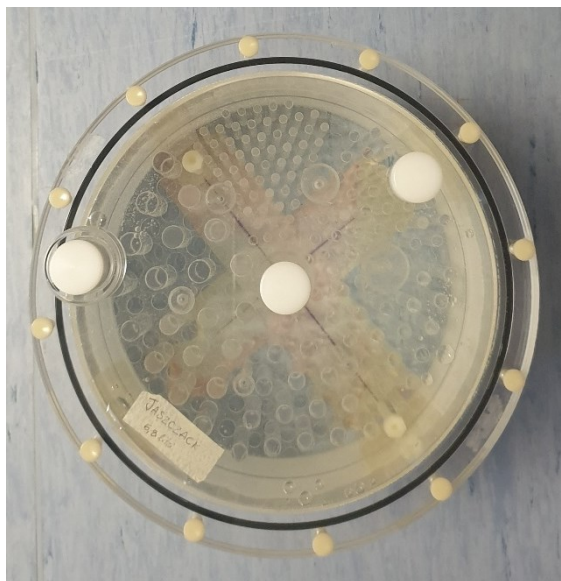
Tenendo conto dei volumi di riempimento e dei residui in siringa (mostrati in tabella 4) il contrasto finale ottenuto tra sfere calde e fondo è risultato pari a 4.8, in accordo con quanto richiesto.

*Tabella 4 – dati di riempimento e contrasto finale ottenuto*

	FONDO		SFERETTE	
	orario fondo	attività fondo (MBq)	orario sfere	attività sfere (MBq)
Siringa pre-iniezione	14:07	58.0	14:12	22.0
Residuo siringa	14:54	0.1	14:55	0.1
Riempimento	14:54	43.0	14:54	16.8
Concentrazione al riempimento (kBq/ml)	14:54	7.1	14:54	33.6
Concentrazione allo start acq. (kBq/ml)	15:19	6.0	15:19	28.7
SUVbw (ml/g)	<b>1.0</b>		<b>4.8</b>	

Particolare cura va posta nell'assemblare il fantoccio e nel riempire sia sfere che fondo, in modo da evitare la formazione di bolle d'aria che risulterebbero zone nere (poichè prive di radioattività) nell'immagine emissiva PET. Le acquisizioni PET/TC sono state eseguite applicando lo stesso protocollo clinico "PET\_CEREBRALE\_AMILOIDE" descritto nel paragrafo precedente, eseguendo l'acquisizione di un solo lettino PET di durata 10 minuti.





*Figura 29 – foto del fantoccio Jaszczak impiegato per queste misure appena riempito con le due sorgenti radioattive e assemblato*



*Figura 30 – foto del fantoccio posizionato all'interno del gantry PET al momento dello start dell'acquisizione*

I due set di immagini statiche PET, ottenute rispettivamente senza l'applicazione e con l'applicazione dell'algoritmo TOF, sono state poi analizzate nella workstation Syngo.via (Siemens) mediante modulo MI.Oncology.

Una volta individuata la slice contenente le sette sfere calde, con strumento "Isocontour VOI 40%SUVmax", in corrispondenza di ciascuna sfera, si è tracciato in modo semi-automatico un contorno che racchiudesse tutti i voxel compresi tra il massimo valore di SUV (SUVmax) e il 40% del SUVmax. All'interno di questo contorno sono stati calcolati i valori di Uptake massimo e medio ed il volume segmentato.

Inoltre, in una slice di fondo uniforme, sono state posizionate 7 ROI circolari di area circa pari a  $7 \text{ cm}^2$ , per valutare con accuratezza l'uptake del fondo in entrambi i set di immagini.

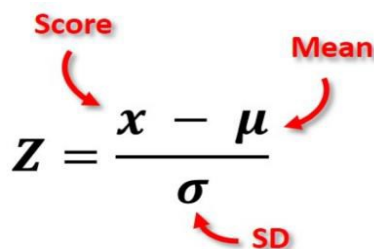
## 5.5 COSTRUZIONE DI UN DATABASE DI NORMALITÀ

Come da seconda finalità della presente tesi, si è proceduto alla creazione di un Database di normalità per il tracciante 18F-FLUTEMETAMOLO. La spinta principale alla sua creazione è stata determinata dall'assenza, nel software di elaborazione Siemens Syngo.via, di un database di normalità specifico per il tracciante in esame.

Il Database è una raccolta di pazienti che sono giudicati "normali", ossia negativi, al test diagnostico in esame acquisito sempre con il medesimo protocollo, quindi pazienti con 18F-FLUTEMETAMOLO PET negativa. Il Database, una volta creato, diventa un riferimento "normale", con cui confrontare successive indagini PET con 18F-Flutemetamolo soprattutto nei casi dubbi, nei quali la sola valutazione qualitativa delle immagini non è in grado di dirimere con sicurezza se l'esame sia da considerarsi positivo o negativo. Il Database permette infatti una valutazione "semi-quantitativa" poiché consente di confrontare un dato numerico di "normalità" (la media di un certo parametro della popolazione del database) con il medesimo dato stimato nel paziente in esame, considerandone lo z-score.

Il parametro numerico di cui si calcola il valore medio tra i pazienti che costituiscono il database è il valore di SUVr (SUV ratio) per ogni area corticale e sottocorticale stabilita. Il SUVr è il rapporto tra il SUV dell'area corticale in esame e il SUV dell'area di riferimento che è il ponte del tronco cerebrale, zona che fisiologicamente mostra la più alta fissazione del 18F-Flutemetamolo.

Per stimare di quanto il paziente in esame si discosti dalla normalità, si considerano i valori di z-score, la cui formula di calcolo è la seguente:

$$Z = \frac{x - \mu}{\sigma}$$


Il valore dello z-score indica di quante deviazioni standard il valore del paziente in esame dista dalla media: uno z-score pari a 0, coincide con la media, uno z-score positivo indica che il dato relativo al paziente in esame è superiore alla media, al contrario, uno z-score negativo indica che il dato del paziente è inferiore alla media.

Un paziente i cui valori di SUVr si discostino dalla media di +2 z-score è da considerarsi positivo.

Il Database va inserito nella stazione di elaborazione e refertazione Syngo.via (Siemens) presente presso il reparto di Medicina Nucleare dell'Ospedale di Rovigo. Per la sua creazione è utilizzato l'applicativo MI. NEUROLOGY, ricorrendo allo strumento ("tool") Database Comparison.

Database Comparison è una soluzione software che permette all'utente di confrontare una scansione PET o SPECT cerebrale di un paziente con un database di immagini cerebrali dello stesso radiotracciante, formato da scansioni di individui normali confermati. Il confronto con tale database è una tecnica comunemente utilizzata nell'analisi cerebrale di imaging molecolare e fornisce informazioni che possono essere utili nella valutazione delle malattie cerebrali. Dopo aver effettuato una valutazione clinica visiva della scansione cerebrale e aver proposto una diagnosi, il confronto con il database può essere impiegato per confermare la prima impressione derivante dalla lettura visiva, fornendo una quantificazione regionale della deviazione dalla normale captazione del tracciante. E' necessario che tutti gli artefatti (dovuti, per esempio, al movimento del paziente o a problemi di correzione dell'attenuazione) devono essere registrati, questo perché Database Comparison non è in grado di distinguere gli artefatti nei dati di input dai risultati medici reali e li presenterà allo stesso modo.

Tutti i risultati del confronto del database devono essere confrontati con le impressioni visive iniziali: la presenza di eventuali discrepanze richiede ulteriori indagini, tra cui il confronto diretto tra i dati originali e i risultati del confronto del database, il confronto con la risonanza magnetica o la TAC

(ad esempio, grandi solchi, variazioni anatomiche individuali senza valore di malattia, malformazioni, infarti e tumori) e altre informazioni cliniche.

### → TRATTAMENTO PRIMA DELL'ANALISI

La preparazione di una nuova immagine del soggetto per l'analisi richiede l'esecuzione di diversi compiti affinché l'analisi sia solida:

1. selezione di un database appropriato per il confronto;
2. rigida registrazione per allineare le immagini anatomiche caricate all'immagine funzionale da analizzare, per facilitare la correlazione dei risultati all'immagine funzionale analizzata;
3. registrazione (affine e possibilmente non lineare), per allineare le immagini del soggetto al database;
4. "smoothing" dell'immagine funzionale (solo ai fini dell'elaborazione, non per la visualizzazione) per tenere conto di piccole differenze nella fisiologia e nell'anatomia cerebrale;
5. normalizzazione dell'intensità, per eliminare le differenze di assorbimento globale tra l'immagine funzionale e il database.

Vediamo ora in dettaglio i punti 2, 3 e 4 sopracitati.

- **REGISTRAZIONE:** Database Comparison supporta il caricamento di un'immagine TC e/o RM in aggiunta all'immagine funzionale analizzata, in quanto tali immagini possono essere utili quando si cerca di interpretare i risultati e spiegare gli artefatti nelle immagini statistiche. Per supportare la correlazione dei risultati tra tutte le immagini, queste immagini anatomiche vengono allineate ai dati funzionali utilizzando un algoritmo di registrazione rigido: quest'ultimo viene eseguito in tutti i casi, anche quando i dati sono stati acquisiti su uno scanner ibrido (ad esempio, PET/CT), poiché è possibile che sia stata effettuata una regolazione manuale dell'allineamento delle immagini prima della AC dell'immagine PET, una trasformazione che non è tipicamente codificata in nessuno dei due set di dati.

- **ALLINEAMENTO:** La chiave per eseguire un confronto di successo con un database è l'algoritmo di normalizzazione spaziale, utilizzato per allineare l'immagine del soggetto agli standard del database. Si tratta di un algoritmo che deve tenere conto delle differenze di anatomia tra i soggetti, oltre a gestire i diversi pattern di assorbimento nelle immagini dovuti a malattie, altre patologie e variabilità funzionale.

A causa delle variazioni nell'uptake con traccianti e modalità diverse, il Database Comparison contiene diverse strategie per l'allineamento al database, e ogni database definisce la propria strategia predefinita.

Il primo passo di tutte queste strategie di registrazione consiste nell'eseguire una registrazione lineare affine per tenere conto delle differenze di posizione e di scala globali; per alcuni database, viene impiegato anche un algoritmo di registrazione non lineare (o deformabile) per ridurre ulteriormente le differenze tra il soggetto e il database, consentendo aggiustamenti localizzati che interessano solo alcune parti del soggetto.

- **SMOOTHING:** Lo “smoothing” del set di dati del soggetto prima dell'analisi delle immagini è in genere necessario a causa di differenze nella risoluzione delle immagini, negli scanner, nei protocolli di ricostruzione e nelle variazioni anatomiche che non sono compensate dalla registrazione. Alcuni database sono dotati di livelli multipli di smoothing, anche se la maggior parte di essi viene “smussata” utilizzando un filtro gaussiano isotropo di 12 mm di ampiezza massima.

## 6. RISULTATI

### 6.1 MISURE SU FANTOCCIO JASZCZAK

Le immagini ottenute del fantoccio possono essere suddivise nelle seguenti due serie:

1. STATICA PSF
2. STATICA PSF+TOF

In figura 31 e 32 sono mostrate le due slices più significative, relative rispettivamente alle rods (bacchette) fredde e alle sfere calde.

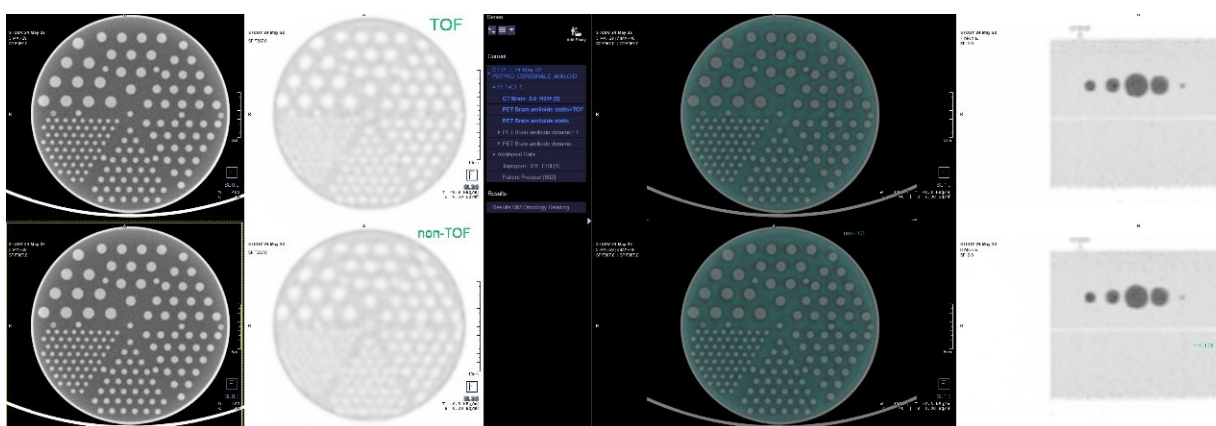


Figura 31 – RODS: immagini ottenute TOF/NON TOF

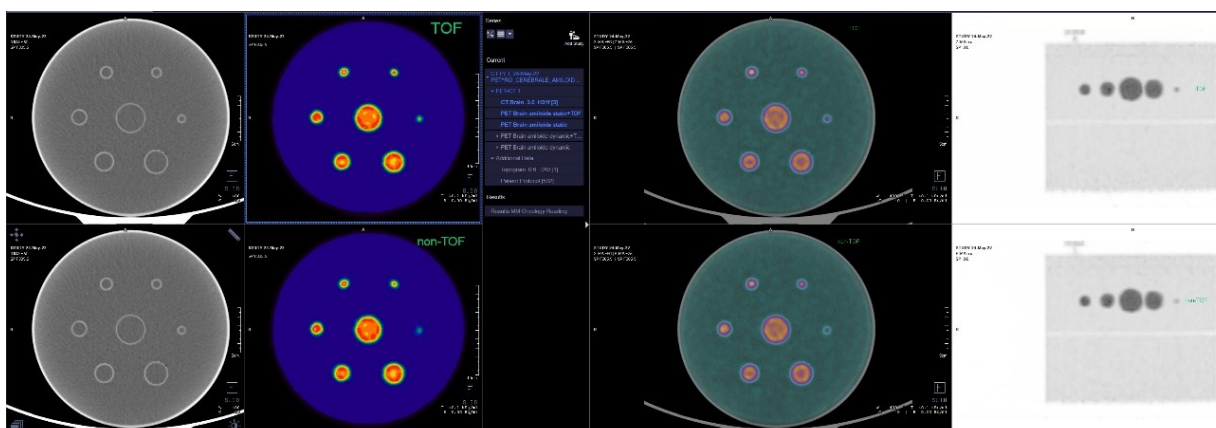


Figura 32 – SFERE: immagini ottenute TOF/NON TOF

I valori di  $U_{\text{max}}$ ,  $U_{\text{mean}}$  e volume ricavati tracciando VOI isocontour con soglia al 40% del massimo, su ciascuna delle 7 sferette sono mostrati nelle tabelle 5 e 6, insieme al valore medio nel fondo. Da questi dati sono stati calcolati i coefficienti RC secondo le equazioni:

$$RC_{\text{max}} = \frac{U_{\text{max,sfera}} / U_{\text{mean,fondo}}}{\text{ConcentrazAttività}_{\text{sfera}} / \text{ConcentrazAttività}_{\text{fondo}}}$$

$$RC_{\text{mean}} = \frac{U_{\text{mean,sfera}} / U_{\text{mean,fondo}}}{\text{ConcentrazAttività}_{\text{sfera}} / \text{ConcentrazAttività}_{\text{fondo}}}$$

tenendo conto che il rapporto al denominatore, come visto sopra, è pari a 4.8.

*Tabella 5 Valori di Uptake (in kBq/ml) massimo e medio e di volume ottenuti sulla serie ricostruita senza TOF. Da questi valori sono stati calcolati i coefficienti di recupero RC ( $SUV_{\text{max}}$ ) e RC( $SUV_{\text{mean}}$ )*

<b>Ricostruzione HD (iterativo OSEM-3D + PSF)</b>					
<b>SFERETTE</b>					
<b>Diametro interno (mm)</b>	<b><math>U_{\text{max}}</math> (kBq/ml)</b>	<b><math>U_{\text{mean}}</math> (VOI40%<math>SUV_{\text{max}}</math>) (kBq/ml)</b>	<b>Volume (cc)</b>	<b><math>RC_{\text{max}}</math></b>	<b><math>RC_{\text{mean}}</math></b>
31.3	37,73	27,13	15,60	1,29	0,92
24.8	37,16	25,83	7,86	1,27	0,88
19.8	37,80	25,20	3,68	1,29	0,86
15.4	39,03	25,86	1,60	1,33	0,88
12.4	42,25	24,45	0,70	1,44	0,83
9.9	34,97	21,46	0,36	1,19	0,73
7.9	16,42	8,63	1,77	0,56	0,29
<b>FONDO</b>					
<b><math>U_{\text{max}}</math> (kBq/ml)</b>			7,70		
<b><math>U_{\text{mean}}</math> (kBq/ml)</b>			6,17		
<b>SD</b>			0,55		



Tabella 6. Valori di Uptake (in kBq/ml) massimo e medio e di volume ottenuti sulla serie ricostruita con TOF. Da questi valori sono stati calcolati i coefficienti di recupero RC ( $SUV_{max}$ ) e  $RC(SUV_{mean})$

Ricostruzione Ultra-HD (iterativo OSEM-3D + PSF + TOF)					
SFERETTE					
Diametro interno (mm)	$U_{max}$ (kBq/ml)	$U_{mean}$ (VOI40% $SUV_{max}$ ) (kBq/ml)	Volume (cc)	$RC_{max}$	$RC_{mean}$
31.3	37,22	27,12	15,73	1,27	0,93
24.8	36,42	25,85	8,02	1,24	0,88
19.8	35,68	24,93	3,84	1,22	0,85
15.4	34,80	24,43	1,87	1,19	0,83
12.4	43,25	25,43	0,66	1,48	0,87
9.9	38,23	24,10	0,32	1,31	0,82
7.9	21,34	13,40	0,47	0,73	0,46
FONDO					
$U_{max}$ (kBq/ml)	7,70				
$U_{mean}$ (kBq/ml)	6,15				
SD	0,57				

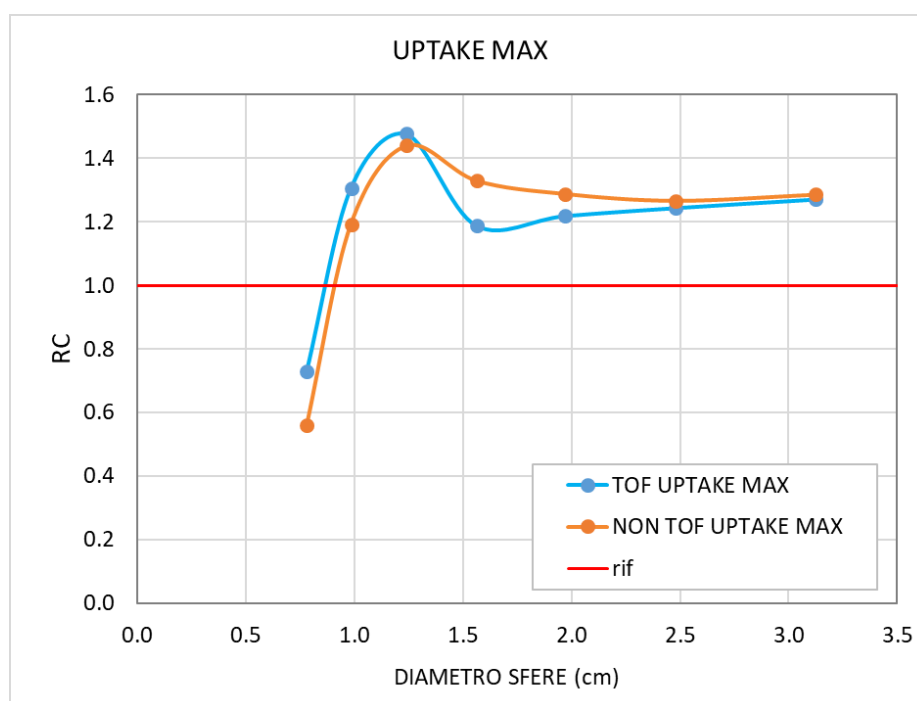


Figura 33 – Relazione tra RC e diametro delle sfere considerando l'Uptake massimo

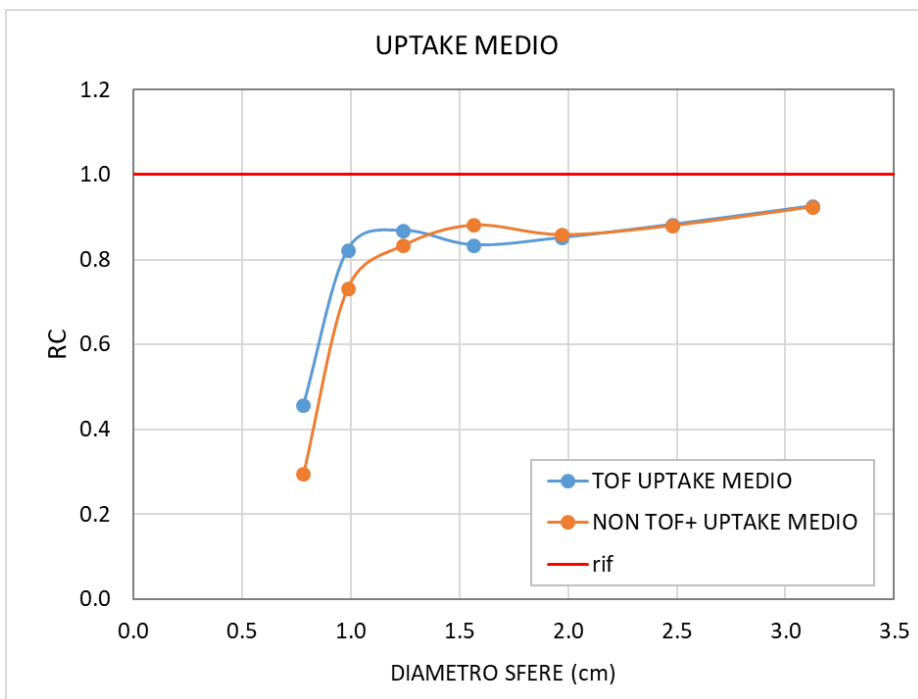


Figura 34 – Relazione tra RC e diametro delle sfere considerando l'Uptake medio

Tabella 7. Aumento del contrasto della lesione più piccola (da 0.79 cm) per merito della tecnica TOF

	$RC_{max}$	Scarto TOF-nonTOF	$RC_{mean}$	Scarto TOF-nonTOF
TOF	0,73	<b>26%</b>	0,46	<b>43%</b>
NON TOF	0,56		0,29	

## 6.2 VALUTAZIONE CLINICA

Oltre alle valutazioni quantitative eseguite su fantoccio, il confronto tra i due protocolli di ricostruzione con e senza TOF è stato eseguito anche su imaging clinico. Nelle figure 35 e 36 sono mostrati due casi ad esempio valutati dal medico nucleare. Non si osserva una differenza significativa tra le due ricostruzioni in entrambi i casi.

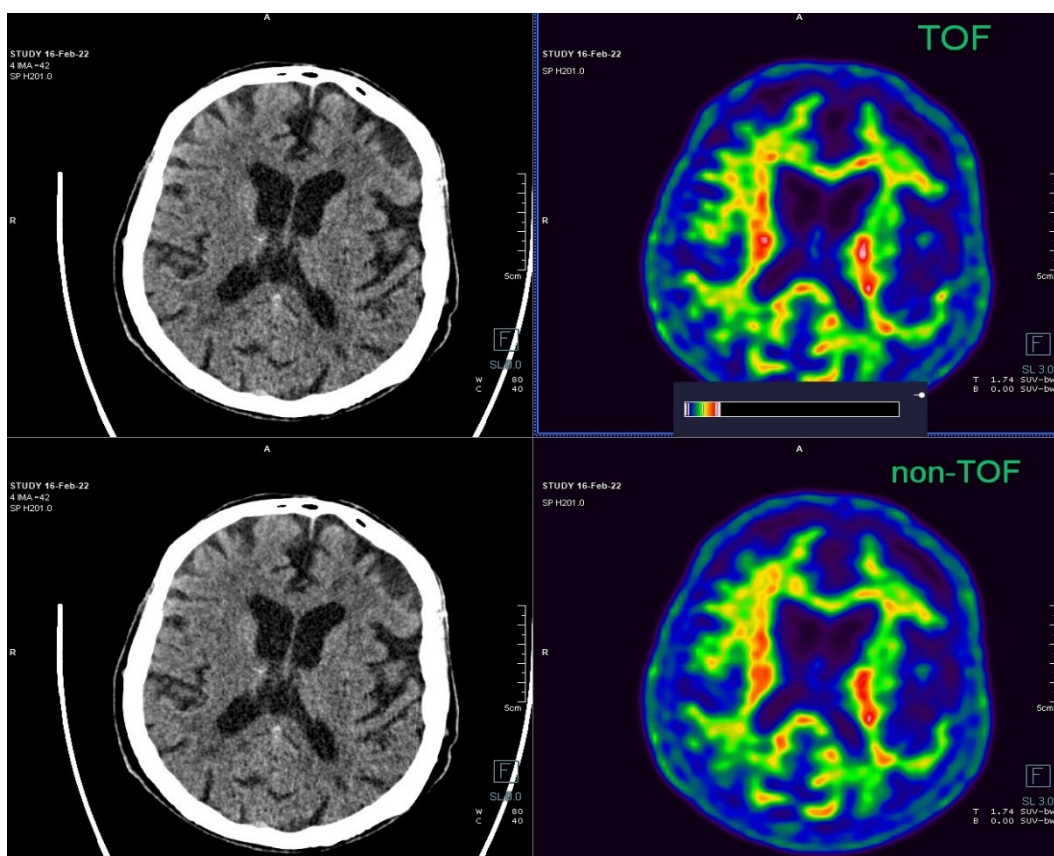


Figura 35 – Confronto tra le immagini PET amiloide negative ricostruite con e senza algoritmo TOF per lo stesso paziente visualizzato con l'elaboratore Syngo. Via – MI.Neurology

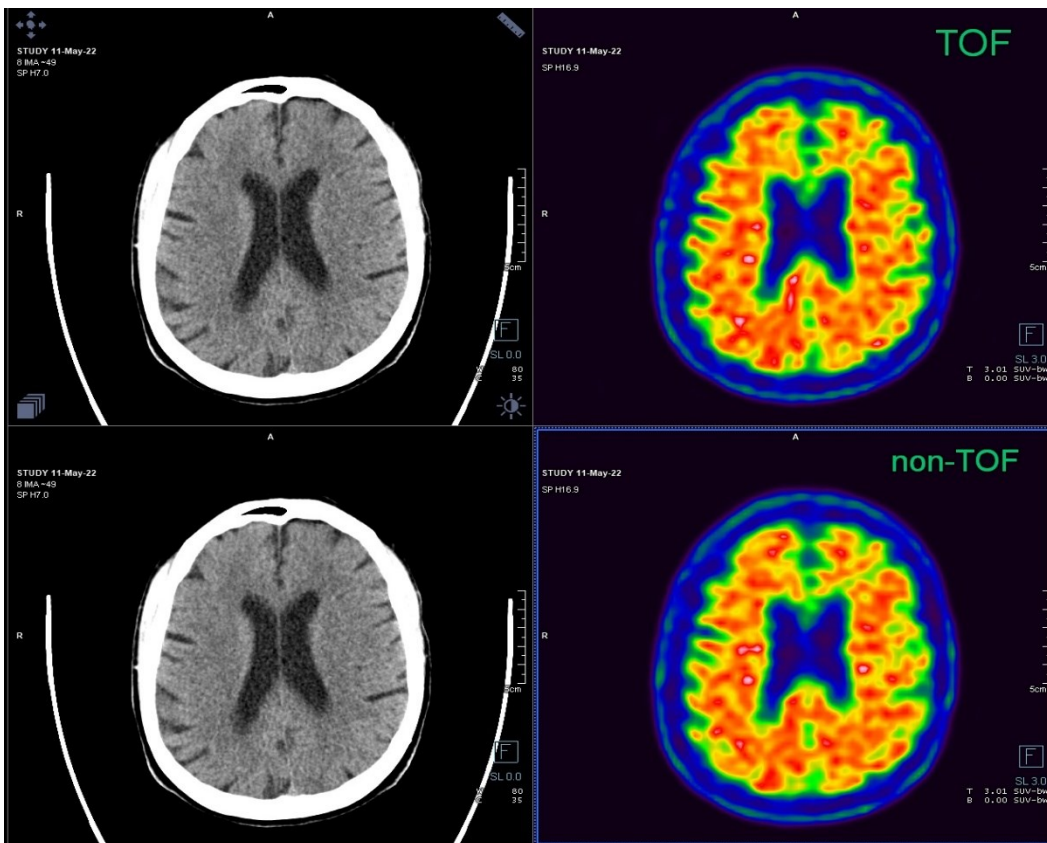


Figura 36 – Confronto tra le immagini PET amiloide positiva ricostruite con e senza algoritmo TOF per lo stesso paziente visualizzato con l’elaboratore Syngo. Via – MI.Neurology

### 6.3 DATABASE “VIZAMYL NEGATIVE ROVIGO\_2022”

Il Database di normalità per  $^{18}\text{F}$ -Flutemetamolo creato in questo lavoro di tesi è stato denominato “VIZAMYL NEGATIVE ROVIGO\_2022”. Al suo interno sono stati inseriti 17 esami cerebrali PET/CT con  $^{18}\text{F}$ -Flutemetamolo eseguiti con il protocollo di acquisizione descritto al paragrafo 5.4, con ricostruzione UltraHD-PET (ossia iterativa OSEM con PSF e TOF). I 17 pazienti consecutivi selezionati come “normali” erano 8 Femmine e 9 Maschi, range di età 55-75 anni, che sono giunti nel reparto di Medicina Nucleare di Rovigo da Novembre 2016 a Febbraio 2022 per eseguire una PET con  $^{18}\text{F}$ -Flutemetamolo. L’indagine è stata condotta per ogni paziente con il medesimo protocollo di preparazione e acquisizione, ed è giudicata negativa alla valutazione qualitativa di un medico nucleare.

Ogni set di immagini cerebrali PET è stato caricato nel software Syngo.via (Siemens) mediante applicativo MI.Neurology, attivando lo strumento Database Comparison. Le immagini funzionali (PET) sono quindi registrate rigidamente alle immagini anatomiche TC (esempio in figura 37) e riallineate al database in modo automatico (esempio in figura 38). Sono quindi filtrate (tramite smoothing) e normalizzate in intensità per eliminare differenze individuali e quindi revisionate visivamente.

Non si sono trovati artefatti o problemi di allineamento in nessuno dei 17 casi, quindi sono stati tutti aggiunti al database.

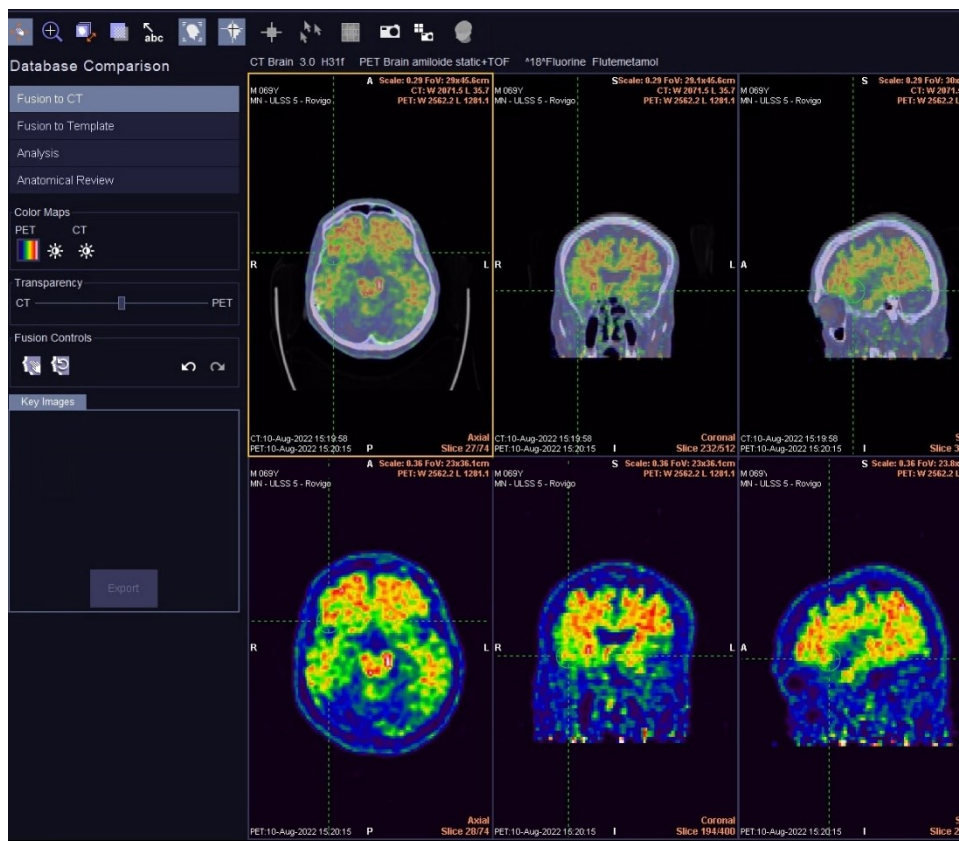


Figura 37 – Registrazione rigida PET-CT eseguita dal tool “Database Comparison”

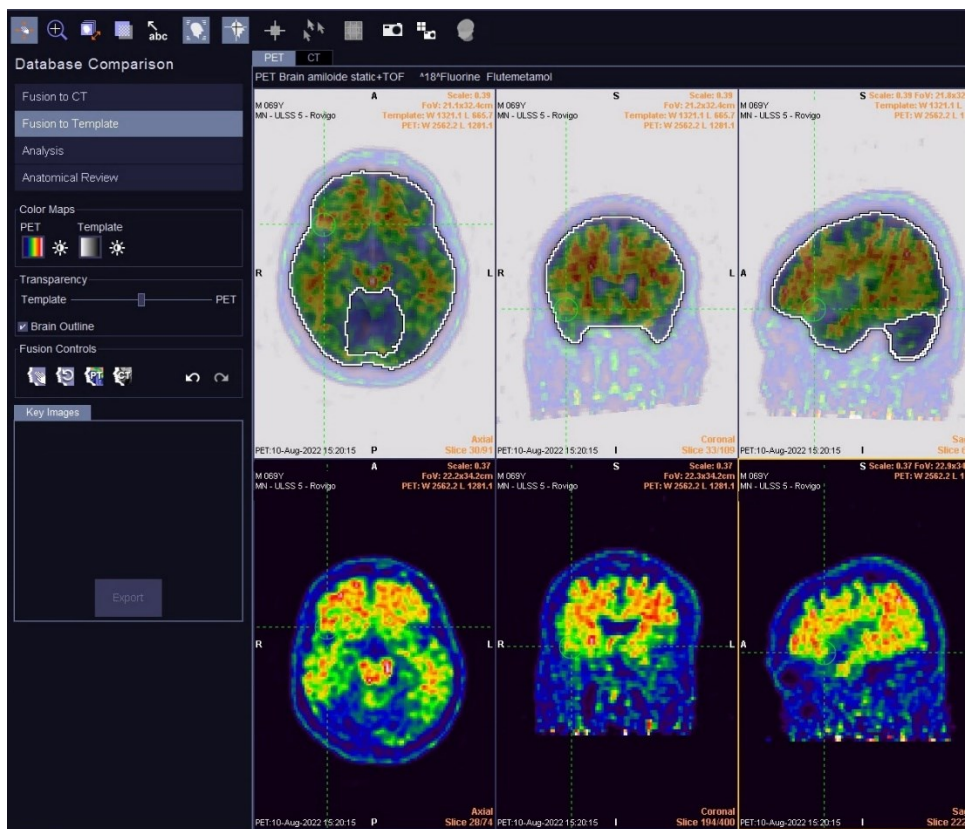


Figura 38 – Registrazione affine del dato PET con il Template eseguita dal tool “Database Comparison”

Una volta creato e popolato il database, è stato possibile analizzare un nuovo caso sospetto positivo con l’ausilio della valutazione semi-quantitativa in termini di z-score, ottenendo il risultato mostrato in figura 39 (con evidenza della struttura “precuneo sinistro” con z-score 4.5) ed in figura 40 (con evidenziata la struttura “parte orbitale del giro frontale inferiore destro” con z-score 5.2). La scala di colori visualizza in blu eventuali valori negativi, in verde valori prossimi allo 0, in rosso valori superiori a 5.

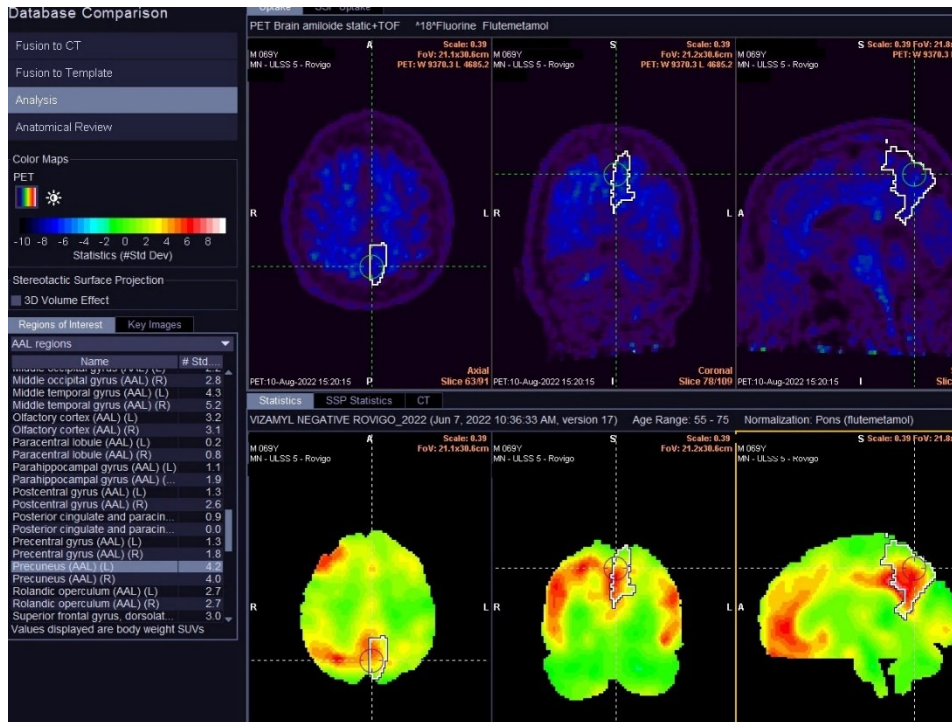


Figura 39 – Esito della valutazione semi-quantitativa per confronto con il database di normalità VIZAMYL NEGATIVE ROVIGO\_2022 (è evidenziata la struttura “precuneo sinistro” che mostra uno z-score = 4.2)

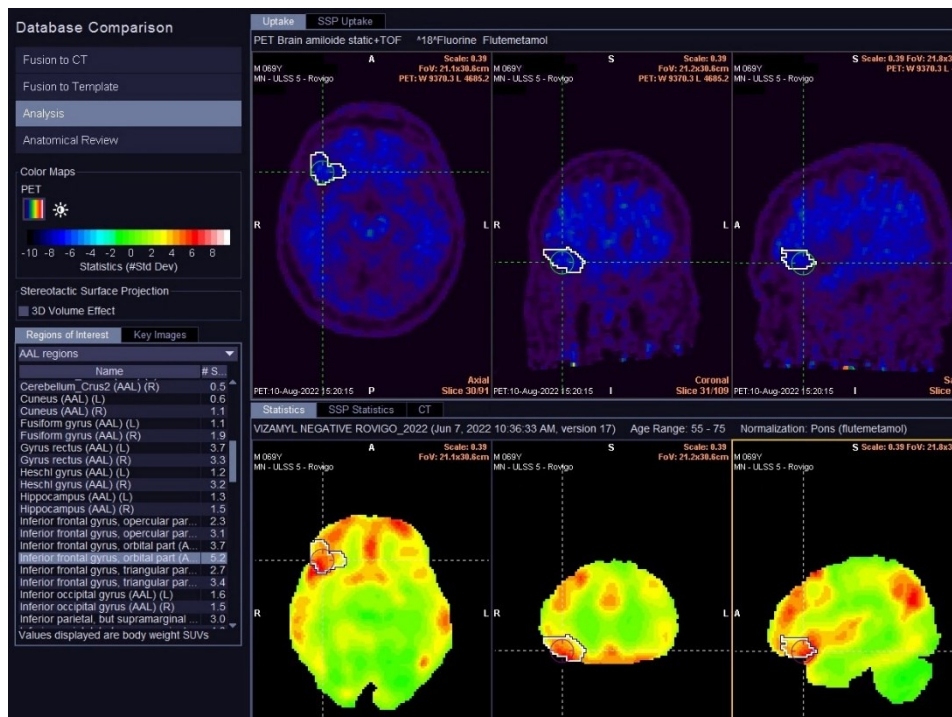


Figura 40 – Esito della valutazione semi-quantitativa per confronto con il database di normalità VIZAMYL NEGATIVE ROVIGO\_2022 (è evidenziata la struttura parte orbitale del giro frontale inferiore destro” che mostra uno z-score = 5.2)

In figura 41 sono mostrate le rappresentazioni 3D degli z-score con la medesima scala colori. Come è possibile osservare, il caso in alto risulta positivo, con diverse aree in giallo-arancione-rosso (z-score superiori a 2, fino a valori oltre 7), mentre il caso in basso è uniformemente verde con z-score prossimi allo zero.

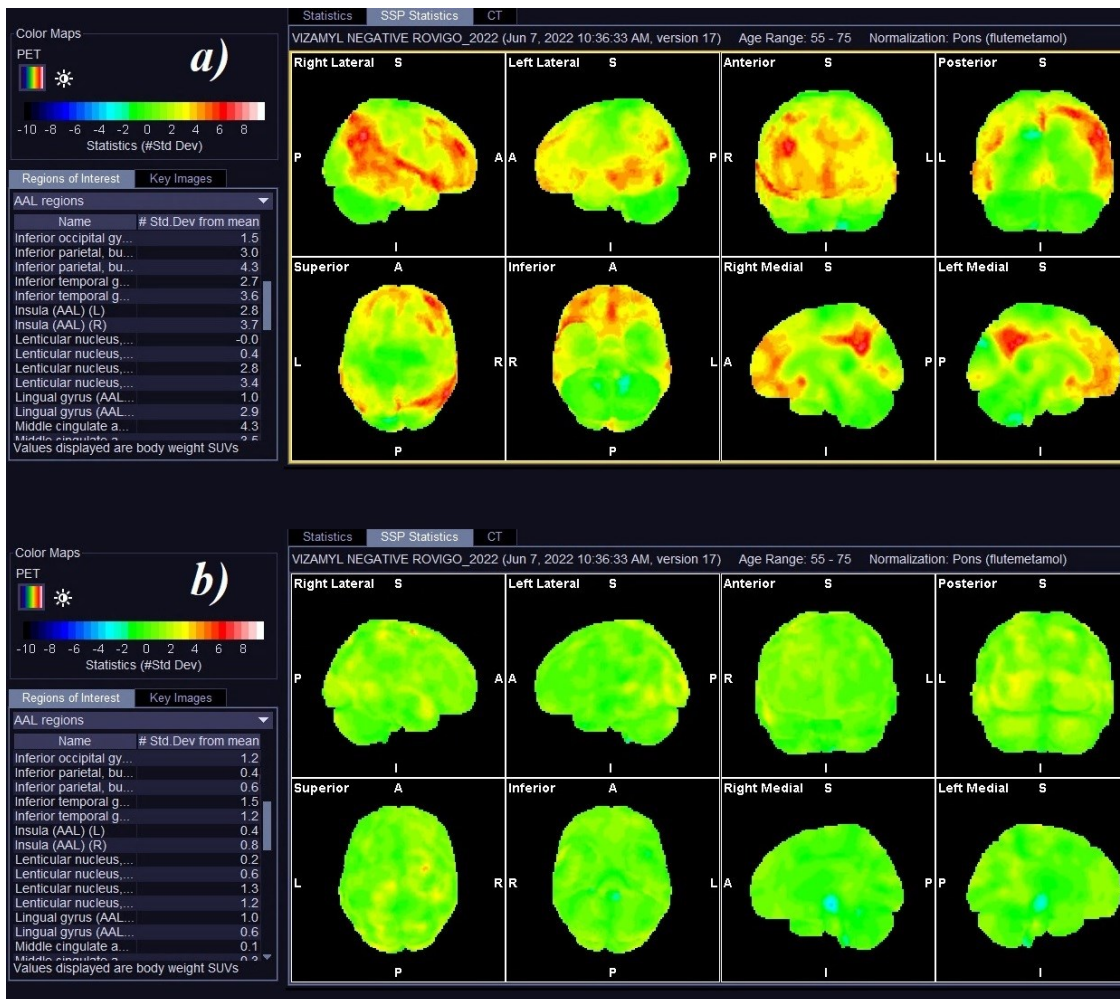


Figura 41 – Rappresentazione 3D delle statistiche (z-score) di un esame positivo (a) ed uno negativo (b) analizzati per confronto con il database di normalità VIZAMYL NEGATIVE ROVIGO\_2022. Sulla sinistra si vede la tabellina dei valori di z-score di alcune strutture valutate semi-quantitativamente.



## 7. DISCUSSIONE

Il presente lavoro di tesi si è concentrato sull'analisi delle indagini PET/CT cerebrali con  $^{18}\text{F}$ -Flutemetamolo eseguite con il tomografo PET/CT Siemens Biograph mCT 64s 4R dell'Unità Operativa di Medicina Nucleare dell'ospedale di Rovigo.

Il tracciante è impiegato per valutare la densità delle placche di  $\beta$ -amiloide nel cervello di pazienti adulti con decadimento cognitivo.

La prima parte dello studio è stata incentrata sull'ottimizzazione del protocollo di acquisizione, in particolare confrontando i due tipi di ricostruzione iterativa avanzata presenti nel tomografo: HD-PET (PSF, noTOF) e Ultra HD-PET (PSF+TOF). In uno scanner PET/CT equipaggiato con detettori LSO o LYSO come quello oggetto di questa tesi, con rapido tempo di decadimento e quindi in grado di misurare la differenza del tempo di arrivo di due fotoni  $\gamma$  prodotti dal fenomeno di annichilazione (detta tempo di volo – Time of Flight), è infatti possibile utilizzare l'informazione TOF per migliorare la qualità d'immagine. Le acquisizioni sono state eseguite su fantoccio cilindrico Jaszczak Deluxe equipaggiato con sette sfere cave di diametro interno da 7.9 mm a 31.3 mm (il volume interno risulta quindi variare da 0.25 mL a 16 mL). Sia l'intero cilindro che le sfere sono stati riempiti con due diverse soluzioni radioattive di  $^{18}\text{F}$ , con concentrazioni il più possibile simili alle condizioni cliniche di un esame cerebrale con  $^{18}\text{F}$ -Flutemetamolo, in modo tale da avere sfere calde con contrasto nominale rispetto al fondo di 4.8. È importante precisare come si siano presi in considerazione valori di uptake medio e massimo (in kBq/ml) nelle sfere e del fondo, e da questi calcolati i fattori di recupero del contrasto (Recovery Coefficients), rispettivamente  $\text{RC}_{\text{mean}}$  e  $\text{RC}_{\text{max}}$ , come proposto nelle linee guida dell'associazione europea di medicina nucleare [7]. Come si può vedere nelle immagini ottenute con il fantoccio Jaszczak Deluxe mostrate nelle figure 31 e 32, la ricostruzione UltraHD con impiego del dato di TOF fornisce immagini più definite e contrastate. Andando poi a quantificare l'effetto, come mostrato nelle tabelle 5 e 6 e nelle figure 33 e 34, si evidenzia un aumento dell'uptake nelle lesioni calde, e dei corrispondenti valori di

Recovery Coefficients ( $RC_{max}$  e  $RC_{mean}$ ), in particolare per le due sfere più piccole, come mostrato nella tabella 7 per la sfera sub-centimetrica da 7.9 mm, effettuando la ricostruzione con il TOF+PSF rispetto al solo PSF. Ciò è in accordo con la teoria, secondo cui il beneficio dell'utilizzo della tecnica TOF sta nell'aumentare il rapporto segnale-rumore e nel rendere più visibili le piccole lesioni, in cui si avrebbe una perdita di conteggio dovuta alla risoluzione spaziale limitata della PET.

È utile far poi notare, come evidente in figura 33, che l'altro algoritmo impiegato in entrambe le ricostruzioni confrontate, ossia il PSF (Point Spread Function), che permette il miglioramento della risoluzione spaziale degli oggetti che si trovano ad una certa distanza dal centro del FOV, ha come svantaggio un effetto ben noto di incremento del valore di  $SUV_{max}$ , e quindi del  $RC_{max}$  rispetto al reale valore atteso (indicato dalla riga rossa nel grafico) per sfere di dimensioni intermedie tra 1.2 e 1.5 cm. [7]

Sebbene si possa quindi evidenziare un beneficio teorico nell'utilizzo della ricostruzione Ultra HD-PET (PSF+TOF) rispetto al HD-PET (PSF-senza TOF), questo vantaggio riguarda in particolare condizioni in cui si ha un uptake focale di dimensioni molto piccole, assai diverso da quello che si osserva clinicamente in un'indagine cerebrale con  $^{18}F$ -Flutemetamolo (come mostrato nelle figure 35 e 36). Valutando una PET amiloide negativa ed una PET amiloide positiva ricostruite con entrambe le tecniche, si è giunti alla conclusione che, da un punto di vista clinico, non sussistono differenze significative tra la tecnica con il dato TOF e la tecnica senza tale algoritmo aggiuntivo.

Nella seconda parte della tesi si è creato un Database di normalità per la valutazione delle indagini PET/CT con tracciante  $^{18}F$ -Flutemetamolo nella stazione di refertazione Syngo.Via (Siemens) che ne era sprovvista. Per la sua creazione è stato utilizzato l'applicativo MI.Neurology, ricorrendo allo strumento "Database Comparison" presente nel sistema. Il Database, una volta creato, diventa un riferimento "normale", con cui confrontare

successive indagini PET con 18F-Flutemetamolo. Per la creazione di tale database si è eseguita una raccolta di 17 indagini, eseguite su 8 donne e 9 uomini, di età compresa tra 55 e 75 anni, che sono giunti nel reparto di Medicina Nucleare di Rovigo da Novembre 2016 a Febbraio 2022 acquisiti e ricostruiti sempre con il medesimo protocollo in esame, e che sono stati giudicati “normali”, ossia negativi al test diagnostico, da un medico nucleare. Il Database si è rivelato essere un utile strumento che permette una valutazione “semi-quantitativa” poiché consente di confrontare un dato numerico di “normalità” (la media di un certo parametro della popolazione del database) con il medesimo dato stimato nel paziente in esame, considerandone lo z-score, ossia la distanza del valore attuale rispetto al valore medio “normale” in rapporto alla deviazione standard della popolazione sana. Valori di z-score sistematicamente superiori a 2 indicano una distribuzione anomala del radiofarmaco rispetto al gruppo di riferimento. Alcuni esempi di valori di statistiche z-score ottenuti con l’utilizzo del database creato in questa tesi sono mostrati in figura 39-41. Il medico nucleare quindi, oltre a valutare qualitativamente la distribuzione del radiofarmaco, ha in aggiunta l’informazione semi-quantitativa utile per dirimere se l’esame sia da considerarsi positivo o negativo.



## 8. CONCLUSIONI

Nella presente tesi si è voluto indagare se la tecnica TOF fosse un algoritmo di tipo migliorativo, sia a livello fisico e sia a livello clinico nel caso di indagini PET/TC cerebrali con  $^{18}\text{F}$ -Flutemetamolo. L'analisi ha mostrato come il beneficio della tecnica TOF sia concentrato su lesioni di dimensioni molto piccole, sub-centimetriche. Successivamente, a livello clinico, dato che la biodistribuzione fisiologica di  $^{18}\text{F}$ -Flutemetamolo nel cervello non è caratterizzata da ipercaptazioni focali ma da un'omogenea distribuzione della sostanza bianca, si è supposto che non ci fosse una differenza significativa tra ricostruzione TOF e nonTOF. Questo è stato confermato dall'analisi qualitativa di esami, sia positivi che negativi, da parte di un medico nucleare.

Il lavoro successivo ha riguardato la creazione di un database di normalità per il  $^{18}\text{F}$ -Flutemetamolo, assente all'interno dell'applicativo MI.Neurology di Syngo-via, che è risultato affidabile e utilizzabile clinicamente per valutazioni semi-quantitative.



## 9. BIBLIOGRAFIA

1. Martini, F. H., Timmons, M. J., Tallitsch, R. B., Anatomia Umana, Edises, 2016
2. Benninghoff – Goerttler, Trattato di anatomia umana funzionale, Piccin 1986
3. D. Volterrani, P. Erba e G. Mariani, Fondamenti di Medicina Nucleare, Springer, 2010
4. Vandenberghe S, Moskal P, Karp JS. State of the art in total body PET. EJNMMI Physics (2020) 7:35
5. Surti S, Karp JS, Kinahan PE. PET instrumentation. Radiologic Clinics of North America, 42(6) 2004:1003-1016
6. White paper: Syngo.via Database Comparison in MI Neurology, 2021
7. Kaalep A, Sera T, Rijnsdorp S, Yaqub M, Talsma A, Lodge MA, Boellaard R. Feasibility of state of the art PET/CT systems performance harmonisation. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2018;45(8):1344-1361





## 10. SITOGRAFIA

1. La malattia di Alzheimer:  
<https://www.microbiologiaitalia.it/patologia/alzheimer/>
2. Caratteristiche del radiofarmaco Vizamyl:  
<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/farmaco?farmaco=043562>
3. Informativa per PET/CT con 18F-Flutemetamolo:  
<https://www.aulss5.veneto.it/mys/apridoc/iddoc/2481>