



# UNIVERSITÀ DI PISA

DIPARTIMENTO DI RICERCA TRASLAZIONALE E DELLE NUOVE  
TECNOLOGIE IN MEDICINA E CHIRURGIA

*Corso di Laurea in Tecniche di Radiologia Medica, per Immagini e Radioterapia*

*Tesi di Laurea*

**PET/TC con [<sup>18</sup>F]FDG: ottimizzazione dell' attività somministrata  
e del tempo di acquisizione**

**Il Relatore**

Prof. Duccio Volterrani

**Il TSRM**

Dr.ssa Francesca Betti

**Il Candidato**

Federica Signorini

---

Anno Accademico 2015/2016

## INDICE

<b>Abstract</b>	3
<b>Introduzione</b>	4
Tomografi ibridi PET/TC	4
Vantaggi dei tomografi ibridi	5
<i>Imaging di correlazione morfo-funzionale</i>	6
<i>Correzione per l'attenuazione basata sui dati TC</i>	7
Caratteristiche generali del tomografo PET	8
Time of flight – Positron Emission Tomography (TOF-PET)	9
Dose al paziente in PET/TC	10
<i>Dose efficace legata all'indagine PET</i>	10
<i>Dose efficace legata all'esame TC</i>	14
<b>Scopo della tesi</b>	15
<b>Materiali e Metodi</b>	16
Tomografo PET/TC Discovery 710	16
Sistema di infusione Intego	19
Pazienti	20
Preparazione del paziente e svolgimento dell'esame	20
Ricostruzione delle immagini e misura del SUV	23
<b>Analisi dei dati e risultati</b>	26
Ricostruzione VuePointFX versus VuePointHD	26
Variazioni del SUV in relazione alla riduzione del tempo di acquisizione	27
Discussione e conclusioni	29
Bibliografia	31

## Abstract

Nella diagnostica per immagini, soprattutto in campo oncologico nella diagnosi preventiva dei tumori o nella valutazione dell'efficacia di una terapia, la medicina nucleare riesce a conferire il proprio apporto con la procedura PET/TC.

A fronte delle problematiche che riguardano sia la dose derivante dall'attività iniettata di [ $^{18}\text{F}$ ]FDG, che il tempo di acquisizione dell'esame PET/TC, questa Tesi ha come scopo quello di valutare l'impatto delle variazioni dei tempi di acquisizione e dell'attività somministrata sulla qualità del dato PET ottenuto durante l'esame.

A tale scopo, sono stati selezionati 15 pazienti afferenti all'Unità Operativa di Medicina Nucleare dell'Ospedale di Santa Chiara di Pisa, con note lesioni focali di malattia loco-regionale, linfonodale o a distanza. Di tali lesioni è stato valutato l'andamento del SUVmax nelle molteplici ricostruzioni a posteriori a tempistiche differenti, ottenute grazie alla registrazione dell'indagine standard in list-mode. Queste ricostruzioni sono state fatte simulando un minor tempo di acquisizione alettino rispetto al tempo previsto dal protocollo di 2:30-2:00 minuti, variabile in relazione al *Body Mass Index* del paziente.

I risultati dell'analisi dei SUVmax misurati su numerose lesioni hanno mostrato la variazione di tale parametro in relazione alla tempistica di acquisizione, evidenziando come, al ridursi dei tempi di acquisizione (a parità di attività somministrata) corrisponda un progressivo incremento del SUVmax e soprattutto della sua variabilità. Questo dato sottolinea la necessità di standardizzare le tecniche di acquisizione degli studi PET e l'attività da somministrare al paziente, ma, nei limiti delle valutazioni fatte dalla presente Tesi, mostra anche che una riduzione del tempo di acquisizione (o dell'attività somministrata) inferiore al 25% non sembra apportare modifiche statisticamente significative del SUVmax. Tuttavia, ulteriori valutazioni che vadano a quantificare il rapporto/segnale rumore (NEC) al variare dei tempi di acquisizione (o attività) potrebbero fornire altre importanti informazioni al fine di ottimizzare i parametri di acquisizione in maniera ancora più raffinata.

# Introduzione

## Tomografi ibridi PET/TC

L'integrazione delle informazioni, spesso complementari, ricavate dalle diverse modalità di imaging in medicina ha aperto, a partire dagli anni '90, nuovi scenari e possibilità di diagnosi non invasiva. Se dapprima tale obiettivo veniva perseguito tramite l'applicazione di tecniche di post-processing che permettessero la fusione dei dataset ottenuti da apparecchiature diverse, più recentemente lo sviluppo e la diffusione della strumentazione ibrida per l'imaging diagnostico ha incrementato i campi di applicazione di tale possibilità. Il più significativo esempio di questa evoluzione è rappresentato sicuramente dalla diffusione dei tomografi ibridi PET/TC. In queste apparecchiature le due metodiche, PET e TC, vengono, infatti, combinate e unite in modo tale da fondere insieme le possibilità di due branche della medicina: la Medicina Nucleare, che si serve di sostanze radioattive (radiofarmaci) in diagnostica e in terapia, e la Radiologia, che si occupa della produzione e della lettura a fine diagnostico di immagini radiografiche. La quantità di informazioni derivante dalla procedura PET/TC è, per tal motivo, maggiore della somma delle informazioni ottenute con le singole modalità e si rivela, pertanto, fondamentale nella diagnostica per immagini, soprattutto in campo oncologico, nella diagnosi e nella stadiazione di numerose patologie neoplastiche o nella valutazione dell'efficacia della terapia.

La PET permette di rilevare aree con alterato metabolismo cellulare per molecole dalla distribuzione nota, valutandone l'entità con la misura in vivo della concentrazione locale di radiofarmaci che emettono positroni, mediante la rilevazione in coincidenza degli stessi. Questa tecnica consente quindi di individuare lesioni neoplastiche sulla base della loro attività metabolica, indipendentemente dalle alterazioni morfo-strutturali dei tessuti coinvolti, nei limiti della risoluzione della metodica.

La TC consente, invece, sfruttando l'assorbimento differenziale della radiazione X da parte di tessuti a diversa densità, di riprodurre sezioni o strati (tomografia) corporei del paziente e di effettuare elaborazioni tridimensionali. Essa permette perciò la visualizzazione e lo studio di organi, strutture vascolari e segmenti ossei, consentendo così di visualizzare la presenza di eventuali patologie, anche di origine neoplastica.

Le informazioni ottenute, pertanto, forniscono al medico un quadro completo e complementare dell'area esaminata. I tomografi ibridi PET/TC, sovrapponendo due livelli di informazione nella stessa

immagini tomografica, permettono proprio la fusione delle singole immagini ottenute con le due metodiche. In questo modo alterazioni metaboliche rilevate alla PET possono essere precisamente localizzate grazie al dato anatomico TC, mentre reperti patologici presenti alla scansione TC possono essere valutati sulla base della loro effettiva attività metabolica evidenziata nello studio PET. Per questo motivo, l'integrazione delle due tecniche riesce a superare i limiti che vi erano precedentemente, aumentando l'accuratezza diagnostica globale sia grazie all'informazione funzionale PET che da quella anatomo-topografica TC.

L'idea di sviluppare il primo prototipo di strumento ibrido nasce dalla volontà di utilizzare i dati TC per la correzione dell'attenuazione dei dati PET, in modo da eliminare la necessità della scansione PET in trasmissione con barre rotanti di Germanio-68. Nel 1996, Kinahan e Townsend, all'Università di Pittsburgh, modificarono uno tomografo TC spirale *single slice* (Siemens Medical Solutions, Knoxville TN, USA), inserendo sulla parte posteriore del gantry due archi di rivelatori PET di un tomografo ECAT ART (CTI/Siemens). Questa configurazione permise di realizzare un tomografo combinato PET/TC con acquisizione sequenziale. A partire dal 2001 i tomografi ibridi commerciali che seguirono erano costituiti da una componente TC e una PET accoppiate in tandem (l'una di seguito all'altra, con l'asse sulla stessa linea); i due tomografi erano inclusi nel medesimo gantry, ma integrati meccanicamente solo in minima parte. Tale schema di tomografo ibrido è caratteristico di tutti gli attuali apparecchi PET/TC in commercio. L'acquisizione dei dati TC e PET avviene in successione temporale e mantenendo il paziente nella medesima posizione sul lettino. Vi sono, quindi, detettori e sistemi di acquisizione che lavorano separatamente, ma un'unica consolle di comando che consente di impostare i parametri delle singole acquisizioni TC e PET. La posizione del paziente durante le due scansioni deve essere perfettamente nota per consentire a posteriori la sovrapposizione delle immagini, per cui la posizione del lettino portapaziente è il sistema di riferimento condiviso tra tutti i componenti del tomografo. L'integrazione finale tra PET e TC è eseguita dal software deputato al post-processing e alla rappresentazione visiva delle immagini PET, TC e di fusione.

Se i tomografi ibridi PET/TC sono stati inizialmente caratterizzati da una TC a singola o doppia linea di detettori, attualmente tutte le ditte produttrici commercializzano tomografi con la componente PET e TC al top dello stato dell'arte.

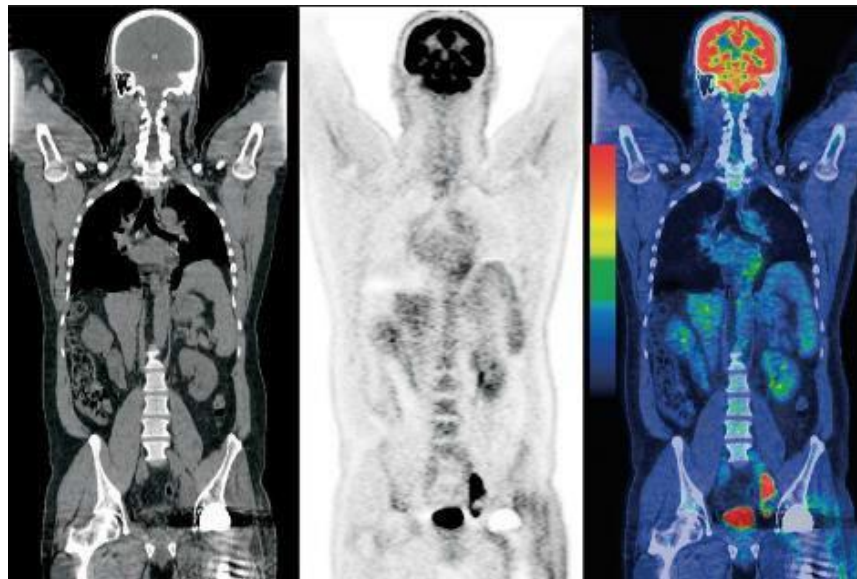
### **Vantaggi dei tomografi ibridi**

La combinazione di uno scanner PET con un sistema TC presenta, come già accennato, due

vantaggi principali: la correlazione tra imaging funzionale e morfologico mediante la fusione delle immagini ottenute separatamente e la correzione dei dati emissivi PET per l'attenuazione della radiazione da parte del corpo del paziente, attraverso una procedura di conversione dei numeri Hounsfield in coefficienti di attenuazione riferibili alla radiazione di annichilazione da 511 keV.

### *Imaging di correlazione morfo-funzionale*

La capacità di ottenere contemporaneamente un imaging sia funzionale (PET) che morfologico (TC) rappresenta il primo grande vantaggio associato alla combinazione di uno scanner PET con un sistema TC. È noto, infatti, che il limite principale delle indagini medico-nucleari è rappresentato dal fatto che le aree di accumulo dei radiofarmaci non possano spesso essere correlate con precisione a specifiche strutture anatomiche. La strumentazione ibrida, combinando le due tecniche in un unico sistema, consente di riprodurre queste informazioni, con il mantenimento del paziente nella medesima posizione sul tavolo. Le informazioni così ricavate sono accuratamente co-registrate (fuse) e, per ogni punto del corpo, si possono ottenere immagini con informazioni metaboliche e anatomo-topografiche. Per quanto riguarda le neoplasie, per esempio, l'informazione funzionale derivante dall'esame PET è in grado di caratterizzare una lesione poiché evidenzia l'elevata attività metabolica o proliferativa oppure l'iperpressione di determinanti recettori, e al tempo stesso, l'immagine funzionale può beneficiare dell'informazione anatomo-topografica derivante dalla TC (Figura 1).



*Figura 1 - Risultati di uno studio ibrido PET/TC*

### *Correzione per l'attenuazione basata sui dati TC*

L'utilizzo della strumentazione ibrida comporta un ulteriore grande vantaggio: la possibilità di sfruttare la mappa dei coefficienti di attenuazione densitometrica dei vari tessuti, fornita dalla TC, per effettuare la correzione per l'attenuazione dei dati PET (mappa di  $\mu$ ). Tale procedura basata sul sistema TC è molto più rapida rispetto alle tecniche tradizionali di correzione per attenuazione tramite scansione in trasmissione e capace di produrre fattori di correzione con un rumore molto ridotto, con miglioramento significativo nella qualità dell'immagine.

Nelle prime PET si utilizzava una sorgente radioattiva lineare, il Germanio-68, per ottenere questa correzione. La mappa dei  $\mu$  era ricavata attraverso acquisizioni in trasmissione che riproducevano una sorta di immagine tomografica simile alla TC, realizzate grazie alla misura dell'effettiva attenuazione offerta dal corpo del paziente all'emissione di tale sorgente sulle diverse proiezioni a 360°. Tale procedimento aveva una durata, per una PET whole-body, di circa 20 minuti. Nei tomografi ibridi attuali si ottiene lo stesso risultato, ma con una tempistica molto minore sfruttando l'accoppiamento con il sistema TC. Con questa procedura, la mappa di  $\mu$  è ottenuta direttamente dalla TC. La correzione per attenuazione basata sulla TC prevede l'esecuzione di una scansione che, una volta ricostruita, fornisca la distribuzione dei coefficienti di attenuazione ottenuti con un certo spettro caratteristico dei raggi X, ma questa acquisizione può corrispondere alla scansione effettuata a scopo diagnostico, ed in questo modo è possibile limitare l'esposizione del paziente eseguendo un'unica scansione TC per i due scopi. I sistemi TC utilizzano normalmente una scala di valori che fa riferimento ai coefficienti di attenuazione lineare di acqua e aria, per calcolare il valore di densità di un tessuto specifico. Tale distribuzione è solitamente rappresentata nella scala dei numeri Hounsfield. La formula è la seguente:

$$HU = 1000 (\mu/\mu_{H20} - 1)$$

Il valore di  $\mu$  può dunque essere ricavato come:

$$\mu = \mu_{H20} (HU/1000 + 1)$$

La normalizzazione del  $\mu$  dell'acqua mantiene la scala HU indipendente dalle variazioni dello spettro di energia dei raggi X (dovuto per esempio al differente voltaggio dei tubi radiogeni), per le miscele di acqua e aria e si mantiene pressoché costante per i tessuti molli. Con il fine di correggere per

l'attenuazione il dato PET, è necessario trasformare l'immagine TC in una mappa di  $\mu(E\gamma)$ , dove  $E\gamma = 511 \text{ keV}$  che possa essere proiettata in avanti lungo qualsiasi linea di risposta desiderata (LOR) così da poter calcolare la densità risultante e il suo effetto sui fotoni di annichilazione. Il principale svantaggio è quindi il fatto di utilizzare un fascio di raggi X di energia molto diversa da quella di interesse (120-140 kVp vs 511 keV) e policromatici. In questo caso, l'errore può verificarsi durante il processo di conversione dei coefficienti di attenuazione ottenuti in tomografi a raggi X in quelli estrapolati a un valore di 511 keV. Il progressivo affinamento delle curve di conversione tra i valori di  $\mu$  forniti dal dato TC ed i rispettivi  $\mu(E\gamma)$  secondo modelli bi- e tri-lineari permette ad oggi di ottenere valide mappe di attenuazione in tempi di acquisizione estremamente limitati.

### **Caratteristiche generali del tomografo PET**

Nell'imaging PET si utilizzano radioisotopi che emettono positroni a seguito di un decadimento  $\beta^+$ . Queste particelle, dopo aver percorso una breve distanza, annichilano con un elettrone del mezzo circostante. Come risultato del processo di annichilazione, sono emessi contemporaneamente due fotoni di energia pari a 511 keV lungo la medesima direzione, ma in verso opposto. Il cuore dell'imaging PET è, quindi, costituito dalla registrazione simultanea dell'emissione dei due fotoni di annichilazione emessi con un angolo di  $180^\circ$  tra loro, dopo annichilazione tra positrone ed elettrone. A tal fine, due fotoni 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 ad un certo valore  $\Delta t$ , detto "finestra temporale". La rivelazione in coincidenza, che avviene all'interno di una finestra temporale tipicamente di circa 10 nanosecondi, definisce la Line-Of-Response (LOR) e, dunque, la direzione lungo la quale è avvenuta l'annichilazione. Le proprietà dei cristalli utilizzati nei detettori permettono la rivelazione: prendono infatti il nome di scintillatori quei materiali in grado di convertire l'energia del fotone di alta energia incidente in un elevato numero di fotoni nello spettro del visibile (fotoni-luce).

La geometria di un sistema PET attuale è una geometria ad anello multi-ring. Ogni anello è formato da un certo numero di *block detector*, che è l'unità funzionale di detezione del sistema PET. Ogni block detector è costituito da un blocco di cristallo scintillatore suddiviso in cristalli più piccoli da tagli longitudinali con profondità diversa e crescente dal centro alla periferia. Tali particolari tagli vengono fatti in modo da ottenere una buona localizzazione spaziale del segnale. Sfruttando, infatti, il



diverso peso dei segnali provenienti dalle varie sezioni del cristallo principale, è possibile ottenere la localizzazione spaziale del segnale con una formula che è simile a quella per il calcolo del baricentro. Inoltre, ogni block detector è accoppiato a 4 fotomoltiplicatori (PMT, dall'inglese *photomultiplier tube*) i quali hanno il compito di convertire la scintillazione emessa dai cristalli in segnale elettrico. Tale segnale elettrico viene amplificato e trasmesso ad un discriminatore di ampiezza degli impulsi (PHA, *pulse height analyzer*) che rivela se i fotoni ricevuti appartengono alla finestra energetica scelta per l'acquisizione.

### **Time of flight - Positron Emission Tomography (TOF-PET)**

Le tecniche TOF permettono di ridurre l'incertezza sulla localizzazione del sito di annichilazione sulla base del tempo di arrivo dei fotoni ai rivelatori in coincidenza. Infatti, nelle PET non-TOF abbiamo la possibilità unicamente di conoscere le coordinate della LOR, ma non l'esatto punto in cui è avvenuta l'annichilazione. Ogni punto della LOR avrà dunque uguale probabilità di aver generato tale evento. Al contrario, nella TOF-PET è possibile rilevare la differenza temporale tra la rivelazione dei due fotoni di annichilazione nei rispettivi detettori e grazie a questo dato stimare con maggiore precisione la posizione del punto di annichilazione effettiva. Nei sistemi TOF-PET è possibile quindi "accorciare" la lunghezza della LOR lungo la quale è avvenuto l'evento di una quantità proporzionale alla precisione con la quale si quantifichi tale differenza temporale. Inoltre, nota la velocità dei fotoni da 511 keV pari a  $c=3 \cdot 10^8$  m/s, con  $\Delta t$  la differenza temporale fra l'arrivo del primo e del secondo fotone ad ognuno dei due rivelatori in coincidenza, resa nota grazie ad una risoluzione temporale elevata (4,9 ns), si ottiene una distribuzione di probabilità (gaussiana) in termini di FWHM (*Full Weight High Maximum*) lungo la LOR definita come:

$$\Delta s = (c \cdot \Delta t) / 2$$

La quantità  $\Delta s$  sarà quindi, in termini di FWHM, una distribuzione di probabilità della posizione in cui è avvenuta l'annichilazione lungo la LOR, corrispondente all'incertezza spaziale sulla determinazione del punto di emissione qualora si consideri  $\Delta t$  non come un intervallo di tempo, ma come l'incertezza della misura temporale. Con questa informazione è virtualmente possibile sapere in quale punto della LOR è avvenuta l'annichilazione; è possibile quindi determinare la precisione nella misura del punto di

annichilazione sulla base dell'incertezza nella misura temporale e cioè sulla base della risoluzione temporale del sistema. Nelle PET standard la risoluzione temporale non è sufficiente a effettuare la misura del tempo di volo: la precisione richiesta da un sistema TOF-PET è raggiungibile grazie all'utilizzo di scintillatori "veloci" caratterizzati da un breve tempo di scintillazione ed attraverso un'accurata progettazione dell'elettronica di processo e acquisizione. La TOF-PET permette di ottenere, quindi, una diminuzione della varianza del fondo e di conseguenza un miglioramento del rapporto segnale/rumore che di fatto si traduce in un aumento della sensibilità dello strumento.

### **Dose al paziente in PET/TC**

La PET/TC fornisce un'accurata localizzazione anatomica dell'alterazione metabolica legata a un particolare processo patologico/infettivo ed un miglioramento della qualità e della accuratezza quantitativa delle immagini PET poiché utilizza le immagini TC per la correlazione anatomica e come mappe di correzione dell'attenuazione dei fotoni. La dose di radiazioni quindi è un argomento di particolare interesse per la PET/TC poiché unisce due procedure che sono in grado di erogare dosi significative al paziente: la dose interna rilasciata dal radiofarmaco iniettato e la dose legata all'esposizione al fascio di raggi X del sistema TC. La dose efficace totale è la somma di queste due componenti.

#### *Dose efficace legata all'indagine PET*

La dose efficace per il paziente durante la procedura PET dipende dal radiofarmaco iniettato e non dallo scanner PET. Tuttavia, progressi hardware del tomografo PET e della tecnologia del software, inclusi i rivelatori, l'elettronica, la schermatura, le correzioni dei dati e ricostruzioni continua a migliorare l'uso della attività iniettata, permettendo basse dosi da somministrare. La principale applicazione della PET/TC in campo oncologico è la stadiazione neoplastica mediante studi total-body con il [ $^{18}\text{F}$ ]-Fluoro-Deossi-Glucosio ([ $^{18}\text{F}$ ]FDG). Il [ $^{18}\text{F}$ ]FDG è un analogo del glucosio che si accumula nelle cellule che utilizzano questo zucchero come fonte di energia primaria; poiché le cellule neoplastiche sono in continua proliferazione e presentano un elevato *turnover* cellulare, esse sono avidi di glucosio e di conseguenza tale radiofarmaco vi si accumula in modo preferenziale rispetto alla distribuzione nei tessuti sani. La somministrazione dell'attività di [ $^{18}\text{F}$ ]FDG prescritta avviene per iniezione endovenosa. La

farmacocinetica del tracciante nel compartimento vascolare segue una curva biesponenziale; il [<sup>18</sup>F]FDG ha un tempo di distribuzione di 1 minuto e un tempo di eliminazione di circa 12 minuti. Negli individui sani il radiofarmaco si distribuisce ampiamente in tutto il corpo, con ovvio maggior uptake a livello cerebrale e talvolta cardiaco.

L'assorbimento cellulare del [<sup>18</sup>F]FDG dipende dalla glicemia del paziente, poiché avviene per mezzo di sistemi che dipendono dall'insulina e, per tal motivo, può essere influenzato dall'ingestione di cibo, dallo stato nutrizionale e dalla presenza di diabete mellito. Il trasporto del [<sup>18</sup>F]FDG attraverso la membrana cellulare è analogo a quello subito dal glucosio, con la differenza che il radiofarmaco è sottoposto solo alla prima fase della glicolisi con formazione di [<sup>18</sup>F]fluorodesossiglucosio-6-fosfato, che rimane intrappolato all'interno delle cellule e non viene ulteriormente metabolizzato. Il [<sup>18</sup>F]fluorodesossiglucosio-6-fosfato è trattenuto all'interno della membrana cellulare per varie ore poiché la defosforilazione successiva per fosfatasi intracellulare è un processo lento. Inoltre, il [<sup>18</sup>F]FDG è in grado di superare la barriera emato-encefalica; il 7 % della dose iniettata si accumula nel cervello entro 80-100 minuti dall'iniezione; il 3% dell'attività iniettata è assorbita dal miocardio entro 40 minuti; lo 0,3 % e lo 0,9 – 2,4 % dell'attività iniettata si accumula nel pancreas e nei polmoni; si lega anche in misura minore al muscolo oculare, alla faringe e all'intestino.

L'eliminazione del [<sup>18</sup>F]FDG, infine, avviene attraverso i reni con escrezione nelle urine del 20% dell'attività nelle 2 ore dopo l'iniezione. Il legame con il parenchima renale è debole, ma a causa dell'eliminazione renale del [<sup>18</sup>F]FDG l'intero apparato urinario, ed in modo particolare la vescica, manifesta un'attività marcata.

Una maggiore captazione di [<sup>18</sup>F]FDG corrisponde ad un aumentato metabolismo, e quindi anche all'aggressività biologica delle cellule neoplastiche. La valutazione di tale captazione, nelle applicazioni cliniche di routine, è basata su un parametro semi-quantitativo adimensionale, lo *Standardized Uptake Value* (SUV), che rappresenta una soluzione facilmente applicabile su ampia scala nelle procedure cliniche giornaliere per la quantificazione dell'entità di captazione preferenziale del radiofarmaco.

Il SUV è un valore che viene calcolato come la concentrazione di attività di [<sup>18</sup>F]FDG in una regione di interesse corporea, normalizzata all'attività somministrata al paziente e al peso del paziente (Body-Weighted SUV), secondo la formula

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

Per valutare il SUV è necessario tracciare sull'immagine PET una regione di interesse (ROI) che contenga il reperto di cui si vuole misurare il SUV; nella ROI vengono calcolati il valore medio e il valore massimo della concentrazione di radiofarmaco che, normalizzati per l'attività iniettata e il peso del paziente, permettono di calcolare i valori medio e massimo di SUV (SUVmax). In pratica, questo valore esprime il rapporto tra la quantità di [<sup>18</sup>F]FDG accumulata in una certa lesione 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 di SUV superiore a 1 indica accumulo preferenziale nella lesione in considerazione, mentre valori inferiori significano al contrario ridotto accumulo rispetto a quello che potremmo considerare una concentrazione radioattiva di fondo. Sebbene non possa essere ritenuto un parametro di valutazione assoluto per la definizione patologica di un'area di iperaccumulo del radiofarmaco, il valore del SUV può essere efficacemente utilizzato per seguire l'andamento dell'attività metabolica delle lesioni in particolare nel follow-up dei pazienti oncologici. L'andamento del SUV in lesioni note può essere indice di risposta o refrattarietà ad una determinata terapia anche in assenza di variazioni dimensionali delle lesioni considerate, qualora i valori registrati tra le diverse indagini acquisite mostrino variazioni significative (>25%) ad andamento costante. Può inoltre essere un indicatore di riduzione di malattia in presenza di immagini TC patologiche, quando queste mostrino un ridotto uptake di tracciante alla PET.

In ambito medico-nucleare le problematiche inerenti alla dose al paziente sono principalmente legate alla dosimetria interna che permette di stimare la dose assorbita da un bersaglio biologico a seguito della incorporazione di un radioisotopo. Prendendo in considerazione la tipica attività iniettata di [<sup>18</sup>F]FDG che è circa 37 MBq ogni 10 kg di massa corporea del paziente, essa implica una dose media efficace di circa 6 mSv nel paziente standard di 75 kg. È da notare che la distribuzione di dose nel corpo umano legata alla somministrazione di un radiofarmaco non è uniforme, e alcuni organi possono ricevere dosi molto più elevate di altri. Il rapporto rischio/beneficio e la conseguente ottimizzazione delle applicazioni della Medicina Nucleare sono legate indissolubilmente alle valutazioni dosimetriche: la dosimetria interna è, quindi, alla base di un corretto impiego dei radiofarmaci sia a scopo terapeutico, che diagnostico.

In Figura 2 è riportata una tabella della pubblicazione 106 dell'ICRP (International Commission on *Radiological Protection*) che mostra la dose assorbita per unità di attività somministrata per un determinato organo. Il tessuto critico è la parete della vescica, con una dose assorbita stimata intorno ai 0,13 mGy/MBq. Con un'attività somministrata di 370 MBq le dosi tipiche

di radiazione assorbite dagli organi critici, vescica, cuore e cervello sono rispettivamente: 48 mGy; 25 mGy; e 14 mGy. La dose supplementare dovuta alla TC acquisita durante studi ibridi è di particolare interesse per questi organi.

ORGANO	DOSE ASSORBITA PER UNITÀ DI ATTIVITÀ SOMMINISTRATA (mGy/MBq)				
	Adulto	15 anni	10 anni	5 anni	1 anno
Surrenali	0,012	0,016	0,024	0,039	0,071
Vescica urinaria	0,13	0,16	0,25	0,34	0,47
Superfici ossee	0,011	0,016	0,022	0,034	0,064
Cervello	0,038	0,039	0,041	0,046	0,063
Mammella	0,0088	0,011	0,018	0,029	0,056
Cistifellea	0,013	0,016	0,024	0,037	0,070
Tratto gastrointestinale					
Stomaco	0,011	0,014	0,022	0,035	0,067
Intestino tenue	0,012	0,016	0,025	0,040	0,073
Colon	0,013	0,016	0,025	0,039	0,070
- Intestino crasso superiore	0,012	0,015	0,024	0,038	0,070
- Intestino crasso inferiore	0,014	0,017	0,027	0,041	0,070
Cuore	0,067	0,087	0,13	0,21	0,38
Reni	0,017	0,021	0,029	0,045	0,078
Fegato	0,021	0,028	0,042	0,063	0,12
Polmoni	0,020	0,029	0,041	0,062	0,12
Muscoli	0,010	0,013	0,020	0,033	0,062
Esofago	0,012	0,015	0,022	0,035	0,066
Ovaie	0,014	0,018	0,027	0,043	0,076
Pancreas	0,013	0,016	0,026	0,040	0,076
Midollo rosso	0,011	0,014	0,021	0,032	0,059
Pelle	0,0078	0,0096	0,015	0,026	0,050
Milza	0,011	0,014	0,021	0,035	0,066
Testicoli	0,011	0,014	0,024	0,037	0,066
Timo	0,012	0,015	0,022	0,035	0,066
Tiroide	0,010	0,013	0,021	0,034	0,065
Utero	0,018	0,022	0,036	0,054	0,090
Altri organi	0,012	0,0154	0,024	0,038	0,064
<b>Dose efficace (mSv/MBq)</b>	<b>0,019</b>	<b>0,024</b>	<b>0,037</b>	<b>0,056</b>	<b>0,095</b>

Figura 2 - Dose assorbita per attività di [<sup>18</sup>F]FDG somministrata [ICRP 106]

### *Dose efficace legata all'esame TC*

La scansione TC normalmente eseguita durante uno studio PET/TC in associazione all'acquisizione PET è una scansione TC a bassa dose, non di qualità diagnostica; questo perché generalmente nella stadiazione, e spesso anche nel follow-up del paziente, la decisione di effettuare la valutazione del paziente mediante studio PET/TC è conseguente ai risultati di un esame TC diagnostico, eseguito senza e con mezzo di contrasto. Inoltre, come già descritto, la scansione TC associata alla PET è fondamentale per ottenere una valida correzione per l'attenuazione dei dati PET, oltre a coadiuvare lo specialista nella localizzazione anatomica dei reperti PET, ma non ha necessariamente un ruolo diagnostico di per sé. Tale acquisizione è tipicamente eseguita tenendo in considerazione i parametri tecnici di seguito elencati:

- *Milliamperaggio*: il sistema TC sfrutta la modulazione automatica della corrente, che sulle apparecchiature TC prodotte da GE Healthcare è chiamata Smart mA. Tale opzione adatta automaticamente i valori di milliamperaggio al tubo radiogeno durante l'acquisizione TC spirale sulla base dell'attenuazione conferita dal distretto in esame misurata sulla scout view.

- *Kilovoltaggio*: generalmente 120 kV.

- *Spessore elicoidale*: è stato selezionato lo spessore elicoidale di 3,75 mm, quanto più vicino possibile alle dimensioni del voxel PET. I dati TC possono essere retro-ricostruiti con un intervallo di immagini uguale a quello della PET pari a 3,27 mm.

- *FOV*: al fine di ottenere una valida correzione per l'attenuazione dei dati PET è necessario che il FOV della scansione TC impiegata per il calcolo dei  $\mu$  abbia le stesse dimensioni del FOV PET, in modo da poter correlare i dati voxel-by-voxel.

Integrando le precedenti considerazioni sullo scopo dell'acquisizione TC durante studi PET/TC alle innovazioni tecnologiche offerte sui tomografi TC allo stato dell'arte si ottengono dosi efficaci legate alla TC significativamente inferiori a quelle erogate nella routine diagnostica radiologica TC.

## Scopo della tesi

Considerato che la qualità dell'immagine PET acquisita durante studi ibridi PET/TC è principalmente funzione sia dell'attività di [<sup>18</sup>F]FDG somministrata al paziente sia della durata dell'acquisizione PET, è necessario, soprattutto ai fini della riduzione della dose efficace al paziente derivante dall'attività somministrata, ottimizzare entrambi i parametri per ottenere studi di qualità diagnostica limitando l'esposizione del paziente.

Lo scopo di questa Tesi è la valutazione, a partire da una casistica di pazienti afferenti alla U.O. di Medicina Nucleare dell'Ospedale di Santa Chiara di Pisa, l'impatto della variazione della durata delle acquisizioni o dell'attività di radiofarmaco somministrata sulla qualità delle immagini PET ottenute, in particolare valutando le variazioni del SUVmax delle lesioni evidenziate negli esami eseguiti.

## Materiali e Metodi

La valutazione delle differenze indotte dalla variazione della durata delle acquisizioni PET o della attività di radiofarmaco somministrata è stata eseguita facendo un confronto semiquantitativo, mediante la misura del SUVmax, tra la captazione di [<sup>18</sup>F]FDG registrata, da parte della medesima lesione, nelle varie ricostruzioni ottenute. Sono state perciò effettuate ricostruzioni di studi PET/TC con [<sup>18</sup>F]FDG simulando un minor tempo di acquisizione per singolo lettino, rispetto al tempo previsto dal protocollo standardizzato in relazione al BMI del paziente, di 2:30 - 2:00 minuti. Per ottenere tale risultato è stato necessario modificare la modalità di registrazione dei dati PET da parte del tomografo ibrido passando dal frame-mode normalmente utilizzato al list-mode, che permette la successiva rielaborazione dei dati acquisiti anche nella dimensione temporale.

### Tomografo PET/TC Discovery 710

L'apparecchiatura ibrida PET/TC utilizzata in questo studio è quella attualmente installata nella U.O. Medicina Nucleare: il tomografo Discovery 710 (GE Healthcare, Waukesha, Wisconsin, USA) rappresentato in Figura 3.

Lo scanner PET integrato nel tomografo Discovery 710 è provvisto di 24 anelli di detettori, per un totale di 13824 cristalli: ogni unità del detettore ha le dimensioni di 4.2 mm x 6.3 mm x 25 mm. Lo scintillatore impiegato è l'ortosilicato di ittrio-lutezio, LYSO: tale scintillatore ha un'alta densità elettronica ( $Z_{\text{eff}}=64$ ) per massimizzare l'efficienza di rivelazione, un'elevata resa luminosa, una breve costante di decadimento, che contribuisce alla riduzione della finestra temporale in coincidenza e degli eventi random; un breve tempo di scintillazione con conseguente ottima risoluzione temporale per la rivelazione in coincidenza (<600 ps). La copertura del campo di vista in senso longitudinale, cioè il lettino PET, è di 15,7 cm ed il campo di vista assiale ha una copertura di 70 cm. Il sistema di ricostruzione d'immagine, che per GE Healthcare prende il nome di WideView, permette di visualizzare l'intero campo di vista e quindi di avere un DFOV sia PET che TC fino a 70 cm, sul quale è possibile utilizzare 3 diverse matrici: 128x128, 192x192 e 256x256.





*Figura 3 - Tomografo ibrido PET/TC Discovery 710 GE Healthcare*

Questo scanner è dotato di 3 innovative modalità di ricostruzione d'immagine: l'algoritmo VuePointHD, che è una tecnica di ricostruzione iterativa 3D che applica delle correzioni ad ogni ciclo e offre un migliore rapporto segnale-rumore, contrasto e risoluzione spaziale; l'algoritmo VuePointFX che fornisce una migliore qualità dell'immagine poiché rappresenta la tecnica di ricostruzione delle immagini per i dati acquisiti con tecnica TOF, migliorando il SNR ed infine, sempre per quanto riguarda la ricostruzione dei dati PET, lo scanner è dotato dell'opzione SharpIR™, che permette di ottenere una significativa correzione per la PSF legata alla differente profondità di interazione dei fotoni di annichilazione nei cristalli scintillatori. La sua applicazione corregge e raffina le informazioni sulla risposta del rivelatore PET nell'algoritmo di ricostruzione iterativo 3D in modo da poter ottenere un maggiore contrasto visivo e una maggiore risoluzione, migliorando l'accuratezza della determinazione SUVmax.

Il tomografo ibrido Discovery 710 permette di utilizzare diverse modalità di acquisizione PET, in base al quesito clinico ed ai parametri che si desiderano studiare; è possibile acquisire scansioni statiche o dinamiche, con possibilità di sincronizzazione tramite gating respiratorio o cardiaco. La registrazione del dato PET può essere effettuata in frame-mode oppure in list-mode.

Per lo scopo di questa Tesi i dati PET sono stati registrati in list mode. Con questa modalità le LOR accettate dal sistema di rilevazioni sono memorizzate in una matrice chiamata sinogramma, salvando però anche le informazioni temporali relative alla rivelazione di ogni fotone. Tale modalità è estremamente potente perché consente, una volta terminata l'acquisizione dei dati, di ottenere sinogrammi che si differenziano per diversi parametri di acquisizione normalmente a disposizione dell'operatore. Un esempio può essere un'acquisizione della durata di "n" minuti che può essere a posteriori ricostruita sia con durata complessiva ridotta sia come frazionata in frame temporali a formare una scansione dinamica. Il problema principale dell'acquisizione in list-mode risiede nella notevole quantità di memoria necessaria a gestire i dati; questo fatto costituisce un limite per la durata dell'acquisizione e per la dimensione del file di dati che è salvato su hard-disk.

La componente TC del tomografo Discovery 710 è una TC allo stato dell'arte, in particolare un'unità Optima 660 (GE Medical Systems, Waukesha, Wisconsin, USA) a 64 strati, utilizzabile anche in modalità stand-alone. Ha la capacità di acquisire 64 immagini per ogni rotazione del sistema tubo-detettori con uno spessore di strato minimo di 0.625 mm. La copertura massima lungo l'asse z dei detettori è di 40 mm. Sono disponibili tre modalità d'acquisizione, a cui sono collegate diverse velocità di rotazione del complesso tubo-detettori: sequenziale (ad ogni rotazione del tubo si acquisiscono 64 slices assiali contigue), volumetrica (acquisizione continua di un volume di dati durante lo scorrimento del lettino e senza tempi di spostamento di questo tra un'acquisizione e la successiva) e cine (per ogni rotazione del complesso tubo-detettori si continuano ad acquisire 64 slices assiali del medesimo volume, senza avanzamento del lettino). Il milliamperaggio massimo è pari a 600 mA, con potenza massima di 72 kW, in presenza di doppia macchia focale (una di 0.9x0.7 e una di 1.2x1.1). Inoltre, come accennato sopra, grazie al sistema WideView è possibile avere un DFOV di 70 cm a fronte dei 50 cm di SFOV.

L'avanguardia di questo scanner è confermata dal fatto che sono previsti protocolli ottimizzati per il contenimento della dose nel paziente. Le campagne internazionali Image Gently® (per il paziente pediatrico) e Image Wisely® (per il paziente adulto) si sono fatte grandi promotrici della diffusione di questo messaggio e in tutto il mondo si sta assistendo ad un forte impegno di tutte le forze implicate nel processo che porta alla produzione di un'immagine clinica al fine di ridurre l'esposizione dei pazienti, soprattutto pediatrici, nel rispetto del principio ALARA (*As Low As Reasonable Achievable*), per cui la dose radiante erogata deve essere ridotta al minimo in maniera tale da rispondere al particolare quesito clinico. A tal fine, nello scanner TC è stato installato il software ASiR™ (*Adaptive-Statistical Iterative Reconstruction*), ovvero un sistema proposto da GE Healthcare per ricostruire i dati grezzi delle immagini

TC sulla base di algoritmi iterativi che sfruttano modelli statistici. Il grande vantaggio di un corretto utilizzo del software ASiR™ consiste nel permettere una ricostruzione più accurata dei dati grezzi acquisiti dallo scanner, consentendo un'importante riduzione della dose erogata al paziente e mantenendo il valore diagnostico delle immagini. La ricostruzione di immagini ASiR™ comporta la definizione del livello di riduzione del rumore desiderato per i parametri utilizzati per varie applicazioni. Agendo su mA (ossia la corrente anodica), Noise Index (indice di rumore), % ASiR™ (il contributo percentuale di ASiR alla formazione dell'immagine), spessore di strato, corretta centratura dei pazienti e infine tenendo in considerazione il BMI (*Body Mass Index*) indicativo del paziente è possibile, quindi, ottenere immagini di qualità a bassa dose.

Fra le caratteristiche tecniche, è da notare inoltre che il lettino portapaziente può sostenere un peso massimo di 226 kg e il lettino può raggiungere la massima velocità di spostamento di 100 mm/s.

### **Sistema di infusione Intego**

L'attività di radiofarmaco necessaria per effettuare l'esame PET/TC è somministrata in maniera semiautomatica tramite il sistema di iniezione Intego (MEDRAD, Inc., Warrendale, Pennsylvania, USA) attualmente presente presso la U.O Medicina Nucleare (Figura 4). Tale sistema permette l'infusione di attività di radiofarmaco precise e ripetibili, personalizzate per singolo paziente, a partire da fiale multidose; il dosaggio può essere automatizzato sulla base del peso del paziente.



*Figura 4 - Sistema di infusione automatico Intego*

La gestione avviene attraverso un touchscreen: ciò rappresenta grande vantaggio perché permette di lavorare a distanza e di ridurre l'esposizione all'operatore, che dopo aver correttamente programmato il sistema e collegato l'accesso venoso del paziente può allontanarsi durante l'effettiva somministrazione del radiofarmaco. I radiofarmaci somministrabili mediante questo sistema di infusione sono il [ $^{18}\text{F}$ ]FDG o il [ $^{18}\text{F}$ ]NaF. Il range di attività somministrabile va da 37 MBq a 900 MBq con un'accuratezza di  $\pm 2\%$  per ogni misurazione. La velocità di somministrazione può essere scelta dall'operatore tra le due opzioni di 1 o 0,5 ml/sec. Secondo la standardizzazione dell'attività somministrata ai pazienti per l'esecuzione dello studio PET/TC total-body con [ $^{18}\text{F}$ ]FDG presso questa diagnostica, a tutti pazienti inseriti in questo studio è stata somministrata un'attività di [ $^{18}\text{F}$ ]FDG pari a 3,7 MBq/kg di peso corporeo; la velocità di somministrazione è stata decisa dall'operatore per singolo paziente, in base alla qualità dell'accesso venoso.

## **Pazienti**

Per lo scopo di questa Tesi è stato valutato un campione di 15 pazienti afferenti alla U.O. Medicina Nucleare con richiesta di esecuzione di studio PET/TC total-body. La selezione dei pazienti è stata effettuata esclusivamente sulla base della presenza nota di lesioni ipercaptanti il [ $^{18}\text{F}$ ]FDG, per evitare di ottenere studi registrati in list-mode privi di utilità per questo scopo. Il campione scelto è risultato composto da 7 pazienti di sesso femminile ed 8 di sesso maschile, con età media di 52 anni (range 12 – 77 anni). Tra i pazienti scelti 5 hanno BMI superiore a 29 (media 36,55 range 30,47 – 40,23), mentre i restanti 10 hanno BMI medio di 23,17 (range 19,71 – 26,64). Seguendo le procedure standardizzate per l'acquisizione di questi esami in uso presso la U.O. Medicina Nucleare, nei pazienti con BMI superiore a 29 la durata dell'acquisizione PET per singolo lettino è stata di 2:30 minuti a lettino, anziché i 2:00 minuti normalmente programmati per pazienti con BMI inferiore a 29.

## **Preparazione del paziente e svolgimento dell'esame**

L'esecuzione dello studio PET/TC total-body con [ $^{18}\text{F}$ ]FDG prevede che il paziente sia a digiuno da 4-6 ore, con valori ematici del tasso di glicemia inferiori a 160 mg/dl. Accertatisi della corretta preparazione del paziente, la procedura di esame inizia con l'iniezione del radiofarmaco. Sul monitor di

controllo dell'iniettore sono inseriti i dati anagrafici del paziente, comprensivi del peso, ed il sito di accesso venoso. Sulla base del peso del paziente, della formula programmata per il calcolo dell'attività da somministrare e della concentrazione del lotto di [<sup>18</sup>F]FDG in uso, il sistema Intego calcola il volume di soluzione da iniettare e, verificatane l'attività, procede alla somministrazione. Al termine dell'infusione, l'iniettore stampa un'etichetta riepilogativa riportante i dati del paziente, il valore della radioattività prescritta e di quella effettivamente erogata, il volume totale somministrato con la velocità di flusso e l'ora di somministrazione. Dopo l'iniezione del radiofarmaco il paziente viene fatto accomodare nella sala di attesa dedicata, nella quale rimarrà per circa 60 minuti in condizioni di riposo. In questo intervallo di tempo che intercorre tra somministrazione ed esame, necessario per l'uptake del radiofarmaco, il paziente deve mantenersi idratato (in genere viene invitato a bere 500 ml di acqua) per favorire l'eliminazione urinaria del [<sup>18</sup>F]FDG.

Al momento dell'acquisizione dell'esame sono richiamati sulla workstation del tomografo i dati anagrafici del paziente mediante worklist DICOM ed inseriti i dati relativi alla somministrazione del tracciante. Viene quindi selezioniamo il protocollo PET/TC total-body, appositamente modificato per registrare i dati in list-mode, con tempistica differenziata a seconda del BMI del paziente: con un BMI superiore 29 il tempo di acquisizione per lettino è pari a 2:30 minuti/lettino, con un BMI inferiore il tempo si riduce a 2:00 minuti/lettino. La ragione di tale scelta è legata al fatto che un BMI elevato si correla ad un maggiore coefficiente di attenuazione lineare  $\mu$  dovuta alla massa del paziente che implica una minore statistica di conteggio per la generazione dell'immagine PET finale.

I parametri del protocollo di acquisizione utilizzato per questa Tesi, analogo a quello standard con la sola differenza della modalità di registrazione dei dati PET, sono riportati in Tabella 1.

Prima dell'acquisizione è necessario che il paziente urini in modo tale da eliminare il radiofarmaco accumulato fisiologicamente in vescica, che può creare artefatti all'imaging PET; vengono inoltre fatti rimuovere tutti gli oggetti a densità metallica indossati e, quando possibile, tutte le altre eventuali fonti di artefatto per l'acquisizione TC.

Il TSRM invita quindi il paziente a sdraiarsi in decubito supino sul lettino porta-paziente nella posizione più adatta all'acquisizione dell'esame, con le braccia oltre la testa oppure distese lungo il corpo, e lo informa circa le modalità di svolgimento dell'esame PET/TC. Il centraggio avviene per mezzo dei 3 laser TC: sagittale, coronale, assiale. Solitamente, per una procedura PET/TC total-body, la scansione inizierà dalla glabella fino alla sinfisi pubica, ma quesiti clinici particolari possono rendere necessaria l'estensione della scansione fino al vertice o agli arti inferiori.

Tabella 1 - Protocollo di acquisizione studio standard PET/TC con [<sup>18</sup>F]FDG

Scout view S0.00 – I1200.0

120 kV – 10 mA – piano scout 0°

**Scansione TC**

Helical – Full – 0.7 sec

Spessore 3.75 mm – 0.984:1 – intervallo 3.27 mm

120 kV – auto mA 15-100 – noise index 25.00 – Smart mA

Acquisizione a respiro libero

Recon 1 - PET AC Wideview – DFOV 70.0 cm – 512x512

Recon 2 – Standard Wideview – DFOV 70.0 cm – 512x512

**Scansione PET**

Statica – list-mode – durata lettino 2:00/2:30 min

DFOV 70.0 cm – VuePointFX – 24 subs 3 it Gauss 5.5 mm

SharpIR™ - Z filter standard/pesante – matrice 256x256

L'esame ha inizio con la scout view, una scansione a bassa dose con valori di 120 kV e 10 mA per visualizzare l'anatomia del paziente che permette di selezionare i limiti superiori e inferiori dell'acquisizione sia PET sia TC e consente di modulare l'intensità del fascio per la successiva scansione TC, tramite il calcolo automatico del milliamperaggio con sistema Smart mA, sui dati densitometrici rilevati dalla scout, permettendo una riduzione della dose al paziente.

Il passaggio successivo consiste nella scansione TC spirale sull'intero volume precedentemente selezionato sulla scout view, con direzione testa-piedi. I dati grezzi così acquisiti vengono utilizzati per ottenere due ricostruzioni con due differenti algoritmi. La prima e fondamentale ricostruzione è utilizzata per la misurazione dell'attenuazione tissutale, viene effettuata con algoritmo "PET AC" ed è destinata alla correzione per l'attenuazione dei dati ottenuti con l'acquisizione PET; il secondo dataset TC è ricostruito con algoritmo Standard ed è dedicata alla correlazione anatomo-topografica dopo fusione software con il dato PET.

Dopo l'acquisizione TC si passa ad eseguire la scansione PET, effettuata in direzione piedi-testa per ovviare il più possibile ad artefatti dovuti al riempimento vescicale del radiofarmaco. I dati grezzi vengono ricostruiti utilizzando l'algoritmo iterativo VuePointFX, che permette di ricostruzione delle immagini con tecnica TOF, impiegando anche la correzione fornita dallo SharpIR che aumenta

risoluzione e contrasto. Al termine dell'esame, una volta verificata la corretta riuscita tecnica dello studio e la qualità delle immagini acquisite, il paziente è congedato.

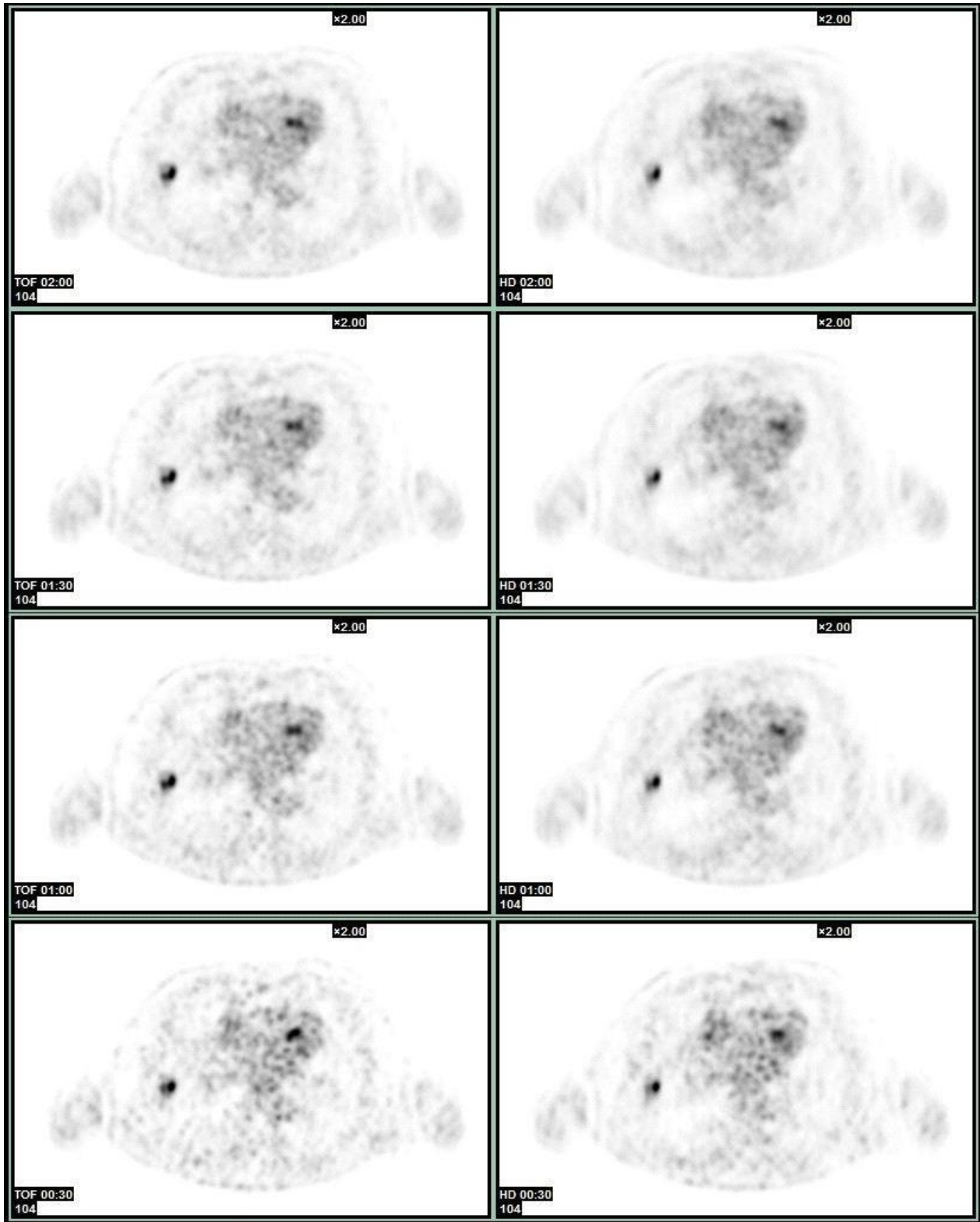
### **Ricostruzione delle immagini e misura del SUV**

Al termine degli studi PET/TC registrati in list-mode, ogni esame è stato anonimizzato mantenendo però le informazioni relative al BMI di ogni paziente. Sono state quindi effettuate le ricostruzioni dei dataset PET con l'algoritmo VuePointFX e SharpIR™ attivo, andando a modificare la durata della scansione per lettino. In questo modo è stato possibile ottenere ricostruzioni da 2:00, 1:30, 1:00 e 0:30 minuti/lettino per ogni paziente considerato, oltre all'acquisizione originaria da 2:30 minuti/lettino disponibile per i soli pazienti con BMI superiore a 29. La stessa procedura è stata ripetuta modificando il tipo di ricostruzione con l'impiego dell'algoritmo VuePointHD, sempre con l'opzione SharpIR™ attiva. Sono stati così ottenuti almeno 8 dataset per ogni paziente considerato, con un massimo di 10 per i 5 pazienti con BMI superiore a 29; un esempio di queste ricostruzioni, dove si evidenzia inoltre la differente qualità di immagine alla riduzione del tempo di acquisizione, è mostrato in Figura 5.

Su ognuno dei dataset così ricostruiti sono state localizzate le lesioni patologiche evidenziate dall'esame, in modo da poter andare a misurare per ogni lesione considerata il valore del SUVmax con le diverse tempistiche di acquisizione e algoritmi di ricostruzione applicati. Per ogni paziente inserito nella casistica sono state considerate un massimo di 5 lesioni; in questo modo sono state identificate un totale di 48 lesioni utili a questo studio, delle quali 18 in pazienti con BMI superiore a 29.

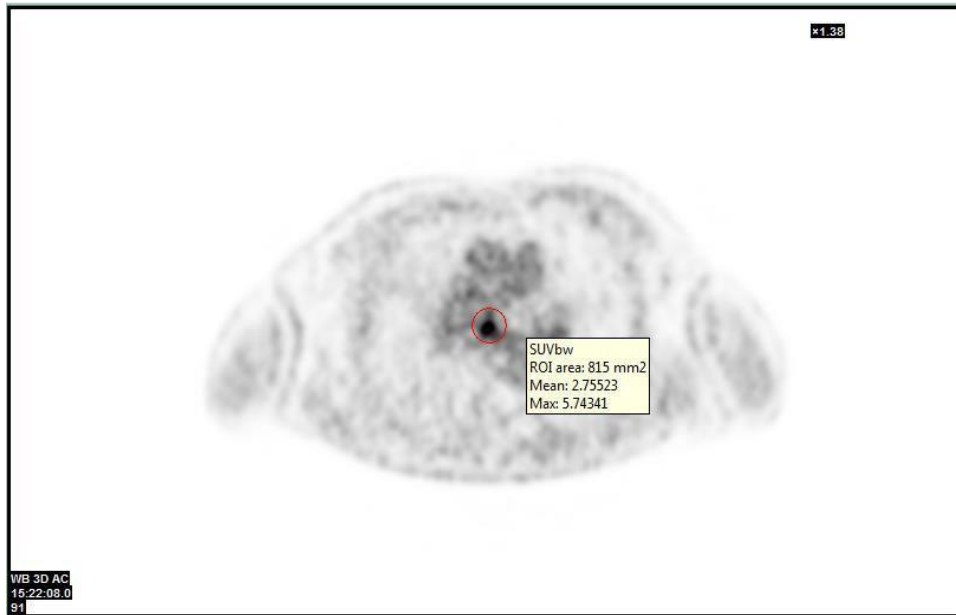
La visualizzazione delle immagini ibride PET/TC e la successiva valutazione dei valori di SUVmax sono stati effettuati su workstation dedicata Xeleris 3.1 (GE Healthcare, Waukesha, Wisconsin, USA), normalmente impiegata nella U.O. Medicina Nucleare per la refertazione degli studi PET/TC.

Per ottenere il valore di SUVmax nelle lesioni scelte sono state tracciate ROI di dimensioni adeguate alla corretta misura della lesione di interesse, uguali per la stessa lesione sui diversi dataset, registrando il valore di SUVmax riportato a monitor. Le ROI effettivamente utilizzate per la misura del SUVmax in questo studio hanno un diametro che varia da un minimo di 1,5 cm a un massimo di 6 cm. Il valore del SUVmax misurato nella regione inclusa nella ROI appare a monitor (Figura 6); tutti i valori misurati sono stati registrati su un unico file per permetterne le successive operazioni di confronto e analisi.



*Figura 5 - Dataset ricostruiti a partire dall'acquisizione standard*





*Figura 6 - Misura del SUVmax tramite ROI*

In totale sono state valutate 48 lesioni focali, di cui 30 presenti nei pazienti con BMI < 29 e 18 in quelli con BMI > 29. Sono state prese in considerazione un massimo di 5 lesioni per ogni paziente esaminato.

## Analisi dei dati e risultati

Una prima valutazione dei dati ottenuti ha mostrato che, sebbene il valore di SUVmax variasse per ognuna delle lesioni considerate nei differenti dataset ricostruiti, non si evidenziano chiari andamenti lineari della dipendenza del valore di SUVmax dalla durata effettiva dell'acquisizione. Successivamente si è passati ad effettuare una valutazione più dettagliata dei dati raccolti mediante l'impiego di test statistici.

### Ricostruzione VuePointFX versus VuePointHD

I valori di SUVmax calcolati sulle 48 lesioni con i due tipi di algoritmi di ricostruzione (VuePoint FX e VuePointHD), esaminati al t-test per dati appaiati, sono risultati significativamente più elevati (6,75 vs 5,96,  $p < 0,0001$ ) con l'impiego dell'algoritmo iterativo VuePointFX che fa uso del TOF. Nella Figura 7 è riportato il grafico di Bland-Altman dove si evidenzia come la differenza tra i valori tra SUVmax sia nella maggior parte dei pazienti a favore dell'algoritmo VuePointFX.

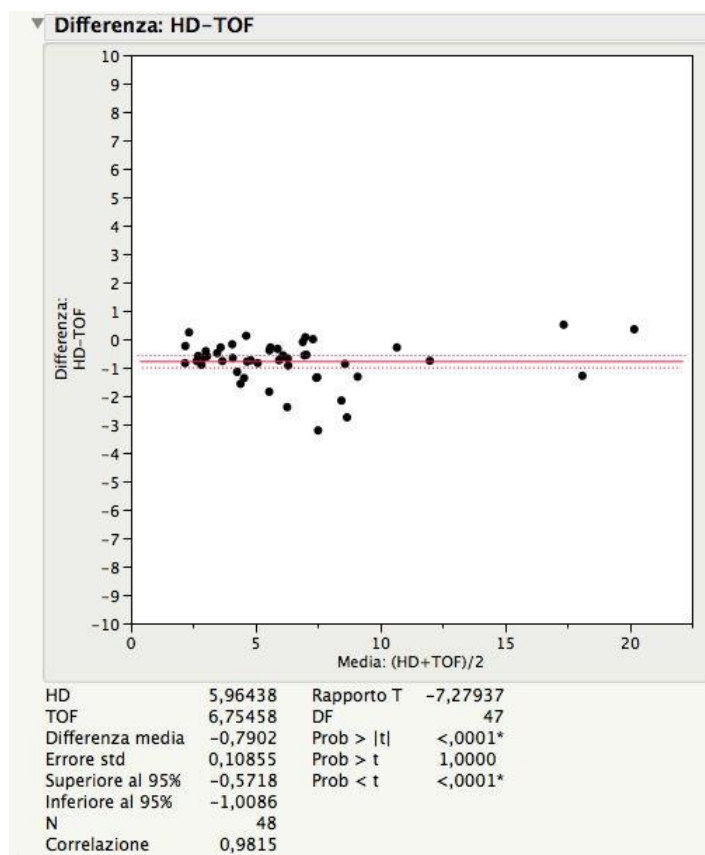


Figura 7 - Grafico di Bland-Altman per la differenza di SUVmax tra algoritmo VuePointHD e VuePointFX

La differenza in media è risultata di 0,79, mentre la differenza media percentuale è risultata del 14,0%±9,9% (34% max). Tale differenza statisticamente significativa (p <0,0001) è risultata essere presente anche quando sono stati confrontati i valori di SUVmax con i due algoritmi di ricostruzione, variando la tempistica di acquisizione (2:00 min., 1:30 min, 1:00 min, 0:30 min). Al diminuire della tempistica di acquisizione non risultava aumentare la differenza e la differenza % tra i due tipi di ricostruzione anche se aumentava la variabilità (14,5%±17,6% con acquisizione di 0:30 min).

### Variazioni del SUV in relazione alla riduzione del tempo di acquisizione

Nella Figura 8 sono riportati i grafici di Bland-Altman che mettono in relazione i valori di SUVmax confrontando le acquisizioni di 2:00 min vs 1:30 min, 1:00 min, 0:30 min, rispettivamente, dei dati PET ricostruiti con algoritmo iterativo VuePointFX. La differenza di SUVmax in media risultava incrementare al diminuire del tempo di acquisizione con una significatività statistica p < 0,03 nel confronto 2:00 min vs 1:00, e p < 0,0002 nel confronto 2:00 min vs 0:30 min. Ai limiti della differenza statisticamente significativa il confronto 2:00 vs 1:30 min. Come si osserva nei tre grafici riportati nella Figura 8, al diminuire del tempo di acquisizione aumenta la variabilità e quindi la dispersione dei dati rispetto ai valori calcolati con l'acquisizione con tempistica standard.

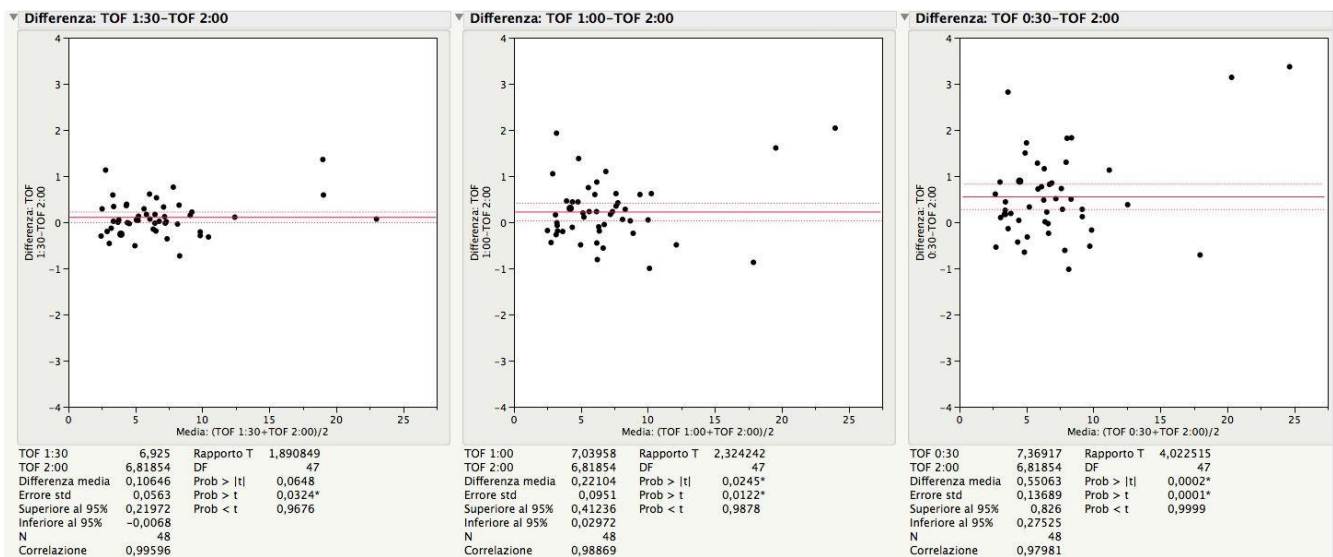


Figura 8 – Grafici Bland-Altman di confronto tra acquisizioni PET di diversa durata ricostruite con algoritmo VuePointFX

Risultati analoghi sono stati osservati anche confrontando le differenze tra le tempistiche dei dati ricostruiti con algoritmo VuePointHD (Figura 9). Le differenze percentuali sono risultate contenute ( $9\% \pm 14\%$  come variazione massima tra VuePointFX 2:00 min vs 0:30 min), anche se apparentemente maggiori per valori di SUVmax mediamente più bassi.

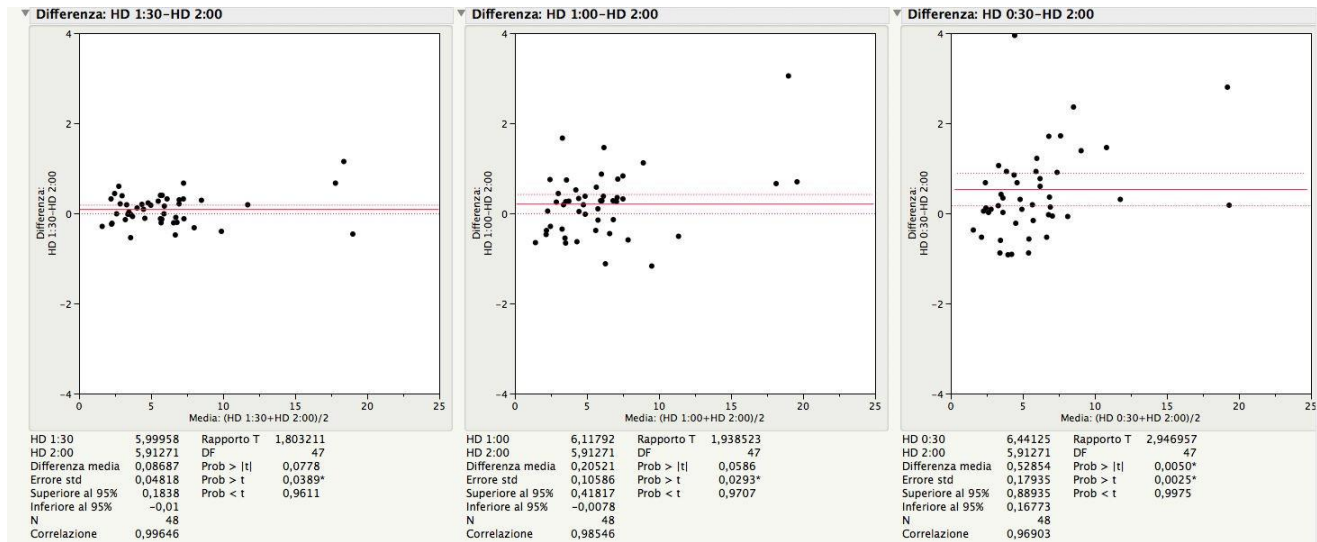


Figura 9 - Grafici Bland-Altman di confronto tra acquisizioni PET di diversa durata ricostruite con algoritmo VuePointHD

## Discussione e Conclusioni

Tra i diversi avanzamenti tecnologici cui è andata incontro la PET/TC in questi ultimi 10-15 anni, quello degli algoritmi di ricostruzione rappresenta uno dei più significativi. Algoritmi come il VuePointHD, che applica correzioni ad ogni ciclo e offre un migliore rapporto segnale-rumore, contrasto e risoluzione spaziale, il VuePointFX, algoritmo iterativo che aggiunge l'informazione temporale ad ogni step del processo, che fornisce una migliore qualità dell'immagine poiché rappresenta la tecnica di ricostruzione delle immagini per i dati acquisiti con tecnica TOF, lo SharpIR™ che include nel modello iterativo la risposta dei detettori, consentono di ottenere un maggiore contrasto, una migliore risoluzione spaziale, contribuendo al miglioramento nell'accuratezza della determinazione del SUVmax. Inoltre la disponibilità di nuovi cristalli unita ad un'elettronica più veloce ha comportato un sensibile incremento di sensibilità dei sistemi PET/TC di recente generazione.

La presenza di scanner di diversa generazione con diversa sensibilità e diversi algoritmi di ricostruzione rendono spesso difficile il confronto tra due esami PET effettuati in momenti differenti dallo stesso paziente con differente strumentazione.

Nella presente Tesi sono stati analizzati due parametri che possono influire sul risultato del SUVmax misurato in PET: l'utilizzo del TOF e il variare della tempistica di acquisizione, che, a parità di attività somministrata, influisce sul rapporto segnale rumore delle immagini.

È stata riscontrata una differenza statisticamente significativa, in tutte le condizioni di tempistica di acquisizione, confrontando il VuePointHD e il VuePointFX (TOF). I valori di SUVmax sono risultati significativamente più elevati nel caso dell'utilizzo del TOF con una variazione % minima del  $14,0\% \pm 9,9\%$ . Tale variazione fa considerare come la semplice modifica dell'algoritmo di ricostruzione, a parità di tomografo, nello stesso esame comporti una variazione che può corrispondere a quella attesa per valutare, in due esami consecutivi nello stesso paziente, ad esempio, la risposta al trattamento. Nei criteri EORTC una variazione in positivo (o negativo) del 20-25% può corrispondere, rispettivamente, ad una progressione di malattia o ad una risposta parziale.

La variazione in relazione alla tempistica di acquisizione ha messo in evidenza come, al ridursi dei tempi di acquisizione (a parità di attività somministrata) corrisponda un progressivo incremento del SUVmax e soprattutto della sua variabilità. Questo dato sottolinea la necessità di standardizzare le tecniche di acquisizione degli studi PET e l'attività da somministrare al paziente. La necessità di

ridurre la spesa di acquisto del [ $^{18}\text{F}$ ]FDG (e quindi dell'attività da somministrare al paziente) unitamente a quella di eseguire esami in tempi sempre più brevi, comporta il rischio di ottenere risultati difficilmente confrontabili tra centri o all'interno di uno stesso centro di Medicina Nucleare. Se da una parte la riduzione di attività sia auspicabile nell'ottica di una ulteriore riduzione di dose al paziente, occorre verificare il limite al di sotto del quale non si può scendere pena risultati in termini qualitativi e quantitativi insoddisfacenti. Sebbene nella presente Tesi non si possano trarre conclusioni sul piano dell'informazione diagnostica, una riduzione del tempo di acquisizione (o dell'attività somministrata) inferiore al 25% non sembra apportare modifiche statisticamente significative del SUVmax. Tuttavia, ulteriori valutazioni che vadano a quantificare il rapporto/segnale rumore (NEC) al variare dei tempi di acquisizione (o attività) potrebbero fornire altre importanti informazioni.

## **Bibliografia**

Belcari N., Del Guerra A. “Il tomografo PET e PET/TC” in Volterrani D., Erba P., Mariani G. *Fondamenti di Medicina Nucleare*, Springer 2010.

Canini R., Fanti S., Battista G., Monetti N., *PET-TC: stato dell'arte*, La Radiologia Medica, 2004, 107:117 – 117

GE Healthcare Company, Discovery PET/CT 710 Data Sheet, GE Medical Systems, Waukesha, Wisconsin, USA 2012.

GE Healthcare Company, Clinical Implementation of VUE Point FX – White paper, GE Medical Systems, Waukesha, Wisconsin, USA 2009.

ICRP, Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals - Addendum 3 to ICRP Publication 53, Elsevier. 2008

International Atomic Energy Agency “Quality Assurance for PET and PET/CT Systems” in Human Health Series No.1, 2009, Vienna.

Lorenzoni A., Orsini F., Salvadori P.A. “Radiofarmaci per tomografia a emissione di positroni” in Volterrani D., Erba P., Mariani G. *Fondamenti di Medicina Nucleare*, Springer 2010.

Panetta D., Marinelli M., Todiere G., Tripodi M., Salvadori P.A., Neglia D.: *Imaging ibrido: presente e futuro della diagnostica non invasiva*, *Recenti Prog. Med.* 2012; 103(5): 183-197.

Ross S., Stearns C. (2010): SharpIR White Paper, GE Medical Systems, Waukesha, Wisconsin, USA 2010.

Sorace O., Volterrani D. “Modalità di acquisizione con PET” in Volterrani D., Erba P., Mariani G. *Fondamenti di Medicina Nucleare*, Springer 2010.

Ulivi D.: *Sistemi ibridi PET/CT* in PET/CT series Vol.1 2011. [EPUB <http://servizi1.univpm.it/sites/default/files/private/PET-CT%20Davide%20vers.%201.2.pdf>]

Volterrani D., Guidoccio F. “La gestione della dose in medicina nucleare” in Caramella D., Paolicchi F., Faggioni L. *La dose al paziente in diagnostica per immagini*, Springer 2012.

Volterrani D., Sorace O., Fontanelli D. “La TC in medicina nucleare” in Faggioni L., Paolicchi F., Neri E. *Elementi di tomografia computerizzata*, Springer 2012.