
Immagini dall'antimateria: la tomografia ad emissione di positroni.

We should not expect to find any of them in nature, but if they could be produced experimentally they would be quite stable and amenable to observation.

Paul Adrien Maurice Dirac, 1931

Nicola Belcari

Dipartimento di Fisica "Enrico Fermi" - Università di Pisa e INFN - Sezione di Pisa

Valeria Rosso

Dipartimento di Fisica "Enrico Fermi" - Università di Pisa e INFN - Sezione di Pisa

Giancarlo Sportelli

Dipartimento di Fisica "Enrico Fermi" - Università di Pisa e INFN - Sezione di Pisa

L'antimateria è una parte dell'universo suggestiva e sfuggente. Oggi abbiamo imparato a usarne piccole quantità per osservare e studiare le funzioni biologiche in vivo nell'uomo e negli animali.

La trama del film *Tenet* [1] ruota attorno a una fantomatica macchina a due porte. Chi entra da una porta esce dall'altra cambiato. La sua percezione del tempo è invertita come in un film, appunto, riprodotto in senso inverso. Nel film lui stesso è detto inverso. Agli altri osservatori, sembra muoversi e parlare al contrario. La coerenza logica del film vuole che le sue azioni viste al reverse si verifichino prima di entrare nella macchina che lo invertirà, e quindi anche prima

di uscirne invertito. Viste dallo spettatore, la versione diretta e quella inversa del protagonista convergono nella macchina per poi sparire. La materia inversa interagisce in perfetta armonia con quella diretta (almeno per quanto concerne la fisica), ed entrambe concorrono a definire la realtà, che però può essere letta in due modi fondamentalmente opposti. Questa materia inversa è associata al concetto di quella che in fisica è chiamata **antimateria**.

Gli autori fanno esplicito riferimento alla nota e suggestiva interpretazione denominata teoria assorbitore-emettitore o teoria della simmetria temporale e a come essa viene usata per spiegare il fenomeno dell'annichilazione positrone-elettrone. Tale interpretazione, detta anche di

Feynmann e Stückelberg, si basa sul fatto che sostituendo il tempo t con $-t$ nelle equazioni che descrivono il comportamento di particelle di materia si ottengono equazioni che descrivono il comportamento delle rispettive particelle di antimateria.

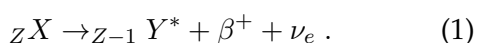
Al di là del fatto che questa visione molto pittoresca apra le porte al filone fantascientifico dei viaggi nel tempo, la realtà è che in natura esistono delle particelle con la stessa massa, la stesso spin, la stessa vita media delle particelle di materia, e con altre proprietà identiche in valore assoluto, ma con segno opposto, ad esempio la carica e momento magnetico. La collisione di una particella di materia con la sua anti-particella provoca l'annichilazione delle due particelle e tutta la loro energia è trasformata in energia per la produzione di nuove particelle.

Il positrone è quella particella, l'anti-particella dell'elettrone, a cui si riferiva Dirac nel 1931. Per quanto controintuitiva, l'annichilazione positrone-elettrone è un fenomeno oggi ben conosciuto. La sua interpretazione è stata oggetto di una simpatica telefonata tra Wheeler e Feynman raccontata alla cerimonia di assegnazione del Nobel per la fisica a Feynman nel 1965 [2]. L'annichilazione elettrone-positrone è oggi anche ampiamente sfruttata. Lo strumento che ne fa uso in medicina e in biologia per applicazioni che vanno dalla ricerca farmaceutica, alla diagnostica e alla ricerca clinica è detto **Tomografia a Emissione di Positroni**, o più brevemente PET.

Il positrone come messaggero di processi biochimici

L'emissione del positrone

I positroni sono emessi da radioisotopi il cui nucleo ha un eccesso di protoni rispetto ai neutroni e che raggiungono una configurazione stabile tramite il processo di decadimento β^+ :



Il nucleo figlio ${}_{Z-1} Y^*$ può trovarsi in uno stato eccitato che decade successivamente allo stato fondamentale ${}_{Z-1} Y$ emettendo un fotone γ . Il decadimento (1) è un decadimento a tre corpi in cui l'energia cinetica del nucleo di rinculo può es-

sere trascurata. L'energia rilasciata nel processo è quindi condivisa solo fra il positrone e il neutrino elettronico. A seconda della sua energia cinetica, il positrone percorrerà una distanza non trascurabile dal punto di emissione. La massima energia cinetica permessa è specifica dell'isotopo e varia da alcune centinaia di keV fino a pochi MeV.

Le sorgenti di positroni sono prodotte artificialmente bombardando degli isotopi stabili con particelle cariche positivamente. Ad esempio, l'isotopo ${}^{18}\text{F}$, il più comunemente usato in PET, viene prodotto sotto forma di H^{18}F attraverso la reazione ${}^{18}\text{O}(\text{p},\text{n}){}^{18}\text{F}$ ottenuta bombardando con protoni un bersaglio di acqua arricchita ($\text{H}_2{}^{18}\text{O}$). L'acceleratore comunemente usato a tale scopo è un ciclotrone con energie tipiche di 10-20 MeV, quanto basta per superare la repulsione coulombiana dei nuclei bersaglio. Il nucleo prodotto ha numero atomico Z diverso dal nucleo bersaglio, quindi le due specie sono chimicamente separabili.

I positroni sono emessi con uno spettro di energia cinetica iniziale, che viene persa prevalentemente mediante multiple interazioni coulombiane nel tessuto biologico, descrivibili mediante un modello denominato *continuous slowing down approximation* (c.s.d.a). Quando il positrone raggiunge l'equilibrio termico nel mezzo, allora si può annichilare con un elettrone. La distanza fra il punto di emissione e quello di annichilazione è detta *range* del positrone.

Il *range* del positrone dipende dalla densità e dal numero atomico del mezzo. Per le energie tipiche dei positroni il *range* può variare da alcune centinaia di μm ad alcuni mm. Nell'acqua il *range* medio dei positroni emessi dai radionuclidi PET più diffusi è di circa 1-2 mm.

In prima approssimazione si può assumere che, quando avviene l'annichilazione, il positrone e l'elettrone siano a riposo. Così facendo, la conservazione dell'energia e della quantità di moto impongono che l'annichilazione debba produrre due raggi γ da 511 keV, emessi in direzioni opposte. In realtà, anche se l'energia termica del positrone ($3/2 KT = 1/40 \text{ eV}$ a 27°C) può essere considerata trascurabile, l'energia di legame dell'elettrone non è così piccola da poter essere trascurata.

Se guardiamo l'annichilazione dal centro di

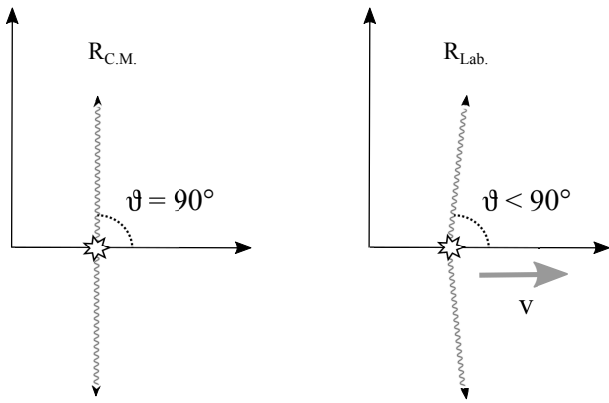


Figura 1: Annichilazione a due gamma: (sinistra) nel sistema di riferimento del centro di massa; (destra) nel sistema di riferimento del laboratorio.

massa del sistema, i fotoni sono collineari e di pari energia. Nel sistema di riferimento del laboratorio invece, siccome le masse non sono perfettamente a riposo, la collinearità si perde a causa delle trasformazioni angolari fra i due sistemi di riferimento in moto tra loro, note come *boost di Lorentz* (Figura 1).

Per tale non collinearità, l'angolo fra i due fotoni ha una distribuzione normale centrata a 180° e con ampiezza a metà altezza (FWHM) che in acqua è circa 0.5° . Il suo effetto nella risoluzione spaziale delle immagini PET è stato parametrizzato dalla formula empirica:

$$\text{FWHM} = 0.0022 \times D, \quad (2)$$

dove D è la distanza fra la coppia di rivelatori che rivelano i due raggi γ .

Il radiotracciante

Un **radiotracciante** è una molecola iniettata in piccole quantità nel paziente e osservata in-vivo per studiarne il coinvolgimento in un dato processo fisiopatologico (si veda l'articolo di G. Pascali in questo numero di **Ithaca**). La molecola è scelta in base alle sue proprietà biochimiche, ed è marcata con un isotopo radioattivo. Questa si distribuirà nel corpo del paziente analogamente alla molecola non marcata. Dallo studio della sua distribuzione nel corpo è quindi possibile caratterizzare il processo in esame.

La tecnica usata per osservare la distribuzione del radiotracciante nel paziente si basa sul processo di annichilazione. Uno degli atomi co-

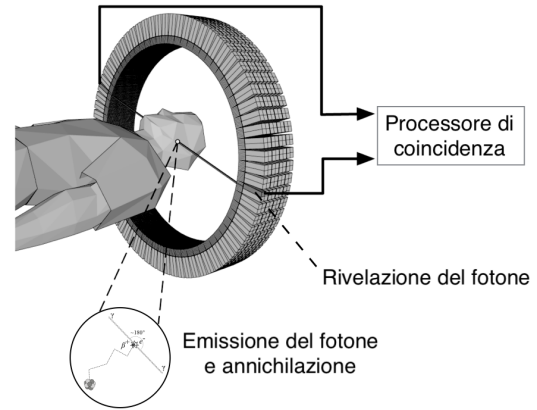


Figura 2: Principio della PET. Un positrone (β^+) è emesso dal un radioisotopo, rallenta nel tessuto fino a raggiungere l'equilibrio termico e annichilarsi con un elettrone. La rivelazione delle coppie di fotoni prodotti dall'annichilazione avviene per mezzo di rivelatori opposti che si attivano in coincidenza.

stituenti del radiotracciante è infatti sostituito con un analogo isotopo β^+ -emettitore, cioè un radioisotopo a vita media relativamente corta che decadendo emette un positrone. La rapida annichilazione del positrone con un elettrone del tessuto circostante produce due fotoni antiparalleli da circa 511 keV che normalmente sfuggono dal tessuto e sono rivelabili esternamente da coppie di rivelatori opposti di un sistema PET.

Dai raggi gamma all'immagine tomografica

L'evento di rivelazione simultanea dei due raggi γ prodotti dall'annichilazione è detto **coincidenza** ed è l'informazione di base a partire dalla quale è possibile ricavare la distribuzione di attività $\rho(x, y, z)$ del radioisotopo, e quindi la concentrazione di radiotracciante. Lo schema del principio della PET è rappresentato in Figura 2.

Vediamo ora come è possibile ricavare ρ a partire dalla rivelazione delle coppie di raggi γ . Per ogni coppia è possibile definire un'unica linea L parallela ai raggi e passante per il punto nel quale è avvenuta l'annichilazione. Chiamiamo questa linea **linea di volo** o, abbreviandola in inglese, LOF. Definiamo la **proiezione** \mathbb{P} di ρ sul rivelatore come l'insieme degli integrali di linea

P_L lungo tutte le LOF possibili:

$$P_L = \int_L \rho(x, y, z) dL. \quad (3)$$

L'operazione di proiezione (3) fu introdotta dal matematico austriaco Johann Radon, da cui prende appunto il nome di **trasformata di Radon**. Radon dimostrò che esiste anche una trasformata inversa della (3) e quindi che, in teoria, è possibile ricostruire l'immagine a partire dalla sua proiezione.

Idealmente, possiamo immaginare di contare un numero infinito di coppie di raggi γ lungo tutte le direzioni possibili, da questi conteggi ricavare \mathbb{P} e, con la trasformata inversa di Radon, ρ . Così facendo staremmo trascurando il *range* del positrone, la non perfetta collinearità dei raggi e staremmo considerando rivelatori perfetti capaci di rivelare con estrema precisione raggi γ lungo qualunque linea.

Nella pratica, le linee realmente utilizzabili sono solo quelle che uniscono un rivelatore i -esimo con uno j -esimo posti l'uno di fronte all'altro. Esse vengono dette **linee di risposta**, o LOR, che a causa dei limiti dei rivelatori non sempre coincidono con le LOF. La proiezione misurabile nella pratica \mathbb{P}^* diventa quindi l'insieme finito degli integrali di linea P_{ij} :

$$P_{ij} = \int_{LOR_{ij}} \rho(x, y, z) dL \quad (4)$$

La qualità dell'immagine tomografica prodotta da un sistema è fortemente influenzata dalla bontà di \mathbb{P}^* quale stima di \mathbb{P} . Per una rassegna dei limiti fisici e tecnologici nella stima di \mathbb{P} e quindi nella qualità dell'immagine si rimanda a [3].

Oggi esistono diverse implementazioni della trasformata inversa di Radon, più o meno complesse, che accettano in ingresso i valori di P_{ij} e producono un'immagine più o meno fedele a quella originale. Le implementazioni allo stato dell'arte eseguono calcoli iterativi su modelli statistici prodotti in simulazione, la cui accuratezza concorre alla determinazione della risoluzione dell'immagine e del rumore nella stessa.

Le basi tecnologiche della PET

Dal punto di vista tecnologico, il primo passo di una misura PET è la determinazione della linea di risposta P_{ij} . Questa può essere ottenuta misurando, per entrambi i raggi γ , le coordinate del punto di interazione in un rivelatore. Dovendo raccogliere quante più LOR possibili ed al contempo garantire un campionamento angolare quanto più completo ed uniforme possibile, la geometria che si è maggiormente consolidata nel tempo è quella di un anello di rivelatori che circondano l'oggetto (o il paziente nel caso clinico) da scansionare. Il diametro dell'anello può variare tra 70 e 80 cm. Al fine di aumentare la sensibilità di rivelazione, nonché il campo di vista dello strumento, più anelli (tipicamente 4-5) vengono affiancati per raggiungere una copertura assiale di circa 25 cm. Per visualizzare ampie porzioni del paziente è dunque necessario effettuare più scansioni del soggetto a varie posizioni assiali, traslando lo stesso tra una scansione e l'altra. La durata complessiva dell'esame è circa 20 minuti, ottenuta come compromesso tra numero di conteggi raccolti, disagio per il paziente e numero di scansioni previste nella giornata.

Il rivelatore ideale per la PET dovrà dunque essere capace di: identificare la posizione della prima interazione di un fotone da 511 keV, misurare l'energia rilasciata e fornire informazioni sul tempo di arrivo. A tal fine, sono state sperimentate varie tecnologie derivate da quelle utilizzate in altri campi della fisica sperimentale, come ad esempio camere a fili o rivelatori a stato solido, ma la soluzione che maggiormente si è consolidata nel corso degli anni è quella che prevede l'utilizzo di un cristallo scintillatore come materiale dove far avvenire l'interazione. Tra i vari possibili scintillatori saranno da preferire quelli di maggiore densità e più elevato numero atomico in quanto consentono di avere una maggiore efficienza di rivelazione a parità di spessore (tipicamente 10-25 mm) nonché una maggiore probabilità che avvengano singole interazioni per effetto fotoelettrico piuttosto che interazione tramite scattering Compton che non consentono la misura dell'energia del fotone nel caso avvenga una singola interazione o che complicano la stima della posizione della prima interazione nel caso in cui avvengano più interazioni.

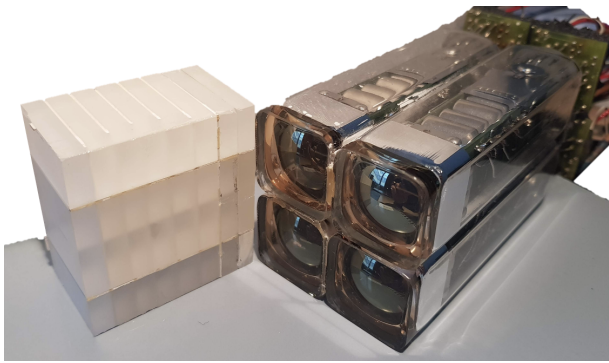


Figura 3: Foto di un block detector dei primi anni '80. A sinistra, la matrice di BGO con pixel da $6\text{ mm} \times 12\text{ mm}$. A destra, i 4 fotomoltiplicatori utilizzati per la raccolta della luce di scintillazione. La superficie del rivelatore è circa $5\text{ cm} \times 5\text{ cm}$.

Dovendo fornire informazioni sul tempo di arrivo del raggio γ è inoltre necessario che il lampo di luce di scintillazione sia emesso in un tempo quanto più breve possibile (solitamente in un intervallo tra poche decine e poche centinaia di ns). A questo punto ci troviamo davanti ad una distribuzione spaziale e temporale di fotoni luminosi che contiene le informazioni su posizione, energia e tempo del fotone incidente. La cattura e decodifica di tale distribuzione, o meglio di quella che riusciamo ad estrarre otticamente dallo scintillatore è demandata ad un sistema di fotorivelatori ad esso accoppiato.

Il primo esempio di rivelatore PET di questo tipo è stato il cosiddetto block detector (vedi Figura 3), che, introdotto nel 1986 da Casey e Nutt [4], ha rappresentato la base tecnologica sulla quale si sono basati tutti i sistemi PET fino a pochi anni fa. In quel caso, il blocco di scintillatore, originariamente di ortogermanato di bismuto o BGO, è suddiviso in una matrice di cristalli più piccoli separati otticamente ciascuno dei quali definisce un vertice della possibile linea di risposta. La stima del punto di impatto viene dunque fatta tramite l'identificazione del cristallo elementare dove è avvenuta la rivelazione. Nel block detector questo viene fatto campionando la distribuzione della luce attraverso una matrice 2×2 di fotomoltiplicatori ed eseguendo il calcolo del centroide dei segnali misurati dai fotomoltiplicatori.

A questo punto rimane il problema di riconoscere una coppia di raggi γ come generati dallo stesso processo di annichilazione. In pratica, è

possibile utilizzare le informazioni sul tempo di arrivo dei raggi γ su due rivelatori, stabilendo un ritardo massimo ammissibile tra le due rivelazioni per poter definire una coincidenza. Il ritardo massimo ammissibile viene chiamato **finestra temporale**. La larghezza di questa finestra dovrà tener conto sia dei possibili differenti tempi di arrivo dovuti a diverse distanze percorse dai fotoni che delle incertezze sulla misurazione del tempo di arrivo. In generale, la larghezza della finestra temporale dovrà essere quanto più stretta possibile in modo da minimizzare la probabilità che vengano registrate coppie di eventi che sono casualmente coincidenti pur non provenendo dalla stessa annichilazione. Queste sono chiamate coincidenze *random* e rappresentano un possibile sorgente di rumore nell'immagine PET.

La capacità di una coppia di rivelatori di determinare la differenza di tempo nell'arrivo dei fotoni di annichilazione è nota come **risoluzione temporale** o τ e può variare da qualche centinaio di picosecondi a qualche nanosecondo. Per evitare mancate coincidenze, la finestra temporale dovrebbe essere almeno 2 volte τ . La risoluzione temporale di τ di uno scintillatore è limitata dal processo stocastico nell'emissione della luce. Questa incertezza dipende dal tempo di decadimento dello scintillatore ($1/\lambda$) e dalla resa luminosa intesa come numero di fotoni luminosi rilevati (N_{ph}) [5, 6, 7] secondo la relazione:

$$\tau \propto \frac{(1/\lambda)^\alpha}{\sqrt{N_{ph}}},$$

dove α è una costante nell'intervallo $0 < \alpha < 1$, il cui valore è comunemente assunto come $\alpha = 1/2$. Quindi per avere un τ breve è necessario avere un breve tempo di decadimento ed un'elevata resa luminosa dello scintillatore. Proprio per questo motivo il BGO è stato progressivamente rimpiazzato dall'ortosilicato di lutezio (LSO) o dall'ortosilicato di lutezio-yttrio (LYSO). Questi scintillatori, pur pagando qualcosa in termini di efficienza a parità di spessore rispetto al BGO, sono risultati vincenti in quanto caratterizzati da una resa luminosa 3-4 volte superiore ed un tempo di decadimento 7-8 volte inferiore.

PET a tempo di volo

Uno dei limiti della PET è rappresentato dalla statistica dei conteggi relativamente bassa. Al fine di poter ricostruire correttamente le immagini a partire dalla proiezione P_L sarebbe necessario, non solo avere un completo campionamento di tutte le possibili LOR ma anche una statistica di conteggio infinita per ciascuna di esse. Nel caso reale, la limitata statistica genera un rumore nelle immagini PET che solitamente viene limitato utilizzando gli algoritmi di ricostruzione iterativi che contengono un termine di regolarizzazione. Come in molte altre tecniche di *imaging*, anche in PET si presenta il problema della coperta troppo corta, ovvero la ricerca del miglior compromesso tra risoluzione spaziale e sensibilità. Ad esempio, scintillatori più spessi offriranno una maggiore efficienza di rivelazione ma più grande sarà l'incertezza sulla misura della posizione a causa della mancanza di informazioni sulla profondità di interazione nel cristallino. Un modo per mitigare questo problema è quello di cercare di limitare l'incertezza sulla determinazione della posizione del punto di annichilazione lungo la LOR. Infatti, durante il processo di ricostruzione dell'immagine si assegna una uguale probabilità a tutti i punti della LOR di essere il possibile punto di annichilazione. In linea di principio dalla differenza di tempo di arrivo dei due fotoni sugli elementi opposti sarebbe possibile determinare l'esatta posizione del punto di annichilazione come descritto in Figura 4. Infatti, i tempi di arrivo dei due fotoni emessi dal punto C al rivelatore A e B sono dati da $T_A = dA/c$ e $T_B = dB/c$, dove D è la distanza totale tra i due rivelatori, dA e dB la distanza dal punto di annichilazione al corrispondente rivelatore per il fotone A e B, rispettivamente, e c è la velocità della luce. dA e dB sono legati dal vincolo $dA + dB = D$. La differenza dei tempi di arrivo dei due fotoni è quindi data da:

$$\Delta T = T_A - T_B = \frac{dA - dB}{c} = \frac{2 \cdot \Delta S}{c} . \quad (5)$$

Dove ΔS è lo spostamento del punto di annichilazione dal punto medio della linea di volo. Invertendo l'equazione (5), ΔS può essere quindi

stimato come:

$$\Delta S = \frac{c \times \Delta T}{2} . \quad (6)$$

Quindi, se si potesse misurare ΔT con una precisione infinita si otterrebbe la differenza ΔS dei valori dA e dB , localizzando esattamente il punto di annichilazione del positrone e rendendo quindi non necessario il processo di ricostruzione. Tuttavia, a causa della precisione finita su ΔT , σ_T , l'incertezza associata su ΔS è:

$$\sigma_S = \frac{c \cdot \sigma_T}{2} . \quad (7)$$

Assumendo un valore tipico della risoluzione temporale di circa 500 ps sarebbe possibile confinare con una distribuzione gaussiana con una FWHM pari $\Delta S \simeq 7.5$ cm, la posizione del punto di annichilazione lungo la LOR. Questa concentrazione delle informazioni contribuisce alla riduzione del rumore nelle immagini ed aiuta il processo di convergenza quando si utilizzano algoritmi iterativi. Quindi si può affermare che misurazioni sul tempo di volo non migliorano direttamente la risoluzione spaziale di una immagine PET, che è dell'ordine di 4 mm nella PET clinica, ma contribuisce ad aumentare il rapporto segnale rumore (SNR) dell'immagine, in un campo di vista di diametro D (Figura 4), di una quantità che è stato dimostrato essere è pari a:

$$SNR_{TOF} = \sqrt{\frac{D}{c\Delta T}} \cdot SNR_{no-TOF} .$$

In ultima istanza l'utilizzo della tecnica PET a tempo di volo o *Time of Flight PET* (TOFPET) aiuta ad allungare un po' la coperta, risultando infatti equivalente ad un aumento della sensibilità dello scanner PET pari a quello sull'SNR con l'aggiunta di un lieve miglioramento della risoluzione spaziale grazie alle migliori proprietà di convergenza dell'algoritmo di ricostruzione.

Il concetto di TOFPET è stato introdotto nei primi anni '80 [8]. I primi prototipi erano basati su scintillatori CsF e BaF₂ che hanno un tempo di decadimento molto veloce. Tuttavia, la resa di fotoni luminosi prodotti da questi scintillatori (con un'emissione privilegiata nell'UV per BaF₂) era piuttosto bassa, così come la loro densità e numero atomico, compromettendone l'efficienza e aumentando il rumore statistico. Con l'avvento

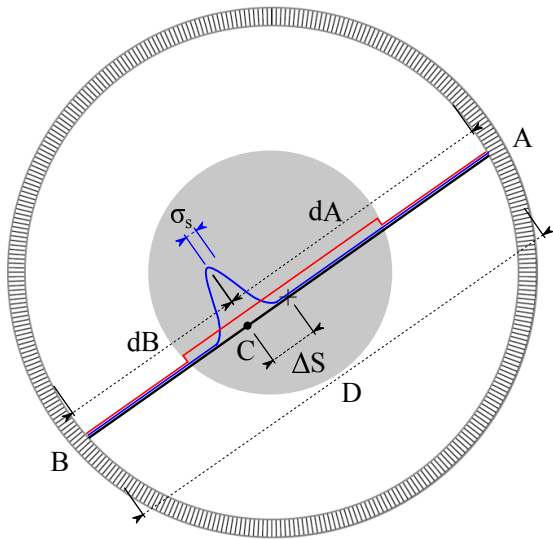


Figura 4: Il concetto di PET a tempo di volo. La distanza del punto di annichilazione lungo il LOR (ΔS) si ottiene misurando la differenza di tempo di arrivo ΔT (vedi testo). Le linee blu e rosse mostrano come i dati sono distribuiti lungo il LOR durante la fase di retroproiezione. I dati non TOF (rosso) sono distribuiti uniformemente lungo il LOR mentre i dati TOF sono distribuiti attorno al punto di emissione aumentando così l'SNR nell'immagine ricostruita.

del LSO/LYSO la tecnologia TOFPET ha potuto consolidarsi ed oggi tutte le PET cliniche disponibili sul mercato implementano questa metodologia, con valori di risoluzione temporali di poco superiori ai 200 ps. Sono attualmente in corso molte ricerche in questo campo, e non solo per quei dispositivi dove la tecnica TOF potrebbe essere ancora più vantaggiosa, come ad esempio in sistemi dedicati caratterizzati da una incompleta copertura angolare come la PET in adroterapia, ma anche per le PET cliniche dove la sensibilità richiesta dalle moderne applicazioni, come ad esempio nel campo delle neuroimmagini. Una recensione completa della tecnica TOFPET può essere trovata in [9].

Imaging ibrido

L'imaging ibrido può essere definito come l'utilizzo di informazioni derivate da immagini ottenute con tecniche diverse per fornire la risposta ad un singolo quesito clinico. La potenza dell'imaging ibrido aumenta quando le due tecniche non solo forniscono informazioni com-

plementari, ma si aiutano anche a migliorare la qualità delle immagini rispetto a una tecnica *stand-alone*, e soprattutto, quando queste possono essere utilizzate simultaneamente o in sequenza senza rimuovere il paziente dallo scanner. Quando un sistema di imaging consente questi tipi di scansioni si chiama *scanner ibrido*.

Sistemi ibridi PET/TC

Un brillante esempio di imaging ibrido è la combinazione di PET e tomografia computerizzata a raggi X (TC) [10]. La TC (si veda l'articolo di M. E. Fantacci e P. Barca in questo numero di **Ithaca**) è una tecnica di imaging medico in grado di misurare la distribuzione dei coefficienti di attenuazione lineare $\mu(x, y, z)$ in sezioni di un oggetto o di un corpo. Le informazioni cliniche che possono essere derivate da μ sono essenzialmente una mappa anatomica di diversi tessuti o cavità all'interno del corpo.

Le informazioni derivate da una scansione TC sono quindi altamente complementari alle informazioni PET poiché la TC fornisce un riferimento anatomico alla mappa della densità di attività $\rho(x, y, z)$. Inoltre, i tessuti sono ben caratterizzati in possibili anomalie anatomiche come conseguenza di malattie mentre la PET è in grado di fornire solo informazioni funzionali o molecolari. Ad esempio, in oncologia, la TC può fornire la dimensione e la posizione di un tumore mentre la PET fornisce la caratterizzazione metabolica della lesione. Le informazioni dalle immagini TC possono essere ulteriormente utilizzate per migliorare la qualità dell'immagine PET per favorire il suo processo di quantificazione. Ad esempio, la conoscenza delle reali dimensioni delle lesioni (soprattutto se piccole) fornisce informazioni utili per correggere l'attività misurata in un certo volume.

Questa perfetta complementarietà ha dato presto vita al sistema ibrido di maggior successo: il PET/TC. Il vantaggio principale consiste nell'ottenere informazioni morfologiche e funzionali quasi contemporaneamente e senza spostare il paziente da uno scanner all'altro. Le immagini ottenute in questo modo possono essere considerate intrinsecamente fuse con minime distorsioni o artefatti da movimento. Un ulteriore vantaggio dell'ibrido PET/TC è la possibilità di

ottenere coefficienti per la correzione dell'attenuazione dei dati PET e quindi migliorare ulteriormente la capacità di quantificazione del radiotracciante.

In particolare, la correzione dell'attenuazione basata su TC deve quindi passare attraverso una fase di conversione dell'energia (chiamata **energy scaling**) dove i coefficienti di attenuazione per i fotoni PET da 511 keV $\mu_{PET}(x, y, z)$ sono derivati dai coefficienti di attenuazione $\mu_{TC}(x, y, z)$ ottenuti con i fotoni a più basse energie tipici della TC.

Innanzitutto, per rendere il $\mu_{TC}(x, y, z)$ quasi indipendente (almeno per le miscele di aria e acqua) dall'energia TC utilizzata, vengono utilizzate le **Hounsfield Units** (HU):

$$HU = \frac{\mu_{tessuto} - \mu_{acqua}}{\mu_{acqua} \times 1000} \quad (8)$$

In tal modo il coefficiente di attenuazione di un dato tessuto ($\mu_{tessuto}$) è sempre riferito al valore misurato per l'acqua ($\mu_{acqua} = 0$ HU), mentre ad esempio $\mu_{aria} = -1000$ HU.

La conversione energetica non può essere eseguita con un semplice fattore moltiplicativo. Infatti, per le energie in uso, la probabilità relativa che si verifichino le varie interazioni (Compton o fotoelettriche) varia significativamente tra le energie TC e 511 keV per i vari tessuti del corpo umano. In particolare si possono osservare forti variazioni tra ossa e tessuti molli. Per questo motivo, nella sua forma più semplice, la correzione energetica si ottiene con una conversione lineare con un coefficiente da -1000 HU fino a una data HU, e con un coefficiente diverso (tipicamente inferiore) al di sopra di tale valore di HU. Nell'intervallo inferiore di HU i tessuti molli sono inclusi mentre l'osso giace nell'intervallo superiore di HU. A volte vengono utilizzate anche conversioni più complesse, ma sono tutte basate su una qualche forma di conversione lineare. La combinazione di PET e TC ha portato a una tale innovazione, soprattutto in oncologia, che la PET/TC può essere considerata essa stessa un sistema di *imaging*. Da allora, il successo scientifico e clinico è diventato anche un successo commerciale. Ad oggi, non sono più disponibili sul mercato sistemi PET non integrati con una TC.

Sistemi ibridi PET/RM

La risonanza magnetica (RM) rivela struttura e funzioni attraverso l'interazione di impulsi a radiofrequenza con il soggetto da esaminare in presenza di forte campo magnetico statico che per le applicazioni cliniche può variare tra 1.5 T a 7 T. Questa modalità ha anche una buona sensibilità (10^{-3} - 10^{-5} mol/l) e un'ottima risoluzione spaziale (~ 1 mm per sistemi clinici). Fin dagli albori della ricerca nel campo dell'*imaging* ibrido, l'idea di poter fondere le informazioni ottenibili con la RM con le informazioni funzionali nanomolari fornite dalla PET ha solleticato la fantasia di radiologi e medici nucleari. La loro combinazione fornirebbe un intero spettro di informazioni che possono essere utilizzate per comprendere nuovi aspetti dell'anatomia e della fisiologia di una malattia [11] con applicazioni nella diagnosi, il trattamento e il *follow-up* dei tumori, principalmente della testa e del collo, e dell'addome e della prostata, per i quali le capacità di *imaging* superiori della RM per i tessuti molli rispetto alla TC sono più rilevanti [12]. Inoltre questa combinazione di PET e RM offre nuovi spunti di ricerca in campo neurologico dove già l'*imaging* a risonanza magnetica rappresenta il principale mezzo di indagine.

Questo interesse ha stimolato la ricerca tecnologica alla realizzazione di *scanner* PET/RM combinati. Ma quello che sembra un matrimonio perfetto nasconde delle notevoli difficoltà tecnologiche nell'integrazione dei due sistemi che risultano totalmente incompatibili tra loro. Da un lato, la PET deve funzionare non solo immersa in un forte campo magnetico statico (che può disturbare, ad esempio, il funzionamento di induttanze nella propria elettronica), ma anche in presenza di oscillazioni dello stesso, con frequenza dell'ordine del kHz (che possono generare correnti indotte nei circuiti elettrici), e di radiofrequenze. D'altro lato, la RM deve fare i conti con la presenza di un corpo esterno all'interno del suo campo magnetico statico (che può distorcere lo stesso nel caso siano presenti materiali non paramagnetici) e con possibili sorgenti di disturbo del segnale dovute al possibile rumore elettronico emesso dall'elettronica PET nella banda delle radiofrequenze. Nella progettazione di un sistema PET/RM si dovranno

quindi implementare varie accortezze tra le quali una opportuna scelta dei materiali costruttivi, un adeguato disegno delle componenti elettriche ed elettroniche della PET che minimizzino la mutua interazione prevedendo opportune schermature.

Esiste però un componente chiave del sistema PET che proprio non può funzionare all'interno di una RM e che per anni ha reso impossibile la piena integrazione dei due sistemi. Questo componente è il fotomoltiplicatore, il cui funzionamento è basato sull'amplificazione del segnale elettrico attraverso il moto accelerato di elettroni. Quando questo viene posto all'interno di un campo magnetico gli elettroni non possono più seguire le corrette traiettorie in quanto, oltre al campo elettrostatico presente tra un dinodo e l'altro, risentiranno anche dell'azione della forza di Lorentz che finirà per generare traiettorie a spirale. Per questa ragione, prototipi di *scanner* ibridi PET/RM sono stati inizialmente sviluppati utilizzando fasci di fibre ottiche o guide di luce per convogliare la luce dall'anello scintillatore PET posizionato all'interno del foro dello *scanner* RM in una regione con basso campo magnetico dove i tubi fotomoltiplicatori leggono la luce senza distorsione del segnale dovuta al campo magnetico. Questa soluzione è risultata però troppo complessa e con notevoli compromessi sulle prestazioni [13] per essere utilizzata in ambito clinico. Come alternativa, sia per applicazioni cliniche che precliniche, sono stati sviluppati *scanner* composti da un tandem PET/RM, in cui il letto del paziente viene spostato automaticamente dallo *scanner* RM allo *scanner* PET, utilizzando rilevatori PMT schermati [14]. Il principale svantaggio di questa configurazione è che le due immagini devono essere acquisite separatamente e poi unite. L'evento che ha permesso lo sviluppo di sistemi PET completamente integrati all'interno di *scanner* RM è stata la disponibilità della nuova generazione di fotorivelatori basati su materiali semiconduttori notoriamente insensibili ai campi magnetici. Un esempio sono i fotodiodi a valanga (o APD) che sebbene fossero disponibili fin dagli anni '50 [15] hanno potuto essere utilizzati in PET solo con l'avvento di matrici ad alta granularità che permettessero la costruzione di fotorivelatori idonei alla lettura di matrici di scintillatori. Su questa tecnologia sono stati basati i primi prototipi di PET/RM per applicazioni che

hanno spaziato da quelle precliniche [16] a quelle di imaging cerebrale [17] nonché il primo *scanner* clinico PET/RM a corpo intero completamente integrato [18]. Tuttavia, questa tecnologia è limitata dalla relativa instabilità degli APD con la temperatura ma soprattutto dal loro limitato guadagno ($\sim 10 - 10^2$) che porta a scarse prestazioni per quanto riguarda la risoluzione temporale, rendendo impossibile l'implementazione della tecnica TOFPET.

Rispetto agli APD, i fotodiodi a valanga in modalità Geiger, detti anche single photon avalanche diode (SPAD), sono caratterizzati da una migliore sensibilità e consentono la rivelazione del singolo fotone. Collegando in parallelo migliaia di SPAD miniaturizzati (ciascuno di poche decine di μm^2) appartenenti allo stesso substrato di silicio, in modo che il segnale di uscita sia la somma delle uscite SPAD [19], è possibile ottenere un dispositivo ad alto guadagno che, anche grazie ad altre caratteristiche peculiari della tecnologia del silicio quali compattezza e velocità (soprattutto grazie al meccanismo Geiger [20]), supera i limiti degli APD e che si pone come una alternativa ai fotomoltiplicatori, con l'ulteriore vantaggio di poter utilizzare tensioni di lavoro di poche decine di Volt rispetto alle centinaia- migliaia dei fotomoltiplicatori. Questi dispositivi sono comunemente chiamati fotomoltiplicatori al silicio (silicon photomultiplier o SiPM, noti anche come Multi Pixel Photon Counter, MPPC) e fin dalla loro introduzione sono stati proposti per applicazioni PET [21, 22, 23] e la loro piena compatibilità con i campi magnetici [24] ha consentito la costruzione di sistemi ibridi PET/RM, permettendo la piena integrazione delle due tecniche di imaging.

Ad oggi, le prestazioni dei fotorivelatori basati su matrici di SiPM (vedi Figura 5), che hanno superato quelle di soluzioni convenzionali in termini di risoluzione spaziale e temporale, unite al livello di maturazione raggiunto da questa tecnologia quanto a riproducibilità e costi di mercato, fanno sì che i SiPM stiano rimpiazzando completamente i PMT anche nei più recenti *scanner* PET/TC a tempo di volo. Questo fatto rappresenta la maggiore rivoluzione tecnologica nella PET dall'introduzione del LSO ed ha aperto le porte ad una nuova generazione di sistemi solitamente (ma in parte anche impropriamente) chiamata

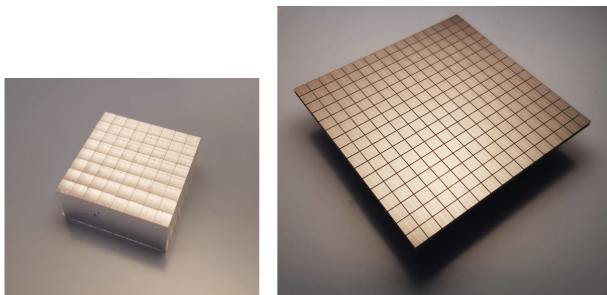


Figura 5: Componenti per le PET di nuova generazione. A destra, un rivelatore ad alta granularità, composto da una matrice di 16×16 SiPM, con un passo da 4 mm. A sinistra, una matrice di cristallini di LYSO, ciascuno da $3.3 \text{ mm} \times 3.3 \text{ mm}$ con uno spessore di 12 mm, utilizzato in un prototipo di PET cerebrale.

PET digitale.

Dall'imaging funzionale alla medicina personalizzata

Dal punto di vista fisico la PET è sostanzialmente un raffinato rivelatore di fotoni prodotti da processi di annichilazione elettrone-positrone. Il valore clinico della PET deriva infatti dall'utilizzo di traccianti in grado di differenziare meccanismi patologici attraverso una aumentata o diminuita accumulazione del tracciante stesso rispetto al comportamento di un organo o tessuto sano. Le informazioni cliniche che si possono derivare dalla PET sono dunque funzionali ovvero non legate alla struttura morfologica ma a come il corpo interagisce con il tracciante stesso che riveste dunque un ruolo da protagonista nella PET. Assieme alla scoperta del positrone ed alla formulazione del principio del radiotracciante, è stata proprio la sintesi del ^{18}F -fluorodesossiglucosio, o semplicemente FDG, effettuata dal gruppo di Wolf e Fowler a Brookhaven [25] a far emergere l'importanza della PET come strumento clinico. L'importanza del FDG deriva dal fatto che il suo assorbimento in un corpo vivente può essere immediatamente interpretato come il tasso metabolico del glucosio, tipicamente indicativo di neoplasie in quanto le cellule neoplastiche sono metabolicamente più attive di quelle sane. La stima di tale parametro può essere fatta attraverso il cosiddetto Standardized Uptake Value (SUV) misurato come il rapporto tra la concentrazione di radiotracciante (in kBq/ml) misurata dallo

scanner PET all'interno di una regione di interesse (ROI), ed il prodotto tra la quantità di radiotracciante iniettata (in kBq) e la massa del paziente (in g). Anche se l'unità di misura del SUV è g/ml, questo parametro viene solitamente preso come adimensionale nell'ipotesi che 1 ml di tessuto pesi 1 g. L'uso dei SUV come misura dell'assorbimento relativo di tessuti/organi facilita i confronti tra i pazienti come base per la diagnosi o per la valutazione dell'evoluzione della malattia nello stesso paziente (*follow-up*) [26]. Al fine di migliorare la validità di questo approccio basato sul confronto e dunque, per sua natura, semi-quantitativo, sono state proposte alcune variazioni come ad esempio l'uso della massa corporea magra per spiegare il minore assorbimento di FDG da parte del tessuto adiposo. L'utilizzo di valori soglia del SUV per la diagnosi, stadiazione e *follow-up* rappresenta una pratica ampiamente utilizzata in oncologia. Di fatto, i notevoli progressi tecnici osservati negli ultimi 30 anni, come l'integrazione PET/TC, la PET a corpo intero, PET 3D e PET a tempo di volo, sono stati tutti orientati al miglioramento dell'*imaging* statico e semiquantitativo per l'applicazione oncologica con FDG che rappresenta il 90% delle scansioni PET effettuate nel mondo. Tuttavia, essa è ancora materia di ricerca e non sempre adattabile ad altre applicazioni e/o traccianti. Un esempio di immagine PET ottenuta con ^{18}F -FDG è mostrato in Figura 6A. In questo esempio, l'*uptake* dell'FDG nella regione mediastinica ed il coinvolgimento di altri linfonodi indicano uno stadio 2 di linfoma di Hodgkin.

Un certo accumulo nei tessuti sani, che permette una apparente visualizzazione dell'anatomia del paziente indica la poca specificità dell'FDG. Più limitate sono le applicazioni per lo studio dei disturbi metabolici in cardiologia e nelle malattie o disturbi neurologici, proprio per la natura semi-quantitativa degli approcci attuali. Anche se, ad oggi, la metodica più utilizzata in questi campi è l'*imaging* a risonanza magnetica nucleare (RM), la PET mantiene un certo potenziale vantaggio grazie alla sua sensibilità espressa come minima quantità di tracciante rivelabile. Nel caso della PET questa è dell'ordine delle pico-/nano-moli, per la RM questa è dell'ordine delle micromoli. Questa sensibilità consente di visualizzare processi biochimici che avvengono a livello moleco-

lare rendendo la PET protagonista di un nuovo paradigma: l'imaging molecolare.

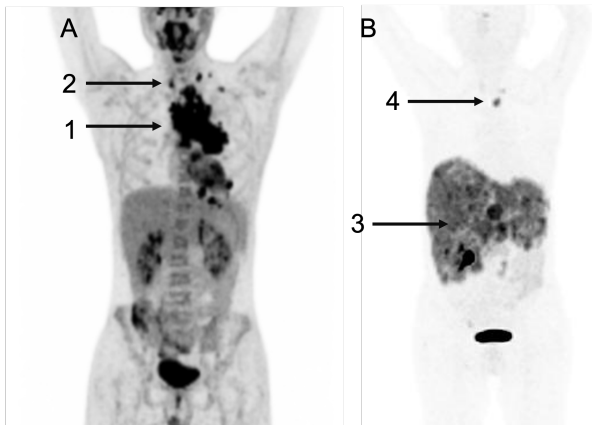


Figura 6: Esempi di immagini PET visualizzate in modalità «maximum intensity projection». La Figura A mostra l'immagine ottenuta con ^{18}F -FDG. La macchia più scura indicata dalla freccia 1 indica un intenso accumulo del tracciante nella regione mediastinica anteriore con coinvolgimento di altri linfonodi sovradiaframmatici (freccia 2). La Figura B mostra un'immagine ottenuta con ^{68}Ga -DOTATOC. La freccia 3 indica un intenso ed eterogeneo accumulo del tracciante nella regione gastrointestinale. Si osserva inoltre la presenza di una metastasi (freccia 4). Immagini ottenute con un sistema PET/TC GE Discovery 710 (Dott.ssa Paola Erba, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana - AOU, Università di Pisa).

L'imaging molecolare è una disciplina della ricerca biomedica che è cresciuta rapidamente a partire dagli anni 2000. Questo è definito come

"la rappresentazione visiva, la caratterizzazione e la quantificazione dei processi biologici che avvengono in un essere vivente a livello cellulare e subcellulare" [27].

Pertanto le immagini ottenute riflettono percorsi cellulari e molecolari che sono alla base dei meccanismi di evoluzione di una patologia. L'imaging molecolare richiede un'elevata sensibilità e un'elevata risoluzione spaziale ed i processi molecolari devono essere monitorati quantitativamente e qualitativamente *in-vivo* nel tempo. La capacità di fornire informazioni quantitative e la sua altissima sensibilità sono le proprietà che rendono la PET così centrale in questo nuovo campo della medicina come indispensabili sono traccianti in grado di evidenziare situazioni

patologiche con una maggiore specificità rispetto all'FDG. La Figura 6B mostra un esempio di applicazione del tracciante ^{68}Ga -DOTATOC (un analogo della somatostatina) per la stadiazione di un tumore gastrointestinale neuroendocrino. In questo caso si osserva anche un ridotto accumulo del tracciante nei tessuti non patologici indicativo di una elevata specificità.

Difficilmente la quantità di informazioni necessarie può essere fornita da una singola tecnica. Infatti, ogni modalità di imaging molecolare come la PET, tomografia computerizzata a emissione di singolo fotone (SPECT), bioluminescenza ottica, fluorescenza ottica e RM presenta il suo insieme unico di vantaggi e svantaggi. Proprio per questo motivo, l'imaging molecolare necessita della convergenza di vari metodi di imaging di biologia molecolare e cellulare, anche utilizzando sistemi ibridi come PET/TC (Figura 7) e PET/RM, chimica, medicina e farmacologia, fisica medica, matematica e informatica in un nuovo campo di ricerca altamente interdisciplinare. Anche per questa necessità di complementarietà dell'informazione in medicina, è stato recentemente introdotto un nuovo termine di **medicina personalizzata**. La medicina personalizzata, ovvero la personalizzazione dell'assistenza sanitaria che soddisfa il più possibile le differenze individuali, sia essa applicata alla prevenzione, diagnosi, terapia o *follow-up*, si basa sulle informazioni congiunte derivanti da dati genomici, proteomica, farmacogenomica, teranostica e radiogenomica, dove le indagini di *imaging* medico e soprattutto l'*imaging* molecolare, ovvero PET, sono elementi costitutivi di questo scenario. La European Science Foundation ha recentemente suggerito di utilizzare il termine **medicina di precisione** (invece di medicina personalizzata) semplicemente definito come "fornire il trattamento giusto al paziente giusto al momento giusto".

Sistemi dedicati

La primissima applicazione di quello che può essere considerato il precursore del moderno concetto di PET, ovvero il sistema chiamato Positome [28] sviluppato nei primi anni '70 è stato l'*imaging* cerebrale. Successivamente, con l'introduzione del FDG (e quindi della possibilità di fare *imaging* oncologico) e grazie al migiora-

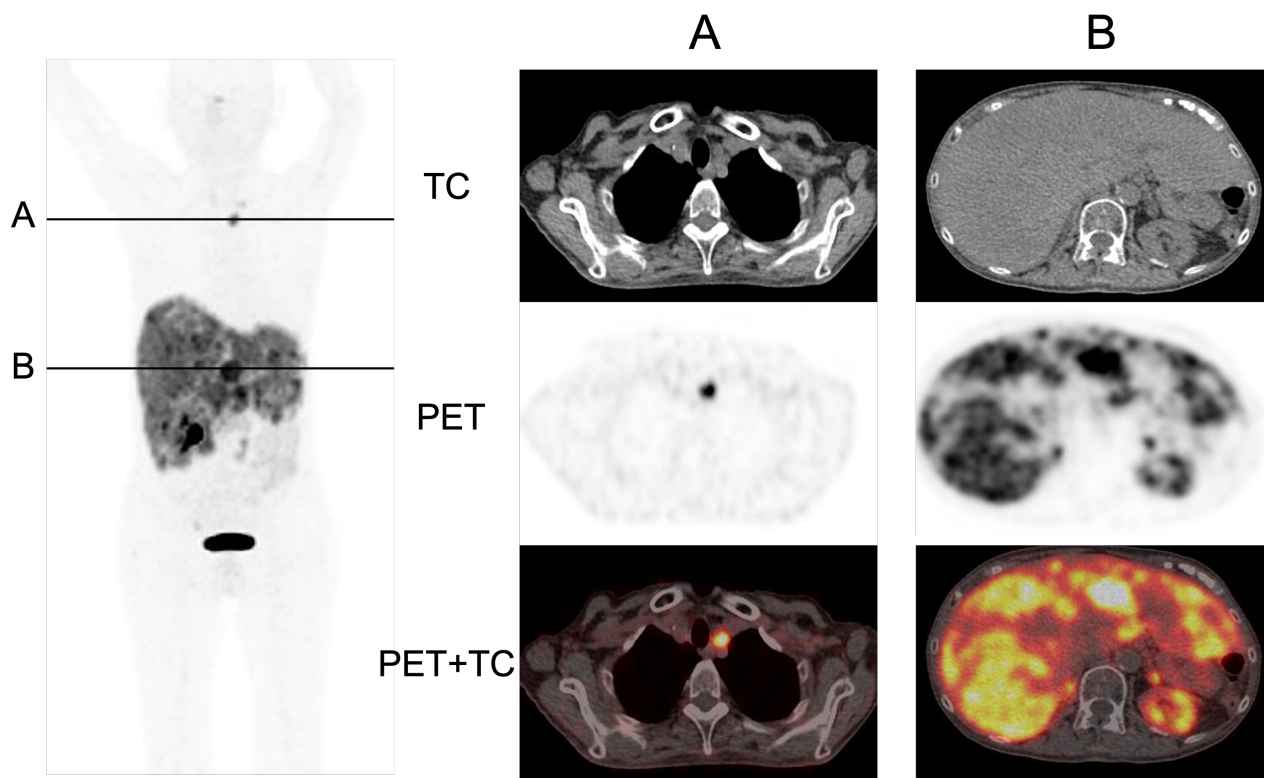


Figura 7: Esempio di immagini PET/TC. Le figure mostrano le immagini TC, PET e la fusione tra le due immagini (PET+TC) di due sezioni trasversali (A e B in Figura) dello stesso paziente della Figura 6B. La fusione delle immagini permette di identificare la lesione metastatica visibile nella sezione A come un linfonodo paratracheale e di collocare le principali sezioni multifocali nel fegato (sezione B). Immagini ottenute con un sistema PET/TC GE Discovery 710 (Dott.ssa Paola Erba, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana - AOUP, Università di Pisa).

mento della tecnologia di rivelazione, l'impeto della ricerca si è spostato verso l'*imaging* del corpo intero, dove le prestazioni dei sistemi allora disponibili non risultavano troppo limitanti. A partire dagli anni '90, un rapido e intenso sviluppo di fotorivelatori ad alta granularità ha aperto la possibilità di sviluppare *scanner* PET con una risoluzione spaziale senza precedenti suggerendo la possibilità di costruire strumenti PET dedicati ad applicazioni specifiche che richiedono una superiore risoluzione spaziale.

PET miniaturizzate: le applicazioni precliniche

Questi dispositivi hanno immediatamente trovato una loro applicazione nella costruzione di sistemi PET dedicati a studi preclinici su piccoli animali. Infatti, le dimensioni relativamente ridotte dell'animale oggetto di studio nell'*imaging* preclinico rendono difficile l'uso di strumenti di *imaging* sviluppati per soggetti umani. La risolu-

zione spaziale degli *scanner* clinici PET disponibili non è soddisfacente per l'*imaging* quantitativo e qualitativo su ratti e topi. L'*imaging* molecolare di piccoli animali richiede strumenti con una migliore risoluzione spaziale. Ad esempio, per ottenere la stessa visualizzazione dei dettagli degli *scanner* umani sarebbe necessario disporre di strumenti con una risoluzione spaziale submillimetrica. Tuttavia, di solito è accettabile lavorare con una risoluzione spaziale migliore di 2 mm FWHM per i ratti, mentre per i topi è consigliabile utilizzare strumenti con una risoluzione vicina a 1 mm FWHM. Inizialmente, la maggior parte degli *scanner* sono stati costruiti come prototipi di ricerca. Ben presto, il forte interesse scientifico sui sistemi di piccoli animali incoraggiò lo sviluppo di prodotti commerciali.

Uno di questi, il tomografo YAP-(S)PET, è stato sviluppato in Italia, presso l'Università di Ferrara [29], come prototipo e successivamente dal Dipartimento di Fisica dell'Università di Pisa che ne ha curato il trasferimento tecnologico verso

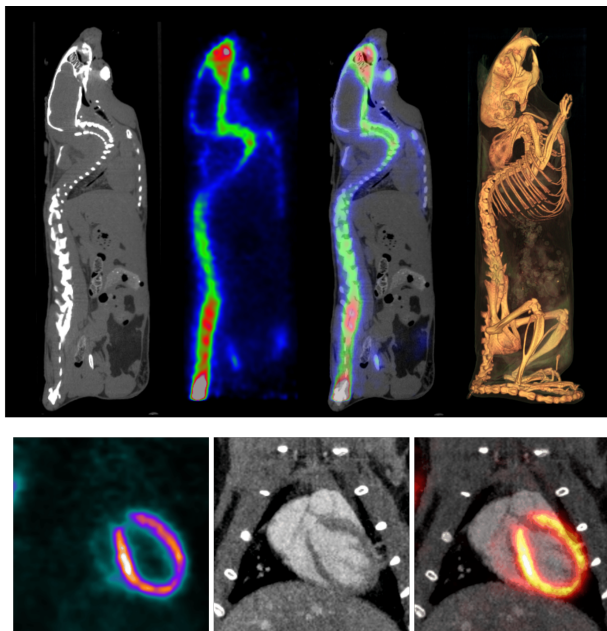


Figura 8: Esempio di immagini PET/TC di topi. In alto, da sinistra verso destra, sono mostrate le immagini TC, PET e la loro fusione di sezioni sagittali di un topo iniettato con NaF (traccianti osseo). A destra la visualizzazione in volume rendering dell'immagine TC. In basso, immagini del cuore di un topo. In queste immagini la risoluzione spaziale della PET è circa 1.5 mm, mentre quella della TC è circa 100 μm . Immagini fornite dal Dott. Daniele Panetta, IFC-CNR Pisa.

un'azienda italiana per la successiva ingegnerizzazione e commercializzazione. Questo scanner implementava caratteristiche non convenzionali come l'utilizzo di un cristallo a basso Z come l'ortoalluminato di ittrio-perovskite drogato al cerio (YAP:Ce) e la geometria a 2 coppie di rivelatori rotanti. Sebbene con alcuni compromessi in quanto a sensibilità, queste peculiarità consentivano una buona risoluzione spaziale unita alla possibilità, unica al tempo, di eseguire anche scansioni in modalità SPECT (tomografia ad emissione di singolo fotone), separate o simultanee alla PET, semplicemente installando dei collimatori a fori paralleli di fronte ai rivelatori.

La ricerca in questo campo è servita come palestra per la *test* e la validazione di nuove tecnologie per la PET clinica. È in questo ambito che si sono sviluppati i primi scanner basati su LSO, i primi sistemi PET/RM, nonché le prime PET che hanno utilizzato le matrici di SiPM come fotoregelatori. Esempi di imaging PET/TC su topi sono mostrati in Figura 8. Le immagini PET e

TC in alto sono ottenute separatamente tramite lo scanner PET YAP-(S)PET ed un prototipo di TC denominato XaltHR. In basso le immagini PET/TC ottenute con un moderno sistema preclinico integrato (IRIS PET/CT, Inviscan s.a.s, Francia).

Uno sguardo da vicino: i sistemi organo-specifici

Allo stesso tempo, altre applicazioni di nicchia hanno suscitato un forte interesse portando allo sviluppo di sistemi dedicati ad un organo o ad un particolare distretto anatomico, per il quale le prestazioni offerte dai sistemi a corpo intero risultano insufficienti. Tra queste possiamo citare sistemi per lo *screening* di secondo livello per il cancro della mammella [30] (solitamente dette PEM da *Positron Emission Mammography*) o della prostata [31] nonché scanner cerebrali, che riportano agli albori della PET, ma oggi proposti come sistemi integrabili [32] o integrati [33] con scanner a risonanza magnetica, così da sfruttare sia la capacità della RM di differenziare i tessuti molli cerebrali che le informazioni funzionali.

Un esempio di sistema multimodale integrato PET/RM cerebrale è il sistema TRIMAGE, sviluppato in una collaborazione tra industrie ed enti di ricerca europei e che ha visto il coordinamento del dipartimento di fisica dell'Università di Pisa. Le peculiarità del sistema risiedono, dal lato della RM, nell'utilizzo di un magnete compatto a superconduttore da 1.5 T che non fa uso di liquidi criogenici e, dal lato PET, nell'utilizzo di rivelatori basati su SiPM ad alta granularità che consentono al sistema di raggiungere una risoluzione spaziale di circa 2.5 mm. Un'ulteriore caratteristica di TRIMAGE è la compatibilità con il simultaneo utilizzo di un sistema per elettroencefalogramma, risultando così in un sistema di *imaging* trimodale simultaneo PET/RM/EEG. Questo scanner sarà installato presso l'Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana (AOUP) nel corso del 2022.

Osservare le reazioni nucleari: il monitoraggio della dose in adroterapia

La terapia con particelle cariche (si veda l'articolo di M. Dosanjh, M. Necchi, A. Degiovanni, E. Benedetto in questo numero di *Ithaca*) è una

tecnica impiegata nel trattamento del cancro che utilizza particelle cariche pesanti come protoni o ioni leggeri [34, 35]. Rispetto alla radioterapia standard che impiega fasci di fotoni, l'adroterapia mostra una selettività fisica superiore, che consente di erogare la maggior parte della dose in modo specifico al volume del tumore risparmiando il più possibile i tessuti sani circostanti. Per questo motivo questo tipo di terapia richiede un monitoraggio preciso della posizione della dose erogata, sia per garantire un'efficace irradiazione del tumore sia per salvaguardare la salute dei pazienti, evitando lo sviluppo di gravi effetti collaterali dovuti al sovradosaggio di organi radiosensibili [36].

Negli anni sono stati proposti diversi metodi di verifica del *range* di particelle: il più consolidato è quello basato su PET [37]. Quando passano attraverso i tessuti, le particelle cariche possono subire interazioni nucleari con i nuclei atomici, che portano alla creazione di isotopi che decadono β^+ lungo il percorso del raggio (principalmente ^{11}C , ^{15}O e ^{13}N). Il profilo di attivazione è caratterizzato da un andamento costante o in lenta crescita con la profondità, seguito da una repentina decrescita che in pochi millimetri azzerà l'attività prima del picco di Bragg. La caduta distale del profilo di attività deriva dal comportamento della sezione d'urto di produzione di radioisotopi che scende a zero quando l'energia del protone scende al di sotto di circa 20 MeV. La conoscenza della distribuzione spaziale dell'attività indotta nei tessuti irradiati si può dunque ottenere tramite l'*imaging* PET. Tale misura fornisce una stima indiretta dell'informazione rilevante ovvero la distribuzione di dose.

Attualmente si cercano possibili differenze nel *range* massimo delle particelle nel tessuto tra il trattamento erogato e quanto pianificato. Questa differenza è tipicamente dovuta a modificazioni morfologiche del paziente come ad esempio dimagrimento, riduzione della massa tumorale o anche solo per la presenza di muco nelle vie respiratorie dovuta ad un banale raffreddore. In questo senso, le possibili differenze nella distribuzione di attività saranno indicative di una discrepanza tra piano di trattamento e dose effettivamente rilasciata e quindi rappresentano un campanello d'allarme per i sanitari.

La prima implementazione clinica della PET

per il monitoraggio della radioterapia è iniziata nel 1997 con ioni di carbonio presso il GSI, a Darmstadt, in Germania. Il rivelatore PET era ricavato da due moduli di uno *scanner* PET clinico integrato nel sito di trattamento (monitoraggio *in-beam*) [38]. Questa particolare geometria con due rivelatori piani paralleli non consente un completo campionamento angolare come nel caso dell'anello, introducendo delle deformazioni nell'immagine ricostruita. Tuttavia, il livello di informazione che si ottiene consente la stima del *range* delle particelle cariche lungo la direzione del fascio con precisioni dell'ordine del millimetro.

Soluzioni simili sono state successivamente realizzate presso l'Heavy Ion Medical Accelerator di Chiba e presso il Kashiwa Center, entrambi in Giappone. Altri sistemi, sviluppati per funzionare in camera dopo il trattamento o basati su *scanner* PET commerciali installati in una stanza vicina, sono stati anche in diverse strutture con lo svantaggio di non sfruttare le informazioni provenienti da isotopi di emivita molto brevi come ^{15}O .

Anche in Italia sono stati sviluppati negli ultimi anni presso l'Università Pisa e la sezione dell'INFN di Pisa prototipi di PET dedicati. Un primo, denominato DoPET (Dosimetry with a Positron Emission Tomograph) e composto da due teste da $15\text{ cm} \times 15\text{ cm}$ basate su fotomoltiplicatori, è stato testato anche presso il Centro di terapia con protoni dei LNS-INFN di Catania (CATANA) [39, 40]. Un secondo prototipo, sviluppato nell'ambito del progetto INSIDE (Innovative Solutions for In-beam Dosimetry in hadrontherapy) [41] e composto anch'esso da due rivelatori planari, in questo caso lunghi 25cm nella direzione del fascio di particelle cariche e larghi 10cm nella direzione trasversale al fascio. Quest'ultimo sistema è attualmente integrato in una linea di trattamento del Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica (CNAO) a Pavia e sta effettuando un protocollo di validazione su pazienti.

Uno sguardo al futuro

Le attuali ricerche di frontiera nel campo della PET sono in gran parte orientate al miglioramento della sensibilità. Da un lato, la possibilità di

ottenere una migliore qualità dell'immagine dal punto di vista del rumore potrebbe portare dei benefici nella capacità di ottenere diagnosi ancor più precoci, ad esempio in quelle situazioni nelle quali il comportamento patologico di un tessuto (ad esempio un tumore) è ancora simile a quello di un tessuto sano (piccole lesioni / basso SUV). D'altro lato, una maggiore sensibilità può essere sfruttata sia per diminuire la dose al paziente, estendendo così le applicazioni della PET in quei casi, come ad esempio le applicazioni pediatriche dove il problema dosimetrico è rilevante, per ridurre il tempo di scansione, aumentando così il numero di pazienti che è possibile analizzare.

TOF estremo: la sfida ai 10ps

Come già accennato, un modo per ottenere un aumento della sensibilità efficace è quello di utilizzare la tecnica TOFPET. La sfida ultima, sarebbe quella di raggiungere risoluzioni temporali di 10 ps, valore che viene considerato il Sacro Graal della TOFPET, in quanto, offrendo una incertezza sul punto di emissione di 1.5 mm, fornirebbe un virtuale aumento della sensibilità di un ulteriore fattore 5 rispetto alle migliori TOFPET oggi disponibili, oltre a consentire addirittura di ottenere immediatamente una ricostruzione 3D della distribuzione dell'attività senza dover passare attraverso algoritmi di ricostruzione dell'immagine.

Purtroppo questo valore è oggi ancora non raggiungibile, principalmente per i limiti intrinseci dei materiali disponibili (ad esempio scintillatori non sufficientemente veloci). È dunque necessario ripartire dalla ricerca di base così da esplorare nuovi metodi, come ad esempio sfruttare la produzione di radiazione Čerenkov [42] o l'utilizzo di metamateriali [43], che cambino completamente il paradigma attuale del rivelatore PET.

Oltre l'anello: la PET total body

Un'alternativa al TOF estremo è quella di estremizzare la copertura angolare del paziente fino ad ottenere un cilindro di rivelatori lungo fino a 2 m. Questo concetto è detto PET total body. In questo modo lo scanner può accogliere l'intero paziente all'interno del FOV e consentire l'imaging simultaneo di tutti i tessuti e gli organi

del corpo. L'aumento della copertura geometrica del PET total body produce un aumento della sensibilità di un fattore di circa 40 per l'imaging dell'intero corpo. Questo aumento di sensibilità può essere sfruttato per ottenere immagini con un SNR 6 volte migliore, o in 1/40 del tempo di scansione o con 1/40 dell'attività iniettata a parità di qualità delle immagini rispetto alle PET odierne.

A differenza del TOF estremo, ancora difficile da raggiungere, la PET total body è oggi una realtà. Il primo scanner di questo tipo al mondo, chiamato Explorer [44], è oggi disponibile per attività di ricerca. Tuttavia, il costo di questi sistemi così estremi è ancora troppo elevato. È per questa ragione che i primi sistemi PET per applicazioni cliniche che vanno in questa direzione hanno per ora coperture assiali di circa 70 cm.

Verso il pieno sfruttamento del potenziale della PET: la PET quantitativa

C'è oggi un forte consenso nella comunità scientifica che una vera PET quantitativa è cruciale per esprimerne il pieno potenziale nell'ambito della medicina di precisione, ed estenderne il campo di applicazione, in primo luogo nella ricerca delle malattie neurologiche. La via per rendere veramente quantitativa la PET, è quella di studiare la dinamica del tracciante ovvero analizzare la cosiddetta farmacocinetica. La farmacocinetica consente una modellizzazione e una quantificazione più accurata del rilascio e dell'eterogeneità del radiotracciante in un dato tumore o tipo di tessuto o del suo andamento nel tempo (troppo veloce/lento, troppo precoce/tardivo).

Ad esempio, studi dinamici del radiotracciante possono spiegare la complessa evoluzione spazio-temporale della neurotrasmissione, fornendo così informazioni sull'insorgenza e sulla progressione della malattia ben oltre il tradizionale approccio semi-quantitativo.

Nel 1977 Sokoloff propose l'utilizzo di un modello matematico a 3 compartimenti per il FDG (inizialmente validato su ^{14}C -DG [45]) al fine di valutare il tasso di accumulo del tracciante nel sito di interesse, valore che è direttamente correlato con l'attività metabolica cellulare. Lo studio

farmacocinetico, che nel caso del modello di Sokoloff prevede la soluzione di un sistema di equazioni differenziali, è possibile solo se si conosce l'andamento nel tempo della concentrazione di attività nella regione di interesse nonché la funzione che fornisce nel tempo la concentrazione di attività del tracciante nel plasma arterioso, quest'ultima comunemente nota come *input function* (IF). Si tratta quindi di applicare un protocollo di acquisizione dinamica che genererà molte immagini del soggetto a diversi istanti temporali. Da un lato, questo pone dei limiti sulla possibilità di visualizzare ampie porzioni del paziente che richiederebbero anche la traslazione dello stesso nel campo di vista. D'altro lato la procedura standard per la misurazione dell'IF è il prelievo di sangue durante l'acquisizione della PET: questo viene eseguito in modo invasivo e richiede l'incannulazione arteriosa per campionare quantità specifiche in tempi precisi e sono necessarie diverse correzioni e approssimazioni e questo ne ha scoraggiato una ampia applicazione clinica. Un approccio diverso e non invasivo è la derivazione della funzione di *input* dalle immagini PET. Oggi, l'unico scanner PET in grado di sfruttare la funzione di *input* derivata dall'immagine (IDIF) è il sistema total body Explorer.

Appendice: lista degli acronimi

APD: *avalanche photodiode* o fotodiodo a valanga.
 BaF2: fluoruro di bario.
 BGO: germanato di bismuto, un cristallo scintillatore utilizzato nelle PET di prima generazione.
 CsF: fluoruro di cesio.
 EEG: elettroencefalogramma.
 FDG: fluorodesossiglucosio ovvero un analogo del glucosio utilizzato come tracciante PET.
 FOV: *field of view* o campo di vista.
 FWHM: *full width at half maximum* o ampiezza a metà altezza.
 HU: Unità Hounsfield.
 IF: *input function*.
 LOF: *line of flight* o linea di volo, ovvero la linea passante per il punto di annichilazione del positrone con l'elettrone e lungo la quale viaggiano i due fotoni.
 LOR: *line of response* o linea di risposta, ovvero la linea definita dalla posizione di due rivelatori nei quali è avvenuta l'interazione dei due fotoni

di annichilazione.

LSO/LYSO: ortosilicato di lutezio/ortosilicato di lutezio-ittrio, un cristallo scintillatore utilizzato nelle PET di ultima generazione.

MPPC: *multi pixel photon counter*, sinonimo di SiPM.

PET: *positron emission tomography* o tomografia ad emissione di positroni.

PET/RM: sistema di *imaging* ibrido che integra una PET ed una RM.

PET/TC: sistema di *imaging* ibrido che integra una PET ed una TC.

PMT: *photomultiplier tube* o tubo fotomoltiplicatore ovvero il fotorivelatore utilizzato comunemente nelle PET.

RM: risonanza magnetica.

ROI: *region of interest* o regione di interesse.

SiPM: *silicon photomultiplier* o fotomoltiplicatore al silicio ovvero il formorivelatore utilizzato nelle PET di ultimissima generazione.

SNR: *signal to noise ratio* o rapporto segnale rumore.

SPAD: *single photon avalanche diode*, o fotodiodo a valanga in modalità Geiger.

SPECT: *single photon emission compute tomography* o tomografia ad emissione di singolo fotone.

SUV: *standardized uptake value* ovvero il parametro più utilizzato per la quantificazione delle immagini.

TC: tomografia computerizzata a raggi X.

TOFPET: *time of flight* PET o PET a tempo di volo.

YAP:Ce: ortosilicato di lutezio-ittrio perovskite.



- [1] *Tenet*; Regia C. Nolan, Warner Bros., USA, (2020).
- [2] R. P. Feynman: *Nobel Lecture*, (1965). www.nobelprize.org
- [3] A. Del Guerra, N. Belcari, M. Bisogni: *Positron Emission Tomography: Its 65 years*, Nuovo Cimento, 39 (2016) 155.
- [4] M. E. Casey, R. Nutt: *A Multicrystal Two Dimensional BGO Detector System for Positron Emission Tomography*, IEEE Transactions on Nuclear Science, 1 (1986) 460.
- [5] L. G. Hyman: *Time resolution of photomultiplier systems*, Review of Scientific Instruments, 36 (1965) 193.
- [6] M. Moszyński, B. Bengtson: *Status of timing with plastic scintillation detectors*, Nuclear Instruments and Methods, 158 (1979) 1.

- [7] T. Szczesniak et al.: *Fast photomultipliers for TOF PET*, IEEE Transactions on Nuclear Science, 56 (2009) 173.
- [8] M. A. Mullani et al.: *Feasibility of time-of-flight reconstruction in Positron Emission Tomography*, Journal of Computer Assisted Tomography, 5 (1981) 454.
- [9] M. Conti: *State of the art and challenges of time-of-flight PET*, Physica Medica, 25 (2009) 1.
- [10] T. Beyer et al.: *PET-MRI: a review of challenges and solutions in the development of integrated multimodality imaging*, Journal of nuclear medicine, 41 (2000) 1369.
- [11] S. Vandenberghe, P. K. Marsden: *PET/RM imaging: technical aspects and potential clinical applications*, Radiology, 267 (2015) R115.
- [12] D. A. Torigian: *PET/RM imaging: technical aspects and potential clinical applications*, Radiology, 267 (2013) 26.
- [13] N. L. Christensen et al.: *Positron emission tomography within a magnetic field using photomultiplier tubes and lightguides*, Physics in Medicine & Biology, 40 (1995) 691.
- [14] H. Zaidi et al.: *Design and performance evaluation of a whole-body Ingenuity TF PET-MRI system*, Physics in Medicine and Biology, 56 (2011) 3091.
- [15] M. G. Bisogni, A. Del Guerra, Alberto, N. Belcari: *Medical applications of silicon photomultipliers*, Nuclear instruments and methods in physics research section A: accelerators, spectrometers, detectors and associated equipment, 926 (2019) 118.
- [16] R. Lecomte et al.: *Initial results from the Sherbrooke avalanche photodiode positron tomograph*, IEEE Transactions on Nuclear Science, 46 (1996) 1952.
- [17] D. McElroy et al.: *A true singles list-mode data acquisition system for a small animal PET scanner with independent crystal readout*, Physics in Medicine & Biology, 50 (2005) 3323.
- [18] G. Delso et al.: *Performance measurements of the Siemens mMR integrated whole-body PET/RM scanner*, Journal of nuclear medicine, 52 (2011) 1914.
- [19] D. Renker: *Geiger-mode avalanche photodiodes, history, properties and problems*, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment, 567 (2006) 48.
- [20] G. Collazuol et al.: *Single photon timing resolution and detection efficiency of the IRST silicon photo-multipliers*, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment, 581 (2007) 461.
- [21] V. Golovin, V. Saveliev: *Novel type of avalanche photodetector with Geiger mode operation*, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment, 518 (2004) 560.
- [22] D. Herbert et al.: *The silicon photomultiplier for application to high-resolution positron emission tomography*, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment, 573 (2007) 84.
- [23] G. Llosá et al.: *Novel silicon photomultipliers for PET applications*, IEEE Transactions on Nuclear Science, 55 (2008) 877.
- [24] S. España et al.: *Performance evaluation of SiPM photodetectors for PET imaging in the presence of magnetic fields*, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment, 613 (2010) 308.
- [25] T. Ido et al.: *Labeled 2-deoxy-D-glucose analogs. 18F-labeled 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose, 2-deoxy-2-fluoro-D-mannose and 14C-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose*, Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals, 14 (1978) 175.
- [26] P. E. Kinahan, J. W. Fletcher: *Positron emission tomography-computed tomography standardized uptake values in clinical practice and assessing response to therapy*, Seminars in Ultrasound, CT and MRI, 31 (2010) 496.
- [27] T. Massoud, S. S. Gambhir: *Molecular imaging in living subjects: seeing fundamental biological processes in a new light*, Genes & development, 17 (2003) 545.
- [28] Y. Yamamoto et al.: *Dynamic positron emission tomography for study of cerebral hemodynamics in a cross section of the head using positron-emitting ^{68}Ga -EDTA and ^{77}Kr* , Journal of computer assisted tomography, 1 (1977) 43.
- [29] A. Del Guerra et al.: *YAP-PET: first results of a small animal positron emission tomograph based on YAP: Ce finger crystals*, IEEE Transactions on Nuclear Science, 45 (1998) 3105.
- [30] L. Tafra et al.: *Pilot clinical trial of ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron-emission mammography in the surgical management of breast cancer*, The American journal of surgery, 190 (2005) 628.
- [31] T. C. Meyer et al.: *Endo-TOFPET-US: A multimodal ultrasonic probe featuring time of flight PET in diagnostic and therapeutic endoscopy*, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment, 718 (2013) 121.
- [32] A. J. Gonzalez et al.: *Initial results of the MINDView PET insert inside the 3T mMR*, IEEE Transactions on Radiation and Plasma Medical Sciences, 3 (2018) 343.
- [33] A. Del Guerra et al.: *TRIMAGE: A dedicated trimodality (PET/RM/EEG) imaging tool for schizophrenia*, European psychiatry, 50 (2018) 7.
- [34] H. Paganetti: *Proton therapy physics*, CRC press, Boca Raton FL, USA (2018).
- [35] U. Amaldi, G. Kraft: *Radiotherapy with beams of carbon ions*, Reports on progress in physics, 68 (2005) 1861.
- [36] A.-C. Knopf, A. Lomax: *In vivo proton range verification: a review*, Physics in Medicine & Biology, 58 (2013) R131.
- [37] G. Shakirin et al.: *Implementation and workflow for PET monitoring of therapeutic ion irradiation: a comparison of in-beam, in-room, and off-line techniques*, Physics in Medicine & Biology, 56 (2011) 1281.
- [38] K. Parodi, W. Enghardt, Th. Haberer: *In-beam PET measurements of β^+ radioactivity induced by proton beams*, Physics in Medicine & Biology, 47 (2001) 21.

- [39] V. Rosso et al.: *In-treatment tests for the monitoring of proton and carbon-ion therapy with a large area PET system at CNAO*, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment, 824 (2016) 228.
- [40] A. Topi et al.: *Monitoring proton therapy through in-beam PET: An experimental phantom study*, IEEE Transactions on Radiation and Plasma Medical Sciences, 4 (2019) 194.
- [41] V. Ferrero et al.: *Online proton therapy monitoring: clinical test of a Silicon-photodetector-based in-beam PET*, Scientific reports, 8 (2018) 1.
- [42] S. I. Kwon et al.: *Bismuth germanate coupled to near ultraviolet silicon photomultipliers for time-of-flight PET*, Physics in Medicine & Biology, 61 (2016) L38.
- [43] R. Turtos et al.: *Towards a metamaterial approach for fast timing in PET: experimental proof-of-concept*, Physics in Medicine & Biology, 64 (2019) 185018.
- [44] R. D. Badawi et al.: *First human imaging studies with the EXPLORER total-body PET scanner*, Journal of Nuclear Medicine, 60 (2019) 299.
- [45] L. Sokoloff et al.: *The [14c]deoxyglucose Method for the Measurement of Local Cerebral Glucose Utilization: Theory, Procedure, and Normal Values in the Conscious and Anesthetized Albino Rat*, „ Journal of Neurochemistry (28) 1977.897



Nicola Belcari: è professore associato in Fisica Applicata presso il Dipartimento di Fisica "E. Fermi" dell'Università di Pisa e ricercatore associato presso la sezione INFN di Pisa. DA più di 20 anni si occupa dello sviluppo di rivelatori e sistemi PET dedicati per applicazioni cliniche e precliniche.

Valeria Rosso: è professoressa ordinaria in Fisica Applicata presso il Dipartimento di Fisica "E. Fermi" dell'Università di Pisa, direttrice della locale Scuola di Specializzazione in Fisica Medica e ricercatrice associata presso la sezione INFN di Pisa. La sua attività di ricerca riguarda lo sviluppo di tecniche e sistemi di imaging per il controllo di qualità in adroterapia e per la radiografia digitale.

Giancarlo Sportelli: è professore associato in Fisica Applicata presso il Dipartimento di Fisica "E. Fermi" dell'Università di Pisa e ricercatore associato presso la sezione INFN di Pisa. Si occupa prevalentemente di elettronica dei rivelatori e di imaging PET.