

Capitolo II

Basi fisiche e tecnologiche della PET-TC

COS'È LA PET?

L'acronimo PET viene correntemente utilizzato con due significati diversi, sia per indicare una metodica, la tomografia ad emissione di positroni, sia per indicare un apparecchio, il tomografo per la rivelazione del decadimento positronico. La tomografia ad emissione di positroni è una metodica basata sull'impiego di radionuclidi, con la quale è possibile ottenere immagini rappresentative di diversi processi biochimici e funzionali nel corpo umano. I radionuclidi sono elementi instabili che decadono in elementi più stabili con l'emissione, da parte del nucleo, di radioattività sottoforma di particelle, di fotoni o di entrambi. Il decadimento delle sostanze radioattive segue una legge di tipo esponenziale con un tempo di dimezzamento caratteristico per ogni elemento. Le radiazioni emesse nel corso del decadimento vengono rilevate mediante il tomografo PET.

I radionuclidi più utilizzati nelle indagini PET sono prodotti mediante un ciclotrone, ma alcuni radionuclidi possono essere anche ottenuti mediante generatori. Il ciclotrone è uno strumento in cui un fascio di particelle cariche acquisisce un'energia molto elevata e viene diretto verso un materiale bersaglio. Gli elementi radioattivi vengono prodotti come conseguenza di cambiamenti che avvengono a seguito dell'interazione del fascio con il bersaglio. Molecole biologiche, come il glucosio, l'ammoniaca o l'acqua possono quindi essere marcate con i radionuclidi prodotti dando origine al radiofarmaco di interesse che, iniettato per via endovenosa, si distribuisce nel corpo in relazione alle proprie caratteristiche biologiche.

Il radiofarmaco più comunemente usato è l'analogo del glucosio: 2-deossi-2-fluoro-D-glucosio (FDG) legato al radio-

nuclide emettitore di positroni fluoro-18. Questa molecola radiomarcata ha caratteristiche molto simili a quelle del glucosio ed è quindi captata dai tessuti che utilizzano il glucosio.

Una completa descrizione della tecnologia e degli elementi fisici coinvolti nella metodica PET-TC è tuttavia al di là dello scopo di questo libro. Maggiori dettagli possono essere però trovati consultando la bibliografia.

BASI DI FISICA NUCLEARE

La materia è composta da atomi che rappresentano la più piccola parte in cui un elemento può essere diviso senza perdere la sua identità chimica. Gli atomi però possono essere ulteriormente divisi in particelle più piccole. L'atomo è infatti dotato di un nucleo formato da protoni (particelle cariche positivamente) e neutroni (particelle senza carica). Il nucleo è circondato da una nuvola di elettroni orbitanti, particelle cariche negativamente, di dimensioni molto piccole e di peso medio pari a 1/2.000 di quello dei protoni e dei neutroni. Una semplice analogia è quella di considerare il sole come il nucleo dell'atomo e i pianeti come gli elettroni orbitanti; ne consegue che gran parte dell'atomo può essere considerata spazio vuoto.

Nella configurazione stabile, gli elettroni occupano le orbite più prossime al nucleo, trattenuti dall'attrazione esercitata dal nucleo. A seguito dell'acquisizione di energia gli elettroni possono però "saltare" su orbitali più esterni: Se l'energia acquisita è sufficientemente elevata possono fuoriuscire dall'atomo e ciò porta alla formazione di due distinti ioni, uno carico positivamente e un elettrone. Questo processo prende il nome di ionizzazione.

Il termine radiazione significa letteralmente energia in movimento. Se l'energia posseduta dalla radiazione è sufficiente a rimuovere un elettrone dall'atomo, allora la radiazione viene definita ionizzante. Le radiazioni ionizzanti si manifestano in due forme principali: quella particolata, costituita da particelle atomiche o subatomiche (alfa, protoni, elettroni, neutroni e positroni) che trasportano energia sotto forma di energia cinetica, e quella elettromagnetica (raggi X e raggi γ), in cui l'energia è trasportata sotto forma di onde elettromagnetiche senza massa, i fotoni.

**Le radiazioni ionizzanti posseggono energia
sufficiente a ionizzare gli atomi**

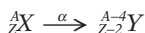
Ciascun elemento è caratterizzato da un numero definito di protoni e neutroni nel nucleo. Il numero che deriva dalla somma di protoni e neutroni, indicato per convenzione con la lettera A , è detto numero di massa. Il numero di protoni, indicato per convenzione con la lettera Z , è chiamato numero atomico. La notazione comune per descrivere la composizione nucleare è quindi la seguente:



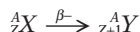
dove X indica l'elemento chimico (ad esempio, 1_1H corrisponde all'idrogeno il cui nucleo contiene solo un protone e nessun neutrone).

Ciascun elemento chimico è definito in base al numero dei protoni, ma, poiché il numero dei neutroni può variare, il nucleo può avere configurazioni diverse. "Nuclide" è il termine utilizzato per indicare un elemento classificato in base al numero atomico Z e al numero di neutroni. Nuclidi che hanno lo stesso numero atomico Z , ma differenti numeri di massa A , sono isotopi dello stesso elemento chimico. Ad esempio, i nuclei dell'idrogeno hanno generalmente un solo protone, ma esistono altre due configurazioni nucleari possibili: quella del deuterio, un protone più un neutrone, e quella del trizio, un protone più due neutroni. I tre isotopi dell'idrogeno hanno le stesse proprietà chimiche nonostante le differenze di composizione del nucleo.

Non tutte le combinazioni di protoni e neutroni sono però stabili: i nuclidi instabili, definiti radionuclidi, tendono spontaneamente a trasformarsi in elementi più stabili emettendo energia sotto forma di particelle cariche e/o fotoni. Questa trasformazione prende il nome di "decadimento radioattivo". Il decadimento con formazione di particelle cariche può avvenire con tre modalità: emissione alfa emissione beta meno ed emissione beta più. Elementi pesanti tendono ad emettere particelle alfa (decadimento α), costituite da due protoni e due neutroni, con una perdita rilevante di massa.



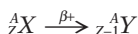
Elementi caratterizzati da una condizione di instabilità per un eccesso di neutroni tendono ad emettere elettroni (definiti particelle beta meno, β^- , nel caso in cui vengano emessi dal nucleo). In pratica, il decadimento β^- consiste nella trasformazione di un neutrone del nucleo in un protone e in un elettrone: il protone rimane nel nucleo, mentre l'elettrone ne fuoriesce dotato di energia cinetica.



DECADIMENTO E RILEVAZIONE DEI POSITRONI

Fisica dei positroni

Il positrone è l'anti-elettrone o, in altre parole, una particella caratterizzata dalla stessa massa dell'elettrone ma carica opposta (positiva). Per questa ultima caratteristica, il decadimento con emissione di positroni viene chiamato "decadimento β^+ ". I positroni derivano da radionuclidi che sono instabili a causa di un eccesso di protoni. In pratica, il decadimento β^+ consiste nella trasformazione di un protone del nucleo in un neutrone e in un positrone: il neutrone rimane nel nucleo, mentre il positrone ne fuoriesce con una certa energia cinetica.



L'espulsione del positrone dal nucleo avviene contemporaneamente all'emissione di una piccola massa senza carica elettrica, chiamata neutrino.

Il positrone, alla fine del suo percorso, tende a combinarsi con un elettrone della materia circostante formando il positronio, un elemento molto instabile, che tende a disintegrarsi convertendo la propria massa in energia ondulatoria (fenomeno di annichilazione). Il processo di annichilazione è governato dal principio della relazione fra massa ed energia di Einstein, per cui la massa M di una particella può essere convertita in energia E . Questo fenomeno è descritto dall'equazione $E=Mc^2$, dove c è la velocità della luce. Poiché il positronio ha una massa doppia di quella dell'elettrone, la sua energia è di 1022 KeV. Nel processo di annichilazione, questa energia di massa si trasforma in due fotoni di 511 KeV ciascuno, emessi simultaneamente nella stessa direzione, ma con verso opposto (a 180° l'uno rispetto all'altro) (Figura 10.1). La diagnostica PET si basa sulla rilevazione contempo-

reana di questi due fotoni associando così un evento ad ogni decadimento del radionuclide emettitore positroni. Un anello di rilevatori (Figura 10.2) è posto attorno al paziente e permette di rilevare gli eventi di annichilazione.

Il fenomeno di annichilazione ha luogo in un tempo estremamente rapido (massimo 2 nanosecondi) dall'emissione del positrone e ad una distanza generalmente non superiore a 1-2 mm dal nucleo da cui è originato il positrone. Questa distanza è un limite all'accuratezza di localizzazione (risoluzione spaziale) del radiofarmaco nel tessuto.

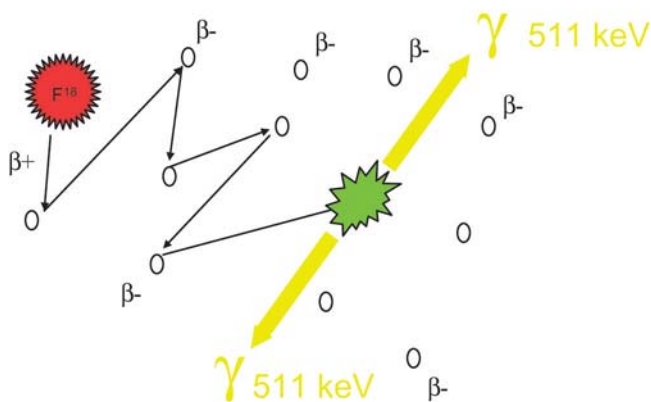


Fig. 10.1 Interazioni dei positroni

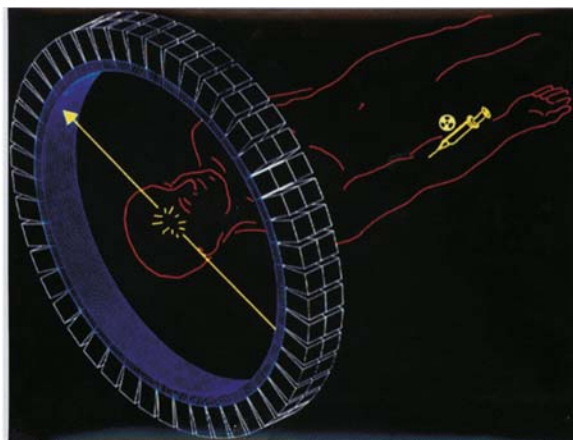


Fig. 10.2 Rilevazione dei fotoni di 511 KeV in coincidenza

I tomografi PET non rilevano direttamente i positroni, ma i fotoni emessi in seguito al processo di annichilazione positrone-elettrone

Produzione di radiotraccianti PET

Perché un radionuclide possa emettere positroni deve essere instabile ed avere un eccesso di protoni. Per produrre radionuclidi emettitori di positroni una via percorsa è quindi quella di aggiungere protoni a nuclei stabili grazie all'utilizzo di apparecchiature che permettono di accelerare particelle cariche, i ciclotroni. Queste apparecchiature si basano sull'utilizzo di una fonte di particelle cariche che vengono accelerate in un campo magnetico fino ad acquisire un'energia così elevata da penetrare il materiale "bersaglio" determinando delle reazioni nucleari. Ad esempio, la produzione di fluoro-18 avviene tramite il bombardamento di un bersaglio costituito da acqua arricchita in ossigeno-18 con un fascio di protoni ad alta energia.

Ciclotroni

La maggior parte dei radionuclidi emettitori di positroni usati per la PET è prodotta con il ciclotrone, sebbene, occasionalmente, possano essere anche utilizzati acceleratori lineari ad alta energia. Il primo ciclotrone venne costruito nel 1929 dal fisico Ernest O. Lawrence, presso l'università della California, Berkeley (USA). Nel ciclotrone si utilizza un campo elettrico alternato a radiofrequenza per accelerare le particelle cariche (protoni, deuteroni, $^3\text{H}^{++}$ e particelle α) e un campo magnetico per curvare la traiettoria e indirizzare il fascio sul bersaglio (Figura 10.3).

Il campo elettrico alternato è applicato ad una coppia di elettrodi cavi e posti sotto vuoto, denominati "Dees" (Figura 10.3, lettere A e B) per la loro forma che ricorda la lettera "D" dell'alfabeto. La sorgente di particelle, S, è posta nel centro della struttura, fra gli elettrodi. Le particelle cariche sono generalmente prodotte dalla ionizzazione di un gas usando un arco elettrico (ad esempio, dalla ionizzazione di H_2 gassoso può essere prodotto un fascio di protoni).

Una volta emessi dalla sorgente, i protoni, carichi positi-

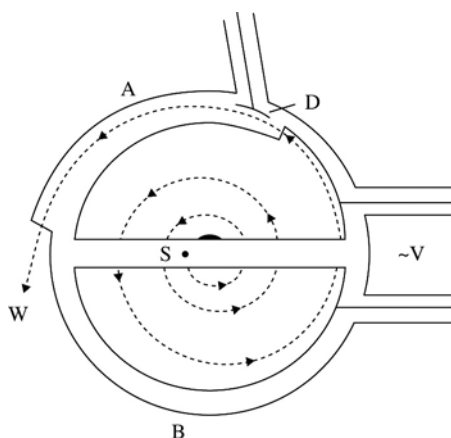


Fig. 10.3 Schema di un ciclotrone

vamente, vengono accelerati dal campo elettrico verso l'elettrodo a carica negativa. Tuttavia, una volta all'interno del campo elettrico, i protoni non saranno più soggetti all'azione del campo elettrico tra i due elettrodi, ma solo all'azione del campo magnetico perpendicolare agli elettrodi che li forza in un'orbita spirale. Al ritorno nell'intercapedine, il campo elettrico viene invertito: l'elettrodo negativo, sarà caricato positivamente. I protoni saranno quindi accelerati verso l'elettrodo a carica negativa acquisendo ulteriore energia cinetica.

Ad ogni passaggio nell'intercapedine la velocità della particella aumenta e cresce anche il raggio di rotazione dentro il disco in funzione della velocità della particella oltre che del campo magnetico. La frequenza del campo elettrico è quindi regolata in fase con l'arrivo delle particelle nell'intercapedine tra gli elettrodi. Alla fine del processo, il fascio di protoni viene deviato dalla traiettoria a spirale mediante un deflettore e diretto sul bersaglio.

I bersagli sono costruiti per la produzione di uno specifico radionuclide come il carbonio-11, l'ossigeno-15, l'azoto-13 o il fluoro-18, il radionuclide più usato in PET. Quando il fascio di particelle cariche colpisce il bersaglio avvengono reazioni nucleari con l'emissione di protoni e neutroni finché tutta l'energia depositata dal fascio nel bersaglio viene dispersa.

La produzione di un radionuclide dipende dall'intensità del fascio di particelle cariche, dalla quantità di materiale bombardato, dalla probabilità di produzione dello specifico radionuclide di interesse e dal tempo di bombardamento. Dopo la produzione mediante ciclotrone, i radionuclidi vengono incorporati nei radiofarmaci attraverso il processo chiamato "radiomarcatura", effettuato in laboratori di radiochimica specializzati: i radionuclidi PET a causa della loro piccola dimensione possono essere facilmente incorporati nelle molecole biologiche. Questi processi possono essere eseguiti manualmente oppure, più frequentemente, in maniera automatica. In questo caso i radioisotopi vengono trasferiti in moduli di sintesi automatica dedicati alla produzione dei radiofarmaci comunemente utilizzati nella tomografia ad emissione di positroni. I moduli contengono vetreria, tubature, siringhe per il trasferimento dei diversi composti e le sostanze chimiche necessarie al processo di sintesi. Tutte queste operazioni vengono controllate da calcolatori dedicati.

I radionuclidi carbonio-11, azoto-13 e ossigeno-15 sono di grande interesse per gli studi PET poiché sono elementi costitutivi di tutti i composti biologici. In generale, i radionuclidi PET hanno un tempo di dimezzamento molto breve. Quello del fluoro-18 è di 110 minuti, tempo che consente la produzione, la sintesi ed il trasporto di radiofarmaci marcati con fluoro-18 in siti distanti da quello di produzione, e nonostante il decadimento, la disponibilità di un'attività sufficiente per l'esecuzione degli esami PET.

I tempi di dimezzamento di carbonio-11, azoto-13 e ossigeno-15 sono molto più brevi di quelli del fluoro-18 (2 min-20 min). Per questa ragione, possono essere impiegati solo nella sede in cui vengono prodotti da un ciclotrone dedicato. L'elevato costo di acquisto e funzionamento di queste apparecchiature ha reso difficile la loro diffusione. Tuttavia, negli ultimi 10 anni vi è stato un incremento notevole nell'uso della PET ed il numero dei ciclotroni negli ospedali si è moltiplicato.

Radionuclidi emettitori di positroni prodotti mediante generatore

Non tutti i radionuclidi che emettono positroni devono essere prodotti in un ciclotrone. Vi sono numerosi radionuclidi emet-

titori di positroni, disponibili attraverso un'apparecchiatura chiamata generatore, con finalità cliniche. I radiofarmaci PET prodotti utilizzando un generatore sono più economici di quelli prodotti mediante ciclotrone. Fra questi, alcuni radioisotopi del rubidio, rame e gallio. Il rubidio-82 appare il più interessante per gli studi cardiologici mentre il gallio-68 appare il più interessante per gli studi oncologici. Il gallio-68 è un radionuclide particolarmente importante per le sue proprietà chimiche e per il suo tempo di dimezzamento di 68 minuti, che permette la sintesi di diversi radiofarmaci. Il gallio-68 viene prodotto attraverso un generatore che consiste in una matrice organica o inorganica che trattiene il radionuclide genitore, il germanio-68, mentre permette l'eluizione del gallio-68.

Il germanio-68 ha una emivita lunga, pari a 271 giorni, che permette la produzione di generatori durevoli ed economici. Il generatore $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ potrà in un prossimo futuro essere impiegato per la marcatura di radiofarmaci da kit liofilizzati, come già avviene nella pratica medico-nucleare corrente con altri radionuclidi prodotti da un generatore.

Struttura del tomografo PET

Il tomografo PET è concepito per rivelare simultaneamente i fotoni emessi a 180° dal processo di annichilazione positrone-elettrone. La maggior parte dei tomografi PET è costituita da anelli di rivelatori, costruiti impiegando cristalli di germanato di bismuto (BGO). Nella costruzione di un tomografo PET possono essere utilizzati fino a ventimila cristalli allo scopo di rivelare l'emissione di fotoni in un campo di vista di circa 15 cm lungo il corpo del paziente. I cristalli di rivelazione sono raggruppati in blocchi di rivelatori connessi a tubi fotomoltiplicatori, a loro volta connessi a circuiti elettronici che permettono di convertire la rivelazione dei fotoni in segnali elettrici e di ottenere mediante l'elaborazione di tali segnali mappe tridimensionali (3D) della distribuzione del radiofarmaco. Per completare uno studio tomografico su tutto il corpo è però necessario che il lettino su cui si trova il paziente venga spostato progressivamente all'interno del tomografo affinché tutte le regioni anatomiche di interesse si trovino entro l'anello di rivelazione per il periodo di tempo necessario all'acquisizione.

Ogni volta che una coppia di fotoni viene rivelata contemporaneamente, il sistema assume che essi provengono dallo stesso evento di annichilazione di un positronio posto in un punto lungo una linea che unisce i due rivelatori. Considerando tutte le coppie di rivelatori e le linee di risposta, può essere ricostruita la distribuzione (3D) del radiofarmaco. Il metodo di ricostruzione più comunemente utilizzato per ottenere le immagini PET è quello iterativo.

COS'È LA PET-TC?

Sfortunatamente la risoluzione spaziale dei sistemi PET non è tale da permettere la localizzazione anatomica accurata delle aree di captazione del radiofarmaco. La metodica TC, d'altra parte può solo permettere di ottenere informazioni anatomiche ma non indicazioni sull'attività metabolica. Negli ultimi dieci anni vi sono stati progressi tecnologici che hanno consentito l'impiego di queste due modalità nello stesso paziente in modo quasi simultaneo. L'immagine di fusione PET-TC deriva dalla combinazione di dati anatomici derivati dall'esame TC con gli aspetti metabolici derivati dall'indagine PET. Questo permette di ottenere una rappresentazione spazialmente accurata della distribuzione del metabolismo.

Successivamente all'iniezione endovenosa del tracciante radioattivo, la quantità di FDG accumulata nel tessuto metabolicamente attivo continua a crescere per qualche tempo. Nella maggior parte dei casi si lascia trascorrere un tempo compreso fra 45 e 60 minuti tra l'iniezione di FDG e l'acquisizione delle immagini. Durante questo intervallo di tempo in cui la captazione ha luogo, al paziente viene richiesto di rimanere quieto in una stanza non illuminata, per evitare movimenti inutili che possono causare captazioni derivanti dalla stimolazione e dall'attività che alterano l'interpretazione delle immagini. Ogni movimento muscolare, come pure parlare durante la fase di captazione, si traduce in una fisiologica captazione muscolare visibile sulle immagini finali.

L'esame TC viene eseguito con il paziente supino in una posizione rilassata. Al giorno d'oggi i tomografi TC accoppiati ai tomografi PET permettono l'acquisizione di immagini dell'intero corpo in pochi secondi. Il campo di scansione nor-

male va dalla base del cranio fino alla radice degli arti inferiori.

Successivamente all'esame TC, al paziente viene raccomandato di rimanere immobile nella stessa posizione (con la testa mantenuta fissa attraverso un sistema di contenimento) nel caso in cui debbano essere acquisite immagini PET della testa e del collo. Ciascuna immagine viene acquisita per 3-5 minuti su un campo di vista di circa 15 cm, in direzione cranio-caudale. L'intero esame richiede quindi circa 45 minuti per una valutazione della distribuzione della captazione dalla base del cranio alla radice degli arti inferiori. Non viene usualmente eseguita una scansione cerebrale poiché l'elevata captazione di FDG nel cervello normale rende la visualizzazione e l'interpretazione delle lesioni metabolicamente attive particolarmente difficile, seppure non impossibile. In talune circostanze il campo di vista può essere ampliato per includere il capo ed il collo. Ad esempio, questa sarebbe la procedura indicata in caso di pazienti in cui si verifica un coinvolgimento dei linfonodi cervicali o del cervello in caso di linfoma. La scansione dell'intero corpo è indispensabile nel caso di pazienti affetti da melanoma poiché la diffusione metastatica della malattia è imprevedibile e può spesso riguardare gli arti inferiori.

Il problema dell'attenuazione

Quando un fascio di raggi γ attraversa il corpo, il numero di fotoni costituenti il fascio si riduce. Questo fenomeno è detto attenuazione. Per costruire un'immagine accurata della distribuzione (3D) della radioattività bisogna quindi tenere conto dell'attenuazione delle radiazioni da parte dei vari tessuti attraversati. L'attenuazione è di solito valutata mediante la misura della trasmissione di un fascio noto di radiazioni attraverso il corpo. Differenti parti del corpo attenuano il fascio in modo diverso. Per esempio, i polmoni attenuano molto meno dei tessuti molli della pelvi e delle circostanti strutture ossee. La presenza di elementi metallici, tra cui pace-maker, protesi dentali e protesi d'anca possono determinare la comparsa di artefatti nelle immagini anatomiche. Questi artefatti possono essere anche dovuti a movimenti respiratori diaframmatici e all'uso di mezzi di contrasto orali e endovenosi.

In un tomografo PET-TC, le mappe di correzione per l'attenuazione sono create dalle immagini anatomiche TC con una conseguente maggiore accuratezza di rappresentazione della reale distribuzione del radiofarmaco nel corpo. Se compaiono artefatti, essi appaiono come aree di aumentata attività conosciute come "hot-spot". Queste aree possono essere, ad esempio, il risultato della eccessiva correzione delle immagini PET dovuta alla presenza di componenti metallici. Le immagini PET prima della correzione per l'attenuazione possono però essere utilizzate per distinguere il patologico aumento di attività dagli artefatti tecnici da eccessiva correzione. Le aree di patologico accumulo saranno infatti presenti anche nelle immagini non corrette, al contrario degli artefatti.

L'attenuazione non è il solo problema che richiede la correzione delle immagini PET: esistono eventi di errore che devono essere corretti prima dell'utilizzo delle immagini. Non tutti gli eventi rilevati nelle acquisizioni PET sono infatti vere annichilazioni. Alcuni eventi possono essere coincidenze casuali, altri, coincidenze diffuse o *scatter*. Le coincidenze casuali si verificano quando due fotoni provenienti da differenti annichilazioni vengono rivelati come unico evento, le coincidenze diffuse invece si verificano quando uno dei fotoni è deflesso da un atomo all'interno del paziente e la sua direzione è lievemente modificata. Questi eventi sono rilevati dal sistema come veri e posizionati in modo sbagliato all'interno della distribuzione 3D del radiofarmaco. I tomografi PET sono dotati di diversi algoritmi per la correzione di questi errori.

La ricostruzione delle immagini è spesso eseguita usando un processo conosciuto come ricostruzione iterativa. Quando questo processo è completato, le immagini sono pronte per essere valutate e possono essere visualizzate come immagini esclusivamente TC, esclusivamente PET o come immagini di fusione.

La PET-TC è ampiamente riconosciuta come metodica integrata che comporta significativi vantaggi rispetto alle sole indagini PET o TC separatamente. Questa metodica permette la precisa localizzazione anatomica di aree di anormale captazione del radiofarmaco; questo porta ad una maggiore accuratezza diagnostica, rispetto alla valutazione delle sole immagini PET o anche della immagini PET e TC separatamente seppure in una lettura contemporanea.