



**UNIVERSITA' POLITECNICA DELLE MARCHE**  
**Facolta' di Medicina e Chirurgia**

**Corso di Laurea in:**  
**TECNICHE DI RADIOLOGIA MEDICA,**  
**PER IMMAGINI E RADIOTERAPIA**

Tesi di Laurea:

**Dual time point 18F-FDG PET/CT nella  
identificazione delle lesioni epatiche**

Candidato:  
Fabio Caminonni

Relatore:  
Dott.ssa Brunella Rossi

*Anno Accademico 2019 - 2020*



# INDICE

<b>Acronimi e abbreviazioni</b> .....	5
<b>Introduzione</b> .....	7
<b>1. La Medicina Nucleare</b> .....	9
1.1. Il ruolo del TSRM in Medicina Nucleare.....	11
<b>2. LA PET</b> .....	15
2.1. Le basi fisiche della PET.....	15
2.1.1. Emissione del positrone.....	15
2.1.2. Annichilazione del positrone.....	16
2.1.3. Rivelazione dei raggi $\gamma$ .....	17
2.2. Strumentazione PET.....	19
2.3. Time Of Flight (TOF).....	25
2.4. Modalità di acquisizione PET.....	26
2.5. La PET/CT.....	28
2.5.1. Imaging di correlazione morfo-funzionale.....	31
2.5.2. Correzione per l'attenuazione basata sui dati CT.....	32
<b>3. I radiofarmaci</b> .....	34
3.1. I radionuclidi nella Medicina Nucleare convenzionale.....	36
3.2. I radionuclidi in PET.....	37
3.3. Il Fluoro-18 e il $^{18}\text{F}$ -Fluoro-Desossi-Glucosio.....	38
3.4. Lo Standardized Uptake Volume (SUV).....	42
<b>4. Tumore epatico metastatico</b> .....	44
<b>5. Studio <math>^{18}\text{F}</math>-FDG PET/CT Dual Time Point per valutazione delle lesioni epatiche</b> .....	46
5.1. Materiali e metodi.....	46
5.1.1. Protocollo di studio PET/CT Dual Time Point.....	46
5.1.1.1. PET-1: studio $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT Whole Body di base.....	47

5.1.1.2. PET-2: $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT dell'addome superiore (acquisizione tardiva).....	48
5.1.2. Ricostruzione delle immagini e misura del $\text{SUV}_{\text{max}}$ .....	48
5.2. Analisi dei dati e risultati.....	51
5.3. Discussione.....	55
5.4. Limiti dello studio.....	58
<b>Casi clinici</b> .....	<b>59</b>
<b>Conclusioni</b> .....	<b>62</b>
<b>Bibliografia</b> .....	<b>63</b>
<b>Ringraziamenti</b> .....	<b>67</b>

## **ACRONIMI E ABBREVIAZIONI**

**PET:** Positron Emission Tomography (*Tomografia ad Emissione di Positroni*);

**<sup>18</sup>F-FDG:** <sup>18</sup>Fluoro – FluoroDeossiGlucosio;

**CT:** Computed Tomography (*Tomografia Computerizzata*);

**FDG:** Fluorodeossiglucosio;

**A.I.M.N.:** Associazione Italiana di Medicina Nucleare;

**SPECT:** Single Photon Emission Computed Tomography (*Tomografia Computerizzata ad Emissione di Fotone Singolo*)

**TSRM:** Tecnico Sanitario di Radiologia Medica

**NBP:** Norme di Buona Preparazione dei Radiofarmaci

**LOR:** Line Of Response (*Linea di Risposta*);

**BGO:** Germanato di Bismuto

**LSO:** Orto Silicato di Lutezio;

**GSO:** Orto Silicato di Gadolinio;

**PHA:** Pulse height analyzer (discriminatore di ampiezza degli impulsi);

**TOF:** Time Of Flight (*Tempo di volo*);

**FWHM:** Full Weight High Maximum;

**SUV:** Standard Uptake Volume;

**FOV:** Field of View (*Campo di Vista*);

**HU:** Hounsfield;

**E.A.N.M.:** European Association of Nuclear Medicine;

**ROI:** Region Of Interest (*Regione di Interesse*)

**RM:** Risonanza Magnetica;

**US:** ecografia;

**TACE:** Trans-Arterial Chemoembolization (*Chemoembolizzazione intrarteriosa*);

**TARE:** Trans-Arterial Radioembolization (*Radioembolizzazione intrarteriosa*);

**TAE:** Trans-Arterial Embolization (*Embolizzazione intrarteriosa*);

**PET/CT-1:** acquisizione PET/CT whole body;

**PET/CT-2:** acquisizione PET/CT addome superiore;

**MIP:** Maximum Intensity Projection;

**DS:** Deviazione Standard;

**RI\_SUV<sub>max</sub> %:** retention index (*indice di ritenzione*);

**L/B:** rapporto tra valore medio del SUV<sub>max</sub> delle lesioni epatiche e valore medio del SUV<sub>max</sub> del parenchima epatico sano;

**MDC:** Mezzo di Contrasto.

## INTRODUZIONE

Nell'inquadramento e nella gestione del paziente oncologico, la tomografia ad emissione di positroni (PET) con  $^{18}\text{F}$ -fluorodeossiglucosio ( $^{18}\text{F}$ - FDG) è considerata uno strumento diagnostico di grande importanza. Il suo ruolo nella stadiazione/ri-stadiazione, nella valutazione precoce della risposta e/o alla fine del trattamento e nella caratterizzazione metabolica di lesioni morfologiche di dubbia natura (come per esempio la differenziazione tra esiti cicatriziali post-attinici e ripresa di malattia neoplastica) è ampiamente provato e riconosciuto.

L'introduzione dei tomografi ibridi PET/CT, permettendo la coregistrazione di immagini PET, di tipo funzionale, con immagini di tomografia computerizzata (CT), di tipo morfologico, consente una più precisa localizzazione spaziale e perciò, una migliore caratterizzazione dell'uptake di Fluorodeossiglucosio (FDG), con conseguente aumento dell'accuratezza della PET e, in particolar modo, della sua specificità.

Attualmente, la domanda per gli esami PET nel nostro Paese si registra nel 95% in campo oncologico, mentre il 4% è dedicato alla neurologia non oncologica e l'1% alla cardiologia.

Le indicazioni principali all'esecuzione della PET in oncologia riguardano pressoché tutti i tipi di neoplasie: tumori cerebrali, del distretto testa-collo, del polmone, della mammella, del tratto gastro-enterico, del sistema genito-urinario, di ossa, muscoli e tessuti molli, linfomi e mielomi, melanoma, neoplasie endocrine e neuroendocrine.

L'istotipo, lo stadio della malattia e la fase dell'iter clinico del paziente oncologico determinano le indicazioni all'esame PET, che possono essere così schematicamente riassunte (Linee Guida Associazione Italiana di Medicina Nucleare, A.I.M.N):

- Caratterizzazione metabolica di lesione con caratteristiche cliniche e morfostrutturali di incerta valutazione;

- Completamento di stadiazione in pazienti con tumore primitivo istologicamente determinato avido di  $^{18}\text{F}$ -FDG ;
- Ri-stadiazione per sospetto di ripresa di malattia nei tumori avidi di  $^{18}\text{F}$ -FDG (sospetto clinico, aumento dei marcatori o imaging strumentale dubbio);
- Diagnosi differenziale tra residuo o recidiva locale di malattia e fibrosi/necrosi post- trattamento;
- Monitoraggio e valutazione della risposta al trattamento;
- Ricerca di tumore occulto in pazienti con metastasi da lesione primitiva a sede indeterminata o sindrome paraneoplastica con imaging strumentale negativo o dubbio;
- Guida alla biopsia;
- Guida per la definizione del piano di trattamento radioterapico.

Nella presente tesi viene riportata l'esperienza effettuata con un tomografo ibrido PET/CT su 28 pazienti afferenti al Servizio PET/CT dell'Unità Operativa di Medicina Nucleare del Dipartimento di Diagnostica per Immagini dell' Area Vasta 5 (Ospedale C. e G. Mazzoni, Ascoli Piceno).

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad un esame Dual time point  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT utilizzando un tomografo *Siemens Biograph mCT – S(40) 4R*. L'indagine è stata eseguita con una metodica PET/CT Dual Time Point: una scansione CT whole body, una scansione PET whole body ad un'ora dall'iniezione del radiofarmaco, una scansione CT sull'addome superiore, una scansione PET tardiva sull'addome superiore a 2-3 ore dall'iniezione.

L'obiettivo della tesi è stato quello di valutare l'accuratezza diagnostica della  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT in pazienti con metastasi epatiche utilizzando la tecnica Dual Time Point che prevede un'acquisizione tardiva segmentaria in aggiunta alle immagini whole body fornite di routine.



## **1. LA MEDICINA NUCLEARE**

La Medicina Nucleare è una branca specialistica della medicina che si occupa di diagnostica e di terapia. La metodica si basa sulla somministrazione, generalmente per via endovenosa, di molecole biologicamente attive marcate con radionuclidi (nuclei radioattivi), i radiofarmaci, e la successiva valutazione, tramite strumentazione specifica, della loro distribuzione a livello dei vari organi e tessuti. Attraverso la visualizzazione e lo studio di questa distribuzione, le indagini medico-nucleari forniscono informazioni di tipo prevalentemente funzionale o metabolico, altrimenti difficilmente ottenibili in modo non invasivo con altre metodiche, contribuendo alla diagnosi delle malattie e conseguentemente alle scelte terapeutiche.

E'una disciplina relativamente recente e deve le sue origini alla scoperta della radioattività naturale ed allo sviluppo delle prime strumentazioni per la diagnostica medica; risale infatti al 1895 la data dell'osservazione da parte di Henri Becquerel che alcuni sali di uranio potevano impressionare una lastra fotografica anche in assenza di luce, ed è nello stesso anno che Wilhelm Conrad Roentgen sviluppa un'apparecchiatura in grado di generare i primi raggi X. Tuttavia è solo negli anni '50 che il termine "Medicina Nucleare" viene coniato specificatamente da parte di un medico statunitense, il dott. Marshall Brucer, che in quegli anni non solo promuove l'impiego di radionuclidi a scopo medico, ma sviluppa anche un corso specifico di formazione per i medici, rendendo la Medicina Nucleare una disciplina potenzialmente a se stante.

La diagnostica medico-nucleare si distingue dalla Radiologia per quello che riguarda la fonte delle radiazioni rilevate attraverso le diverse apparecchiature. Al contrario delle immagini radiologiche, originate sfruttando l'attenuazione del fascio di raggi X da parte dei tessuti interposti tra l'apparecchiatura che le ha prodotte e il sistema di rivelazione (imaging "in trasmissione"), le immagini medico-nucleari si ottengono per mezzo

della rilevazione di radiazioni emesse da radiofarmaci distribuiti nell'organismo (imaging "in emissione"). Si può quindi dire che in Medicina Nucleare è il paziente stesso, una volta somministrato il radiofarmaco, ad emettere radiazioni che vengono poi registrate da apposite apparecchiature in grado di ricreare l'immagine corrispondente.

Un altro elemento di distinzione tra le due branche è rappresentato dal tipo di radiazione ionizzante utilizzata a scopo diagnostico: le radiazioni originate dal nucleo atomico (quali i raggi  $\gamma$  e i positroni) proprie della Medicina Nucleare e le radiazioni a partenza dal mantello elettronico (comunemente chiamati raggi X) relative alla Radiologia.

Le due modalità di applicazione più comuni della medicina nucleare sono:

- SPECT (*Single Photon Emission Computed Tomography*): le apparecchiature SPECT generano immagini tridimensionali della distribuzione del tracciante radioattivo somministrato al paziente. Gli apparecchi SPECT per rilevare emissioni gamma dai traccianti iniettati al paziente usano gamma-camere montate su un gantry rotante che permette di spostare i rilevatori intorno al paziente, sdraiato e immobile su un sostegno.

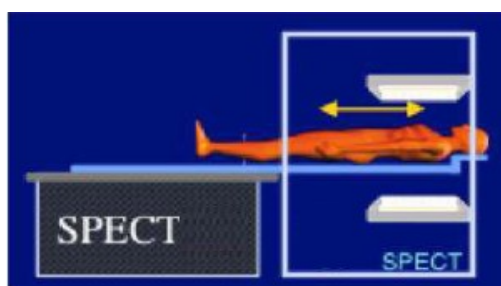
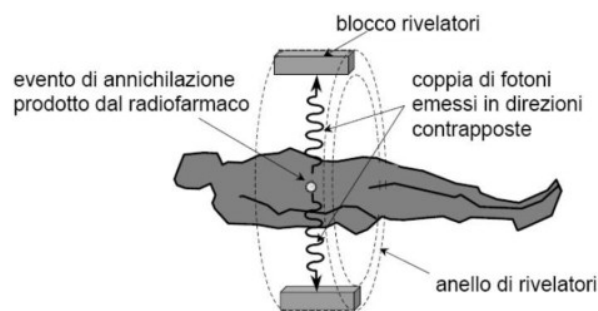


Figura 1. Schema di funzionamento SPECT

- PET (*Positron Emission Tomography*): metodica non invasiva che permette la misura delle concentrazioni di radiofarmaci che emettono positroni. La differenza principale tra SPECT e PET riguarda proprio il tipo di tracciante radioattivo utilizzato; mentre la

SPECT sfrutta i raggi  $\gamma$  per ottenere immagini, il principio di funzionamento della PET è basato sul decadimento positronico. La PET si basa sulla rilevazione dei fotoni  $\gamma$  prodotti dal fenomeno dell'annichilamento che si verifica quando alcuni radionuclidi, come il Fluoro-18, rilasciano positroni che interagiscono con gli elettroni della materia. Questo processo produce una piccola quantità di energia sotto forma di due fotoni che vengono emessi nella stessa direzione, ma in verso opposto. Il sistema di rilevazione misura questi fotoni e usa tali dati per creare immagini degli organi interni.



*Figura 2. Schema di funzionamento PET*

Rispetto alle altre metodiche di imaging, le immagini medico-nucleari sono caratterizzate, in genere, da un dettaglio morfologico inferiore, ma sono molto più ricche di informazioni funzionali. Per questo motivo sono state realizzate apparecchiature ibride come la SPECT/CT e la PET/CT in cui l'imaging funzionale medico-nucleare viene sovrapposto alle immagini morfologiche della CT facilitando così la localizzazione anatomica.

### 1.1. Il ruolo del TSRM in Medicina Nucleare

Il Tecnico Sanitario di Radiologia Medica (TSRM) addetto ai servizi di Medicina Nucleare, è un professionista laureato che, in possesso delle competenze professionali necessarie, si tiene continuamente aggiornato allo scopo di migliorare le proprie competenze e rispondere in tempi sostenibili

alle nuove esigenze diagnostiche e di programmazione delle linee di sviluppo clinico e tecnologico. Ha la responsabilità di condurre tecnicamente l'esame in modo autonomo, in ottemperanza alle Linee Guida Nazionali e ai Protocolli Operativi Diagnostici preventivamente definiti e concordati col Responsabile della struttura.

Benché la responsabilità principale dell'indagine medico-nucleare appartenga al medico, la conoscenza e l'abilità professionale specifica del TSRM è indispensabile per assicurare un'attività di elevata qualità.

Il TSRM deve garantire, durante la conduzione tecnica dell'indagine diagnostica, il rispetto del principio di ottimizzazione, attraverso la corretta gestione delle procedure di preparazione e controllo delle dosi di radiofarmaco e il corretto uso e controllo delle tecnologie diagnostiche a lui affidate, oltre al corretto impiego di tutti i dispositivi idonei alla radioprotezione del paziente e del personale.

Risulta inoltre essere responsabilmente impegnato nel processo di giustificazione, facendo riferimento al Medico Nucleare e alle Linee Guida Nazionali o Interne alla struttura.

Nello specifico:

- Gestisce, in collaborazione con il Medico Nucleare, il corretto approvvigionamento del radiofarmaco, prendendo in consegna le sorgenti radioattive, curandone il loro carico e scarico, oltre che il loro regolare smaltimento;
- Gestisce, in osservanza delle Norme di Buona Preparazione dei Radiofarmaci (NBP), tutte le operazioni di camera calda:
  - Corretta manutenzione e utilizzo dei locali;
  - Corretta manutenzione e utilizzo delle apparecchiature di stoccaggio;
  - Corretta manutenzione e utilizzo delle apparecchiature di manipolazione;

- Corretta manutenzione e utilizzo delle apparecchiature di misurazione e di controllo;
- Gestisce tutte le operazioni di preparazione dei radiofarmaci per la diagnostica convenzionale e di frazionamento delle dosi (PET), delle marcature cellulari e dei trattamenti di terapia, operazioni strettamente connesse al principio di ottimizzazione;
- Rende tracciabili tutte le operazioni di camera calda, attraverso l'utilizzo di appositi strumenti, come previsto dalla normativa vigente;
- Assume ruoli di responsabilità nei programmi di Assicurazione della Qualità secondo quanto previsto dalla normativa. In particolare può eseguire le prove di costanza sulle apparecchiature;
- Collabora insieme ad altre figure professionali a tutti i processi di produzione di radionuclidi, compresa la fase di sintesi dei radiofarmaci;
- Collabora, con lo specialista in fisica medica, per le necessarie operazioni relative alla valutazione dosimetrica;
- È responsabile del corretto utilizzo delle tecnologie diagnostiche e del corretto impiego di tutti i dispositivi idonei alla radioprotezione del paziente e degli operatori;
- Rende tracciabili tutte le operazioni che consentano la verifica dell'osservanza delle Linee Guida, dei principi di ottimizzazione e giustificazione;
- Prende in carico ed identifica il paziente all'atto dell'esecuzione dell'indagine medico-nucleare;
- Prende visione delle congruità del quesito clinico e della richiesta del prescrittore, secondo le Linee Guida Nazionali o della struttura in cui opera, in relazione a quanto preventivamente previsto e concordato con il Responsabile dell'impianto radiologico e il Medico Nucleare;

- Informa il paziente sulle modalità di esecuzione dell'esame e sui rischi inerenti all'esposizione di radiazioni ionizzanti;
- Presta particolare attenzione a una corretta informazione circa i comportamenti del paziente, una volta eseguito l'esame, nei confronti della popolazione non esposta;
- Conduce l'esame e l'elaborazione dei dati acquisiti, e quanto ad esso tecnicamente correlato, in autonomia professionale;
- Effettua la valutazione tecnica dell'iconografia e se ne assume la responsabilità;
- Si fa carico della procedura di memorizzazione ed archiviazione delle immagini degli esami di Diagnostica Medico Nucleare;
- Collabora, insieme ad altre figure professionali, alla stesura di procedure e protocolli diagnostici;
- È responsabile della propria formazione continua per migliorare le proprie abilità;
- Partecipa e concorre direttamente alle attività didattiche di docenza, laboratorio e tutoraggio teorico-pratico nei Corsi di Laurea in "Tecniche di Radiologia Medica per Immagini e Radioterapia".

## 2. LA PET

La PET è una metodica di diagnostica per immagini della Medicina Nucleare che consente la misura in vivo della concentrazione locale di radiofarmaci che emettono positroni in seguito ad un decadimento  $\beta^+$ .

Anche la PET, come le altre metodiche di imaging della Medicina Nucleare, prevede la somministrazione di una piccola quantità di sostanza radioattiva (radiofarmaco), al fine di indagare le caratteristiche funzionali degli organi e degli apparati nei quali il radiofarmaco si localizza. Dopo essere stato somministrato per via endovenosa il radiofarmaco si distribuisce nel corpo del paziente permettendo di ottenere delle immagini diagnostiche, interpretate da medici specialisti.

### 2.1. Le basi fisiche della PET

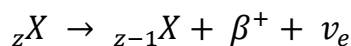
Il processo fisico utilizzato per ricavare le informazioni sulla distribuzione di attività può essere suddiviso in varie fasi distinte: l'emissione del positrone, la sua annichilazione, l'interazione dei raggi  $\gamma$  emessi con il tessuto biologico circostante, e la loro rivelazione.

#### 2.1.1. Emissione del positrone

Il positrone è l'antiparticella dell'elettrone: queste due particelle sono identiche in tutte le loro caratteristiche e differiscono soltanto per il segno della carica elettrica. Il positrone è una particella di carica positiva e per questa ragione è indicato con il simbolo  $e^+$  o, più frequentemente, con  $\beta^+$ .

I positroni sono prodotti naturalmente tramite il decadimento di vari nuclei, la cui instabilità è causata dalla presenza di un numero eccessivo di protoni rispetto a quello di neutroni. Questi nuclei raggiungono uno stato più stabile trasmutando un protone in un neutrone attraverso un processo detto decadimento  $\beta^+$ . In questa trasformazione un nucleo  $X$  caratterizzato da un numero  $Z$  di protoni e  $N$  di neutroni, si trasforma in un nucleo avente

$Z-1$  protoni e  $N+1$  neutroni, tramite l'emissione di un positrone,  $\beta^+$ , e di un neutrino elettronico,  $\nu_e$ , cioè:



Il positrone,  $\beta^+$ , verrà emesso con una distribuzione continua di energia da 0 fino a un valore massimo caratteristico  $E_{max}$  che può variare da poche centinaia di keV fino a qualche MeV, a seconda del radioisotopo utilizzato. Il valore di  $E_{max}$  definisce la distanza di allontanamento del positrone dal punto di emissione.

### 2.1.2. Annichilazione del positrone

Nell'attraversare il tessuto, il positrone perde la sua energia attraverso una serie di urti con gli elettroni. Poiché la massa del positrone è uguale a quella dell'elettrone, a ogni urto il positrone potrà subire grandi deviazioni nella direzione di volo. Ne consegue che il positrone, durante il suo rallentamento, compie una traiettoria tortuosa allontanandosi dal punto di emissione. Quando il positrone raggiunge un'energia sufficientemente bassa, interagisce con un elettrone formando uno stato legato detto positronio (solo il 2% delle annichilazioni avviene senza la formazione di positronio).

La distanza di allontanamento dal punto di emissione del positrone dipende dall'energia con la quale esso viene emesso, ma anche dalla densità elettronica del materiale circostante. In acqua, che è una buona approssimazione del tessuto biologico, la distanza media percorsa dal positrone emesso da un tipico radioisotopo utilizzato nella PET è circa 1-2 mm.

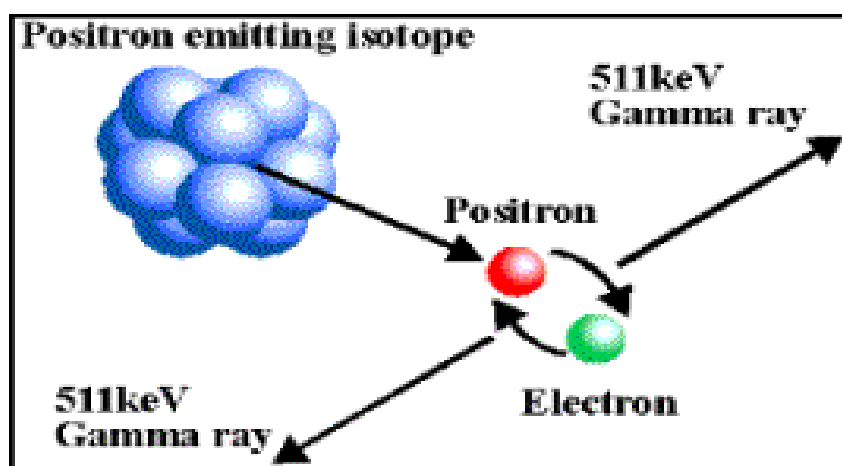
Il positronio è instabile e decade, tramite annichilazione, in una coppia di raggi  $\gamma$ . I due raggi  $\gamma$  avranno un'energia pari a 511 keV. Infatti, nell'annichilazione il positrone e l'elettrone trasformano la loro massa in energia che viene equamente divisa tra i due raggi  $\gamma$ , ovvero:



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

dove  $m_e$  e  $m_{\beta}$  sono rispettivamente la massa a riposo dell'elettrone e del positrone.

Nel sistema di riferimento del positrone, i due raggi  $\gamma$  vengono emessi lungo la stessa linea, ma in direzioni opposte (a  $180^\circ$  l'uno dall'altro).



*Figura 3. Rappresentazione grafica del decadimento  $\beta^+$  di un isotopo radioattivo: si ha l'emissione di un positrone che annichilendosi con un elettrone presente nella materia dà luogo a due fotoni back to back da 511 keV*

### 2.1.3. Rivelazione dei raggi $\gamma$

L'ultimo passo indispensabile per acquisire le informazioni necessarie alla ricostruzione della distribuzione di attività consiste nella rivelazione in coincidenza temporale dei 2 raggi  $\gamma$  di annichilazione.

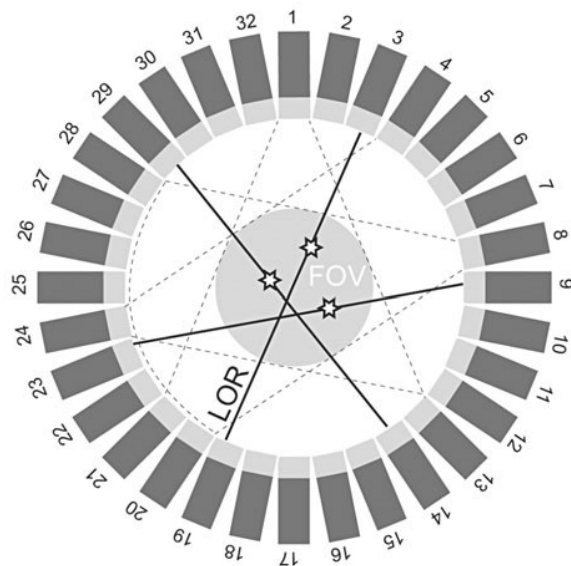
In principio, tale sistema di rivelazione dovrebbe fornire la posizione nello spazio dei punti di interazione di entrambi i raggi  $\gamma$ , così da definire la *Line Of Response* (LOR). Nel caso in cui i raggi  $\gamma$  interagiscono più volte nel rivelatore, questo dovrebbe essere in grado, in principio, di fornire le coordinate della prima interazione. Tale rivelatore dovrebbe inoltre fornire informazioni sul valore dell'energia del raggio  $\gamma$  incidente.

I fotoni di annichilazione dopo aver interagito con i tessuti biologici del paziente, prima di uscire dallo stesso potrebbero andare incontro ad

interazioni fotoelettriche e/o Compton, che vanno a ridurre la loro energia e che producono uno scatter che nelle immagini si manifesta come rumore di fondo. Nella PET, non essendoci collimatori, per eliminare queste radiazioni a bassa energia ed evitare una perdita di qualità dell'immagine sono state introdotte 3 discriminanti:

1. Cristalli ortogonali;
2. Finestra temporale;
3. Finestra energetica.

Per cui per essere considerati e registrati come eventi veri i fotoni devono incidere su due rivelatori opposti l'uno all'altro, in un range temporale di massimo di 6-12 nanosecondi e avere una certa energia ( $\pm 511\text{keV}$ ).



**Figura 4. Schematizzazione di una PET ad anello. In questo caso sono disegnati 32 rivelatori. Nella figura sono disegnate le LOR. In grigio è evidenziato il FOV definito dall'intersezione degli archi che sono a loro volta definiti dalla coincidenza tra un rivelatore e i nove rivelatori che giacciono sull'arco opposto. Ad esempio, il rivelatore 8 è in coincidenza con i rivelatori dal 20 al 28.**

## 2.2. Strumentazione PET

Gli apparecchi PET hanno subito incessanti processi di evoluzione dalla loro iniziale commercializzazione negli anni '70; tuttavia la configurazione generale è rimasta invariata. Infatti, tutti sono costituiti da tre parti principali:

1. Il gantry: contiene il sistema di rivelazione della PET. Nel caso di apparecchiature ibride PET/CT contiene anche il tubo radiogeno ed i detettori;
2. Il lettino porta-paziente;
3. Consolle di comando: permette, attraverso dei computer, di gestire i dati tecnici dell'esame, analizzare i dati, ricostruire e visualizzare le immagini.

Un sistema PET consiste dunque in una strumentazione capace di misurare le LOR di una coppia di fotoni di annichilazione. Per fare ciò è quindi necessario un insieme di rivelatori disposti ad anello che circondano il paziente.

I fotoni sono rilevati da cristalli scintillatori che possono essere costituiti da Germanato di Bismuto (BGO), Orto Silicato di Lutezio (LSO) o Orto Silicato di Gadolinio (GSO), che vengono utilizzati per via delle loro caratteristiche chimiche e fisiche che permettono un'elevata efficienza di rivelazione (interagiscono con il fotone restituendolo sotto forma di fotone luminoso). I rivelatori a scintillazione per la PET sono 32 piccoli rivelatori disposti su un'unica fila o su più file (multi-ring) contenenti 8 x 8 sottocristalli per aumentare il potere di risoluzione spaziale del rivelatore. Lo scintillatore è poi fissato a 4 fotomoltiplicatori a sezione quadrata.

Le caratteristiche di un rivelatore ideale per sistemi PET sono:

- Facilità di produzione, conservazione ed impiego;

- Tempo di decadimento della luce emessa sufficientemente breve, per un basso tempo morto del sistema e quindi buone prestazioni in termini di frequenza di conteggio;
- Elevata efficienza di scintillazione, ovvero un alto fattore di conversione in luce dell'energia dissipata in esso dalla radiazione ionizzante, per un'elevata discriminazione energetica ed una stretta finestra temporale;
- Elevato potere di trasmissione della luce;
- Elevato numero atomico ed alta densità per garantire un elevato potere di frenamento alla radiazione di 511 keV.

Tra i diversi cristalli-rivelatori precedentemente elencati quelli che presentano queste caratteristiche sono l'LSO e l'GSO.

I rivelatori sono accoppiati a dei fotomoltiplicatori a sezione quadrata, i quali hanno il compito di convertire la scintillazione emessa dai cristalli in segnale elettrico. Tale segnale viene amplificato e trasmesso ad un discriminatore di ampiezza degli impulsi (PHA, *Pulse Height Analyzer*) che rivela se i fotoni ricevuti appartengono alla finestra energetica scelta per l'acquisizione. Più tale finestra è grande, minore è il numero di eventi che il PHA rigetta e viceversa.

Il PHA è collegato ad un circuito di coincidenza temporale che consente di classificare gli eventi accettati, all'interno della finestra energetica selezionata, come eventi singoli o coincidenze. Una volta che il PHA ha accettato il singolo evento, se il sistema ne registra un altro all'interno della finestra temporale, di ampiezza di qualche nanosecondo, questi sono classificati come coincidenza, in caso contrario l'evento viene classificato come singolo. Agli eventi rivelati come coincidenza viene assegnata una LOR ovvero una linea che congiunge i due scintillatori interessati dalla coincidenza rivelata.

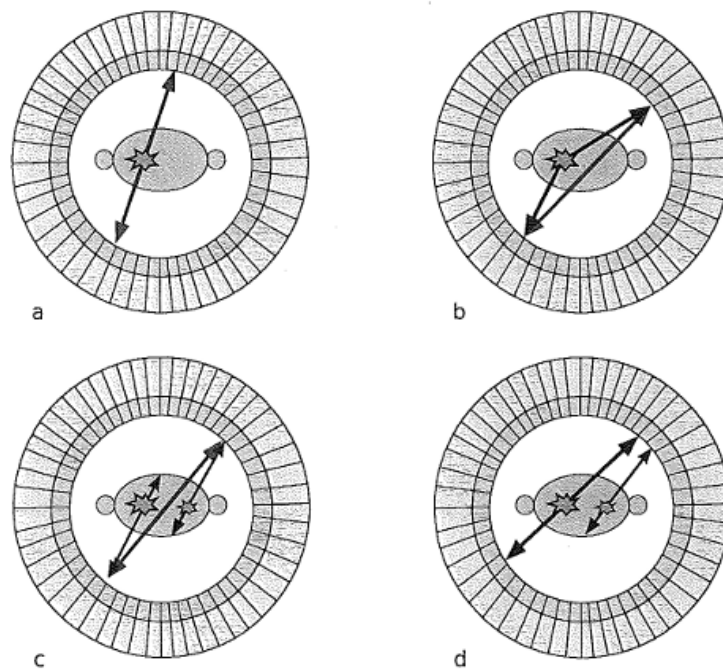
La condizione di simultaneità è più accurata quando la finestra temporale è più stretta, ma, allo stesso tempo, un'eccessiva riduzione dell'ampiezza della finestra temporale causa una riduzione dell'efficienza del sistema. Gli eventi vengono accettati entro tale intervallo temporale per prendere in considerazione il tempo di volo dei due fotoni di annichilazione, il tempo di raccolta del segnale e il tempo impiegato dall'elettronica.

Esistono diversi tipi di coincidenze che un tomografo PET può rivelare:

- Coincidenze vere: sono le coppie di fotoni provenienti da un vero evento di annichilazione e che vengono rivelate senza subire nessuna interazione con il corpo del paziente. In questo caso, a meno di problemi di non linearità, la LOR rivelata coincide con la reale linea di annichilazione;
- Coincidenze di scatter: sono costituite da coppie di fotoni provenienti dallo stesso evento di annichilazione, in cui almeno uno dei fotoni ha subito diffusione Compton con il corpo del paziente prima di essere rivelato. La LOR registrata non coincide con l'iniziale linea di annichilazione, producendo il tipico effetto blurring delle immagini di scatter. Le coincidenze di scatter vengono registrate e non distinte dal sistema in quanto la degradazione dell'energia entro certi angoli di diffusione non è sufficiente ad essere discriminata dal PHA ed i fotoni diffusi raggiungono i rivelatori all'interno dell'intervallo temporale utile per la coincidenza;
- Coincidenze random: dette anche coincidenze casuali, sono quelle coppie rivelate in coincidenza temporale, in cui la coppia di fotoni registrati non appartiene allo stesso evento di annichilazione. Sono queste le coincidenze più difficili da trattare in quanto la LOR registrata è del tutto casuale, così come casuale è la degradazione dell'immagine che si ottiene. Le coincidenze random sono dovute alla simultaneità di formazione di diverse coppie di coincidenza. I

fotoni di una coppia di coincidenza random in realtà provengono da due eventi di annichilazione differenti. Il sistema non è in grado di distinguere questi fotoni da quelli appartenenti ad una vera coppia di annichilazione in quanto possiedono l'energia di 511 keV e vengono rivelati all'interno della finestra temporale impostata;

- **Coincidenze multiple:** si hanno quando il sistema registra sull'arco di rivelatori contrapposti più fotoni in coincidenza temporale con il primo. È questo il caso più semplice in quanto il sistema non potendo scegliere li scarta entrambi.



**Figura 5. a) coincidenze vere; b) coincidenze di scatter; c) coincidenze random; d) coincidenze multiple**

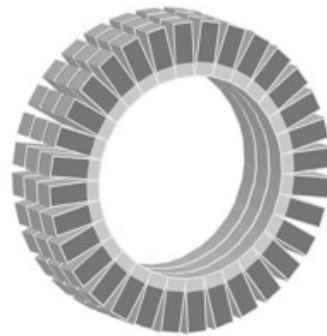
È evidente che il numero di coincidenze random e di coincidenze multiple aumenta all'aumentare dell'attività somministrata al paziente in quanto aumentano le coppie di annichilazione e quindi la probabilità che si registrino coincidenze casuali. Tutti gli eventi registrati vengono detti prompts (P): essi sono costituiti da coincidenze vere (V), coincidenze di scatter (S) e coincidenze random (R):

$$P = V + S + R$$

I moderni tomografi PET sono in genere costituiti da blocchi di rivelatori, normalmente composti da 6 x 6 o 8 x 8 singoli rivelatori. I vari blocchi vengono disposti ad anello in modo tale da realizzare da 24 a 39 anelli. Complessivamente si può arrivare ad avere più di 20.000 rivelatori con dimensioni del singolo elemento ridotte fino a 4 x 4 mm<sup>2</sup>.



*Figura 6. Block detector*



*Figura 7. Sistema PET multi-ring*

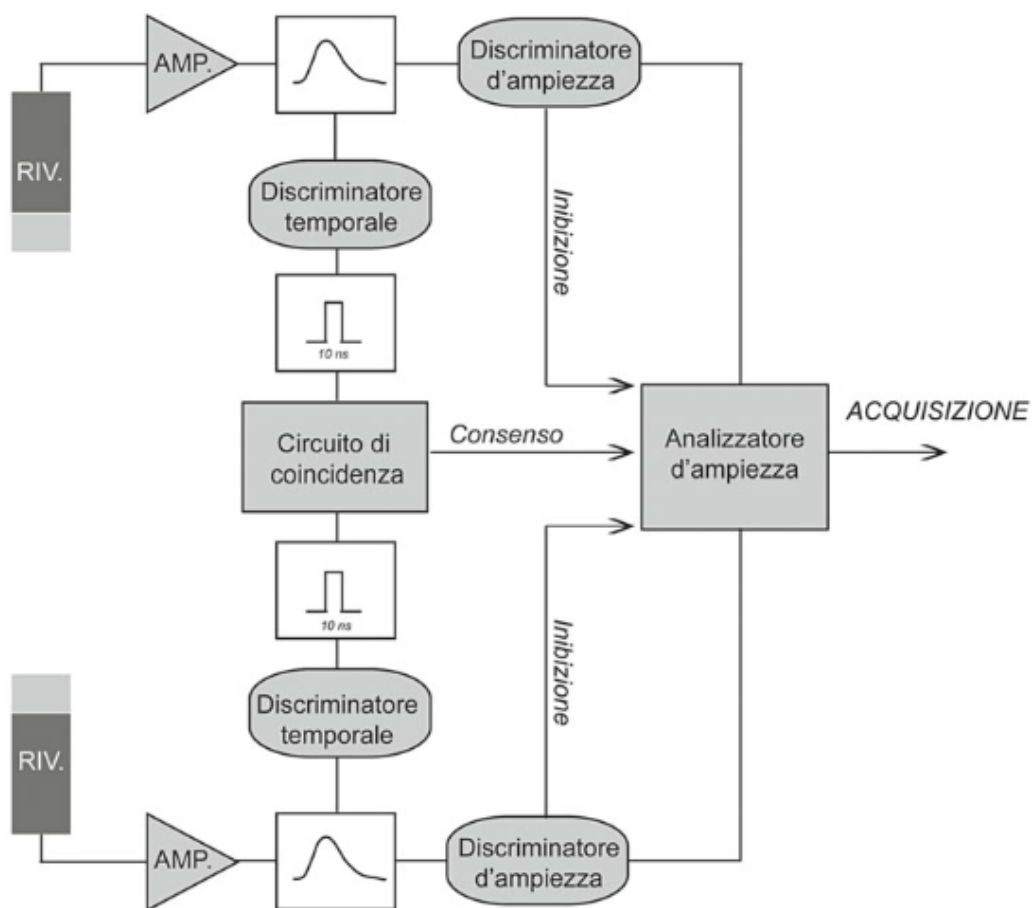
Per eliminare tutti gli eventi falsi l'elettronica del sistema PET provvede a far seguire al segnale proveniente da ogni rivelatore due percorsi distinti: uno di misura del segnale e uno di temporizzazione.

Nella sezione di temporizzazione il segnale attraversa dei discriminatori che generano segnali temporali contenenti l'informazione sul tempo di arrivo del fotone. Corrispondentemente, viene aperta una finestra temporale di circa 10 ns. Se durante questo intervallo un secondo fotone colpisce un rivelatore opposto, viene registrata una coincidenza e il sistema acquisisce l'evento. Nella stessa sezione dell'elettronica un opportuno discriminatore di ampiezza inibisce l'acquisizione nel caso venga misurata un'energia troppo piccola.

Nel percorso di misura, quando un evento è coinvolto in una coincidenza, il segnale proveniente da ciascun fotomoltiplicatore viene

misurato e digitalizzato. Questa procedura richiede un certo tempo. Durante questo intervallo il rivelatore si trova in uno stato di cosiddetto “tempo morto” durante il quale lo stesso rivelatore non può accettare altri eventi. Questo fatto provoca la perdita di una certa frazione degli eventi che dovrà essere opportunamente corretta (correzione per tempo morto). Tale effetto determina, inoltre, una limitazione sul massimo rateo misurabile del sistema PET (e dunque sulla massima attività utilizzabile).

Nei sistemi PET moderni tale limitazione dovrebbe essere comunque secondaria rispetto agli effetti dovuti alle coincidenze accidentali.



**Figura 8.** Schema dell'elettronica di acquisizione di un sistema PET, ridotto a due rivelatori



### 2.3. Time of Flight (TOF)

Le tecniche TOF permettono di ridurre l'incertezza sulla localizzazione del sito di annichilazione basandosi sul tempo di arrivo dei fotoni ai rivelatori in coincidenza.

Nelle PET convenzionali si ha la possibilità di conoscere solo le coordinate della LOR, ma non l'esatto punto in cui è avvenuta l'annichilazione. Ogni punto della LOR avrà quindi uguale probabilità di aver generato la radiazione.

Al contrario nella TOF-PET è possibile rilevare la differenza temporale tra la rivelazione dei due fotoni di annichilazione nei rispettivi detettori e quindi stimare con maggiore precisione la posizione del punto di annichilazione. In questi sistemi è possibile quindi diminuire la lunghezza della LOR lungo la quale è avvenuto l'evento di una quantità proporzionale alla precisione con la quale si quantifichi tale differenza temporale. Inoltre, nota la velocità dei fotoni da 511 keV pari alla velocità della luce ( $c = 3 \cdot 10^8$  m/s), con  $\Delta t$  che rappresenta la differenza temporale fra l'arrivo del primo e del secondo fotone ad ognuno dei due rivelatori in coincidenza, resa nota grazie ad una risoluzione temporale elevata (4,9 ns), si ottiene una distribuzione di probabilità in termini di FWHM (*Full Weight High Maximum*) lungo la LOR definita come:

$$\Delta s = \frac{c \times \Delta t}{2}$$

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

l'annichilazione; è possibile quindi determinare la precisione nella misura del punto di annichilazione sulla base dell'incertezza nella misura temporale e cioè sulla base della risoluzione spaziale.

La realizzazione di scanner PET di tipo TOF è resa possibile grazie all'impiego di cristalli di rivelazione di nuova generazione caratterizzati da un breve tempo di scintillazione (LSO, LYSO, o LaBr<sub>3</sub>) ed attraverso un'accurata progettazione dell'elettronica di processamento e acquisizione.

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

#### 2.4. Modalità di acquisizione PET

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

- **Acquisizione statica:** è utilizzata per studiare uno specifico segmento del corpo o uno specifico organo. Questo tipo di acquisizioni durano dai 10 ai 15 minuti e sono utilizzate per lo studio dell'encefalo o per eseguire scansioni mirate a specifici distretti corporei dopo aver eseguito un'acquisizione total body. Ad esempio per eseguire una valutazione nel tempo dei valori di Standard Uptake Volume (SUV) di una lesione sospetta o per verificare se un uptake è dovuto ad accumulo aspecifico di radiofarmaco;
- **Acquisizione dinamica:** permette di studiare come il radiofarmaco si accumula nel tempo in uno specifico distretto corporeo a partire dal momento dell'iniezione. Le immagini finali saranno dei frame 3D che mostrano come evolve la situazione nel tempo. Mediante questo

tipo di acquisizione è possibile calcolare i valori di flusso locali di un radiofarmaco oppure effettuare studi approfonditi sul metabolismo o studiare il legame ai recettori tissutali della molecola somministrata, che possono essere anche sfruttati per studiare la natura di una lesione sospetta;

- Acquisizione total body: è quella più utilizzata in ambito clinico (specie in oncologia) per ottenere immagini di tutto il corpo. L'acquisizione total body viene eseguita acquisendo in successione immagini statiche (chiamate beds o lettini) in sequenza dei vari segmenti del corpo. Per correggere gli artefatti dovuti alla radioattività presente fuori dal FOV di ogni lettino, gli stessi lettini sono in parte sovrapposti in modo da aumentare il numero di conteggi nelle zone di confine, e quindi ridurre il rumore;
- Acquisizione gated: è utilizzata per studiare in maniera più accurata e senza artefatti gli organi interni in movimento. Le metodiche gating utilizzate in PET sono principalmente 2:
  1. Gating respiratorio: le acquisizioni sono sincronizzate con appositi sensori che rilevano il movimento respiratorio;
  2. Gating cardiaco: le acquisizioni sono sincronizzate mediante l'elettrocardiogramma per lo studio del cuore.
- List mode: indica più che altro un modo particolare di trattare i dati che vengono acquisiti. Con questa modalità le LOR accettate sono memorizzate in un sinogramma. È possibile però salvare tutte le informazioni relative alla rivelazione di ogni fotone  $\gamma$  prima di effettuare l'analisi delle LOR. Tale tecnica permette di ricostruire un'acquisizione di "n" minuti sia come segmentaria che come dinamica. Il principale limite è che richiede una notevole quantità di memoria necessaria per gestire i dati.

Tutte le varie modalità di acquisizione hanno delle fasi comuni che svolge il TSRM :

- Inserimento dei dati identificativi del paziente e del tipo di esame;
- Impostazione dei dati relativi alla posizione del paziente sul lettino di esame (supino, prono, testa o piedi rivolti verso il gantry), necessaria per ottenere un corretto orientamento delle immagini ricostruite;
- Posizionamento del paziente sul lettino del tomografo. La scelta della posizione del corpo del paziente, delle braccia (iper-abdotte sopra la testa o addotte lungo il corpo) e dell'eventuale utilizzo di un poggiatesta per limitare i movimenti del capo varia a seconda del distretto corporeo da esaminare;
- Disporre il piano d'esame in posizione di scansione facendo in modo che le luci di allineamento laser del tomografo siano centrate sulla posizione di inizio scansione;
- Impostazione dei parametri dell'acquisizione scout, CT e PET. L'utilizzo di protocolli di scansione e di ricostruzione predefiniti consente di risparmiare tempo e, contemporaneamente, garantisce esami di qualità con uniformità di risultati, in quanto l'esame è effettuato sempre con le stesse modalità.

## 2.5. La PET/CT

Il tomografo ibrido PET/CT combina due strumenti in un unico sistema: PET e CT. Le due apparecchiature sono differenti tra loro per ciò che riguarda le sorgenti di radiazioni, la loro energia e per il fatto che le immagini tomografiche sono acquisite mediante la trasmissione per la CT e l'emissione per la PET.

Il primo prototipo di strumento ibrido PET/CT, introdotto da David Townsend, consisteva di una componente PET e di una CT convenzionale single slice. Le immagini ottenute con questo dispositivo erano fuse

“meccanicamente”, fornendo informazioni anatomiche derivanti dalla CT quasi perfettamente allineate con il dato funzionale derivante dalla PET. Già questo prototipo si è dimostrato molto utile nel migliorare sia la localizzazione anatomica che la caratterizzazione funzionale della lesione.

Le apparecchiature ibride attualmente disponibili forniscono prestazioni superiori in termini sia di qualità delle immagini CT che di accuratezza nella coregistrazione delle immagini; infatti con la tecnologia attuale la sola possibile causa di errato allineamento fra le acquisizioni PET e CT è il movimento del paziente tra le due fasi.

La co-registrazione delle immagini PET e CT permette di:

- Correlare le immagini funzionali alle strutture anatomiche;
- Effettuare la correzione per l’attenuazione in maniera più rapida e con un basso livello di rumore nelle immagini;
- Pianificare i trattamenti radioterapici: integrandosi perfettamente con i sistemi di radioterapia oncologica, la PET/CT consente di predisporre tempestivamente piani di trattamento ottimizzati per irradiare selettivamente i tessuti tumorali metabolicamente attivi, risparmiando al massimo i tessuti sani.

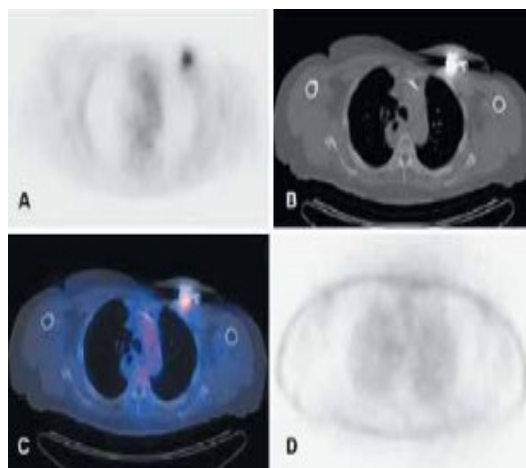
Nonostante i tomografi ibridi PET/CT abbiano risolto alcune delle maggiori problematiche della PET è possibile che vi siano alcune situazioni che possono causare artefatti o false positività.

Due sono le cause principali degli artefatti:

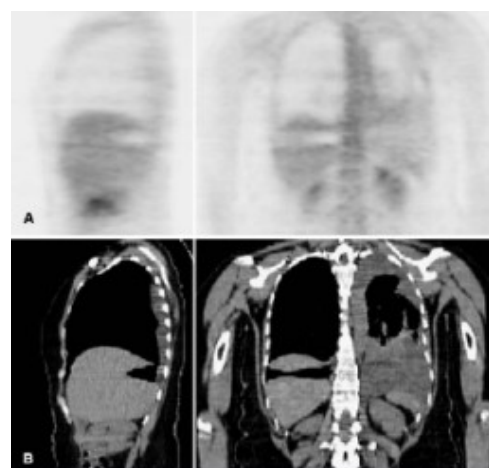
- Movimento del paziente: gli artefatti da movimento sono legati al fatto che l’esame PET è sensibilmente più lungo rispetto all’esame CT (circa 20 minuti vs 50 secondi). È quindi possibile che si verifichino dei movimenti del paziente durante l’esame PET o tra CT e PET. I segmenti corporei maggiormente interessati da questo tipo di problema sono testa-collo e arti. Per questo motivo, ad esempio, in un esame PET/CT dove la sede principale di esplorazione è il collo,

è consigliabile utilizzare un poggia testa e delle fasce per immobilizzare il capo. Un artefatto da movimento è anche quello legato all'eccessiva escursione respiratoria durante l'acquisizione PET. Nei casi di movimento del paziente il risultato è quello di un disallineamento tra CT e PET con conseguente errore nella correzione dell'attenuazione e, soprattutto della localizzazione anatomica dei reperti PET;

- Presenza di elementi metallici (protesi, pacemaker, ecc.): la maggior parte dei metalli sono caratterizzati dal produrre un'attenuazione notevolmente maggiore rispetto all'acqua soprattutto nel caso di fotoni a bassa energia. Questo fenomeno è causa in genere di un'errata sovrastima dei valori di attenuazione causando una sovracorrezione per l'attenuazione dei dati PET e un conseguente apparente accumulo del radiofarmaco in prossimità dei dispositivi protesici. In questi casi, la disponibilità di immagini PET che non hanno subito la correzione per l'attenuazione è essenziale per la giusta differenziazione tra presenza di accumulo reale del radiofarmaco o accumulo causato dall'artefatto.



**Figura 9. Artefatto da presenza di Pacemaker**

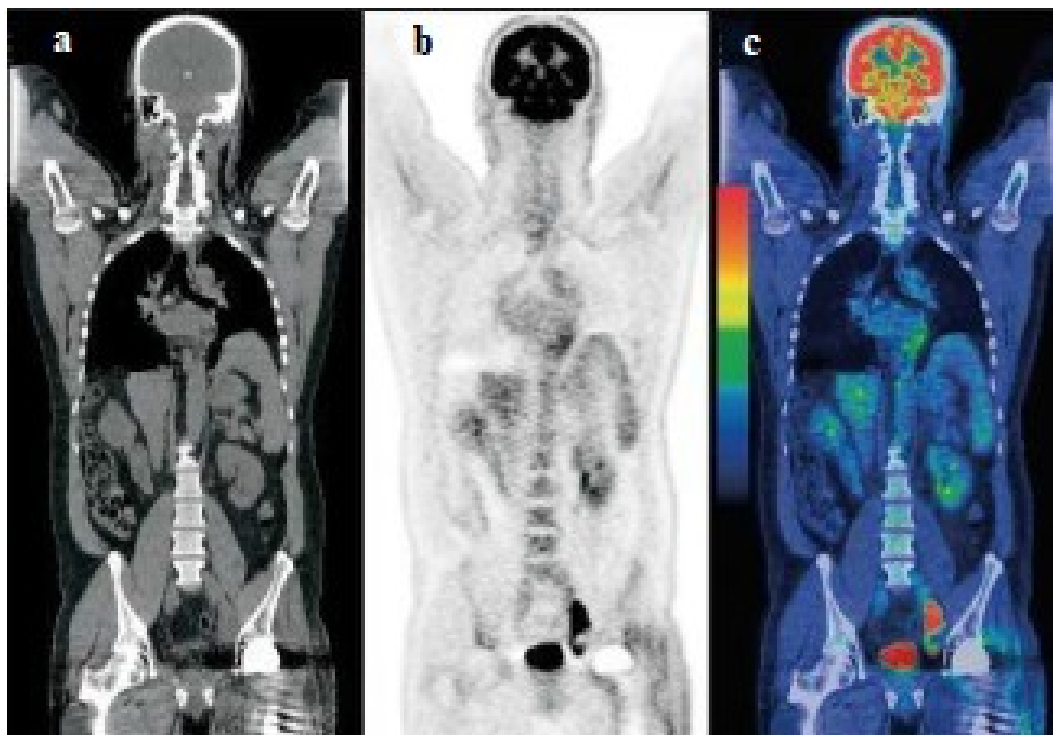


**Figura 10. Artefatto da movimento dovuto al respiro**

### 2.5.1. Imaging di correlazione morfo-funzionale

La possibilità di ottenere contemporaneamente un imaging sia funzionale (PET) che morfologico (CT) rappresenta il primo grande vantaggio associato ad uno scanner ibrido PET/CT. Con l'utilizzo di strumentazione ibrida il paziente mantiene la stessa posizione sul tavolo e ciò permette di ottenere immagini co-registrate (fuse) che contengono sia informazioni metaboliche sia informazioni anatomo-topografiche.

Per quanto riguarda le neoplasie, per esempio, l'informazione funzionale derivante dall'esame PET è in grado di caratterizzare una lesione poiché evidenzia l'elevata attività metabolica o proliferativa oppure l'iperespressione di determinati recettori, e al tempo stesso, l'immagine funzionale può beneficiare dell'informazione anatomo-topografica derivante dalla CT.



**Figura 11. a) Imaging CT; b) Imaging PET; c) Imaging PET/CT**

### 2.5.2. Correzione per l'attenuazione basata sui dati CT

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

Nelle prime PET si utilizzava una sorgente radioattiva lineare, il Germanio-68, per ottenere questa correzione. La mappa di attenuazione era ricavata attraverso acquisizioni in trasmissione che riproducevano una sorta di immagine tomografica simile alla CT, realizzate grazie alla misura dell'effettiva attenuazione del corpo del paziente all'emissione di tale sorgente sulle diverse proiezioni a 360°. Tale procedimento aveva una durata, per una PET whole-body, di circa 20 minuti.

Nei tomografi ibridi attuali si ottiene lo stesso risultato, ma con una tempistica molto minore sfruttando l'accoppiamento con il sistema CT. La correzione per attenuazione basata sulla CT prevede l'esecuzione di una scansione che, una volta ricostruita, fornisce la distribuzione dei coefficienti di attenuazione ottenuti con un certo spettro caratteristico dei raggi X.

I sistemi CT utilizzano normalmente una scala di valori che fa riferimento ai coefficienti di attenuazione lineare di acqua e aria, per calcolare il valore di densità di un tessuto specifico. Tale distribuzione è solitamente rappresentata nella scala dei numeri Hounsfield (HU). La formula è la seguente:

$$HU = 1000 (\mu/\mu_{H_2O} - 1)$$

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

$$\mu = \mu_{H_2O} (HU/1000 + 1)$$



La normalizzazione di  $\mu_{\text{H}_2\text{O}}$  mantiene la scala HU indipendente dalle variazioni dello spettro di energia dei raggi X (dovuto per esempio al differente voltaggio dei tubi radiogeni), per le miscele di acqua e aria e si mantiene pressoché costante per i tessuti molli.

Con il fine di correggere per l'attenuazione il dato PET, è necessario trasformare l'immagine CT in una mappa di  $\mu(E\gamma)$ , dove  $E\gamma = 511 \text{ keV}$  che possa essere proiettata in avanti lungo qualsiasi LOR desiderata così da poter calcolare la densità risultante e il suo effetto sui fotoni di annichilazione. Il principale svantaggio è quindi il fatto di utilizzare un fascio di raggi X di energia molto diversa da quella di interesse (120-140 kVp vs 511 keV) e policromatico. In questo caso, l'errore può verificarsi durante il processo di conversione dei coefficienti di attenuazione ottenuti in tomografi a raggi X in quelli estrapolati a un valore di 511 keV.

Il progressivo raffinamento delle curve di conversione tra i valori di  $\mu$  forniti dal dato CT ed i rispettivi  $\mu(E\gamma)$  secondo modelli bi-lineari e tri-lineari permette ad oggi di ottenere valide mappe di attenuazione in tempi di acquisizione estremamente limitati.

### 3. I RADIOFARMACI

Per radiofarmaco si intende “qualsiasi medicinale che, quando è pronto per l’uso, include uno o più radionuclidi incorporati per uso sanitario” (direttiva CEE 89/343, Decreto legislativo 187/2000).

Proprio mediante l’impiego di radiofarmaci specifici, l’imaging medico-nucleare permette di valutare aspetti funzionali e/o processi biochimico-metabolici che si verificano a livello di organo, tessuto e perfino cellulare.

Un radiofarmaco è costituito dalla combinazione di un radionuclide (responsabile del segnale rilevabile dall’esterno del corpo) con un composto che determina le proprietà biologiche della molecola e definisce la distribuzione selettiva del radiofarmaco stesso nei vari distretti del corpo umano. In alcuni casi è lo stesso radionuclide ad essere utilizzato come radiofarmaco (ad esempio lo  $^{131}\text{I}$  viene utilizzato per la scintigrafia tiroidea e per la terapia delle patologie benigne e maligne della tiroide).

Essendo destinati all’impiego clinico queste sostanze devono essere sottoposte a trattamenti e controlli tali da poter garantire un uso sicuro nell’uomo. Pertanto nella loro preparazione devono essere tenute in debita considerazione la sterilità, la apirogenicità, la atossicità e l’eventuale presenza di contaminanti sia stabili che radioattivi.

Oggi sono disponibili un gran numero di radiofarmaci che, a seconda del loro impiego, vengono classificati come terapeutici e diagnostici.

Se il loro impiego è a scopo terapeutico si parla di terapia radiometabolica: vengono utilizzati per ridurre o distruggere masse tumorali o iperplasie nelle cure palliative. La terapia radiometabolica può svolgersi in regime ambulatoriale o di ricovero a seconda del tipo di radiofarmaco e dell’attività somministrata; se invece lo scopo è diagnostico, vengono utilizzate piccolissime quantità di radioattività (frazioni di milligrammo) che ci permettono di visualizzare cellule o tessuti senza alterarne le loro funzioni.

Il radiofarmaco, a causa del decadimento del radioisotopo in esso contenuto, emette delle radiazioni che sono rilevate dai tomografi, apparecchiature che “fotografano” continuamente il percorso biologico che esso segue nel corpo umano producendo una serie di immagini utili ad evidenziare lo stato fisiologico o patologico di una certa funzione biologica in studio.

I radioisotopi sono dei nuclidi instabili che decadono spontaneamente emettendo energia sotto forma di radiazioni ionizzanti, trasformandosi nel nucleo di un altro elemento con stato energetico minore (“stabile”).

Il decadimento radioattivo può avvenire attraverso diversi tipi di processi:

- Emissione di onde elettromagnetiche;
- Emissione di elettroni ( $\beta^-$ ) o positroni ( $\beta^+$ );
- Emissione di particelle  $\alpha$ ;
- Cattura elettronica.

Caratteristica di ciascun radioisotopo è il tempo di decadimento (cioè il tempo che una certa sostanza radioattiva impiega per ridurre a metà il numero dei nuclei radioattivi) che influisce sull'utilizzo diagnostico del radiofarmaco; il decadimento radioattivo avviene secondo la seguente legge:

$$N_t = N_0 e^{-\lambda t}$$

Dove:

- $N_t$ , è il numero di atomi al tempo  $t$ ;
- $N_0$ , è il numero di atomi al tempo 0;
- $e$ , è la base dei logaritmi naturali;
- - (meno), indica che il numero di atomi è decrescente;
- $\lambda$  (lambda), è la costante di decadimento specifica per ogni sostanza;
- $t$ , è il tempo trascorso.

Un radionuclide destinato alla preparazione di un radiofarmaco deve rispettare delle caratteristiche che possono essere così riassunte:

- Tempo di dimezzamento relativamente breve;
- Trasformazione in un nuclide stabile;
- Elevata attività specifica;
- Pronta disponibilità;
- Basso costo di produzione;
- Proprietà chimiche che permettono di legarsi facilmente a molecole di interesse biologico.

### 3.1. I radionuclidi nella Medicina Nucleare convenzionale

La maggior parte dei radionuclidi impiegati in medicina nucleare sono gamma-emittenti e il loro uso permette di produrre immagini scintigrafiche planari o SPECT. I principali radionuclidi per applicazioni diagnostiche sono gli isotopi dello iodio, del tecnezio, dell'indio, del gallio e del tallio.

Le caratteristiche fisiche più rilevanti dei radionuclidi più frequentemente impiegati per la diagnostica medico-nucleare convenzionale sono riassunte nella seguente tabella.

Radionuclide	Natura chimica	T <sub>1/2</sub>	Energia $\gamma$ (keV)	Note
<sup>123</sup> I*	Alogeno	12,8 ore	159	Emissione anche di $\beta^-$ a bassa energia (elettroni di Auger)
<sup>131</sup> I	Alogeno	8,04 giorni	284.364.637	Emissione anche di $\beta^-$ con energia 606 keV
<sup>125</sup> I*	Alogeno	60 giorni	35	Emissione anche di $\beta^-$ a bassa energia (elettroni di Auger)
<sup>99m</sup> Tc	Metallo di transizione	6 ore	140	Elevata reattività chimica
<sup>111</sup> In*	Metalloide	2,83 giorni	171.245	Emissione anche di $\beta^-$ a bassa energia (elettroni di Auger)
<sup>67</sup> Ga*	Metalloide	3,261 giorni	93.184.300	
<sup>201</sup> Tl*	Metalloide	3,042 giorni	72.135.166.167	

\* Decadimento anche per cattura elettronica, con emissione secondaria di un raggio X caratteristico

**Tabella 1. Principali caratteristiche fisiche dei principali radionuclidi più frequentemente utilizzati per la diagnostica medico-nucleare convenzionale**

### 3.2. I radionuclidi in PET

Nella metodica PET vengono utilizzati quei radionuclidi che decadono mediante emissione di positroni ( $\beta^+$ ) dal nucleo. La peculiarità cui è legato l'impiego in Medicina Nucleare di questi nuclei radioattivi è costituita dalla radiazione che origina dall'evento di annichilazione fra particella  $\beta^+$  e particella  $\beta^-$ , che avviene dopo un certo percorso nella materia denominato *positron range*, rispetto al punto esatto di emissione del  $\beta^+$  stesso. Questa radiazione comporta l'emissione contemporanea di due raggi  $\gamma$  ad alta energia (511 keV) che si dipartono dal punto di annichilazione con un angolo di circa  $180^\circ$ , caratteristica che costituisce la base del principio fisico della rivelazione adottata in PET.

Tra i radioisotopi utilizzati in PET i più utilizzati sono il  $^{18}\text{F}$ , il  $^{11}\text{C}$ , l' $^{13}\text{N}$ , l' $^{15}\text{O}$  e il  $^{68}\text{Ga}$ , che trovano ampio utilizzo in campo oncologico, cardiologico e neurologico. La seguente tabella riassume le caratteristiche fisiche dei principali radioisotopi emettitori di positroni utilizzati per la diagnostica PET.

Isotopo	$T_{1/2}$	Attività specifica max (Ci/ $\mu\text{mol}$ )	Emissione $\beta^+$ (%)	Energia max $\beta^+$ (MeV)	Produzione	Max percorso in $\text{H}_2\text{O}$ (mm)
$^{18}\text{F}$	18,3 ore	1.710	96,7	0,6335	$^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$	2,4
$^{11}\text{C}$	20,4 min	9.220	99,7	0,96	$^{14}\text{N}(\text{p},\alpha)^{11}\text{C}$	4,1
$^{15}\text{O}$	2,03 min	91.730	100	1,7	$^{14}\text{N}(\text{d},\text{n})^{15}\text{O}$	8
$^{13}\text{N}$	9,98 min	18.900	100	1,19	$^{16}\text{O}(\text{p},\alpha)^{13}\text{N}$	5,4
$^{68}\text{Ga}$	1,13 ore	2.766	87,7	1,899	$^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$	9
$^{82}\text{Rb}$	1,25 min	150.400	95,5	3,36	$^{86}\text{Sr}/^{82}\text{Ru}$	14,1
$^{86}\text{Y}$	14,73 ore	213	34,0	3,2	$^{82}\text{Sr}(\text{p},\text{n})^{86}\text{Y}$	5,2
$^{124}\text{I}$	4,18 giorni	31	23,3	2,13	$^{124}\text{Te}(\text{p},\text{n})^{124}\text{I}$	10,2

**Tabella 2. Principali caratteristiche fisiche dei principali radioisotopi emettitori di positroni più frequentemente utilizzati per la diagnostica PET**

I radiofarmaci utilizzati nella PET differiscono da quelli della Medicina Nucleare convenzionale per tre importanti caratteristiche:

1. L'elevata radioattività: è conseguenza del decadimento  $\beta^+$  che si verifica quando alcuni radionuclidi, come il  $^{18}\text{F}$ , dopo aver percorso

un breve tratto nella materia reagendo con un elettrone orbitale si annichilano; ciò porta all'emissione di due fotoni  $\gamma$ . Questi fotoni hanno un'energia maggiore rispetto a quelli che vengono rilevati dalle gamma camere della Medicina Nucleare convenzionale;

2. L'emivita dei radioisotopi: è più breve di quella dei radioisotopi impiegati nella Medicina Nucleare convenzionale. Tale caratteristica rappresenta un aspetto chiave sia dal punto di vista tecnologico che metodologico. Infatti, se da un lato impone tempi di sintesi brevi e procedure di preparazione ottimizzate, questo rapido tempo di decadimento implica anche una riduzione della dosimetria al paziente che esegue l'esame.
3. La produzione: i radionuclidi utilizzati in PET non si ottengono in camera calda come quelli utilizzati in Medicina Nucleare convenzionale, ma si ottengono grazie all'utilizzo di un ciclotrone. Il meccanismo di funzionamento di un ciclotrone è basato sull'accelerazione ripetuta, attraverso voltaggi di corrente intermedi, di particelle cariche, fino a quando queste ultime non acquisiscono un'energia elevata.

### 3.3. Il Fluoro-18 e il $^{18}\text{F}$ -Fluoro-Desossi-Glucosio

Il  $^{18}\text{F}$  è un radioisotopo emettitore di positroni prodotto da ciclotrone che può essere ottenuto mediante:

- Reazione nucleare  $^{16}\text{O}(^3\text{He},p)^{18}\text{F}$  con  $\text{H}_2\text{O}$  naturale;
- Reazione  $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$  in  $\text{H}_2\text{O}$  arricchita di  $^{18}\text{O}$  (>90%).

Con un'emivita di 109,8 minuti (18,3 ore), il  $^{18}\text{F}$  decade per il 97% con emissione di positroni a  $^{18}\text{O}$  stabile, mentre il restante 3% decade tramite cattura elettronica. Il suo tempo di decadimento relativamente lungo lo rende il radioisotopo più utilizzato in questo momento in PET poiché ne

consente la distribuzione anche a centri distanti che non dispongono di un ciclotrone nelle vicinanze.

Il  $^{18}\text{F}$  viene impiegato per marcare il glucosio, formando il radiofarmaco  $^{18}\text{F}$ -FDG che è in grado di localizzarsi nelle zone in cui il metabolismo cellulare è molto attivo.

La marcatura non viene eseguita dal TSRM, ma il radiofarmaco arriva nella sede di utilizzo pronto all'uso. Il TSRM svolge il proprio ruolo al frazionatore, cioè un dispensatore automatico di dose, utilizzato per il riempimento e la calibrazione delle siringhe con il volume e l'attività necessari per l'esecuzione dell'esame.

Il  $^{18}\text{F}$ -FDG è un analogo del glucosio nel quale un atomo di fluoro sostituisce il gruppo OH in posizione 2 (Figura 12). Dopo ingresso nelle cellule tramite i trasportatori del glucosio (sistema GLUT, in particolare GLUT I e GLUT III), questo analogo è fosforilato da un'esochinasi (come se si trattasse di glucosio vero e proprio) a formare  $^{18}\text{F}$ -FDG-6- $\text{PO}_4$  ( $^{18}\text{F}$ -FDG-6-fosfato). Tuttavia questo composto non entra in nessuna delle successive tappe del metabolismo glucidico a causa dell'assenza del gruppo OH in posizione 2. Inoltre, in relazione al lento processo di riconversione del  $^{18}\text{F}$ -FDG-6- $\text{PO}_4$  a  $^{18}\text{F}$ -FDG all'interno delle cellule per opera della glucosio-6-fosfatasi e della sua impossibilità ad attraversare la membrana dovuta alla elevata elettronegatività, il tracciante si accumula nello spazio intracellulare sotto forma di  $^{18}\text{F}$ -FDG-6- $\text{PO}_4$ , (all'interno di un'opportuna finestra temporale). L'accumulo è anche proporzionale al fabbisogno cellulare di questo substrato metabolico.

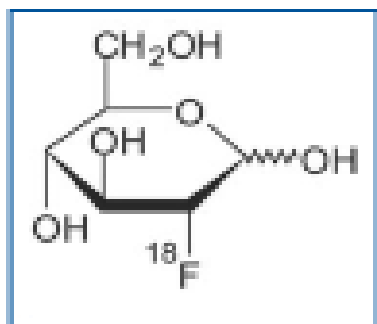
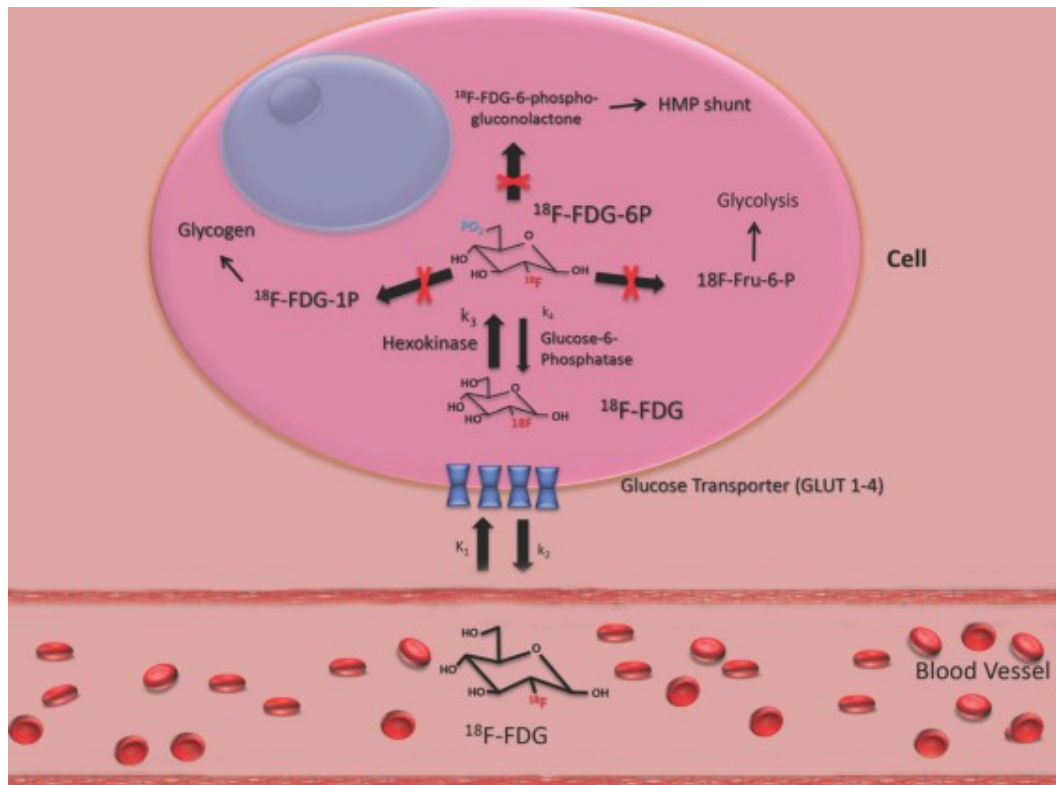


Figura 12. Formula di struttura  $^{18}\text{F}$ -FDG



**Figura 13. Rappresentazione schematica del meccanismo di accumulo e di ritenzione intracellulare del radiofarmaco  $^{18}\text{F}$ -FDG**

L'accumulo maggiore del radiofarmaco avviene nei tessuti ad intensa attività glicolitica, come la sostanza grigia del cervello (il 9% dell'attività somministrata si accumula in quest'organo entro 80-100 minuti), il miocardio in determinate condizioni metaboliche (il 3% dell'attività iniettata è captata entro 40 minuti), nelle cellule neoplastiche, e nelle cellule dell'infiammazione.

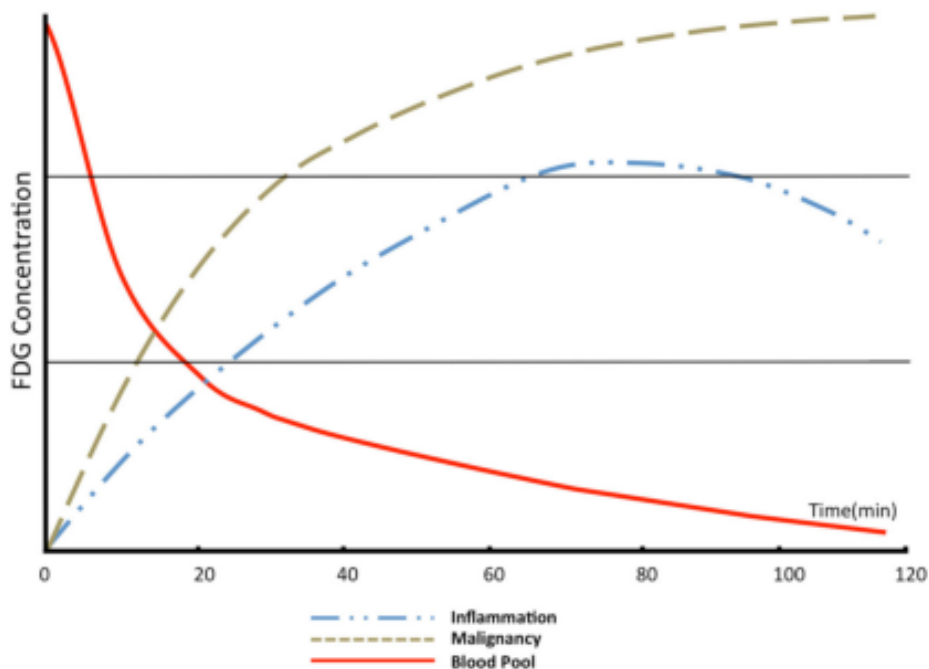
Per quanto riguarda in particolare le cellule neoplastiche, è ben noto che l'aumentata espressione sia del sistema GLUT che degli enzimi della glicolisi, nonché la ridotta efficienza delle vie metaboliche e l'aumentata attività proliferativa, rappresentano i meccanismi fondamentali per l'accumulo di  $^{18}\text{F}$ -FDG al loro interno.

Ulteriori fattori possono influenzare l'accumulo del  $^{18}\text{F}$ -FDG nel tessuto neoplastico, come, ad esempio, la competizione da parte del glucosio endogeno per i siti di trasporto a livello di membrana cellulare: in caso di



valori di glicemia elevati oppure bassi livelli di insulinemia, la capacità di captazione di  $^{18}\text{F}$ -FDG da parte dei tessuti, sia sani che neoplastici, risulta ridotta.

Il profilo farmacocinetico del  $^{18}\text{F}$ -FDG nel compartimento vascolare è bi-esponenziale, con tempo di distribuzione di circa 1 minuto (fase esponenziale veloce) e costante di allontanamento di circa 12 minuti (fase esponenziale lenta).



*Figura 14. La figura descrive l'andamento temporale dell'accumulo di FDG nelle cellule maligne, nelle cellule infiammatorie e nel sangue. Le cellule maligne continuano a mostrare livelli crescenti di FDG nel tempo. Al contrario, le lesioni infiammatorie rilevano una diminuzione dell'assorbimento di FDG o un plateau che diminuisce dopo un certo periodo di tempo. Il declino è probabilmente dovuto alla perdita di FDG dalla cellula a seguito della metabolizzazione di FDG-6-fosfato da parte della glucosio-6- fosfatasi. Nelle cellule maligne poiché manca la glucosio-6-fosfatasi, il FDG-6-fosfato viene trattenuto e aumenta nel tempo. L'attività del pool sanguigno diminuisce esponenzialmente subito dopo la somministrazione del radiofarmaco e quindi il contrasto tra i tessuti aumenta nel tempo e la lesione diventa più distinta. Questo fenomeno è più evidente per i tessuti cancerosi rispetto alle lesioni infiammatorie.*

L'eliminazione del radiofarmaco avviene prevalentemente per via renale poiché circa il 20% dell'attività totale somministrata è escreta con le urine nelle 2 ore successive all'iniezione; pertanto nelle immagini PET acquisite dopo circa 1 ora dalla somministrazione è costantemente rilevabile un accumulo fisiologico di attività nell'intero sistema urinario, in particolar

modo nella vescica. Per questo motivo si stimola la diuresi facendo bere al paziente circa 500 mL di acqua subito dopo la somministrazione del radiofarmaco, chiedendogli di svuotare la vescica subito prima di iniziare l'acquisizione.

L'attività del radiofarmaco somministrata ad un adulto è di 5 MBq/Kg in caso di scansioni 2D e di 2,5-4 MBq/Kg in caso di scansioni 3D.

Dopo la somministrazione della massima attività raccomandata, la dose efficace al corpo intero è di circa 7,6 mSv.

Per i pazienti pediatrici e con età inferiore a 18 anni l'attività somministrata va ridotta in accordo con le raccomandazioni E.A.N.M. (Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2008; 35: 1666-8).

Oggi tali Linee Guida sono state modificate per armonizzarle alle Linee Guida Internazionali, in particolare di alcune società Americane.

Dal confronto fra queste linee guida e quelle europee sono state proposte delle linee guida internazionali, note come "*Pediatric Radiopharmaceutical Administration: Harmonization Guidelines*", pubblicate nel 2014.

#### 3.4. Lo Standardized Uptake Volume (SUV)

Come abbiamo già detto, una maggiore captazione di  $^{18}\text{F}$ -FDG corrisponde ad un aumentato metabolismo. La valutazione di tale captazione, nelle applicazioni cliniche di routine è basata sullo Standardized Uptake Volume (SUV), un parametro semi-quantitativo adimensionale che rappresenta una soluzione facilmente applicabile per quantificare l'entità della captazione di una lesione.

Il calcolo di tale parametro è effettuato in base alla seguente formula:

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

In pratica, questo valore esprime il rapporto fra quantità di  $^{18}\text{F}$ -FDG accumulata in una certa lesione e quantità di tracciante che sarebbe

ipoteticamente presente in una regione di ugual volume se il tracciante fosse distribuito omogeneamente in tutto il corpo. Pertanto, un valore SUV, se superiore a 1, indica accumulo preferenziale in una determinata lesione, se inferiore a 1, al contrario significa ridotto accumulo rispetto a quello che potremmo considerare una concentrazione radioattiva di fondo.

Per valutare il SUV è necessario tracciare sull'immagine PET una regione di interesse (ROI) che contenga il reperto di cui si vuole misurare il SUV.

Sebbene non possa essere ritenuto un parametro di valutazione assoluto per la definizione patologica di un'area di iperaccumulo del radiofarmaco, il valore del SUV può essere efficacemente utilizzato per seguire l'andamento dell'attività metabolica delle lesioni in particolare nel follow-up dei pazienti oncologici. L'andamento del SUV in lesioni note può essere indice di risposta o refrattarietà ad una determinata terapia anche in assenza di variazioni dimensionali delle lesioni considerate, qualora i valori registrati tra le diverse indagini acquisite mostrino variazioni significative (>25%) ad andamento costante. Può inoltre essere un indicatore di riduzione della malattia in presenza di immagini CT patologiche, quando queste mostrano un ridotto uptake di tracciante alla PET.

## **4.TUMORE EPATICO METASTATICO**

Il tumore metastatico del fegato è definito come una malattia che non ha origine dagli epatociti o dall'epitelio biliare, ma da cellule tumorali che migrano dai vari organi in cui si è sviluppato il tumore primario.

Sono a rischio i pazienti colpiti da tumori primitivi che hanno maggiore probabilità di dare metastasi al fegato, cioè, in ordine di frequenza, i tumori di colon-retto, stomaco, esofago, pancreas, rene, polmone, mammella e pelle (melanoma). Le metastasi più frequenti sono quelle provenienti da tumori del colon-retto: circa il 20% dei pazienti ha metastasi epatiche alla prima diagnosi, mentre quasi il 50% può svilupparle dopo l'intervento chirurgico sul tumore primitivo.

Queste lesioni possono essere diagnosticate contemporaneamente al tumore primitivo (metastasi epatiche sincrone) o successivamente (metastasi epatiche metacrone).

Attualmente non esistono strategie preventive efficaci per prevenire la diffusione delle metastasi al fegato. Pertanto, la migliore prevenzione rimane l'identificazione precoce della neoplasia primitiva e controlli regolari al fine di rilevare eventuali recidive nel tempo. Inoltre, poiché le metastasi epatiche possono svilupparsi mesi o anni dopo la diagnosi del tumore primario, per molti tipi di tumore i controlli al fegato devono proseguire anche dopo l'interruzione delle terapie.

In molti casi le metastasi epatiche rimangono asintomatiche per molto tempo e non possono essere rilevate se non con la diagnostica per immagini: ecografia (US), risonanza magnetica (RM), CT e PET/CT consentono di capire esattamente quante ce ne sono, dove si trovano, le dimensioni e la possibilità della loro rimozione chirurgica. La biopsia, cioè il prelievo di tessuto epatico per l'analisi al microscopio, viene eseguita solo in casi che restano dubbi dopo i suddetti esami e rappresenta ad oggi il gold standard diagnostico.

La chirurgia rimane l'intervento più efficace ed è ampiamente utilizzata per rimuovere le metastasi epatiche, soprattutto se sono poche, piccole e posizionate in modo che la loro rimozione non comporti un'asportazione eccessiva di fegato sano al punto da comprometterne il funzionamento. Se le metastasi non possono essere asportate con un bisturi, possono essere utilizzati metodi locali per distruggere le cellule tumorali, come l'ablazione termica, l'embolizzazione dei vasi che irrorano la metastasi (TAE), la chemioembolizzazione (TACE) e la radioembolizzazione (TARE).

## **5. STUDIO <sup>18</sup>F-FDG PET/CT DUAL TIME POINT PER LA VALUTAZIONE DELLE LESIONI EPATICHE**

### 5.1 Materiali e metodi

In questo studio sono stati inclusi 28 pazienti (13 uomini e 15 donne) con un'età media di 62,35 anni (range 29 ÷ 84 anni), sottoposti ad un esame <sup>18</sup>F-FDG PET/CT con tecnica Dual Time Point. Per tutti i pazienti è stato richiesto ed acquisito il consenso informato in forma scritta. I pazienti selezionati avevano tutti una diagnosi di neoplasia primitiva (colon-retto-sigma n = 18; pancreas n = 4; ovaie n = 2; mammella n = 3; nodulo epatico n = 1) e afferivano al servizio di diagnostica PET/CT per una stadiazione o ri-stadiazione della neoplasia primitiva in seguito ad interventi chirurgici, terapie, esami radiologici CT, RM o US con reperti dubbi a livello del parenchima epatico oppure in seguito all'alterazione dei valori di marcatori tumorali.

#### 5.1.1. Protocollo di studio PET/CT Dual Time Point

Tutti i pazienti sono stati sottoposti all'esame <sup>18</sup>F-FDG PET/CT (osservando le Linee Guida A.I.M.N.) con tecnica Dual Time Point.

Tale tecnica prevede un esame PET/CT Whole Body (PET/CT-1), acquisito 45-60 minuti dopo l'iniezione del radiofarmaco ed un secondo esame PET/CT addome superiore (PET/CT-2) acquisito 2-3 ore dopo l'iniezione.

Lo studio è stato effettuato con un tomografo ibrido PET/CT *Siemens, Biograph mCT – S(40) 4R*. Tale sistema combina uno scanner CT con 40 file di detettori con un tomografo PET con 32448 cristalli di LSO disposti in 4 anelli.

Prima della somministrazione del radiofarmaco, in tutti i pazienti, a digiuno da almeno 6 ore, si è provveduto alla valutazione della glicemia, iniettando il <sup>18</sup>F-FDG solo in condizioni di normoglicemia (< 160 mg/dl)

per evitare di ridurre l'accuratezza diagnostica della PET per l'effetto competitivo dovuto ad elevati livelli glicemici.

Il radiofarmaco, nella dose media di 225,77 MBq (range 143 ÷ 414 MBq; 2,5-4 MBq/Kg), è stato somministrato per via endovenosa in bolo unico 45-60 minuti prima dell'inizio dell'esame. Durante questa fase il paziente è stato tenuto in un ambiente tranquillo per limitare l'attività muscolare e ridurre così, dopo l'iniezione, l'accumulo del radiofarmaco nella muscolatura scheletrica; si è inoltre provveduto ad un'adeguata idratazione mediante infusione endovenosa di soluzione fisiologica per ridurre il ristagno di tracciante nell'emuntorio renale.

Immediatamente prima dell'acquisizione PET/CT, tutti i pazienti sono stati invitati a svuotare la vescica, per ridurre la presenza di radioattività nell'area pelvica e consentire un esame più accurato in questa sede.

Per l'esecuzione dell'esame il paziente è stato posizionato sul lettino porta-paziente all'interno del gantry in decubito supino, con le braccia al di sopra della testa.

#### 5.1.1.1. PET/CT-1: studio <sup>18</sup>F-FDG PET/CT Whole Body di base

Il protocollo di acquisizione "Whole Body di base" prevede l'esecuzione di uno scanogramma (scout view, proiezione CT bidimensionale del paziente), utilizzato per definire l'intervallo di scansione sul quale acquisire i dati CT e PET. Quest'intervallo è definito a partire dalla linea orbito-meatale fino al terzo medio delle diafisi femorali.

Viene quindi acquisita una CT durante la normale attività respiratoria a basso amperaggio necessaria per la correzione dell'attenuazione dello studio PET, utilizzando i seguenti parametri:

120 kV; mAs: automatico (*CARE Dose4D*); spessore dello strato CT: 5 mm (retrocostruibile a 1,5 mm); velocità di rotazione: 0,5 s; pitch: 0,9; direzione di scansione: cranio-caudale.

Terminata la CT la posizione del lettino viene traslata all'interno del campo di vista PET per l'acquisizione delle immagini emmissive. I dati emmissivi vengono acquisiti in modalità 3D in direzione caudo-craniale, per un totale di 5-6 lettini con durata di 3 minuti ognuno.

Le immagini vengono poi ricostruite con un algoritmo *TrueX + TOF (ultraHD-PET)*; durata media dell'indagine pari a 15-20 minuti circa.

#### 5.1.1.2. PET/CT-2: <sup>18</sup>F-FDG PET/CT dell'addome superiore (acquisizione tardiva)

Il protocollo di acquisizione della PET/CT-2 inizia con uno scanogramma per definire l'estensione assiale a livello della quale acquisire le immagini PET e CT. Una volta definito l'intervallo di scansione, viene eseguita la scansione CT, a respiro libero, in modo da comprendere tutto l'addome superiore con i seguenti parametri:

120 kV; mAs: automatico (*CARE Dose4D*); spessore dello strato CT: 5 mm (retrocostruibile a 1,5 mm); velocità di rotazione: 0,5 s; pitch: 0,9; direzione di scansione: cranio-caudale.

Terminata la CT la posizione del lettino viene traslata all'interno del campo di vista PET per l'acquisizione delle immagini emmissive. I dati emmissivi PET vengono acquisiti in modalità 3D in direzione caudo-craniale, con acquisizione di circa 1-2 lettini della durata di 4-5 minuti ognuno.

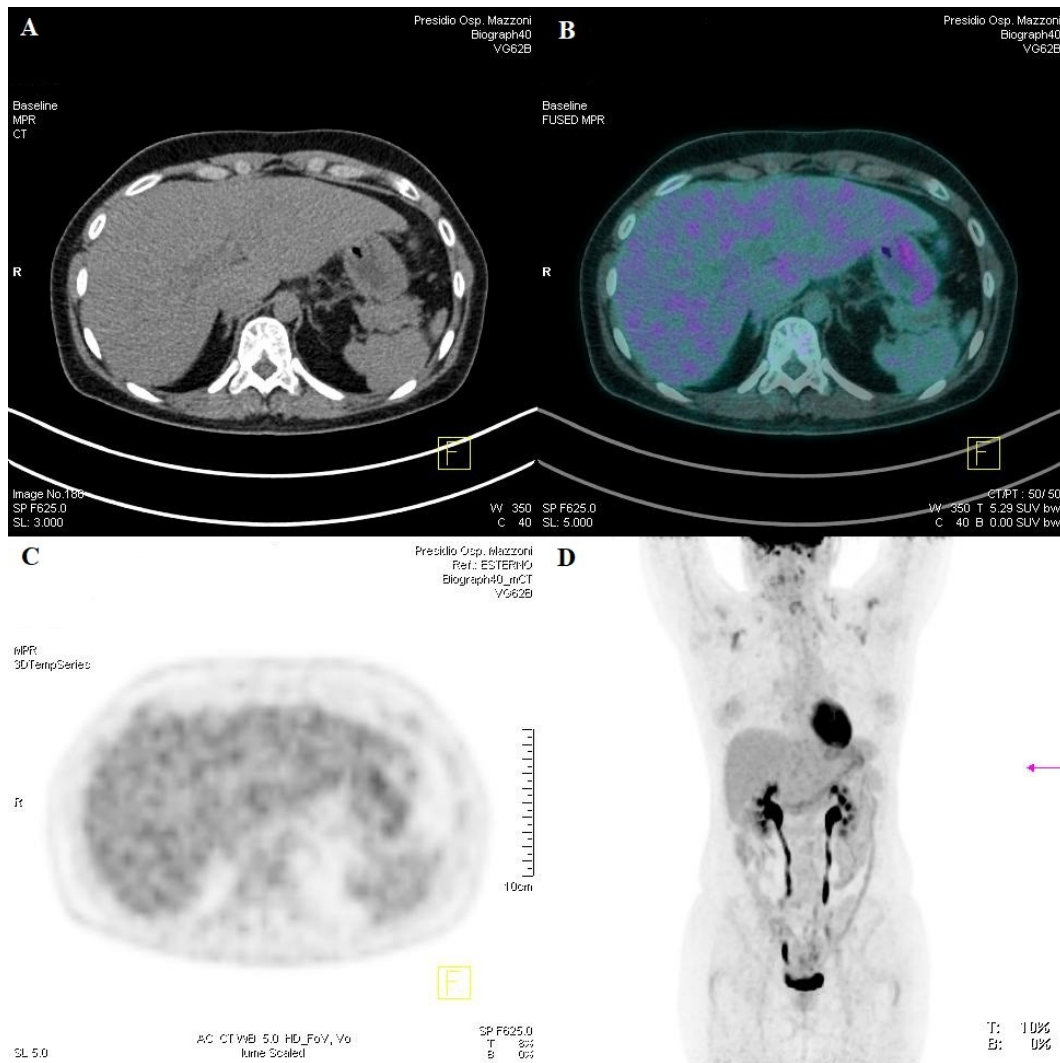
Anche in questo caso la ricostruzione delle immagini è ottenuta con algoritmo di ricostruzione *TrueX + TOF (ultraHD-PET)*, per una durata media dell'indagine pari a 8-10 minuti circa.

#### 5.1.2. Ricostruzione delle immagini e misura del SUV

Gli studi PET/CT-1 e PET/CT-2, acquisiti e registrati, sono stati inviati ad una workstation dedicata -"Workstation *Siemens, modello Syngo MMWP*"-, normalmente impiegata nella U.O. di Medicina Nucleare per la elaborazione e la refertazione degli studi PET/CT; successivamente sono stati anonimizzati per il loro utilizzo nel presente studio.



Sono state quindi effettuate le ricostruzioni di entrambi i dataset PET/CT utilizzando l'applicazione "Syngo TrueD", ottenendo la visualizzazione delle sezioni assiali, sagittali e coronali della PET (corrette per l'attenuazione), della CT e della PET/CT di fusione, ed un riquadro di visualizzazione "3DMIP" (Maximum Intensity Projection, MIP) della PET. (Figura 15)



**Figura 15. A) CT assiale; B) PET/CT assiale; C)PET assiale; D)3D MIP.**

Con la medesima applicazione si è proceduto alla misura dell'indice di attività metabolica ( $SUV_{max}$ ) delle lesioni focali epatiche ("L"), evidenziate con l'analisi visiva e mediante l'apposizione di ROI da parte del TSRM

assistito dal medico nucleare, e del parenchima epatico sano, sia nella PET/CT-1 che nella PET/CT-2 .

Per ottenere il valore del  $SUV_{max}$  della lesione epatica (L) si è proceduto al tracciamento di ROI di dimensioni adeguate alla corretta misura della lesione di interesse, uguali per la stessa lesione sui diversi dataset, registrando il valore del  $SUV_{max}$ , a monitor.

In totale sono state valutate 44 lesioni nella PET/CT-1 e 53 lesioni nella PET/CT-2.

Ulteriori ROI sono state tracciate a livello del parenchima epatico sano “B” (background), uguali per il dataset della PET-1 e della PET-2, per la corretta misura del  $SUV_{max}$  del tessuto epatico non tumorale, anche questo registrato a monitor (*Figura 16*).

Per il tracciamento delle ROI sul tessuto non tumorale (B), per evitare di comprendere nell’area di interesse la lesione focale, è stata utilizzata l’immagine di coregistrazione CT.

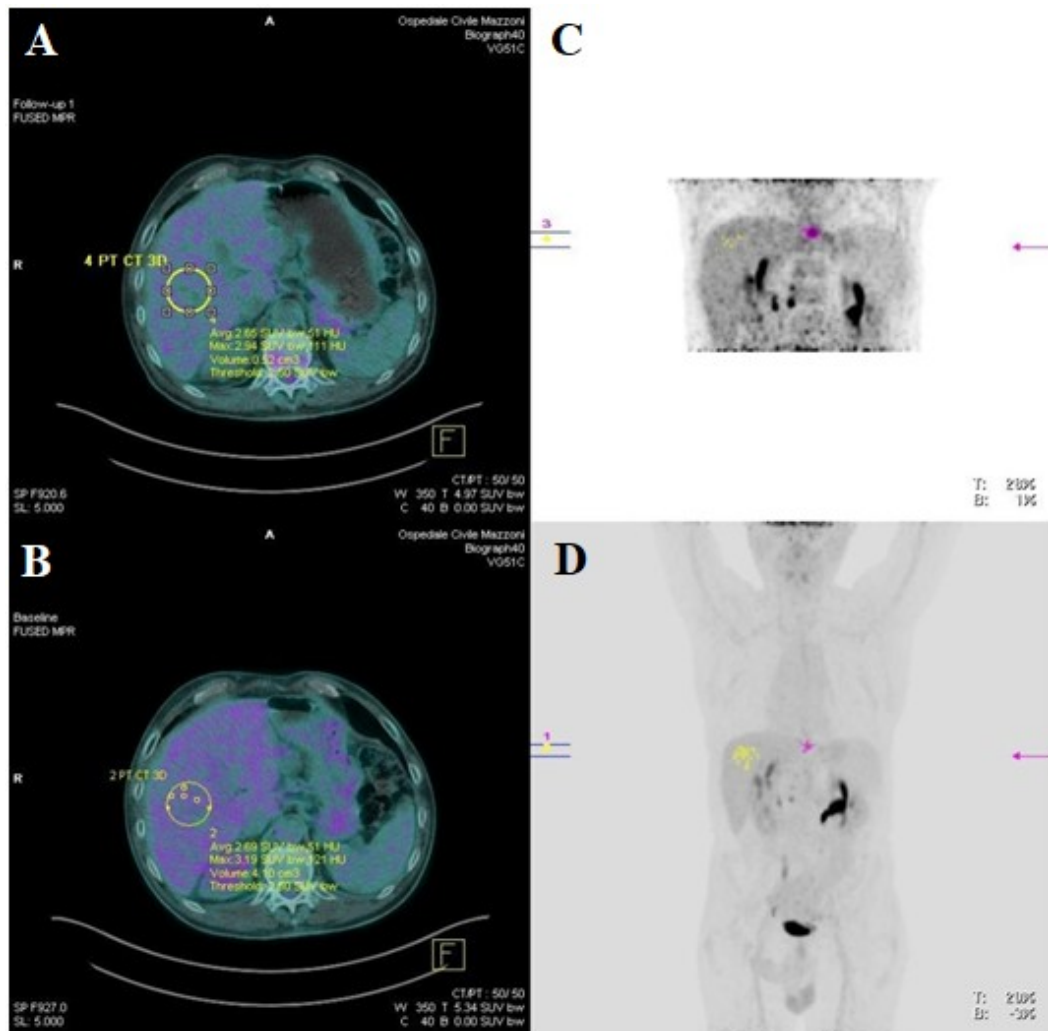
Successivamente, per entrambi gli studi, è stato valutato il rapporto tra il valore del  $SUV_{max}$  della lesione focale epatica e del Background (L/B).

In accordo con quanto evidenziato da numerosi studi in letteratura, si è preso in considerazione un ulteriore parametro utile per la quantificazione in PET, il  $RI\_SUV_{max}$  % (RI: Indice di Ritenzione %).

Per la misura del valore del  $RI\_SUV_{max}$  % di ogni lesione, si è proceduto nel seguente modo (Lyshchik et al.):

$$RI\_SUV_{max} = \frac{SUV2_{max} - SUV1_{max}}{SUV1_{max}} \times 100\%$$

Tutti i valori misurati sono stati registrati per essere utilizzati nelle successive operazioni di confronto ed analisi.



**Figura 16. Misurazione background. A) PET/CT-2; B) PET/CT-1; C) 3D MIP PET/CT-2; D) 3D MIP PET/CT-1**

## 5.2. Analisi dei dati e risultati

Nella presente tesi sono stati analizzati 4 parametri semiquantitativi selezionati per la valutazione della metodica Dual Time Point: il valore medio  $\pm$  DS del  $SUV_{max}$  del parenchima epatico sano (espresso come media  $\pm$  DS); il valore medio  $\pm$  DS del  $SUV_{max}$  delle lesioni epatiche di interesse (espresso come media  $\pm$  DS); il valore medio  $RI\_SUV_{max} \% \pm$  DS di ogni lesione epatica evidenziata (espresso in  $\% \pm$  DS); il valore medio del rapporto  $L/B \pm$  DS. (Tabella 3).

SEDE NEOPLASIA PRIMITIVA	NUMERO METASTASI EPATICHE	SUV <sub>max</sub> medio PET-1	SUV <sub>max</sub> medio PET-2	RI_SUV <sub>max</sub> % lesioni	RI_SUV <sub>max</sub> % Parenchima	L/B PET- 1	L/B PET- 2
COLON	45	5,66 ± 1,92	6,52 ± 2,85	23,70 ± 27,83	-13,38 ± 7,52	1,45 ± 0,57	2 ± 0,90
PANCREAS	4	7,17 ± 2,80	8,59 ± 4,42	16,96 ± 26,06	-12,84 ± 12,40	1,93 ± 0,69	2,60 ± 1,03
MAMMELLA	2	5,17 ± 0,61	6,15 ± 1,52	17,95 ± 15,53	-11,19 ± 14,13	1,47 ± 0,29	1,96 ± 0,33
OVAIE	1	12,3	15,6	26,89	-3,23	3,32	4,35

**Tabella 3. Parametri semiquantitativi calcolati per tipo di neoplasia primaria**

Le immagini della PET/CT-1 sono state acquisite circa 45-60 minuti dopo l'iniezione di FDG, mentre le immagini della PET/CT-2 sono state acquisite circa 2-3 ore dopo la somministrazione del radiofarmaco, applicando ai parametri di acquisizione la correzione per il tempo di decadimento del <sup>18</sup>F.

La prima valutazione delle lesioni focali epatiche (evidenziate come aree di focale aumento dell'attività metabolica nel contesto del parenchima epatico), è stata effettuata con metodo "qualitativo" ed ha evidenziato che la maggior parte delle lesioni mostravano un aumento dell'uptake del <sup>18</sup>F-FDG nelle immagini della PET/CT-2 rispetto alle immagini della PET/CT-1.

In 6 pazienti, di cui 5 con carcinoma del colon ed 1 con sospetta lesione primitiva epatica, sono state identificate 10 lesioni focali nel fegato unicamente nella PET/CT-2, in assenza di un analogo reperto nelle corrispondenti sezioni PET/CT-1.

Si è visto, inoltre, che in 1 paziente con neoplasia primitiva della mammella, la lesione focale epatica rilevata nella PET/CT-1 ha mostrato un wash out del radiofarmaco tra le due acquisizioni (whole body di base e tardiva), non risultando più visibile né misurabile quantitativamente nelle immagini della PET/CT-2. Ad un successivo follow up con <sup>18</sup>F-FDG

PET/CT, sempre utilizzando la stessa metodica Dual Time Point, la lesione non era più presente.

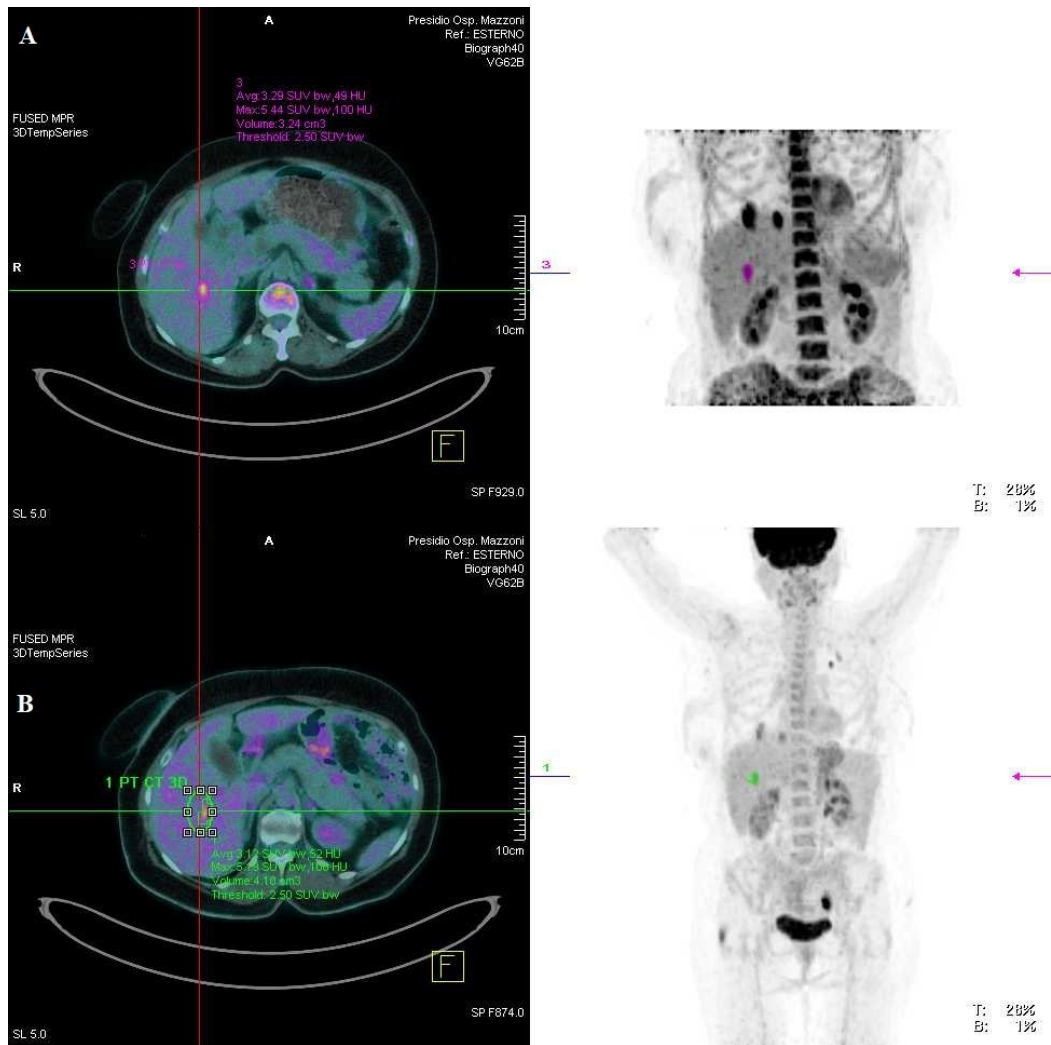
Il valore medio del  $SUV_{max}$ , misurato nel parenchima epatico sano (B) nelle immagini della PET/CT-1, è risultato essere di  $3,73 \pm 0,18$  (range  $2,54 \div 7,29$ ), mentre nella PET/CT-2 tale valore medio del  $SUV_{max}$  ha mostrato un decremento, risultando pari a circa  $3,33 \pm 0,21$  (range  $2,21 \div 6,04$ ) (Tabella 4).

La misura del valore medio del  $SUV_{max}$  delle lesioni focali epatiche nelle immagini PET/CT-1 è risultata pari a circa  $7,57 \pm 3,26$  (range  $3,28 \div 12,55$ ); il valore medio del  $SUV_{max}$  calcolato nelle immagini tardive è risultato essere aumentato:  $9,21 \pm 4,39$  (range  $2,64 \div 17,92$ ) (Tabella 4).

Un esempio è riportato nella *Figura 17*.

	$SUV_{max}$ PET-1	$SUV_{max}$ PET-2
<i>Metastasi epatiche</i>	$7,57 \pm 3,26$	$9,21 \pm 4,39$
<i>Parenchima epatico sano (Background)</i>	$3,73 \pm 0,18$	$3,33 \pm 0,21$

**Tabella 4.**  $SUV_{max}$  metastasi epatiche e parenchima epatico sano



**Figura 17. Misurazione del  $SUV_{max}$ . A) PET/CT-2; B)PET/CT-1**

Il rapporto tra il valore medio del  $SUV_{max}$  delle lesioni focali epatiche e il valore medio del  $SUV_{max}$  del parenchima epatico sano (L/B) è stato calcolato sia nella PET/CT-1 che nella PET/CT-2, riportando rispettivamente i seguenti valori:  $2,04 \pm 0,88$  (range  $0,69 \div 3,32$ ) e  $2,73 \pm 1,12$  (range  $0,82 \div 5,35$ ) (Tabella 5).

	<b>L/B PET/CT-1</b>	<b>L/B PET/CT-2</b>
<b>L/B</b> <i><math>SUV_{max}</math> lesioni / <math>SUV_{max}</math> parenchima epatico sano</i>	$2,04 \pm 0,88$	$2,73 \pm 1,12$

**Tabella 5. Rapporto tra il  $SUV_{max}$  delle lesioni e il  $SUV_{max}$  del parenchima epatico sano**

L'RI\_SUV<sub>max</sub> medio calcolato per le lesioni focali epatiche è risultato circa  $21,37 \pm 4,73$  % (range  $-21,97 \div 82,30$ ), correlato all'incremento del valore medio di SUV<sub>max</sub> delle lesioni epatiche nella PET/CT-2; mentre il valore medio del RI\_SUV<sub>max</sub> del parenchima epatico sano è risultato diminuito e pari a  $-10,16 \pm 4,71$  % (range  $-29,62 \div -0,52$ ) (Tabella 6), a causa della diminuzione dei valori del SUV<sub>max</sub> ottenuti nelle immagini della PET/CT-2 rispetto ai valori registrati nella PET/CT-1 (Tabella 4).

	RI_SUVmax % medio
<i>Metastasi epatiche</i>	$21,37 \pm 4,73$ %
<i>Parenchima epatico sano (Background)</i>	$-10,16 \pm 4,71$ %

Tabella 6. Indice di Ritenzione medio calcolato per le lesioni e per il parenchima epatico sano

### 5.3. Discussione

Il fegato rappresenta uno dei più comuni organi colpiti da metastasi provenienti per la maggior parte da neoplasie di colon-retto, stomaco, esofago, pancreas, rene, polmone e mammella. Queste influenzano il decorso della malattia primaria, la durata della vita, la modalità di trattamento e l'operatività.

Nella pratica clinica, per la stadiazione del tumore del colon-retto, si ricorre alla CT con mezzo di contrasto (MDC). Nei pazienti candidati a resezione chirurgica di secondarismi epatici o polmonari (Linee Guida AIOM, Edizione 2019), trova indicazione l'esecuzione della <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT.

Alcuni studi presenti in letteratura, condotti in pazienti con neoplasia del colon-retto, hanno evidenziato che l'indagine <sup>18</sup>F-FDG PET/CT acquisita con tecnica Dual Time Point, in un tempo compreso tra 40 e 70 minuti, presentavano una sensibilità intorno al 90-97% e una specificità dell'88-100% nella rilevazione delle metastasi epatiche.

Inoltre, altri autori, hanno riportato, in uno studio condotto in pazienti con sospette metastasi epatiche, che l'11,1% delle lesioni era presente solo nelle immagini della  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT acquisita tardivamente.

Nel nostro studio, effettuato in 28 pazienti, sono state rilevate 54 lesioni focali epatiche, così suddivise:

- 36 hanno evidenziato un accumulo del radiofarmaco in PET/CT-1 con incremento del valore del  $\text{SUV}_{\text{max}}$  nella PET/CT-2;
- 7 hanno evidenziato un accumulo del radiofarmaco in PET/CT-1 e una diminuzione del valore del  $\text{SUV}_{\text{max}}$  nella PET/CT-2;
- 10 sono state rilevate solamente nella PET/CT-2;
- 1 è stata rilevata solo nella PET/CT-1.

Una delle 10 lesioni presenti nella PET/CT-2 ha avuto una diagnosi di Iperplasia Nodulare Focale, ai successivi controlli clinico-strumentali con US e RM. Le altre 9 lesioni focali sono state tutte confermate come metastasi epatiche, mediante stretto follow up clinico-diagnostico-strumentale e dopo trattamento con cicli di chemioterapia.

Tutte le 37 lesioni focali che hanno mostrato un incremento del  $\text{SUV}_{\text{max}}$  nella PET/CT-2 rispetto al valore di  $\text{SUV}_{\text{max}}$  nella PET/CT-1 si sono rivelate metastasi epatiche (diagnosi radiologica con RM, CT e US).

Si ritiene che l'eterogeneo uptake del FDG sia dovuto alla presenza dell'enzima esochinasi (enzima della glicolisi) che converte il FDG in FDG-6-Fosfato. Nei tessuti (cellule) altamente glicolitici (come le cellule tumorali o le cellule dell'infiammazione), si ha un assorbimento continuo di FDG sotto forma di FDG-6-fosfato, che può rimanere intatto o essere defosforilato all'interno della cellula dall'enzima glucosio-6-fosfatasi. Nei tessuti normali (e in presenza di una infiammazione), dopo un primo rapido uptake di FDG, si ha un suo decremento nel tempo, dovuto all'azione di un altro enzima, glucosio-6-fosfatasi. Si ipotizza che i livelli dell'enzima glucosio-6-fosfatasi, nel tessuto epatico sede di lesione metastatica, siano



ridotti o pari a zero; questo potrebbe spiegare il continuo accumulo del FDG-6-fosfato nelle cellule tumorali, evidenziato nelle immagini acquisite tardivamente (incremento del valore medio  $SUV_{max}$  in PET/CT-2). In aggiunta a questo, si deve considerare il decremento del FDG-6-fosfato per attività della fosfatasi osservato nei tessuti sani, che è responsabile della riduzione dell' $RI\_SUV_{max}\%$  calcolato nelle immagini acquisite tardivamente.

Per quanto riguarda il rapporto L/B i nostri risultati si allineano ai dati pubblicati in letteratura da alcuni autori. In particolare Delbeke et al., nello studio condotto in un gruppo di pazienti con metastasi epatiche ed altri tumori primitivi (carcinoma colangiocellulare, tumori epatici primari) e lesioni benigne (ascessi epatici), avevano evidenziato che il rapporto L/B risultava superiore a 2 e i valori di  $SUV_{max}$  maggiori di 3,5 in tutti i tumori maligni. Lo stesso rapporto, invece, nelle lesioni benigne, risultava inferiore a 2 ed il  $SUV_{max}$  inferiore a 3,5.

Nel nostro studio il rapporto L/B medio è risultato di  $2,04 \pm 0,88$  (range  $0,69 \div 3,32$ ) nell'indagine PET/CT-1 ed è incrementato nell'indagine PET/CT-2:  $2,73 \pm 1,12$  (range  $0,82 \div 5,35$ ); il valore medio del  $SUV_{max}$  delle lesioni caratterizzate successivamente come metastasi è risultato pari a  $7,57 \pm 3,26$  nella PET/CT-1 e  $9,21 \pm 4,39$  nella PET/CT-2.

Anche per quanto riguarda l' $RI\_SUV_{max}\%$  nelle lesioni epatiche, i nostri risultati hanno mostrato valori in linea con i dati pubblicati in letteratura: l'indice di ritenzione medio nelle lesioni epatiche è stato di  $21,37 \pm 4,73\%$  (range  $-21,97 \div 82,30$ ), ben superiore al valore del 5-10% accettato come cut off per valutare l'incremento del  $SUV_{max}$  nelle acquisizioni tardive.

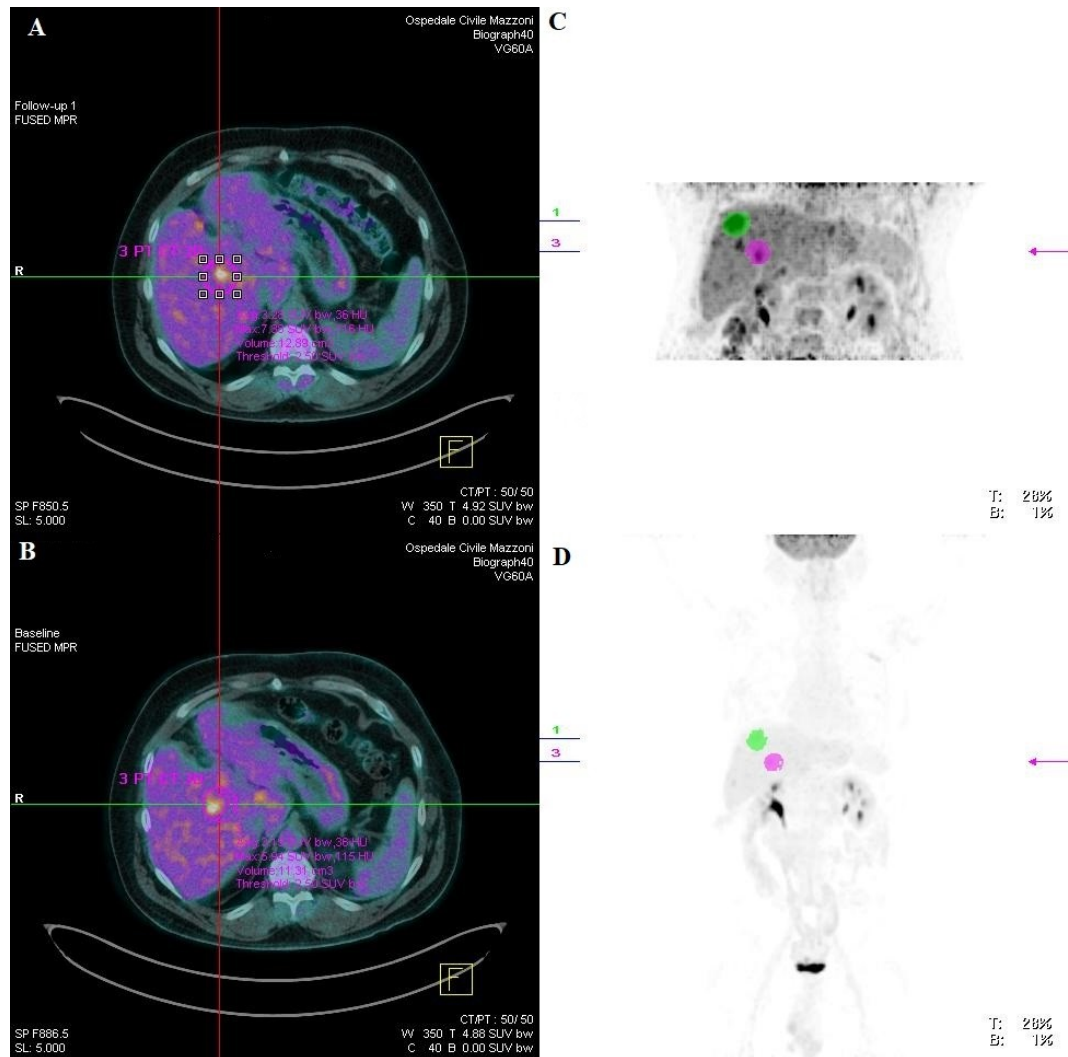
I risultati del nostro studio evidenziano che tutti i parametri esaminati per la valutazione della metodica Dual Time Point, in accordo con i dati pubblicati in letteratura, si dimostrano di grande utilità nella diagnostica delle lesioni metastatiche, affiancando la valutazione "qualitativa" e facilitando l'interpretazione dell'indagine  $^{18}F$ -FDG PET/CT.

#### 5.4. Limiti dello studio

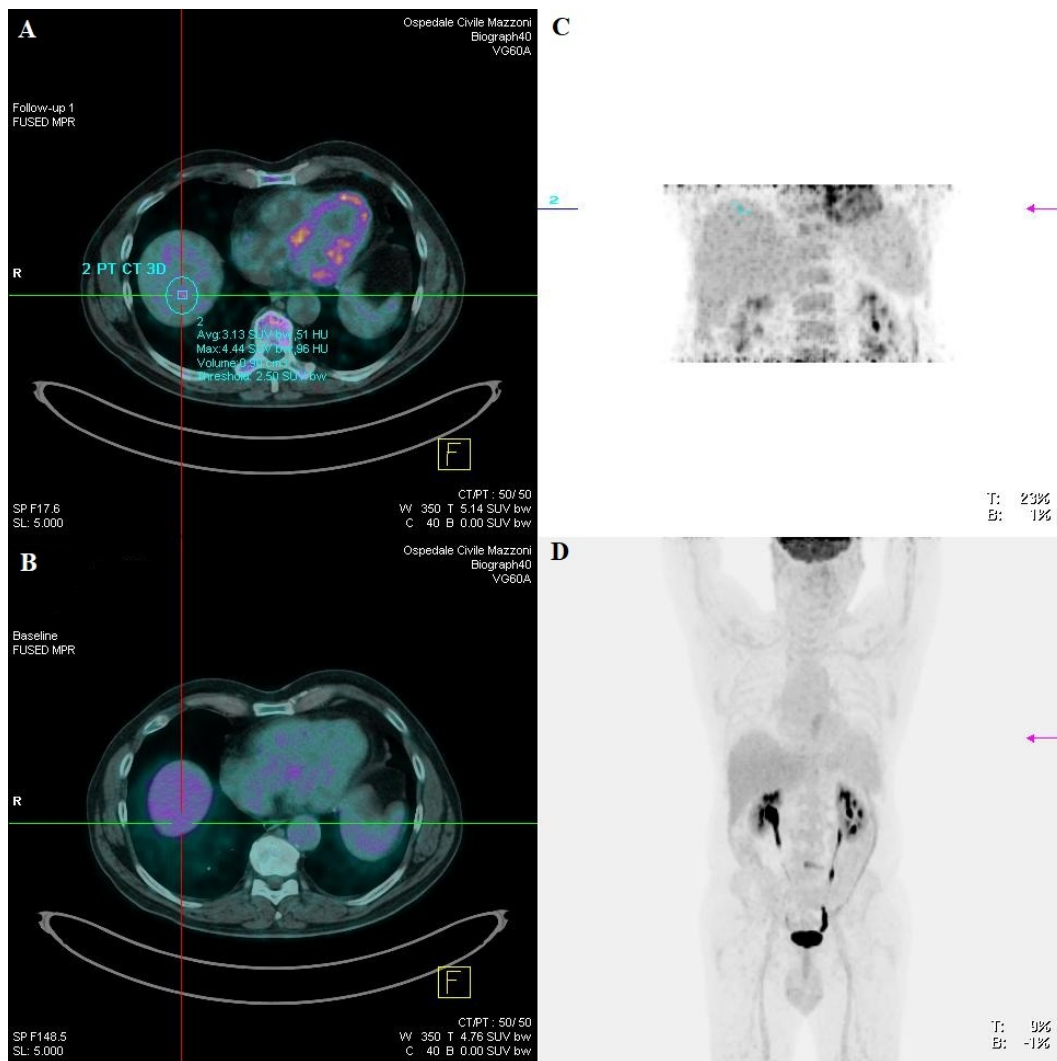
I limiti principali del nostro studio sono stati:

1. La mancanza di una conferma delle lesioni epatiche evidenziate mediante esame istopatologico. La conferma della presenza delle metastasi epatiche si è basata sull'utilizzo di altre metodiche di imaging radiologico (CT e/o US e/o RM) e sul follow up clinico con ulteriore indagine PET/CT con 18F-FDG dopo esecuzione di chemioterapia (93% dei pazienti studiati).
2. Il ridotto numero dei soggetti con lesioni non tumorali esaminati. Il gruppo più piccolo aveva 1 solo paziente (che ha mostrato un accumulo del radiofarmaco solo nelle immagini della PET/CT-1 con scomparsa nell'acquisizione tardiva). Il paziente è stato seguito con il solo follow up clinico e diagnostico-strumentale con altre metodiche di imaging morfologico. La negativizzazione del quadro epatico nel follow up ha classificato la lesione epatica come non metastatica. Si ritiene necessario lo studio di un numero maggiore di soggetti per avvalorare il ruolo della Dual Time Point 18F-FDG-PET/CT nella identificazione delle metastasi epatiche rispetto al tessuto epatico non tumorale.

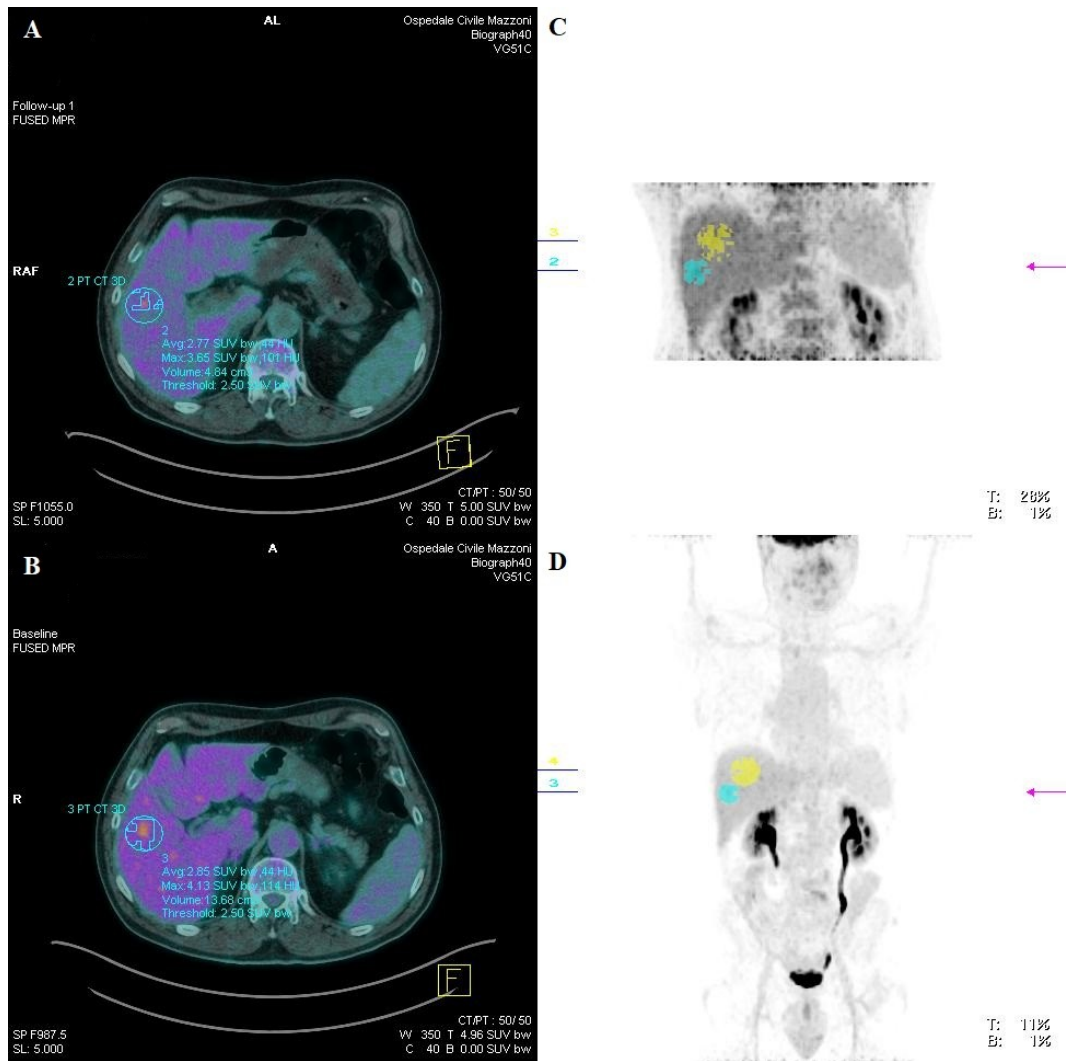
## CASI CLINICI



**Figura 18.** Paziente di 48 anni con neoplasia del colon-retto. A)PET/CT-2; B)PET/CT-1; C)3D MIP PET/CT-2; D)3D MIP PET/CT-1. Nella figura si può notare l'incremento del  $SUV_{max}$  nelle immagini PET/CT-2. La lesione è stata confermata tale da successivo follow-up. I parametri valutati per la lesione sono:  $SUV_{max}$ PET/CT-1: 5.94;  $SUV_{max}$ PET/CT-2: 7,38;  $RI_{SUV_{max}}$  %: 24,24%.



**Figura 19.** Paziente di 61 anni con neoplasia del colon-retto. A)PET/CT-2; B)PET/CT-1; C)3D MIP PET/CT-2; D)3D MIP PET/CT-1. Nella figura si può notare come la lesione non visibile nelle immagini PET/CT-1, presenti un uptake di FDG nelle immagini PET/CT-2. La metastasi è stata confermata tale da successivo follow-up. Per questo paziente è stato possibile valutare il  $SUV_{max}$ PET/CT-2: 4,44.



**Figura 20. Paziente di 61 anni con neoplasia del colon-retto. A)PET/CT-2; B)PET/CT-1; C)3D MIP PET/CT-2; D)3D MIP PET/CT-1. Nella figura si può notare il diverso comportamento di una lesione epatica poiché il  $SUV_{max}$  della metastasi diminuisce nelle immagini PET/CT-2. La lesione è stata confermata tale da successivo follow-up. Per questa metastasi è stato possibile valutare i seguenti parametri:  $SUV_{max}$ PET/CT-1: 4,13;  $SUV_{max}$ PET/CT-2: 3,65;  $RI\_SUV_{max}\%$ : -11,62%.**

## CONCLUSIONI

Nonostante i limiti sopra esposti, i nostri risultati, in accordo con i risultati di altri studi presenti in letteratura, suggeriscono che l'utilizzo della metodica di acquisizione Dual Time Point  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT contribuisce a migliorare l'accuratezza diagnostica dell'imaging PET/CT con  $^{18}\text{F}$ -FDG nella rilevazione delle metastasi epatiche.

L'utilizzo dell'acquisizione tardiva, inoltre, facilita la differenziazione delle lesioni tumorali dal tessuto epatico sano, agevolando l'interpretazione dell'indagine diagnostica  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT e risultando di aiuto nella decisione per un eventuale ricorso ad indagini diagnostico-strumentali invasive, quali la biopsia e/o la chirurgia, indirizzando con esatta precisione il chirurgo nella sede della lesione.

## BIBLIOGRAFIA

1. Volterrani D, Erba PA, Mariani G. *Fondamenti di Medicina Nucleare*. Springer 2010.
2. Fanti S, Lopci E, Monetti N. *Compendio di diagnostica Medico Nucleare*, Società Editrice Esculapio, 2013
3. Lucignani G. *PET-TC nella pratica clinica*. Springer, 2008.
4. Documenti AIMN: *LINEE GUIDA per il miglioramento della qualità nelle strutture di Medicina Nucleare*, [https://www.aimn.it/pubblicazioni/LG/LG\\_pMdQ.pdf](https://www.aimn.it/pubblicazioni/LG/LG_pMdQ.pdf).
5. *Linee Guida per l'applicazione delle Norme di Buona Preparazione dei Radiofarmaci in Medicina Nucleare*, suppl. ord. GURI 274 del 23/11/20210.
6. *D.Lgs 187 26/05/2000, G.U. n. 157 del 07/07/2000*
7. *AIRC: Guida ai tumori*, <https://www.airc.it/cancro/informazioni-tumori/guida-ai-tumori/tumore-epatico-metastatico>.
8. *L'incidenza dei tumori in Italia*, AIOM.
9. *I numeri del cancro in Italia 2019*, AIOM.
10. *Raccomandazioni procedurali per l'imaging oncologico con <sup>18</sup>F-FDG PET/TC*, AIMN, Oncologia, Versione 04/2017.
11. Akbulut A, Esen Akkaş B, Gökçora N, Karabacak Nİ, Kitapçı MT. *The value of late phase imaging with FDG-PET/CT in liver metastases of colorectal carcinoma*. J Healt Sci Med; 137-143.
12. Lyshchik A, Higashi T, Nakamoto Y, et al. *Dual-phase <sup>18</sup>F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography as a prognostic parameter in patients with pancreatic cancer*. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2005; 32: 389-97.

13. Trojan J, Schroeder O, Raedle J, et al. *Fluorine-18 Fdg Positron Emission Tomography for Imaging of Hepatocellular Carcinoma*. Am J Gastroenterol 1999; 94: 3314-9.
14. Fröhlich A, Diederichs CG, Staib L, Vogel J, Beger HG, Reske SN. *Detection of liver metastases from pancreatic cancer using FDG PET*. J Nucl Med 1999; 40: 250-5.
15. Delbeke D, Martin WH, Sandler MP, Chapman WC, Wright JK, Pinson CW. *Evaluation of benign vs malignant hepatic lesions with positron emission tomography*. Arch Surg 1998; 133: 510-5; discussion 515-6.
16. Arena V, Skanjeti A, Casoni R, Douroukas A, Pelosi E. *FDG-PET nella identificazione di lesioni epatiche: Miglioramento della sensibilità con acquisizione tardiva*. Radiol Medica 2008; 113: 875-86.
17. Lee JW, Kim SK, Lee SM, Moon SH, Kim TS. *Detection of hepatic metastases using dual-time-point FDG PET/CT scans in patients with colorectal cancer*. Mol Imaging Biol 2011; 13: 565-72.
18. Conrad GR, Sinha P. *Narrow time-window dual-point f-fdg pet for the diagnosis of thoracic malignancy*. Nucl Med Commun 2003; 24: 1129-37.
19. Cheng G, Torigian DA, Zhuang H, Alavi A. *When should we recommend use of dual time-point and delayed time-point imaging techniques in FDG PET?* Eur J nucl Med Mol Imaging 2013; 40: 779-87.
20. Chen S, Li X, Chen M, Yin Y, Li N, Li Y. *Limited diagnostic value of Dual-Time-Point <sup>18</sup>F-FDG PET/CT imaging for classifying solitary pulmonary nodules in granuloma-endemic*



*regions both at visual and quantitative analyses. European Journal of Radiology* 85 (2016) 1744-1749.

21. S.K. Kim, M. Allen-Auerbach, J. Goldin, B.J. Fueger, M. Dahlbom, M. Brown, J. Czernin, C. Schiepers. *Accuracy of PET/CT in characterization of solitary pulmonary lesions. J. Nucl. Med.* 48 (2) (2007) 214-220.
22. Orlacchio A, Schillaci O, Fusco N, Broccoli P, Maurici M, Yamgoue M, Danieli R, D'Urso S, Simonetti G. *Role of PET/CT in the detection of liver metastases from colorectal cancer. Radiol Med* (2009) 114: 571-585.
23. Arena V, Skanjeti A, Casoni R, Douroukas A, Pelosi E. *Dual-phase FDG-PET: delayed acquisition improves hepatic detectability of pathological uptake. Radiol Med* (2008) 113: 875-886.
24. Houshmand S, Salavati A, Basu S, Khiewvan B, Alavi A. *The role of dual and multiple time point imaging of FDG uptake in both normal and disease states. Clin Transl Imaging.*
25. Caprio MG, Cangiano A, Imbriaco M, Soscia F, Di Martino G, Farina A, Avitabile G, Pace L, Forestieri P, Salvatore M. *Dual-time-point [<sup>18</sup>F]-FDG PET/CT in the diagnostic evaluation of suspicious breast lesions. Radiol Med* (2010) 115: 215-224.
26. Floriani I, Torri V, Rulli E, et al. *Performance of imaging modalities in diagnosis of liver metastases from colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. J Magn Reson Imaging* 2010; 31: 19–31.
27. Hustinx R, Smith RJ, Benard F, et al. *Dual time point fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography: A potential*

*method to differentiate malignancy from inflammation and normal tissue in the head and neck. Eur J Nucl Med 1999; 26: 1345–8.*

## **RINGRAZIAMENTI**

Con questa Tesi di Laurea si conclude un ciclo di studi che ha richiesto molta forza regalandomi allo stesso tempo tante soddisfazioni.

Il primo grazie va ai miei genitori che hanno riposto in me le loro aspettative e che spero, almeno in parte, di aver ripagato dei sacrifici fatti.

Inevitabilmente passo a mio fratello Marco che per me è stato sempre un esempio da seguire. Grazie per avermi insegnato che nulla è impossibile se lo si vuole davvero.

Ringrazio la mia ragazza Noemi che mi ha sempre supportato e incoraggiato facendo sentire quanto credesse in me.

Un pensiero speciale lo dedico al mio relatore, la Dott.ssa Rossi Brunella, per la sua infinita disponibilità in ogni momento, per l'impegno profuso e per le conoscenze trasmesse durante tutto il percorso di stesura dell'elaborato.

Un ringraziamento anche a tutti i miei amici e ai compagni di corso che hanno contribuito a rendere piacevole questo percorso di studi, in particolare Samuele e Lucio, con cui ho condiviso gioie e fatiche di questi tre anni trascorsi insieme.

Grazie a nonna Assunta che mi guarda dall'alto e che sono sicuro mi guarda anche adesso.

Infine ringrazio me stesso per la determinazione e l'impegno attuo a raggiungere questo traguardo , per averci provato ed esserci riuscito.