



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PADOVA



DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE  
CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

**"Metodi semiquantitativi per immagini PET in oncologia"**

Relatrice: Prof. Alessandra Bertoldo

Laureanda: Morgan Marzulli

ANNO ACCADEMICO 2021-2022

Data di laurea: 22 luglio 2022



# Indice

<b>1</b>	<b>Introduzione</b>	<b>3</b>
1.1	Cos'è la PET	3
1.2	Il tracciante $^{18}\text{F}$ -FDG	5
1.3	Modalità di acquisizione	6
<b>2</b>	<b>Metodi semiquantitativi</b>	<b>7</b>
2.1	Standard Uptake Value	7
2.2	Dual Time Point Imaging	10
2.3	Total Lesion Glycolysis	12
<b>3</b>	<b>Sorgenti di errore e la loro correzione</b>	<b>13</b>
3.1	Fattori biologici	13
3.2	Fattori tecnici	16
3.3	Fattori fisici	20
<b>4</b>	<b>Applicazioni nell'oncologia</b>	<b>22</b>
4.1	Diagnosi	22
4.2	Prognosi	24
4.3	Risposta ai trattamenti	25
<b>5</b>	<b>Quantificazione assoluta e semplificata</b>	<b>27</b>
5.1	Il modello 3K di Sokoloff	27
5.2	Validazione dei metodi semiquantitativi	30
<b>6</b>	<b>Conclusioni</b>	<b>32</b>
	<b>Bibliografia</b>	<b>33</b>

# 1 Introduzione

## 1.1 Cos'è la PET

Negli ultimi anni la medicina nucleare, ed in particolare la PET (Positron Emission Tomography), sta acquisendo un ruolo di particolare rilevanza e innovazione nell'ambito dell'oncologia, oltre a quello della cardiologia e della neurologia. La caratteristica che rende la PET particolarmente interessante è che a differenza degli altri metodi di diagnostica per immagini (come la CT o RM) non è incentrata sull'informazione anatomica, ma su quella funzionale e fisiologica degli organi studiati. Poiché le alterazioni funzionali di organi e apparati avvengono prima di quelle fisiche, la PET consente di ottenere diagnosi precoci, che si rivelano indispensabili, ad esempio, nel caso di tumori.

L'idea della PET è quella di tracciare i movimenti di molecole normalmente presenti nell'organismo (es. ormoni, glucosio) per indagare il funzionamento dei processi biochimici e fisiologici. Questa operazione è resa possibile tramite la somministrazione per via orale o endovenosa al paziente di radiotraccianti.

I radiotraccianti sono composti marcati con radioisotopi, ottenuti legando molecole radioattive emittenti positroni alle molecole biologiche di interesse clinico. Le sostanze marcate mimano il comportamento di quelle non marcate e il tomografo PET rileva la loro distribuzione spazio-temporale mediante le radiazioni emesse all'esterno dal paziente. Il tipo di molecola scelta dipende da quale informazione è richiesta: nell'ambito neurologico si tracciano i neurotrasmettitori come la dopamina e la serotonina, in ambito oncologico il glucosio, di cui i tumori sono particolarmente avidi. La disponibilità di traccianti fisiologici è uno dei punti di forza della PET, che rende possibile una valutazione non solo qualitativa dei parametri funzionali ma anche quantitativa. Un ulteriore vantaggio è l'emivita relativamente breve dei traccianti, che si traduce in una bassa quantità di radiazioni ricevute dal paziente, equivalente circa a quella assunta sottoponendosi a una CT.

Nella PET si utilizzano radioisotopi che emettono positroni a seguito di un decadimento  $\beta^+$ . Questi, dopo aver percorso una breve distanza, annichilano con un elettrone del mezzo circostante. Come risultato del processo di annichilazione, sono emessi simultaneamente due raggi  $\gamma$  di energia pari a 511 keV. I due fotoni sono emessi simultaneamente lungo la stessa direzione, ma in verso opposto, e la loro direzione di volo è definita utilizzando una serie di rivelatori in coincidenza temporale posti attorno al paziente. Un sistema PET consiste dunque in una strumentazione capace di misurare le linee di volo di una coppia di fotoni di annichilazione. A tal fine, i raggi  $\gamma$  vengono

rivelati attraverso un sistema di coincidenza temporale tra i rivelatori che circondano il paziente, cioè due raggi  $\gamma$  vengono riconosciuti come appartenenti a uno stesso evento di annichilazione nel momento in cui questi sono stati rivelati da due rivelatori opposti con una differenza temporale inferiore a un certo valore  $\Delta t$  detto “finestra temporale”. La rivelazione in coincidenza, che avviene all’interno di una finestra temporale tipicamente di circa 10 ns (nanosecondi), definisce la linea di risposta (Line-Of-Response o LOR) e, dunque, la direzione lungo la quale è avvenuta l’annichilazione (collimazione elettronica). Gli eventi di coincidenza sono solo una frazione di quelli “osservati” dai rivelatori. Nella maggior parte dei casi, infatti, solo uno dei  $\gamma$  di annichilazione viene rivelato, mentre l’altro non raggiunge i rivelatori o passa attraverso uno di essi senza interagire. Questi eventi sono detti “eventi in singola” e non sono acquisiti, in quanto non significativi per la ricostruzione dell’immagine. Una volta registrate le LOR, un opportuno software di ricostruzione utilizza le informazioni acquisite a vari angoli e per determinate posizioni lungo l’asse per ottenere un’immagine della concentrazione del radioisotopo all’interno dell’organo in esame. [1](#)

Focalizzandosi sulle informazioni funzionali, le immagini anatomiche fornite dalla PET sono grossolane e hanno bisogno di essere integrate da altre tecniche di imaging. A questo scopo sono stati realizzati scanner ibridi PET-CT che integrano in un unico sistema di imaging una PET e una tomografia assiale computerizzata (CT). La combinazione di uno scanner PET con un sistema per CT ha notevoli vantaggi rispetto all’utilizzo delle due tecniche separatamente. Il vantaggio principale consiste nell’ottenere quasi simultaneamente immagini funzionali (dalla PET) e morfologiche (dalla CT). Combinando i due strumenti in un unico sistema è possibile ottenere queste informazioni senza muovere il paziente dalla sua posizione nel lettino. Le informazioni così ottenute sono completamente sovrapponibili (fuse) e per ogni punto del corpo si possono acquisire immagini morfologico-funzionali. Un ulteriore importante aspetto dell’utilizzo della PET-CT è la possibilità di utilizzare le informazioni sui coefficienti di attenuazione ricavati tramite la CT per effettuare la correzione per attenuazione dei dati PET. [1](#)

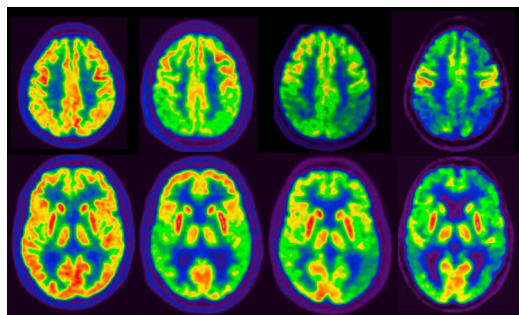


Figura 1: PET-CT cerebrale

## 1.2 Il tracciante $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$

Il fluorodeossiglucosio ( $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ ) è uno dei traccianti più usati nell'imaging PET. È un analogo del glucosio dove il fluoro è reso in grado di emettere positroni, nella forma fluoro-18. Il  $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$  si accumula in tutte le cellule che utilizzano il glucosio come fonte primaria di energia. Nei soggetti sani, si distribuisce ampiamente nell'intero organismo, in particolare a livello encefalico e cardiaco, e in misura minore a livello polmonare ed epatico; si accumula inoltre nei tumori con un elevato turnover glucidico.

Il  $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$  viene trasportato attraverso la membrana cellulare in modo simile al glucosio, ma subisce solamente la prima fase di glicolisi, dando luogo alla formazione di fluorodeossiglucosio (18F)-6-fosfato che rimane intrappolato nelle cellule tumorali e non viene ulteriormente metabolizzato. Poiché la successiva defosforilazione da parte delle fosfatasi intracellulari è lenta, il fluorodeossiglucosio (18F)-6-fosfato viene trattenuto nel tessuto per varie ore (meccanismo di intrappolamento), rendendo possibile il suo tracciamento con il tomografo PET.

L'eliminazione del fluorodeossiglucosio avviene principalmente per via renale, con un 20% di attività escreta nelle urine nelle 2 ore seguenti la somministrazione. [2] Il  $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$  è dunque un ottimo tracciante per valutare la biodistribuzione del glucosio. Inoltre, in seguito al decadimento, non vi è alcun accumulo cellulare di biomolecole. Il  $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$  viene usato in oncologia per diagnosi, stadiazione, monitoraggio della risposta terapeutica e indagine in caso di ragionevole sospetto di recidiva. L'accuratezza delle immagini PET con fluorodeossiglucosio (18F) è migliore utilizzando una camera PET/CT piuttosto che una camera PET soltanto. [2]

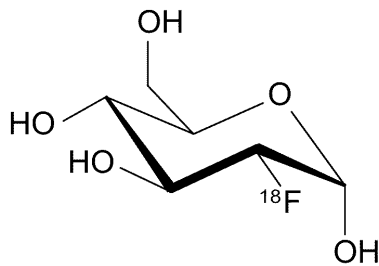
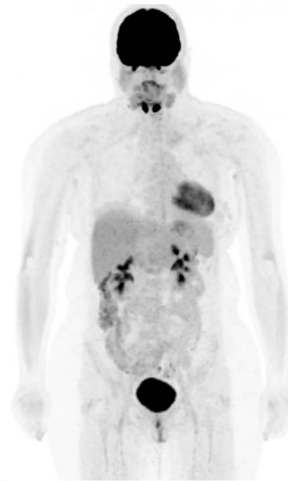


Figura 2: Struttura chimica del  $^{18}\text{F}$ -FDG



Page: 1 of 36 IMC 2

Figura 3: Distribuzione normale del  $^{18}\text{F}$ -FDG

### 1.3 Modalità di acquisizione

L'acquisizione delle immagini PET può essere svolta in modi diversi in base alle necessità diagnostiche. Le modalità principali sono l'acquisizione statica e l'acquisizione dinamica.

L'acquisizione statica genera un'immagine 2D della regione o dell'organo di interesse. Questa tipologia di acquisizione dura circa 10-15 minuti e viene generalmente usata dopo un'indagine total body per ottenere informazioni specifiche, per esempio lesioni sospette o accumuli aspecifici di radiotraccianti. L'acquisizione total body è la più utilizzata nella pratica clinica; permette di ottenere immagini di tutto l'organismo con la successione di più acquisizioni statiche dei vari segmenti del corpo, che vengono poi sovrapposte per ottenere la ricostruzione complessiva.

L'acquisizione dinamica si applica invece maggiormente nell'ambito della ricerca, a causa dei lunghi tempi richiesti. Genera dei fotogrammi 3D che mostrano l'evoluzione della situazione nel tempo, ottenendo quindi informazioni sulla farmacocinetica dei radiotraccianti, sui loro flussi locali, sul metabolismo o sui legami con i recettori tissutali. Questi dati vengono analizzati con modelli matematici complessi tipici dell'analisi quantitativa. 3

Punteggio	Risultato PET	Conseguenza clinica
1	Uptake non superiore al background	Possibilità di ridurre il trattamento
2	Uptake minore o uguale a quello del mediastino	Possibilità di ridurre il trattamento
3	Uptake maggiore di quello del mediastino, ma inferiore o uguale a quello del fegato	Possibilità di ridurre o aumentare il trattamento, in base alla situazione precedente
4	Uptake moderatamente superiore a quello del fegato	Possibilità di aumentare il trattamento
5	Uptake notevolmente superiore a quello del fegato	Possibilità di aumentare il trattamento

Tabella 1: Criteri di Deauville

## 2 Metodi semiquantitativi

### 2.1 Standard Uptake Value

Esiste più di un approccio per valutare l'assorbimento del  $[18]F$ -FDG tramite PET-CT. I principali sono l'interpretazione qualitativa, l'analisi quantitativa assoluta e i metodi semiquantitativi.

L'interpretazione qualitativa si basa sulla valutazione visiva delle immagini PET da parte del personale medico: l'assorbimento di  $[18]F$ -FDG della lesione di interesse viene confrontato con l'assorbimento normale del tessuto circostante o di quello del fegato. L'accuratezza dell'interpretazione visiva dipende dall'esperienza e dalla conoscenza del lettore della distribuzione normale di  $[18]F$ -FDG, dagli artefatti comuni, dalla biologia dei tumori e dai cambiamenti dovuti alla terapia. È solitamente accurato, richiede solo uno scan statico con una buona qualità dell'immagine. I criteri di Deauville (Tabella 1), sviluppati nell'ambito dei linfomi, usano una scala di punteggio da 1 a 5 per valutare la risposta dei tumori ai trattamenti. Tali criteri si basano sul confronto del SUVmax delle lesioni patologiche con quello rilevato a livello del fegato e dell'aorta. Uno score di 4 o 5 è indice di non risposta ai trattamenti o progressione.

Altri criteri proposti per valutare la risposta alla terapia sono i PERCIST (Positron Emission tomography Response Criteria In Solid Tumor). Questi criteri usano come variabile l'SULpeak (SUV corretto per la massa magra),

Valutazione PERCIST	Descrizione
Risposta metabolica completa	Scomparsa di tutte le lesioni con SUL <sub>peak</sub> > 2,5
Risposta metabolica parziale	Riduzione dell'attività metabolica di almeno il 30% (media dei valori di tutte le lesioni misurabili) e di almeno 0,8 unità di SUL
Progressione metabolica di malattia	Incremento dell'attività metabolica di almeno il 30% (media dei valori di tutte le lesioni misurabili), incremento assoluto di almeno 0,8 unità di SUL, incremento visibile dell'estensione di malattia, comparsa di nuove lesioni di malattia
Malattia metabolica stabile	Tutte le condizioni non includibili nei quadri sopra

Tabella 2: PERCIST

misurato sulle lesioni più significative dell'esame e di grandezza misurabile (almeno 2 centimetri). La malattia viene quindi ristadiata (Tabella 2).

L'analisi quantitativa, o modellazione cinetica, è il metodo più completo e accurato di valutazione: si basa su precisi modelli matematici che descrivono la cinetica dell'assorbimento del [18]F-FDG dei vari tessuti con elevata precisione. È tuttavia anche il più complesso e costoso: richiede un'acquisizione dinamica, molteplici prelievi di sangue dal paziente e un'analisi dei dati importante. Per questo si usa principalmente in ambito di ricerca, più che nella pratica clinica.

I metodi semiquantitativi nascono dalla necessità di avere un approccio quantitativo più semplice a supporto dell'interpretazione visiva. La misurazione del SUV (Standard Uptake Value) è il più famoso approccio semiquantitativo: è un parametro che esprime la quantità di radiotracciante assorbito dalla regione o volume di interesse (ROI o VOI) in un determinato istante dopo l'iniezione del [18]F-FDG. Viene normalizzato rispetto alla dose iniettata e la distribuzione corporea.

Il SUV di un determinato tessuto si calcola come

$$SUV = \frac{\text{attività del tessuto}}{\frac{\text{attività somministrata}}{\text{massa corporea}}}$$

dove il SUV si misura in gr/ml, l'attività del tessuto in kBq/ml, l'attività somministrata in kBq e la massa corporea in gr. In pratica, questo valore esprime il rapporto fra quantità di [18]F-FDG accumulata in una certa lesione (definita come volume in mL o peso in grammi) e quantità di tracciante che sarebbe ipoteticamente presente in una regione di ugual volume se il tracciante fosse distribuito omogeneamente in tutto il corpo. 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. [1] Il SUV viene generalmente misurato da software nativi dello scanner PET. Questo approccio è semplice e non richiede campioni di sangue o acquisizioni dinamiche. È stata dimostrata una correlazione lineare con coefficienti di correlazione pari a 0.84-0.91 tra il SUV e il metabolismo del glucosio determinato dalla modellazione cinetica. [4] [5]

La misurazione inizia dal tracciamento della regione o volume di interesse (ROI) che circonda il tumore o l'area interessata. Una misurazione bidimensionale riduce la possibilità di includere inavvertitamente un organo adiacente avido di [18]F-FDG, andando tuttavia a perdere l'informazione sui voxel più avidi del tumore. L'attività misurata del tessuto può essere poi normalizzata rispetto a diversi parametri, quali la radioattività media nel corpo in base al peso del paziente (SUVbw), alla massa magra del paziente (SUVlbm o SUL) o alla superficie del corpo (SUVbsa). La massa grassa contribuisce al peso del paziente ma ha un basso assorbimento di [18]F-FDG, il che porta ad una sovrastima del SUVbw nei pazienti obesi rispetto ai pazienti normopeso. La normalizzazione rispetto alla massa magra risolve questo problema; la massa magra viene calcolata nei soggetti maschi come  $1.10 \cdot peso - 128 \cdot \frac{peso^2}{altezza^2}$  e nelle femmine come  $1.07 \cdot peso - 148 \cdot \frac{peso^2}{altezza^2}$

Uno studio di Yoshifumi et al. [6] su 138 donne con tumore al seno dimostra che vi è una forte correlazione positiva tra il SUVbw e il peso del paziente, mentre il SUVlbm e il SUVbsa ne sono indipendenti; il SUVlbm si dimostra essere la scelta più appropriata per quantificare l'assorbimento di [18]F-FDG ed evitarne la sovrastima nei pazienti obesi.

Indipendentemente dalla normalizzazione, il valore del SUV che viene riportato è tipicamente quello massimo (SUVmax) o quello medio (SUVmean) dei voxel della ROI. Il vantaggio principale del SUVmean è un ridotto effetto del rumore, poiché l'informazione si ottiene da molti voxel; il suo svantaggio è la sensibilità all'osservabilità, in quanto la misurazione dipende fortemente dalle dimensioni della ROI prese in considerazione. [6] Il vantaggio del SUVmax è invece l'indipendenza dall'osservabilità, a discapito di una grande sensibilità

al rumore e al movimento [7]. Il valore SUV<sub>peak</sub> è stato introdotto per tentare di ridurre l'effetto del rumore mantenendo allo stesso tempo una buona riproducibilità: è un parametro ibrido che misura il valore medio del radio-tracciante assorbito in una ROI che circonda il voxel di maggiore intensità, che viene poi normalizzato rispetto alla massa magra (SUL<sub>peak</sub>). Tuttavia, il SUV<sub>max</sub> rimane il valore più usato a causa della limitata disponibilità di software per il calcolo del SUL<sub>peak</sub>.

Un ultimo parametro importante da citare è il SUVR (Standardized Uptake Value Ratio), usato per il confronto dei dati su regioni di interesse sia all'interno dello stesso paziente, sia tra pazienti diversi. Viene calcolato come il rapporto tra il SUV della regione target e quello della regione di riferimento.

$$SUVR = \frac{SUV_{target}}{SUV_{riferimento}}$$

## 2.2 Dual Time Point Imaging

È molto importante tenere in considerazione che l'assorbimento del [18]F-FDG è un processo dinamico, di cui è importante conoscere al meglio la farmacocinetica per ottenere risultati attendibili. Uno studio di Cheng et al. [8] ha dimostrato che la cinetica del [18]F-FDG varia considerevolmente in diversi tessuti: può diminuire (sangue aortico, fegato, milza, polmoni, pancreas, nodi linfatici, muscoli scheletrici), aumentare (miocardio, ossa) o rimanere costante (tiroide, prostata, ghiandola parotide).

Il concetto di dual time point imaging (DTPI) è stato introdotto da Zhuang et al. [9] e consiste nell'eseguire due acquisizioni statiche, una nella prima ora e una dopo 2 o 3 ore dall'iniezione del radiotracciante. L'intervallo di tempo tra l'iniezione del [18]F-FDG e l'acquisizione dell'immagine determina l'intensità dell'assorbimento del [18]F-FDG e della sua clearance dal sangue. Il dual time point imaging si basa sull'osservazione che l'assorbimento del [18]F-FDG può aumentare fino a 4 ore dopo l'iniezione nelle lesioni maligne, mentre si stabilizza nella prima ora in quelle benigne o nelle infiammazioni. Questo suggerisce che con gli attuali protocolli i valori del SUV possono essere sottostimati (Figura 4).

Molti studi hanno dimostrato che il DTPI nella FDG-PET può essere utile nel differenziare lesioni maligne e benigne. Tuttavia, ci sono delle eccezioni, e alcuni studi hanno evidenziato sovrapposizioni significative nei pattern di assorbimento del [18]F-FDG nelle lesioni maligne e benigne. Il maggior vantaggio del DTPI è l'alta sensibilità dovuta alla combinazione di una clearance

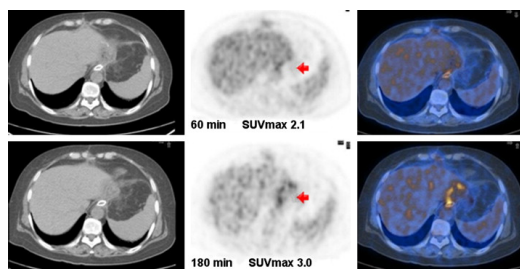


Figura 4: CT (sinistra), FDG-PET (centro) e sovrapposizione (destra) di un paziente di 52 anni con ricorrenza di carcinoma allo stomaco. Era sospettato positivo (SUVmax, 2.1) nell'esame 1 (riga superiore) e confermato positivo (SUVmax, 3.0) nell'esame 2.

continua dell'attività di fondo e dell'accumulazione continua di  $[^{18}\text{F}]\text{-FDG}$  nella lesione maligna. Invece la specificità del DTPI dipende da numerosi fattori, inclusi la prevalenza di malignità, i pazienti considerati e i valori soglia del SUV usati per definire una malignità. Il DTPI diventa quindi molto utile se performato su lesioni in regioni con una significativa riduzione di attività nel tempo e applicato nella valutazione dell'estensione del tumore più che della sua specificità.

Sebbene eterogenei, gli studi concordano su vari aspetti. Generalmente l'attività di fondo diminuisce contribuendo ad un miglioramento della qualità dell'immagine nel DTPI; i valori del SUVmax aumentano con la DTPI nella maggioranza dei casi di malignità avida di  $[^{18}\text{F}]\text{-FDG}$ . Molti studi hanno dimostrato che il DTPI migliora l'accuratezza della diagnosi, e anche negli studi che non dimostrano miglioramenti si evidenzia una performance al pari della single time-point imaging. [\[10\]](#)

Tuttavia, sebbene il DTPI nasca con l'intento di differenziare le lesioni infiammatorie da quelle maligne, si è visto che in molti casi ciò non è possibile. Si è osservato che le lesioni infiammatorie attive possono avere accumuli di  $[^{18}\text{F}]\text{-FDG}$  simili alle lesioni maligne, il che risulta in una performance diagnostica subottima, con presenza di falsi positivi. Le infiammazioni acute (infettive e non) rimangono i principali colpevoli della diminuzione della performance diagnostica di questo approccio; anche l'eterogeneità dei tumori rappresenta un fattore di confusione. È comunque risultato possibile distinguere i pattern delle lesioni infiammatorie attive (acute) da quelle inattive (croniche), dovuti probabilmente alle diverse cellule coinvolte nei processi. [\[10\]](#)

Il DTPI non aggiunge informazioni rilevanti nei casi in cui la diagnosi possa

essere fatta con certezza da una valutazione qualitativa (per esempio negli stadi iniziali senza sospetto di metastasi, o al contrario negli stadi avanzati con metastasi evidenti), mentre può rivelarsi molto utile nella diagnosi di lesioni occulte sospette e nella definizione dell'estensione del tumore. Inoltre, è vantaggioso nelle situazioni in cui il rapporto lesione-sfondo è compromesso (es. pazienti obesi, diabetici o con insufficienza renale). [10]

### 2.3 Total Lesion Glycolysis

In alcuni recenti studi con la FDG-PET sono stati valutati parametri aggiuntivi rispetto al solo SUV, come la glicolisi totale della lesione (TLG, che si è dimostrato più accurato nell'identificazione dei pazienti con o senza risposta favorevole alla chemioterapia) e il volume glicolitico totale (TGV, espresso in SUV/mL). La TLG rappresenta la combinazione delle informazioni sul volume del tumore e sul grado di accumulo del [18]F-FDG. La TLG si ottiene infatti moltiplicando i parametri SUVmean (valore medio dell'assorbimento di [18]F-FDG di ogni voxel della regione di interesse) e MTV (Metabolic Tumor Volume, ovvero il volume metabolicamente attivo del tumore). Si ottiene attraverso il calcolo, con un algoritmo semiautomatico, della captazione di [18]F-FDG in un volume di interesse visivamente rappresentativo della regione tumorale. La disponibilità di algoritmi di questo tipo sul mercato è ampia, semplificando quindi la standardizzazione della metodica. Questi parametri, che descrivono in maniera particolarmente accurata le variazioni di metabolismo, poiché le "normalizzano" per il volume di tessuti, si sono dimostrati utili per prevedere la sopravvivenza dei pazienti, staging clinico delle malignità, risposta e ottimizzazione dei trattamenti e sono ora proposti come una possibile alternativa ai criteri RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumor) nel caso di tumori specifici, come ad esempio quelli polmonari.

[1] [11]

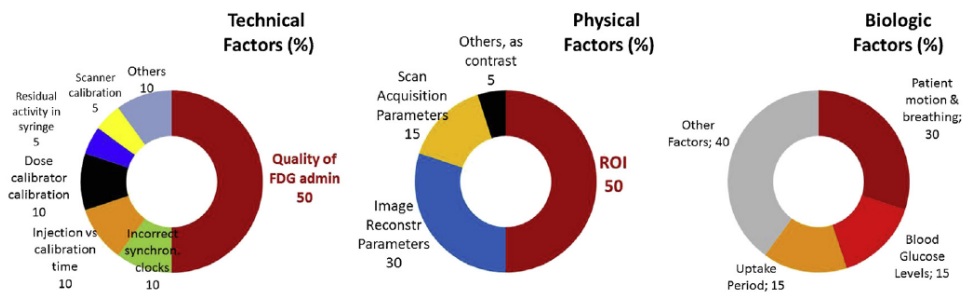


Figura 5: Fattori che influenzano la quantificazione

### 3 Sorgenti di errore e la loro correzione

Molti fattori influenzano il calcolo del SUV e sono oggetto di ampi studi. Questi fattori possono essere biologici, tecnici e fisici, ed è fondamentale che essi vengano tenuti in considerazione nella pratica clinica per una corretta interpretazione degli esami PET. Singolarmente hanno in media un effetto relativamente piccolo (<15%) sul valore finale risultante del SUV, ma il loro contributo totale può portare a differenze sostanziali. Vi è quindi un grande lavoro nella ricerca per la correzione di questi fattori e per una standardizzazione nei protocolli di esame per ridurre il più possibile la variabilità, specialmente negli studi clinici multicentrici. (Figura 5)

#### 3.1 Fattori biologici

I principali fattori biologici che influenzano la quantificazione sono il livello di glucosio nel sangue, il tempo di assorbimento del [18]F-FDG, la sua distribuzione e la sua clearance, i movimenti e lo stress del paziente.

L'assorbimento di [18]F-FDG nelle lesioni maligne è inibito da alti livelli di glucosio nel sangue, causati da uno stato di non digiuno o dal diabete mellito (Figura 6). Una sovrabbondanza di glucosio può saturare i trasportatori del glucosio (GLUT), che sono generalmente sovraespressi in molti tumori. Poiché il glucosio e il [18]F-FDG competono per i siti di legame di trasportatori ed enzimi, l'assorbimento del [18]F-FDG viene ridotto. L'iperglicemia ha un impatto notevole non solo sulla quantificazione, ma anche sull'interpretazione visiva degli scan PET-FDG, poiché porta a una minore percentuale di diagnosi di malignità. Uno stato di iperglicemia costituisce un valido motivo per posporre l'esame. Nel caso di pazienti diabetici, correggere i livelli di glucosio con iniezione di insulina immediatamente prima dell'iniezione di [18]F-FDG è sconsigliato, poiché alti livelli di insulina portano alla trasloca-

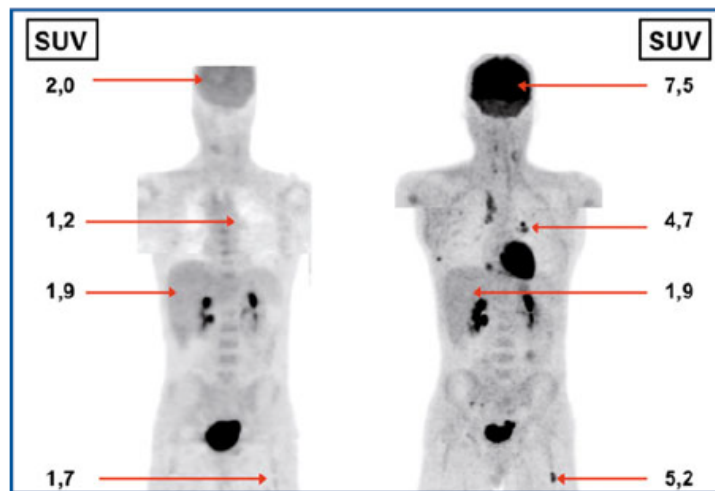


Figura 6: Influenza dei livelli glicemici sulla distribuzione di  $[^{18}\text{F}]\text{-FDG}$ . L'immagine a sinistra si riferisce all'esame PET effettuato in una paziente diabetica con insufficiente controllo metabolico e che non aveva osservato il digiuno prima della somministrazione del tracciante (glicemia 373 mg/dL): i valori di SUV riportati a livello dei diversi distretti corporei indicati sono in generale molto bassi (incluso il SUV a livello cerebrale), e l'esame PET non permette di rilevare chiare aree di ipercaptazione riferibili a lesioni tumorali. L'immagine a destra riporta l'esame PET effettuato nello stesso paziente la settimana successiva, quando la sua glicemia era 92 mg/dL: pressoché tutti i valori di SUV nelle ROI selezionate sono notevolmente più alti rispetto all'esame precedente, e ora sono chiaramente evidenziate aree di patologica ipercaptazione del  $[^{18}\text{F}]\text{-FDG}$  dovute alla presenza di lesioni tumorali. (Modificata da: Akhurst T, Boland P, Macapinlac H et al (1998) Excess muscle FDG uptake in an euglycaemic patient that is corrected by fasting. Clin Positron Imaging 1:131-133) [1]

zione dei recettori GLUT4 dirigendo così il  $[^{18}\text{F}]\text{-FDG}$  verso organi con alta densità di recettori di insulina (es. muscoli scheletrici e cardiaci). È invece raccomandabile aspettare circa un'ora tra le iniezioni; in questo caso i valori calcolati del  $\text{SUV}_{\text{bm}}$  sono simili nei pazienti normoglicemici e in quelli diabetici. Per prevenire l'iperglicemia nei pazienti non diabetici, si raccomanda uno stato di 4-6 ore di digiuno prima dell'iniezione di  $[^{18}\text{F}]\text{-FDG}$ . [12]

L'acquisizione dell'immagine PET viene fatta tipicamente 45-60 minuti dopo l'iniezione di  $[^{18}\text{F}]\text{-FDG}$  poiché, come esposto nel paragrafo 2.2, l'attività del  $[^{18}\text{F}]\text{-FDG}$  nei tessuti sani si stabilizza nell'arco della prima ora. Le linee guida sottolineano l'importanza di mantenere il periodo di assorbimento nel

range di 55-65 minuti nel monitoraggio della risposta ai trattamenti con il SUV. Tuttavia, nelle malignità la concentrazione di [18]F-FDG aumenta fino a 4-5 ore dopo l'iniezione fino a valori che raramente vengono raggiunti nella prima ora; ciò viene sfruttato con il DTPI nei casi in cui la lesione si trova in tessuti il cui normale assorbimento di [18]F-FDG è molto elevato (es. cervello o fegato).

Per quanto riguarda la distribuzione e la clearance del [18]F-FDG, le linee guida internazionali consigliano di far bere al paziente 0.5l di acqua per assicurare l'escrezione di [18]F-FDG dai tessuti sani, eventualmente supportata da diuresi indotta da furosemide, specialmente utile se nell'esame sono coinvolti i reni o l'area del bacino. Quando viene somministrato furosemide, il valore mediano del SUV nei tumori si abbassa. D'altro canto, con i diuretici, la percentuale di attività escreta è molto più alta poco dopo l'iniezione, risultando in una migliore qualità dell'immagine e una ridotta esposizione del paziente alle radiazioni. L'induzione della diuresi può portare svantaggi nell'acquisizione dinamica, che rischia di essere interrotta prematuramente a causa della necessità di urinare del paziente. [12]

I movimenti del paziente durante l'acquisizione, come la respirazione, possono portare ad errori sulla localizzazione della lesione e sulla quantificazione dell'attività nel volume coinvolto dal movimento. Ciò ha come conseguenza una sovrastima del volume della lesione e una sottostima del SUV. L'errore sull'attività dipende principalmente dall'ampiezza del movimento e dalle dimensioni della lesione. Si possono usare degli algoritmi di correzione del movimento per migliorare l'acquisizione dei parametri. Si è verificato su 9 pazienti affetti da cancro ai polmoni che gli algoritmi correttivi riescono a ridurre del 15% la stima del volume portando ad un aumento del 5% il SUVmean nella ROI di interesse. [13] I movimenti non periodici del paziente vanno segnati, includendo il momento in cui sono avvenuti, e il paziente va riportato alla posizione originale il prima possibile. Anche lo stress del paziente può influire sull'assorbimento di [18]F-FDG, in particolare portare ad un aumento dell'assorbimento nei muscoli e nel grasso bruno. Ciò può portare a una diminuzione della sensibilità (diminuendo il contrasto) e della specificità (aumentando il numero di falsi positivi). Per ovviare al problema, si raccomanda di avere un ambiente di attesa sufficientemente caldo e rilassante, con la possibilità di fornire coperte al paziente se necessarie; ai pazienti va indicato di sedere tranquillamente e non parlare, fornendo loro sedie o letti comodi. [14]

## 3.2 Fattori tecnici

I fattori tecnici che influenzano la quantificazione sono principalmente la qualità della somministrazione del  $[18]F$ -FDG, i parametri di acquisizione dell'immagine PET (modalità di acquisizione, durata dello scan, overlap del lettino, attività somministrata), il time frame duration nell'acquisizione dinamica, i fattori relativi alla correzione per l'attenuazione, l'effetto di volume parziale (PVC).

La misurazione della quantità di attività somministrata rappresenta il maggior errore tecnico, dovuto al tracciante residuo nella siringa o all'extravasazione, che porta a una sottostima del SUV. È importante misurare l'attività residua nella siringa per essere a conoscenza dell'esatta quantità somministrata al paziente, in quanto è un valore che viene usato direttamente nel calcolo del SUV. Bisogna inoltre segnare i casi di extravasazione per evitare interpretazioni scorrette dei risultati. Anche un calcolo errato del tempo trascorso tra l'iniezione e la calibrazione della dose di attività può portare a una variazione nel calcolo del SUV, in quanto questo intervallo di tempo serve alla correzione del tempo di decadimento della dose somministrata. Per evitare questo errore è di fondamentale importanza sincronizzare l'orologio del calibratore di dose e dello scanner PET.

La scelta dei parametri di acquisizione viene fatta bilanciando la qualità desiderata dell'immagine con gli svantaggi che ciò comporta per il paziente (es. quantità di radiazioni, costo, discomfort). Fattori come la scelta della modalità 3D (quindi la rimozione dei setti di tungsteno usati nell'imaging 2D), l'aumento della durata dello scan, dell'overlap del lettino e della dose somministrata di  $[18]F$ -FDG portano a una migliore sensibilità e una diminuzione del rapporto segnale-rumore (SNR) [12]. Il passaggio dalla modalità 2D alla 3D porta ad un aumento dalle 4 alle 8 volte della sensibilità, a discapito di un maggiore rilevazione di eventi scattered e random. La dose somministrata di  $[18]F$ -FDG deve essere calcolata in base non solo al peso del paziente, ma anche ai parametri di acquisizione scelti. Le linee guida dell'ICRP (Commissione internazionale per la protezione radiologica) raccomandano un'attività somministrata di  $27.5 MBq \cdot min \cdot kg^{-1}$  per 2D e 25% overlap del lettino,  $13.8 MBq \cdot min \cdot kg^{-1}$  per 3D e 25% overlap del lettino o  $6.9 MBq \cdot min \cdot kg^{-1}$  per 3D e 50% overlap del lettino. [15] Inoltre, è consigliabile adottare sempre gli stessi parametri sugli esami successivi di uno stesso paziente, nel caso ad esempio di una valutazione della risposta ai trattamenti, ed usare lo stesso scanner PET/CT per evitare differenze dovute alle proprietà intrinseche dei macchinari.

Nell'acquisizione dinamica, durante i primi minuti di acquisizione i cambi nella concentrazione dell'attività sono i più veloci; in questo periodo va quindi considerata un'alta risoluzione temporale (quindi diminuendo il time frame duration), specialmente utile per l'analisi farmacocinetica nei modelli bicompartimentali (trattati nel dettaglio nel paragrafo [5](#)).

I fotoni emessi dall'annichilazione dei positroni tendono ad essere assorbiti dai tessuti dell'organismo, a causa principalmente dello scatter di Compton e dell'effetto fotoelettrico. La correzione per l'attenuazione è quindi fondamentale per ottenere valori quantitativi corretti, poiché i dati ottenuti senza di essa potrebbero essere inferiori a quelli reali, in base alla densità e profondità del mezzo. Con l'introduzione degli scanner PET/CT, la correzione può essere fatta direttamente tramite la componente CT, con una serie di vantaggi: un minore tempo di scan, riduzione del rumore e abbandono dell'uso di isotopi esterni aggiuntivi (usati prima dell'avvento della PET/CT). La correzione inoltre può essere effettuata dopo l'iniezione del radiotracciante, in modo da escludere i fotoni con energia 511keV. Normalmente, infatti, i fotoni emessi influiscono sugli scan nella medicina nucleare a meno che i dati di trasmissione non vengano acquisiti prima dell'iniezione di radiotracciante. Per contro con questo tipo di correzione vi è una maggiore presenza di artefatti da radiazione diffusa e da indurimento del fascio. [12](#) Se lo scan CT viene effettuato solamente per la correzione dell'attenuazione e dello scatter e per la co-localizzazione della lesione, i parametri di acquisizione devono essere impostati in modo da ridurre il più possibile la quantità di radiazioni a cui il paziente viene esposto. In base al quesito diagnostico, è possibile usare degli agenti di contrasto per via orale o intravenosa, tenendo in considerazione però che essi possono causare artefatti nella ricostruzione dell'immagine PET e influire sulla quantificazione. In alcuni scanner PET/CT il FOV (field of view) della componente PET è maggiore di quella CT; si sconsiglia tuttavia fortemente un troncamento del FOV, in quanto anche con algoritmi di correzione influisce pesantemente sul valore calcolato del SUV. [14](#)

Infine, è di fondamentale importanza tenere conto dell'effetto di volume parziale (PVE), che ha un impatto significativo sia sui dati qualitativi che quantitativi. L'effetto di volume parziale indica in realtà due fenomeni distinti. Il primo è lo sfocamento tridimensionale dell'immagine dovuto alla risoluzione spaziale finita del sistema di imaging. Lo sfocamento porta ad un effetto detto "spillover", ovvero una contaminazione tra tessuti adiacenti aventi una diversa concentrazione di radiotracciante. Una piccola sorgente di segnale sembrerà più larga e più sfocata. (Figura [7](#)).

Il secondo fenomeno è detto "effetto di frazione del tessuto" ed è dovuto

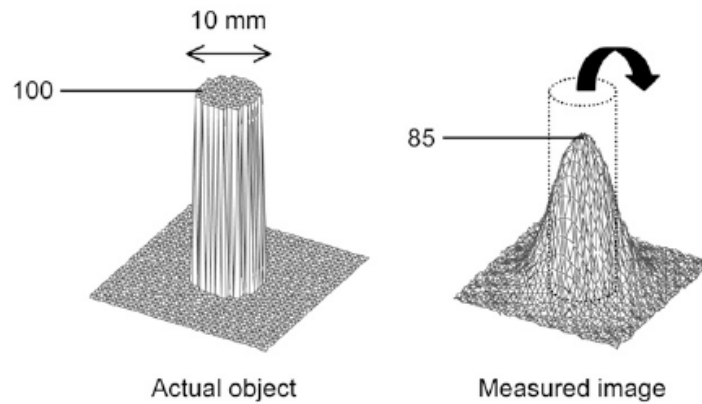


Figura 7: Una sorgente circolare di attività uniforme in uno sfondo non radioattivo genera un'immagine dove parte del segnale emesso dalla sorgente è visualizzato al di fuori della sorgente effettiva.

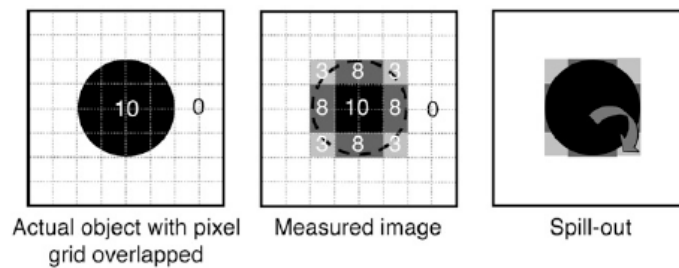


Figura 8: Influenza del campionamento dell'immagine sul PVE. I pixel sui bordi della sorgente includono sia la sorgente che lo sfondo, il cui valore è una media dell'intensità del segnale.

al campionamento della distribuzione del radiotracciante su una griglia di voxel. Poiché i contorni dei voxel non corrispondono agli effettivi contorni della distribuzione, i voxel includono diversi tipi di tessuti (Figura 8).

La compensazione del PVE dovrebbe tenere in considerazione entrambi i fenomeni. Le conseguenze pratiche del PVE sono varie. Vi è un'amplificazione del segnale di piccole lesioni molto attive su sfondo poco attivo; questo accade tipicamente quando le dimensioni del tumore sono circa 3 volte più piccole del FWHM della risoluzione dell'immagine ricostruita. In pratica, un piccolo tumore appare più grande e meno aggressivo di ciò che è in realtà. La compensazione del PVE è complicata dal fatto che lo spillover avviene sia dalla lesione allo sfondo che dallo sfondo alla lesione, rendendo difficile stimare l'effetto complessivo del PVE. (Figura 9)

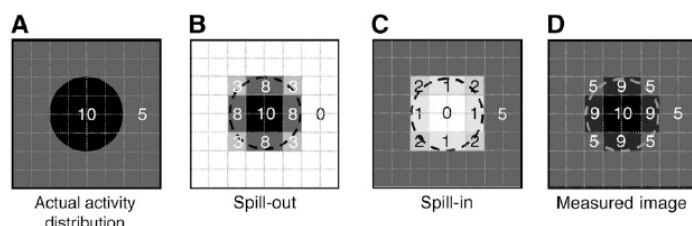


Figura 9: L'immagine misurata (D) della distribuzione dell'attività (A) risulta da una sovrapposizione di spilling put (B) e spilling in (C).

Il PVE dipende fortemente dalle dimensioni del tumore: più piccolo è il tumore, più il valore del SUV sarà sottostimato. L'impatto è particolarmente problematico nel monitoraggio della risposta ai trattamenti: se il tumore diminuisce con la progressione della terapia, sembrerà erroneamente che la sua attività sarà diminuita rispetto a prima, a prescindere dal fatto che possa essere invece rimasta statica o anche aumentata leggermente, se non si corregge l'effetto del PVE. Il PVE dipende anche dalla compattezza del tumore, ovvero il rapporto tra superficie e volume; i tumori meno compatti sono più soggetti a errori dovuti al PVE. Lo spillover dipende molto dal tessuto che circonda la lesione; ad esempio, avrà un impatto maggiore su un tumore al fegato piuttosto che ai polmoni. La questione si complica ulteriormente se la lesione è circondata da diversi tessuti. Vi sono molti metodi di correzione del PVE che stanno attualmente venendo studiati, in particolare nell'ambito della PET cerebrale, che presenta uno sfondo particolarmente complesso da gestire. Un parametro che influisce sul PVE che è possibile controllare è quello della risoluzione spaziale delle immagini ricostruite: una migliore risoluzione spaziale diminuisce il PVE, tenendo sempre conto del fatto che una migliore risoluzione implica un maggiore rumore. I metodi di correzione più semplici e più diffusi sono quelli applicati a livello locale, ovvero il valore del SUV calcolato in una certa regione viene corretto in base alle proprietà misurate di quella particolare regione. Non vi è quindi una correzione dell'immagine, ma piuttosto dei valori locali calcolati. Si citano qui due metodi di correzione ampiamente utilizzati: il recovery coefficient (RC) e la geometric transfer matrix (GTM). L'RC è un fattore di correzione che viene calcolato su un oggetto di forma e misura simile alla ROI; l'RC viene moltiplicato per l'SUV calcolato nella stessa ROI. Il calcolo dell'RC deve essere performato per ogni scanner usato, e va assunto sia che il volume e la forma della parte metabolicamente attiva del tumore sia nota, sia che non ci sia attività di fondo. Solitamente si assume che i tumori siano sferici e il loro diametri vengono stimati tramite CT. Il metodo della GMT può essere considerato

una generalizzazione del metodo dell'RC a più di due compartimenti, ovvero viene applicato a tumori circondati da più tessuti. La GMT è una matrice i quali coefficienti descrivono gli RC e i fattori di intercontaminazione dei diversi tessuti considerati. Questa matrice può essere invertita per correggere il PVE. [16]

### 3.3 Fattori fisici

I principali fattori fisici che influenzano il calcolo del SUV sono la scelta dell'algoritmo di ricostruzione, la definizione della ROI, l'uso di agenti di contrasto nella CT e i fattori di normalizzazione del SUV (questi ultimi trattati rispettivamente nei paragrafi [3.2] e [2.1]).

L'insieme dei dati grezzi generati dal tomografo devono essere modificati prima di ottenere le immagini finali. Le correzioni riguardano principalmente lo scatter, il tempo morto, l'uniformità e possibilmente l'attenuazione. Esistono 3 tipi di sinogrammi, diversi in termini di raccolta dati. Se i dati sono stati raccolti utilizzando l'acquisizione 2D, gli eventi sono stati registrati per singoli piani, separati da setti. Pertanto, le "fette" di questo tipo di immagine non hanno uno spessore definito. Nell'imaging 3D multi-slice si ottiene un'immagine tridimensionale sovrapponendo fette adiacenti, mentre applicando la modalità 3D Positron Volume Imaging PET (3DPVI), l'immagine 3D si ottiene considerando i LOR provenienti da ogni direzione. (in questo caso, l'immagine finale includerà i voxel). La ricostruzione dell'immagine può essere eseguita con algoritmi analitici o iterativi.

L'algoritmo analitico più comune è la retroproiezione filtrata (FBP), che si basa sulla trasformata e antitrasformata di Radon per ricostruire le immagini bidimensionali in maniera rapida e semplice. Tuttavia, è fortemente influenzata dal rumore e dalla presenza di artefatti, dato che si assume che i dati misurati rispecchino perfettamente l'oggetto, cosa che nella realtà non si verifica mai. Per questo nella pratica clinica odierna è stato quasi del tutto abbandonato in favore degli algoritmi iterativi. Gli algoritmi iterativi si basano sull'uso di metodi statistici per stimare l'attività e fornire immagini migliori rispetto a quelle derivate dall'FBP. L'algoritmo più utilizzato è l'Expectation Maximization (EM), nella sua forma più efficiente OSEM (Ordered Sub-Expectation Maximization); i dati vengono divisi in sottoinsiemi (subset) che vengono rielaborati molte volte. Gli algoritmi iterativi hanno la possibilità di utilizzare informazioni a priori come, ad esempio, la distribuzione statistica delle coincidenze e la risoluzione spaziale del tomografo utilizzato. Ci sono una serie di importanti parametri che controllano la qualità finale dell'immagine: le dimensioni della matrice, i filtri di rico-

struzione, il numero di iterazioni e il numero di subset. L'OSEM individua valori del SUV più elevati della FBP, a causa dei diversi algoritmi e filtri di ricostruzione e diversa correzione dell'attenuazione. Il valore del SUVmean rimane simile o diminuisce leggermente con l'OSEM, a parità di correzione per l'attenuazione, probabilmente a causa di una diversa definizione della ROI dovuta al rumore. A parità di ROI, non vi sono differenze significative. La grandezza della matrice influenza sia il rumore che la risoluzione spaziale negli studi con fantocci. Il numero di iterazioni va calibrato in modo da non aggiungere troppo rumore (se il numero è troppo alto) ma allo stesso tempo non va persa troppa risoluzione spaziale (se le iterazioni sono troppo poche). La ricostruzione iterativa è quindi un ottimo strumento nella quantificazione in ambito oncologico, purché si controllino attentamente i parametri elencati.

**[12]**

La ROI può essere valutata in diversi modi. Può essere il voxel con attività massima ( $ROI_{max}$ ), può essere basata su un valore di soglia assoluto (es. un valore di SUV di 4.0:  $ROI_{4.0}$ ), su un valore di soglia relativo (es. >50% del valore del voxel con attività massima:  $ROI_{50\%}$ ), su un volume definito (es. una sfera di 1 ml:  $ROI_{sphere:1ml}$ ) o adattivo (es. valore di soglia relativo:  $ROI_{RTL}$ ), su un valore di soglia relativo uguale al valore di background sottratto al valore del voxel massimo ( $ROI_{50\%(B+max)}$ ). La definizione della ROI va scelta in base al quesito diagnostico. Se l'informazione cercata è la quantificazione dell'assorbimento di [18]F-FDG, la migliore ROI sarà quella che mostra maggiore correlazione con il risultato clinico; se si sta cercando di pianificare una terapia, il volume e la posizione della ROI sono i dati più importanti. A parte la ROI su volume definito, tutte le altre dipendono dal voxel con valore massimo, e quindi dal rapporto segnale-rumore. L'influenza che la definizione della ROI ha sul calcolo del SUV è stata determinata da uno studio su fantocci **[17]**, che ha confrontato  $ROI_{50\%}, ROI_{70\%}, ROI_{50\%(B+max)}, ROI_{max}, ROI_{square:15mm}$ . L'RC aumenta in ogni caso con la dimensione della lesione. La dipendenza del SUV dal SNR è molto forte; il SUV viene sovrastimato nelle ROI dipendenti dal voxel di maggiore intensità. In generale, la  $ROI_{50\%}$  è la più accurata per i dati con alta risoluzione (rumorosi), mentre la  $ROI_{max}$  è migliore per i dati poco rumorosi. La  $ROI_{square:15mm}$  è quella con la performance peggiore, poiché il volume fisso include molti voxel non tumorali, specialmente nelle piccole lesioni.

## 4 Applicazioni nell'oncologia

Il SUV viene usato da più di dieci anni nella valutazione dei risultati dell'FDG PET in vari tipi di tumori e circostanze. Centinaia di studi hanno valutato la relazione tra il SUV e fattori come il grado di proliferazione del tumore, l'espressione di parametri biologici relativi alla prognosi, le caratteristiche del paziente, la risposta del tumore alla terapia.

Per un uso corretto del SUV nell'ambito oncologico, vanno tenute in considerazione principalmente due condizioni: il tipo e il grado di tumore che si sta valutando. In base a queste, si valuta dove il SUV può fornire informazioni utili, come nella diagnosi, staging, prognosi, monitoraggio del trattamento.

Vi sono casi in cui il SUV non rivela informazioni rilevanti, come nel caso dello staging. Vari studi hanno dimostrato che l'impiego del SUV nella valutazione della stadiazione non aggiunge nulla alla classificazione TNM dei tumori maligni, se non in casi molto particolari. Anche la terapia iniziale e il follow-up vengono definiti in base a protocolli prestabiliti. Un discorso a parte meritano la diagnosi, prognosi e risposta ai trattamenti, dove il SUV si rivela un parametro che impiegato correttamente può fornire dettagli di particolare utilità in situazioni di dubbio. [18]

### 4.1 Diagnosi

Il ruolo principale della FDG-PET nella diagnosi è quello di distinguere le lesioni maligne da quelle benigne o dalle infiammazioni, ad esempio nei casi in cui vi è un sospetto di tumore, dove è necessario comprendere se una lesione identificata da altre tecniche di imaging è neoplasica o meno.

Come discusso in precedenza, ci sono delle limitazioni a riguardo: non tutti i tumori sono avidi di [18]F-FDG e la sovrapposizione dei pattern di assorbimento tra lesioni maligne e infiammazioni. Fatta questa precisazione, una diagnosi di tumore può essere sospettata se i valori del SUV sono oltre un valore di soglia di circa 2.5-3, variabile però tra i diversi tumori.

La FDG PET-CT è molto usata nella valutazione di noduli polmonari. Uno studio di Hellwig et al. [19], condotto su 95 pazienti con sospetto tumore polmonare, ha analizzato i valori del SUV dei linfonodi mediastinali. Ne è risultato che la scelta di un valore di soglia di 2.5 è il migliore per minimizzare falsi positivi e negativi, riportando una sensibilità, specificità e valore predittivo negativo rispettivamente dell'89%, 84% e 96%. L'elevato valore predittivo negativo risultante consente l'omissione della mediastinoscopia nei pazienti con reperti mediastinici negativi su immagini FDG PET.

Invece in uno studio di Fletcher et al. [20], dove il valore soglia di 2.5 del SUV è stato calcolato sulla lesione, invece che sui linfonodi, si è rivelato inadeguato, poiché i noduli tumorali nei polmoni hanno un diametro al massimo di circa 7 mm o meno nel 64% dei casi [21], il che li rende difficile da identificare tramite un'analisi PET la cui risoluzione è di circa 5-7 mm.

Nonostante l'assenza di valori di soglia del SUV definiti, la FDG PET-CT in pazienti opportunamente selezionati può aiutare a decidere se una biopsia è necessaria o meno. Per esempio, un nodulo polmonare di 2 cm con un assorbimento di [18]F-FDG nullo è quasi certamente benigno, con un valore predittivo negativo del 97% per malignità [20]. La biopsia non è necessaria e il nodulo può essere monitorato tramite CT.

Una situazione particolare si verifica quando è necessaria la differenziazione tra lesione maligna e benigna, ma effettuare una biopsia è troppo pericoloso o non ha fornito risultati chiari, costringendo quindi il paziente a doversi sottoporre a procedure di diagnosi invasive o potenzialmente pericolose. Questo quesito è stato affrontato in due studi compiuti da Hain et al. [22] e da Beggs et al. [23]. Usando un valore di soglia del SUV di 2.5, i valori predittivi positivi e negativi erano maggiori del 90% e 85% rispettivamente. Un alto valore predittivo positivo è indicativo di una necessità di dover proseguire con gli esami, ma un alto valore predittivo negativo consente di evitare ulteriori analisi invasive. [18]

Nell'ambito dei tumori cerebrali, Makino et al. [24] hanno analizzato se la FDG PET potesse migliorare la diagnosi dell'MRI nei casi di equivocità tra PCNLS (linfoma primario del sistema nervoso centrale) o GBM (glioblastoma multiforme). Tramite i dati forniti esclusivamente dall'MRI, l'accuratezza diagnostica media risulta del 74%, mentre con l'aggiunta del fattore SUVmax generato dalla FDG PET l'accuratezza sale al 95%, oltre all'aumento del 20% della concordanza sulla diagnosi tra diversi osservatori. Un altro studio di Kosaka et al. [25] ha valutato i valori SUVmax e SUVmean su 34 pazienti con tumori quali PCNSL, HGG (glioma di alto grado) e metastatici. I valori del SUV si sono rivelati significativamente più alti nei pazienti con PCNLS e con l'applicazione di un valore soglia di 15 per i linfomi, solo 1 caso su 34 è risultato un falso positivo. Inoltre, l'HGG mostra livelli di SUV significativamente più elevati delle metastasi. [26]

D'altro canto, molti studi continuano a confermare l'overlap considerevole dei pattern di assorbimento tra alcune lesioni maligne e benigne, problema che al momento si tenta di risolvere con il dual time point imaging, come discusso nel paragrafo 2.2. Inoltre vi sono numerosi esempi in letteratura che

indicano che il SUV è un parametro informativo solo se inserito nella cornice più ampia dei dati clinici e strumentali usati della diagnosi delle neoplasie.

## 4.2 Prognosi

Una volta effettuata la diagnosi, è necessario stimare l'aspettativa di vita del paziente. Anche in questo caso la valutazione del SUV può fornire informazioni rilevanti. L'uso della PET whole body può rilevare, durante la fase di staging, una malattia diffusa e il coinvolgimento di organi critici sufficiente a indicare una prognosi sfavorevole. In alcuni casi particolari in cui il paziente non può essere sottoposto a operazione a causa dell'irreversibilità della malattia, il SUV può rappresentare un valido indicatore prognostico. [18]

Uno studio di Nakata et al. [27], che ha coinvolto una serie di pazienti con tumore al pancreas, ha evidenziato che nei tumori primari il SUV non dimostra correlazione con lo stato metastatico o con la probabilità di sopravvivenza. Tuttavia, nei pazienti con tumori irreversibili, coloro che mostravano valori alti di SUV hanno avuto una prognosi significativamente più sfavorevole rispetto ai soggetti con valori di SUV minori. Inoltre, un'analisi multivariata della sopravvivenza ha indicato che il SUV si rivela un fattore prognostico indipendente per pazienti con tumore pancreatico irreversibile. [18]

Un altro aspetto interessante dell'uso del SUV per la prognosi è il suo calcolo dopo il trattamento, che può portare a un cambiamento della previsione iniziale. Uno studio di Kitagawa et al. [28] ha dimostrato che in una serie di pazienti con carcinoma a cellule squamose alla testa e al collo, sottoposti a chemioterapia intra-arteriosa e radioterapia, le lesioni che prima del trattamento mostravano un  $SUV > 7$  hanno continuato a contenere cellule cancerogene residue in 4 pazienti su 15, mentre in 5 pazienti con  $SUV < 7$  iniziale la lesione è stata trattata con successo. 4 lesioni su 6 con un  $SUV > 4$  dopo il trattamento presentavano ancora cellule tumorali, mentre le 14 lesioni con  $SUV < 4$  dopo il trattamento non presentavano più cellule tumorali. Numerosi altri studi hanno raggiunto conclusioni simili. [18]

Come per la diagnosi, non è possibile determinare valori soglia universali, e i dati forniti dalla FDG PET devono essere considerati all'interno del quadro clinico di ogni singolo paziente. Uno studio di Vansteenkiste et al. [29] su 125 pazienti affetti da NSCLC (cancro del polmone non a piccole cellule), potenzialmente operabili, ha concluso che la combinazione dei fattori di performance status, stage e SUV è ottimale per la prognosi. Si è osservato che nel gruppo sottoposto a chirurgia i pazienti con un tumore asportato inferiore ai 3 cm l'aspettativa di vita risulta di circa 2 anni con una pro-

babilità dell'86% se il SUV è minore di 7, del 60% invece con  $SUV > 7$ . I tumori asportati più grandi di 3 cm hanno presentato un  $SUV > 7$  e una probabilità di sopravvivenza di 2 anni del 43%. Questi risultati dimostrano che il SUV è un fattore prognostico importante se usato come informazione complementare. [18]

### 4.3 Risposta ai trattamenti

Wahl et al. [30] hanno riportato che la FDG PET può individuare i cambiamenti metabolici già 8 giorni dopo l'inizio della terapia, quindi molto prima dei cambiamenti anatomici. Molti studi dimostrano che l'uso del SUV può essere molto utile nella valutazione degli esami FDG PET nella distinzione tra risposta e non risposta ai trattamenti e nella loro pianificazione.

In 20 studi, che hanno coinvolto circa 300 pazienti, l'uso della FDG PET per la valutazione della risposta precoce ha dimostrato che il calo dell'assorbimento di FDG in risposta alla chemioterapia potrebbe discriminare tra responder e non responder più accuratamente rispetto ai criteri di imaging convenzionali. Secondo le raccomandazioni EORTC, un aumento del SUV superiore al 25% è indicativo di progressione malattia metabolica. Un aumento del SUV inferiore al 25% o una diminuzione inferiore al 15% suggerisce una patologia con metabolismo stabile. Una riduzione del SUV del 15–25% dopo un ciclo di chemioterapia e superiore al 25% dopo più di un ciclo di trattamento è considerato parziale risposta metabolica. Infine, una mancanza di assorbimento di [18]F-FDG nel volume del tumore con valore di SUV uguale a quello dello sfondo è considerato indice di risposta metabolica completa.

Nei pazienti con LH (Linfoma di Hodgkin) e LnH diffuso a grandi cellule B, i dati attualmente disponibili dimostrano che una FDG PET precocemente negativa durante la terapia è un indice di elevata chemiosensibilità delle cellule tumorali (Figura 12). [1]

Lin et al. [31] hanno condotto uno studio con lo scopo di valutare il valore prognostico della FDG PET utilizzando il SUV rispetto a quello dell'analisi visiva in pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL). Novantadue pazienti con DLBCL appena diagnosticato sono stati sottoposti a FDG PET in modo prospettico prima e dopo 2 cicli di chemioterapia (a metà terapia). Con l'analisi visiva, l'accuratezza della PET precoce per prevedere l'EFS (sopravvivenza libera da eventi) era del 65,2%. La stima a 2 anni per l'EFS è risultata del 51% nel gruppo PET-positivo rispetto al 79% nel gruppo PET-negativo. Un valore di cutoff ottimale del 65,7% di riduzione  $SUV_{max}$  dal basale a metà terapia, ottenuto dall'analisi ROC, ha dimo-

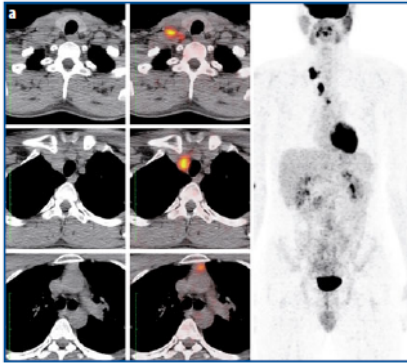


Figura 10: (a)

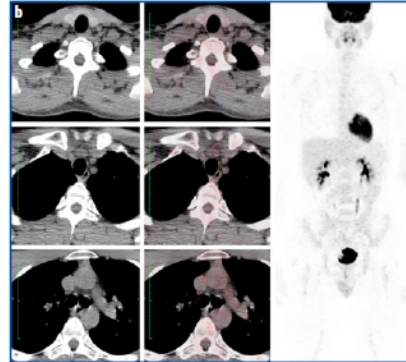


Figura 11: (b)

Figura 12: Immagini MIP e sezioni trasassiali PET/TC a tre diversi livelli ottenute con  $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$  in due date successive, in paziente con linfoma di Hodgkin allo stadio II (più stazioni linfonodali interessate dallo stesso lato del diaframma) rispettivamente al momento della diagnosi (a) e dopo chemioterapia (b): l'esame di ristadiazione dimostra risposta completa alla chemioterapia [1]

to un'accuratezza del 76,1% per predire l'EFS. La stima a 2 anni per l'EFS era del 21% nei pazienti con riduzione del SUVmax 65,7% rispetto al 79% in quelli con riduzione  $> 65,7\%$ . Quattordici pazienti considerati positivi all'analisi visiva avrebbero potuto essere riclassificati come buoni responder. Si conclude che la valutazione basata sul SUV della risposta terapeutica durante la chemioterapia migliora il valore prognostico della PET precoce con  $[^{18}\text{F}]\text{-FDG}$  rispetto all'analisi visiva nel DLBCL.

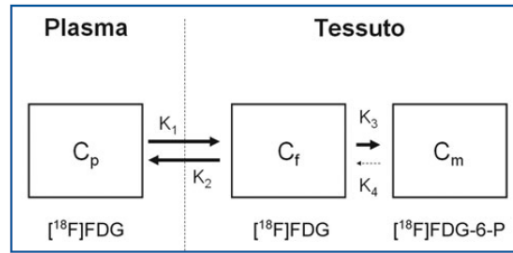


Figura 13: Modello compartimentale di distribuzione del  $[^{18}\text{F}]\text{-FDG}$  secondo Sokoloff.  $k_1$  e  $k_2$  rappresentano le velocità di trasporto trans-membrana del tracciante (rispettivamente in ingresso e in uscita dalla cellula);  $k_3$  indica l'attività dell'enzima esochinasi, che fosforila il  $[^{18}\text{F}]\text{-FDG}$  in  $[^{18}\text{F}]\text{-FDG-6-P}$ ;  $k_4$  (trascurabile) descrive la velocità di riconversione del  $[^{18}\text{F}]\text{-FDG-6-P}$  in  $[^{18}\text{F}]\text{-FDG}$  (che potrebbe quindi in tempi tardivi fuoriuscire dalla cellula, seguendo un mutato gradiente di concentrazione) a opera dell'enzima glucosio-6-fosfatasi. [1]

## 5 Quantificazione assoluta e semplificata

### 5.1 Il modello 3K di Sokoloff

I metodi semiquantitativi nascono per supportare l'interpretazione qualitativa in maniera semplice nella pratica clinica. Nei casi in cui è invece necessaria una più accurata quantizzazione metabolica (ad esempio, per particolari protocolli sperimentali di ricerca), è indispensabile poter disporre di parametri fondamentali come i dati di cinetica del tracciante ottenuti mediante acquisizioni dinamiche e attraverso l'uso delle curve di input arterioso. Per il  $[^{18}\text{F}]\text{-FDG}$ , il modello più comunemente utilizzato per descriverne il trasporto e il comportamento biochimico è stato originariamente proposto da Sokoloff e collaboratori (Figura 13); in questo modello, la velocità (o costante) di captazione da parte delle cellule del  $[^{18}\text{F}]\text{-FDG}$  presente nel sangue è definito come  $k_1$ , mentre la costante di uscita è denominata  $k_2$ , e  $k_3$  identifica la velocità di fosforilazione del  $[^{18}\text{F}]\text{-FDG}$  a  $[^{18}\text{F}]\text{-FDG-6-PO}_4$  a opera dell'enzima esochinasi. D'altra parte, il  $[^{18}\text{F}]\text{-FDG-6-PO}_4$  rimane in massima parte all'interno della cellula perché non viene ulteriormente metabolizzato, e il valore della costante  $k_4$  è trascurabile, in quanto la glucosio-6-fosfatasi (che trasformerebbe il  $[^{18}\text{F}]\text{-FDG-6-PO}_4$  di nuovo in  $[^{18}\text{F}]\text{-FDG}$ , favorendone quindi in tempi tardivi l'uscita dalla cellula semplicemente in virtù di un gradiente di concentrazione) è un enzima molto poco rappresentato nella quasi totalità dei tessuti avidi di glucosio. [1]

Siano  $C_p$  la concentrazione del  $[^{18}\text{F}]\text{-FDG}$  nel plasma arteriale,  $C_e$  la concen-

trazione del [18F]FDG nel tessuto,  $C_m$  la concentrazione del [18F]FDG-6-P nel tessuto e  $V_b$  il volume del sangue presente nel tessuto. Il modello 3K della cinetica del [18F]FDG di Sokoloff è descritto dall'equazione

$$C(t) = (1 - V_b)[C_e(t) + C_m(t)] + V_b C_b(t)$$

Si ricava l'equazione partendo dalle masse. Siano  $q_p, q_e, q_m$  rispettivamente le masse in grammi di [18F]FDG nel plasma, nel tessuto e di [18F]FDG -6-P nel tessuto; siano  $k_1, k_2$  le costanti di trasporto attraverso la membrana dei capillari e  $k_3$  la costante di fosforilazione del [18F]FDG. Le equazioni di bilancio delle masse sono:

$$\begin{aligned}\dot{q}_e(t) &= k_1 q_p(t) - (k_2 + k_3) q_e(t) & q_e(0) &= 0 \\ \dot{q}_m(t) &= k_3 q_e(t) & q_m(0) &= 0\end{aligned}$$

con  $t$  espresso in minuti. Siano  $V_p$  il volume del plasma (in ml) e  $V_e$  il volume tissutale (in  $cm^3$ ). Passando dalle masse alle concentrazioni:

$$\begin{aligned}V_e \dot{C}_e(t) &= k_1 V_p C_p(t) - (k_2 + k_3) V_e C_e(t) & V_e C_e(0) &= 0 \\ V_e \dot{C}_m(t) &= k_3 V_e C_e(t) & V_e C_m(0) &= 0\end{aligned}$$

con  $C_e, C_m$  espresse in  $kBq/cm^3$ ,  $C_p$  in  $kBq/ml$ . Dividendo per  $V_e$  e definendo  $K_1 = \frac{(k_1 V_p)}{V_e}$ :

$$\begin{aligned}\dot{C}_e(t) &= K_1 C_p(t) - (k_2 + k_3) C_e(t) & C_e(0) &= 0 \\ \dot{C}_m(t) &= k_3 C_e(t) & C_m(0) &= 0\end{aligned}$$

Si esprime in termini di concentrazione anche la massa totale misurata dalla PET:  $q(t) = VC(t)$  (dove  $V$  è il volume totale in  $cm^3$  e  $C(t)$  la concentrazione totale in  $kBq/cm^3$ ); si definisce inoltre  $q_b$  la massa contenuta nel sangue.

$$\begin{aligned}q(t) &= q_e(t) + q_m(t) + q_b(t) \\ &= V_e C_e(t) + V_e C_m(t) + V_{blood} C_b(t) \\ &= V_e [C_e(t) + C_m(t)] + V_{blood} C_b(t)\end{aligned}$$

$$V = V_e + V_{blood} \rightarrow V_e = V - V_{blood}$$

Sostituendo si ottiene:

$$VC(t) = (V - V_{blood})[C_e(t) + C_m(t)] + V_{blood}C_b(t)$$

$$C(t) = (1 - \frac{V_{blood}}{V})[C_e(t) + C_m(t)] + \frac{V_{blood}}{V}C_b(t)$$

Ponendo  $V_b = \frac{V_{blood}}{V}$ :

$$C(t) = (1 - V_b)[C_e(t) + C_m(t)] + V_bC_b(t)$$

Si ritiene importante definire la relazione tra becquerel e massa. Il becquerel (simbolo Bq) è l'unità di misura del Sistema Internazionale dell'attività di un radionuclide ed è definita come l'attività di un radionuclide che ha un decadimento al secondo, perciò dimensionalmente equivale a  $s^{-1}$ . Considerando la legge di decadimento radioattivo

$$N(t) = N_0e^{-\lambda t}$$

dove  $N$  è il numero di nuclei e  $\lambda$  la costante di decadimento, e l'emivita di un isotopo radioattivo

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{\lambda}$$

si definisce l'attività totale

$$A = -\frac{dN}{dt} = \lambda N = \frac{\ln 2}{t_{1/2}}N$$

ovvero il numero di atomi che si disintegrano per unità di tempo. Per una massa  $m$  in grammi di un isotopo radioattivo con massa atomica  $m_a$  ed emivita  $t_1/2$ :

$$A_{Bq} = \frac{m}{m_a} N_A \frac{\ln 2}{t_{1/2}} = n N_A \frac{\ln 2}{t_{1/2}} \quad [s^{-1}]$$

dove  $N_A = 6.02214076 \times 10^{23} mol^{-1}$  è la costante di Avogadro ed  $n$  il numero di moli.

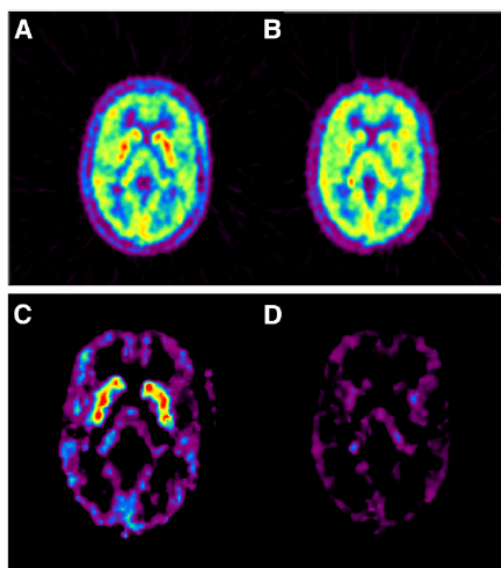


Figura 14: Due gruppi di immagini di un paziente prima (A e C) e dopo (B e D) l'assunzione di 125 mg di aprepitant. A e B sono immagini SUV, B e D immagini parametriche da analisi cinetica completa. [32]

## 5.2 Validazione dei metodi semiquantitativi

Nel capitolo [4] sono state illustrate varie applicazioni del calcolo del SUV, evidenziando quanto possa essere utile come strumento di supporto nella pratica clinica. Tuttavia, i metodi semiquantitativi andrebbero usati soltanto dopo una validazione con metodi puramente quantitativi, come ad esempio il modello di Sokoloff illustrato prima. Il prof. Lammertsma ha affrontato nel dettaglio la necessità di fare un uso appropriato delle semplificazioni quantitative [32]. Ci sono infatti sostanziali differenze tra le informazioni che si possono ottenere misurando il semplice assorbimento e uno studio completo e complesso dei processi fisiopatologici. Si prenda come esempio la figura [14], che rappresenta la valutazione dello stato di occupazione dei recettori della neurochinina in un soggetto sano prima (immagini A e C) e dopo l'assunzione di aprepitant (immagini B e D), un antagonista della neurochinina. Si ipotizza di non conoscere la dose di aprepitant e di dover valutare dall'immagine l'occupazione dei recettori. A e B sono immagini SUV nell'intervallo 60-90 minuti post iniezione, che ha portato la maggior parte degli esperti interrogati durante gli anni a stimare il livello di occupazione tra il 25% e il 75%. Le immagini C e D sono invece il risultato di uno scan dinamico completo con analisi cinetica, che mostra un blocco quasi totale (97%) dei recettori da parte dell'aprepitant.

Questo esempio non è un'eccezione. La differenza sostanziale tra le immagini SUV e le immagini parametriche è dovuta al fatto che le immagini SUV mostrano un certo assorbimento ad un certo istante post-iniezione. L'assorbimento netto in un dato momento, tuttavia, è una complessa interazione tra distribuzione, assorbimento, ritenzione ed eliminazione del tracciante. Ad esempio, l'aumento dell'assorbimento può essere dovuto a una maggiore distribuzione del tracciante (aumento della concentrazione plasmatica o aumento del flusso), diminuzione della clearance o una combinazione di questi processi fisiologici. Da una singola scansione statica, è impossibile separare i vari componenti che contribuiscono al segnale totale, come il legame specifico, il legame non specifico e il tracciante libero nel tessuto. Al contrario, con una scansione dinamica è possibile seguire la cinetica (captazione, ritenzione, eliminazione) del tracciante e stuzzicare i vari singoli componenti. Il confronto tra il SUV e le immagini parametriche della figura 14 chiarisce che tutta l'attività dopo la somministrazione di aprepitant era dovuta interamente a un legame non specifico.

Ci sono quindi molti casi in cui lo scan dinamico con analisi cinetica completa è superiore alla semiquantificazione basata su uno scan statico. Tuttavia, se i metodi semiquantitativi vengono sufficientemente testati e confrontati con i risultati delle analisi quantitative complete, il loro uso nella pratica clinica si conferma molto utile. Chiaramente, molte applicazioni richiedono solo una quantificazione limitata o addirittura nulla. Ad esempio, sia per la stadiazione in oncologia che per la valutazione dello stato amiloide nella clinica della memoria, di solito è sufficiente una lettura visiva delle scansioni. Esistono anche applicazioni per le quali i metodi analitici semplificati sono più che adeguati (ad es. SUV 18F-FDG per il monitoraggio della risposta alla chemioterapia classica). Il problema è che tale semplificazione dovrebbe essere prima convalidata per l'applicazione specifica (ad esempio, il SUV 18F-FDG per il monitoraggio della risposta a nuovi prodotti biologici potrebbe non essere necessariamente valido), tenendo conto dello scopo dello studio. Se sono disponibili diversi metodi convalidati di analisi e acquisizione, il livello di semplicità dovrebbe dipendere dal quesito clinico o di ricerca sottostante. L'obiettivo dovrebbe essere quello di trovare il metodo che fornisca il massimo livello di semplicità senza compromettere l'accuratezza, ovvero la capacità di misurare una differenza (dalla normalità o in senso longitudinale) clinicamente rilevante.

## 6 Conclusioni

Questo lavoro di tesi ha analizzato le potenzialità dei metodi semiquantitativi nell'ambito oncologico. Sebbene soggetto a molte variabili di natura biologica, tecnica e fisica, il SUV è un parametro semplice da calcolare, oggi giorno direttamente tramite algoritmi nativi degli scanner PET. Integrando inoltre l'approccio del DTPI, si riesce ad aumentare l'informazione fornita dalla normale singola acquisizione e ad avere un'idea più chiara del metabolismo tumorale. Il SUV riesce a fornire un valido supporto alla lettura visiva delle immagini FDG PET, che è il metodo principalmente utilizzato nella pratica clinica. L'informazione quantitativa che il SUV integra si rivela particolarmente utile nelle fasi di diagnosi, prognosi, e monitoraggio alla risposta ai trattamenti della malattia. Rimane fondamentale considerare il SUV come uno strumento di informazione integrativo, non come un parametro assoluto, da inserire e contestualizzare nel quadro clinico di ogni singolo paziente. Infine, i metodi semiquantitativi dovrebbero essere utilizzati dopo essere stati convalidati con metodi puramente quantitativi e analisi dinamiche complete. Il livello di semplificazione scelto dovrebbe dipendere dal quesito clinico o di ricerca, trovando il giusto equilibrio tra semplicità e accuratezza.

## Bibliografia

- [1] Duccio Volterrani, Giuliano Mariani e Paola Anna Erba. *Fondamenti di medicina nucleare*. Springer Milano, 2010.
- [2] AIFA. *Riassunto delle caratteristiche del prodotto GLUSCAN 600 MBq/ml*. URL: [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_002905\\_037149\\_RCP.pdf&sys=m0b113](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_002905_037149_RCP.pdf&sys=m0b113).
- [3] Wikipedia. *Tomografo PET*. URL: [https://it.wikipedia.org/wiki/Tomografo\\_PET/](https://it.wikipedia.org/wiki/Tomografo_PET/).
- [4] Heikki Minn et al. «[18F] fluorodeoxyglucose uptake in tumors: kinetic vs. steady-state methods with reference to plasma insulin.» In: *Journal of computer assisted tomography* 17.1 (1993), pp. 115–123.
- [5] Annemieke C Kole et al. «Standardized uptake value and quantification of metabolism for breast cancer imaging with FDG and L-[1-11C] tyrosine PET». In: *Journal of Nuclear Medicine* 38.5 (1997), pp. 692–696.
- [6] Yoshifumi Sugawara et al. «Reevaluation of the standardized uptake value for FDG: variations with body weight and methods for correction». In: *Radiology* 213.2 (1999), pp. 521–525.
- [7] Giovanni Lucignani. «SUV and segmentation: pressing challenges in tumour assessment and treatment». In: *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 36.4 (2009), pp. 715–720.
- [8] Gang Cheng et al. «Dynamic changes of FDG uptake and clearance in normal tissues». In: *Molecular imaging and biology* 15.3 (2013), pp. 345–352.
- [9] Hongming Zhuang et al. «Dual time point 18F-FDG PET imaging for differentiating malignant from inflammatory processes». In: *Journal of Nuclear Medicine* 42.9 (2001), pp. 1412–1417.
- [10] Gang Cheng et al. «When should we recommend use of dual time-point and delayed time-point imaging techniques in FDG PET?» In: *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 40.5 (2013), pp. 779–787.
- [11] Søren Hess et al. «A brief overview of novel approaches to FDG PET imaging and quantification». In: *Clinical and Translational Imaging* 2.3 (2014), pp. 187–198.
- [12] Dennis Vriens et al. «Methodological considerations in quantification of oncological FDG PET studies». In: *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 37.7 (2010), pp. 1408–1425.

- [13] Ralph A Bundschuh et al. «Local motion correction for lung tumours in PET/CT—first results». In: *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 35.11 (2008), pp. 1981–1988.
- [14] Ronald Boellaard, Mike J. O’Doherty e Bernd J. Krause. «FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour PET imaging: version 1.0». In: *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 37.181 (2010).
- [15] ICRP. «Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals (addendum 2 to ICRP publication 53)». In: *Annals of the ICRP* 28.3 (1998), pp. 1–126.
- [16] Marine Soret, Stephen L Bacharach e Irene Buvat. «Partial-volume effect in PET tumor imaging». In: *Journal of nuclear medicine* 48.6 (2007), pp. 932–945.
- [17] Ronald Boellaard et al. «Effects of noise, image resolution, and ROI definition on the accuracy of standard uptake values: a simulation study». In: *Journal of Nuclear Medicine* 45.9 (2004), pp. 1519–1527.
- [18] Giovanni Lucignani, Giovanni Paganelli e Emilio Bombardieri. «The use of standardized uptake values for assessing FDG uptake with PET in oncology: a clinical perspective». In: *Nuclear medicine communications* 25.7 (2004), pp. 651–656.
- [19] Dirk Hellwig et al. «18F-FDG PET for mediastinal staging of lung cancer: which SUV threshold makes sense?» In: *Journal of Nuclear Medicine* 48.11 (2007), pp. 1761–1766.
- [20] James W Fletcher et al. «A comparison of the diagnostic accuracy of 18F-FDG PET and CT in the characterization of solitary pulmonary nodules». In: *Journal of Nuclear Medicine* 49.2 (2008), pp. 179–185.
- [21] David S Gierada et al. «Projected outcomes using different nodule sizes to define a positive CT lung cancer screening examination». In: *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 106.11 (2014).
- [22] Sharon F Hain et al. «FDG-PET as a " metabolic biopsy" tool in thoracic lesions with indeterminate biopsy». In: *European journal of nuclear medicine* 28.9 (2001), pp. 1336–1340.
- [23] A Beggs et al. «FDG-PET as a " metabolic biopsy" tool in non-lung lesions with indeterminate biopsy». In: *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 29.4 (2002), pp. 542–546.
- [24] Keishi Makino et al. «Does adding FDG-PET to MRI improve the differentiation between primary cerebral lymphoma and glioblastoma? Observer performance study». In: *Annals of nuclear medicine* 25.6 (2011), pp. 432–438.
- [25] Nobuyuki Kosaka et al. «18F-FDG PET of common enhancing malignant brain tumors». In: *American Journal of Roentgenology* 190.6 (2008), W365–W369.

- [26] Eivind A Segtnan et al. «18F-fluorodeoxyglucose PET/computed tomography for primary brain tumors». In: *PET clinics* 10.1 (2015), pp. 59–73.
- [27] Bunzo Nakata et al. «Prognostic predictive value of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for patients with pancreatic cancer». In: *International journal of oncology* 19.1 (2001), pp. 53–58.
- [28] Yoshimasa Kitagawa et al. «FDG-PET for prediction of tumour aggressiveness and response to intra-arterial chemotherapy and radiotherapy in head and neck cancer». In: *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 30.1 (2003), pp. 63–71.
- [29] JF Vansteenkiste. «Prognostic importance of the standardized uptake value on FDG-PET-scan in nonsmall cell lung cancer: an analysis of 125 cases». In: *J Clin Oncol.* 17 (1999), pp. 3201–3206.
- [30] Richard L Wahl et al. «Metabolic monitoring of breast cancer chemohormonotherapy using positron emission tomography: initial evaluation.» In: *Journal of Clinical Oncology* 11.11 (1993), pp. 2101–2111.
- [31] Chieh Lin et al. «Early 18F-FDG PET for prediction of prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma: SUV-based assessment versus visual analysis». In: *Journal of Nuclear Medicine* 48.10 (2007), pp. 1626–1632.
- [32] Adriaan A Lammertsma. «Forward to the past: the case for quantitative PET imaging». In: *Journal of Nuclear Medicine* 58.7 (2017), pp. 1019–1024.