



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA - DIMED

Direttore: Prof. Paolo Simioni

**CORSO DI LAUREA TRIENNALE IN TECNICHE DI
RADIOLOGIA MEDICA PER IMMAGINI E
RADIOTERAPIA**
Sede di Padova

Direttore: Prof. Roberto Stramare

TESI DI LAUREA

**Ruolo della body composition valutata
mediante imaging RM nei pazienti pediatrici
affetti da sarcoma.**

Relatore: Dott.ssa Chiara Giraudò

Correlatore: Dott.ssa Giulia Fichera

Laureando: Cristian Favaro

Anno Accademico 2022/2023

INDICE

1. RIASSUNTO

1.1 ABSTRACT

2. INTRODUZIONE

2.1. Sarcomi

2.1.1. Sarcomi dei tessuti molli

2.1.2. Sarcomi ossei

2.1.3. Sarcopenia

2.2. Imaging PET/RM

2.2.1. Generalità

2.2.2. Componenti

2.2.3. PET

2.2.3.1. Introduzione

2.2.3.2. Principi di funzionamento e formazione dell'immagine

2.2.3.3. Radiofarmaci

2.2.4. RM

2.2.4.1. Introduzione

2.2.4.2. Principi di funzionamento e formazione dell'immagine

2.2.4.3. K-spazio

2.2.4.4. Sequenze

3. SCOPO DELLO STUDIO

4. MATERIALI E METODI

5. RISULTATI

6. DISCUSSIONE

7. CONCLUSIONI

BIBLIOGRAFIA

1. RIASSUNTO

Background: I sarcomi includono un eterogeneo gruppo di tumori dei tessuti molli con una sopravvivenza di circa il 70% a 5 anni. Il trattamento chemioterapico, come già dimostrato in altri gruppi di pazienti adulti e pediatrici, potrebbe causare variazioni nella composizione corporea.

Lo scopo del nostro studio è stato quello di valutare l'impatto della chemioterapia sulla composizione pediatrica in pazienti pediatrici affetti da sarcoma.

Materiali e metodi: In questo studio retrospettivo sono stati selezionati pazienti pediatrici con diagnosi di sarcoma afferenti al nostro centro terziario, sottoposti a ^{18}F -FDG-PET/RM alla diagnosi. Quando disponibile è stato utilizzato anche l'esame alla ristadiazione. Dalle immagini assiali 'fat only' e 'water only' T1w CAIPIRINHA-Dixon delle cosce ad entrambi i time-points sono state estratte dalle 10 alle 30 slices (3-9 cm di estensione cranio-caudale) in base all'età e all'altezza dei pazienti. L'utilizzo del plugin 'TisSeg' del software open-source 3D Slicer (slicer.org) ha permesso di processare i dataset di ogni paziente e segmentare i diversi tessuti automaticamente, estrapolando i dati quantitativi, in particolare dei muscoli e del tessuto sottocutaneo. È stato applicato il T-test per campioni dipendenti per valutare eventuali differenze in termini di body composition (i.e., volume muscolare, grasso intra ed intermuscolare e volume del tessuto sottocutaneo) tra i due time-points. L'analisi di regressione logistica è stata utilizzata per indagare se una qualsiasi delle variabili investigate, compresi i dati demografici alla stadiazione, agisse come predittore della sopravvivenza. Tutte le analisi sono state eseguite applicando $p < 0.05$ come livello di significatività.

Risultati: nello studio sono stati inclusi 42 pazienti (età media 10 ± 5 ; 22 maschi); 21 con rhabdomyosarcoma, 15 con sarcoma di Ewing e 6 con osteosarcoma. Nessuna delle variabili esaminate ha dimostrato una differenza statisticamente significativa nei 12 pazienti con un controllo disponibile anche se è emerso un trend di diminuzione della massa muscolare e di incremento del volume del sottocute. Nessuna delle variabili esaminate è risultata essere predittiva di sopravvivenza ($p > 0,05$, ciascuna).

Conclusioni: I pazienti pediatrici con sarcoma durante il trattamento chemioterapico non vanno incontro a significativi cambiamenti della composizione corporea seppur in presenza di un trend di riduzione della massa muscolare.

1.1. ABSTRACT

Background: Sarcomas include a heterogeneous group of soft tissue tumours with a survival of approximately 70% at 5 years. Chemotherapy treatment, as already demonstrated in other adult and pediatric groups of patients, could cause changes in body composition.

The aim of our study was to evaluate the impact of chemotherapy on body composition in pediatric patients with sarcoma.

Methods: In this retrospective study, were selected pediatric patients diagnosed with sarcoma from our center, who performed 18F-FDG-PET/MRI at diagnosis. When available, restaging exam was also used. We extracted from the 'fat only' and 'water only' T1w CAIPIRINHA-Dixon axial images of the thighs at both time-points, 10 to 30 slices (3-9 cm cranio-caudal extension) according to the age and height of the patients. We use the 'TisSeg' plugin of the open-source 3D Slicer (slicer.org) software, to process the datasets of each patient and segment the different tissues automatically, getting quantitative data, of muscles and subcutaneous tissue mainly. The T-test for dependent samples was applied to evaluate any differences in terms of body composition (i.e., muscle volume, intra- and intermuscular fat and subcutaneous tissue volume) between the two time-points. Logistic regression analysis was used to analyze any of the investigated variable acted as a predictor of survival, including demographics data at staging. All analyses were performed applying $p < 0.05$ as the significance level.

Results: 42 patients (mean age 10 ± 5 ; 22 males) were included in the study; 21 with rhabdomyosarcoma, 15 with Ewing sarcoma, and 6 with osteosarcoma. None of the variables examined showed a statistically significant difference in the 12 patients with an available control, although there was a trend of decreasing muscle mass and increasing subcutaneous volume. None of the variables examined were predictive of survival ($p > 0.05$, each).

Conclusions: Pediatric patients with sarcoma do not experience significant changes in body composition during chemotherapy treatment, even if there is a trend of reduction in muscle mass.

2. INTRODUZIONE

2.1 Sarcomi

I sarcomi costituiscono una numerosa famiglia di neoplasie maligne rare con bassa incidenza (meno di 5 persone su 100.000 all'anno) e rappresentano circa l'1% di tutti i tumori maligni diagnosticati nel nostro paese registrando approssimativamente 3600 nuovi casi annualmente (10% dei tumori in età non adulta).

I sarcomi sono neoplasie dei tessuti connettivi che possono interessare qualsiasi distretto corporeo e possono insorgere a qualunque età. Sono stati identificati più di 80 istotipi differenti, classificabili in due grandi gruppi in base al tessuto di origine, in particolare distinguiamo i sarcomi dei tessuti molli definiti in inglese *Soft Tissue Sarcomas* (STS), e quelli originanti dal tessuto osseo. I STS possono originare da strutture come muscoli, tendini, cartilagini, vasi sanguinei e tessuto adiposo. La loro incidenza aumenta con l'età, trovando come principale sito d'insorgenza gli arti e il tronco. I sarcomi ossei hanno una maggiore incidenza in soggetti in età pediatrica e possono colpire qualunque distretto corporeo. (1,4)

Le cause specifiche di insorgenza di questa neoplasia sono ignote, esistono però mutazioni casuali del DNA che possono predisporre la comparsa. Altri fattori di rischio sono rappresentati dall'esposizione ad agenti chimici cancerogeni come pesticidi e cloruro di vinile, a radiazioni ionizzanti come quelle somministrate durante la radioterapia per trattare altre neoplasie, oppure ad esposizione a microorganismi.

I STS nelle fasi iniziali della malattia non determinano specifici sintomi d'esordio, questo costituisce la principale causa che porta ad una diagnosi tardiva in soggetti affetti da questo sottotipo di patologia. Al contrario i sarcomi ossei sono generalmente più dolorosi presentandosi come tumefazione attorno al sito di malattia. (2,3)

In presenza di sintomi clinici, quali comparsa di febbre, dolore e/o tumefazione è necessario identificare la patologia utilizzando diverse tecniche di imaging radiologico, fra queste in particolare vengono utilizzate ecografia, Risonanza Magnetica (RM), Tomografia Computerizzata (TC) e Tomografia ad Emissione di Positroni (PET) combinata con TC e/o RM. Il protocollo standard di imaging per i STS prevede l'uso della RM per lo studio locale del tumore primitivo e per lo studio locoregionale del sistema linfatico, l'uso della TC per lo studio di eventuali metastasi polmonari e la

scintigrafia ossea per quelle dell'apparato scheletrico. Per quanto riguarda i sarcomi del tessuto osseo il protocollo standard richiede delle radiografie del distretto colpito. Secondo le ultime linee guida del EpSSG (European pediatric Soft tissue sarcoma Study Group), è raccomandato l'uso della ^{18}F -FDG PET/TC (RM) per la stadiazione alla diagnosi e ristadiatione post terapia (12).

Date le numerose varianti isto-patologiche esistenti, solo l'esame istologico eseguito su campione bioptico consente di identificare con certezza il sottotipo di sarcoma per procedere con la terapia più indicata.

La terapia prevede, quando eseguibile, la rimozione chirurgica come principale arma, in associazione a chemioterapia e/o radioterapia eseguibili in modalità neoadiuvante cioè prima dell'intervento chirurgico allo scopo di ridurre le dimensioni della massa, oppure in modalità adiuvante, effettuata post-intervento chirurgico con lo scopo di ridurre il rischio di recidiva. L'utilizzo della terapia in modalità neoadiuvante e/o adiuvante si sono dimostrate utili nel migliorare la prognosi in questo gruppo di pazienti.

La mortalità di questi tipi di tumore è molto variabile e dipende dalle caratteristiche istologiche, dal grado di aggressività locale e sistemica, dallo stadio e dalla locazione. Considerando la totalità dei sarcomi la sopravvivenza a 5 anni va da una percentuale maggiore del 90% nei casi in cui la neoplasia viene diagnosticata precocemente, fino a circa il 15% nei casi in cui la neoplasia presenti con metastasi a distanza alla diagnosi. (1,5)

2.1.1. Sarcomi dei tessuti molli

I sarcomi dei tessuti molli (STS) presentano più di 50 diversi sottotipi istologici differenti di origine mesenchimale generalmente classificati in base al tessuto di origine della neoplasia, differenziandosi anche in base all'età dei pazienti.

Una prima classificazione divide queste patologie in due gruppi, il rabdomiosarcoma (RMS), e tutti gli altri tipi chiamati genericamente non rabdomiosarcoma (Non-Rhabdomiosarcoma Soft Tissue Sarcomas - NRSTS). (1,7)

Il termine rabdomiosarcoma è costituito da tre parole: “rabdo” che significa a forma di bacchetta in riferimento alla forma di queste cellule viste al microscopio, “mio” che si riferisce alle cellule muscolari striate da cui ha origine la neoplasia e “sarcoma” ovvero la classe di neoplasie a cui essa appartiene. (8)

I RMS sono i sarcomi dei tessuti molli più frequenti in età pediatrica costituendo circa il 50% dei casi, mentre l'altra metà è composta dal gruppo dei NRSTS. Questi ultimi sono invece più frequenti in pazienti adulti.

I sarcomi inizialmente si presentano come noduli o rigonfiamenti indolori del tessuto sottocutaneo, in assenza di altri segni o sintomi specifici della loro presenza.

Lo sviluppo progressivo della massa può determinare la comparsa di dolore ed astenia, comprimendo organi, nervi, vasi ed altre strutture in adiacenza.

Il RMS è una neoplasia spesso caratterizzata da alto grado di malignità, invasione locale e tendenza a metastatizzare a distanza, viene classificato in tre istotipi: embrionale (il più comune), alveolare (quello a prognosi più sfavorevole) e pleomorfo. La principale localizzazione è a livello della porzione testa-collo e del tratto genito-urinario.

La prognosi dipende da molti fattori come il sito di origine del tumore, le dimensioni, la presenza/assenza ed il numero di metastasi, il coinvolgimento linfonodale, l'istotipo e l'età del paziente. (6,9)

Per via della propensione a metastatizzare la terapia sistemica è quella più utilizzata e spesso viene associata a chirurgia e/o radioterapia per il controllo locale.

Altre terapie sono in fase di trial clinico come l'immunoterapia, con lo scopo di indurre e amplificare la risposta immunitaria del paziente contro le cellule mutate, o come la terapia a bersaglio molecolare dove vengono medicamenti in grado di attaccare selettivamente le cellule tumorali. Questi metodi presenterebbero il grande vantaggio di trattare selettivamente la neoplasia. (13)

I tumori NRSTS comprendono un gruppo di diversi tipi istologici più frequentemente riscontrati in soggetti adolescenti o adulti, ad eccezione di alcuni sottotipi come il fibrosarcoma infantile. Esistono alcuni fattori predisponenti l'insorgenza di tali neoplasie quali sindromi genetiche come la neurofibromatosi di tipo 1, la sindrome di Li-Fraumeni e la sindrome di Werner.

I principali fattori prognostici sono le dimensioni della lesione tumorale, il grado istologico, la presenza/assenza di metastasi all'esordio ed il grado di resecabilità chirurgica. In base a queste caratteristiche è possibile individuare tre distinti gruppi con tre gradi di rischio di mortalità molto diversi.

Il primo gruppo, a basso rischio, consiste in tumori non metastatici e completamente resecabili, questi pazienti hanno una sopravvivenza a 5 anni stimata intorno al 90%.

Il secondo gruppo, quello a rischio intermedio, comprende sarcomi non metastatici ed inizialmente non resecabili, con una sopravvivenza a 5 anni attorno al 50%.

Infine, l'ultimo gruppo, ad alto rischio, comprende malattia metastasi all'esordio la sopravvivenza a 5 anni si attesta intorno al 15%.

Il trattamento dipende dal gruppo di rischio di appartenenza: in particolare per i pazienti a basso rischio prevede l'intervento chirurgico associato ad eventuale radioterapia post-chirurgia per il controllo locale della patologia. Per i soggetti a rischio intermedio, dove la possibilità di recidiva o metastasi è più elevato, viene effettuata radioterapia e/o chemioterapia neoadiuvante o adiuvante in base alle necessità. Infine, per i soggetti ad alto rischio il trattamento prevede l'uso di trattamenti chemioterapici combinati seguiti, quando possibile, da chirurgia del tumore primitivo e delle metastasi. (6,10,11)

2.1.2 Sarcomi ossei

I tumori maligni primitivi del tessuto osseo sono un gruppo di patologie che appartengono alla famiglia dei sarcomi. Sono considerate neoplasie rare con una bassa incidenza. Queste neoplasie sono classificate in base a quale cellula del tessuto da origine alla massa, e nei pazienti pediatrici si possono identificare due principali neoplasie: l'osteosarcoma e il sarcoma di Ewing.

L'osteosarcoma è il tumore maligno primitivo dell'osso più comune in bambini, adolescenti e giovani adulti. Si sviluppa a partire dagli osteoblasti, cellule responsabili di sintetizzare la sostanza intercellulare e di mineralizzare l'osso.

Le sedi di insorgenza più frequenti sono il femore distale e tibia prossimale e più in generale a livello delle ossa lunghe e delle ossa in rapida crescita.

La malattia nelle fasi iniziali non si manifesta con sintomi specifici o sistemici, ma si presenta con gonfiore e dolore continuo nella zona interessata che potrebbe facilmente essere confuso con dolori dovuti alla crescita o a traumi. Successivamente può presentarsi la comparsa di una massa solida palpabile, e si può incorrere in fratture patologiche spontanee o in seguito a traumi di lieve intensità. I fattori prognostici principali includono la sede del tumore, generalmente osteosarcomi che originano nello scheletro assile a differenza di quelli siti nello scheletro appendicolare tendono ad avere prognosi peggiore data l'incapacità di ottenere una resezione chirurgica completa e data la loro tendenza di presentare metastasi a distanza alla diagnosi. La biopsia viene effettuata allo scopo di classificare l'osteosarcoma istologicamente (alto o basso grado) ed iniziare così il trattamento più adeguato. L'osteosarcoma di basso grado viene trattato esclusivamente con trattamento chirurgico, mentre per quello di alto grado prevede trattamento chemioterapico neoadiuvante, seguito da intervento chirurgo (limb salvage surgery o amputazione). (6, 14)

Il sarcoma di Ewing insorge principalmente nel bambino e nell'adolescente ma può svilupparsi a qualunque età con leggera prevalenza per il genere maschile.

Queste neoplasie nascono a partire da cellule staminali indifferenziate di origine mesenchimale o neuroectodermica, cellule da cui hanno origine il sistema muscoloscheletrico e nervoso nell'embrione. I sarcomi appartenenti a questa famiglia possono quindi svilupparsi in diversi tessuti ma principalmente si sviluppano nelle ossa di torace, bacino e arti inferiori. Le cause precise che portano allo sviluppo di questa

patologia non sono note, ma si è riscontrato che in circa l'85% dei pazienti affetti, le cellule malate presentano mutazioni genetiche, nello specifico si trovano traslocazioni di geni dal cromosoma 11 al cromosoma 22, inoltre possono essere presenti altre mutazioni tipiche come quelle a carico del gene p53, gene che svolge un ruolo nel mantenere la stabilità evitando le mutazioni nel materiale genetico. (15)

La patologia nelle fasi iniziali si manifesta come una massa dura e palpabile, la zona interessata presenta dolore, gonfiore ed iperemia. Nelle fasi più avanzate il sarcoma può dare delle metastasi che in base alla locazione possono causare fratture patologiche, mal di schiena e paralisi spinali se a livello della colonna vertebrale, e infiltrazioni pleuriche se a livello della parete toracica. Gli esami laboratoristici mostrano spesso anemia, leucocitosi, aumento della fosfatasi alcalina, lattato deidrogenasi e proteina C reattiva.

La diagnosi definitiva viene eseguita grazie alla biopsia attraverso esami istologici e immunoistochimici. Questi ultimi, assieme agli esami radiologici sono necessari alla stadiazione e al fine di adottare la terapia più adatta, che generalmente si basa su chemioterapia sistemica associata a chirurgia e/o radioterapia.

Data la somiglianza genetica tra le varie tipologie nella famiglia dei sarcomi di Ewing, il trattamento rimane grossomodo invariato anche nei casi in cui la neoplasia nasca a partire da un tessuto diverso da quello osseo (16,17).

2.1.3 Sarcopenia

Il termine sarcopenia deriva dal greco ed è formata dall'unione di due parole, "sarx" ovvero carne, e "penia" ovvero povertà. È una condizione che identifica la perdita di massa muscolare associata a perdita di forza e resistenza, comparsa o incremento di astenia e debolezza. Entro certi limiti è un processo fisiologico ed inevitabile che corre di pari passo con l'invecchiamento. Pur essendo inevitabile può essere controllato e limitato con un adeguato stile di vita. È una condizione che sul lungo termine va ad impattare sulle condizioni di vita del soggetto e che può portare a limitarne l'indipendenza. (18, 19)

La sarcopenia è una malattia multifattoriale dovuta principalmente ad una ridotta attività fisica, un decremento dell'introito calorico con uno sbilanciamento delle percentuali dei macronutrienti assunti, condizioni di stress cronici, e cambiamenti ormonali soprattutto di testosterone, ormone della crescita, ormoni tiroidei e somatomedina (IGF-1, insuline

like growth factor). La perdita di massa muscolare può però essere causata da situazioni non fisiologiche, ma anzi molte patologie ne sono la causa, come malattie neoplastiche, cardiopatie, fibrosi cistica, demenze, malattie infettive, autoimmuni, e altre patologie degenerative. In queste condizioni patologiche spesso la sarcopenia è associata anche ad una perdita della massa grassa, perdita dell'appetito e un notevole calo ponderale, situazione nota come cachessia.

Alla base della patogenesi di questa condizione in pazienti oncologici, è uno sbilancio tra le citochine promotrici dell'infiammazione come il TNF- α (Tumor Necrosis Factor alpha), e l'interleuchina 1 e 6 (IL-1 e IL-6), e le citochine antinfiammatorie come l'interleuchina 4, 12 e 15 (IL-4, IL-12 e IL-15). Oltre a ciò, i fattori che favoriscono lo sviluppo di tale condizione sono la riduzione dell'attività fisica, la chemioterapia, l'esposizione a radiazioni ionizzanti e una condizione di stress cronico. Sarcopenia e cachessia sono condizioni sovrapposte, che si presentano nella maggioranza di questi pazienti, con una prevalenza che varia in base al tumore e al paziente stesso. La presenza sarcopenia è associata a una ridotta tolleranza ai trattamenti oncologici, con un aumentato rischio di chemio tossicità, complicanze post-operatorie e ad un più alto tasso di mortalità. (20, 21)

Le principali modalità di valutazione della presenza/assenza della sarcopenia sono l'ecografia, la dual energy X-ray absorptiometry (DXA), la TC e la RM.

La DXA è la metodica radiologica maggiormente usata per valutare la composizione corporea e consiste in una scansione a corpo intero, effettuata grazie all'uso di due fasci radiogeni distinti con energie di emissione diverse, le quali interagiscono con i vari tessuti in diversi modi, permettendo una misurazione accurata della massa grassa, massa magra e contenuto minerale osseo. Questo tipo di scanner permette di ottenere la diagnosi di sarcopenia anche se tra gli svantaggi troviamo l'incapacità di definire la qualità della massa magra non considerando e rilevando ad esempio la presenza di infiltrazione adiposa, oppure risulta essere influenzabile dallo stato di idratazione del paziente. La TC invece permette di valutare la massa magra sia in termini quantitativi che qualitativi di un segmento corporeo. Essendo inoltre la tomografia computerizzata un esame di routine, a fini di diagnosi, stadiazione e follow-up, non risulta necessario effettuare delle scansioni aggiuntive fatte con lo scopo di valutare esclusivamente la sarcopenia.

Allo stesso modo anche la RM fornisce informazioni sia quantitative che qualitative della massa magra, con la differenza che grazie alla sua alta risoluzione di contrasto e alla sua multiparametricità, fornisce ulteriori informazioni come ad esempio l'infiltrazione edematosa, l'infiltrazione fibrosa, e sulla contrattilità ed elasticità muscolare. A questo scopo sembra che le sequenze Dixon siano più affidabili e riproducibili di altre sequenze e modalità come la spettroscopia. Vantaggio ulteriore di questa metodica da non sottovalutare soprattutto in ambito pediatrico è dato dal suo sistema di funzionamento che non fa uso delle radiazioni ionizzanti, diversamente dei due macchinari precedentemente nominati. (22)

2.2. Imaging PET/RM

2.2.1. Generalità

L'imaging di fusione PET/RM è un utilizzato in medicina diagnostica perché consente la simultanea acquisizione di immagini radiologiche e metaboliche. Questo macchinario risale come prima idea attorno alla fine degli anni 80', nonostante ciò, lo sviluppo di questa tecnologia tale da renderla disponibile al mercato è recente, basti pensare che la prima PET-RM installata in Italia è quella presente all'Azienda ospedaliera di Padova, inaugurata nel Gennaio del 2015 (23, 24). La causa di questo lasso temporale tra l'ideazione e la realizzazione del macchinario è stata dovuta alla difficoltà nel "fondere" i due macchinari, in particolare i fotomoltiplicatori usati nel sistema di rilevazione della PET erano suscettibili ai forti campi magnetici usati dalla risonanza magnetica. Inizialmente il problema fu aggirato schermando i fotomoltiplicatori e usando una modalità dual-gantry, ovvero venivano montati in una sola stanza due gantry, uno adibito alla PET e uno alla RM, distanziati tra di loro di 2,5 metri, permettendo un'acquisizione in modo sequenziale. Il vero tomografo ibrido, costituito da un solo gantry e che permettesse l'acquisizione contemporanea, è stato possibile realizzarlo grazie all'uso di semiconduttori più compatibili coi campi generati dalla risonanza magnetica. Anche se contemporanea le acquisizioni delle immagini PET e RM sono indipendenti permettendo così la creazione di immagini di fusione in un secondo momento. Questi scanner forniscono immagini ad elevata risoluzione e soprattutto con un ottimo contrasto tissutale sfruttando al meglio le qualità date dalla risonanza magnetica e le uniscono alle informazioni di tipo metabolico funzionale date della tomografia ad 'emissione di positroni (Fig. 1). Mentre tra gli svantaggi ritroviamo un elevato costo del macchinario, un notevole dispendio in termini di tempo, l'incapacità di studiare in modo appropriato il distretto toracico ed inoltre si mostra sensibile ad artefatti da flow cinetico dovuti a movimenti involontari e necessari del paziente come il respiro e il battito cardiaco. (24)

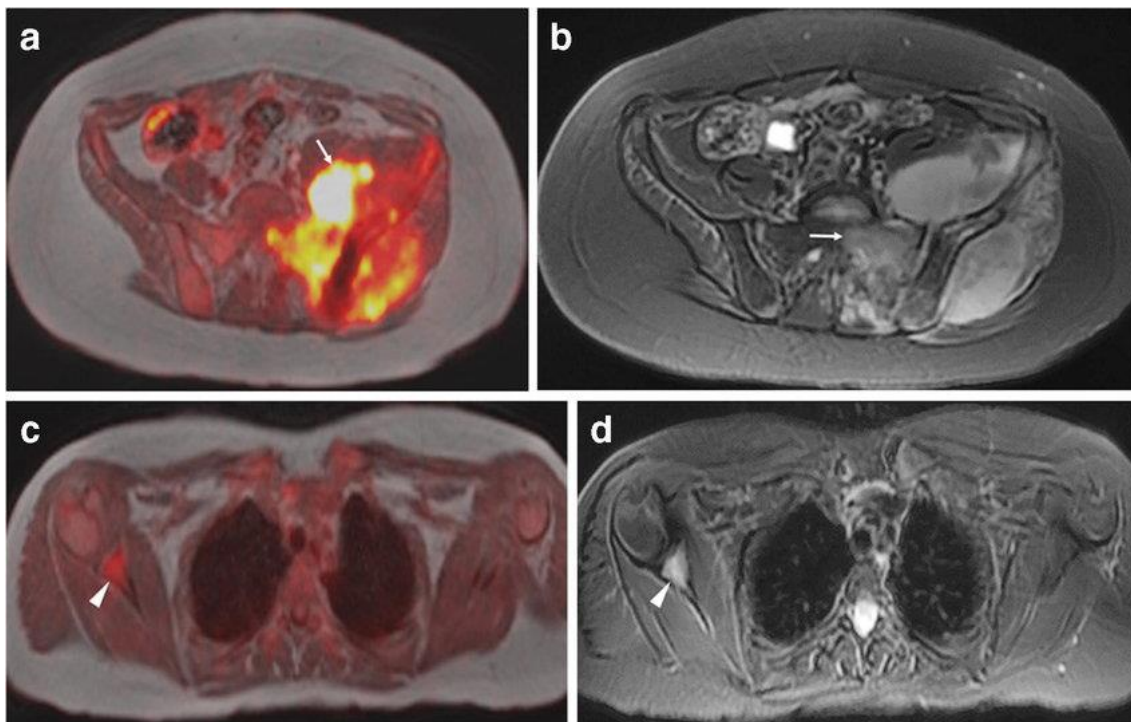


Figura 1: Stadiatione di un paziente femmina di 12 anni affetta da sarcoma di Ewing. (a) Immagine assiale di fusione ^{18}F -FDG-PET/MR della pelvi mostra una massa a livello dell'ileo di sinistra (freccia). (b) Immagine assiale RM, WT2 con saturazione del grasso, nello stesso distretto rivela l'estensione del tumore primitivo anche al sacro (freccia). (c) Immagine assiale di fusione PET/MR e (d) immagine assiale RM WT2 con saturazione del grasso, a livello delle spalle, dimostrano segnale simile ad edema nella glena di destra con un incremento dell'uptake di ^{18}F -FDG (freccia).
Qi, J., Thakrar, P. D., Browning, M. B., et al. (2021). Clinical utilization of whole-body PET/MRI in childhood sarcoma. Pediatric Radiology. <https://doi.org/10.1007/s00247-020-04834-7>

2.2.2 Componenti

La strumentazione ibrida PET/RM è costituita dai due macchinari radiologici inseriti in un unico gantry in modo concentrico. Internamente troviamo la componente PET che è essenzialmente costituita da un anello di detettori disposti a 360° attorno al gantry la cui lunghezza dipende dal tipo e dall'avanzamento tecnologico del macchinario. La risonanza magnetica è invece un insieme di bobine disposte concentricamente una all'altra, che sono responsabili di generare i vari campi magnetici grazie ai quali il macchinario funziona. Esistono cinque tipi principali di bobine, e sono la principale, la shilding, la shiming quelle di gradiente e quella RF. La bobina principale è appunto responsabile di generare il campo magnetico principale detto B_0 . In base a questa le varie risonanze hanno diverse intensità di campo che in genere varia da 0,2 T fino a 3T. Il valore dell'intensità di campo dipende dal tipo di risonanza magnetica, se aperta o chiusa, e in base al tipo di magnete,

se permanente (costituito da materiali ad alta memoria magnetica), resistivo (costituito da spire di un materiale conduttore nelle quali viene fatta circolare della corrente) o superconduttivo (costituito come i magneti resistivi con la differenza che gli avvolgimenti vengono raffreddati grazie l'uso di elio liquido). La bobina di shilding invece serve a generare un campo magnetico di direzione opposta a B_0 , che seppur abbassa l'intensità di quest'ultimo, riduce efficacemente le linee di forza del campo principale che fuoriescono dal gantry andando così a rendere la sala magnetica più sicura. Dato che un qualunque corpo immerso in un campo magnetico causa delle disomogeneità del campo stesso, si evince la necessità delle bobine di shimming le quali vanno a correggere per ogni paziente le linee di forza di B_0 evitando un degrado della qualità delle immagini. Le bobine di gradiente sono invece tre bobine che hanno il compito di variare l'intensità di B_0 lungo le tre direzioni dello spazio in modo prevedibile al fine di effettuare la localizzazione spaziale del segnale. I gradienti sono caratterizzati da un valore di intensità massima espressa in mT/m, e da un tempo necessario per raggiungere questo valore espresso in ms. Il loro rapporto definisce lo slew rate, valore importante per descrivere le prestazioni della risonanza. Infine, ci sono le bobine RF, che possono essere di due tipi, ci sono quelle ricetrasmittenti e quelle solo riceventi. Le bobine ricetrasmittenti sono quelle interne al gantry e la loro principale funzione è quella di trasmettere un impulso a radiofrequenza che sarà implicato nella generazione del segnale. Le bobine riceventi invece sono essenzialmente delle antenne che andranno posizionate il più vicino possibile al paziente nella zona in esame. Il loro scopo è quello di ricevere il segnale proveniente dal paziente e convertirlo in impulsi elettrici che potranno essere elaborati dal computer. Esistono di diversi tipi di bobina ricevente la cui forma e dimensione varia in base al distretto sul quale andranno posizionate. (24,25) Riguardo la progettazione della sala devono essere tenuti in considerazione le problematiche legate ad entrambe le metodiche.

Per quanto riguarda la PET non ci sono criticità importanti da considerare legate al macchinario vero e proprio, piuttosto si deve ricordare che il paziente a cui è stato somministrato il radiofarmaco per via endovenosa emette radiazioni ionizzanti dal proprio corpo, per questo motivo la sala deve essere adeguatamente schermata con del piombo o materiale piombo equivalente, al fine di proteggere il personale sanitario dall'esposizione. Invece per via della componente RM la sala necessita di una maggiore attenzione nella sua realizzazione. L'accesso alla stanza è consentito solo al personale

autorizzato mediante l'utilizzo di un codice, e sulle porte d'ingresso sono posizionati metal detector per evitare l'introduzione involontaria di oggetti metallici. Le pareti della stanza sono circondate dalla gabbia di faraday, ovvero un sistema formato da materiale conduttore che ha lo scopo di isolare il macchinario dai campi elettrostatici esterni e quindi evitare interferenze di segnale. Tutti gli oggetti, come barelle, sedie, ed estintori, sistemi di monitoraggio e strumenti secondari alla stanza come pompe d'iniezione, devono essere fatti in materiali non ferromagnetici. La sala RM deve essere controllata in continuo, attraverso un apposito monitor presente in sala comando, sui valori di percentuale di ossigeno, temperatura e umidità. La sala deve garantire in situazioni normali un sistema di ventilazione in grado di fornire almeno 6 ricambi all'ora, che possono aumentare in base all'esigenza di smaltimento termico. La sala deve avere una temperatura di 22 ± 2 °C e umidità compresa nell'range consigliato dalla ditta progettista dell'apparecchiatura. In situazioni di emergenza, legate alla perdita di criogeno nella sala, la ventilazione deve assicurare almeno 18 ricambi d'aria all'ora. Il sistema di ventilazione d'emergenza deve poter essere attivato manualmente attraverso apposito comando presente nella sala controllo, oppure in modo automatico quando il sistema rilava una percentuale di ossigeno uguale e inferiore al 18%. Nella sala comandi deve essere presente un pulsante per il quench, ovvero il processo per cui l'elio presente nel sistema viene fatto velocemente evacuare nell'ambiente esterno causando un innalzo delle temperature delle bobine della risonanza che causa la dissipazione della corrente elettrica circolante e causando così a sua volta una rapida e progressiva diminuzione dell'intensità del campo magnetico principale fino al suo annullamento. Il quench è una procedura che deve essere fatta solo in gravi casi d'emergenza, che comporta un notevole dispendio di risorse economiche ma si rende necessario nei casi in cui c'è a rischio la salute delle persone. (26)

2.2.3. PET

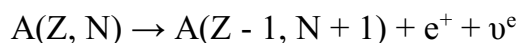
2.2.3.1. Introduzione

La Tomografia a Emissione di Positroni è un macchinario della medicina nucleare costituito da un sistema di rilevazione di fotoni. A differenza della radiologia tradizionale dove sono gli strumenti ad essere la fonte della radiazione elettromagnetica, nelle metodiche di medicina nucleare i fotoni sono emessi da un radiofarmaco che viene

somministrato al paziente. In questo modo quindi non si va a fare uno studio di tipo strutturale morfologico, ma piuttosto ci si concentra sullo studio del metabolismo di alcuni organi, tessuti e cellule ricavando delle informazioni relative a processi fisiologici e patologici. La PET è quindi uno strumento molto utile che trova come principale applicazione lo studio di patologie neoplastiche. (27)

2.2.3.2. Principi di funzionamento e formazione dell'immagine

Per comprendere il sistema di funzionamento della PET, come prima cosa è necessario capire il fenomeno fisico di base che ci permette di ottenere delle immagini. Come preannunciato questi macchinari rilevano fotoni la cui origine è dentro al paziente a cui è stato somministrato un radiofarmaco, in particolare, la componente radioattiva è una specie atomica il cui nucleo è instabile per un deficit di neutroni per cui spontaneamente andrà a decadere β^+ , ovvero nel nucleo atomico un protone si trasforma in un neutrone, e nel contempo si ha l'emissione di un positrone (particella con carica positiva e massa dell'elettrone), e di un neutrino elettronico secondo la legge:



Dove:

- A: numero di massa
- Z: numero atomico
- N: numero di neutroni
- e^+ : positrone
- ν^e : neutrino elettronico

Una volta liberata la particella β^+ , quasi istantaneamente interagirà con un elettrone, andando incontro al processo di annichilazione, per la quale le loro masse spariscono e vengono totalmente trasformate in energia sottoforma di radiazione elettromagnetica. Dal punto di annichilamento si generano due raggi γ ciascuno da 511 KeV, che si propagano lungo la stessa direzione ma sui due versi opposti. Saranno queste due radiazioni uguali ed opposte che verranno rilevate dai dettettori della PET e che permetteranno la formazione delle immagini. (Fig. 2) (28,29)

Il sistema di rilevazioni della PET è costituito da una serie di unità rivelatrici, formati da cristalli scintillatori, in grado di captare le coppie di fotoni producendo energia luminosa.

Le varie unità sono disposte a 360° attorno al gantry, e sono collegate tra loro attraverso un sistema di circuiti elettronici. I circuiti controllano l'energia e il tempo dell'arrivo in coincidenza della coppia, parametri che dovranno rientrare entro certi range prestabiliti per poter considerare i due fotoni utili per la formazione delle immagini.

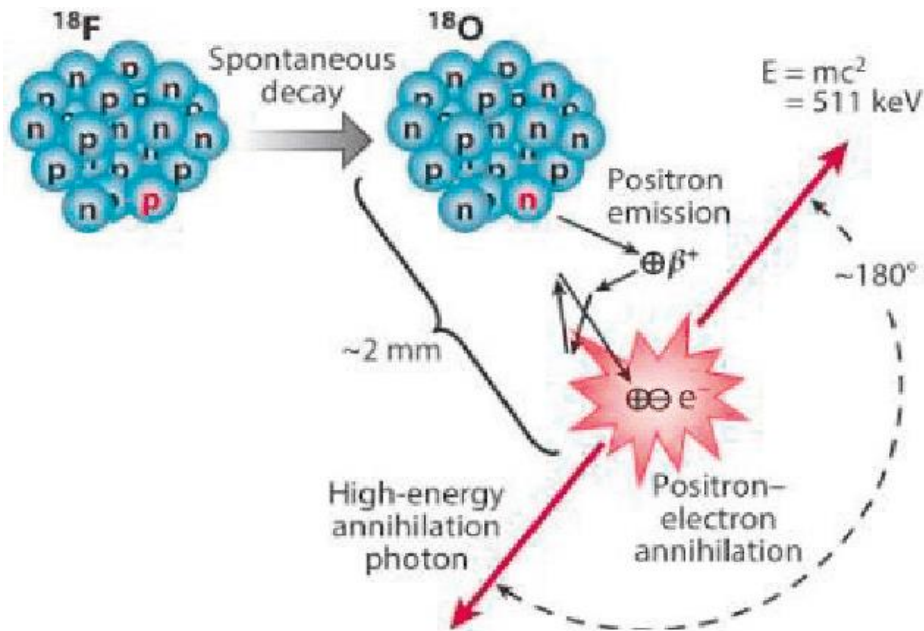


Figura 2: Schema semplificato dei processi fisici di decadimento β^+ e di annichilazione
 Saturnino G, et al. (2018). *Mathematical Modelling, Numerical and Data Analysis BIOCHEMISTRY AND TECHNOLOGY OF [18 F]FLUTEMETAMOL FOR THE AMYLOID PET IMAGING IN ALZHEIMER'S DISEASE.* Società editrice Universitas Studiorum S.r.l.

Il fine ultimo è quello di escludere tutti gli eventi che non originano dallo stesso processo di annichilazione e quindi non utili. Per creare le immagini il sistema ricorda la linea che unisce le unità che hanno rilevato la coppia di fotoni di annichilazione, detta linea di risposta (LOR). Successivamente incrociando tutte le linee di risposta, attraverso degli algoritmi è possibile ricreare una mappa spaziale di dove sono avvenuti i fenomeni di annichilazione, in altre parole si produce una mappa della distribuzione del radiofarmaco all'interno dell'organismo del paziente. A volte la LOR non passa per il punto dove si sono prodotti i due fotoni, e questo va a deteriorare la qualità delle immagini creando un effetto di sfocamento, cosa che accade in particolar modo in due occasioni. La prima è la coincidenza scatter e si verifica quando almeno uno dei due fotoni emessi dall'annichilazione, attraversando la materia interagisce con essa, e subisce l'effetto Compton. Avviene una cessione di parte dell'energia del fotone e il suo percorso viene

deviato di un angolo proporzionale all'energia ceduta. Se l'energia ceduta risulta sufficientemente poca da poter rientrare nel range centrato sul picco di 511 KeV, la coppia viene considerata utile, e la deviazione del fotone fa spostare la linea di risposta rispetto alla LOR ipotetica che si sarebbe creata se non ci fosse stata l'interazione. La seconda invece è la coincidenza random e si verifica quando due fotoni originati da due eventi distinti vengono captati in contemporanea creando una linea di risposta falsa. Questo tipo di coincidenza è la più difficile da distinguere ed eventualmente scartare rispetto ad altre, come la coincidenza multipla. In questo ultimo caso arrivano ai dettatori più di due fotoni assieme e il macchinario semplicemente non ne considera nessuno non potendo scegliere correttamente le coppie (Fig. 3).

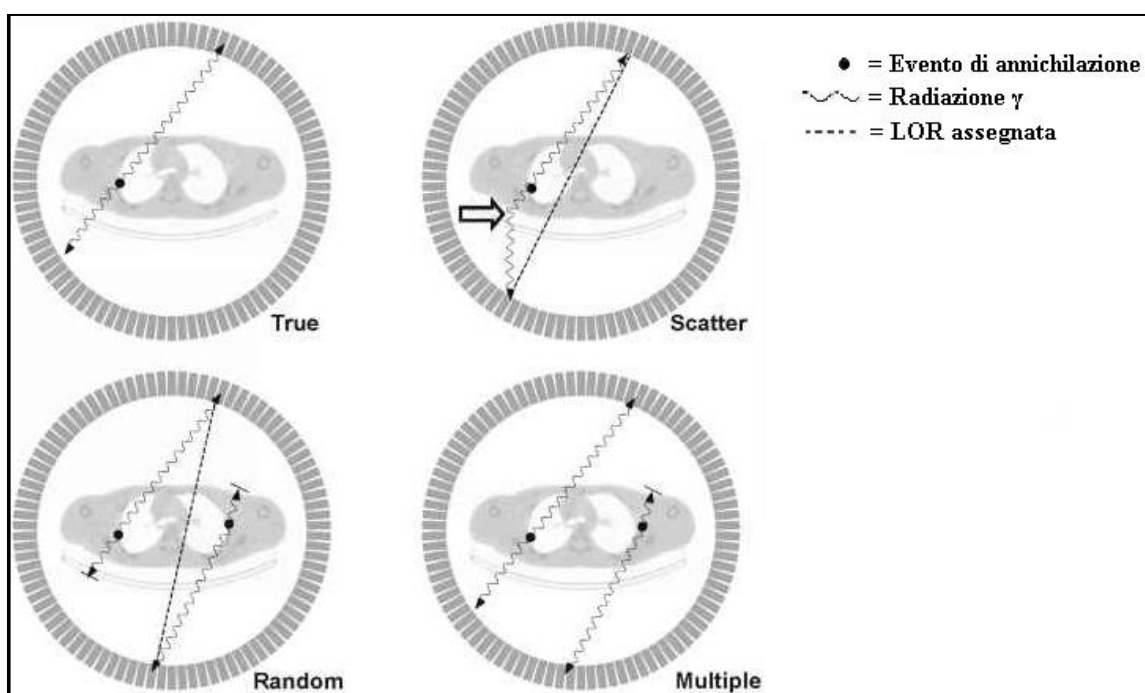


Figura 3: Schema semplificato degli eventi in coincidenza vero, scatter, random e multiple.
 Banes, P. (2023). *Detected Events in Positron Tomography—Emission Tomography*. *European Medical*.
<http://www.europeanmedical.info/emission-tomography/detected-events-in-positron-tomography.html>

Una cosa da tenere in considerazione è il passaggio dei fotoni prodotti nel corpo, attraverso i vari tessuti dell'organismo del paziente. Infatti, si deve ricordare che attraversando la materia, le radiazioni elettromagnetiche subiscono un'attenuazione dipendente dall'energia della radiazione e dalla densità della materia stessa. Tale attenuazione tende a creare una sottostima dell'attività, per cui deve essere corretta al fine di ottenere delle informazioni quanto più realistiche. Per la correzione, sapendo già

l'energia dei fotoni emessi, rimane come incognita da sapere la densità della materia che viene calcolata usando la TC nei macchinari PET/TC o la RM nei macchinari PET/RM. Nei tomografi PET/TC la correzione avviene in modo rapido e molto preciso grazie al fatto che la TC è essenzialmente un densitometro. Diverso è nella PET/RM, infatti il segnale della risonanza non dipende dalla densità dei tessuti e quindi calcolarla risulta più complesso. Esistono metodi basati su atlanti o su segmentazione. Quello che viene fatto con gli atlanti è classificare a priori ogni tessuto usando i dati RM e metterli in correlazione con valori densitometrici ottenuti con la TC. La difficoltà di questo metodo è la sovrapposizione delle informazioni fornite dall'atlante con la reale anatomia del paziente. Il metodo invece basato su segmentazione consiste nell'effettuare una sequenza RM (solitamente delle Dixon) per suddividere e raggruppare tutti i tessuti in poche categorie come acqua, grasso e aria, ai quali è preventivamente assegnato un fattore di correzione. Lo svantaggio sta nella difficoltà della stima dell'attenuazione data dal tessuto osseo a causa della sua poca visibilità su imaging a risonanza magnetica. Oltre al corpo del paziente, i fotoni devono anche attraversare le bobine della RM, quindi per quanto riguarda le bobine fisse, la cui posizione rimane invariata per ogni esame come può essere la bobina head, la sua densità viene calcolata in fabbrica e viene in automatico applicato il fattore di correzione, mentre per le bobine mobili la cui posizione dipende dal posizionamento fatto dal tecnico di radiologia, si cerca di limitare la loro interazione con i fotoni venendo costruiti con materiali il più radiotrasparenti possibili. (24,30)

2.2.3.3. Radiofarmaci

I radiofarmaci usati in PET sono molecole composte da una componente radioattiva β^+ emittente e da una componente chimica che è in grado di entrare in un processo metabolico o di legarsi ad un sistema recettoriale senza avere alcun tipo di interazione farmacologica o tossica. Risulta quindi che la componente radioattiva funge solo da marcatore, rendendo visibile il percorso e la localizzazione nell'organismo dell'altra componente (Tabella 1). Il processo di decadimento dei radioisotopi è costante e continuo, per cui si definisce emivita fisica o $T_{1/2}$, il tempo in cui la metà degli atomi di un campione radioattivo decadano. La maggior parte di questi radioisotopi, a differenza di quelli usati per le scintigrafie, sono caratterizzati da una breve emivita fisica, per cui è necessario che la loro sede di utilizzo, sia la stessa di produzione. Per produrre i

radioisotopi viene usato il ciclotrone, strumento che permette di accelerare particelle come ad esempio i protoni, ed usarli per irraggiare un target non radioattivo, che lo diventerà dopo aver subito il processo. Alcuni isotopi invece hanno un'emivita abbastanza lunga per permetterne il trasporto in sedi diverse da quella di produzione, come lo sono il ^{18}F con un'emivita di 110 minuti e il ^{68}Ga con un'emivita di 68 minuti. Questi, infatti, sono tra gli isotopi più utilizzati per la PET grazie alla più semplice gestione a livello logistico, a differenza di altri come il ^{11}C , ^{13}N e il ^{15}O , che hanno rispettivamente un tempo di dimezzamento di 20, 10 e 2 minuti. Una volta prodotto l'isotopo radioattivo deve essere legato mediante sintesi chimica all'altra componente scelta in base al percorso metabolico che si vuole studiare. Il RF infine subisce dei controlli di qualità e successivamente può essere utilizzato attraverso una somministrazione endovenosa.

Tabella 1: Principali traccianti impiegati in PET, il loro percorso metabolico e le principali applicazioni cliniche. Ambrosini, V., Fanti, S., Lopci, E. (2022). *Componentio di diagnostica medico nucleare. Società Editrice Esculapio*

Tracciante	Percorso metabolico	Principali applicazioni cliniche
^{18}F -FDG (Fluorodeossiglucosio)	Metabolismo glucidico	Oncologia: tumori polmonari, colon retтали, linfomi, melanomi, tumori del distretto capo-collo, mammella, ovario, sarcomi ossei ecc. Neurologia: demenze, epilessie Cardiologia: Vitalità miocardica Ortopedia: infezioni, mobilizzazione protesica Altro: febbre di origine ignota, malattie infiammatorie croniche intestinali
^{18}F -FCH (Colina)	Metabolismo e turnover delle membrane cellulari	Oncologia: carcinoma prostatico, tumori vescicali, cerebrali, epato-carcinoma
^{18}F -DOPA	Metabolismo dopaminergico	Oncologia: tumori neuroendocrini Neurologia: morbo di Parkinson Pediatria: iperinsulinismo congenito
^{11}C -Metionina	Trasporto amminoacidico e metabolismo proteico	Oncologia: tumori cerebrali, altre neoplasie

⁶⁸ Ga-DOTA-peptidi	Recettori della somatostatina	Oncologia: tumori neuroendocrini
⁶⁸ Ga-PSMA-11	Antigene Prostatico specifico di membrana	Oncologia: tumori della prostata

Nell'usare un radiofarmaco, al fine di ottenere delle immagini utili a fine diagnostico, bisogna tenere a mente la farmacocinetica e la farmacodinamica del RF in questione. Prendendo come esempio il ¹⁸F-FDG, stiamo trattando una molecola analoga al glucosio, che una volta in circolo entrerà nelle cellule attraverso i canali GLUT e subirà soltanto la prima fase della glicolisi venendo fosforilato e non proseguendo con le successive fasi. Trasformandosi in ¹⁸F-FDG-6P, e non venendo ulteriormente metabolizzato, rimarrà bloccato dentro la cellula abbastanza a lungo da dare tempo alla PET di acquisire le immagini. Una prima considerazione da fare è che una volta iniettato il RF bisogna aspettare affinché quante più molecole entrino nelle cellule, in modo da diminuire la radiazione di fondo, ovvero la captazione dalle molecole ancora presenti nella circolazione sistemica durante l'acquisizione, che non sono utili alla formazione delle immagini e ne peggiorano la qualità. Risulta però necessario fare un compromesso considerando anche l'emivita fisica e l'emivita biologica (ovvero il tempo in cui la concentrazione plasmatica del farmaco si riduce del 50% a causa dei processi di escrezione), del RF. Nel caso specifico del ¹⁸F-FDG il tempo di attesa tra iniezione e acquisizione è di 45-60 minuti. Un altro aspetto da considerare sono le eventuali interazioni con altri farmaci assunti o le interazioni con condizioni particolari del paziente. Risulta inutile somministrare il ¹⁸F-FDG ad un soggetto diabetico che presenta un elevato valore di glicemia, perché il radiofarmaco si troverà a competere con tante altre molecole di glucosio per poter entrare nelle cellule e difficilmente vi entrerà in quantità tale da ottenere un esame utile. Inoltre, l'uso di insulina risolverebbe solo in parte la situazione, poiché andrebbe ad aprire indiscriminatamente tutti i canali GLUT di tutte le cellule, comprese quelle muscolari. La captazione da parte degli organi che normalmente utilizzano glucosio è una cosa quanto più da evitare dato che andrebbe ad oscurare eventuali captazioni patologiche complicando il lavoro di diagnosi. Per questo motivo anche in pazienti non diabetici viene chiesto di limitare quanto più possibile l'attività fisica nei giorni precedenti l'esame, in modo da ridurre al minimo la quantità di RF che entrerà nei tessuti muscolari. Un'altra accortezza, soprattutto per i soggetti

giovani, è quella di mantenere i pazienti al caldo con lo scopo d'evitare l'attivazione del grasso bruno, tessuto ricco di mitocondri, il cui scopo è di termoregolazione. In genere ogni esame necessita un'adeguata preparazione in base al radiofarmaco, al processo metabolico in studio, alla parte anatomica in esame e in base all'anamnesi del paziente al fine di ottenere un esame diagnosticamente utile (Fig. 4). (24,27)

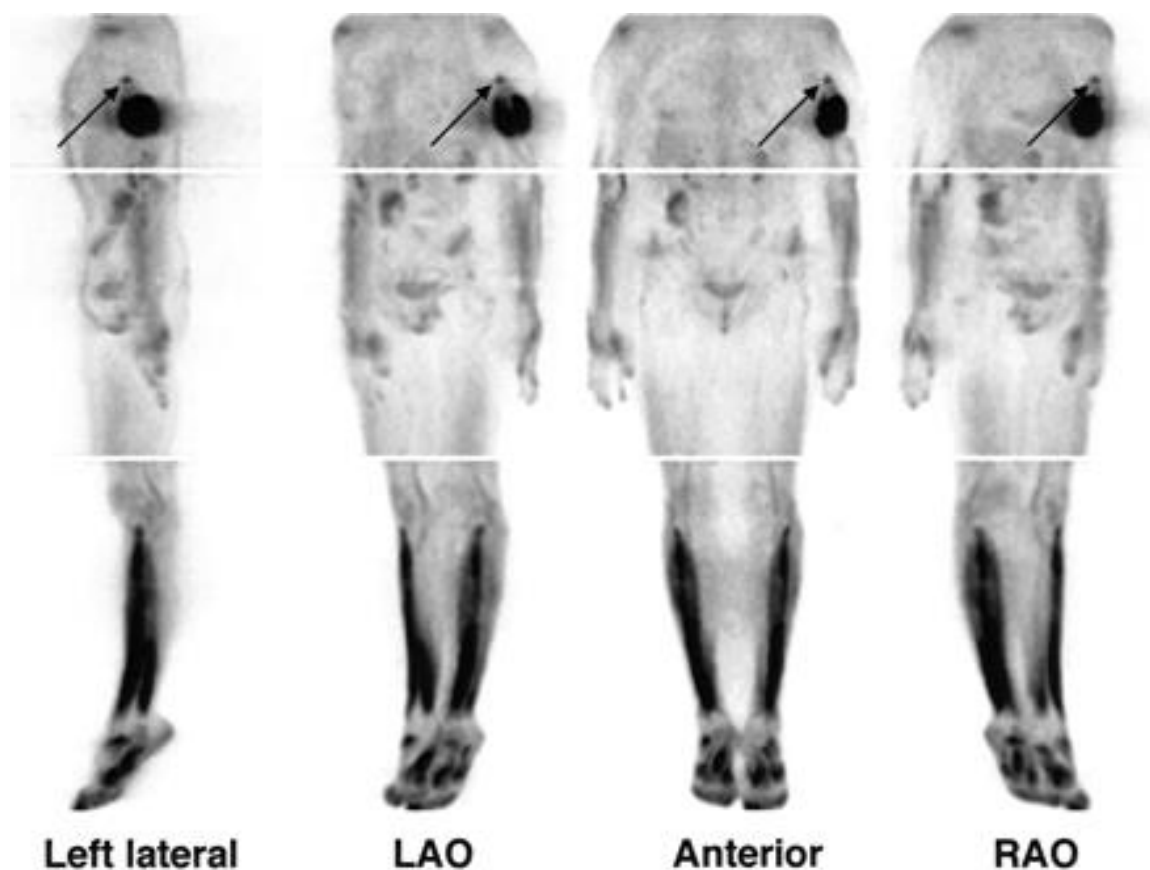


Figura 4: MIP di una scansione PET di un paziente affetto da un osteosarcoma primitivo ad alto grado all'omero di sinistra. Si nota un intenso uptake di ^{18}F -FDG nella sede del tumore primitivo e un uptake minore a poco cranialmente ad esso, suggerendo la presenza di metastasi (freccia).

Brenner, W., Bohuslavizki, K. H., & Eary, J. F. (2003). PET imaging of osteosarcoma. Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine. PMID: 12791822

2.2.4. RM

2.2.4.1. Introduzione

La Risonanza Magnetica è un macchinario della radiologia diagnostica il cui principio di funzionamento si basa sulla risonanza dei momenti magnetici dei nuclei atomici grazie all'uso di forti campi magnetici esterni e radiofrequenze, differenziandosi da tutte le altre tecniche radiologiche per non utilizzare delle radiazioni ionizzanti. La risonanza nasce in principio come strumento di ricerca in ambito chimico verso la fine degli anni 30', e solo successivamente, nel 1969 si pensò ad un suo utilizzo in ambito medico. Oggi questa metodica occupa un ruolo fondamentale nello studio morfologico e funzionale dell'organismo dei pazienti e si contraddistingue da altre metodiche soprattutto per la sua caratteristica di essere multiparametrica e per l'elevato contrasto tissutale che è in grado di offrire. Un occhio di riguardo va volto nell'aspetto della sicurezza, infatti la sala della RM è considerata tra gli ambienti più pericolosi presenti in una struttura medica, ciò a causa del campo magnetico sempre attivo che potrebbe attirare a sé con grande velocità oggetti ferromagnetici che non dovrebbero mai essere introdotti nella sala. (25,31)

2.2.4.2. Principi di funzionamento e formazione dell'immagine

La RM sfrutta come principio fisico di base quello della risonanza, ovvero quel fenomeno per cui un sistema dotato di una propria frequenza di oscillazione, subisce una progressiva amplificazione dell'oscillazione stessa se sollecitato da un agente esterno che oscilla alla stessa frequenza del sistema. A subire quest'effetto saranno i momenti magnetici dei nuclei atomici. Ciò non può essere fatto per tutti gli atomi ma è necessario che il nucleo in questione abbia uno spin nucleare risultante non nullo, cosa che si ha solo per gli atomi con numero atomico o di massa dispari, dato che protoni, neutroni ed elettroni hanno tutti valore di spin di $\frac{1}{2}$, e possono essere positivi o negativi secondo il principio di esclusione di Pauli. Lo spin delle particelle è fondamentale per definire poi il rapporto giromagnetico che è una costante specifica per ogni atomo. Tale costante è data dal rapporto tra il momento magnetico e il momento angolare dell'atomo in questione, (in RM per via della abbondanza naturale e per via del buon rapporto giromagnetico si usano gli atomi di idrogeno nella forma isotopica il cui nucleo è composto solo da un protone avente quindi

una unità di massa pari a 1). Il momento angolare è una forza vettoriale generata da una qualunque massa che ruota attorno un asse, ed essendo i protoni dotati di spin, ovvero un movimento rotazionale su loro stessi, sono anche dotati di un momento angolare la cui direzione è sovrapposta all'asse di rotazione e il verso è deciso dalla regola della mano destra. Essendo inoltre i protoni delle masse aventi una carica ed essendo che una qualunque carica in movimento genera un campo magnetico i protoni sono dotati anche di un momento magnetico, altra forza vettoriale, la cui direzione e verso sono uguali a quelli del momento angolare essendo appunto il protone caricato positivamente (se avessimo una carica negativa il momento magnetico avrebbe verso opposto a quello angolare). La costante giromagnetica (γ) è importante per definire la frequenza di precessione che avranno gli atomi una volta immersi nel campo magnetico e allineati alle sue linee di forza (La costante giromagnetica dell' $^1\text{H}_1$ è di 42,5 MHz/T). Il movimento di precessione è il movimento di rotazione del vettore magnetico degli atomi attorno alle linee di forza del campo magnetico principale detto B_0 . La frequenza di precessione è detta frequenza di Larmor (ω), ed è proporzionale al rapporto giromagnetico e all'intensità di B_0 secondo la legge: $\omega = \gamma * B_0$. Il fenomeno della risonanza avverrà solo se la frequenza degli impulsi che invieremo sarà uguale a quella di precessione degli atomi. Una volta che i momenti magnetici dei protoni sono allineati alle linee di forza di B_0 , essi si potranno disporre in sole due configurazioni, in modo parallelo o in modo antiparallelo. A causa del movimento di precessione i momenti magnetici dei singoli protoni non saranno perfettamente allineati a B_0 ma saranno costantemente e leggermente obliquati. A questo punto è possibile scomporre il vettore magnetico netto, (dato dalla somma vettoriale di tutti i momenti magnetici di tutti i protoni), in due componenti tra loro perpendicolari, una longitudinale parallelo alle linee di forza B_0 e quindi all'asse z, e una trasversale parallelo al piano xy. Essendo lo stato parallelo quello ad energia più bassa avremo una piccola maggioranza di nuclei che si disporranno in tale senso, e quindi si creerà un vettore di magnetizzazione longitudinale VML, data dalla somma vettoriale di tutte le componenti longitudinali di tutti gli atomi. Contestualmente si creerà anche un vettore di magnetizzazione trasversale VMT, data dalla somma vettoriale di tutte le componenti trasversali di tutti gli atomi. La VMT, in questo momento, sarà pari a 0 visto che i protoni precessano in assenza di coerenza di fase; quindi, ogni vettore trasversale ne troverà uno uguale e opposto. Quando viene fornita energia sotto forma di radiofrequenza,

RF, (parlando di impulso a 90°) porterò un certo numero di protoni allo stato antiparallelo tale da avere il 50% dei protoni paralleli e 50% dei protoni posizionati allo stato energetico superiore, andando a ridurre così il VML a 0. Inoltre, attraverso la RF metto in coerenza di fase i protoni tale da avere un aumento del VMT. Quando smetterò di fornire energia, il sistema tenderà a ritornare alla situazione iniziale cedendo energia. La velocità con cui recupero il VML (dovuto a interazioni spin-reticolo) e perdo il VMT (dovuto a interazioni spin-spin e a disomogeneità di campo) definiscono il T1 e il T2 in modo univoco per ogni tessuto.

T1: tempo necessario per recuperare il 63% del VML originaria; T2: tempo necessario per ridurre del 63% il VMT raggiunto al termine dell'impulso RF. T1 e T2 sono fenomeni contemporanei ma indipendenti tra loro, dipendono invece dalle caratteristiche del tessuto. A fornire il segnale leggibile della risonanza sarà dato proprio dal VMT, infatti, trattandosi di un campo magnetico variabile nel tempo, che ruota su un piano trasverso a B_0 , indurrà in un conduttore una corrente. Il segnale, chiamato FID (free induction decay) avrà la forma di una sinusoide la cui frequenza è pari alla frequenza di precessione dei protoni e l'intensità dipenderà invece dal numero di protoni che si trovano in coerenza di fase (Fig. 5). Quindi risulta che nel tempo il segnale perde di intensità a causa del defasamento dei protoni per via dei processi T2 correlati. Inoltre, l'intensità del segnale dipende anche dal VML, infatti maggiore sono i protoni che porto allo stato energetico

superiore, maggiore sono i protoni che entreranno in coerenza di fase e maggiore sarà il VMT iniziale.

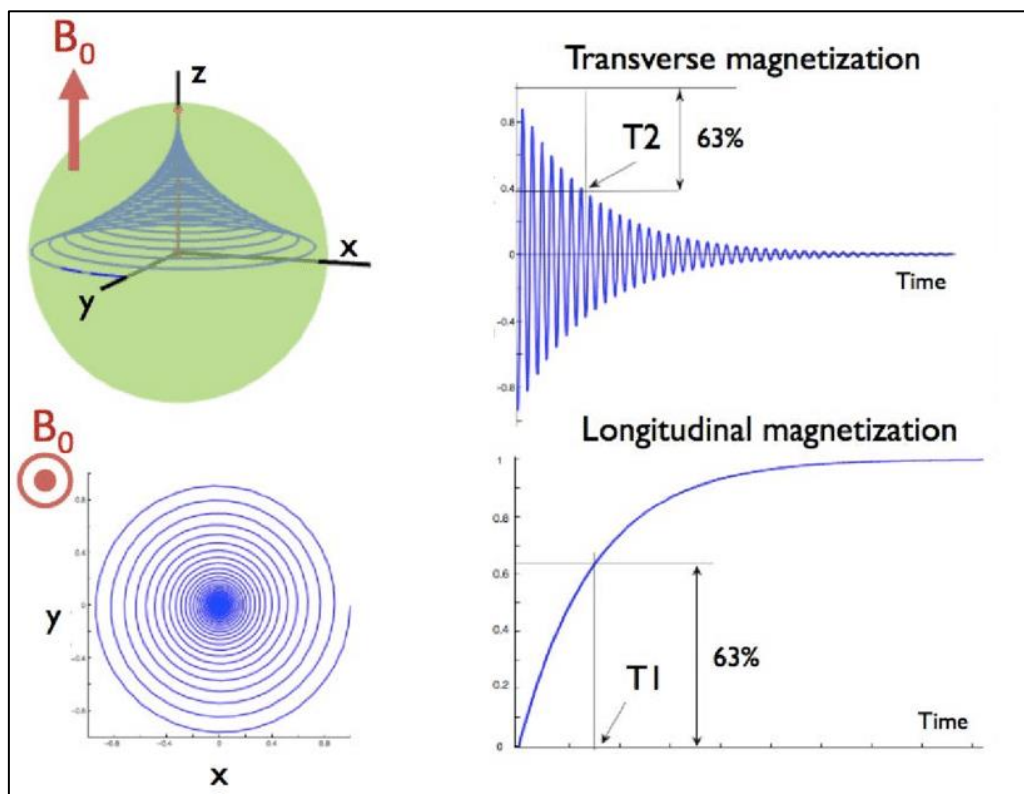


Figura 4: Schemi raffiguranti processi di rilassamento T1 e T2, e relazione con l'andamento della magnetizzazione. Dizeux, Alexandre. (2015). *Ultrasound characterization of tumor angiogenesis, stiffness and microstructure under conventional and innovative therapies*. <https://theses.hal.science/tel-01186519>

Sfruttando questo posso giocare con due parametri, il TR e il TE, che sono impostabili dal tecnico di radiologia e permettono di decidere il contrasto e la pesatura da dare alle immagini. Il TR è il tempo di ripetizione, ovvero il tempo che trascorre tra due impulsi a 90° consecutivi. Il TE è il tempo di ascolto ovvero il tempo che trascorre tra l'Impulso

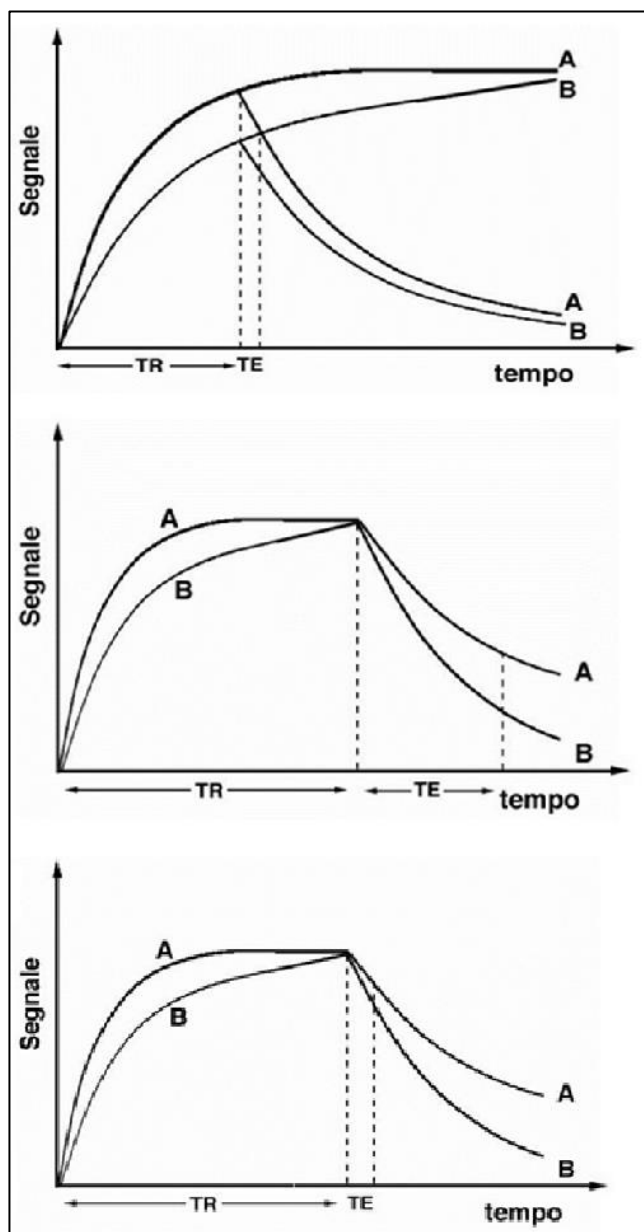


Figura 5: Schemi rappresentativi delle diverse pesature al variare di TR e TE con FA costante di 90° . In ordine dall'alto verso il basso troviamo WT1, WT2, WDP.
Lezioni di Risonanza Magnetica. (s.d.). rmnonline.
<https://rmnonline.it/lezioni-di-risonanza-magnetica/>

RF e il momento in cui decido di captare il segnale in uscita. Per pesare in T1(T1w) devo massimizzare le differenze di velocità di recupero della magnetizzazione longitudinale tra i tessuti, e per far ciò devo usare un TR breve, così quando invierò la RF otterrò anche una differenza di intensità tra i VMT, differenza che ricordiamo col tempo tenderà a diminuire per via del defasamento, fenomeno che devo minimizzare, ed è per questo che uso un TE il più breve possibile. Per pesare in T2 (T2w) devo invece minimizzare le differenze di recupero della magnetizzazione longitudinale tra i tessuti, e per far ciò devo usare un TR lungo, così da permettere a tutti i protoni di tutti i tessuti di ritornare alla situazione originaria.

Quindi per avere un contrasto devo sfruttare le differenti velocità con cui i tessuti defasano, fenomeno che voglio massimizzare, e che dunque

posso meglio apprezzare usando un TE lungo. Un altro tipo di pesatura facilmente ottenibile variando il TR e il TE è la densità protonica (PD). In questo tipo di pesatura

voglio che il segnale sia proporzionale alla quantità di protoni presenti nel tessuto. Per ottenere questa pesatura dovrò minimizzare sia gli effetti del T1 sia quelli del T2, per cui userò un TR molto lungo e un TE il più breve possibile (Fig. 6). Un altro parametro impostabile dal tecnico di radiologia è il Flip Angle (FA), è un valore che fa riferimento all'impulso RF ed è essenzialmente responsabile della percentuale dei protoni che vengono portati allo stato energetico superiore. Il flip angle indica quindi l'angolo che otterrà la magnetizzazione netta dopo l'impulso RF, per cui quando si parla di impulso a 90° stiamo parlando di un impulso che sposta tutta la magnetizzazione sul piano xy, mentre se parliamo di impulso a 180° avremmo una magnetizzazione che sarà opposta a quella dello stato di partenza. Il flip angle, quindi, influisce sulla pesatura delle immagini a parità di TR e TE, dato che minore sarà il FA e minore sarà il tempo necessario alla magnetizzazione di ritornare alla situazione originaria. Le diverse pesature permettono di ottenere molte informazioni sui distretti in esame, e grazie ad ogni pesatura è possibile meglio apprezzare diversi tipi di tessuti e le loro caratteristiche aiutando nel processo di diagnosi (Fig. 7)



Figura 6: Paziente di 15 anni con sarcoma di Ewing nella tibia sinistra. Immagini coronali T1 w (a) e coronali T2w con soppressione del grasso (b) mostrano la lesione a livello della tibia prossimale sinistra (freccie bianche in a e b).. Kasalak, Ö., Overbosch, J., Adams, H. J., et al. (2019). Diagnostic value of MRI signs in differentiating Ewing sarcoma from osteomyelitis. *Acta Radiologica*. <https://doi.org/10.1177/0284185118774953>

Una volta capito come si ottiene il segnale è essenziale capire da che punto dello spazio tale segnale arriva, cosa resa possibile dai gradienti. I gradienti sono campi magnetici che modificano l'intensità di B_0 lungo i tre assi spaziali, e per questo ci sono tre gradienti diversi: sezione, frequenza e fase. I gradienti modificano l'intensità di B_0 in modo graduale, e rispetto un isocentro da una parte la farà aumentare e dall'altra diminuire. I tre gradienti possono essere attivati contemporaneamente per creare così dei piani obliqui. Il primo gradiente ad essere attivato è quello di sezione che ci permette di selezionare la fetta da cui vogliamo ottenere il segnale. Infatti, in base alla "pendenza" del gradiente e in base alla larghezza di banda di frequenze mandate in trasmissione con l'impulso RF, è possibile ottenere segnale solo da una determinata sezione anatomica la cui posizione è nota, e il cui spessore dipende dai due parametri appena citati. Quindi è chiaro che l'impulso a RF e il gradiente di sezione sono attivati in contemporanea. Dopo aver selezionato la fetta bisogna capire da quale pixel della fetta arriva il corrispondente segnale. Il gradiente che successivamente deve essere attivato è il gradiente di fase, il quale viene attivato per un piccolissimo lasso di tempo, tanto che basta da far variare in modo incrementale le fasi tra le file di protoni lungo l'asse y ma non variandone la frequenza di precessione. In questo modo ogni fila di pixel ora ha una propria fase. Infine, l'ultimo gradiente ad essere attivato è il gradiente di frequenza, il quale viene attivato contemporaneamente alla fase di ascolto del segnale, quindi al tempo TE. Questo gradiente fa variare la frequenza di precessione dei protoni lungo l'asse x. Alla fine dei conti ogni voxel del volume di acquisizione è caratterizzato da un'intensità di segnale dipendente dal numero di protoni risonanti e dai fenomeni di rilassamento in base ai TR e TE, ed è caratterizzato da un valore di frequenza e fase univoco che ne identifica la locazione spaziale. (25, 32)

2.2.4.3. K-spazio

Il segnale inizialmente ottenuto dalla risonanza trovandosi nel dominio delle frequenze una volta rilevato è inserito nel k-spazio. Il k-spazio è una matrice bidimensionale dove vengono rappresentati i dati grezzi e i cui assi corrispondono a valori di frequenza per l'asse x (k_x) e valori di fase per l'asse y (K_x). Ad ogni punto della matrice corrisponde quindi un valore di frequenza e fase che aumentano in modo positivo e negativo tanto più si allontanano dall'incrocio degli assi. Il computer per ottenere delle immagini interpretabili dall'uomo deve quindi passare le informazioni dal dominio delle frequenze a quello dello spazio, procedimento effettuato grazie ad un'elaborazione matematica: la trasformata di Fourier. Cosa importante da capire è che ogni punto del k-spazio (k_x, k_y) non corrisponde ad un singolo pixel dell'immagine (x, y), ma in realtà ogni valore del k-spazio contribuisce alla formazione di tutta l'immagine. Per comprendere ciò bisogna considerare che ogni punto del k-spazio, oltre ad un valore di fase e frequenza è caratterizzato anche da un'ampiezza e da un angolo. Queste quattro caratteristiche sono in grado di descrivere in modo univoco uno stripe pattern, ovvero un'immagine in cui si ha l'alternanza periodica di bande sfumate della scala di grigi. La frequenza identifica la densità dello stripe pattern, ovvero la frequenza con cui si ha l'alternanza delle bande per unità di lunghezza. La fase identifica invece la simmetria dello stripe pattern relativamente all'area dell'immagine. L'ampiezza invece è rappresentativa della luminosità che ha il punto del k-spazio, e tanto più è luminoso, tanto maggiore sarà l'escursione che il pattern avrà nella scala di grigi. Infine, l'angolo è identificato dalla posizione del punto (k_x, k_y) rispetto ai due assi, quindi un punto situato sull'asse x avrà uno stripe pattern con bande verticali, e un punto posizionato sull'asse y avrà uno stripe pattern con le bande orizzontali e quindi proporzionalmente, punti intermedi agli assi corrisponderanno a stripe pattern obliquati. Avendo un numero sufficiente di pattern è possibile fare una loro somma in sovrapposizione tale da ottenere un'immagine digitale corrispondente. Risulta chiaro quindi come ogni punto del k-spazio contribuisce alla formazione di tutta l'immagine. Il k-spazio è idealmente una matrice infinita ma dato che il segnale campionato in risonanza è discreto, esso viene usato per riempire una matrice finita dove le aree centrali (dove ci sono dati con basse variazioni di fase e frequenza) e quelle periferiche (dove sono invece presenti dati con ampie variazioni di fase e frequenza) forniscono informazioni differenti. La parte centrale dà informazioni relative

al contrasto, mentre quelle periferiche le fornisce relativamente alla risoluzione spaziale. Questo determina il modo in cui viene campionato il segnale e il modo in cui il k-spazio viene riempito, dato che in genere si cerca di avere una prevalenza di informazioni sul contrasto si tenderà a ricercare un sovracampionamento della parte centrale del k-spazio. Esistono diversi modi in cui il k-spazio viene riempito, in modo cartesiano, a zig-zag, in modo rotazionale, ma più rilevante è il discorso dell'imaging parallelo. Con questo termine si fa riferimento ad una modalità di acquisizione che può essere applicata a una qualunque sequenza e che riduce il tempo per portarla a compimento. Considerando che il segnale proveniente dal corpo dopo una sequenza RM perde d'intensità all'allontanarsi dalla zona d'origine, è facile spiegare il perché le bobine odierne sono costituite da diversi elementi captanti, difatti ognuno di questi rileverà il segnale solo dalla zona ad esso vicino utilizzando un campo di vista (FOV) ridotto lungo la codifica di fase andando a ridurre così il tempo di acquisizione (minore il FOV lungo la codifica di fase, minore le righe del k spazio da riempire, minori saranno i cicli di sequenza da dover ripetere per campionare tutto il segnale). Di contro, andando a ridurre il FOV lungo la codifica di fase si presenta l'artefatto di warp around, per cui tutte le strutture fuori dal campo di vista lungo la codifica di fase, anche se con intensità minori verranno ugualmente captati e quindi proiettati in modo ribaltato all'interno dell'immagine rendendola illeggibile. Qui intervengono gli algoritmi dell'imaging parallelo, infatti ogni elemento della bobina campiona solo parte dell'k spazio ma di porzioni diverse dell'anatomia in esame e quindi nel complessivo tutto il distretto viene campionato. Gli algoritmi come, ad esempio, il SENSE acquisiscono i vari k-spazio parziali e ricostruiscono le immagini sulle quali effettuano un lavoro di unfold e unione oppure altri come il GRAPPA che correggono l'artefatto direttamente sui k-spazio creando direttamente l'immagine corretta. Un altro algoritmo è il CAIPIRINHA, che in modo analogo lavora come i precedenti, con la differenza che viene usato principalmente nelle acquisizioni 3D Breath Hold, dove viene quindi acquisito un volume con voxel isotropici e durante l'apnea respiratoria del paziente. (25,33)

2.2.4.4. Sequenze

Il susseguirsi di impulsi RF e di attivazioni di gradienti costituiscono le sequenze di risonanza magnetica. Le principali famiglie di sequenze sono le spin echo (SE), le gradient echo (GE), e le inversion recovery (IR) che in modo comune ottengono segnale non solo dal FID ma principalmente da una sua rifocalizzazione ripetuta più volte; l'echo. Nelle SE, la sequenza prevede un iniziale impulso a 90° dal quale otteniamo il segnale FID il quale inizierà subito a decadere per via dei processi T2, alcuni protoni precesseranno più velocemente e altri più lentamente causando il defasamento e la caduta di segnale. I protoni più "veloci" avranno un acquisto di fase, mentre quelli più "lenti" subiranno una perdita di fase relativamente tra loro. Si potrebbe immaginare che i primi stiano "scappando" dai secondi. A questo punto dopo un tempo pari alla metà del TE prestabilito, si invierà un impulso a 180° che causa un ribaltamento a specchio di tutto il sistema, invertendo il verso della magnetizzazione. I protoni che dopo l'impulso a 90° precressavano più velocemente ora si trovano indietro, mentre quelli che precressavano più lentamente si troveranno davanti, e i primi si troveranno a "rincorrere" i secondi. Quindi col passare del tempo avremo un ritorno alla coerenza di fase che avrà il culmine e quindi il picco di segnale al tempo TE. Dopo il tempo TE il segnale avrà una nuova caduta sempre a causa del defasamento. Questo segnale ottenuto dopo l'impulso di 180° sarà l'echo. La caratteristica di questa sequenza è che il segnale ottenuto sarà privo del defasamento causato dalle disomogeneità di campo dato che l'impulso a 180° rende tali fenomeni specularmente reversibili. Nelle SE semplici ad ogni echo viene riempita una riga del k-spazio e successivamente viene ripetuta tutta la sequenza cambiando il gradiente di fase e riempiendo un'altra riga del k-spazio. Successivamente a questa sono state implementate altre sequenze che grazie a più impulsi a 180° permettono di rifocalizzare il segnale più volte in un solo TR, fino a permettere di riempire tutte le righe del k-spazio. Queste permettono un'ottimizzazione dei tempi a discapito di un peggioramento della qualità delle immagini, difatti seppur la sequenza permette di annullare il defasamento causato dalle disomogeneità di campo avremo una perdita di segnale progressivo ad ogni rifocalizzazione dell'echo a causa dei processi spin-spin. Nelle sequenze GE invece l'echo viene ottenuto non utilizzando un impulso di 180° ma vengono sfruttati i gradienti. Tramite l'attivazione di un gradiente posso far variare l'intensità di B_0 ; quindi, i protoni seguendo l'equazione di Larmor varieranno la propria

frequenza di precessione perdendo la coerenza di fase. Lo scopo di tutto ciò è indurre in modo controllato il defasamento, così successivamente posso riattivare lo stesso gradiente con la stessa intensità ma col verso opposto, così che i protoni che prima precessavano lentamente ora lo fanno velocemente e viceversa (come avveniva anche per le sequenze SE). (Fig. 8)

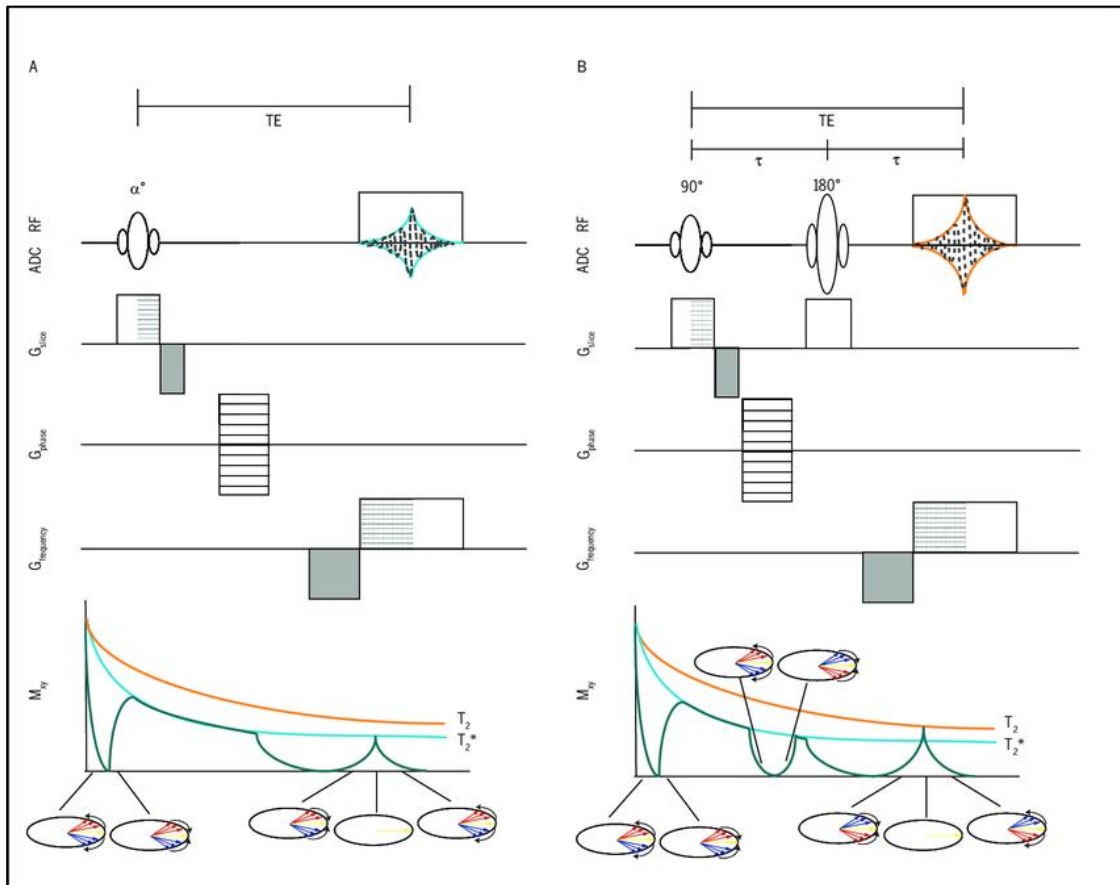


Figura 7: Diagramma di una sequenza gradient echo (A), e di una sequenza spin echo(B), sono mostrati i tempi e l'applicazione dei gradienti e degli impulsi a radiofrequenza.

McMahon, K. L., Cowin, G., & Galloway, G. (2011). *Magnetic Resonance Imaging: The Underlying Principles. Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy.* <https://doi.org/10.2519/jospt.2011.3576>

In tal modo avremmo una progressiva ripresa della coerenza di fase e quindi l'echo. Le sequenze GE per via del loro meccanismo di funzionamento sono particolarmente veloci rispetto alle SE e a loro differenza non sono in grado di annullare gli effetti della disomogeneità di campo ottenendo così una pesatura T_2^* ; quindi, queste sequenze ne risulteranno molto sensibili, cosa non necessariamente negativa dato che possono aiutare nell'individuare particolari anomalie all'interno dell'organismo in esame, come

emorragie e calcificazioni. Le IR invece sono sequenze che permettono di annullare il segnale proveniente da un determinato tessuto. Queste sono costituite da un impulso di inversione a 180° inviato prima della restante sequenza di acquisizione. Grazie a questo primo impulso avremmo un completo ribaltamento del vettore magnetico che avrà lo stesso valore assoluto ma verso opposto. La magnetizzazione subito dopo inizierà a ripristinarsi per via dei processi T1, i vari nuclei torneranno allo stato energetico inferiore, e dopo un determinato lasso di tempo definito TI, il sistema si troverà in una situazione tale da avere metà dei nuclei in parallelo e metà dei nuclei in antiparallelo. A questo punto avendo un vettore magnetico longitudinale pari a 0, inviando un impulso a 90° il sistema non potrà assorbire energia trovandosi già nella situazione che dovrebbe essere indotta da questo impulso, di conseguenza non portando nessun nucleo allo stato energetico superiore non avverrà la messa in coerenza di fase. Come conseguenza finale abbiamo una non creazione di segnale, però bisogna ricordare che il T1 è diverso per ogni tessuto e dunque ad un tempo TI specifico avremmo che solo uno dei tanti tessuti non darà segnale, mentre tutti gli altri avendo una magnetizzazione longitudinale non nulla potranno essere eccitati dall'impulso a 90° dando segnale. Impostando adeguatamente il TI è dunque possibile abbattere il segnale del grasso come nelle STIR (Short Tau Inversion Recovery), quello dei fluidi come nelle FLAIR (FLuid-Attenuated Inversion Recovery) o quello di altri tessuti. Le sequenze IR permettono anche di cancellare il segnale proveniente da più tessuti usando più impulsi di inversione come lo sono le DIR (due impulsi di inversione) o le TIR (tre impulsi di inversione), oppure permettono di cancellare il segnale proveniente dai nuclei che si muovono nello spazio durante la sequenza come lo è la Black Blood, sequenza DIR che permette di annullare il segnale proveniente dal sangue e studiare la parete dei vasi. (25, 34)

Oltre a queste tre sequenze principali ne esistono molte altre che vengono utilizzate quotidianamente negli esami di risonanza magnetica che permettono di ottenere informazioni diverse e importanti a fini diagnostici. Ne è un esempio la DWI (Diffusion

Weighted Imaging) che permette di ottenere una pesatura in base alla diffusione, ovvero in base ai moti browniani delle molecole d'acqua presenti nei tessuti (Fig. 9).



Figura 9: Osteosarcoma coinvolgente la metafisi prossimale della tibia in un ragazzo di 13 anni. Immagine RM T2w con soppressione del grasso in sezione coronale mostra la lesione ossea (asterisco bianco in a) associata a tessuto neoformato extra-osseo (freccia bianca in a). La mappa ADC (b) mostra restrizione della diffusione intratumorale (asterisco bianco). Immagine coronale T2w con soppressione del grasso eseguita alla rivalutazione post-chemioterapia (c), mostra la lesione con evidenza di rim periferico ipointenso, dovuto alla comparsa di un'area calcifica (freccia bianca in c). La mappa ADC (d) mostra una riduzione delle aree di restrizione della diffusività (asterisco nero in d).
Inarejos Clemente, E. J., Navarro, O. M., Navallas, M., et al. (2022). Multiparametric MRI evaluation of bone sarcomas in children. Insights into Imaging. <https://doi.org/10.1186/s13244-022-01177-9>

La sequenza prevede l'uso di due gradienti di stessa intensità e verso (e attivi nei tre piani dello spazio), e di un impulso a 180° inviato tra loro, tutto in rapida successione. Quello che succede è che dopo il primo impulso di 90° , si accende il primo gradiente e si causa un defasamento controllato dei protoni, l'impulso a 180° ribalterà tutti i vettori magnetici

in modo speculare e successivamente il secondo gradiente permetterà il recupero della fase dei vari nuclei. Tutto questo accadrà a condizione che i protoni durante l'attivazione dei due gradienti restino nello stesso posto, infatti se le molecole che danno il segnale si spostassero subirebbero diverse intensità dei gradienti impedendo la rifocalizzazione del FID. Dunque, in queste immagini chiamate traccia, maggiore sarà la restrizione della diffusione e maggiore sarà il segnale e viceversa.

Da tenere a mente che queste sono immagini che possono essere soggette alla contaminazione da parete di lesioni con tempi T2 molto lunghi o molto brevi, che possono quindi trarre in inganno durante il lavoro di refertazione. Per cui al fine di ottenere delle immagini basate unicamente sul coefficiente di diffusione, le immagini traccia vengono processate matematicamente con delle immagini dello stesso distretto pesate in T2 precedentemente acquisite, ottenendo così le mappe ADC (coefficiente di diffusione apparente). La mappa ADC è priva dalla contaminazione delle lesioni con T2 molto lungo o breve; ha una scala di grigi invertita rispetto all'immagine traccia ed è caratterizzata dal b-value, valore impostabile che definisce il contributo della pesatura in diffusione e quella in T2 delle immagini. (25, 35)

Le sequenze dalle quali sono state prese le immagini per lo studio sono delle CAIPIRINHA DIXON. Come detto precedentemente CAIPIRINHA fa riferimento al metodo di acquisizione grazie all'imaging parallelo, mentre DIXON fa riferimento a questa particolare sequenza che permette di ottenere 4 diverse pesature da una sola sequenza. Per comprendere il funzionamento di tale sequenza come prima cosa bisogna conoscere un particolare fenomeno fisico/chimico: il Chemical shift. Questo consiste in una differente frequenza di precessione che esiste tra i protoni che compongono le varie molecole a causa del diverso ambiente chimico in cui si trovano. In particolare, si sfrutta il Chemical shift presente tra le molecole d'acqua e quelle di grasso. I protoni che compongono le molecole dell'acqua precessano leggermente più veloce, con precisione a 220 Hz a 1,5 T in più rispetto a quelle del grasso. Tale differenza è dovuta al differente ambiente chimico in cui si trovano i nuclei e questo fenomeno è causa di due principali artefatti: quello del primo tipo è dovuto ad una errata assegnazione spaziale del segnale, se i protoni presenti in un determinato punto hanno una frequenza di risonanza maggiore rispetto a quelli che li circondano, il segnale proveniente da essi verrà erroneamente assegnato ai voxel corrispondenti ad una parte più alta del gradiente di frequenza, evento

che capita principalmente in situazioni dove ci sono strutture a componente acquosa circondate da componenti adipose; il Chemical shift del secondo tipo invece è utilizzato anche nelle DIXON per la creazione delle immagini. Subito dopo un impulso a 90° tutti i protoni si troveranno in fase, ma dato che i protoni dell'acqua e quelli del grasso precessano a velocità diverse, risulta che dopo 2,2 ms i nuclei dell'acqua avranno acquistato fase tale da trovarsi in opposizione con i nuclei delle molecole di grasso, per poi ritornare in coerenza di fase a 4,4 ms (i tempi con cui entrano in opposizione e coerenza di fase fanno riferimento ad un sistema a 1,5 T). Questa è la causa del Chemical shift del secondo tipo, cosa che avviene solo nelle sequenze GE (dove le differenti velocità di precessione non vengono "corrette" dall'impulso a 180° come nelle SE), e avviene solo nei voxel dove c'è un contenuto pari sia di acqua che di grasso che, ad un TE di 2,2 ms, si troveranno in opposizione di fase creando un'interferenza distruttiva e quindi daranno un segnale nullo, visibile soprattutto nelle interfacce tra i vari organi e tessuti. Queste sono immagini DIXON e vengono chiamate OOP (out of phase). Se la stessa sequenza viene ripetuta uguale, con un TE di 4,4 ms, è possibile ottenere delle immagini IP (in phase), dove perlappunto i nuclei dell'acqua e quelle del grasso sono in coerenza di fase, dando un contributo cumulativo in termini di intensità di segnale. Avendo così delle immagini OOP dove il segnale è dato da una differenza di segnale tra quello dell'acqua e quello del grasso e un'immagine IP dove il segnale è dato da una somma tra i segnali delle due sostanze è possibile calcolare matematicamente altre due immagini. Le only water e le only fat, entrambe sono pesate in T1 dato i brevi tempi TE con la differenza che la prima presenta una saturazione del grasso, mentre la seconda presenta una saturazione dei liquidi. (36, 37)

3 SCOPO DELLO STUDIO

Lo scopo dello studio è stato, mediante analisi delle immagini RM ottenute da esami ¹⁸F-FDG PET/RM eseguiti alla diagnosi e dopo terapia, la valutazione dell'impatto della chemioterapia sulla composizione corporea e conseguente influenza che ha sulla sopravvivenza in pazienti pediatriche affette da sarcoma.

4. MATERIALI E METODI

In questo studio retrospettivo sono stati selezionati pazienti pediatrici con diagnosi di sarcoma sottoposti ad esame ^{18}F -FDG PET/RM alla diagnosi presso l'Azienda Ospedaliera di Padova.

Dalle immagini assiali 'fat only' e 'water only' T1w CAIPIRINHA-Dixon delle cosce ad entrambi i time-points sono state estratte dalle 10 alle 30 slices (3-9 cm di estensione cranio-caudale) in base all'età e all'altezza dei pazienti. Quando disponibile è stato utilizzato anche l'esame di ristadiazione.

L'utilizzo del plugin 'TisSeg' del software open-source 3D Slicer (slicer.org) (Fig. 10) ha permesso di processare i dataset di ogni paziente e segmentare i diversi tessuti automaticamente (Fig. 11 e 12).

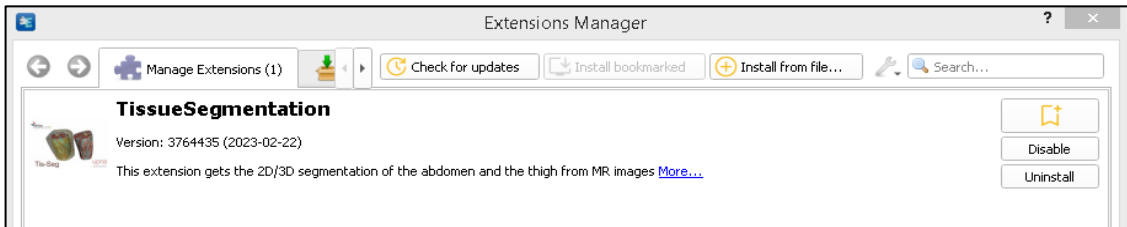


Figura 8: Estensione TissueSegmentation del software open source 3D Slicer installate per eseguire la segmentazione.

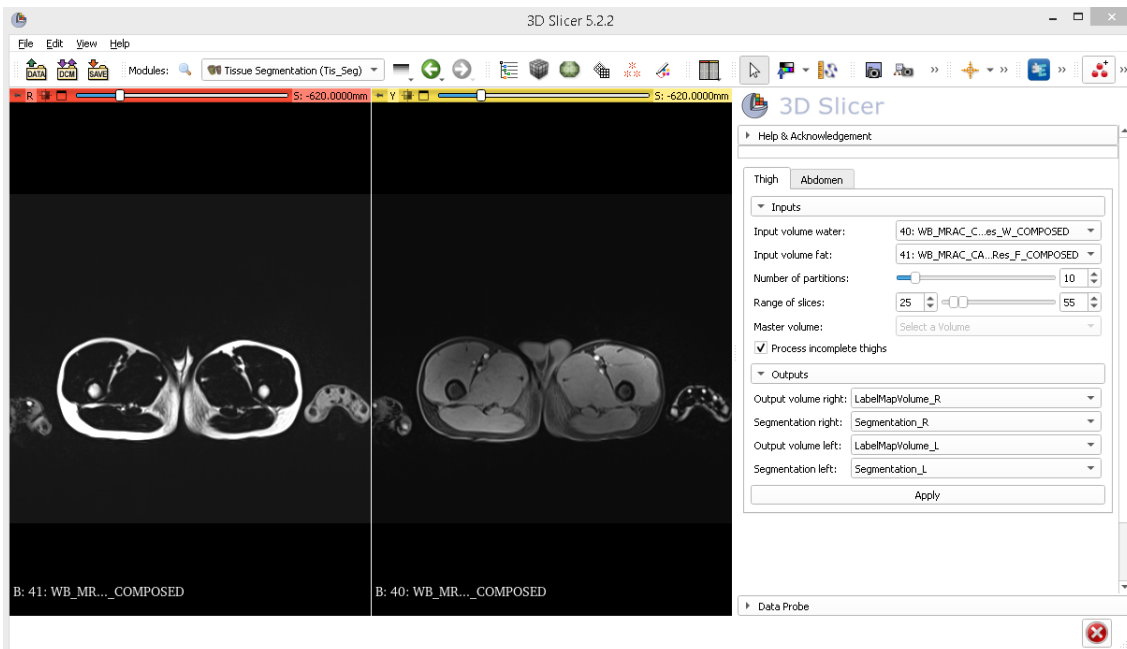


Figura 9: Sequenze T1w CAIPIRINHA-Dixon 'fat only' e 'water only' in sezione assiale utilizzate per eseguire le segmentazioni e la successiva estrazione di dati.

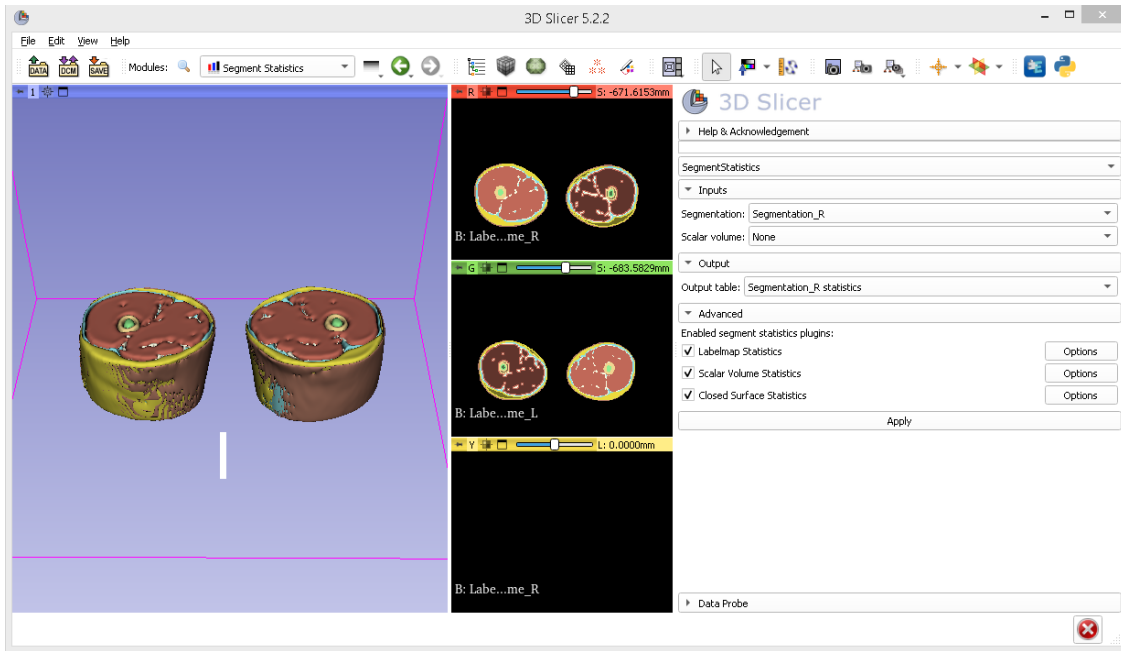


Figura 10: Segmentazione eseguita con creazione del modello 3D a livello delle cosce.

Successivamente utilizzando lo stesso open source software sono stati estratti i dati quantitativi dal tessuto muscolare e dal tessuto sottocutaneo (Fig. 13).

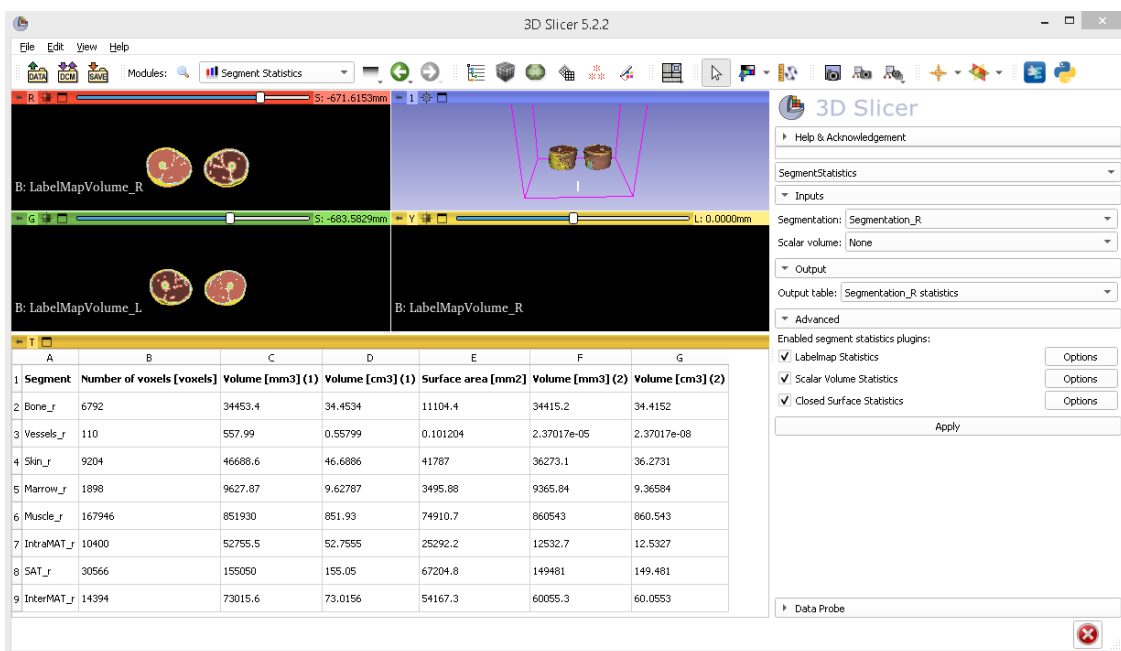


Figura 11: Estrazione dei dati quantitativi dalle segmentazioni eseguite.

Il T-test per campioni dipendenti è stato applicato per valutare eventuali differenze in termini di body composition (i.e., volume muscolare, grasso intra ed intermuscolare e volume del tessuto sottocutaneo) tra i due time-points. L'analisi di regressione logistica è stata utilizzata per indagare se una qualsiasi delle variabili investigate, compresi i dati demografici alla stadiazione, agisse come predittore della sopravvivenza. Tutte le analisi sono state eseguite applicando $p < 0.05$ come livello di significatività.

5. RISULTATI

In questo studio sono stati inclusi 42 pazienti (22 maschi; età media \pm SD: 10 \pm 5 anni); 21 affetti da rhabdomyosarcoma, 15 con sarcoma di Ewing e 6 con osteosarcoma.

Nessuna delle variabili esaminate ha dimostrato una differenza statisticamente significativa nei 12 pazienti con un controllo disponibile anche se è emerso un trend di diminuzione della massa muscolare e di incremento del volume del sottocute (Fig. 14 e 15). Nessuna delle variabili esaminate è risultata essere predittiva di sopravvivenza ($p>0,05$, ciascuna) (Tabella 2).

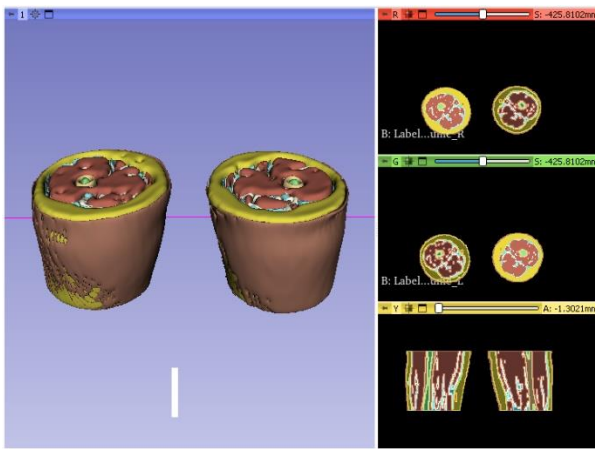


Figura 14: Segmentazione eseguita su immagini RM di esame eseguito alla diagnosi in un paziente di 3 anni affetto da RMS alla prostata.

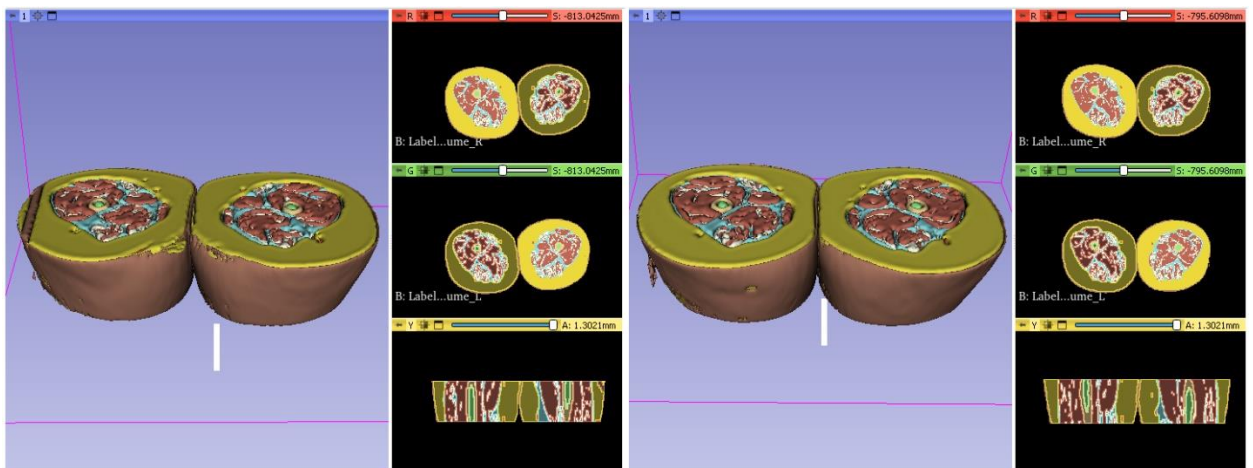


Figura 15: Segmentazioni eseguite su immagini RM di due esami eseguiti una alla diagnosi (sinistra) e una al controllo (destra), eseguiti ad una distanza di 3 mesi su paziente di 13 anni affetto da sarcoma di Ewing alla teca cranica frontale.

Tabella 2: Risultati analisi statistica effettuata sui 12 pazienti con esame di controllo disponibile.

Variabile	Media 1° esame	Media 2° esame	P
Volume tessuto muscolare (cm ³)	632±316	560±242	0.141
Volume tessuto adiposo sottocutaneo (cm ³)	625±464	667±490	0.113
Volume tessuto adiposo intramuscolare (cm ³)	111±78	113±76	0.431
Volume tessuto adiposo intermuscolare (cm ³)	81±50	79±51	0.369

Anche l'analisi effettuata separatamente sui diversi gruppi di pazienti, divisi in base al tipo di sarcoma (RMS, NRSTS, osteosarcoma e sarcoma di Ewing), non ha dimostrato differenze statisticamente significative ($p > 0,05$ per ciascuna variabile di ciascun sottogruppo).

6. DISCUSSIONE

Questo studio ha dimostrato che si può eseguire in modo agevole la segmentazione semi-automatica dei tessuti molli da immagini RM acquisite con PET/RM. Questo consente un'applicazione di tale tecnica anche nella pratica clinica per la valutazione di singoli casi con particolare coinvolgimento muscolare o sottocutaneo indotto da terapia. Inoltre dalle analisi effettuate è emerso come la body composition e la valutazione quantitativa di volume muscolare, grasso intra ed intermuscolare e volume del tessuto sottocutaneo non siano valori predittivi di sopravvivenza e non vi siano differenze dopo terapia ma solo una tendenza all'aumento del volume di adiposo sottocutaneo e una diminuzione della massa muscolare.

In letteratura non sono presenti studi che abbiano affrontato questo tema con le stesse metodiche, e solo pochi, principalmente grazie all'uso della tomografia computerizzata, hanno valutato il ruolo della body composition come fattore predittivo riguardo la sopravvivenza in pazienti affetti da sarcoma in ambito pediatrico.

Il primo studio effettuato su questo tema in ambito non pediatrico è stato condotto nel 2015 da Wilson et al. (51) analizzando retrospettivamente 137 pazienti trattati per sarcoma dei tessuti molli.

Grazie all'uso dell'imaging TC è stata misurata l'area del muscolo psoas (total Psoas Mass Area; tPMA) che è poi stata rapportata all'altezza del paziente in modo da poter valutare lo stato della sarcopenia, situazione che è stata riscontrata mediamente nei pazienti dato il calo del tPMA. I risultati, analogamente ai nostri, mostrano come la perdita di massa muscolare non sia predittiva dell'aumento del tempo di degenza, di complicanze e infezioni postoperatorie e di sopravvivenza, come invece si dimostra esserlo in modo netto l'età del paziente, la grandezza e il grado della neoplasia.

Diversi risultati sono stati ottenuti da Buğdaycı e Eker (47), eseguito su una popolazione di 60 pazienti pediatrici affetti da sarcoma di Ewing ed osteosarcoma, ha valutato l'impatto della sarcopenia e dell'obesità sarcopenica sulla sopravvivenza dei pazienti. Lo studio effettuato grazie a metodica TC, ha permesso di misurare la massa muscolare del paziente su più distretti: pettorale, paraspinale, addominale e a livello dello psoas. È stata poi calcolata l'indice di massa muscolare scheletrica relazionandola con l'indice di massa corporea, calcolando lo stato di obesità sarcopenica. I dati da loro ottenuti mostrano come

solo alcuni parametri in determinati sottogruppi di pazienti presentano una connessione tra maggiore sopravvivenza e indice di massa muscolare scheletrica più elevato.

Alle stesse conclusioni arriva anche lo studio di Romano et al. (48), dove viene valutato lo stato della sarcopenia in 22 pazienti affetti da sarcomi dei tessuti molli ed ossei sempre tramite metodica TC, misurando il tPMA alla diagnosi e a distanza di 12 mesi.

Lo studio mostra come la sarcopenia possa già essere presente sin dalla diagnosi, 8 pazienti presentavano già sarcopenia di media intensità e 4 di intensità moderata, e di come tale stato peggiori col trattamento, effettuato prima del secondo esame TC ad un anno.

Gli articoli suggeriscono come siano necessari ulteriori studi per avere in modo certo una risposta dell'influenza che la perdita di massa magra e aumento di quella grassa hanno sull'outcome clinico di pazienti pediatrici con diagnosi di queste patologie, cosa supportata da altri articoli che dimostrano una correlazione tra questa condizione e la sopravvivenza in altri tipi di neoplasie, come lo studio di Kawakubo et al. (49) eseguito su pazienti con neuroblastoma ad alto rischio, e come lo studio di Ritz et al. (50) eseguito su pazienti pediatrici con epatoblastoma.

Lo studio da noi effettuato mostra diverse limitazioni, in primo luogo, di tutto il gruppo di pazienti inizialmente compresi nell'analisi, un campione esiguo aveva eseguito l'esame di controllo. Questo ha limitato la possibilità di eseguire delle analisi su sottogruppi suddividendo i soggetti per età, sesso e sottotipo tumorale.

Tale tipo di suddivisione sarebbe stata indicata dato che durante l'infanzia le masse grasse e muscolari tra i due sessi sono comparabili, ma durante la pubertà le femmine tendono ad avere un aumento della massa grassa, mentre i maschi hanno un aumento della massa magra e ciò potrebbe avere influenza sui risultati.

Inoltre, la tendenza alla perdita di massa muscolare e dell'aumento di quella grassa nei pazienti dello studio può essere associata ad un inappropriato introito nutritivo e ad una riduzione dell'attività motoria, ciò in aggiunta ad uno stato infiammatorio già presente. Altra limitazione è dovuta dalla scelta di effettuate le misurazioni solo in un unico distretto corporeo, e usare esclusivamente il volume come unità di misura delle masse, invece che usare anche degli indici che andrebbero a normalizzare i valori in base a peso e altezza del paziente.

7. CONCLUSIONI

I pazienti pediatrici con sarcoma durante il trattamento chemioterapico non vanno incontro a significativi cambiamenti della composizione corporea seppur in presenza di un trend di riduzione della massa muscolare, fenomeno che non mostra nessuna correlazione con la sopravvivenza e outcome clinico generale dei pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. Ferrari, A., Dirksen, U., & Bielack, S. (2016). Sarcomas of Soft Tissue and Bone. *Progress in Tumor Research*. <https://doi.org/10.1159/000447083>
2. Reid, R. (2007). Update on sarcomas of bone and soft tissue. *Scottish Medical Journal*. <https://doi.org/10.1258/rsmsmj.52.2.31>
3. Sarcomi—Istituto Oncologico Veneto. <https://www.ioveneto.it/pathology/sarcoma/>
4. Il sarcoma. (s.d.). <https://www.retesarcoma.it/il-sarcoma>
5. Skubitz, K. M., & D'Adamo, D. R. (2007). Sarcoma. *Mayo Clinic Proceedings*. <https://doi.org/10.4065/82.11.1409>
6. Williams, R. F., Fernandez-Pineda, I., & Gosain, A. (2016). Pediatric Sarcomas. *The Surgical Clinics of North America*. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2016.05.012>
7. Rbdomiosarcoma—Ospedale Pediatrico Bambino Gesù. [ospedalebambingesu.it](https://www.ospedalebambingesu.it). <https://www.ospedalebambingesu.it/rbdomiosarcoma-80315/>
8. Rbdomiosarcoma. (2022). Wikipedia. <https://it.wikipedia.org/w/index.php?title=Rbdomiosarcoma&oldid=125360391>
9. Dziuba, I., Kurzawa, P., Dopierała, et al. (2018). Rhabdomyosarcoma in children—Current pathologic and molecular classification. *Polish Journal of Pathology: Official Journal of the Polish Society of Pathologists*. <https://doi.org/10.5114/pjp.2018.75333>
10. Qureshi, S. S., & Bhagat, M. (2015). Non-rhabdomyosarcoma soft-tissue sarcomas in children: Contemporary appraisal and experience from a single centre. *Journal of Indian Association of Pediatric Surgeons*. <https://doi.org/10.4103/0971-9261.154664>
11. Milgrom, S. A., Million, L., Mandeville, H., et al. (2021). Non-rhabdomyosarcoma soft-tissue sarcoma. *Pediatric Blood & Cancer*. <https://doi.org/10.1002/pbc.28279>
12. Schäfer, J. F., Granata, C., von Kalle, T., et al. (2020). Whole-body magnetic resonance imaging in pediatric oncology—Recommendations by the Oncology Task Force of the ESPR. *Pediatric Radiology*. <https://doi.org/10.1007/s00247-020-04683-4>
13. Soft Tissue Sarcoma Treatment—NCI. (s.d.). <https://www.cancer.gov/types/soft-tissue-sarcoma/patient/adult-soft-tissue-treatment-pdq>
14. Primary Bone Cancer—NCI. (s.d.). <https://www.cancer.gov/types/bone/bonefact-sheet>
15. Guida ai tumori. (s.d.). <https://www.airc.it/cancro/informazioni-tumori/guida-ai-tumori>
16. Ozaki, T. (2015). Diagnosis and treatment of Ewing sarcoma of the bone: A review article. *Journal of Orthopaedic Science: Official Journal of the Japanese Orthopaedic Association*. <https://doi.org/10.1007/s00776-014-0687-z>

17. Zöllner, S. K., Amatruda, J. F., Bauer, S., et al. (2021). Ewing Sarcoma—Diagnosis, Treatment, Clinical Challenges and Future Perspectives. *Journal of Clinical Medicine*. <https://doi.org/10.3390/jcm10081685>
18. Sarcopenia. (s.d.). <https://www.my-personaltrainer.it/salute-benessere/sarcopenia.html>
19. Cruz-Jentoft, A. J., Bahat, G., Bauer, J., et al. (2019). Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. *Age and Ageing*. <https://doi.org/10.1093/ageing/afy169>
20. Colloca, G., Di Capua, B., Bellieni, A., et al. (2019). Musculoskeletal aging, sarcopenia and cancer. *Journal of Geriatric Oncology*. <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2018.11.007>
21. Ritz, A., Lurz, E., & Berger, M. (2022). Sarcopenia in Children with Solid Organ Tumors: An Instrumental Era. *Cells*. <https://doi.org/10.3390/cells11081278>
22. Albano, D., Messina, C., Vitale, J., et al. (2020). Imaging of sarcopenia: Old evidence and new insights. *European Radiology*. <https://doi.org/10.1007/s00330-019-06573-2>
23. SANITA': ZAIA INAUGURA A PADOVA LA PRIMA PET/RM D'ITALIA. (s.d.). <https://www.regione.veneto.it/web/guest/article-detail?articleId=2826047>
24. Ambrosini, V., Fanti, S., Lopci, E. (2022). Componentio di diagnostica medico nucleare. Società Editrice Esculapio.
25. Coriasco, M., Rampado, O., & Bradac, G. B. (A c. Di). (2014). *Elementi di risonanza magnetica*. Springer Milan. <https://doi.org/10.1007/978-88-470-5641-1>
26. Gazzetta Ufficiale. (s.d.). <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2021/03/16/21A01353/SG#:~:text=Gazzetta%20Ufficiale%20MINISTERO%20DELLA%20SALUTE%20DECRETO%202014%20gennaio,autorizzazione.%20%2821A01353%29%20%28GU%20Serie%20Generale%20n.65%20del%2016-03-2021%29>
27. Volterrani, D., Mariani, G., & Erba, P. A. (A c. Di). (2010). *Fondamenti di medicina nucleare*. Springer Milan. <https://doi.org/10.1007/978-88-470-1685-9>
28. Fisica delle radiazioni—NUCMED@UNIPD. (s.d.). <https://www.unipd.it/nucmed/TF/TF.physics2.ita.html>
29. Decadimento beta. (2023). Wikipedia. https://it.wikipedia.org/w/index.php?title=Decadimento_beta&oldid=133619448
30. Waarde, A. V. (2012). Introduction on PET: Description of Basics and Principles. In P. H. Elsinga, A. Van Waarde, A. M. J. Paans, & R. A. J. O. Dierckx, *Trends on the Role of PET in Drug Development*. WORLD SCIENTIFIC. https://doi.org/10.1142/9789814317740_0001
31. Scanu, G. (2011). 37 ANNI FA PRIMO BREVETTO RISONANZA MAGNETICA. Fondazione Enpam | Ente Nazionale di Previdenza ed Assistenza dei Medici e degli Odontoiatri. <https://www.enpam.it/2011/37-anni-fa-primobrevetto-risonanza-magnetica/>
32. McMahan, K. L., Cowin, G., & Galloway, G. (2011). Magnetic Resonance Imaging: The Underlying Principles. *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy*. <https://doi.org/10.2519/jospt.2011.3576>
33. k-space: Locations. (s.d.). Questions and Answers in MRI. <http://mriquestions.com/locations-in-k-space.html>

34. Murphy, A., & Ballinger, J. (2013). Inversion recovery sequences. Radiopaedia.org. <https://doi.org/10.53347/rID-22992>
35. Martinez-Heras, E., Grussu, F., Prados, F., et al. (2021). Diffusion-Weighted Imaging: Recent Advances and Applications. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*. <https://doi.org/10.1053/j.sult.2021.07.006>
36. Chemical shift artifact. (s.d.). Questions and Answers in MRI. <http://mriquestions.com/chemical-shift-artifact.html>
37. Dixon, W. T. (1984). Simple proton spectroscopic imaging. *Radiology*. <https://doi.org/10.1148/radiology.153.1.6089263>
38. Qi, J., Thakrar, P. D., Browning, M. B., et al. (2021). Clinical utilization of whole-body PET/MRI in childhood sarcoma. *Pediatric Radiology*. <https://doi.org/10.1007/s00247-020-04834-7>
39. Saturnino G, et al. (2018). Mathematical Modelling, Numerical and Data Analysis BIOCHEMISTRY AND TECHNOLOGY OF [18 F]FLUTEMETAMOL FOR THE AMYLOID PET IMAGING IN ALZHEIMER'S DISEASE. Società editrice Universitas Studiorum S.r.l.
40. Banes, P. (2023). Detected Events in Positron Tomography—Emission Tomography. *European Medical*. <http://www.europeanmedical.info/emission-tomography/detected-events-in-positron-tomography.html>
41. Brenner, W., Bohuslavizki, K. H., & Eary, J. F. (2003). PET imaging of osteosarcoma. *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine*. PMID: 12791822
42. Dizeux, Alexandre. (2015). Ultrasound characterization of tumor angiogenesis, stiffness and microstructure under conventional and innovative therapies. <https://theses.hal.science/tel-01186519>
43. Lezioni di Risonanza Magnetica. (s.d.). *rmnonline*. <https://rmnonline.it/lezioni-di-risonanza-magnetica/>
44. Kasalak, Ö., Overbosch, J., Adams, H. J., et al. (2019). Diagnostic value of MRI signs in differentiating Ewing sarcoma from osteomyelitis. *Acta Radiologica*. <https://doi.org/10.1177/0284185118774953>
45. McMahon, K. L., Cowin, G., & Galloway, G. (2011). Magnetic Resonance Imaging: The Underlying Principles. *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy*. <https://doi.org/10.2519/jospt.2011.3576>
46. Inarejos Clemente, E. J., Navarro, O. M., Navallas, M., et al. (2022). Multiparametric MRI evaluation of bone sarcomas in children. *Insights into Imaging*. <https://doi.org/10.1186/s13244-022-01177-9>
47. Buğdaycı, O., & Eker, N. (2023). The impact of sarcopenia and sarcopenic obesity on survival in children with Ewing sarcoma and osteosarcoma. *Pediatric Radiology*. <https://doi.org/10.1007/s00247-022-05583-5>
48. Romano, A., Triarico, S., Rinninella, E., et al. (2022). Clinical Impact of Nutritional Status and Sarcopenia in Pediatric Patients with Bone and Soft Tissue Sarcomas: A Pilot Retrospective Study (SarcoPed). *Nutrients*. <https://doi.org/10.3390/nu14020383>
49. Kawakubo, N., Kinoshita, Y., Souzaki, R., et al. (2019). The Influence of Sarcopenia on High-Risk Neuroblastoma. *Journal of Surgical Research*. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2018.10.048>

50. Ritz, A., Kolorz, J., Hubertus, J., et al. (2021). Sarcopenia is a prognostic outcome marker in children with high-risk hepatoblastoma. *Pediatric Blood & Cancer*. <https://doi.org/10.1002/pbc.28862>
51. Wilson, R. J., Alamanda, V. K., Hartley, K. G., et al. (2015). Sarcopenia Does Not Affect Survival or Outcomes in Soft-Tissue Sarcoma. *Sarcoma*, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/146481>