



**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA**



**DIPARTIMENTO
DI INGEGNERIA
DELL'INFORMAZIONE**

DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

**TOMOGRAFIA A EMISSIONE DI POSITRONI PER MONITORAGGIO
DELLA TERAPIA CON FASCI DI IONI**

Relatore: Dott. Mattia Veronese

Laureanda: Martina Melchionda

ANNO ACCADEMICO 2023 – 2024

Data di laurea 14/03/2024

SOMMARIO

La Tomografia a Emissione di Positroni (PET) è una tecnica di imaging impiegata in Medicina Nucleare, la branca della Medicina che sfrutta le sostanze radioattive, ovvero i radiofarmaci, in ambito diagnostico, terapeutico e di ricerca biomedica. Diversamente dalla Tomografia Assiale Computerizzata (TC) e dalla Risonanza Magnetica (RM), con le quali è possibile ottenere immagini di tipo morfologico e strutturale, la PET permette l'acquisizione di informazioni di tipo funzionale e metabolico, cioè fornisce immagini che evidenziano uno stato patologico dato dall'alterazione della funzione di un organo o di un apparato. Le immagini vengono generate dalla rilevazione delle radiazioni emesse dai radiofarmaci, somministrati al paziente precedentemente all'esame PET, ed esprimono la distribuzione spaziale o spazio-temporale del radiofarmaco nelle zone di interesse clinico. Col progredire della tecnologia, gli utilizzi della PET in campo medico aumentano sempre di più: si passa dal solo impiego nella diagnosi e nella stadiazione di neoplasie, alla pianificazione e al monitoraggio di chemio e radioterapia, allo studio delle patologie infettive, cardiache e cerebrali. In questa tesi, dopo aver illustrato i principi di funzionamento e la geometria di un sistema PET, verranno trattate le nuove generazioni di imaging PET per il monitoraggio della terapia adronica (o terapia con fasci di ioni), una forma avanzata ed evoluta di radioterapia, efficace contro i tumori difficilmente operabili e/o resistenti alla radioterapia convenzionale.

INDICE

1. Introduzione	7
1.1 Costituzione della materia	7
1.2 Costituzione dell'antimateria	8
1.3 Decadimento radioattivo.....	9
2. Radiofarmacia	11
2.1 Produzione del radiofarmaco	11
3. Tomografia PET	14
3.1 Geometria del sistema PET	14
3.2 Prestazioni di un sistema PET	18
3.3 Imaging ibrido	18
4. L'impiego della PET in oncologia	20
4.1 <i>Terapie oncologiche e terapia adronica</i>	21
4.2 Lezioni apprese dalla prima esperienza clinica di monitoraggio PET della terapia con fasci di ioni.....	22
5. Nuova generazione di sistemi di rilevamento PET in-beam	23
5.1 Scanner PET a doppia testa INSIDE in-beam per il monitoraggio della terapia con protoni e ioni carbonio.....	23
5.2 OpenPET: geometrie PET ad anello intero per PET in-beam.....	25
5.3 Jagellonica PET	27
5.3.1 Diagnostica medica: PET multifotone e imaging del positronio	30
5.4 Aumentare le capacità dell'imaging PET convenzionale.....	32
6. Conclusioni	37
Bibliografia	38

1. Introduzione

La Tomografia a Emissione di Positroni (PET) è una modalità di imaging per identificare e diagnosticare la presenza di un tumore, le cui cellule sono caratterizzate da un'elevata attività metabolica, a seguito della somministrazione di una sostanza radioattiva. Le immagini funzionali acquisite con la PET rappresentano la distribuzione dell'attività metabolica grazie alle radiazioni emesse dalla sostanza radioattiva, ovvero il radiofarmaco. In realtà con il termine PET si indica sia una metodica, la tomografia a emissione di positroni, sia l'apparecchio, il tomografo con il quale si rivela il decadimento positronico. I radiofarmaci vengono marcati con radionuclidi, elementi instabili che decadono in elementi più stabili con l'emissione, da parte del nucleo, di radioattività sottoforma di particelle, di fotoni o di entrambi. Il decadimento delle sostanze radioattive segue una legge di tipo esponenziale con un tempo di dimezzamento caratteristico per ogni elemento. Le radiazioni emesse nel corso del decadimento vengono rilevate mediante il tomografo PET [1]. La Tomografia a Emissione di Positroni è un metodo che sfrutta l'antimateria: la PET si basa sull'utilizzo di radio-traccianti, sostanze introdotte nell'organismo in piccole quantità, che vengono marcati con atomi radioattivi (radionuclidi). Quando il radio-tracciante decade spontaneamente in un nucleo stabile, vengono emessi i positroni, le *antiparticelle* degli elettroni.

1.1 Costituzione della materia

L'atomo è la più piccola parte della materia che conserva le proprietà chimiche di un elemento. È composto da un nucleo centrale e da un "guscio" (*shell*) di elettroni, particelle cariche negativamente, che orbitano attorno al nucleo. Il nucleo è a sua volta costituito da protoni, dotati di carica elettrica positiva e da neutroni, elettricamente neutri. Il numero complessivo dei nucleoni (protoni e neutroni) definisce il numero di massa (A), mentre il numero dei protoni è detto numero atomico (Z). Il numero di neutroni si ottiene sottraendo il numero atomico al numero di massa [2]. Le proprietà chimiche di un atomo sono determinate dal numero di elettroni che ruotano attorno al nucleo: dal momento che in un atomo neutro il numero di elettroni è pari al numero di protoni, il numero atomico determina l'identità dell'elemento e di conseguenza le sue proprietà chimiche. Gli atomi con lo stesso numero atomico, ma con un diverso numero di neutroni sono chiamati isotopi [3]. Isotopi diversi dello stesso elemento hanno uguali proprietà chimiche, dal momento che presentano un medesimo numero di elettroni, ma le loro proprietà fisiche sono generalmente diverse.

1.2 Costituzione dell'antimateria

Nel 1927, a seguito della formulazione della Teoria della Meccanica Quantistica e della Teoria della Relatività, il fisico Paul Dirac formulò un'equazione che potesse fungere da "ponte" tra la fisica quantistica e la teoria di Einstein. L'equazione di Dirac voleva cercare di spiegare il comportamento degli elettroni ad ogni velocità, fino alla velocità della luce [4]. L'elettrone, avendo carica negativa, non può possedere un'energia positiva: doveva, paradossalmente, esistere una particella che avesse caratteristiche inverse rispetto a quelle dell'elettrone. Nel 1931, Dirac propose l'esistenza dell'antielettrone, in seguito chiamato positrone, una particella con stessa massa e stesso spin dell'elettrone, ma con carica opposta, la cui evidenza sperimentale avvenne l'anno successivo da parte del fisico Carl David Anderson. Nel 1955 a Berkeley (California) i fisici Emilio Segrè e Owen Chamberlain scoprirono l'antiprotone, particella con le stesse caratteristiche del protone ma con carica negativa. Nel 1956 un gruppo guidato da Oreste Piccioni scoprì l'antineutrone. L'antimateria è quindi costituita dalle antiparticelle, uguali alle particelle della materia ordinaria ma con carica diversa. Quando una particella e un'antiparticella entrano a contatto, si assiste al fenomeno dell'annichilazione: le due particelle "scompaiono", producendo particelle elementari e due fotoni in direzione opposta ognuno con un'energia di 511 keV.

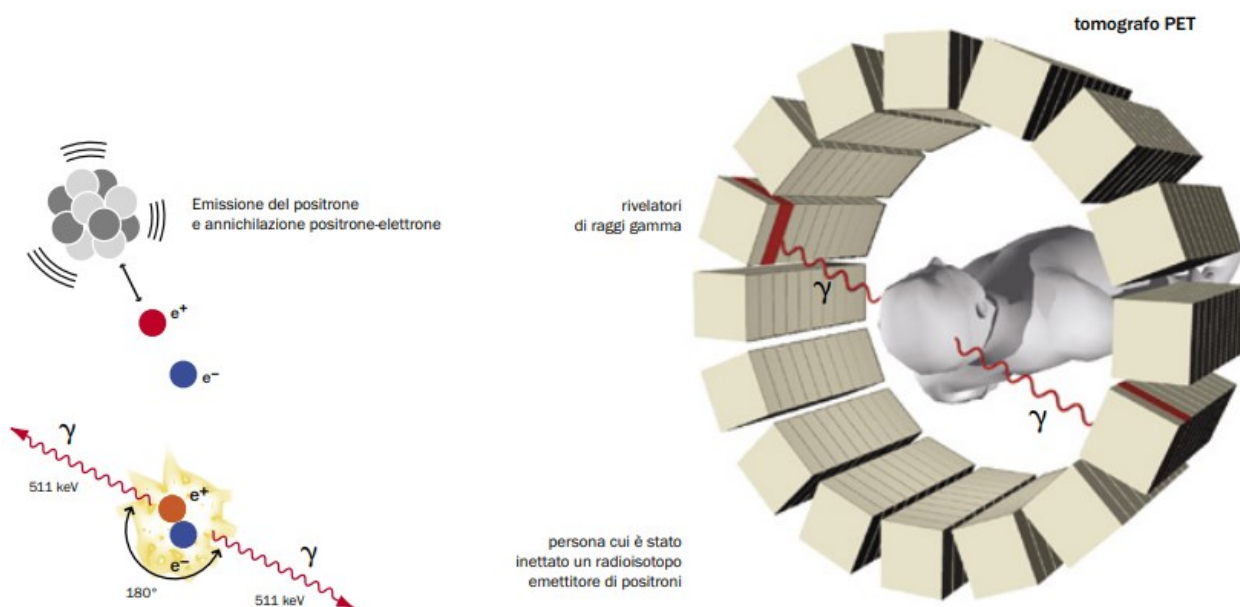


Figura 1. Il principio fisico della PET. L'atomo instabile legato al radiofarmaco, iniettato al paziente, decade, emettendo un positrone. Immediatamente dopo, il positrone emesso urta con un elettrone della materia circostante: particella e antiparticella si annichilano emettendo due fotoni gamma di energia pari a 511 keV a 180° l'uno rispetto all'altro. I due fotoni sono rivelati

dal tomografo PET (a destra) e definiscono così la direzione lungo la quale si trova il punto in cui sono stati generati, ovvero il punto di annichilazione [4].

1.3 Decadimento radioattivo

Gli elementi che si trovano in natura possono essere in una condizione di stabilità o instabilità. Un atomo si definisce stabile quando all'interno del nucleo il numero dei protoni e dei neutroni non subisce variazioni nel tempo. Al contrario, un atomo viene definito instabile quando nel nucleo avvengono spontaneamente delle trasformazioni, perdendo o acquistando uno o più nucleoni. Queste trasformazioni nucleari spontanee vengono dette decadimenti e sono seguite dall'emissione di una qualche forma di radiazione: per questo motivo, gli elementi instabili vengono detti anche radioattivi. In seguito a una o più trasformazioni, i nuclei radioattivi decadono sempre in nuclei stabili, che non necessariamente appartengono alla stessa specie chimica di partenza. L'elemento instabile (isotopo) che raggiunge la condizione di stabilità energetica attraverso l'emissione di radiazioni corpuscolari o elettromagnetiche viene detto radionuclide. Quando il radionuclide emette particelle subatomiche cariche (particelle α , β , protoni e ioni) e neutre (neutroni), che possiedono elevata energia cinetica, si parla di radiazione corpuscolare. Le radiazioni elettromagnetiche sono, invece, costituite da particelle (fotoni X e γ) prive sia di massa che di carica elettrica e si muovono alla velocità della luce [3].

In accordo con i principi della Meccanica Quantistica, il decadimento spontaneo di un nucleo avviene in modo puramente casuale. Risulta quindi impossibile determinare l'istante in cui il nucleo di un atomo instabile si disintegrerà, ma è possibile determinare la probabilità che un certo numero di nuclei andrà incontro a disintegrazione in un certo intervallo di tempo, attraverso la legge del decadimento radioattivo.

Siano N_0 il numero (molto grande) di nuclei radioattivi di un certo isotopo instabile ad un istante iniziale $t_0 = 0$ e λ la costante di decadimento radioattivo, che rappresenta la velocità con cui avviene il processo di trasformazione ed è caratteristica per ogni isotopo radioattivo. La legge del decadimento radioattivo afferma che il numero $N(t)$ di nuclei radioattivi contenuti nel campione dopo un tempo t dall'istante iniziale, ovvero il numero di nuclei che al tempo t non ha ancora subito alcuna trasformazione, decresce esponenzialmente nel tempo:

$$N(t) = N_0 e^{-\lambda t} \quad (1)$$

Una quantità utilizzata frequentemente è il tempo di dimezzamento o emivita che rappresenta il tempo necessario affinché il numero di nuclei radioattivi contenuti nel campione diventi la metà del numero iniziale e si ottiene ponendo $N = N_0/2$ nella legge del decadimento radioattivo (1). Risulta:

$$T_{1/2} = \frac{\ln 2}{\lambda} = \frac{0,693}{\lambda} \quad (2)$$

Si definisce attività il numero medio di decadimenti nucleari che avvengono nel campione nell'unità di tempo e si misura in Becquerel (Bq). In accordo con la definizione, l'attività coincide con il tasso di variazione (cioè la derivata) di $N(t)$, cambiato di segno:

$$A(t) = -\frac{dN(t)}{dt} = \lambda N_0 e^{-\lambda t} = \lambda N(t) \quad (3)$$

I decadimenti possono essere principalmente di tre tipi: alpha, beta e gamma. Il decadimento α e il decadimento β modificano il numero di protoni all'interno del nucleo e di conseguenza anche il numero di elettroni, trasformandosi in atomi di altri elementi caratterizzati da un numero atomico inferiore, mentre il decadimento γ avviene tra stati eccitati dello stesso nucleo e comporta solo perdita di energia. Il decadimento beta può avvenire in due modi:

- Decadimento β^- : un neutrone, libero o meno, decade in una coppia protone-elettrone più un antineutrino elettronico (l'antineutrino è l'antiparticella del neutrino e presenta carica neutra). Il protone resta nel nucleo, mentre le altre due particelle vengono emesse.
- Decadimento β^+ : un protone decade in una coppia neutrone-positrone più un neutrino elettronico. Il numero atomico diminuisce di un'unità mentre il numero di massa rimane invariato (si parla di transizione isobarica). I positroni ionizzano il mezzo attraversato e dopo circa 10^{-9} secondi il positrone si annichila con un elettrone. Nel processo si liberano simultaneamente, in direzioni opposte, due fotoni gamma con energia di 511 keV [5]. È proprio questo tipo di decadimento ad essere sfruttato nella Tomografia a Emissione di Positroni.

2. Radiofarmacia

I radiofarmaci sono composti marcati con radionuclidi ottenuti legando molecole radioattive emittenti fotoni gamma o positroni con molecole biologiche di interesse clinico. I radiofarmaci si comportano in maniera simile alle sostanze non marcate ed è possibile seguire dall'esterno la loro distribuzione spazio-temporale grazie alle radiazioni emesse. I radiofarmaci possono essere trasferiti nell'organismo attraverso un processo di trasporto meccanico (ad esempio attraverso il letto vascolare o per inalazione) oppure attraverso un processo di trasporto metabolico (in quest'ultimo caso si parla di traccianti). I radiofarmaci vengono somministrati in quantità molto piccole (ng) in modo da non perturbare il sistema e ridurre il rischio di radiazioni [5]. Il parametro caratteristico dei radiofarmaci è l'emivita il cui valore totale deve essere concorde alla durata dell'esame in modo da ottenere una buona attività e un buon rapporto segnale-rumore. I radionuclidi usati come radiofarmaci in diagnostica decadono emettendo due tipi di prodotti: una radiazione gamma (di energia compresa tra 80 e 300 keV) e un positrone β^+ , che appena prodotto si annichila incontrando un elettrone e producendo così una coppia di fotoni gamma con energia di 511 keV.

2.1 Produzione del radiofarmaco

I radionuclidi emettitori di positroni maggiormente utilizzati in Medicina Nucleare vengono attualmente ottenuti colpendo con delle particelle accelerate (protoni) degli opportuni target. L'urto delle particelle accelerate sui materiali bersaglio causa quelle reazioni a livello del nucleo che generano i nuclidi radioattivi. Il radionuclide più utilizzato in Medicina Nucleare è il ^{18}F (Fluoro-18) che presenta un'emivita di 109,8 minuti e decade per il 97% con emissione di positroni (il restante 3% tramite cattura elettronica, un'altra forma di decadimento β^+) e la cui produzione avviene tramite il bombardamento di un bersaglio costituito da acqua arricchita in Ossigeno-18 (gas) e richiede l'impiego del ciclotrone. Il ciclotrone è un acceleratore di particelle circolare in grado di fornire alle particelle la velocità (e quindi l'energia) necessaria a penetrare il materiale bersaglio causando le trasformazioni nucleari. I ciclotroni si servono della presenza di un campo elettrico alternato per accelerare le particelle cariche e di un campo magnetico per curvare la traiettoria e indirizzare il fascio sul bersaglio.

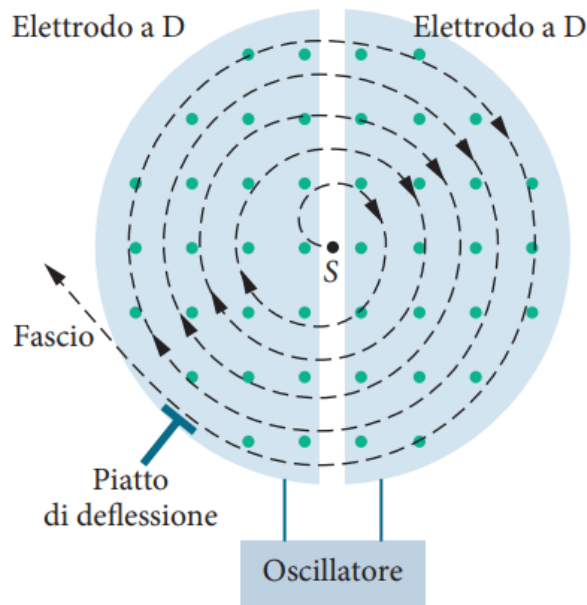


Figura 2. Schematizzazione del ciclotrone: il campo magnetico uniforme è perpendicolare e uscente dal piano della figura. I protoni che circolano percorrono spirali verso l'esterno dentro gli elettrodi cavi, acquisendo energia ogni volta che attraversano l'intercapedine tra gli elettrodi [6].

Il campo elettrico alternato è applicato a una coppia di elettrodi cavi e posti sotto vuoto, denominati “Dees”. La sorgente di particelle S è posta al centro della struttura, fra gli elettrodi. Le particelle cariche sono generalmente prodotte dalla ionizzazione di un gas usando un arco elettrico (ad esempio dalla ionizzazione di H₂ gassoso può essere prodotto un fascio di protoni). Una volta emessi dalla sorgente, i protoni, carichi positivamente, vengono accelerati dal campo elettrico verso l'elettrodo a carica negativa. Una volta all'interno del campo elettrico, i protoni non sono più soggetti all'azione del campo elettrico tra i due elettrodi, ma solo all'azione del campo magnetico perpendicolare agli elettrodi che li forza in un'orbita a spirale. Al ritorno nell'intercapedine, il campo elettrico viene invertito: l'elettrodo negativo viene caricato positivamente. I protoni vengono quindi accelerati verso l'elettrodo a carica negativa acquisendo ulteriore energia cinetica. Ad ogni passaggio nell'intercapedine la velocità della particella aumenta e cresce anche il raggio di rotazione dentro il disco in funzione della velocità della particella oltre che del campo magnetico. Alla fine del processo, il fascio di protoni viene deviato dalla traiettoria a spirale mediante un deflettore e diretto sul bersaglio. Quando il fascio di particelle cariche colpisce il target avvengono reazioni nucleari con l'emissione di protoni e neutroni fino a quando tutta l'energia depositata dal fascio nel bersaglio non viene dispersa.

Dopo aver prodotto il radionuclide, esso deve essere legato a una opportuna molecola che agisca da trasportatore e si vada ad accumulare nei punti di interesse. La reazione chimica attraverso la quale il radionuclide viene inserito nella struttura di un radiofarmaco più complesso è detta “reazione di marcatura”, che può avvenire per sostituzione diretta di un atomo della molecola originale con un isotopo radioattivo.

Il radiofarmaco principale della Medicina Nucleare è il [^{18}F]Fluoro-2-deossiglucosio ([^{18}F]FDG), sintetizzato per la prima volta nel 1970 da Wolf al Brookhaven National Laboratory e inizialmente impiegato per lo studio del metabolismo glucidico cerebrale [3]. Il [^{18}F]FDG è l’analogo del glucosio a cui è stato sostituito un gruppo ossidrilico (-OH) con il fluoro radioattivo in posizione 2 (figura 3). Il [^{18}F]FDG segue il metabolismo degli zuccheri, inizia la glicolisi ma non viene riconosciuto dal secondo enzima del ciclo glicolitico, quindi rimane bloccato nelle cellule. L’accumulo maggiore del radiofarmaco avviene in tessuti a intensa attività glicolitica, come la sostanza grigia del cervello, il miocardio in determinate condizioni metaboliche, nelle cellule neoplastiche (tumorali) e nelle cellule prodotte dall’inflammazione. La relativa velocità del metabolismo degli zuccheri permette al radiofarmaco di distribuirsi nel corpo del paziente prima che il radioisotopo decada completamente, con una tempistica perfetta per effettuare l’esame PET. L’attività del radiofarmaco somministrata a un paziente adulto è di 250-400 MBq (a seconda del peso corporeo del paziente e del tomografo PET utilizzato).

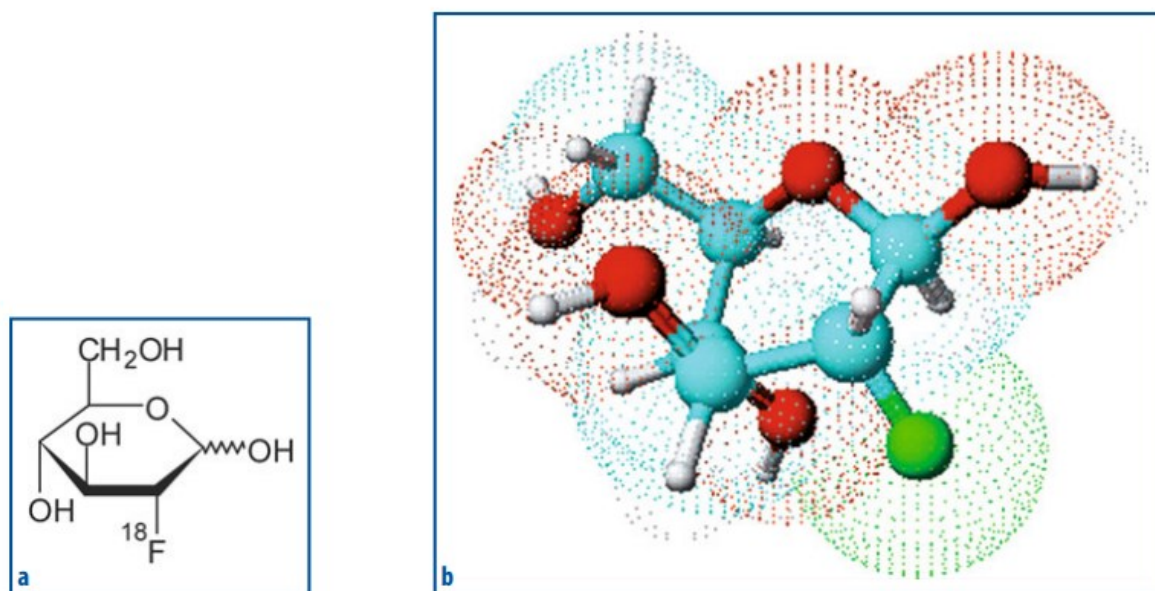


Figura 3. Formula di struttura (a) e corrispondente rappresentazione tridimensionale (b) del radiofarmaco [^{18}F]FDG [3].

3. Tomografia PET

La Tomografia a Emissione di Positroni o PET (*Positron Emission Tomography*) è una tecnica della Medicina Nucleare che misura *in vivo* la concentrazione locale di radiofarmaci che emettono positroni a seguito di un decadimento β^+ . I radioisotopi, dopo aver percorso una breve distanza, annichilano con un elettrone del mezzo circostante. Il risultato del processo di annichilazione è l'emissione simultanea di due raggi gamma di energia pari a 511 keV lungo la stessa direzione, ma in verso opposto. La direzione di volo dei due fotoni è definita mediante una serie di rivelatori in coincidenza temporale posti attorno al paziente. L'angolo di emissione di un raggio gamma rispetto all'altro è di 180° , quindi i due fotoni viaggiano sulla stessa linea di volo. Un sistema PET deve essere in grado di misurare le linee di volo di una coppia di fotoni di annichilazione. I raggi γ vengono rivelati attraverso un sistema di coincidenza temporale tra i rivelatori che circondano il paziente e la rivelazione in coincidenza, che avviene all'interno di una finestra temporale tipicamente di circa 10 ns, definisce la linea di risposta (LOR, *Line Of Response*) e dunque la direzione lungo la quale è avvenuta l'annichilazione. Una volta registrate le LOR, un opportuno software di ricostruzione utilizza le informazioni acquisite a vari angoli e a determinate posizioni lungo l'asse, per generare l'immagine della concentrazione del radioisotopo all'interno dell'organo in esame [3].

3.1 Geometria del sistema PET

Il centro del sistema PET è costituito da un insieme di rivelatori che circondano il paziente. Dal momento che deve acquisire eventi costituiti da una coppia di raggi gamma emessi con un angolo di 180° tra loro, il sistema PET deve avere almeno una coppia di rivelatori disposti in posizioni diametralmente opposte rispetto a quella del punto di annichilazione (ovvero del paziente). Attualmente tutti i sistemi PET clinici presentano una geometria "ad anello": sono formati da uno o più anelli di rivelatori e ogni rivelatore è posto in coincidenza con quelli che giacciono su un arco di circonferenza diametralmente opposto. L'intersezione tra tutti i settori definisce il campo di vista (FOV, *Field Of View*) del tomografo.

Un sistema di questo tipo osserva una sezione del corpo di uno spessore pari a quello dei rivelatori stessi che costituiscono l'anello. Per questo, gli attuali sistemi PET sono costituiti da più anelli di rivelatori (PET *multi-ring*), in modo da aumentare il campo di vista (e quindi ottenere l'immagine di una sezione maggiore del corpo) nella direzione assiale.

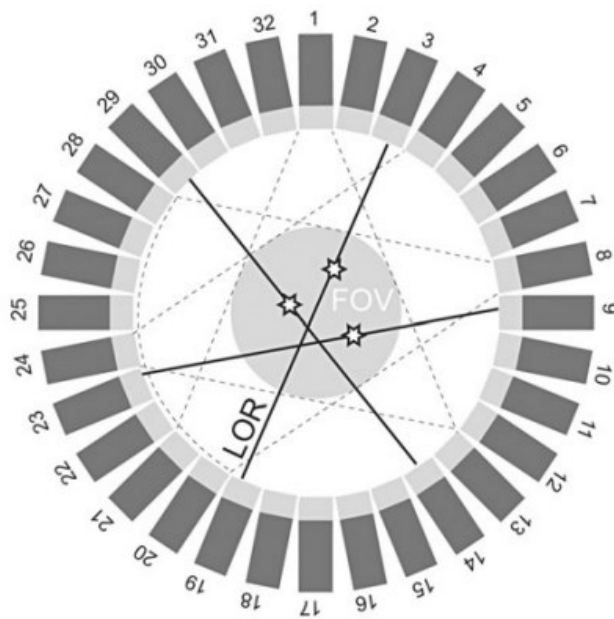


Figura 4. Schematizzazione di una PET ad anello. In questo caso sono disegnati 32 rivelatori. Nella figura sono disegnate tre LOR. In grigio è evidenziato il campo di vista (FOV) definito dall'intersezione degli archi che sono a loro volta definiti dalla coincidenza tra un rivelatore e i 9 rivelatori che giacciono su un arco opposto. Ad esempio, il rivelatore 8 è in coincidenza con i rivelatori dal 20 al 28 [3].

Per la corretta determinazione della linea di volo lungo la quale è avvenuta l'annichilazione si passa attraverso la rivelazione in coincidenza temporale dei due γ di annichilazione. Ognuno dei due rivelatori coinvolti nell'evento dovrà fornire la posizione dell'interazione del raggio γ e l'energia rilasciata nell'interazione stessa. Il modo più comune per ottenere tali informazioni è quello di utilizzare dei cristalli scintillatori accoppiati a un sistema di fotorivelazione sensibile alla posizione (ovvero capace di fornire informazioni sulla posizione del lampo di luce prodotto dallo scintillatore).

Nei rivelatori PET si suddivide lo scintillatore in piccoli cristalli e la soluzione più comunemente utilizzata è quella del *block detector*. Originariamente si utilizzava un blocco di Ortogermanato di Bismuto (BGO) suddiviso in elementi più piccoli da tagli longitudinali via via più profondi man mano che ci si avvicinava al bordo del blocco stesso. Il blocco era poi collegato a una matrice 2×2 di fotomoltiplicatori. Nelle versioni più recenti, per rivelare i raggi gamma, vengono utilizzati materiali scintillanti diversi rispetto al BGO come LSO (Ortosilicato di Lutezio), LYSO (Ortosilicato di Lutezio-Ittrio) o GSO (Ortosilicato di Gadolinio) [7]. In questo caso il blocco di scintillatore è completamente separato in una matrice di elementi di

rivelazione detti pixel. Nelle attuali versioni di PET cliniche vengono utilizzati pixel fino a una dimensione minima (in sezione) di 4×4 mm.

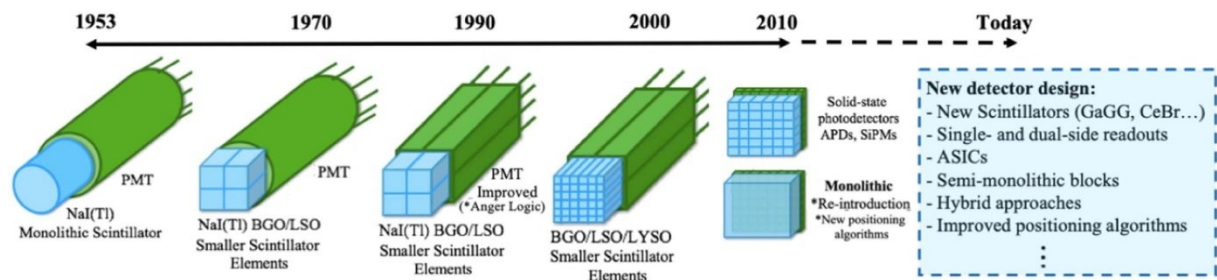


Figura 5. Sviluppo del design del rivelatore PET [7].

La figura 6 mostra la schematizzazione dell'elettronica di un sistema PET che per semplicità è stato ridotto a due soli rivelatori. Il segnale proveniente da ogni rivelatore segue due percorsi distinti: uno di misura del segnale e uno di temporizzazione o *timing*. Nella sezione di *timing* il segnale attraversa dei discriminatori che generano segnali temporali contenenti l'informazione sul tempo di arrivo del raggio γ . Corrispondentemente, viene "aperta" una finestra temporale di circa 10 ns. Se durante questo intervallo un secondo raggio γ colpisce un rivelatore appartenente a un arco di circonferenza opposto, viene registrata una coincidenza e il sistema acquisisce l'evento. Nel percorso di misura, quando un evento è coinvolto in una coincidenza, il segnale proveniente da ciascun fotomoltiplicatore viene misurato e digitalizzato. Durante questo intervallo il rivelatore è in uno stato di "tempo morto" (*dead time*) e non può acquisire altri eventi. Questo comporta la perdita di una certa quantità di eventi che dovrà essere corretta (correzione per tempo morto).

Nelle PET convenzionali è possibile solo conoscere la linea lungo la quale è avvenuta l'annichilazione (LOR), ma non l'esatto punto in cui questa è avvenuta. Ogni punto della LOR avrà dunque uguale probabilità di aver generato tale evento. Un possibile modo per conoscere con maggiore precisione la posizione del punto di annichilazione è quello di misurare la differenza temporale tra l'avvenuta rivelazione dei due γ nei rispettivi rivelatori. La tecnica utilizzata a tal fine è detta PET "a tempo di volo" (*time-of-flight* PET o TOF-PET) con la quale, dal punto di vista dell'effetto sulla qualità dell'immagine, più che un miglioramento della risoluzione spaziale, si ottiene un miglioramento del rapporto segnale-rumore (e ciò implica un aumento della sensibilità dello strumento).

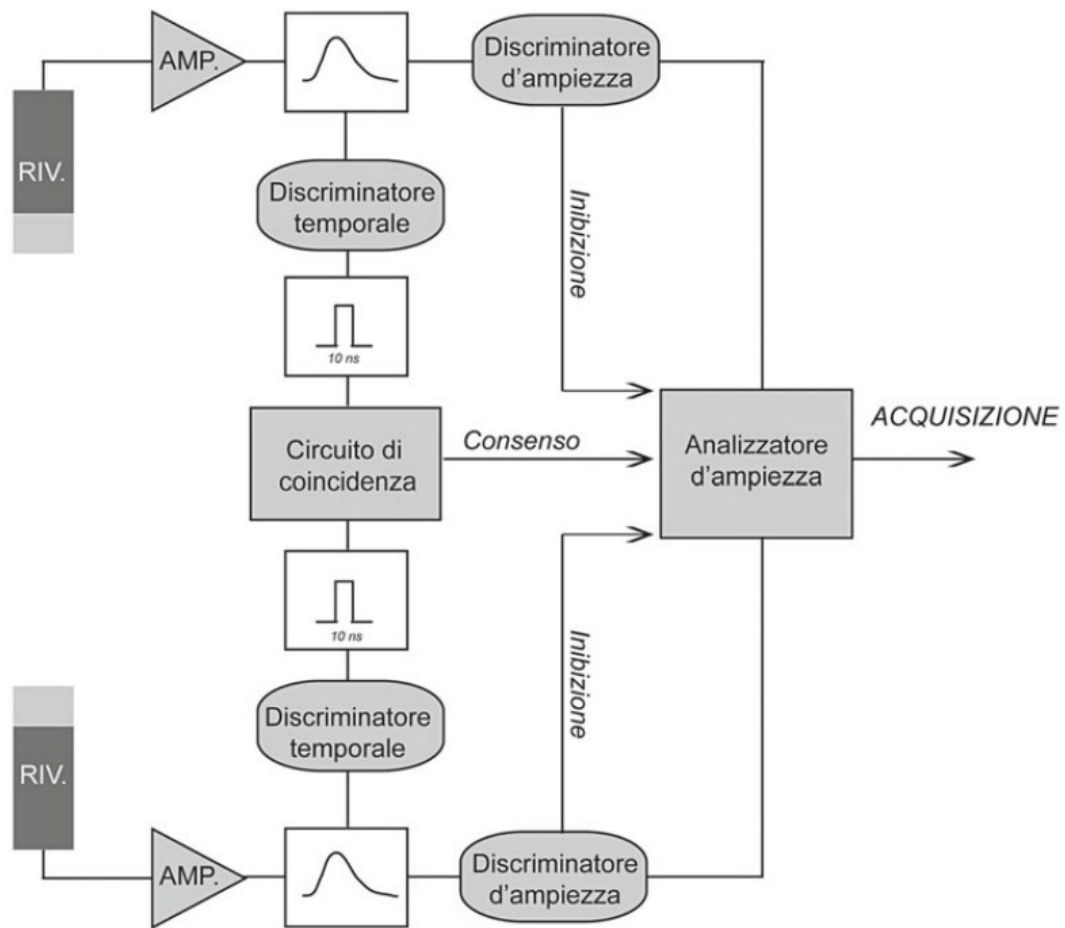


Figura 6. Schema dell'elettronica di acquisizione di un sistema PET, ridotto a due soli rivelatori [3].

I dati grezzi ottenuti da un sistema PET consistono in una serie di eventi di coincidenza ciascuno dei quali contiene informazioni sulla linea di volo e sull'energia rilasciata in ogni interazione. Ogni linea di volo rappresenta una linea che collega i punti di interazione, lungo la quale si suppone essere avvenuta l'emissione. Le linee di volo corrispondenti agli eventi ritenuti utili per la formazione dell'immagine, sono memorizzate in immagini di proiezione dette sinogrammi. I sinogrammi possono essere acquisiti secondo tre modalità:

- 1) modalità *2D PET*, nella quale gli eventi sono rivelati sui singoli piani e gli elementi sono detti pixel (*picture element*);
- 2) modalità *3D Multi-Slice PET*, nella quale l'immagine tridimensionale viene realizzata dalla sovrapposizione delle varie immagini planari;
- 3) modalità *3D Positron Volume Imaging PET (3D-PVI)*, nella quale l'immagine ottenuta è la rappresentazione di un volume e i pixel sono sostituiti dai voxel (*volume element*).

Gli algoritmi matematici impiegati per la ricostruzione delle immagini possono essere analitici o iterativi. L'algoritmo analitico più comunemente utilizzato è la Retroproiezione Filtrata FBP (*Filtered Back Projection*) mentre l'algoritmo iterativo più comunemente utilizzato è l'EM (*Expectation Maximization*) di cui però si preferisce usare la versione accelerata detta OSEM (*Ordered Subset Expectation Maximization*).

3.1 Prestazioni di un sistema PET

La risoluzione spaziale massima ottenibile in modalità PET è limitata sia dalla fisica del decadimento β^+ sia dalle tecnologie utilizzabili per la rivelazione dei γ in coincidenza. Un sistema PET ideale dovrebbe misurare con precisione la distribuzione dei punti di emissione di positroni. Nella realtà un tomografo PET è in grado solo di misurare la distribuzione dei punti di annichilazione del positrone stesso.

Un evento corrispondente alla rivelazione in coincidenza temporale di due raggi γ si definisce *true* (vero) quando corrisponde effettivamente alla rivelazione di due γ che, provenendo dalla stessa annichilazione, non hanno subito deviazioni per effetto Compton lungo il loro percorso. Quando invece almeno uno dei due raggi gamma ha subito un'interazione Compton lungo il suo percorso e perciò la linea di volo non passa dal punto di annichilazione, si parla di evento *scattered* (diffuso). Nel caso in cui i due raggi gamma, nonostante siano stati rivelati in coincidenza temporale, provengono da due eventi di annichilazione differenti, si parla di coincidenza accidentale e l'evento correlato è detto *random* (causale). Gli eventi *true* e *scattered* sono accumulati dal fatto di essere generati da uno stesso evento di annichilazione. Per tale ragione sono spesso definiti come eventi *prompt* (immediati). Gli eventi *scattered* portano a un incremento del valore misurato rispetto a quello reale, insieme al generale aumento del rumore. Per ottenere un'accurata stima della distribuzione di attività si devono dunque identificare e scartare gli eventi *scattered* dai *true*.

3.3 Imaging ibrido

La Tomografia Computerizzata (TC, *Computed Tomography*) è una tecnica di diagnosi che permette di generare immagini relative a sezioni trasversali del corpo del paziente. Il concetto alla base della TC è la trasmissione di raggi X con la quale vengono prodotte immagini tomografiche e vengono fornite informazioni sulla morfologia degli organi (posizione ed

estensione), ma in generale non consente di ottenere informazioni sulla funzionalità e sul metabolismo. In particolare, in una TC vengono generate immagini direttamente correlate alle proprietà di attenuazione locale dei raggi X (cioè la distribuzione dei coefficienti di attenuazione lineare dei tessuti). Uno scanner TC è costituito dalla sorgente di raggi X e il sistema di rivelazione, messi in posizione diametralmente opposta su un anello meccanico motorizzato che ruota attorno al paziente. Le sorgenti di raggi X sono formate da tubi radiogeni in cui gli elettroni, emessi per effetto termoionico da un catodo, vengono accelerati da una differenza di potenziale elettrica (80-140 kV) e poi frenati bruscamente con un anodo di metallo pesante. In seguito al questo brusco frenamento degli elettroni sull'anodo, vengono emessi i raggi X. Per rilevare i raggi X, si deve convertire l'energia trasportata dal fascio di radiazione in un segnale elettrico attraverso degli scintillatori e dei sensori a stato solido che convertono in segnale elettrico la luce visibile prodotta dagli scintillatori. In uno scanner TC il rivelatore è suddiviso in una matrice di elementi di rilevazione ed è suddiviso in 600-900 colonne per 1-64 righe. Gli scanner con più di una riga di rilevatori consentono l'acquisizione simultanea di più strati e sono detti *Multi-Slice* (MS). Attualmente tutte le TC sono in grado di effettuare scansioni a spirale, quindi l'acquisizione è effettuata facendo ruotare il sistema in sincrono con la traslazione del lettino.

Combinando uno scanner PET con un sistema per Tomografia Computerizzata (TC) si ottengono notevoli vantaggi rispetto all'utilizzo delle due tecniche separatamente. In questo modo si ottengono immagini funzionali (dalla PET) e morfologiche (dalla TC) quasi simultaneamente senza dover spostare il paziente dalla sua posizione nel lettino. I vantaggi principali del sistema ibrido PET/TC sono fondamentalmente:

- La possibilità di correggere per attenuazione i dati della PET in modo più rapido e con un basso livello di rumore nelle immagini;
- la fusione delle immagini morfologiche ad alta risoluzione della TC con quelle della PET che aiuta la localizzazione spaziale delle immagini funzionali (ad esempio l'identificazione del sito anatomico dove è visibile una zona di elevato *uptake* corrispondente a un tumore);
- la TC può fornire informazioni che completano il quadro clinico (ad esempio, la dimensione di un tumore, visualizzazione di piccole lesioni non visibili solo con la PET)
- la correzione delle limitazioni della PET riguardanti ad esempio il calcolo del SUV (*Standardized Uptake Value*) o la correzione dell'effetto di volume parziale. Il SUV è un indice semiquantitativo adimensionale che serve a esprimere la concentrazione della

radioattività in una zona d'interesse. È il rapporto tra l'attività in un organo/tessuto/lesione e l'attività somministrata.

4. L'impiego della PET in oncologia

L'oncologia è quella branca della Medicina che studia i tumori dal punto di vista eziologico, patogenetico, diagnostico e terapeutico. Il tumore (o più in generale neoplasia) è una massa di tessuto che prolifera in modo anomalo rispetto al tessuto sano da cui si origina. Dopo aver diagnosticato un tumore, è necessario scoprirne l'estensione (stadiazione) a livello locale e sistemico tramite esami PET o PET/TC [8].

Le applicazioni della PET in oncologia riguardano pressoché tutti i tipi di neoplasie, utilizzando i radiofarmaci più idonei per ogni istotipo: tumori cerebrali, del distretto testa-collo, del polmone, della mammella, del tratto gastro-enterico, del sistema genito-urinario, di ossa, muscoli e tessuti molli, linfomi e mielomi, melanoma, neoplasie endocrine e neuroendocrine. Nella maggior parte degli esami PET in oncologia viene utilizzato il [^{18}F]FDG, tracciante che permette di valutare il metabolismo glucidico. Questo parametro è molto utile nella valutazione metabolica delle neoplasie in quanto quest'ultime presentano un'elevata attività glicolitica rispetto al corrispondente istotipo normale. Questo fenomeno di elevata glicolisi è legato sia a una ridotta efficienza metabolica del tessuto neoplastico sia a un fabbisogno energetico maggiore dovuto all'attività proliferativa.

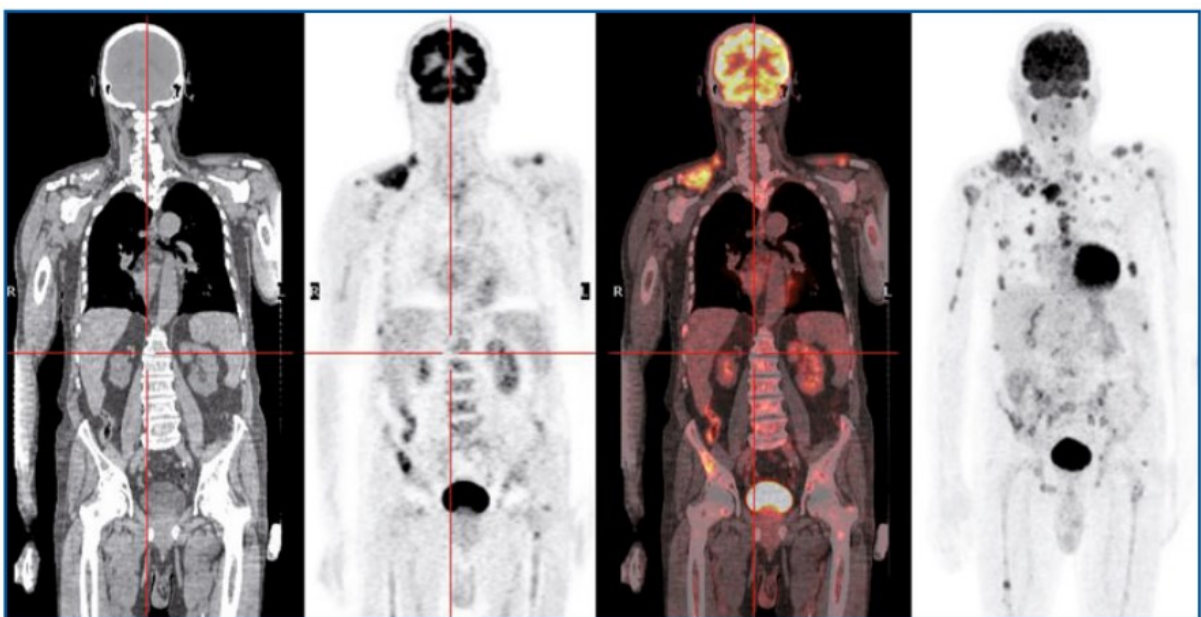


Figura 7. Esame PET/TC con [^{18}F]FDG effettuato per valutazione dell'attività in un paziente con mieloma multiplo. Nell'ordine da sinistra a destra: sezioni TC, PET, di fusione e MIP (Maximum Intensity Projection). Presenza di numerose lesioni che interessano pressoché tutti i segmenti scheletrici; una voluminosa lesione a carico della clavicola destra si estende fino a interessare i tessuti molli circostanti [3].

4.2 Terapie oncologiche e terapia adronica

La terapia oncologica ha come obiettivo primario quello di eradicare il tumore e guarire il paziente. Se questo non è possibile, si cerca di alleviare i sintomi e prolungare il più possibile la vita del paziente. Le principali terapie oncologiche sono: chirurgia, radioterapia, chemioterapia, terapia ormonale e immunoterapia.

La radioterapia sfrutta le radiazioni prodotte dalle sostanze radioattive per colpire e uccidere le cellule tumorali senza danneggiare il tessuto sano circostante. Di fronte al trattamento di tumori difficilmente operabili perché vicini a organi vitali e delicati (occhi, nervi, cervello) o resistenti alla radioterapia tradizionale, si ricorre a una forma avanzata ed evoluta di radioterapia: l'adroterapia o terapia con fasci di ioni. È un trattamento che si avvale di particelle (gli "adroni", da cui il nome), in particolare protoni, più leggeri (protonterapia) e ioni carbonio, più pesanti (CIRT, *Carbon-Ion Radiotherapy*) [9] e richiede l'uso di un acceleratore di particelle chiamato sincrotrone. Quest'ultimo è in grado di scomporre gli atomi e creare i fasci di particelle (protoni e ioni carbonio) che andranno indirizzati verso le cellule tumorali per distruggerle. Rispetto alla radioterapia tradizionale, l'adroterapia è più precisa dal momento che concentra la sua azione sul tumore preservando i tessuti sani circostanti, ed è più efficace, soprattutto quella con ioni carbonio per le forme tumorali radioresistenti [10]. Grazie all'elevata energia cinetica con la quale vengono accelerati all'interno del sincrotrone, i fasci di ioni carbonio riescono a provocare rotture non riparabili nei legami chimici del DNA della cellula tumorale 3 volte maggiori rispetto a quelle generate dai raggi X della radioterapia convenzionale, provocandone la morte.

Il concetto alla base dell'adroterapia è il picco di Bragg (BP, *Bragg Peak*), un comportamento caratteristico di un fascio di ioni che attraversa la materia. Gli ioni pesanti subiscono una perdita energetica minima durante la maggior parte del loro tragitto per raggiungere il tumore e un brusco aumento della perdita di energia vicino alla fine del loro percorso, formando così un picco distintivo sulla curva di deposizione dell'energia. Questo picco è proprio il picco di Bragg

e rappresenta il punto in cui gli ioni depositano la massima quantità di energia nel tessuto. Nella terapia con fasci di ioni la conoscenza del picco di Bragg consente di concentrare la dose di radiazione esattamente sul tumore e allo stesso tempo minimizzare i danni ai tessuti sani circostanti. Dal momento che il BP si verifica a una determinata profondità nel tessuto, modulando e controllando la profondità di penetrazione dei fasci ionici, è possibile adattare il trattamento in base alla dimensione e alla forma del tumore, rendendo l'adroterapia una terapia altamente mirata e personalizzata per ciascun paziente [11].

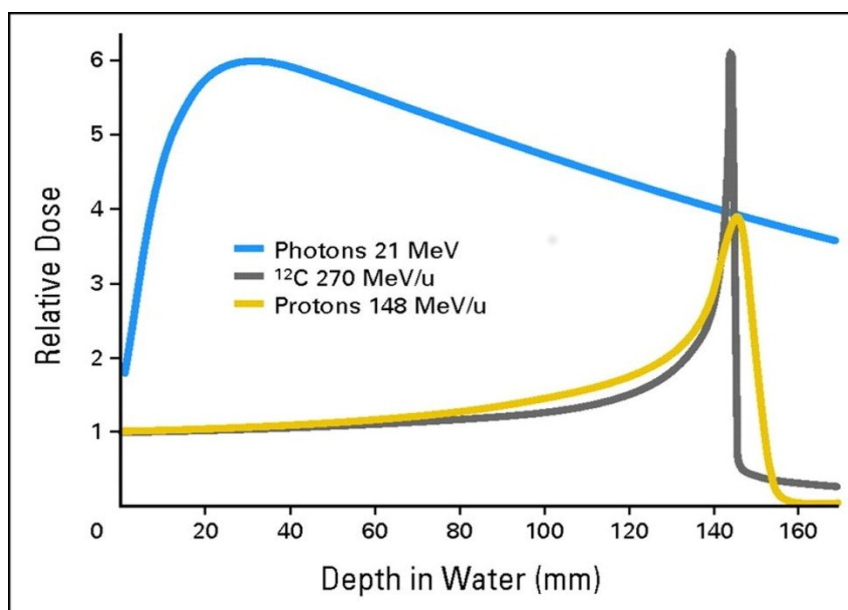


Figura 8. Picco di Bragg: le particelle cariche, come i protoni, depositano gran parte della loro energia poco prima di fermarsi. In questo modo essendo il rilascio di dose piccolo e trascurabile sul resto del corpo, non si verifica un danno anche per le cellule sane del paziente [12].

4.3 Lezioni apprese dalla prima esperienza clinica di monitoraggio PET della terapia con fasci di ioni

Fin dagli albori della terapia con particelle, si cercò di sfruttare sia l'attivazione indotta dall'irradiazione originata dalle interazioni nucleari di ioni primari stabili nel tessuto sia il segnale localizzato dalla posizione di arresto (BP) dei fasci di ioni radioattivi impiantati [13, 14, 15]. Inizialmente vennero eseguiti studi basati su telecamere planari a doppia testa "rudimentali", che però presentavano delle limitazioni importanti: efficienza di rilevamento limitata, bassa risoluzione spaziale e sensibilità alla radiazione di fondo per il funzionamento nel raggio.

Negli ultimi anni, alcuni gruppi di ricerca si sono impegnati nel tentativo di superare queste limitazioni, ponendosi l'obiettivo di sfruttare le tecnologie dei rivelatori PET nell'ambito del monitoraggio della terapia con fasci ionici [16].

5. Nuova generazione di sistemi di rilevamento PET in-beam

5.1 Scanner PET a doppia testa INSIDE in-beam per il monitoraggio della terapia con protoni e ioni carbonio

La teoria delle particelle (PT) è altamente precisa: data l'elevata selettività spaziale e la capacità distruttiva del rilascio di dose della PT, è necessario riuscire a centrare il tumore con una precisione millimetrica. Il monitoraggio è estremamente sensibile ai cambiamenti anatomici e alla posizione errata del paziente, con i rischi correlati al sottodosaggio della regione tumorale o sovradosaggio dei tessuti sani. Il trattamento viene pianificato precedentemente e, per mitigare i possibili effetti di errore, i radiobiologi introducono un fattore di sicurezza che riduce il rilascio della dose nella regione prossima al tumore evitando di colpire organi sani, ma allo stesso tempo riduce l'efficienza del trattamento. Un monitoraggio on-line che riveli l'effettivo percorso longitudinale del fascio, e in particolare la posizione del picco di Bragg, potrebbe quindi migliorare la qualità e l'efficienza del trattamento.

Con l'obiettivo di realizzare un sistema PET che sfrutti il fatto che, ricostruendo la posizione di emissione dei frammenti secondari, è possibile risalire in tempo reale al percorso longitudinale del fascio, nasce il progetto INSIDE (*Innovative Solution for Dosimetry in Hadrontherapy*) dalla collaborazione tra il CNAO (Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica) e l'INFN (Istituto Nazionale di Fisica Nucleare) [17].

Il sistema INSIDE è composto da due teste planari di dimensioni $10 \times 20 \text{ cm}^2$ per la rivelazione dei fotoni *back-to-back* e da un profilometro di dose *dual-mode* di dimensioni $20 \times 20 \text{ cm}^2$, costituito da 3 *sub-detector*: un tracciatore, un assorbitore e un calorimetro. I due rivelatori PET sono costituiti da 2×4 moduli di rivelazione ognuno dei quali è composto da una matrice LYSO di 16×16 pixel di cristalli di superficie $3 \times 3 \text{ mm}^2$ e spessore di 3,1 mm. L'area sensibile totale di un modulo è di $5 \times 5 \text{ cm}^2$. Il valore di FWHM (*Full Width at Half Maximum*), ovvero la risoluzione del sistema nella ricostruzione dell'attività β^+ , è compreso tra 1 e 2 mm nella direzione del fascio. Il profilometro tiene traccia delle informazioni sull'energia delle particelle

cariche e dei prompt gamma, utili per ricostruire la posizione del picco di Bragg durante il trattamento, dal momento che quest'ultimo è collegato al punto di emissione delle particelle cariche. Il tracciatore è formato da 6 piani XY di 384 fibre scintillanti BCF-12 ($0,5 \times 0,5 \text{ mm}^2$), lette da SiPM Hamamatsu S12571-050 da 1 mm^2 tramite un ASIC personalizzato BASIC32-ADC a 32 canali [18]. Dietro il tracciatore è posta una lastra di scintillatore plastico EJ-200 spessa 2,4 mm che ha il compito di assorbire gli elettroni Compton e misurarne l'energia. Il calorimetro, situato sul resto dell'assorbitore, è composto da matrici 4×4 di cristalli LYSO pixelati scintillanti. Ogni matrice è un array 16×16 di LYSO spesso 2 cm, letto da un PMT multi-anodo H8500.

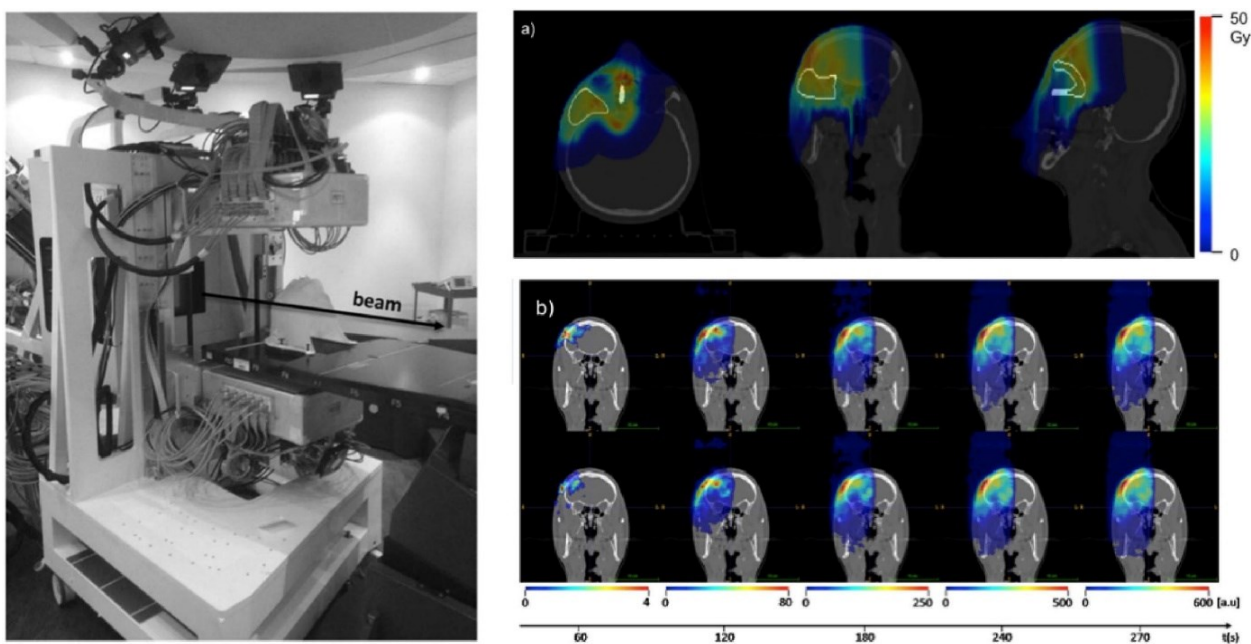


Figura 8. A sinistra: lo scanner PET a doppia testa INSIDE in-beam presso il CNAO, in grado di essere spostato lungo la linea del fascio (la freccia indica la direzione del fascio) e il lettino del paziente. A destra: a) a colori è indicata la dose per il piano di trattamento protonico, le diverse prospettive derivano dal simultaneo esame TC, in bianco è indicato il volume di interesse clinico. b) a colori l'evoluzione temporale dell'attività indotta dall'irradiazione, mostrata in una sezione 2D nuovamente sovrapposta alla TC per due diversi trattamenti (riga superiore e inferiore) [18].

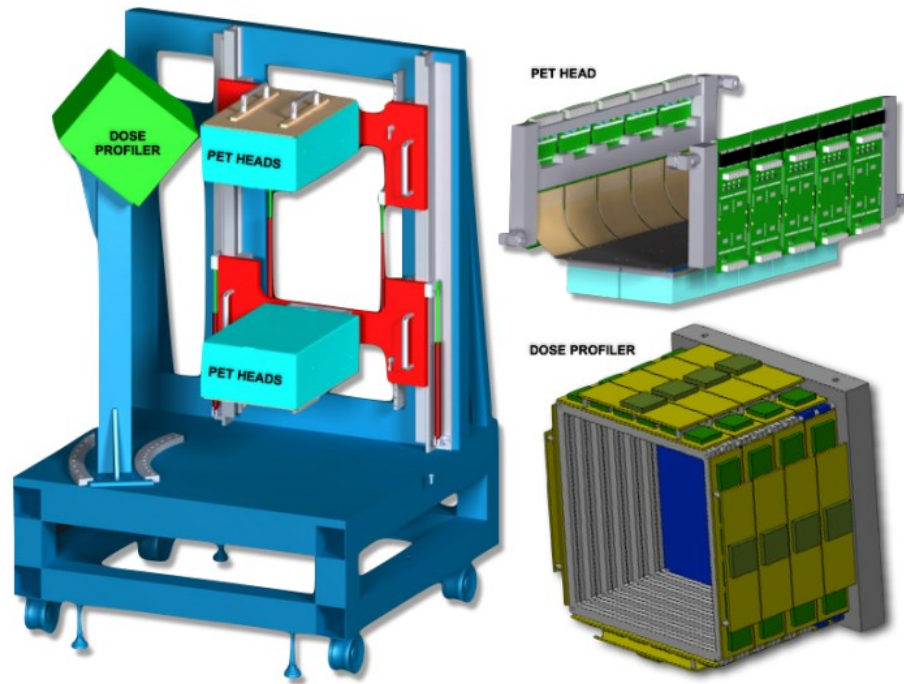


Figura 9. Il design del sistema INSIDE presso il CNAO: in azzurro le due testine PET con i relativi movimenti in rosso, in verde il Dose Profiler (a 60 gradi rispetto alla linea del fascio) e in blu la struttura meccanica. A destra il prototipo di una testa in PET e la struttura meccanica del DP [17].

5.2 OpenPET: geometrie PET ad anello intero per PET in-beam

Uno dei limiti di una geometria a doppia testa è la mancata risoluzione lungo l'asse perpendicolare ai piani del rivelatore. Con l'obiettivo di realizzare una PET *in-beam* senza artefatti, un gruppo di National Institutes for Quantum Science and Technology (QST, ex NIRS) ha proposto l'OpenPET, una geometria PET ad anello completo in grado di fornire uno spazio fisicamente aperto accessibile durante la misurazione [16]. Con l'OpenPET è possibile acquisire immagini 3D altamente accurate proprio grazie alla sua geometria ad anello completo. Le geometrie OpenPET possono essere classificate in due gruppi: OpenPET a doppio anello (DROP) [20] e OpenPET ad anello singolo (SROP) [21]. La geometria DROP è formata da due anelli rivelatori cilindrici separati assialmente da uno spazio aperto, mentre la geometria SROP ha una forma cilindrica tagliata da due piani paralleli inclinati rispetto alla direzione assiale per formare uno spazio aperto. La geometria ad anello singolo è stata proposta come una geometria più efficiente di quella a doppio anello per le applicazioni *in-beam* grazie al suo ampio spazio aperto e all'elevata sensibilità. L'aspetto chiave dei sistemi OpenPET è la capacità di

misurazione della profondità di interazione (DOI, *Depth Of Interaction*), ovvero la misurazione dei punti di interazione tridimensionale all'interno del blocco scintillatore. Il rilevamento DOI è necessario per mantenere un'adeguata risoluzione spaziale nel FOV aperto dato che lo spazio aperto aumenta l'angolo obliquo delle LOR e l'errore di parallasse, ovvero l'errore dovuto allo spessore degli scintillatori.

Presso l'Heavy Ion Medical Accelerator di Chiba (HIMAC) sono stati utilizzati i sistemi DROP e SROP per studi *in-beam* con fantocci e animali. In particolare, in una sala di irradiazione dell'HIMAC è stato effettuato un esperimento *in-beam* con il quale è stato scansionato l'intero corpo di una scimmia usando il sistema SROP. Il sistema prevede 4 anelli rilevatori spostati assialmente composti ciascuno da 40 rilevatori DOI. Il diametro dell'anello è di 660 mm e la lunghezza assiale totale di 214 mm. L'anello è allineato su un piano inclinato di 45° rispetto alla direzione assiale (direzione z) in modo da ottenere uno spazio aperto di 430 mm (Fig. 10). Ciascuno dei rilevatori DOI è composto da una matrice $16 \times 16 \times 4$ di cristalli scintillatori di gadolinio oxortosilicato (GOSZ) e ogni cristallo ha dimensione $2,8 \times 2,8 \times 7,5$ mm. A seguito delle simulazioni sia con scimmia sia con fantocci di PMMA (Polimetimetacrilato), è stata confermata l'efficacia della geometria SROP nel raggiungimento di una sensibilità 1,5 volte superiore rispetto alla geometria DROP composta dallo stesso numero di rivelatori, con lo stesso diametro dell'anello e la stessa larghezza dello spazio aperto [22].

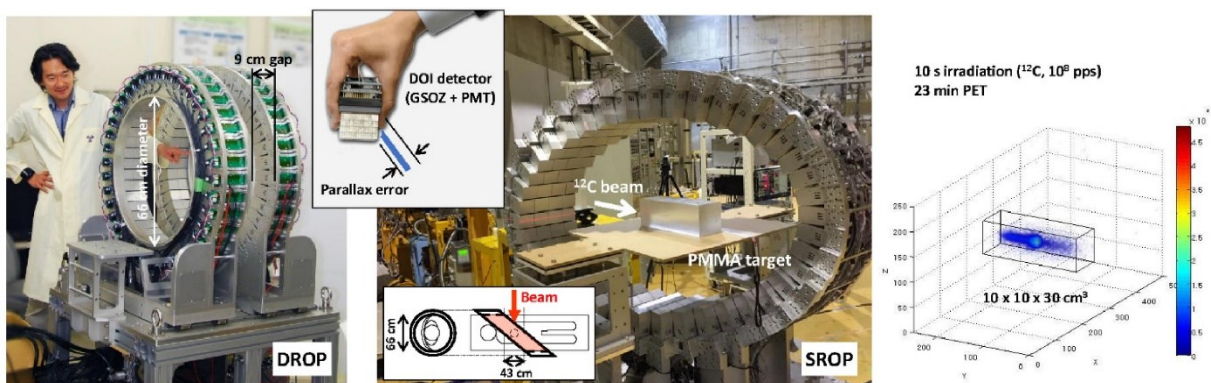


Figura 10. Prototipi di Open PET a doppio anello (DROP) e OpenPET a singolo anello (SROP). L'uso di un rivelatore di profondità di interazione (DOI) riduce la perdita di risoluzione spaziale nel campo visivo aperto a causa dell'errore di parallasse. Viene riportato un esempio con un fantoccio di PMMA e i risultati (a destra) dopo 10 s di irradiazione con 10^8 particelle di ^{12}C e 23 minuti di acquisizione PET con la configurazione mostrata nel pannello centrale [16].

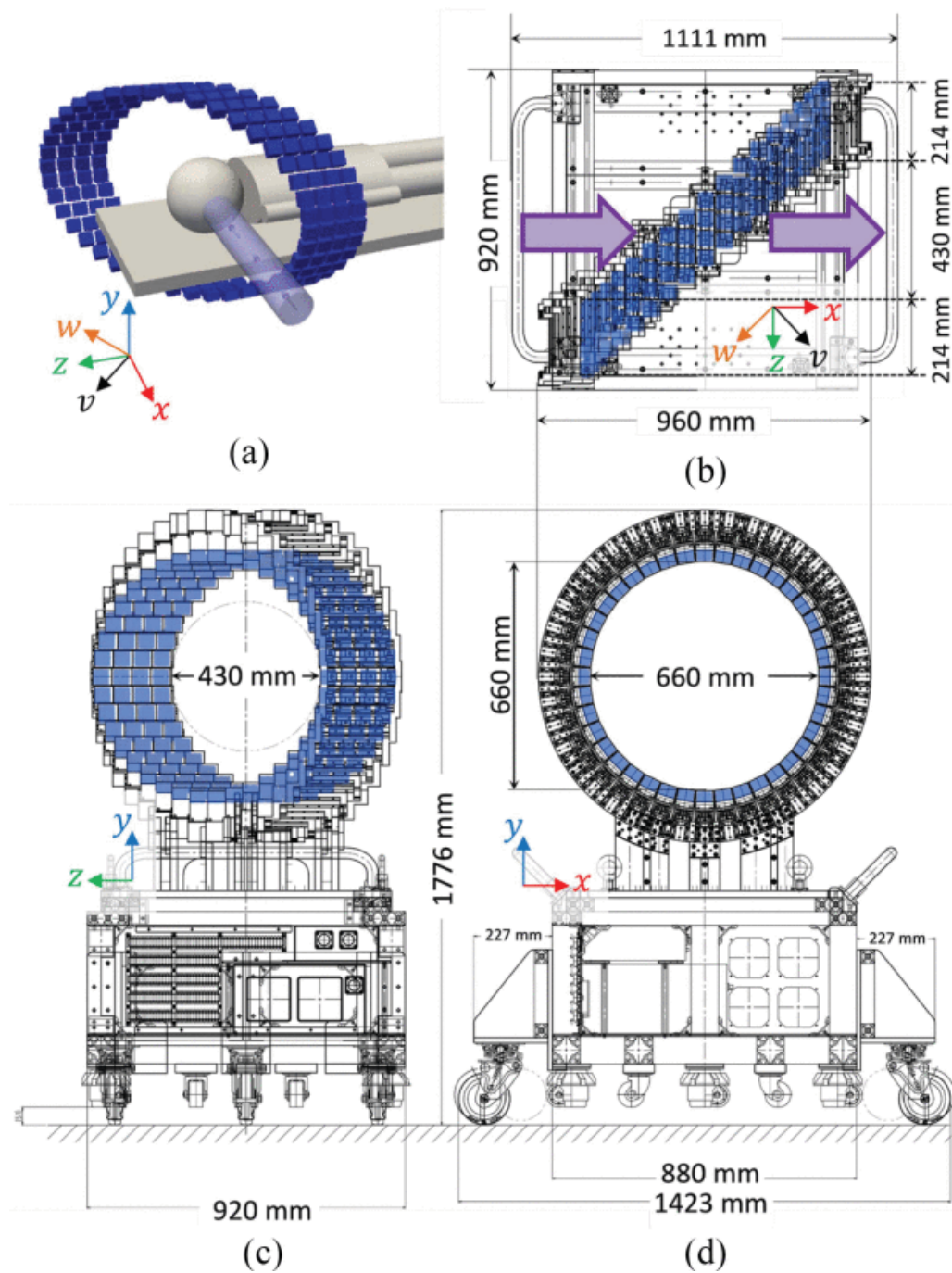


Figura 9. Illustrazione concettuale di SROP (a) e schizzi di progetto: viste dall'alto (b), laterali (c) e frontali (d). I blocchi scintillatori sono indicati in blu. Da notare come il sistema è dotato di ruote per un facile trasporto [22].

5.3 Jagellonica PET

La PET Jagellonica (J-PET) è stata sviluppata presso l'Università Jagellonica di Cracovia (Polonia) come tecnologia conveniente per la Tomografia a Emissione di positroni potenzialmente sfruttabile nel monitoraggio del trattamento *in-beam* nella terapia adronica. La

J-PET è il primo scanner per Tomografia a Emissione di Positroni costruito con scintillatori plastici e ha permesso di realizzare la prima immagine di positronio e la prima immagine multi-fotone (cioè un'immagine ricavata dal rilevamento di fotoni originati da più meccanismi diversi) [27]. Gli scintillatori plastici, a differenza di quelli inorganici, sono facili da modellare e consentono di realizzare PET *total-body*. Inoltre, gli scintillatori plastici sono meno costosi degli scintillatori a cristalli usati negli attuali sistemi PET e sono superiori ai cristalli in termini di risoluzione temporale, cioè forniscono segnali più veloci di più di un ordine di grandezza (con tempo di decadimento di circa 2 ns rispetto, ad esempio, ai 40 ns di LYSO o 300 ns dei cristalli BGO). Ciò nonostante, i noti limiti degli scintillatori plastici come la bassa efficienza di rilevamento e la moderata emissione di luce possono essere compensati dal multi-strato e dal lungo campo assiale dei sistemi di visualizzazione. Inoltre, gli scintillatori plastici sono leggeri, consentendo una costruzione robusta e leggera, contrariamente ai fragili scintillatori di cristallo. Il rivelatore J-PET è costituito da 192 moduli, in ognuno dei quali ci sono due fotomoltiplicatori montati alle due estremità di uno scintillatore. Attraverso l'elettronica digitale multi-soglia i segnali vengono campionati a quattro livelli di tensione sui bordi anteriore e posteriore [27]. Per determinare la posizione del punto di annichilazione lungo una LOR viene utilizzato un metodo di tempo di volo (TOF) basato sui tempi registrati in una coppia di strisce opposte.

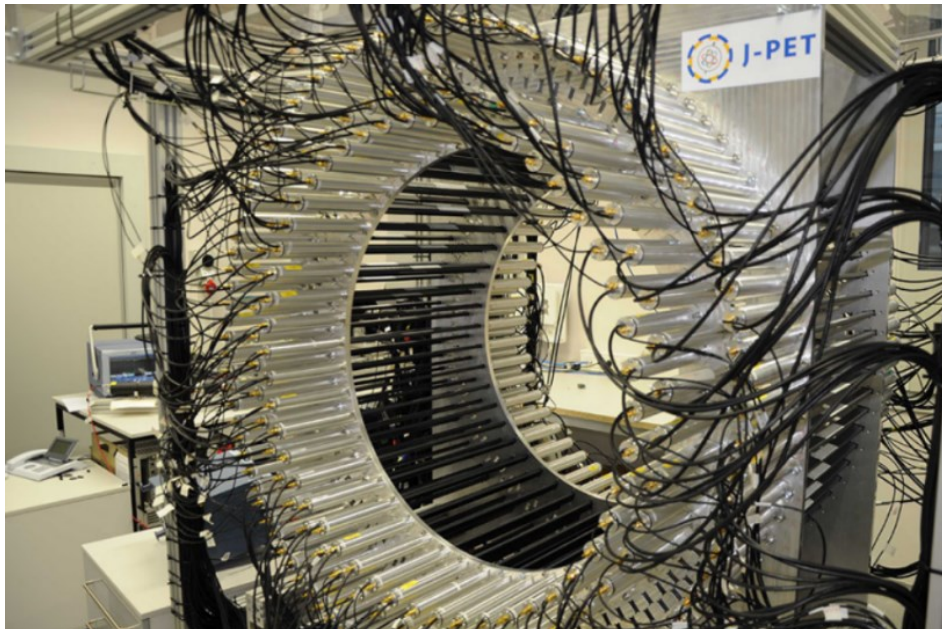


Figura 11. *Primo prototipo in scala reale del rivelatore J-PET, costituito da tre strati cilindrici di strisce scintillanti plastiche BC-404 (in nero) con dimensione di $7 \times 19 \times 500 \text{ mm}^3$ e fotomoltiplicatori a tubi a vuoto Hamamatsu R9800 (in grigio). I segnali provenienti dai fotomoltiplicatori vengono campionati nel dominio della tensione a quattro soglie con una precisione temporale di 30 ps [25].*

Un singolo modulo dello strato di rilevamento del tomografo J-PET è un'unità di rilevamento indipendente che invia informazioni sulla temporizzazione dei segnali. È composto da 13 strisce scintillanti in plastica BC-404. Ogni listello ha dimensioni di $6 \times 24 \times 50 \text{ mm}^3$. Ciascun lato della striscia scintillante viene letto dai SiPM (Silicon PhotoMultipliers) S13361-6674 Hamamatsu sotto forma di matrice 1×4 . L'uscita del SiPM è collegata al preamplificatore e alle schede di alimentazione. La scheda di alimentazione consente la regolazione della tensione per ciascun SiPM separatamente con elevata precisione, mentre il preamplificatore prima migliora i segnali e poi li divide passivamente in due. Tale approccio funziona in quanto rende possibile la misurazione del tempo a soglia costante separatamente per ciascun canale del rivelatore. La conversione da analogico a digitale viene eseguita all'estremità del modulo per consentire prestazioni di temporizzazione quanto più elevate possibile. I segnali digitali vengono quindi gestiti da un sistema di lettura digitale a due stadi in grado di elaborare parte del flusso di dati e alla fine memorizzarlo sul server. L'intero rivelatore è costituito da 24 moduli di rilevamento montati in un telaio metallico. Ogni modulo può essere facilmente estratto per la manutenzione e pesa complessivamente circa 2 kg.

Grazie all'applicazione della matrice dei fotomoltiplicatori al silicio, il nuovo strato del J-PET è caratterizzato da una risoluzione temporale ancora migliore rispetto al primo prototipo.

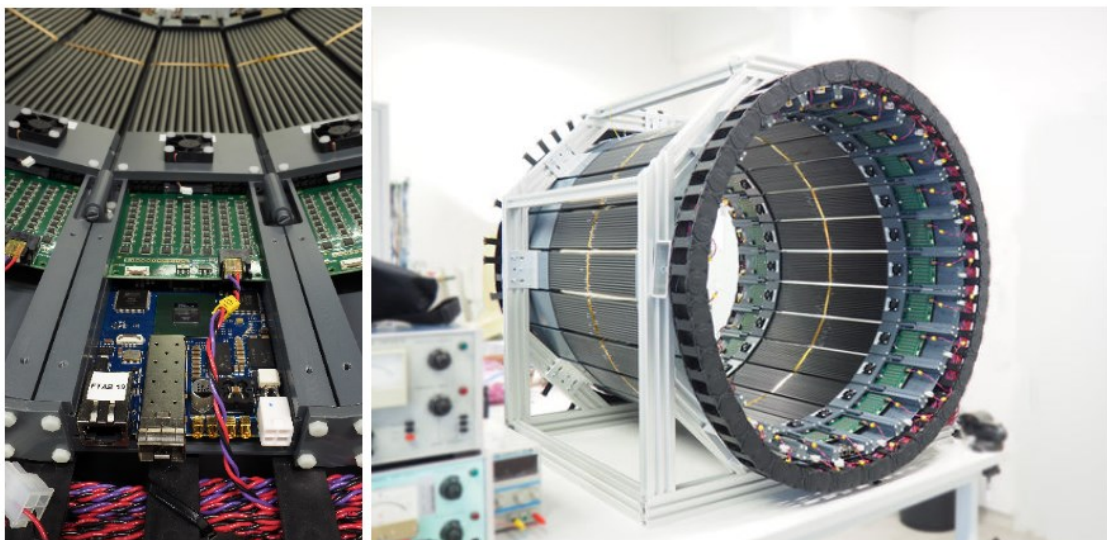


Figura 12. A sinistra: in verde la scheda di alimentazione che fornisce tensione a ciascun fotomoltiplicatore SiPM separatamente e in blu la scheda che converte i segnali analogici in digitali. A destra: prototipo mobile di J-PET dopo l'assemblaggio meccanico. Il rivelatore è costituito da 24 moduli di rivelamento. Ogni modulo può essere facilmente estratto per la manutenzione e pesa circa 2 kg in totale ed è composto da 13 scintillatori letti su entrambi i lati da array di 1×4 SiPM [19].

5.3.1 Diagnostica medica: PET multifotone e imaging del positronio

Il rivelatore J-PET è in grado di ricostruire i decadimenti in tre fotoni degli atomi di orto-positronio (o-Ps), nonostante sia impossibile misurare direttamente l'energia dei fotoni gamma dal momento che quest'ultimi interagiscono negli scintillatori plastici prevalentemente per effetto Compton. Il metodo si basa sulla trilaterazione e consente una ricostruzione simultanea sia della posizione sia del tempo del decadimento [30].

Il rivelatore J-PET è il primo rivelatore in grado di acquisire immagini del positronio, l'atomo analogo all'atomo di idrogeno con un positrone al posto del protone. L'imaging del positronio è un concetto, proposto dal fondatore del gruppo J-PET, P. Moskal, che combina le due tipi di informazioni fondamentali nel decadimento del positronio: la posizione del decadimento e la durata della vita del positronio [27].

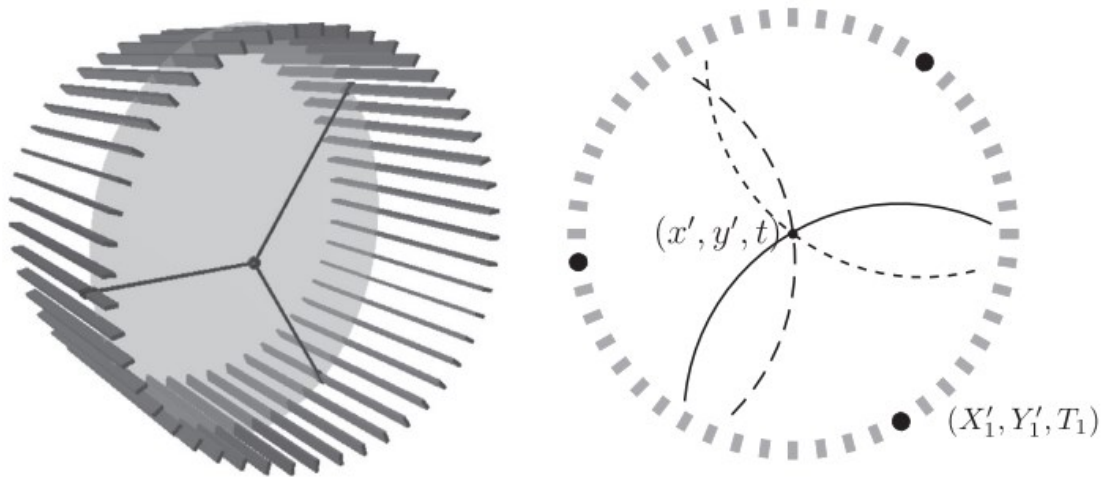


Figura 13. A sinistra: un diagramma del rivelatore J-PET, in nero sono indicate le direzioni dei tre fotoni prodotti dal decadimento dell'orto-positronio. A destra: diagramma bidimensionale della ricostruzione del decadimento. Ciascuna delle coordinate colpite costituisce il centro di un cerchio che descrive il possibile punto di origine del fotone, dove il raggio del cerchio dipende dal tempo di registrazione e dal tempo di decadimento o-Ps sconosciuto [27].

L'immagine del positronio è stata creata studiando le coincidenze di tre fotoni: due fotoni derivanti dall'annichilazione del positronio e un terzo fotone proveniente dalla diseccitazione del nucleo emettitore di positroni ($^{22}\text{Na} \rightarrow ^{22}\text{Ne}^* + e^+ + \nu_e$; $^{22}\text{Ne}^* \rightarrow ^{22}\text{Ne} + \gamma_{\text{deex}}$). I due fotoni di annichilazione permettono di determinare la posizione di annichilazione, mentre la

registrazione del fotone di diseccitazione consente la misurazione delle singole vite del positronio. La misura simultanea della posizione di annichilazione e della durata del positronio ha permesso di formare un'immagine composta dalla durata dell'orto-positronio stimata in ciascun voxel. Questa immagine del positronio è complementare all'immagine PET standard e può estendere le capacità diagnostiche della tecnica di imaging PET.

L'immagine del positronio può essere utilizzata per individuare lesioni neoplastiche che potrebbero non essere rilevate con le scansioni PET standard. Inoltre, può aiutare a determinare il grado di malignità di queste lesioni, fungendo da una sorta di "biopsia virtuale".

Nel corpo umano l'annichilazione positrone-elettrone è seguita dalla formazione dell'atomo di positronio circa nel 40% [32] dei casi e circa nel 60% dei casi il positrone emesso dal radionuclide si annichila direttamente nel tessuto (prevalentemente nei due fotoni di 511 keV). La Figura 14 illustra i processi che portano all'annichilazione dei positroni nella molecola CD44 presente nel tumore del glioblastoma, uno dei tumori idonei alla terapia con fasci di ioni. Il positronio può presentarsi nel 25% dei casi come para-positronio di breve durata che decade prevalentemente in due fotoni (con una vita media nel vuoto di 125 ps), e nel 75% dei casi come orto-positronio di lunga vita che decade principalmente in tre fotoni (con una durata media nel vuoto di 142 ns).

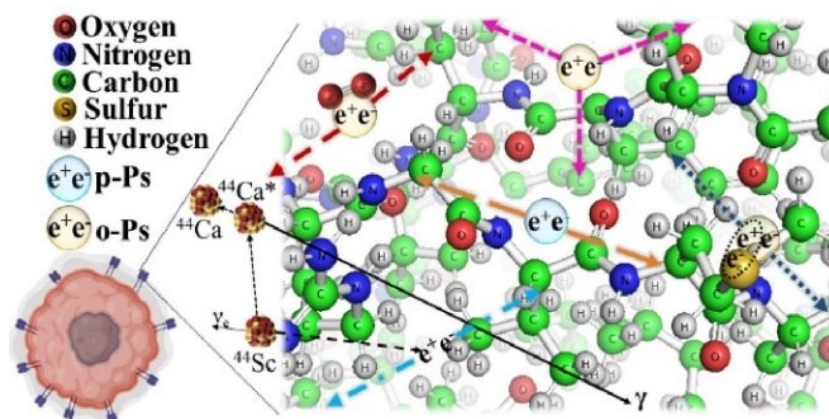


Figura 14. Pannello di sinistra: illustrazione dei processi di annichilazione positrone-elettrone nella molecola CD44 presente nel tumore del glioblastoma. Può annichilarsi direttamente in due fotoni (freccie blu tratteggiate) o può formare un para-positronio di breve durata (blu) o un orto-positronio di lunga durata (giallo) [16].

5.4 Aumentare le capacità dell'imaging PET convenzionale

Il potenziale della PET può essere aumentato con l'aiuto dell'imaging della fotocamera Compton che è un metodo per acquisire immagini di sorgenti di raggi gamma misurando una diffusione Compton e un assorbimento fotoelettrico per ciascun decadimento in termini di posizioni ed energie depositate. La posizione della sorgente per un evento misurato viene identificata su una superficie di un cono determinata dalla cinematica Compton con le informazioni misurate. Per una sorgente puntiforme, la sua posizione viene stimata disegnando e sovrapponendo più coni.

Il nuovo concetto di PET combinato con l'imaging Compton è indicato in letteratura come γ -PET o *Whole Gamma Imaging* (WGI). Diversamente dall'imaging multi-fotone basato sulle prestazioni temporali di un singolo anello PET, in WGI c'è un anello rivelatore aggiuntivo, utilizzato come scatterer, che viene inserito in un anello PET convenzionale in modo che i singoli raggi gamma possano essere rilevati con il metodo di imaging Compton. In questo modo un sistema WGI funziona sia come sistema PET sia come sistema di imaging Compton. A differenza della PET, che può visualizzare solo emettitori di positroni, l'imaging Compton riesce a visualizzare una varietà di sorgenti di raggi gamma. Si ottengono ottimi risultati usando scandio Sc (con emivita di 3,89 ore) il cui isotopo radioattivo emette un positrone e un raggio gamma di 1157 keV quasi simultaneamente. In linea di principio, basterebbero solo pochi decadimenti per localizzare la posizione della sorgente calcolando i punti di intersezione di una LOR a 511 keV con un cono Compton a 1157 keV.

Presso QST è stato realizzato il primo imaging Compton ad anello intero basato sulla geometria WGI. Come emettitore di positroni è stata utilizzata una sorgente di ^{89}Zr (Zirconia, con emivita di circa 3,27 giorni) che emette un raggio gamma singolo di energia pari a 909 keV e un positrone, e dovrebbe essere un isotopo ottimale per il confronto tra l'imaging Compton e la PET. Il prototipo è costituito da un anello PET assorbitore con diametro di 660 mm all'interno del quale è inserito un anello scatterer con diametro di 94 mm (vedere Figura 16) [22]. L'anello assorbitore è composto da quattro anelli di 40 rivelatori DOI (quindi, in totale 160 rivelatori) a quattro strati, ciascuno dei quali costituito da matrici $16 \times 16 \times 4$ di cristalli di Oxortosilicato di Gadolinio drogato con Zr (GSOZ) [34] e un tubo fotomoltiplicatore di 64 canali (R10552-100-M64). Poiché è richiesta un'elevata risoluzione energetica nell'imaging Compton, si è scelto come scintillatore luminoso il Gadolinio Alluminio Gallio Granato (GAGG). Ogni rivelatore scatterer consisteva in una matrice 24×24 di cristalli GAGG (di dimensioni $0,9 \times$

$0,9 \times 6,0 \text{ mm}^3$ ciascuno) accoppiato con un array SiPM 8×8 (Hamamatsu S14161-3050HS-08) con dimensioni in pixel di $3,0 \times 3,0 \text{ mm}^3$ [35]. Tutti gli eventi di interazione sono stati registrati come dati in modalità elenco con l'impiego dell'algoritmo di massimizzazione delle aspettative dei sottoinsiemi ordinati (OSEM) e la selezione degli eventi come il rilevamento delle coincidenze è stata eseguita dal software in fase di post-elaborazione. Gli eventi PET e Compton sono stati estratti separatamente dallo stesso insieme di eventi singoli.

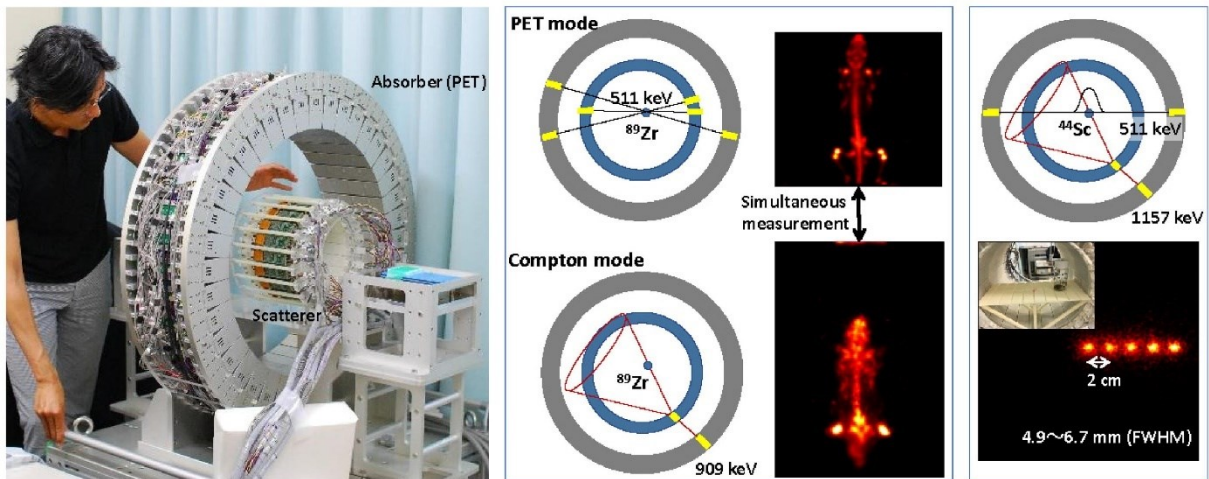


Figura 16. Una dimostrazione dell'intero gamma imaging (WGI), che combina la PET con l'imaging Compton. Per Zr, che emette raggi gamma da 909 keV e un positrone, lo stesso topo è stato ripreso in due diverse modalità: una modalità PET e una modalità Compton. Per Sc, che emette raggi gamma da 1157 keV dopo un decadimento di positroni, è stata mostrata la fattibilità di una localizzazione senza ricostruzione come punto di intersezione tra la linea di risposta e una superficie del cono di Compton [36].

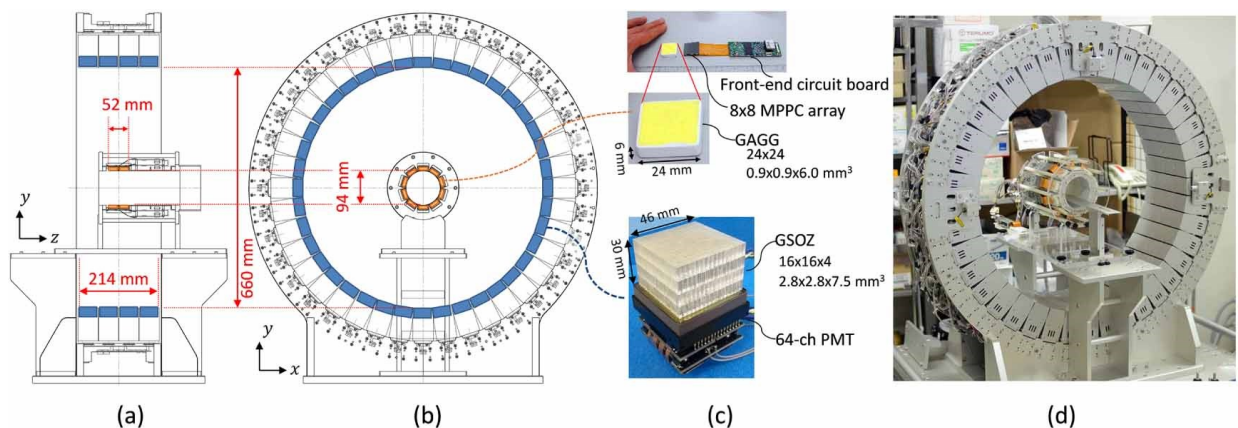


Figura 17. Schizzi di progetto del prototipo WGI modificato mostrati come vista laterale (a) e vista frontale (b); fotografie del rivelatore diffusore e del rivelatore assorbitore (c) e del prototipo sviluppato (d) [34].

Sono stati condotti esperimenti su fantocci e piccoli animali. Dato che un nuclide di ^{89}Zr emette sia un positrone che un raggio gamma singolo di 909 keV, si ottiene la stessa distribuzione della radioattività sia per l'imaging PET sia per l'imaging Compton, che quindi possono essere confrontate direttamente.

L'esperimento con fantoccio a bastoncino aveva come obiettivo la dimostrazione della risoluzione spaziale nella ricostruzione iterativa dell'immagine. Il fantoccio era costituito da un cilindro cavo esterno e un cilindro interno pieno di diametro 36,1 mm e lunghezza 17,8 mm. Il cilindro interno aveva inoltre dei piccoli fori cilindrici di diametri diversi, che potevano essere riempiti con una soluzione di ^{89}Zr per una radioattività totale di 10,3 MBq. La Figura 16 mostra i risultati ottenuti: l'imaging PET ha risolto chiaramente i bastoncini da 2,2 mm, mentre l'imaging Compton ha risolto i bastoncini da 3,0 mm per la regione periferica. Per la regione centrale, i bastoncini non sono stati risolti chiaramente e questo ha portato alla conclusione che la regione più vicina al rivelatore scatterer avesse una migliore risoluzione spaziale per l'imaging Compton.

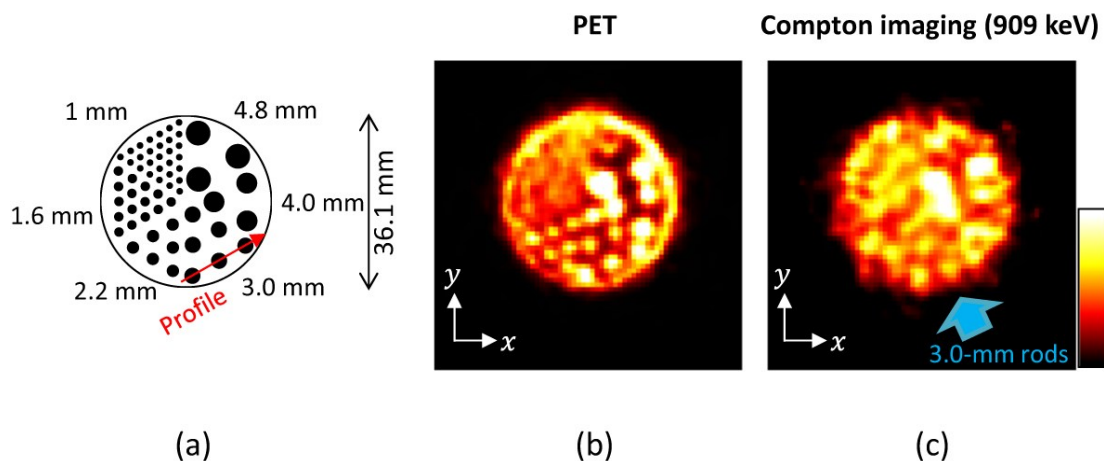


Figura 16. Struttura del fantoccio ad asta piccola (a); immagini ricostruite per la modalità PET (b) e per la modalità di imaging Compton (c) [36].

Per l'esperimento su piccoli animali, sono stati iniettati 9,8 MBq di ossalato di ^{89}Zr in un topo ICR 23 ore prima della misurazione che nel complesso è durata 1 ora. Il letto è stato posizionato in una altezza più elevata dato che, dall'esperimento precedente, era stata appurata una risoluzione spaziale dell'imaging Compton migliore quando il soggetto è più vicino al

rivelatore scatterer. La figura 17 mostra che il risultato dell'imaging Compton concordava bene con l'immagine PET.

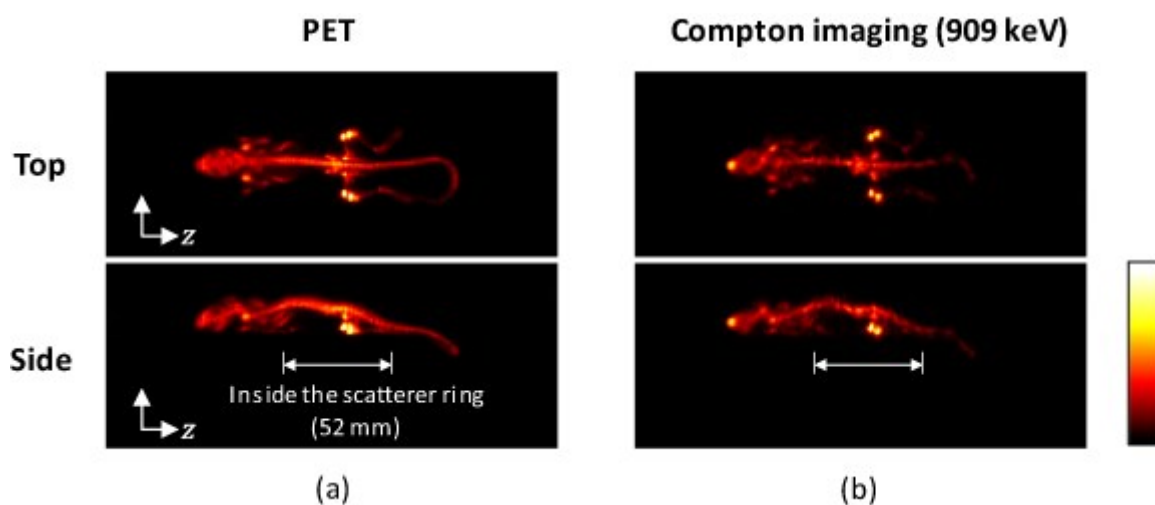


Figura 17. Immagini PET (a) e Compton (b) ricostruite per l'esperimento su piccoli animali con un topo a cui è stato iniettato ^{89}Zr -ossalato. La riga superiore mostra le immagini della proiezione di massima intensità (MIP) dall'alto, mentre la riga inferiore mostra quelle laterali [37].

6. Conclusioni

Novant'anni dopo la scoperta del positrone, l'utilizzo non convenzionale dell'imaging PET per il monitoraggio *in vivo* della terapia con fasci ionici (sia stabili che radioattivi) rimane un argomento di ricerca attivo. Inizialmente, si è fatto affidamento su sistemi prevalentemente adattati dall'imaging medico nucleare tradizionale. Tuttavia, i recenti progressi nelle tecnologie dei rivelatori e nell'elaborazione dei dati promettono miglioramenti significativi per un monitoraggio più affidabile della dose di radiazione *in vivo*. Questo, a sua volta, può portare a una migliore precisione nel trattamento del tumore, riducendo al contempo l'impatto sui tessuti sani circostanti. Inoltre, gli esperimenti con sistemi prototipi avanzati hanno dimostrato la promettente possibilità di ampliare le capacità dell'imaging PET. Questo coinvolge tutte le emissioni di fotoni energetici indotte dall'irradiazione, consentendo un imaging combinato PET e Compton. Inoltre, è stato possibile visualizzare la vita del positronio nell'imaging multi-fotone. L'evoluzione delle tecnologie degli acceleratori ha reso possibile la produzione di intensi fasci di radiazioni ionizzanti. Questi sviluppi aprono interessanti prospettive non solo per la conformazione fisica della terapia con fasci ionici, ma anche per nuove intuizioni sui meccanismi biologici da sfruttare per un trattamento localizzato più efficace nella terapia personalizzata. L'obiettivo finale è quello di migliorare la qualità della vita dei pazienti, riducendo al minimo gli effetti collaterali e massimizzando l'eliminazione del tumore. Con l'avanzamento delle conoscenze e delle tecnologie, possiamo guardare al futuro con ottimismo, sapendo che la ricerca continua a guidarci verso soluzioni sempre più efficaci per la cura del cancro e altre patologie.

Bibliografia

- [1] T.B. Lynch (2007), *PET-TC in Clinical Practice*
- [2] R. Bertani, M. Mozzon, P. Sgarbossa (2019), *Fondamenti di Chimica per la Bioingegneria*
- [3] D. Volterrani, P. A. Erba, G. Mariani (2010), *Fondamenti di medicina nucleare*
- [4] A. Vacchi (2008), *Asimmetrie-Rivista dell'Istituto Nazionale di Fisica Nucleare*
- [5] G. Coppini, S. Diciotti, G. Valli (2012), *Bioimmagini*
- [6] J. Walker (2023), *Fundamentals of Physics*, Extended, 12th Edition by David Halliday, Robert Resnick and Jearl Walker (Chapters 21-36)
- [7] A. Gonzalez-Montoro, AJ Gonzalez, S. Pourashraf, RS Miyaoka, P. Bruyndonckx, G. Chinn, et al. (2021) *Evoluzione dei rilevatori PET e degli algoritmi di posizionamento degli eventi utilizzando cristalli di scintillazione monolitici*, IEEE Trans Radiat Plasma Medical Sci, 5, pp. 282-305
- [8] A. C. Paolozzo, U. Basso, C. Bertipaglia, S. Faoro, F. Paganelli, M. P. Trojniak, *Vadamecum di Terapia Oncologica*
- [9] O. Mohamad, H. Makishima, T. Kamada (2018), *Evolution of Carbon Ion Radiotherapy at the National Institute of Radiological Sciences in Japan*
- [10] Karger CP, Peschke P. *RBE and related modeling in carbon-ion therapy*. Phys Med Biol. 2017 Dec 19;63(1):01TR02. doi: 10.1088/1361-6560/aa9102. PMID: 28976361.
- [11] Paganetti H. *Range uncertainties in proton therapy and the role of Monte Carlo simulations*. Phys Med Biol. (2012) Jun 7;57(11): R99-117. doi: 10.1088/0031-9155/57/11/R99. Epub 2012 May 9. PMID: 22571913; PMCID: PMC3374500.
- [12] O. Jäkel, (2020). *Physical advantages of particles: protons and light ions*. The British journal of radiology, 93(1107), 20190428.
- [13] J. Llacer *Positron emission medical measurements with accelerated radioactive ion beams* Nucl Sci Appl, 3 (1988), pp. 111-131
- [14] H.D. Maccabee, U. Madhvanath, M.R. Raju *Tissue activation studies with alpha-particle beams* Phys Med Biol, 14 (1969), pp. 213-224
- [15] C.A. Tobias, E.V. Benton, M.P. Capp, A. Chatterjee, M.R. Cruty, R.P. Henke (1977), *Particle radiography and autoactivation* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 3, p. 35
- [16] K. Parodi, T. Yamaya, P. Moskal (2022), *Esperienza e nuove prospettive dell'imaging PET per il monitoraggio della terapia con fasci ionici*
- [17] M. Marafini, A. Attili, G. Battistoni et al. (2015), *The INSIDE Project: Innovative Solutions for In-Beam Dosimetry in Hadrontherapy*, Vol. 127

- [18] V. Ferrero, E. Fiorina, M. Morrocchi, F. Pennazio, G. Baroni, G. Battistoni, et al. *Bisogni MG Online proton therapy monitoring: clinical test of a Silicon-photodetector-based in-beam PET* Sci Rep, 8 (2018), p. 4100
- [19] M. Moglioni, A.C. Kraan, G. Baroni, G. Battistoni, N. Belcari, et al. (2022), *In-vivo range verification analysis with in-beam PET data for patients treated with proton therapy at CNAO* Front Oncol
- [20] M.G. Bisogni et al. (2017), *INSIDE in-beam positron emission tomography system for particle range monitoring in hadrontherapy*, J Med Imaging (Bellingham)
- [21] G. Traini et al. (2017), *Design of a new tracking device for on-line beam range monitor in carbon therapy*, Physica Medica, 34
- [22] T. Yamaya et al., "*Una proposta di geometria PET aperta*", *Phys. Med. Biol.*, vol. 53, n. 3, pagine 757-773, febbraio 2008.
- [23] H. Tashima, T. Yamaya, E. Yoshida, S. Kinouchi, M. Watanabe, E. Tanaka (2012), *A single-ring OpenPET enabling PET imaging during radiotherapy* Phys Med Biol, 57 pp. 4705-4718
- [24] H. Tashima et al. (2020), "*Sviluppo di un sistema OpenPET multiuso ad anello singolo su scala umana*", in IEEE Transactions on Radiation and Plasma Medical Sciences, vol. 5, n. 6, pp. 807-816
- [25] P. Moskal, K. Dulski, N. Chug, C. Curceanu, E. Czerwiński, M. Dadgar, et al. (2021) *Positronium imaging with the novel multiphoton PET scanner*. Science Advances, 7, p. eabh4394
- [26] M. Pałka, P. Strzempek, G. Korcyl, T. Bednarski, N. Sz, P. Białas, et al. (2017) *Multichannel FPGA based MVT system for high precision time (20 ps RMS) and charge measurement* J Instrum, 12, p. P08001
- [27] P. Moskal, K. Dulski, N. Chug, C. Curceanu et al. (2021), *Positronium imaging with the novel multiphoton PET scanner*
- [28] P. Moskal, E. Q. Stepie (2020), *Prospects and Clinical Perspectives of Total -Body PET Imaging Using Plastic Scintillators*
- [29] P. Moskal, A. Gajos, M. Mohammed, J. Chhokar, N. Chug, C. Curceanu, et al. (2021), *Testing CPT symmetry in ortho-positronium decays with positronium annihilation tomography* Nat Commun, 12, p. 5658
- [30] A. Gajos, D. Kamińska, E. Czerwiński (2016), *Trilateration-based reconstruction of ortho-positronium decays into three photons with the J-PET detector*

- [31] P. Moskal, K. Dulski, N. Chug, C. Curceanu, E. Czerwiński, M. Dadgar, et al. (2021), *Positronium imaging with the novel multiphoton PET scanner*. *Science Advances*, 7, p. eabh4394
- [32] P. Moskal, B. Jasińska, E.Ł. Stępień, S. Bass (2019), *Positronium in medicine and biology* *Nat Rev Phys*, 1, p. 527
- [33] P. Moskal, E.Ł. Stępień *Positronium as a biomarker of hypoxia* *Bio-Algorithms Med-Syst*, 17 (2021), pp. 311-319
- [34] N. Shimura et al. (2004), "Zr doped GSO:Ce single crystals and their scintillation performance", *IEEE Symposium Conference Record Nuclear Science 2004.* , Roma, Italia, pp. 2720-2723
- [35] T. Yamaya, T. Inaniwa, S. Minohara, E. Yoshida, N. Inadama, F. Nishikido, et al. (2008), *A proposal of an open PET geometry* *Phys Med Biol*, 53 pp. 757-773
- [36] Shimazoe K, Yoshino M, Ohshima Y, Uenomachi M, Oogane K, Orita T, Takahashi H, Kamada K, Yoshikawa A and Takahashi M (2020), Development of simultaneous PET and Compton imaging using GAGG-SiPM based pixel detectors *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. A* **954** 161499
- [37] E. Yoshida, H. Tashima, K. Nagatsu, A.B. Tsuji, K. Kamada, K. Parodi, et al. (2020), *Whole gamma imaging: a new concept of PET combined with Compton imaging* *Phys Med Biol*, 65 Article 125013