



**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA**



DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

**La nuova generazione di PET/CT scanners a vista assiale prolungata:
comparazione tra United Imaging uExplorer e Siemens Biograph Vision
Quadra**

Relatore: Prof. Mattia Veronese

Laureando: Davide Menegazzo

Matricola: 1195599

A.A. 2021/2022

0

INDICE

SOMMARIO.....	5
ABSTRACT.....	6
CAPITOLO 1: INTRODUZIONE.....	7
1.1. TOMOGRAFIA AD EMISSIONI DI POSITRONI (PET).....	7
1.1.1. CONCETTI BASE.....	7
1.1.2. I TOMOGRAFI PET: LA LORO STRUTTURA, IL LORO FUNZIONAMENTO ED I LORO LIMITI.....	9
1.2. OBIETTIVI DELLA TESI.....	12
1.3. CONTENUTI DELLA TESI.....	12
CAPITOLO 2: LAFOV PET E TOTAL-BODY PET.....	13
2.1. SAFOV PET E WHOLE-BODY PET IMAGING.....	13
2.2. LAFOV PET E TOTAL BODY PET IMAGING.....	14
2.3. SFIDE E LIMITI.....	16
CAPITOLO 3: UNITED IMAGING uEXPLORER.....	18
3.1. STORIA.....	19
3.2. SPECIFICHE TECNICHE.....	19
3.2.1. HARDWARE E PARAMETRI FISICI.....	19
3.2.2. ACQUISIZIONE DATI E RICOSTRUZIONE DELL'IMMAGINE.....	20
3.2.3. CORREZIONI DI INFORMAZIONE E CALIBRAZIONI.....	20
3.3. ANALISI DELLE PRESTAZIONI IN STUDI CON FANTOCCHI.....	22
3.3.1. SENSIBILITÀ.....	22
3.3.2. PERFORMANCE DEL TASSO DI CONTEGGIO.....	23
3.3.3. RISOLUZIONE DEL TOF (TEMPO DI VOLO).....	24
3.3.4. RISOLUZIONE SPAZIALE.....	25
3.3.5. QUALITÀ DELL'IMMAGINE ED ACCURATEZZA DELLE CORREZIONI.....	27
3.4. PRIME APPLICAZIONI NELL'UOMO.....	30
3.4.1. INTRODUZIONE.....	30
3.4.2. QUALITÀ IMMAGINE E TEMPI DI SCAN RIDOTTI.....	31
3.4.3. IMAGING RITARDATO E IMAGING A BASSO DOSAGGIO.....	32
3.4.4. IMAGING DI SINGOLO ORGANO E IMAGING TOTAL-BODY DINAMICO.....	34

CAPITOLO 4: SIEMENS BIOGRAPH VISION QUADRA.....	35
4.1. STORIA.....	35
4.2. SPECIFICHE TECNICHE.....	36
4.3. ANALISI DELLE PRESTAZIONI IN STUDI CON FANTOCCHI.....	37
4.3.1. INTRODUZIONE ALLE ANALISI.....	37
4.3.2. SENSIBILITÀ.....	37
4.3.3. PERFORMANCE DEL TASSO DI CONTEGGIO.....	38
4.3.4. RISOLUZIONE DEL TOF E DELL'ENERGIA DELLO SCANNER.....	39
4.3.5. RISOLUZIONE SPAZIALE.....	40
4.3.6. QUALITÀ DELL'IMMAGINE E ACCURATEZZA DELLE CORREZIONI.....	41
4.4. PRIME APPLICAZIONI NELL'UOMO.....	43
4.4.1. INTRODUZIONE, ROUTINE DI ACQUISIZIONE E PROTOCOLLO DI IMAGING.....	43
4.4.2. QUALITÀ DI IMMAGINE E TEMPI DI SCAN RIDOTTI.....	44
4.4.3. IMAGING RITARDATO ED IMAGING A BASSO DOSAGGIO.....	46
CAPITOLO 5: ANALISI COMPARATIVA TRA I DUE MACCHINARI.....	46
5.1. INTRODUZIONE.....	47
5.2. SPECIFICHE TECNICHE.....	47
5.3. ANALISI DELLE PRESTAZIONI IN STUDI CON FANTOCCHI.....	49
5.3.1. SENSIBILITÀ, PICCO NECR E TOF.....	49
5.3.2. RISOLUZIONE SPAZIALE.....	49
5.3.3. QUALITÀ DELL'IMMAGINE E ACCURATEZZA DELLE CORREZIONI.....	50
5.4. PRIME APPLICAZIONI NELL'UOMO.....	50
CAPITOLO 6: CONCLUSIONI.....	52

SOMMARIO

Questa tesi è incentrata sull'analisi e lo studio delle nuove generazioni di macchinari diagnostici ad emissione di positroni proposte dalle aziende United Imaging e Siemens, che propongono un'innovativa e più completa concezione di esame diagnostici PET.

Le attuali generazioni di scanners PET/CT e PET/MR tipicamente riescono a fornire una copertura assiale dei rilevatori all'incirca di 15-30cm, un campo visivo sufficiente ma di certo non ottimale al fine di ottenere una solida qualità ed una eccellente precisione dell'immagine.

Di conseguenza è stato prioritario per le aziende ampliare il campo visivo degli scanners. Tale obiettivo è stato raggiunto tramite l'estensione a livello assiale dei componenti di scanning, al fine di poter migliorare significativamente la qualità dell'immagine, di poter ridurre significativamente l'esposizione del paziente a radiazioni ionizzanti, di ridurre il tempo di acquisizione e, in determinati casi, di poter eseguire con successo studi statici dell'intero corpo umano.

Questa ricerca, perciò, si prefigge di analizzare analiticamente ed oggettivamente gli studi teorici e sperimentali di questi nuovi macchinari, e di fornire un confronto dettagliato e più completo possibile tra la United Imaging uExplorer e la Siemens Biograph Vision Quadra. Verranno riportate le innovazioni e i punti di forza di entrambe, ma anche e soprattutto i limiti e i punti critici, su cui si potranno basare successivi sviluppi.

Questa tesi è il frutto dell'analisi e della comparazione di vari articoli accademici, la cui pubblicazione è temporalmente distribuita tra le fasi embrionali di sviluppo e i trials clinici successivi alla commercializzazione dei macchinari stessi. La finalità complessiva è quella di esporre il più chiaramente e completamente le caratteristiche strutturali e pratiche degli scanners PET di nuova generazione.

ABSTRACT

This thesis is primarily focused on the analysis and study of the new generations of diagnostic PET machines produced by United Imaging and Siemens, which proposes a more innovative and complete conceptualization of accuracy in PET imaging.

At this time, contemporary generations of PET/CT and PET/MR can cover an axial extent of around 15-30cm, which is sufficient but not certainly optimal to obtain solid quality and excellent accuracy in imaging. Consequently, it was a priority for companies extend axial field of view of their scanners. This milestone was achieved by ampliation of axial extent and detectors, with the goal of reducing scan time, improving accuracy of images and, in some cases, performing human total body exams.

In fact, this research has the main goal of provide objective and analytical analysis of all theoretical and experimental studies conducted on those new generation machines, and give a complete comparison between United Imaging uExplorer and Siemens Biograph Vision Quadra.

Finally, this thesis was the result of analysis of various academic articles, which publications are distributed between the initial phases and the clinical trials of the machines.

The main goal in the successive phases is to expose more clearly the main innovations and practical advantages of new generation PET/CT scanners.

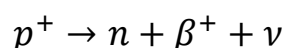
CAPITOLO 1: INTRODUZIONE

1.1 TOMOGRAFIA AD EMISSIONE DI POSITRONI (PET)

1.1.1 CONCETTI BASE

Negli ultimi anni nel campo biomedico si è potuto assistere ad un rapido aumento e ad una sempre maggiore affermazione delle tecniche dette di “Imaging Molecolare”, che si propongono di poter quantificare in vivo processi biologici e biochimici a livello cellulare e subcellulare [1]. La PET, o Tomografia ad Emissione di Positroni, è attualmente la tecnica di Imaging Molecolare più comune e più potente a livello clinico utilizzata in Medicina Nucleare. Questa tecnica di imaging si basa sull'utilizzo di particolari radionuclidi, detti β_+ emittenti, dal cui decadimento (figura 1.1) deriva la disintegrazione spontanea di un protone, con la liberazione di un neutrone, un neutrino e un positrone (in questo caso β_+). Questo processo di decadimento è attuabile solo se la differenza in massa tra isotopo padre e isotopo figlio è maggiore di 1.022 MeV e ha come conseguenza l'abbassamento del numero atomico di un'unità, sebbene il peso atomico rimanga invariato (fenomeno conosciuto come transizione isobarica).

In seguito, dopo un brevissimo intervallo di tempo (10^{-9} secondi), le particelle β_+ vanno incontro al processo di annichilazione interagendo con un elettrone. Le due particelle scompaiono e la loro massa viene trasformata in due fotoni γ emessi nello spazio a $180^\circ \pm 0.5^\circ$ tra loro ed aventi ciascuno un'energia di 511 Kev. La reazione è schematizzabile con la seguente formula:



I radiofarmaci PET sono quindi strutture chimiche contenenti un carrier (molecola con funzioni biologiche di trasporto) e il radionuclide β_+ emittente (figura 1.2), il cui decadimento viene sfruttato per analizzare il comportamento biologico delle cellule e per stabilire un eventuale grado di aggressività nel caso di un tumore.

Le proprietà del positrone e le particolarità del processo di annichilazione sono sfruttate molto nel processo di diagnostica PET, poiché permettono una identificazione efficace del punto di origine della radiazione, ovvero la posizione e la distribuzione del radiofarmaco nell'organismo, dato imprescindibile per la produzione di immagini. Un'altra peculiarità determinante è la potenza dei fotoni γ , 10 volte superiore ai raggi X, potenza che si propaga dal corpo del paziente e viene rilevata dai tomografi PET.

Infine, è da notare che tutti i radionuclidi emettitori di positroni, indipendentemente dall'energia di emissione e dalla loro natura, determinano la produzione di due fotoni γ da 511KeV e un'universalità nel metodo di analisi e interpretazione dei dati nel Tomografo PET.[2][3]

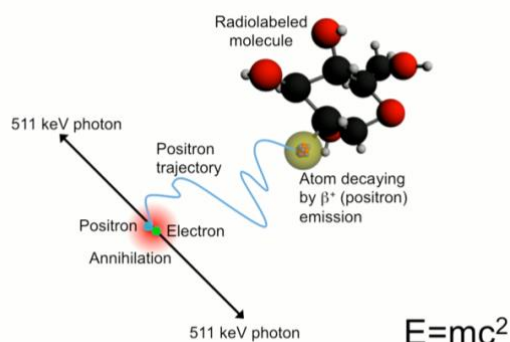


Figura 1.1: Decadimento di radionuclide β_+ emettitore [1]

Radionuclide	Reazione	$T_{1/2}$	E_{max}
^{11}C	$^{11}C \rightarrow ^{11}B + e^+ + \nu_e$	20.4min	0.96MeV
^{13}N	$^{13}N \rightarrow ^{13}C + e^+ + \nu_e$	9.97min	1.20MeV
^{15}O	$^{15}O \rightarrow ^{15}N + e^+ + \nu_e$	122s	1.73MeV
^{18}F	$^{18}F \rightarrow ^{18}O + e^+ + \nu_e$	109.8min	0.63MeV
^{22}Na	$^{22}Na \rightarrow ^{22}Ne + e^+ + \nu_e$	2.60anni	0.55MeV
^{62}Cu	$^{62}Cu \rightarrow ^{62}Ni + e^+ + \nu_e$	9.74min	2.93MeV
^{64}Cu	$^{64}Cu \rightarrow ^{64}Ni + e^+ + \nu_e$	12.7h	0.65MeV
^{68}Ga	$^{68}Ga \rightarrow ^{68}Zn + e^+ + \nu_e$	67.6min	1.89MeV
^{76}Br	$^{76}Br \rightarrow ^{76}Se + e^+ + \nu_e$	16.2h	Varie
^{82}Rb	$^{82}Rb \rightarrow ^{82}Kr + e^+ + \nu_e$	1.27min	2.60 - 3.38MeV
^{124}I	$^{124}I \rightarrow ^{124}Te + e^+ + \nu_e$	4.17gg	1.53 - 2.14MeV

Figura1.2: Tabella riassuntiva di radionuclidi usati per l'imaging PET che decadono in β_+ [1]

1.1.2 I TOMOGRAFI PET: LA LORO STRUTTURRA, IL LORO FUNZIONAMENTO ED I LORO LIMITI

Come precedentemente descritto, la PET (figura 1.3) è un macchinario con funzione di imaging diagnostico che permette l'acquisizione di immagini relative alle funzioni e al metabolismo corporeo al fine di poter analizzare comportamenti a livello cellulare. I primi tomografi commerciali fecero la loro comparsa negli anni 80', e da allora numerosi progressi tecnologici hanno incrementato la funzionalità del macchinario.[3][4]



Figura 1.3: esempio di Tomografo PET (Siemens Biograph Vision) [11]

La componente principale di un tomografo PET è il sistema di rivelazione che circonda l'area intorno al paziente durante l'esecuzione dell'esame. Generalmente i rivelatori sono cristalli scintillatori che vengono posti in vario modo in base al design del macchinario: per esempio si possono trovare rivelatori a sei blocchi piani o curvi, o si possono anche avere rivelatori disposti ad anello (figura 1.4). I moderni tomografi PET sono in genere costituiti da blocchi di rivelatori singoli in disposizione 6x6 oppure 8x8, posizionati ad anello in modo da poter formare da 24 a 39 anelli di rivelatori. In seguito, i rivelatori sono associati in coppia con dei fotomoltiplicatori (PMT) (figura 1.5), che convertono la scintillazione emessa dai cristalli in un segnale elettrico. Il segnale elettrico ricevuto viene poi amplificato e trasmesso ad un amplificatore degli impulsi (PHA), che procede ad analizzare se i fotoni ricevuti appartengono alla finestra di energia scelta per l'acquisizione. Il PHA procede poi a classificare gli eventi accettati come eventi singoli o coincidenze. Per poter determinare ciò si utilizza una finestra temporale in cui se viene registrato un altro evento all'interno di questo intervallo di tempo. Gli eventi sono classificati come coincidenza, mentre in caso contrario si può parlare di evento singolo. Per quanto riguarda

i casi in cui viene rilevata una coincidenza viene assegnata una linea di risposta (LOR), ovvero viene tracciata una linea che congiunge i due scintillatori interessati dalla coincidenza.

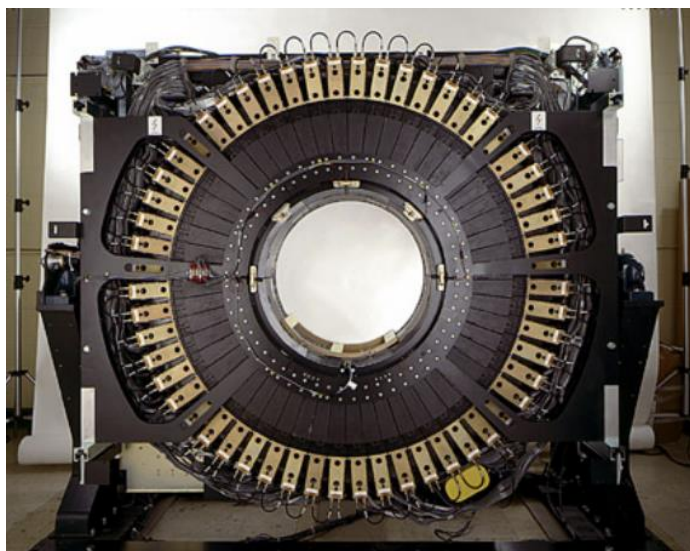


Figura 1.4: struttura dei rivelatori ad anello (General Electric Advance Nxi) [15]

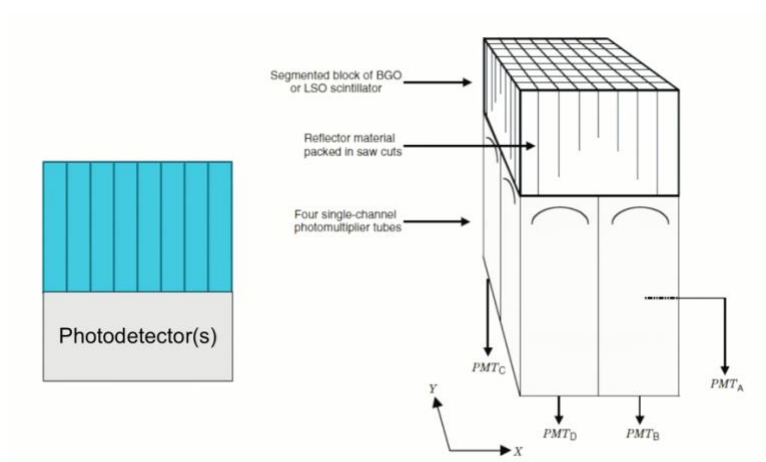


Figura 1.5: struttura di un blocco di rivelatori con PMT [8]

È fondamentale notare che ridurre la finestra temporale rende decisamente più accurata la misurazione, ma una riduzione eccessiva di questo intervallo di tempo può portare ad una seria inefficienza del sistema in esame. Il numero di eventi individuati in un determinato periodo temporale determina il nostro rapporto segnale-rumore (SNR) della nostra immagine finale, la cui qualità è negativamente influenzata da situazioni di alta percentuale di coincidenze e di tempo morto.

Esistono vari tipi di coincidenze e di conseguenza la rappresentazione di una immagine PET può essere definita e identificata come la somma di coincidenze vere, coincidenze di tipo scatter e coincidenze di tipo random.

Si parla di coincidenza vera quando i due fotoni prodotti dalla stessa annichilazione lasciano il corpo senza nessuna ulteriore interazione con esso e vengono rilevati all'interno della stessa finestra temporale. Si parla di evento random o casuale (figura 1.6A) quando i due fotoni che vengono rilevati simultaneamente non derivano dall'annichilazione di un solo positrone ma da due o più eventi di annichilazione simultanei. Questi eventi totalmente casuali e non programmati causano un aumento del rumore e una perdita di contrasto nell'immagine ricostruita. Invece, in modo del tutto simile ad un evento vero, un evento di scatter (figura 1.6B) ha origine da una singola annichilazione ma uno oppure in alcuni casi entrambi i fotoni subiscono un urto accidentale con un elettrone (Effetto Compton) [4][5]

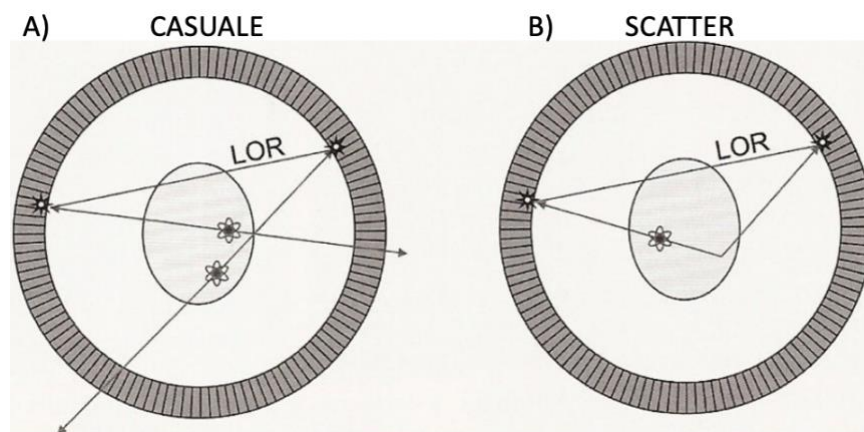


Figura 1.6: differenze tra coincidenze casuali(A) e scatter(B)

1.2: OBIETTIVI DELLA TESI

Questa tesi si pone come **obbiettivo principale quello di analizzare e confrontare due macchinari PET di nuova generazione con campo visivo assiale allungato (LAFOV PET): la uExplorer, sviluppata e prodotta da United Imaging, e la Siemens Biograph Vision Quadra, sviluppata e prodotta da Siemens Healthineers.**

In questa analisi si terrà conto di come i nuovi macchinari risponderanno ai vari test di tipo sperimentale e clinico, in modo da poterne analizzare oggettivamente tutti i punti forti, che saranno identificati come aspetti positivi e di vantaggio per struttura ospedaliera, medico e paziente, e i punti deboli, di conseguenza con un impatto sfavorevole nei confronti di una delle parti interessate.

Inoltre, nonostante la presenza di articoli accademici riguardanti le caratteristiche, le potenzialità ed analisi di tipo clinico delle due macchine, a causa della recente entrata nel mercato di queste due LAFOV PET, non vi sono molte comparazioni tra le due.

Questa circostanza di relativa novità consente a questa tesi di poter approfondire sotto il punto di vista comparativo i due macchinari.

1.3: CONTENUTI DELLA TESI

Dopo aver fornito i concetti fisici di base, aver introdotto la PET e averne illustrato componenti e generico funzionamento, questa tesi si propone di entrare nel vivo della nuova generazione di macchinari a visione assiale maggiorata, esponendone le generalità e caratteristiche tecniche a livello concettuale tramite analisi di vantaggi, potenzialità e limiti della nuova concezione di LAFOV PET. In seguito a ciò, questa tesi procede con l'analisi specifica dei due macchinari, ovvero la uEXPLORER e la Biograph Vision Quadra, concentrandosi principalmente su 3 macro-argomenti: specifiche tecniche, analisi delle prestazioni ed applicazione nell'uomo. Infine, dopo aver organizzato ed esposto tutti i dati e gli esperimenti clinici, questa ricerca procede con l'analisi ed il confronto dei due macchinari precedentemente descritti e conclude riassumendo i concetti fondamentali estrapolati dall'analisi dei dati.

CAPITOLO 2: LAFOV PET E TOTAL-BODY PET

2.1: SAFOV PET E WHOLE BODY IMAGING

La tipologia scanner SAFOV (“standard axial field of view”) è attualmente la più utilizzata nel campo diagnostico ospedaliero. Questa categoria di macchinari è caratterizzata da una estensione assiale degli scanners di circa 15-30cm che permettono unicamente un’analisi parziale del corpo umano per singola acquisizione. La concezione di un tomografo PET commerciale non è assolutamente recente; infatti, i primi macchinari ad uso clinico hanno fatto la loro comparsa negli anni ’80 e da allora sono state introdotte numerose innovazioni. Questo rapido sviluppo della tecnologia e della qualità d’immagine è stato possibile soprattutto grazie allo studio ed ai progressi tecnici raggiunti in fatto di materiali scintillanti e grazie alla realizzazione di sistemi PET ibridi (PET/CT, PET/MR); Tuttavia, nonostante ciò, il tempo medio di acquisizione rimane piuttosto lungo (16 minuti circa). In particolare, nel caso della tecnica Whole-body PET (figura 2.1A), lo scanning dinamico delle immagini è un fattore significativamente limitante nell’acquisizione di immagini di qualità, e ciò richiede un’ulteriore analisi qualitativa come la visualizzazione pratica e la metodologia SUV o anche detta valutazione semi-quantitativa.

La Valutazione semi-quantitativa della captazione regionale è un *modus operandi* in cui l’analisi delle aree ipercaptanti di dubbia interpretazione viene affrontata tramite un metodo semi-quantitativo, di cui il SUV è il principale parametro. Esso si può calcolare mediante la formula:

$$SUV = \frac{\textit{Attività Misurata}}{\textit{Attività Somministrata / Massa Corporea}}$$

La formula sopra rappresentata illustra quante volte l’area interessata capta di più (o di meno) rispetto a quanto capterebbe un’area di uguale massa.

Nonostante la significativa utilità di questo metodo, l’analisi semi-quantitativa tramite SUV implica delle grosse limitazioni a causa della presenza di segnali liberi e non specifici. Il problema di utilizzare una tecnica Whole-body dinamica o un preciso scan su un limitato campo visivo può essere risolto tramite l’introduzione e lo sviluppo delle LAFOV PET.[4][5][6]

2.2: LAFOV PET E TOTAL BODY IMAGING

La definizione di LAFOV pet (“long axial field of view”) è data a tutti quegli scanner PET forniti di una significativa estensione assiale (oltre 1m) che permettono l’individuazione e l’analisi di tutte le lesioni presenti in una parte sostanziale del corpo. Una sottocategoria importante della LAFOV PET è la Total-body PET (di cui l’attuale e unica esponente è la uExplorer), ovvero quei macchinari dotati di una ancor più elevata estensione assiale (sopra i 2m). Oltre al vantaggio di analizzare una parte significativamente più estesa del corpo umano, le nuove generazioni di LAFOV PET promettono di aumentare di molto la sensibilità della macchina grazie all’ingente aumento di rilevatori (sensibilità aumentata da un fattore di 10 ad un fattore 40 stimato per le Total- body PET).

Nel caso della Total-body PET (figura 2.1B), ovvero un esame dove l’intero corpo viene analizzato staticamente dal macchinario, il guadagno di fattore 40 stimato precedentemente si traduce in vantaggi visibili in ogni aspetto ed implicazione di questa tecnica di imaging. Per ogni casistica di esame, il valore di SNR nelle immagini ricostruite PET è dominato dalla statistica di poisson relativa alla individuazione del radionuclide in decadimento. Di conseguenza il valore di SNR può essere approssimato da questa equazione:

$$SNR \approx k\sqrt{S \times A \times T},$$

dove k è una costante di proporzionalità che include il guadagno dovuto all’uso del TOF, T è il tempo di acquisizione dell’immagine, A è l’attività iniettata e S è l’effettiva sensibilità dello scanner.

Se, come accennato precedentemente, il valore di S viene incrementato di un fattore 40, emergono molteplici conseguenze. Prima di tutto l’aumento sostanzioso di sensibilità potrà essere usato per un aumento di SNR circa di un fattore di $\sqrt{40} = 6.3$, utilizzando un modus operandi di esame identico a quello attualmente in uso. In seguito, questo benefit potrà abilitare l’individuazione di strutture o lesioni di minore entità o con un contrasto inferiore. Come ulteriore vantaggio si potrà utilizzare l’aumento di sensibilità a favore di una riduzione di un ordine di 40 del tempo di acquisizione pur mantenendo lo stesso SNR, passando da una tempistica che oscilla tra i 10-20min per un esame Total-body a potenzialmente soltanto 15-30s.

Alternativamente, questo vantaggio può ridurre il la dose di attività iniettata di un fattore 40. Per esempio, in esami Total-body tramite l’utilizzo di [^{18}F]FDG si può ridurre la dose iniettata

a 9.25MBq rispetto ad una attività presa come esempio di 370MBq, rimanendo sempre con un SNR invariato. Questa riduzione veramente importante di dose permetterà il completamento di un intero esame PET al costo di una dose effettiva da circa 8-20mSv a 0.2mSv, ampliando l'utilizzo a molte più categorie di popolazione (bambini e adolescenti) e aumentando di molto il numero di esami limite a cui una persona può sottoporsi durante l'anno. Una categoria di pazienti che sicuramente potrà beneficiare di ciò sono i pazienti oncologici, che grazie ad una potenziale riduzione di impatto di attività radioattiva potrà svolgere più scansioni PET di routine e fornire al medico un quadro più completo dell'andamento della malattia.[6][7][17]

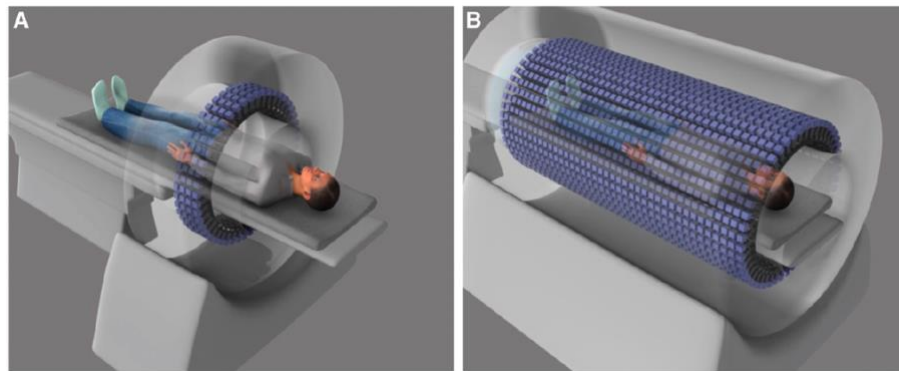


Figura 2.1: acquisizione di immagini in whole-body PET (A) ed in total-body PET (B) [7]

2.3: SFIDE E LIMITI

Per quanto riguarda le future sfide e le successive limitazioni di questo progetto, è necessario porre attenzione a determinate scelte di design, in modo che esse siano orientate alla produzione di un macchinario efficace. Come puntualizzato nel paragrafo 2.2, si è dedotto che grande parte dell'incremento della sensibilità e della capacità di analisi è fornita dalla nuova concezione strutturale di una PET a campo visivo assiale allungato, che permette di avere gran parte del corpo o l'intero corpo raggiunto dai sensori. Questo numero di rivelatori, nettamente aumentato rispetto ai detector presenti in una PET standard, espone l'elettronica che controlla le coincidenze ad una mole di lavoro computazionale nettamente più alta, poiché dovrà processare una frequenza di eventi singoli e coincidenze nettamente maggiore. Una soluzione per alleggerire il lavoro addizionale che l'elettronica del macchinario deve eseguire è introdurre e sviluppare un software molto potente che estragga ed analizzi le coincidenze dopo la loro ricezione, eliminando l'effetto "collo di bottiglia" che si creerebbe in presenza di troppi dati da elaborare sul momento.

Un'ulteriore sfida da affrontare è l'enorme quantità di dati che viene immagazzinata e processata durante un esame (>1TB di dimensione). Questa problematica può essere affrontata tramite un appropriato investimento economico in tutto ciò che riguarda la prestazione computazionale dello scanner, per assicurarsi che l'addizionale volume di dati in entrata non vada a limitare il numero di pazienti analizzabili a causa di un deficit nelle capacità massime di hardware e software.

Un'altra importante sfida è data dallo sviluppo della struttura dal punto di vista del design e dal punto di vista ingegneristico. In questa nuova generazione di macchinari vi è la necessità che i moduli di rilevazione siano posizionati molto vicini tra loro, in entrambe le direzioni assiali e transassiali, poiché una significativa distanza tra i rilevatori comprometterebbe il guadagno di sensibilità. Oltre alla disposizione compatta, il blocco di rilevatori deve avere una eccellente stabilità in fatto di temperatura, fornita potenzialmente da sistemi di raffreddamento ad hoc e modifiche a livello infrastrutturale.

Oltre a tutte le sfide di tipo ingegneristico e strutturale, è di fondamentale importanza e di forte interesse per lo sviluppo di questa tecnologia il lato economico e di infrastrutturale.

Per quanto una introduzione di questa nuova generazione di tomografi PET porti potenzialmente grandi vantaggi in ogni campo della diagnostica, tutto ciò è di interesse alle strutture ed aziende ospedaliere solo se il rapporto costi-benefici risulta vantaggioso.

Nonostante i macchinari LAFOV PET e Total-body PET siano costituiti da 4 volte (Biograph Vision Quadra) a quasi 8 volte (uExplorer) il numero di rivelatori di una SAFOV PET, si stima che il prezzo di una Total-body scanner sia di 10 milioni di dollari rispetto al costo di 1.5-2 milioni di dollari di una SAFOV PET. Una puntualizzazione importante da fare è che si è parlato soltanto di costo del macchinario ma non di potenziale carico di lavoro e di quanto, nel lungo termine, una LAFOV o Total-body PET possa essere significativamente più produttiva e vantaggiosa. Prima di tutto questa nuova generazione di macchinari può garantire un carico di lavoro pari a multipli macchinari SAFOV PET, con però un risparmio sostanziale di staff tecnico e di struttura ospedaliera. Infine, oltre ai vantaggi sopracitati, la maggiore sensibilità dei nuovi macchinari permetterebbe una grande diminuzione di dose iniettata, con conseguente benefit economico e di significativo aumento di dosi somministrabili ai pazienti a parità di quantità di radiofarmaco.[6][7][18]

CAPITOLO 3: UNITED IMAGING uEXPLORER

3.1: STORIA

L'Università di California-Davis (UC Davis) e la United Imaging Healthcare hanno collaborato per lo sviluppo del primo Total-body PET scanner di sempre. Lo scanner uExplorer PET/CT (figura 3.1) è un macchinario dotato di un campo visivo assiale (AFOV) di 194cm, che permette l'esecuzione di esami in cui viene analizzato l'intero corpo umano con una maggiore precisione. Come illustrato nel capitolo precedente, alcuni studi scientifici hanno suggerito, tramite simulazioni di tipo Monte Carlo, che lo sviluppo e l'introduzione di uno scanner PET lungo 2m con rivelatori composti di lutezio ortosilicato, può portare ad un aumento di sensibilità di un fattore all'incirca di 40 rispetto a scanner PET standard forniti di lunghezza assiale di circa 21.8cm. Questi buoni propositi, insieme alla curiosità scientifica suscitata, hanno portato alla fondazione dell'associazione consorzio EXPLORER nel 2011. Attraverso questa associazione, UC Davis e United Imaging Healthcare hanno collaborato assieme per disegnare, sviluppare e produrre il primo modello di Total-body PET scanner mondiale. La fabbricazione definitiva del primo modello di uEXPLORER venne ultimata nel 2018, con successiva approvazione come macchinario sicuro ed efficace tramite l'idoneità protocollare 510k della Food and Drugs Administration americana (FDA). Infine, nel 2019 la prima uEXPLORER venne installata al centro di imaging nucleare EXPLORER (UC Davis Health), dove, in collaborazione con lo United Imaging Healthcare e con l'ospedale Zhongshan di Shanghai, si è potuto procedere con l'analisi delle prestazioni e con i primi esami su pazienti umani.[8][9]



Figura 3.1: Fotografia di una uEXPLORER Total-body PET scanner.[7]

3.2: SPECIFICHE TECNICHE

3.2.1: HARDWARE E PARAMETRI FISICI

Per quanto riguarda le specifiche di fabbricazione di questo macchinario, il sistema uEXPLORER comprende 8 unità PET lungo la direzione assiale; ogni unità è caratterizzata da una lunghezza assiale di 24.02cm e di diametro di 78.6cm, il tutto unito assieme in modo da equipaggiare il macchinario di una lunghezza assiale totale di 194cm e di limitare il divario tra blocchi di rivelatori a 0.26cm. La struttura di una singola unità PET è suddivisa in 24 moduli di rivelatori, ognuno di essi contenente 70 blocchi di detectors disposti in matrice 5×14 (*transassiale* \times *assiale*). Ogni blocco di detector è a sua volta costituito da una matrice 7×6 di cristalli quadrettati di lutezio-ittrio ortosilicato (LYSO), ognuno delle dimensioni di $2.76 \times 2.76 \times 18.1$ mm, che vengono accoppiati a 4 fotomoltiplicatori in silicio 6×6 mm. I rivelatori di uno stesso modulo sono stati programmati in modo tale da poter condividere informazioni riguardo alle energie rilevate, permettendo un recupero dei dati riguardanti le coincidenze scatter-Compton acquisite agli estremi del modulo. In totale, il sistema uEXPLORER comprende 13.440 blocchi di rivelatori con complessivamente 564.480 cristalli LYSO e 57760 fotomoltiplicatori in silicio. Il sistema PET è integrato con una TAC (CT) a 160 strati, capace di eseguire acquisizioni spirali con spessore minimo di immagine di 0.5mm. Infine, il macchinario viene fornito di un letto specificamente disegnato e progettato per massimizzare ogni guadagno in termini di precisione di posizionamento del paziente e di

materiale tale interferire il meno possibile durante le acquisizioni di immagini tramite metodologia Total-body (figura 3.2).[9]

3.2.2: AQUISIZIONE DATI E RICOSTRUZIONE DELL'IMMAGINE

Ognuna delle 8 unità PET ha come standard di fabbrica una lettura di coincidenze di distanza massima di ± 4 unità e con un angolo di accettazione di 57° . Il numero totale di linee di risposta massime (LOR) acquisite sono 92×10^9 . In questo modello di PET scanner è stata inoltre introdotta una finestra temporale a variabilità molto ampia, tutto questo per poter rilevare sia coincidenze immediate che coincidenze ricevute in ritardo ed accomodare la grande disponibilità di differenti LOR: per una differenza di 0 unità la finestra di tempo di coincidenza è 4.5ns, mentre per una differenza di 4 la finestra di tempo è 6.9ns. Il tempo di volo (TOF) è discretizzato in intervalli di 39.06ps mentre la finestra di energia richiesta dallo scanner varia nell'intervallo tra 430keV e 645keV.

La uEXPLORER è fornita di cluster computazionale a 8 nodi (figura 3.3), utilizzato per poter collezionare, analizzare e ricostruire le immagini. I dati grezzi riguardanti le coincidenze presenti in ogni unità PET sono acquisiti e trasferiti localmente nel cluster computazionale usando una rete network di circa 10-Gbps, permettendo l'identificazione di una frequenza massima di 149Mcps per singola unità. La ricostruzione di immagini tramite Point-Spread Function (PSF) è inoltre abilitata. [9]

3.2.3: CORREZIONI DI INFORMAZIONE E CALIBRAZIONI

Per poter correggere la presenza di tempi morti, il macchinario è stato equipaggiato con un modello di risposta non paralizzabile, che va a limitare quello che è l'impatto di questa problematica sulla qualità finale dell'immagine. Ulteriori fattori di correzione e normalizzazione sono stati inoltre trovati tramite l'utilizzo di un fantoccio uniforme di forma cilindrica (15 cm diametro e 210cm di lunghezza) con un'attività radioattiva iniziale di circa 1480MBq. Lo scatter invece, è stato corretto e regolato tramite simulazioni e metodi simili al modello Monte Carlo.[9]

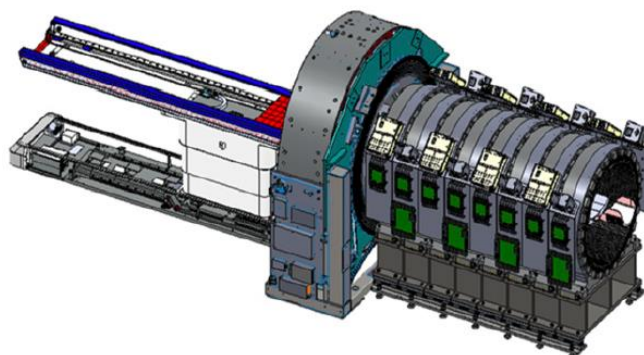


Figura 3.2: Design grafico embrionale della uEXPLORER PET/CT scanner [7]

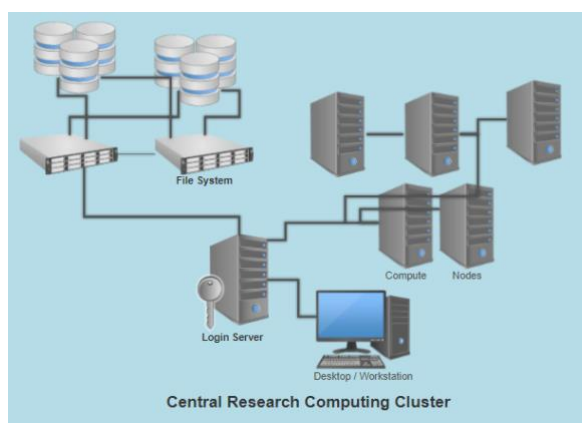


Figura 3.3: schema strutturale di un cluster computazionale [8]

3.3: ANALISI DELLE PRESTAZIONI IN STUDI CON FANTOCCI

3.3.1: SENSIBILITÀ

La sensibilità del macchinario è stata calcolata tramite 2 fantocci standard: uno lungo 70cm (come da protocollo NEMA NU 2-2018) e uno lungo 170cm, entrambi riempiti con un radiotracciante a bassa attività ($\sim 4\text{MBq}$) a base di ^{18}F . Tra i due test, il fantoccio di 70cm prevede da protocollo NEMA l'utilizzo di un set di 5 tubi concentrici in alluminio al fine di permettere una misurazione di sensibilità più accurata, mentre invece, nel caso del fantoccio di 170 cm, non viene richiesto uno metodo di fabbricazione specifico. I risultati ottenuti da varie sessioni di test indicano che nel fantoccio di 70cm riempito con ^{18}F la sensibilità era di 174kcps/MBq al centro del capo visivo e 177kcps/MBq a 10 cm dal centro (figura 3.4A), mentre nel fantoccio di 170 cm la sensibilità totale rilevata è stata di 147kcps/MBq al centro del campo visivo e di 151kcps/MBq a 10 cm dal centro (figura 3.4B). I dati riguardanti la sensibilità assiale si possono osservare nel grafico di figura 2.6, dove si nota un plateau a $\pm 48.5\text{cm}$ dal centro, dovuto all'ampia accettabilità di ± 4 unità di PET detector. Nella figura 2.6 inoltre vengono rappresentati graficamente dei picchi ed avvallamenti in vicinanza delle zone di plateau, tutto ciò dovuto alla differente scelta di coincidenze nelle varie unità PET. Questa caratteristica va in netto contrasto con ciò che si è visto in un macchinario PET tradizionale, che invece utilizza un sistema dove viene usata la massima estensione assiale del sistema, conseguentemente mostrando profili triangolari quando si parla di sensibilità assiale rappresentata in un grafico. In conclusione, si è potuto dedurre che il picco massimo di sensibilità del profilo assiale per un fantoccio di 170cm è approssimativamente del 18.6%, dato che trova conferma anche nel test con fantoccio di 70cm NEMA NU 2-2018 che riferiva una sensibilità massima del 17.4%. [9][16]

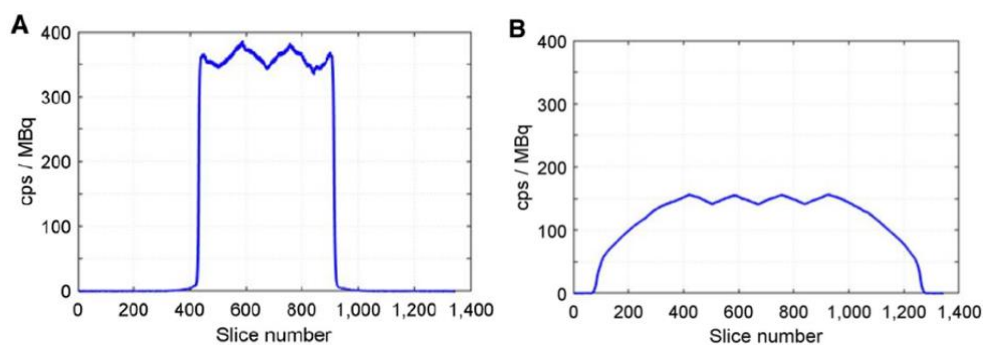


Figura 3.4: sensibilità dei profili assiali per un fantoccio di 70 cm (NEMA NU 2-2018) (A) e per un fantoccio di 170 cm (B). [9]

3.3.2: PERFORMANCE DEL TASSO DI CONTEGGIO

Le performance del tasso di conteggio della uEXPLORER sono state calcolate usando sia il fantoccio standard (NEMA NU 2-2018) di 70 cm (fig3.5 A) sia il fantoccio di 175cm (fig3.5 B), costruito usando 10 segmenti di 3 fantocci standard ed unendoli assieme. Entrambi i fantocci sono stati strutturati in modo tale da poter essere riempiti di fluido tracciante. Il tasso di conteggio di coincidenze vere, coincidenze casuali e coincidenze di scatter è stato estrapolato da sinogrammi di coincidenze istantanee e ritardate, usando i metodi protocollari NEMA NU 2-2018 per entrambe le lunghezze dei fantocci.

I risultati ottenuti dopo svariate prove hanno rivelato che il picco di Noise Equivalent Count Ratio (NECR) con il fantoccio scatter di 70cm era di 1524kcps ad una concentrazione di attività rilevata di 17.3kBq/ml (fig. 3.5 C), che corrisponde ad una frazione di scatter del 36.3%. I test successivamente eseguiti sul fantoccio di 175cm hanno rilevato che il picco di NECR era passato a 1855kcps ad una concentrazione di attività di 9.6kBq/ml (fig. 3.5 D), corrispondente ad una frazione di scatter del 37.4%.

Infine, per quanto riguarda le perdite dovute al tempo morto nelle coincidenze vere, esse sono state stimate circa come il 34% in sia nel fantoccio di 70 cm che nel fantoccio di 175cm, dimostrando un incremento di NECR da un fattore 25 a un fattore 31.[9]

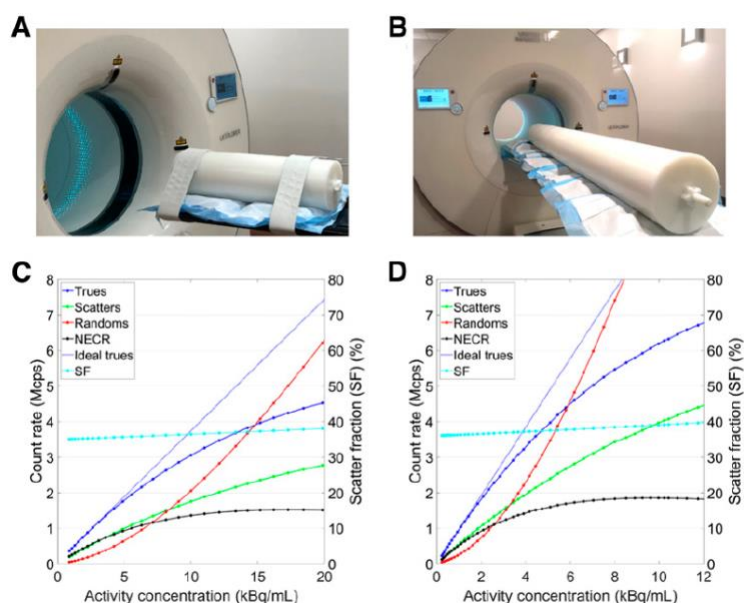


Figura 3.5: nella figura sono raffigurati l'immagine fantoccio di 70cm (A), l'immagine di quello di 175cm (B), il tasso di conteggio con il fantoccio di 70cm (C) e il tasso di conteggio con il fantoccio di 170cm (D).[9][15]

3.3.3: RISOLUZIONE DEL TOF (TEMPO DI VOLO)

La risoluzione del tempo di volo è stata calcolata tramite le metodologie fornite dal protocollo NEMA NU 2-2018, che estrapola e misura la risoluzione TOF dalle liste di informazioni create durante gli esperimenti condotti nel fantoccio scatter di 70cm. Nella valutazione dei dati sono state trattenute solo le coincidenze istantanee distanziate in un intervallo di $\pm 20mm$ dalla linea sorgente. Oltre a ciò, nel processo di analisi sono state prima di tutto sottratte le coincidenze casuali e scatter tramite l'uso di istogrammi TOF, in seguito è stato applicato un algoritmo di correzione per poter correggere gli offset temporali.

La risoluzione TOF per linee di risposte individuali è stata estrapolata usando un subset delle linee di risposta che forniscano un numero elevato di acquisizioni. Per fare ciò è stato utilizzata una attività di 37MBq di ^{68}Ge al posto di ^{18}F e, successivamente, sono state acquisite liste di dati per 12 ore.

I risultati ottenuti mostrano una risoluzione di tempo di volo eccellente (figura 3.6), con meno del 5% di degrado dal punto in cui la concentrazione è più bassa al picco di NECR (concentrazione 17.3kBq/ml). Si è potuto inoltre vedere che la differenza di risoluzione del TOF tra il fantoccio NEMA NU 2-2018 di 70cm e il fantoccio di 175cm è trascurabile, essa infatti è di circa $412 \pm 35ps$ per quanto riguarda linee di risposta individuali tramite l'utilizzo di ^{68}Ge in scan prolungati.[9]

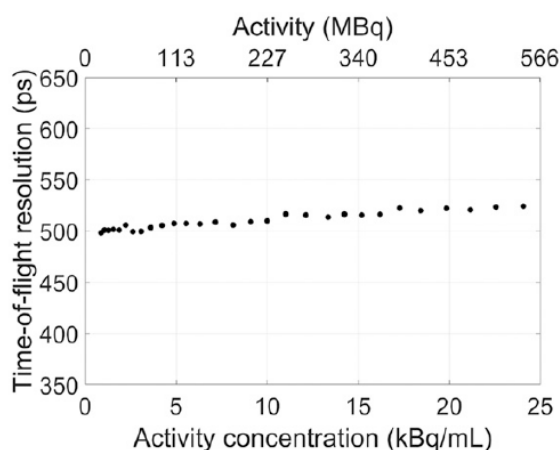


Figura 3.6: risoluzione estrapolata vs. concentrazione di attività nel fantoccio di 70cm conforme al protocollo NEMA NU 2. La risoluzione TOF trovata è di 505ps ad una attività di 5.3kBq/ml.[9]

3.3.4: RISOLUZIONE SPAZIALE

La risoluzione spaziale, secondo protocollo NEMA NU 2-2018, è stata misurata tramite imaging di ^{18}F ($\sim 300\text{ kBq}$) di sorgenti di 0.5mm di diametro con meno di 1mm di estensione assiale. Per eseguire una ricostruzione analitica che rispetti questi standard, i dati precedentemente immagazzinati sotto forma di lista sono stati prima rilegati tramite Fourier in sinogrammi bidimensionali, poi successivamente ricostruiti in matrici di immagini 1023×1023 ($0.6 \times 0.6\text{ mm pixel}$) usando la retroproiezione filtrata bidimensionale.

Per limitare al massimo gli errori che il metodo di rilegatura di Fourier può dare in direzione assiale, l'estensione dell'angolo di acquisizione è stata ridotta ad una unità (24cm). Oltre a ciò, la ricostruzione della risoluzione spaziale tridimensionale è stata eseguita tramite l'utilizzo di una versione miniaturizzata del fantoccio Derenzo (fig. 3.7), riempito di un'attività di circa 20MBq di $^{18}F - FDG$. Il fantoccio Derenzo è stato scansionato in 2 orientazioni (orientazione assiale-transassiale ed orientazione sagittale) e in 2 posizioni (centro assiale e centro dell'ultima unità PET, pari a 1/16 del campo visivo assiale totale) per verificare e confermare le proprietà di accettazione degli angoli in ricostruzione assiale e transassiale. In conclusione, le immagini sono state ricostruite con parametri ad alta definizione e senza PSF.[9]

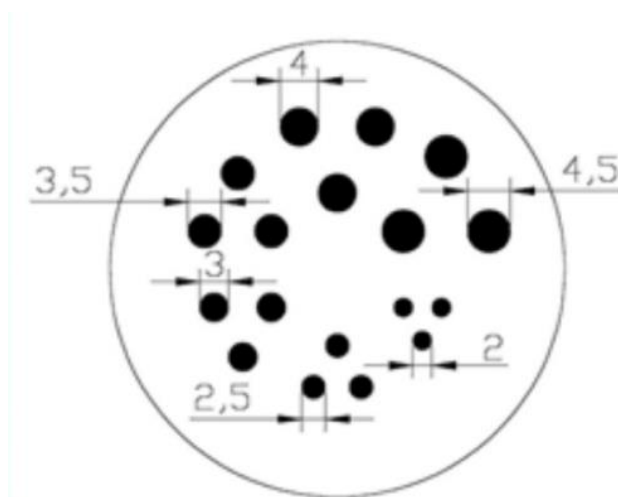


Figura 3.7: Esempio di fantoccio Derenzo , fantoccio che riesce a fornire la nitidezza dei vari cilindri in base al diametro.[9]

I risultati ottenuti mostrano che nella acquisizione transassiale-assiale vi è la presenza di una trascurabile risoluzione spaziale tra il centro assiale con angolo di accettazione di 57° (figura 3.9) ed il centro dell'ultima unità PET, ovvero quando si ha $1/16$ del campo visivo assiale totale ed angolo di accettazione 17° (figura 3.8 D), poiché le unità da 2.4 mm sono chiaramente visibili in entrambe le posizioni. Nell'acquisizione sagittale invece, si può notare che le barre di 2.4 mm sono visibili con maggiore risoluzione nell'ultima unità PET, mentre la risoluzione spaziale minima accettabile, nel caso del centro assiale con angolo di accettazione più ampio, era di definizione sufficiente nelle barre di 3.2 mm.

In seguito, nella tabella 1 e nella figura 3.9 sono illustrati i risultati completi ottenuti dall'analisi.

Location	Position	Full width at half maximum (mm)		
		Tangential	Radial	Axial
Center AFOV	1 cm	3.0	3.0	2.8
	10 cm	3.1	3.4	3.2
	20 cm	4.0	4.7	3.2
$1/8$ AFOV	1 cm	2.9	3.0	2.9
	10 cm	3.2	3.6	3.1
	20 cm	4.4	4.6	3.3

Tabella 1: risoluzione spaziale di sorgenti di $^{18}\text{F} - \text{FDG}$ misurati e ricostruiti con retroproiezione filtrata tramite Fourier [9]

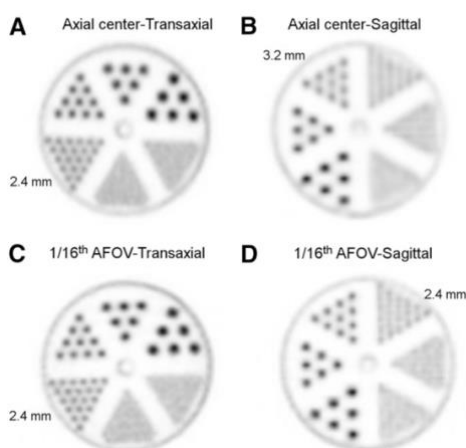


Figura 3.8: Fette di immagine ricostruita (spessore 1.172mm) del fantoccio mini-Derenzo nelle due posizioni transassiale (A e C) e sagittale (B e D).[9]

3.3.5: QUALITÀ DELL'IMMAGINE ED ACCURATEZZA DELLE CORREZIONI

Per quanto riguarda la qualità d'immagine, per poter rendere il più affidabili possibili queste rilevazioni, è stato utilizzato un fantoccio diverso, ovvero il NEMA IQ (figura 3.9). Questo fantoccio è un dispositivo molto semplice, esso utilizza 6 inserzioni sferiche, in un intervallo di diametro che va da 10mm a 37mm. In queste analisi tutte le sfere sono state riempite con una soluzione di $^{18}\text{F} - \text{FDG}$ che permettesse almeno un rapporto sfera-background di concentrazione di 3.7:1, tramite un'attività di circa 5.1kBq/ml. Il fantoccio è stato prima posizionato con le sfere nel centro assiale del campo visivo della PET, poi analizzato tramite acquisizioni a singola posizione di lettino con un esame della durata di 30 minuti. Le immagini ottenute sono state ricostruite utilizzando un protocollo di ricostruzione delle immagini (voxel isotropi di 2.344mm, 4 iterazioni, 20 subset) con e senza modellazione PSF.

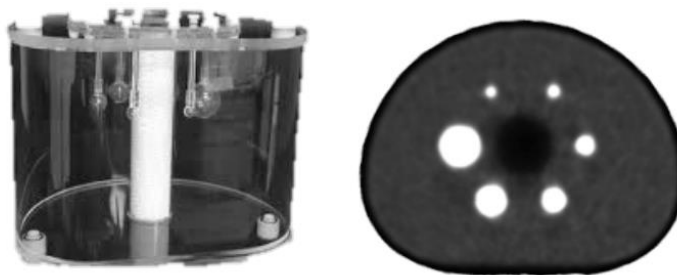


Figura 3.9: immagine che raffigura un modello standard di NEMA IQ [9]

Grazie a questo strumento, valori come il coefficiente di recupero del contrasto (CRC), variabilità del background e i relativi errori di conteggio sono stati calcolati usando un programma sviluppato per definire una specifica regione limite di interesse (ROI) per le nostre analisi.

Il fantoccio NEMA IQ è stato successivamente usato per verificare la qualità d'immagine in acquisizioni di bassa durata e durante acquisizioni a basso livello di attività di ^{18}F .

L'impatto del tempo di acquisizione sulla qualità d'immagine è stato rilevato analizzando finestre temporali ridotte del precedente scan di 30 minuti. L'impatto del livello di attività sulla qualità invece, è stato valutato tramite 18 acquisizioni diverse del fantoccio avvenute nell'arco di una finestra temporale di 12 ore. Infine, per valutare l'immagine lungo tutto il campo visivo assiale, il fantoccio NEMA IQ è stato spostato nelle varie acquisizioni ad una distanza di $\pm 39\text{cm}$ e di $\pm 63\text{cm}$ dal centro del campo visivo.

I risultati ottenuti per il recupero del contrasto e variabilità del background tramite fantoccio NEMA sono rappresentati in figura 3.11.

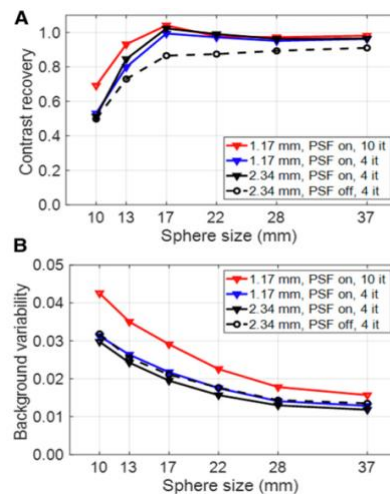


Figura 3.10: recupero di contrasto (CRC) (A) e variabilità del background (B) misurato con standard NEMA IQ [9]

Si è potuto notare inoltre che la scelta del parametro di ricostruzione ha un alto impatto nel CRC (figura 3.10A). In particolare, nella sfera di 10mm, utilizzando il protocollo di ricostruzione dell'immagine, il CRC trovato è stato di 49.8%, mentre con parametri ad alta risoluzione e tramite PSF il valore del CRC si è alzato al 69.2%. La variabilità del background rilevata è stata molto bassa in tutte le modalità di ricostruzione e di ROI (figura 3.11B), con un intervallo variabile dal 1.2% al 3.6%. In seguito, nella figura 3.11, vengono illustrati tutti i valori di recupero del contrasto e variabilità del background in funzione di tempo di acquisizione (figura 3.11 A e C) ed attività (figura 3.11 B e D). Si è notato inoltre che il recupero del contrasto delle 4 sfere più grandi non è stato influenzato dalla riduzione del tempo di acquisizione o dalla riduzione di attività al 10% del valore standard. In modo similare, la variabilità del background è stata al di sotto del 7% anche per la sfera di 10mm, dove analogamente ai casi precedenti, si era posta una riduzione dell'attività o una riduzione del tempo di acquisizione al 10% del valore originario.

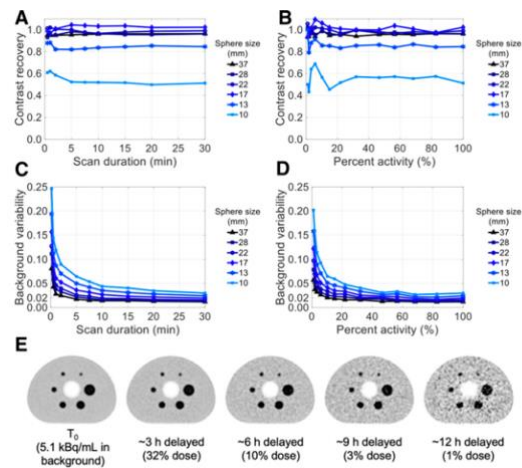


Figura 3.11: grafici di recupero di contrasto (A e B) e variabilità del background (C e D) come funzione rispetto a durata di acquisizione (A e C) e rispetto ad attività (B e D).[9]

I risultati ottenuti nell'analisi di risoluzione del fantoccio IQ durante lo sviluppo assiale (tabella 2) mostrano come il CRC non sia stato influenzato significativamente lungo lo sviluppo assiale del campo visivo, mentre invece vi è stato un piccolo aumento nella variabilità del background agli estremi del FOV.

Infine, si è potuto osservare che il fattore CRC sulla sfera più grande era del 93.8%, con un rapporto sfera-background trovato di 9.0:1.[9]

Axial position	Background activity (kBq/mL)	Scan duration	37-mm sphere		22-mm sphere	
			CRC	Background variability	CRC	Background variability
-63 cm ($\frac{1}{20}$ AFOV)	3.3	10.5 min	96.8%	1.4%	94.7%	2.8%
-39 cm ($\frac{3}{10}$ AFOV)	3.6	9.6 min	96.7%	1.7%	96.8%	2.4%
0 cm (center)	4.5	7.6 min	95.8%	1.6%	98.9%	1.9%
+39 cm ($\frac{7}{10}$ AFOV)	2.9	11.7 min	94.7%	1.6%	96.7%	2.4%
+63 cm ($\frac{9}{10}$ AFOV)	2.7	13.0 min	91.5%	1.8%	90.4%	2.5%

Tabella 2: recupero del contrasto e variabilità del background in 5 posizioni diverse lungo il campo visivo assiale [9]

3.4: PRIME APPLICAZIONI NELL'UOMO

3.4.1: INTRODUZIONE

Per gli studi su esseri umani un gruppo di ingegneri, medici ed operatori ha collaborato con il Zhongshan Hospital di Shanghai per poter eseguire assieme i primi trials clinici in assoluto utilizzando questo nuovo macchinario. Il protocollo di studi, approvato dal comitato etico dell'ospedale stesso, coinvolge 4 pazienti (soggetti) volontari di diversa età, genere e struttura fisica. Tutti i soggetti hanno dovuto digiunare per 6 ore prima dell'iniezione di $^{18}\text{F} - \text{FDG}$ e nel periodo di acquisizione; successivamente, il personale medico ha iniettato questo tracciante nella vena del braccio o in una vena vicino la caviglia. Per poter esplorare l'ampio spettro di possibilità che questo macchinario offre, i soggetti sono stati sottoposti a diversi dosaggi di $^{18}\text{F} - \text{FDG}$, diverse tempistiche e diverse sezioni di acquisizione (tabella 3). Ai soggetti 1 e 2, quindi, sono state iniettate attività standard in base al loro peso corporeo (4.5 MBq/Kg), mentre ai soggetti 3 e 4 sono state iniettate rispettivamente il 30% e 10% delle attività standard. Infine, sono stati eseguiti scansioni CT (TAC) a basso dosaggio, al fine di poter applicare correzioni e ricostruzioni alle acquisizioni (OSEM-TOF-PSF).[10]

Subject	Sex	Age (y)	Weight (kg)	Height (cm)	Blood glucose level (mmol/L)	Injected activity (MBq)
1	Male	61	65	163.5	4.9	290 (7.8)
2	Female	61	56	156.0	4.8	256 (6.9)
3	Female	63	55	150.0	4.3	81 (2.2)
4	Female	45	43.5	152.0	5.1	25 (0.68)

Tabella 3: tabella riassuntiva di dati dei 4 pazienti esaminati [10]

3.4.2: QUALITÀ IMMAGINE E TEMPI DI SCAN RIDOTTI

Prima di effettuare l'esame, il soggetto 1 ha ricevuto una dose di 290 MBq di $^{18}F - FDG$. A 82 minuti dall'iniezione si è poi proseguito con l'acquisizione di immagini per 20 minuti, le cui informazioni hanno ricevuto una ricostruzione con 20 subset, 5 iterazioni e voxel di $1.0 \times 1.0 \times 1.45mm^3$. Dalle immagini acquisite e successivamente elaborate si può facilmente notare che l'alta potenza di acquisizione dello scanner permette la visione di lesioni molto piccole senza un significativo aumento di rumorosità dell'immagine stessa.

I dati ottenuti dallo scan Total-body del soggetto 1 sono stati prima organizzati in set di dati della durata di 18.75s, 37.5s, 75s, 2.5min, 5min, 10min, 20min, poi ricostruiti tramite OSEM-PSF-TOF con 20 subset da 4 iterazioni $4.0 \times 4.0 \times 2.85mm^3$ di cui la figura 3.13 è la rappresentazione complessiva. Infine, a livello di utilità clinica, si può certamente affermare che il rumore aumenta alla diminuzione del tempo di scan, però sia le immagini scansionate in 37.5s che quelle in 18.75s possono essere di valida utilità diagnostica (figura 3.14).[10]

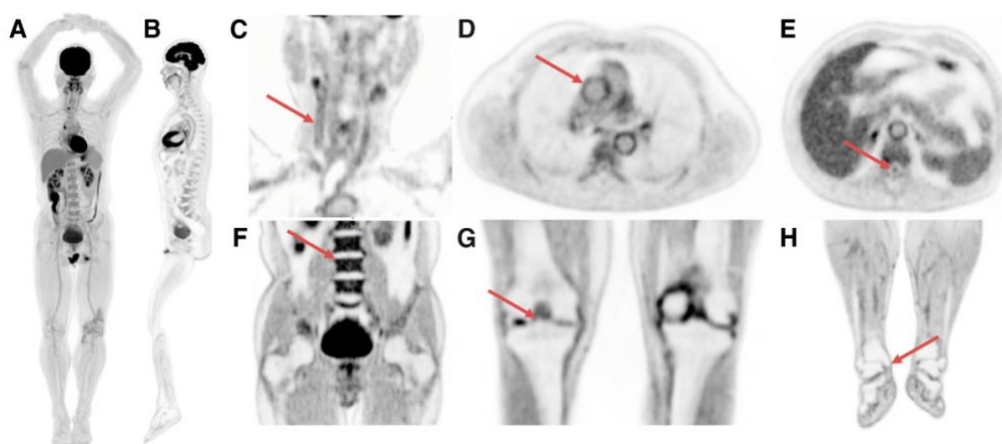


Figura 3.13: Immagini selezionate dallo scan Total-body del soggetto 1. Si può notare la MIP Total-body (A). La visione sagittale del Total-body(B). Collo e testa con freccia che indica l'arteria carotidea destra(C). Petto con visione dei maggiori vasi e l'aorta ascendente in freccia(D). Visione a metà del torace con freccia su canale spinale (E). Addominale e pelvi con freccia puntata su vertebra L-3 (F). Ginocchio (G) e parti inferiori con freccia che punta al tibiale medio (H).[10]

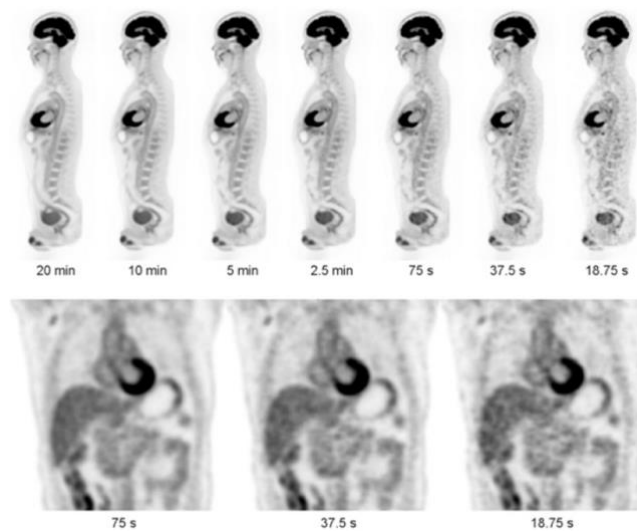


Figura 3.14: acquisizioni del paziente 1, visti come funzione di durata di acquisizione (iniettati 290 MBq, 82 minuti di uptake).[10]

3.4.3: IMAGING RITARDATO E IMAGING A BASSO DOSAGGIO

il soggetto 2 ha eseguito acquisizioni Total-body dopo 1, 3, 8, 10 ore dall'iniezione del tracciante. Ad ognuno dei 4 punti temporali la durata dello scanning era di 14 minuti e l'unica cosa che il paziente ha ingerito durante il periodo temporale delle 4 acquisizioni è un pasto povero di carboidrati a 3 ore dall'iniezione. I set di dati sono stati quindi ricostruiti con OSEM-PSF-TOF con 20 subset, 2 iterazioni e griglia di voxel $4.0 \times 4.0 \times 2.85mm^3$. In figura 3.15, si può vedere come la definizione sia nettamente superiore dopo 3 ore dall'iniezione che dopo 1 ora. Dopo 10 ore dall'iniezione, l'attività era decaduta a 5.7MBq, e, nonostante questo basso dosaggio, le immagini sono state definite come immagini di qualità diagnostica. Con questi dati possiamo concludere che, nonostante la poca attività rimasta dopo molte ore dall'iniezione, le immagini sono di una qualità tale da permettere alle acquisizioni di essere utilizzate per la diagnostica medica.

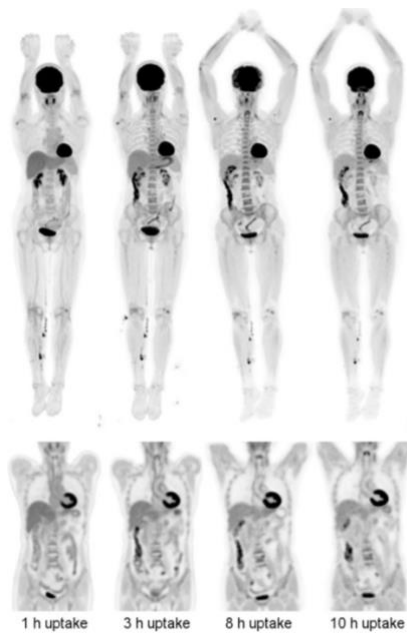


Figura 3.15: immagini ritardate per il soggetto 2 (256MBq di iniezione ,14 minuti di scan).
Le immagini sono state effettuate a 1, 3, 8, 10 ore dopo l'iniezione.[10]

Per quanto riguarda l'analisi di acquisizioni a basso dosaggio, al soggetto 4 è stata iniettata 25 MBq di attività ed è stato sottoposto ad acquisizioni per 10 minuti dopo aver aspettato 50 minuti dall'iniezione. Le immagini acquisite sono state ricostruite con OSEM-PSF-TOF a 20 subset e 2 iterazioni con griglia voxel di $3.125 \times 3.125 \times 2.85mm^3$. La figura 3.16 mostra come, nonostante il dosaggio ridotto, la qualità dell'immagine sia comunque di qualità accettabile.[10]

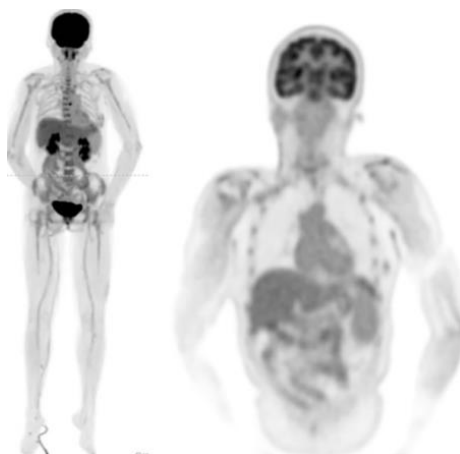


Figura 3.16: Acquisizione a basso dosaggio del soggetto 4 (25MBq)

3.4.4: IMAGING DI SINGOLO ORGANO E IMAGING TOTAL-BODY DINAMICO

Per analizzare in modo più specifico l'imaging di singolo organo il soggetto 3 ha subito un'iniezione di 80MBq di attività ed è stato sottoposto ad acquisizioni per 25 minuti dopo 25 minuti di attesa post iniezione (cranio a 30 cm da fine scanner). Le immagini del cervello infine sono state ricostruite in OSEM-PSF-TOF con 20 subset e 10 iterazioni con griglia voxel di $1.2 \times 1.2 \times 1.45mm^3$, ottenendo una qualità elevata (figura 3.17). [10]

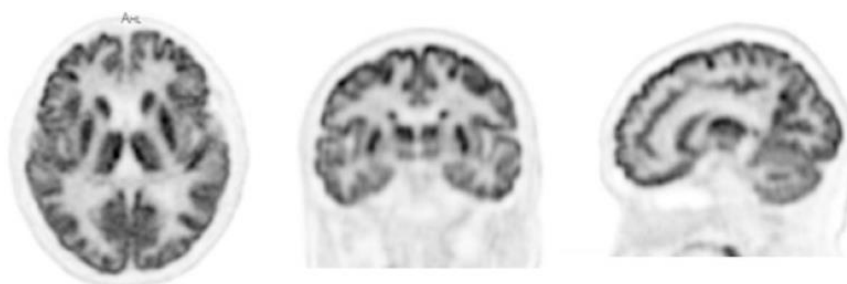


Figura 3.17: Scan di cervello del soggetto 3 (senza correzione di movimento) [10]

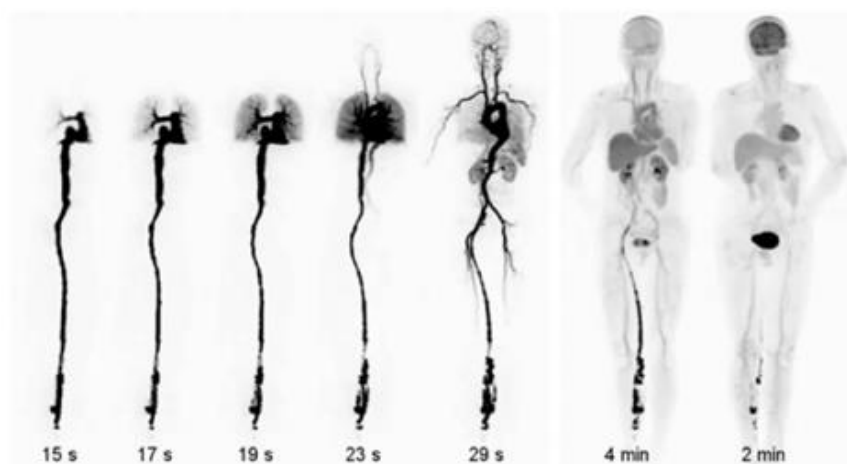


Figura 3.18: acquisizione Total-body Dynamic.[10]

CAPITOLO 4: SIEMENS BIOGRAPH VISION QUADRA

4.1: STORIA

La Siemens Biograph Vision Quadra di Siemens Healthineers è un tomografo PET che ha la possibilità di utilizzare detector fotomoltiplicatori in silicio di ultima generazione in coppia con un ampio campo visivo assiale (106cm). Essenzialmente la Biograph Vision Quadra è composta dall'equivalente di 4 sistemi PET utilizzati nella già prodotta e testata Biograph Vision 600 PET/CT, anch'essi costruiti all'epoca per poter massimizzare qualità di immagine e tempo di risoluzione. Questo nuovo macchinario, assieme al recente tomografo uEXPLORER, offre numerose opportunità vantaggiose, tra cui una riduzione del tempo di acquisizione, un miglioramento sostanzioso della sensibilità del macchinario, una qualità d'immagine più elevata e la possibilità di acquisire più organi in una sola posizione.

Come nel capitolo precedente riguardante la uEXPLORER, in seguito verranno elencate le caratteristiche hardware, i parametri fisici e i risultati ottenuti dai test proposti dalla NEMA, tramite il protocollo NEMA NU 2-2018.[11][12]



Figura 4.1: struttura e principali differenze visive tra Biograph Vision Quadra e Biograph Vision 600 [11]

4.2: SPECIFICHE TECNICHE

Il tomografo PET Biograph Vision Quadra usa la tecnologia precedentemente utilizzata nello sviluppo e nella produzione della Biograph Vision 600 PET/CT. I cristalli, composti di lutezio-ortosilicato (dimensioni $3.2 \times 3.2 \times 20\text{mm}$) (figura 4.2) sono direttamente collegati ad un array di fotomoltiplicatori in silicio (dimensioni $16 \times 16\text{mm}$) con 16 canali di uscita. Di questo grande pacchetto, 8 mini-blocchi di un detector, disposti in matrice 5×5 , e due blocchi adiacenti, condividono sempre una unità elettronica. La Biograph Vision Quadra è costituita da 4 unità di detector Biograph Vision 600, con un'estensione assiale totale di 320 cristalli e un campo visivo transassiale di 78cm. Questa struttura dota la Biograph Vision Quadra di una estensione assiale di 106cm ed un diametro degli anelli di rilevatori di 82cm, contro i 26,3cm di estensione della Biograph Vision 600. Il macchinario è inoltre dotato di una macchina TAC/CT a 128 fette (Siemens Definition Edge), con grandezza minima della fetta di 0.5mm, al fine di integrare le due metodologie di diagnostica medica (PET e TAC) e ottenere un'immagine più accurata e definita.

La Biograph Vision Quadra registra tutte le possibili linee di risposta (LOR), usando la sua MRD (maximum full-ring difference) di 322 anelli di cristalli (MRD 322) con angolo di accettazione di 52° . Il valore metrico del MRD sta ad indicare il numero di cristalli nell'estensione assiale della linea di risposta ed include le distanze tra i blocchi. Nella prima versione del software, le immagini sono ricostruite con linee di risposta che partono da MRD 85. Questo valore è compatibile con il valore MRD della Biograph Vision 600, corrispondente a un angolo di 18° .

Nei test NEMA condotti sono stati usati la MRD 322 e la MRD 85 per la ricostruzione delle immagini, mentre per le analisi di imaging umano la MRD 322 non era ancora clinicamente disponibile.[11][12][13]

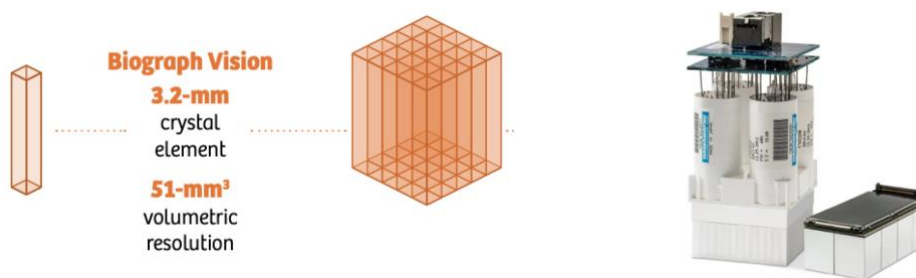


Figura 4.2: struttura e immagine di cristalli di lutezio ortosilicato [11]

4.3: ANALISI DELLE PRESTAZIONI IN STUDI CON FANTOCCI

4.3.1: INTRODUZIONE ALLE ANALISI

Le performance della Biograph Vision Quadra installata all'ospedale di Berna sono state testate secondo gli standard protocollari NEMA NU 2-2018. Tutte le immagini in queste analisi sono state ricostruite in una matrice di immagine $440 \times 440 \times 645$ con una spaziatura di voxel isotropico di 1.65mm (risoluzione nativa di questa LAFOV PET).[12][19]

4.3.2: SENSIBILITÀ

Per la misurazione di sensibilità viene usato un piccolo tubo di polietilene di 70cm, riempito per 68cm con una soluzione acquosa di ^{18}F di attività 4.56MBq. La linea sorgente è circondata da 5 tubi in alluminio con nota attenuazione alle radiazioni. Le misurazioni di sensibilità sono state effettuate in due posizioni diverse: la prima serie di analisi è stata effettuata in posizione allineata al centro del campo visivo, mentre la seconda è stata effettuata in una posizione staccata di 10cm dal centro del campo visivo. Infine, dopo aver ottenuto tutti i dati necessari, sono state effettuate ulteriori acquisizioni, però gradualmente diminuendo il numero di tubi in alluminio presenti nell'area di interesse.

I risultati ottenuti mostrano che nella Biograph Vision Quadra è stata rilevata una sensibilità media di 83.4cps/MBq con MRD 85 e di 176cps/MBq tramite modalità MRD 322. In figura 4.3, si può notare che, nonostante l'utilizzo della modalità MRD 85 ci fornisca una sensibilità di circa 200cps/MBq, l'utilizzo di MRD 322 mostra un picco di 549cps/MBq al centro del campo visivo (figura 4.3).

In conclusione, possiamo affermare che, in modalità MRD 85 ed in modalità MRD 322 rispettivamente, la Biograph Vision Quadra fornisce una sensibilità di 5 e di 10 volte superiore la sensibilità di un tomografo PET standard di ultima generazione (Biograph Vision 600).[12]

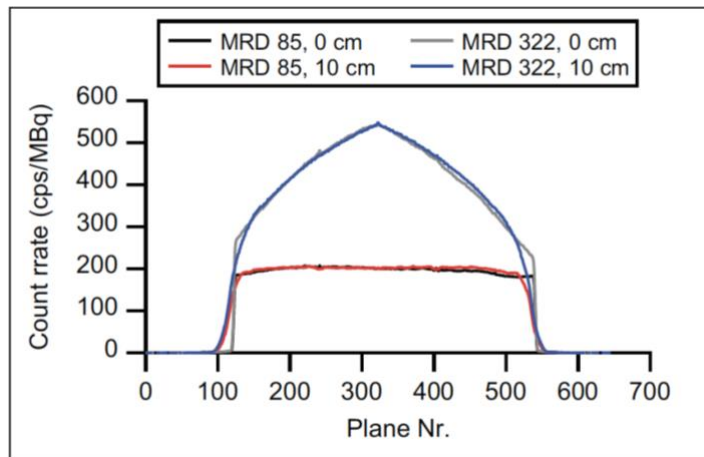


Figura 4.3: profili di sensibilità assiale a 0 e 10cm dal centro del campo visivo assiale [12]

4.3.3: PERFORMANCE DEL TASSO DI CONTEGGIO

Per la misurazione del tasso di conteggio, è stato utilizzato un cilindro di polietilene con un diametro di 20.3cm e lunghezza 70 cm. All'interno del tubo è stato poi inserito un capillare lungo 70 cm di diametro 3mm, riempito con 894 MBq di ^{18}F , in una posizione di offset radiale di 45mm. La linea sorgente inserita nel macchinario è stata poi posizionata sul letto del paziente, con blocchi di schiuma per elevare il fantoccio in una posizione assialmente allineata. In seguito, sono state eseguite acquisizioni per un totale di 700min. Sfortunatamente, i criteri NEMA, che richiedono di aspettare che la percentuale di perdita di eventi veri sia minore dell'1%, non sono stati soddisfatti a causa della radioattività intrinseca dei cristalli scintillatori di lutezio-ortosilicato. Di conseguenza, è stata utilizzata una metodologia alternativa: i tassi di conteggio sono stati misurati usando finestre temporali di coincidenze ritardate, sfruttando la frazione di scatter in funzione del tasso di conteggio. Ogni 20 minuti, sono state acquisite serie di immagini di per 240s, poi tutte compattate in 35 sinogrammi individuali di uguale durata non corretti o aggiustati. Alla fine di tutto, i tassi di conteggi di veri, scatter o NECR sono stati calcolati come da protocollo NEMA NU 2-2018.

I risultati ottenuti da queste analisi sono mostrati in figura 4.4 e figura 4.5, sia per la modalità MRD 85 che per MRD 322. Possiamo notare infine, a pari di attività (27.49kBq/ml), un picco NECR di 1613kcps, una percentuale di scatter di 36% e un TOF di 228ps per MRD 85, mentre per MRD 322 il picco NECR è di 2956kcps, la percentuale di scatter è al 37% e il TOF è di 230ps.[12][15]

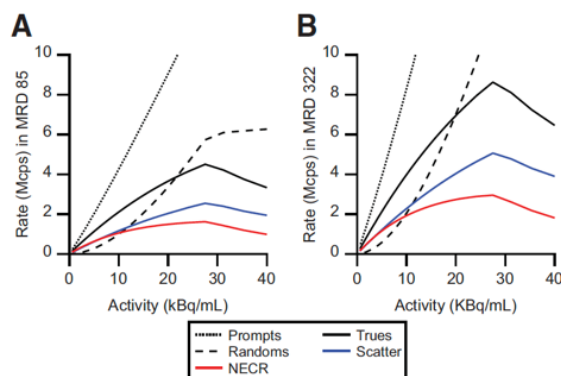


Figura 4.4: grafici raffiguranti coincidenze vere, coincidenze causali, coincidenze scatters e NECR in base a MRD 85 e MRD 322 [12]

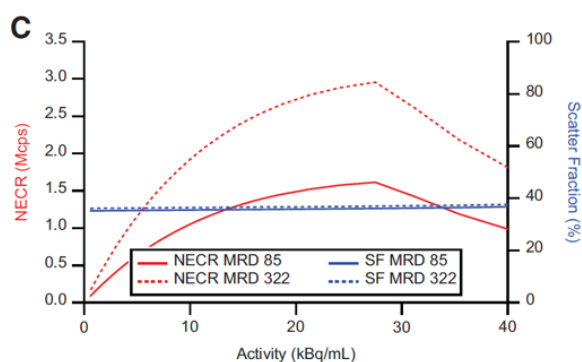


Figura 4.5: grafico raffigurante NECR e frazioni percentuali di scatter. [12]

4.3.4: RISOLUZIONE DEL TOF E DELL'ENERGIA DELLO SCANNER

Per poter misurare la correttezza della posizione di un certo evento sono state usate stessi dati PET e CT di esperimenti precedenti (esperimento NECR), senza però applicare alcun tipo di correzioni. Per determinare la posizione del fantoccio, il primo frame con attività al di sotto del picco NECR è stato ricostruito in MRD 85 usando OSEM, con 10 iterazioni e 5 subset, con varie correzioni per coincidenze scatter e random ma senza correzione di decadimento. Il metodo di calcolo del TOF è stato adottato dal protocollo NEMA NU 2-2018, mentre, per la risoluzione dell'energia, non essendoci un metodo standard, è stato utilizzato un metodo simile a quello utilizzato per il TOF. In queste misurazioni, le coincidenze vere si sono assunte tali ad una distanza di $\pm 20\text{mm}$ dalla linea sorgente. Per ogni cristallo, un istogramma di energia è stato utilizzato comprendendo eventi nello spettro di azione, che andava da -20mm a $+20\text{mm}$ dall'origine. Per poter comparare i dati, la risoluzione di energia è stata infine calcolata usando

un metodo più convenzionale, ovvero l'acquisizione e l'elaborazione di immagini di un tubo di lunghezza 19 cm e con attività 19.19MBq di ^{68}Ge .

I risultati mostrano che il TOF a picco NECR rilevato è di 228ps a MRD 85 e 230ps a MRD 322. A bassa attività di background (5.3kBq/ml) i TOF erano 225ps e 228ps rispettivamente (figura 4.6A).

La risoluzione di energia calcolata è del 10.1% a picco NECR e del 9.8% a 5.30 kBq/ml (figura 4.6B). Quando misurata con il metodo più tradizionale, usando ^{68}Ge , la risoluzione di energia trovata è stata di 8.9% a picco NECR, leggermente migliore grazie all'assenza di fotoni scattered.

In conclusione, visionando i dati TOF ed energia di risoluzione della Biograph Vision 600, possiamo concludere che i valori trovati sono leggermente peggiori di quelli di un tomografo PET standard, questo principalmente dovuto ad una inefficiente sincronizzazione di segnali e rilevatori, a causa del grande numero di rilevatori ed unità elettroniche ed a causa dell'algoritmo di ricostruzione non ancora ottimizzato.[12]

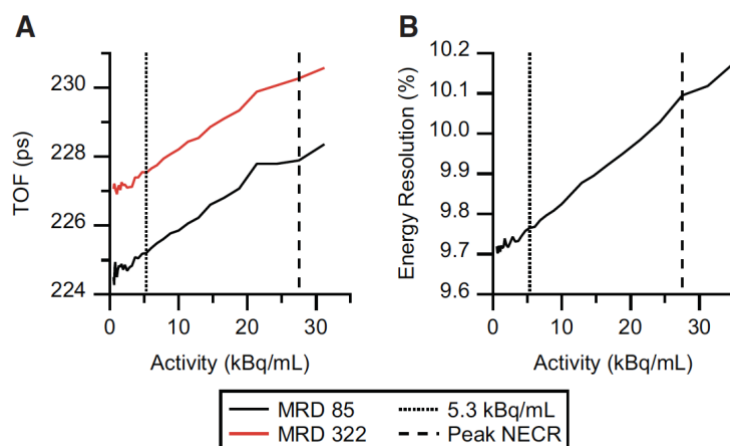


Figura 4.6: grafici rappresentanti TOF (A) e risoluzione di energia (B) in funzione di concentrazione di attività.

4.3.5: RISOLUZIONE SPAZIALE

La risoluzione spaziale è stata calcolata in 6 posizioni diverse, usando un punto sorgente di 0.25mm di diametro contenente 393kBq di ^{22}Na . Dopo aver acquisito circa 4×10^6 coincidenze vere per ogni posizione, le immagini sono state ricostruite in MRD 85, senza l'ausilio di un filtro di correzione a posteriori e senza l'utilizzo di ricostruzione tramite Fourier

tridimensionale. Infine, dopo tutta la sessione di acquisizione ed elaborazione sono state utilizzate correzioni per la normalizzazione dei rivelatori, aggiustamento dei tempi morti, correzioni di coincidenze random ma senza effettuare ulteriori correzioni ed attenuamenti su coincidenze scatter.

I risultati di queste analisi della risoluzione spaziale, elaborati in MRD 85, sono riportati in tabella 4. In conclusione, analizzando i dati, si può affermare che le analisi di risoluzione spaziale effettuate non hanno rilevato nessuna significativa differenza tra la Biograph Vision Quadra ed un tomografo PET standard (Biograph Vision 600), tutto ciò dovuto principalmente all'uguaglianza in detector, dimensione cristalli e metodi di acquisizione.[12]

Axial position (cm)	Radial position (cm)	Full width at half-maximum (mm)			Full width at tenth maximum (mm)		
		Radial	Tangential	Axial	Radial	Tangential	Axial
13.3 ($1/8$ of FOV)	1	3.19	3.58	3.78	6.49	7.15	7.63
13.3 ($1/8$ of FOV)	10	4.38	3.47	3.84	8.22	6.88	7.74
13.3 ($1/8$ of FOV)	20	5.82	3.12	4.21	10.71	6.25	8.87
53.0 ($1/2$ of FOV)	1	3.35	3.31	3.77	6.47	6.33	7.62
53.0 ($1/2$ of FOV)	10	4.38	3.53	3.90	8.19	6.81	7.80
53.0 ($1/2$ of FOV)	20	5.84	3.33	4.27	10.82	6.24	9.06
Average $1/2$ and $1/8$	1	3.27	3.44	3.77	6.48	6.74	7.63
Average $1/2$ and $1/8$	10	4.38	3.50	3.87	8.20	6.85	7.77
Average $1/2$ and $1/8$	20	5.83	3.22	4.24	10.77	6.25	8.96

Tabella 4: risoluzione spaziale in modalità MRD 85 [12]

4.3.6: QUALITÀ DELL'IMMAGINE E ACCURATEZZA DELLE CORREZIONI

Per calcolare la qualità delle immagini e la qualità delle correzioni è stato utilizzato un fantoccio standard NEMA IQ (figura 3.11), con volume di background precedentemente stabilito (9.742ml), riempito di 6 sfere con diametro di 10, 13, 17, 22, 28 e 37mm e con al centro di esso un tubo di polistirene. All'inizio dell'acquisizione delle immagini, l'attività di background di ^{18}F rilevata era di 5,3kBq/ml, un'attività che poteva fornire dati benchmark molto accurati. Una prima misurazione è stata effettuata con le 8 sfere a concentrazione di attività 4 volte maggiore del background protocollare, mentre una seconda misurazione è stata effettuata con le sfere ad una attività 8 volte maggiore del background. In ciò, il fantoccio è stato allineato assialmente con le sfere posizionate attorno al campo visivo. Il fantoccio IQ è stato seguentemente posizionato vicino ad un fantoccio scatter riempita di 100 MBq di ^{18}F ad inizio acquisizione. Sono stati acquisiti infine 30 minuti di immagini in posizione statica, prima

effettuando correzione per decadimento, scatter, random e attenuazione, poi ricostruendo il tutto in MRD 85 tramite PSF (nessun filtro post ricostruzione è stato applicato).

I risultati di qualità dell'immagine sono mostrati in tabella 5 (ricostruzione OSEM-TOF) e tabella 5.2 (ricostruzione PSF), mostrando come la differenza in contrasto delle 4 sfere più piccole sia rimasta tendenzialmente invariata da Vision 600 a Vision Quadra, con una ulteriore riduzione di 2.5 volte in variabilità del background.[12]

Sphere diameter	4: 1 sphere-to-background ratio		8: 1 sphere-to-background ratio		Sphere diameter	4: 1 sphere-to-background ratio		8: 1 sphere-to-background ratio	
	Contrast recovery (%)	Background variability (%)	Contrast recovery (%)	Background variability (%)		Contrast recovery (%)	Background variability (%)	Contrast recovery (%)	Background variability (%)
8 iterations, 5 subsets					8 iterations, 5 subsets				
10	60.11	3.19	64.07	2.73	10	74.44	2.38	77.65	2.24
13	64.52	2.58	70.88	2.37	13	69.56	1.93	74.81	1.90
17	74.33	1.87	82.60	1.85	17	76.98	1.52	86.37	1.52
22	78.02	1.52	84.45	1.41	22	80.56	1.23	87.88	1.21
28	82.83	1.27	87.88	1.01	28	84.44	0.99	90.18	0.91
37	85.23	0.99	91.05	0.87	37	86.66	0.82	92.59	0.84
Average lung residual error (%)		2.41	2.55		Average lung residual error (%)		2.34	2.48	
4 iterations, 5 subsets					4 iterations, 5 subsets				
10	56.35	2.46	61.95	2.14	10	64.25	1.67	74.40	1.49
13	61.52	2.04	68.99	1.88	13	67.88	1.4	74.73	1.34
17	72.26	1.54	80.94	1.51	17	74.6	1.15	82.73	1.15
22	76.33	1.28	83.09	1.2	22	77.66	0.97	85.37	0.96
28	81.35	1.1	86.69	0.91	28	82.38	0.83	88.54	0.80
37	84.24	0.9	90.16	0.81	37	85.47	0.76	91.19	0.80
Average lung residual error (%)		4.89	5.13		Average lung residual error (%)		4.84	5.09	

Tabella 5: a sinistra qualità d'immagine tramite ricostruzione OSEM-TOF, mentre a destra qualità d'immagine tramite ricostruzione PSF-TOF. [12]

4.4: PRIME APPLICAZIONI NELL'UOMO

4.4.1: INTRODUZIONE, ROUTINE DI ACQUISIZIONE E PROTOCOLLO DI IMAGING

Nel primo studio di imaging sull'essere umano sono stati analizzati e studiati 44 pazienti che dovevano sottoporsi ad acquisizioni di routine PET/CT all'ospedale di Berna (20 di cui con $^{18}\text{F} - \text{FDG}$) nel periodo che va da ottobre a dicembre 2020. In queste analisi, i pazienti sottoposti a $^{18}\text{F} - \text{FDG}$ hanno fornito agli esaminatori la possibilità di analizzare e studiare diverse varietà di tumori, molte di più rispetto ai pazienti sottoposti a $^{18}\text{F} - \text{PSMA} - 1007$ e $^{68}\text{Ga} - \text{DOTA} - \text{TOC}$, e di conseguenza essi verranno presi sotto particolare osservazione.

Per la routine clinica è stato necessario che i pazienti sottoposti a $^{18}\text{F} - \text{FDG}$ avessero digiunato per un tempo $>6\text{h}$ e che avessero un livello di glucosio nel sangue $<120\text{mg/dl}$. Nei pazienti selezionati, la dose ricevuta è stata di 3.5MBq/kg di $^{18}\text{F} - \text{FDG}$ ed essi sono stati sottoposti alle acquisizioni di immagini solo dopo 60 minuti dall'iniezione (tabella 6). Tutti i pazienti sotto esame sono infine stati divisi in 2 gruppi: il primo gruppo ha eseguito le analisi prima su SAFOV PET tramite metodologia Whole-body e poi su LAFOV PET tramite singola acquisizione, infine il secondo gruppo ha seguito la direzione inversa.

Dopo l'acquisizione delle immagini Whole-body PET, esse sono state ricostruite tramite parametri protocollari 3D con zoom factor 1.0 emessi dalla casa produttrice del macchinario, utilizzando inoltre algoritmi TOF e PSF 5 subset e 4 iterazioni. In seguito, dopo l'applicazione di un filtro Gauss, i dati sono state ricostruite in matrici di immagine $440 \times 440 \times 644$ con una dimensione voxel di $1.65 \times 1.65 \times 1.65\text{mm}^3$. Infine, per garantire la migliore qualità possibile, è stata effettuata una correzione d'immagine tramite TAC.

Per quanto riguarda la modalità di acquisizione di immagini SAFOV, esse sono state acquisite tramite movimento continuo del lettino ad una velocità di 1.1mm/s , equivalente a 2 minuti per completa analisi del lettino, con conseguente tempo totale di 16.06min . Per quanto riguarda le immagini LAFOV, invece, esse sono state prima acquisite in posizione statica per 10 minuti, poi i dati ottenuti estrapolati in sinogrammi di 10, 5, 2, 1, 0.5min e tutti eseguiti con MRD 85 (poiché MRD 322 non era ancora disponibile in data degli esperimenti).[12][13]

4.4.2: QUALITÀ IMMAGINE E TEMPI DI SCAN RIDOTTI

In totale, 153 lesioni sono state identificate nei 44 pazienti, di cui ogni lesione di importante rilevanza è stata identificata in entrambe le tipologie di scanner. Non è stata identificata nessuna differenza significativa in nessuno di questi parametri per i pazienti che hanno ricevuto scan in entrambe le SAFOV e LAFOV.

Radiotracer	N, tumour type	mSV	Mean activity (MBq)	Mean activity SD	Age (a)	Mean Delay (hh:mm:ss)
¹⁸ F-FDG	N=20 (lung=6, lymphoma 3, ORL 3, breast 2, thyroid 2, melanoma 2, HCC 1, Colon Ca 1)	5.0	265.6	65.8	67.9	00:47:08
¹⁸ F-PSMA-1007	N=16 (14 biochemical recurrence, 2 primary)	5.4	243.9	14.0	75.5	00:57:21
⁶⁸ Ga-DOTA-TOC	N=8 (SSTR expressing neuroendocrine tumours)	3.5	154.1	12.0	65.3	01:15:21

Tabella 6: tabella riassuntiva di caratteristiche dei pazienti, dose equivalente (in mSv), media di attività iniettata (Mbj), standard deviation (SD) di attività media, età e ritardo medio tra prima acquisizione e seconda acquisizione.

Dopo l'acquisizione, tutte le MIP e le immagini assiali (10, 5, 2, 1, 0.5min LAFOV e full SAFOV in figura 4.7) sono state valutate e poste in ordine di qualità e ovviamente i giudici erano all'oscuro del tipo di scanner, dell'ordine o del caso clinico di riferimento. Alla fine delle sessioni di ranking, si è potuto evidenziare che le immagini acquisite tramite SAFOV risultino categorizzate come immagini di qualità inferiore, con una media del quarto posto (range 3-5), posizionandosi tra l'acquisizione LAFOV di 0.5min e quella di 2min (figura 4.8). Nelle valutazioni si è notato inoltre che la qualità delle immagini LAFOV aumenta all'aumentare del tempo di acquisizione (l'acquisizione 10min LAFOV è stata valutata come la migliore nel 100% dei casi) e che la media di tempo necessaria ad una LAFOV per uguagliare una SAFOV è circa di $1.95 \pm 0.86min$. Nonostante l'appurata qualità inferiore, è stato confermato che le acquisizioni di 0.5minuti forniscono nonostante tutto la qualità necessaria per poter essere utilizzate come acquisizioni a fine diagnostico. Infine, si è potuto notare come il coefficiente SNR più alto venga registrato nelle immagini LAFOV di lunga durata, con una equivalenza tra SAFOV e LAFOV trovata a $1.83 \pm 1.00min$ di acquisizione (figura 4.9).[13]

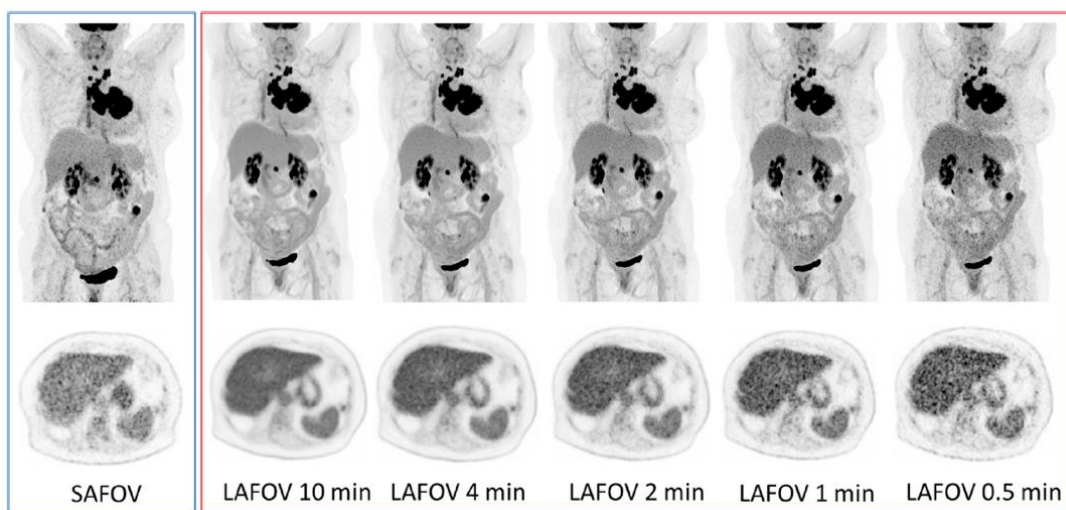


Figura 4.7: esempio di MIP ed immagine assiale (in riquadro blu SAFOV mentre in riquadro rosso LAFOV).[13]

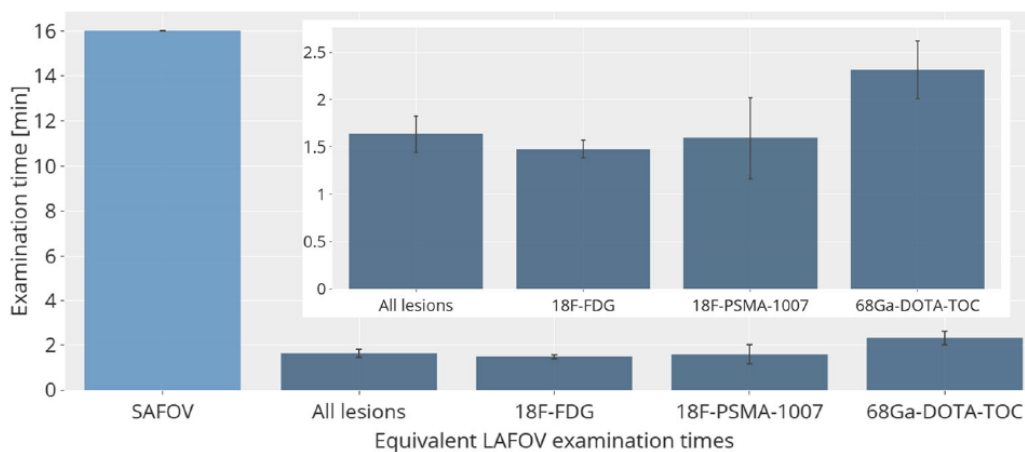


Figura 4.8: tempistiche di acquisizione per LAFOV che consegnano un'immagine uguale a livello di rilevazione di lesione di un esame standard SAFOV (16.06min) [13]

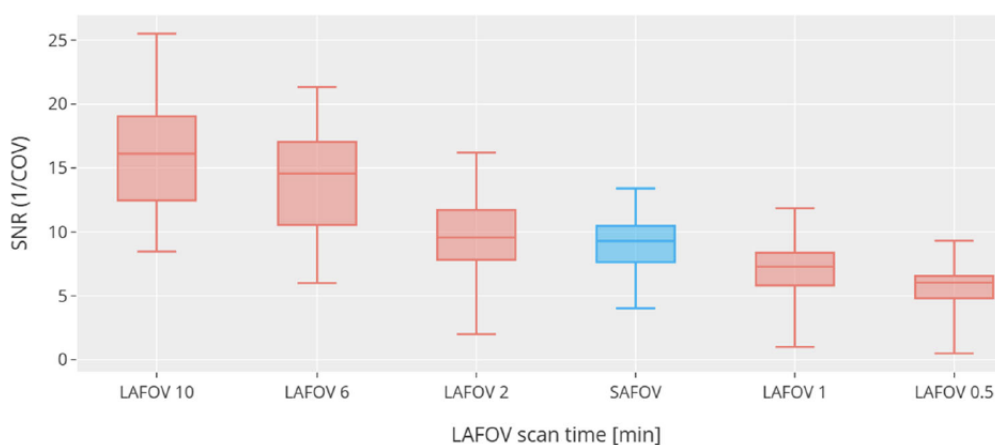


Figura 4.9: SNR in background di fegato. La SAFOV (blu) si colloca come qualità tra la LAFOV 1 minuto e la LAFOV 2 minuti.[13]

4.4.3: IMAGING RITARDATO ED IMAGING A BASSO DOSAGGIO

Durante le analisi e i test, si è potuto notare come un'equivalente misurazione di lesioni individuate possa essere ottenuta nel macchinario LAFOV, in una media di 1.63min di acquisizione, essendo quindi potenzialmente $16.06 \div 1.63 = 9.9 \times$ più veloce. Alternativamente, gli esami LAFOV possono essere mantenuti a 10 minuti, con una riduzione di $10 \div 1.63 = 6.1 \times$ la dose di attività da somministrare per un esame SAFOV standard (dati completi in tabella 7).

In questo modo abbiamo potuto verificare e confermare un significativo aumento della sensibilità (più di 4 volte superiore). La combinazione di questa sensibilità in tutto il campo visivo dello scanner e l'aumento significativo nell'individuazione dei fotoni si traduce a livello pratico in un esame diagnostico LAFOV completato in un tempo minore di 2 minuti usando MRD 85, il che lascia ancora inesplorate e non sfruttate molte altre opportunità di ottimizzazione.[13]

Radiotracer	Examination time (min)		Equivalent activity (MBq)		Equivalent dose (mSv)	
	SAFOV	LAVFOV	SAFOV	LAFOV	SAFOV	LAFOV
¹⁸ F-FDG	16.06	1.48	265.6	39.3	5.04	0.75
¹⁸ F-PSMA-1007	16.06	1.59	243.9	38.8	5.37	0.85
⁶⁸ Ga-DOTA-TOC	16.06	2.32	154.1	35.7	3.54	0.82

Tabella 7: uguaglianze tra LAFOV e SAFOV a parità di lesioni individuate in tempistiche(min), attività (MBq) e dosi equivalenti (mSv) [13]

CAPITOLO 5: ANALISI COMPARATIVA TRA I DUE MACCHINARI

5.1: INTRODUZIONE

In questo capitolo, dopo aver analizzato, studiato e fornito i dati riguardanti le caratteristiche principali di questi due nuove macchinari, questa tesi si propone di aprire un primo confronto diretto tra uEXPLORER e Siemens Biograph Vision Quadra. Al momento della scrittura di questa tesi non sono stati ancora pubblicati articoli riguardanti il confronto diretto tra questi due macchinari; quindi, questo studio si propone di avviare un'oggettiva comparazione tra i due tomografi secondo i tre macro-argomenti citati in precedenza nei capitoli 3 e 4: specifiche tecniche, analisi delle prestazioni ed imaging umano.

Un ulteriore vantaggio per questa comparazione è il fatto che entrambi i macchinari sono stati sottoposti a test di tipo protocollare tramite agenzie di standardizzazione, in questo caso la NEMA NU 2-2018, quindi nella maggior parte delle analisi si potrà fare riferimento a dati abbastanza oggettivi e facilmente reperibili.[14]

5.2: SPECIFICHE TECNICHE

Per quanto riguarda la parte di Hardware e parametri fisici, si può facilmente notare, come a livello di struttura la uEXPLORER sia nettamente più complessa e sia fornita di una componentistica a livello quantitativo nettamente superiore della Biograph Vision Quadra. Tutto ciò si può facilmente notare prima dalla presenza di un numero di blocchi di detector nettamente superiore all'avversaria (8 blocchi contro i4 della BVQ) e poi dalla scelta di una TAC (CT) a 160 strati contro i 128 della BVQ.

Per quanto riguarda la parte di acquisizione dei dati, i due macchinari possono competere quasi ad armi pari per quanto riguarda l'angolo di accettazione, con i 57° della uEXPLORER e 52° della BVQ impostata con la innovativa modalità MRD 322 (18° nella parte di elaborazione presa in esame e in modalità MRD 85). Per l'analisi dei dati anche i valori di LOR e di TOF

dei due macchinari possono essere definiti come ottimi risultati e comparabili tra di loro, con l'eccezione che nel caso uEXPLORER, a causa del numero nettamente superiore di sensori, e quindi di dati acquisiti in una determinata finestra temporale, il cluster di immagazzinamento ed elaborazione dei dati sarà molto più ingente, potente e sviluppato (tutto ciò a discapito di aumenti significativi del prezzo del macchinario).

Durante l'acquisizione di dati tecnici riguardanti i macchinari si è potuto infine notare come i papers riguardanti la uEXPLORER siano molto più riforniti di dettagli tecnici e caratteristiche strutturali rispetto agli articoli riguardanti la Biograph Vision Quadra. Questo molto probabilmente è avvenuto per due motivi: il primo è sicuramente l'aspetto pionieristico e la assoluta novità nell'introduzione di una Total-body PET, mentre il secondo motivo riguarda il fatto che la Biograph Vision Quadra è costituita da molti pezzi precedentemente sviluppati per la Biograph Vision 600 e quindi, come macchinario risulta carente di quello spirito di novità che ha caratterizzato la uEXPLORER nel periodo di sviluppo e produzione.[9][12]

	BIOGRAPH VISION Q.	uEXPLORER
Blocchi di detectors	4	8
Lunghezza singolo blocco	26.3cm	24.02cm
Diametro Anello di detector	82cm	78.6cm
Angolo di accettazione	52° MRD 322 (18° MRD 85)	57°
Dimensione cristalli	3.2 × 3.2 × 20mm	2.76 × 2.76 × 18.1mm
Estensione assiale scanner	106cm	194cm
CT in dotazione	128 strati	160 strati
Finestra operativa di energia	435keV – 585keV	430keV – 645keV

Tabella 8: tabella raffigurante un confronto tra le principali caratteristiche tecniche dei due LAFOV scanners

5.3: ANALISI DELLE PRESTAZIONI

5.3.1: SENSIBILITÀ, PICCO NECR E TOF

Per poter rappresentare in modo più chiaro possibile le caratteristiche di sensibilità, NECR e TOF, è stata creata una tabella riassuntiva dei parametri di maggiore rilevanza.[9][12]

	BIOGRAPH VISION Q	uEXPLORER
Sensibilità in centro FOV	82.6cps/MBq (MRD 85), 175,3cps/MBq (MRD 322)	177cps/MBq
Sensibilità a 10 cm dal FOV	84.1cps/MBq (MRD 85), 176.7 (MRD 322)	174 cps/MBq
Picco NECR	1613kcps e 2956kcps a 27.49kBq/ml	1524kcps a 17.3kBq/ml
Picco NECR (%)	36 a MRD 85, 37 a MRD 322	36.3
TOF	$\leq 228ps$	$412 \pm 35ps$

5.3.2: RISOLUZIONE SPAZIALE

Per quanto riguarda l'analisi e il calcolo della risoluzione spaziale, sono stati usati due diversi metodi e due differenti radiotraccianti nei due macchinari: questo, quindi, non consente una comparazione così dettagliata ed oggettiva come in precedenza. Nel caso uEXPLORER si è potuto concludere che, tramite le analisi con ^{18}F ($\sim 300kBq$) *all'interno di un fantoccio Derenzo*, la risoluzione spaziale ha subito un solido aumento rispetto alle PET tradizionali. Infine, nel caso BVQ, tramite le analisi con ^{68}Ge , non si è trovato un sostanziale miglioramento in risoluzione spaziale rispetto ad un tomografo tradizionale (Biograph Vision 600), tutto ciò a causa essenzialmente di un comune equipaggiamento e simile metodo di ricostruzione dell'immagine.[9][12]

5.3.3: QUALITÀ DELL'IMMAGINE E ACCURATEZZA DELLE CORREZIONI

In entrambi i macchinari, la qualità di immagine e l'accuratezza delle correzioni sono state calcolate tramite un fantoccio protocollare NEMA IQ, fornito di una soluzione di $^{18}F - FDG$ che permettesse in tutte le analisi un rapporto sfera-background di circa 3.7:1 tramite una attività di circa 5.1 kBq/ml. Dopo aver visionato i dati ottenuti da entrambi i macchinari, si è potuto concludere che, nonostante la grande variabilità dei risultati ottenuti, a causa delle numerose modifiche in parametri di acquisizione ed elaborazione delle immagini, il contrasto delle sfere nel background rimane essenzialmente lo stesso in tutte le sfere del fantoccio NEMA IQ, dalla più piccola alla più grande, con però una ulteriore riduzione di un fattore almeno di 2.5 in variabilità del background.[9][12]

5.4: PRIME APPLICAZIONI NELL'UOMO

Negli esperimenti e nelle analisi condotte su esseri umani, sia nella uEXPLORER che nella BVQ si è voluto sperimentare tutte quelle caratteristiche aggiunte e tutti gli ulteriori guadagni in termini di prestazione che un design ed una fabbricazione simile ha da offrire in confronto ad una PET standard. Per quanto riguarda la velocità di acquisizione di immagini di qualità diagnostica i test condotti hanno potuto confermare che entrambi i macchinari possono offrire una qualità uguale a quella di 16.06 minuti di Whole-body SAFOV PET in rispettivamente 18.75s per la uEXPLORER e 2min per la BVQ, garantendo, a parità di dose, una riduzione già precedentemente prevista di un potenziale fattore che va da 10 a 40.

Nelle varie analisi a basso dosaggio, tutte svolte con ^{18}F e tutte di durata di 10 minuti, si è potuto verificare come nonostante i bassi dosaggi, 25MBq per il soggetto 4 uEXPLORER e 39.3MBq per la BVQ, entrambe le acquisizioni fornite allo studio hanno dimostrato in vari modi di poter essere di qualità diagnostica.[10][13]

CAPITOLO 6: CONCLUSIONI

I risultati relativi al confronto dei due macchinari sono classificabili come un primo approccio soddisfacente al fine di poter essere un solido punto di partenza nel momento in cui verranno eseguite ufficiali comparazioni cliniche. Si riassumono di seguito i risultati più rilevanti.

Si è innanzitutto potuto notare che, la progettazione, lo sviluppo e la produzione di questi macchinari ha portato ad un conseguente sviluppo tecnologico sia per quanto riguarda la componentistica hardware, sia per tutto ciò che riguarda l'analisi e l'immagazzinamento dei dati. Questa evoluzione tecnologica ha fruttato molto bene nei due macchinari; infatti, grazie agli studi protocollari NEMA NU 2-2018 si è potuto avere un riscontro molto positivo ed oggettivo sulle prestazioni delle due LAFOV PET grazie all'analisi su fantocci. I valori riscontrati di sensibilità, picco NECR e TOF sono risultati eccellenti in entrambi i macchinari, i quali possono effettivamente fornire immagini di altissima qualità in una frazione del tempo. È stata riscontrata inoltre una grande efficienza nell'immagazzinamento e ricostruzione dell'immagine, tutto questo grazie al miglioramento della potenza computazionale dei cluster e grazie ad algoritmi di ricostruzione dell'immagine costruiti ad hoc (MRD 322) per poter sfruttare tutte le potenzialità dei macchinari.

Oltre a ciò, è stato possibile verificare in modo clinico e pratico che, nonostante una notevole diminuzione di attività iniettata prima di una determinata serie di acquisizioni, le immagini ottenute in entrambi gli scanner sono state classificate come di acquisizioni di utilità diagnostica.

Questa analisi dei due macchinari ha riscontrato tuttavia anche dei limiti.

Innanzitutto, uno dei limiti che può scoraggiare dall'acquisto di questi due scanner è il costo, che è piuttosto elevato (10milioni per uEXPLORER contro i 2.5m della SAFOV di ultima generazione Biograph Vision 600). Costo tuttavia in parte giustificato, poiché grazie ad una elevata velocità di scanning del paziente e dei dati vi è la possibilità di poter eseguire un numero molto più alto di esami nell'arco di una giornata lavorativa. Un ulteriore limite da affrontare da parte delle strutture ospedaliere è tutto ciò che riguarda il posizionamento del macchinario e le condizioni operative.

Infatti per poter essere in grado di mantenere in condizioni operative questi macchinari è necessario posizionare le LAFOV PET in ambienti a temperatura controllata e stabile e inoltre avere una disponibilità di spazio maggiore rispetto allo spazio richiesto per le SAFOV PET.

In conclusione, nonostante i limiti operativi e di costo a cui sono sottoposti gli acquirenti di questi macchinari di nuova generazione, le proiezioni di utilizzo future sono tutt'altro che negative. Nei successivi anni, ulteriori analisi e studi sicuramente saranno in grado di poter minimizzare l'impatto di dimensioni e l'impatto economico di questa nuova generazione di macchinari, permettendo un ampliamento significativo di potenziali acquirenti e, di conseguenza, di pazienti.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Salvatore M., Sansone V., Varrone A., Imaging molecolare nelle malattie neurodegenerative, *Neurol Sci* (2006).
- [2] <https://www.unipd.it/nucmed/TF/TF.physics2.ita.html>
- [3] Alberto Cuocolo, *Medicina Nucleare*
- [4] AA.VV., *Fondamenti di Medicina Nucleare*, Springer
- [5] G. Valli, G. Coppini, “Bioimmagini”, Patron Editore, Bologna 2002
- [6] Slart, R.H.J.A., Tsoumpas, C., Glaudemans, A.W.J.M. *et al.* Long axial field of view PET scanners: a road map to implementation and new possibilities. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **48**, 4236–4245 (2021). <https://doi.org/10.1007/s00259-021-05461-6>
- [7] Cherry SR, Jones T, Karp JS, Qi J, Moses WW, Badawi RD. Total-Body PET: Maximizing Sensitivity to Create New Opportunities for Clinical Research and Patient Care. *J Nucl Med.* 2018 Jan;59(1):3-12. doi: 10.2967/jnumed.116.184028. Epub 2017 Sep 21. PMID: 28935835; PMCID: PMC5750522.
- [8] S. Surti, A. R. Pantel and J. S. Karp, "Total Body PET: Why, How, What for?," in *IEEE Transactions on Radiation and Plasma Medical Sciences*, vol. 4, no. 3, pp. 283-292, May 2020, doi: 10.1109/TRPMS.2020.2985403.
- [9] Spencer BA, Berg E, Schmall JP, Omidvari N, Leung EK, Abdelhafez YG, Tang S, Deng Z, Dong Y, Lv Y, Bao J, Liu W, Li H, Jones T, Badawi RD, Cherry SR. Performance Evaluation of the uEXPLORER Total-Body PET/CT Scanner Based on NEMA NU 2-2018 with Additional Tests to Characterize PET Scanners with a Long Axial Field of View. *J Nucl Med.* 2021 Jun 1;62(6):861-870. doi: 10.2967/jnumed.120.250597. Epub 2020 Oct 2. PMID: 33008932; PMCID: PMC8729871.
- [10] Badawi, Ramsey D et al. “First Human Imaging Studies with the EXPLORER Total-Body PET Scanner.” *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* vol. 60,3 (2019): 299-303. doi:10.2967/jnumed.119.226498
- [11] Prenosil, G.A., Hentschel, M., Weitzel, T. *et al.* EARL compliance measurements on the biograph vision Quadra PET/CT system with a long axial field of view. *EJNMMI Phys* **9**, 26 (2022). <https://doi.org/10.1186/s40658-022-00455-1>

- [12] Prenosil GA, Sari H, Fürstner M, Afshar-Oromieh A, Shi K, Rominger A, Hentschel M. Performance Characteristics of the Biograph Vision Quadra PET/CT System with a Long Axial Field of View Using the NEMA NU 2-2018 Standard. *J Nucl Med*. 2022 Mar;63(3):476-484. doi: 10.2967/jnumed.121.261972. Epub 2021 Jul 22. PMID: 34301780.
- [13] Alberts I, Hünermund JN, Prenosil G, Mingels C, Bohn KP, Viscione M, Sari H, Vollnberg B, Shi K, Afshar-Oromieh A, Rominger A. Clinical performance of long axial field of view PET/CT: a head-to-head intra-individual comparison of the Biograph Vision Quadra with the Biograph Vision PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021 Jul;48(8):2395-2404. doi: 10.1007/s00259-021-05282-7. Epub 2021 Apr 2. PMID: 33797596; PMCID: PMC8241747.
- [14] Lan X, Younis MH, Li K, Cai W. First clinical experience of 106 cm, long axial field-of-view (LAFOV) PET/CT: an elegant balance between standard axial (23 cm) and total-body (194 cm) systems. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021 Nov;48(12):3755-3759. doi: 10.1007/s00259-021-05505-x. PMID: 34424375; PMCID: PMC8381142.
- [15] MacDonald, LR, Harrison, RL, Alessio, AM, Hunter, WCJ, Lewellen, TK, Kinahan, PE. Effective count rates for PET scanners with reduced and extended axial field of view. *Phys Med Biol*. 2011;56:3629–3643.
- [16] Couceiro, M, Ferreira, NC, Fonte, P. Sensitivity assessment of wide axial field of view PET systems via Monte Carlo simulations of NEMA-like measurements. *Nucl Instrum Meth A*. 2007;580:485–488.
- [17] Cherry, SR, Badawi, RD, Karp, JS, Moses, WW, Price, P, Jones, T. Total-body imaging: transforming the role of positron emission tomography. *Sci Transl Med*. 2017;9:eaaf6169.
- [18] Zhang, X, Zhou, J, Cherry, SR, Badawi, RD, Qi, J. Quantitative image reconstruction for total-body PET imaging using the 2-meter long EXPLORER scanner. *Phys Med Biol*. 2017;62:2465–2485.
- [19] NEMA Standards Publication NU 2-2018: Performance Measurements of Positron Emission Tomographs (PET). 18th ed. National Electrical Manufacturers Association; 2018:41.