

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO di MEDICINA – DIMED

CORSO DI LAUREA TRIENNALE IN "TECNICHE DI RADIOLOGIA MEDICA, PER IMMAGINI E RADIOTERAPIA"

Sede di Rovigo

Presidente: Prof. Roberto Stramare

Tesi di Laurea:

Implementazione delle ricostruzioni iterative in PET/TC per ridurre la dose al paziente preservando la qualità d'immagine

Relatore: Dott.ssa Alice Ferretti Correlatore: Dott. Marcello Gava Guida Tecnico-Pratica: Dott. Marco Raperini

Laureando: Giacomo Bozzolan

Anno Accademico 2020-2021

INDICE

1. IN	TRODUZIONE	1
2. SC	OPO DELLA TESI	3
3. TE	CNICHE DIAGNOSTICHE IN MEDICINA NUCLEARE	5
3.1.	Radioisotopi e Radiofarmaci	5
3.2.	Il tomografo PET	11
3.3.	Il tomografo TC	16
3.4.	Acquisizione di indagini PET/TC	17
3.5.	Algoritmi di ricostruzione tomografici	20
3.	5.1. Retroproiezione filtrata	21
3.	5.2. Metodi Iterativi in PET	23
3.5	5.3. Metodi Iterativi in TC	24
4. R/	ADIOPROTEZIONE DEL PAZIENTE	27
4.1.	Decreto legislativo 101/2020	27
4.2.	Principio di ottimizzazione e Livelli diagnostici di riferimento	27
4.3.	Dosimetria del paziente	29
4.3	3.1. Esposizione interna da somministrazione di radiofarmaco	33
4.3	3.2. Esposizione esterna in esami TC	34
4.3	3.3. TC a bassa dose negli esami PET/TC	34
5. AS	SICURAZIONE DELLA QUALITÀ	39
5.1.	Manuale della Qualità e Controlli di Qualità	40
5.2.	Indici per valutare la qualità d'immagine	41
5.2	2.1. Rumore	42
5.2	2.2. Uniformità	42
5.2	2.3. Rilevabilità a basso contrasto e CNR	43
5.2	2.4. Risoluzione spaziale ad alto contrasto	44
5.2	2.5. Accuratezza dei numeri TC	45
6. M	ATERIALI E METODI	47
6.1.	Caratteristiche del tomografo PET/TC Siemens Biograph mCT	47
6.2.	Metodo iterativo TC Siemens SAFIRE	49
6.3.	Fantocci e strumenti di analisi	51
6.4.	Protocollo di acquisizione e ricostruzione PET/TC TotalBody	56
7. RI	SULTATI	61

7	.1.	FANTOCCIO CATPHAN 600	61
7	.2.	FANTOCCIO ANTROPOMORFO ALDERSON-RANDO	70
8.	DISC		_79
9.	CON		83
10.	BIBL	IOGRAFIA	_85

1. INTRODUZIONE

Come esplicitato dal principio di ottimizzazione, cardine della radioprotezione del paziente insieme al principio di giustificazione, le dosi dovute alle esposizioni mediche diagnostiche devono essere mantenute al livello più basso ragionevolmente ottenibile (principio ALARA: *"As Low As Reasonably Achievable"*) e compatibile con il raggiungimento dell'informazione diagnostica richiesta, tenendo conto di fattori economici e sociali.

Nel campo specifico delle indagini di tomografia computerizzata (TC), gli organismi internazionali hanno evidenziato quali siano i provvedimenti da mettere in atto in modo di ridurre la dose data al paziente, tra questi:

- che sia richiesta un'adeguata giustificazione per qualsivoglia esame TC
- 2) corretto uso dell'esposimetro automatico e della modulazione di corrente
- uso sistematico di algoritmi iterativi di ricostruzione a statistica adattiva
- 4) ottimizzazione dei parametri di scansione

Riguardo al punto 3), si può dire che l'uso sistematico e corretto di algoritmi iterativi di ricostruzione permettere una riduzione considerevole della dose erogata al paziente. Questo perché, a parità di qualità iconografica, l'utilizzo di questi importanti strumenti renderebbe possibile fornire al medico in fase di refertazione la stessa informazione diagnostica raggiunta, però, con una dose del 40-50% inferiore.

Nell'ambito medico nucleare, in particolare nella tomografia con emissione di positroni (PET), in cui lo standard attuale prevede l'esecuzione di indagini ibride PET/TC, la componente TC di bassa dose espone il paziente a dosi efficaci tra i 2 mSv e gli 8 mSv (a seconda che siano indagini ristrette a un solo distretto anatomico o total-body). La somministrazione dei radiofarmaci impiegati in PET invece espone al paziente a dosi tra i 4 e i 6 mSv. Ne

consegue che la componente TC di un'indagine PET/TC risulta responsabile di un incremento di dose tra il 20% e il 60%. L'evoluzione tecnologica permette di ridurre tale valore, tramite l'ottimizzazione dell'acquisizione TC in particolare grazie all'impiego dei nuovi algoritmi di ricostruzione iterativi.

2. SCOPO DELLA TESI

L'obiettivo prefissato per questa tesi è analizzare le possibilità offerte dall'algoritmo iterativo SAFIRE di Siemens, presente nel tomografo PET/TC Biograph mCT in uso presso la UOC Medicina Nucleare dell'Azienda ULSS5 Polesana, dimostrando che si può giungere ad una qualità d'immagine di pari livello, in concomitanza ad una quantità significativamente minore di dose somministrata al paziente, rispetto a quanto possibile con la ricostruzione standard con Retroproiezione Filtrata.

Partendo da questo presupposto, questa tesi propone uno studio descrittivo ed applicativo dell'algoritmo iterativo SAFIRE impiegato su acquisizioni multiple, con diversi protocolli di acquisizione a diversi livelli di dose.

Come termine di paragone verrà utilizzata una modalità di ricostruzione analitica di uso comune in ambito clinico, ovvero la FBP (Filtered Back Projection); per evidenziare i vantaggi, in termini di incremento di qualità d'immagine e/o di riduzione di dose al paziente con l'uso del SAFIRE, si sono impiegati due fantocci: un fantoccio standard CATPHAN 600, necessario per la valutazione oggettiva dei parametri di qualità e della loro variazione in funzione dei diversi protocolli di acquisizione e ricostruzione, ed un fantoccio antropomorfo Alderson-Rando per valutazioni in condizioni cliniche più simili al paziente standard, allo scopo di individuare quanto sia possibile ridurre la dose TC con protocolli ottimizzati di acquisizione e ricostruzione con algoritmo iterativo.

3. TECNICHE DIAGNOSTICHE IN MEDICINA NUCLEARE

Con il termine Medicina Nucleare si identifica quel ramo della medicina in cui si impiegano radiofarmaci (ossia farmaci che contengono al loro interno un isotopo radioattivo) a fini diagnostici e/o terapeutici in diversi ambiti, tra cui oncologia, cardiologia, neurologia, nefrologia, nefrologia, endocrinologia, pneumologia, per lo studio dei processi infettivo-flogistici, delle malattie neurodegenerative, per lo studio del sistema linfatico, per la localizzazione radioguidata di lesioni mammarie, di paratiroidi iperfunzionanti e di neoplasie della regione testa-collo.

3.1. Radioisotopi e Radiofarmaci

La materia che si trova in natura è composta da atomi, microscopiche particelle indivisibili, prima fonte di composizione e diversificazione degli elementi, che vanno a comporre la più piccola struttura che compone gli elementi chimici. La fisica moderna ha stabilito che gli atomi non sono indivisibili, bensì sono formati a loro volta da particelle sub-atomiche: protoni e neutroni, riuniti nel nucleo centrale carico positivamente, ed elettroni, carichi negativamente. Gli atomi possono essere stabili o instabili: in un atomo stabile il numero di protoni e neutroni che ne compongono il nucleo rimane immutato nel tempo, a meno di interferenze causa di eventuali mutamenti o trasformazioni provenienti dall'esterno.

Atomi instabili, invece, vanno incontro a cambiamenti della struttura nucleare in maniera spontanea. Tali trasformazioni spontanee vengono definite col termine "decadimenti" e vengono sempre accompagnate fisicamente dall'emissione di un qualche tipo di radiazione, motivo per cui elementi composti da atomi instabili sono detti radioattivi.

Il decadimento nucleare è un fenomeno probabilistico che dà come risultato la produzione di un isotopo con caratteristiche nucleari differenti dal precedente atomo "padre", in particolare determinate dal tipo specifico di decadimento a cui la particella originale è andata incontro. Non si può sapere il tempo esatto di decadimento di un nucleo instabile ma si può definire la caratteristica vita media, ovvero il tempo medio che intercorre tra la produzione e il decadimento di un nucleo radioattivo, di una data specie atomica, definito come l'inverso della sua costante di decadimento. Si definisce Numero di massa (A) il valore che si ottiene sommando il numero di protoni (Z) e il numero di neutroni (N) appartenenti a un nuclide. I nuclidi di pari Z sono denominati Isotopi.

Un radionuclide è quindi una particella instabile che decade emettendo energia sotto forma di radiazione, i radioisotopi sono isotopi radioattivi, ovvero radionuclidi di uno stesso elemento chimico.

In campo medico nucleare i radionuclidi (responsabili del segnale rilevabile all'esterno del corpo) vengono abbinati a farmaci specifici (che determinano le proprietà biologiche della molecola) per scopi di imaging utili a valutare aspetti funzionali e/o processi biochimico-metabolici che si verificano a livello di organo, tessuto o cellula. La combinazione radionuclide-farmaco una volta compiuta, tramite processo di marcatura, va a formare un composto detto Radiofarmaco.

I radiofarmaci si possono distinguere tra loro in base: alla struttura chimica, al meccanismo di localizzazione, al particolare modo di preparazione che ne ha portato alla composizione (da kit o estemporanea), al tipo di marcatura (a freddo o a caldo), all'eventuale loro azione terapeutica e anche in base al tipo di visualizzazione "positiva" o "negativa" (distinzione non netta che va sempre rapportata alla diversa applicazione che si fa del radiofarmaco). Si definisce positivo un radiofarmaco che evidenzia la sede del processo patologico distribuendovisi direttamente, viceversa, si dice negativo un radiofarmaco che mette in evidenza una sede patologica mostrandone la mancata irrorazione all'interno di un organo sano normalmente evidenziato dal radiofarmaco stesso.

I radiofarmaci non devono essere confusi con i mezzi di contrasto impiegati in radiodiagnostica tradizionale, in quanto completamente differenti da quest'ultimi sia nella struttura chimica che per il meccanismo di rivelazione: il mezzo di contrasto infatti altera la densità dei tessuti registrata in immagini trasmissive (sorgente esterna al paziente), mentre i radiofarmaci costituiscono la sorgente di fotoni interna al paziente.

La maggior parte dei radionuclidi utilizzati in medicina nucleare tradizionale (tabella 1) sono gamma-emittenti e solitamente sono isotopi dello iodio, del tecnezio, dell'indio, del gallio, del tallio (elementi chimici selezionati in base alle loro particolari proprietà di emissione radioattiva) [1].

Il loro utilizzo con l'ausilio di opportune apparecchiature permette di produrre immagini scintigrafiche planari o tomografiche per emissione di fotone singolo (SPECT, *Single Photon Emission Computed Tomography*).

Radionuclide	T1/2 (ore)	Energia γ (keV)	Note
^{99m} Tc	6	140	-
123	13	159	anche emissione β^{-} bassa energia
¹³¹	197	284, 364, 637	anche emissione β^{-} 606 keV
¹¹¹ In	68	171, 245	anche emissione β^{-} bassa energia
⁶⁷ Ga	78.3	93, 184, 300	-
²⁰¹ TI	73	72, 135, 166, 167	-

Tabella 1: Principali caratteristiche fisiche dei radionuclidi impiegati in diagnostica medico-nucleare convenzionale

Oltre a questa, esiste un'altra categoria di radionuclidi che vengono comunemente usati a scopo diagnostico nell'ambito della medicina nucleare: radionuclidi emettitori di positroni (β^+ -emittenti, tabella 2) impiegati in PET (*Positron Emission Tomography*).

Radionuclide	T1/2	Energia max β⁺ (keV)	Energia γ (keV)
¹⁸ F	110 minuti	634	511
¹¹ C	20.4 minuti	960	511
¹³ N	9.96 minuti	1200	511
¹⁵ O	2.04 minuti	1732	511
⁶² Cu	9.7 minuti	2925	511
⁸² Rb	1.3 minuti	776,5	511
⁶⁸ Ga	78.3 ore	1899	511

Tabella 2: Principali caratteristiche fisiche dei radionuclidi impiegati in PET

La loro peculiarità, che li rende così utili, sta nel particolare tipo di radiazione che viene ad originarsi a seguito dell'evento di annichilazione fra particelle, ossia due fotoni di eguale energia ma con direzioni opposte, una volta raggiunto il *positron range* (tratto di materia attraversata dal positrone), rispetto al punto esatto di emissione del positrone stesso. L'energia del positrone infatti determina la distanza che compie nella materia prima di affrontare il processo di annichilazione con un elettrone (processo che avviene quando il positrone ha velocità quasi nulla). Il positrone è l'antiparticella dell'elettrone, ossia ha la stessa massa ma carica elettrica opposta (positiva anziché negativa). Nel momento in cui il positrone rallenta fino quasi ad arrestarsi e incontra un elettrone della materia attraversata, avviene una annichilazione, ossia elettrone e positrone spariscono convertendo tutta la loro massa in due fotoni gamma ad alta energia (511 KeV) che si dipartono dal punto di annichilazione con angolazione reciproca di 180° (figura 1). Tale caratteristica costituisce la base del principio fisico della rivelazione adottata in PET [1].



Figura 1: Decadimento beta+ e successiva produzione di due fotoni gamma di 511 keV

Buoni emettitori di positroni sono i nuclidi con nucleo formato da un eccesso relativo di protoni (rispetto al corrispettivo numero di neutroni), come ad esempio certi isotopi del carbonio, dell'ossigeno, del fluoro e dell'azoto.

Uno dei composti più usati nella diagnostica PET, opportunamente marcato con l'isotopo ¹⁸F, è il Fluoro-2-desossiglucosio (FDG), un analogo del glucosio nel quale un atomo di fluoro sostituisce il gruppo OH in posizione 2. Una volta entrato nell'organismo viene portato dentro alle cellule dai trasportatori del glucosio e fosforilato da un'esochinasi. Giunto a questo punto, a livello metabolico la molecola fosforilata è intrappolata, non entra in nessuna delle successive tappe del metabolismo glucidico, e inoltre non è in grado di oltrepassare la membrana cellulare a causa della sua forte elettronegatività; pertanto il tracciante viene ad accumalarsi nello spazio intra-cellulare in relazione proporzionata, in un certo lasso temporale, al fabbisogno energetico cellulare di tale substrato metabolico.

Di conseguenza è spiegato il motivo per cui i maggiori siti di accumulo di tale tracciante siano il distretto encefalico denominato sostanza grigia, il miocardio, le cellule neoplastiche e le cellule dell'infiammazione, essendo questi i tessuti a più intensa attività glicolitica nell'intervallo di tempo opportunamente selezionato per l'esame PET (in genere 45-60 minuti dal momento dell'iniezione)

In tabella 3 sono riassunti i principali radiofarmaci emettitori di postroni utilizzati per l'imaging PET.

Radiofarmaco	Tipo di preparazione	Impiego clinico
¹⁸ F-FDG	Pronto all'uso	PET oncologia, PET cerebrale,
		PET per studio vitalità miocardica,
		PET per studio di infezioni/ infiammazioni
¹⁸ F-colina	Pronto all'uso	PET per lo studio dell'epatocarcinoma e del carcinoma prostatico
¹⁸ F-DOPA	Pronto all'uso	PET per lo studio di neoplasie
¹⁸ F-Flutemetamol	Pronto all'uso	PET cerebrale - aggregati
		di amiloide
¹⁸ F-FLT	Pronto all'uso	PET oncologica (proliferazione cellulare)
¹¹ C-acetato	Pronto all'uso	PET oncologica
¹¹ C-colina	Pronto all'uso	PET tumori prostata
¹³ N-ammonia	Pronto all'uso	PET studio di perfusione miocardica
⁶⁸ Ga-DOTA TOC/TATE	Preparazione da kit	PET tumori neuroendocrini
⁶⁸ Ga-PSMA	Preparazione da kit	PET tumori prostata a basso PSA
⁸² Rubidium	Pronto all'uso	PET studio di perfusione miocardica

Tabella 3: Principali radiofarmaci per l'imaging PET

Una volta composti, i radiofarmaci, indipendentemente dal tipo di preparazione di cui sono stati oggetto, devono essere sottoposti a controllo di qualità obbligatorio, nel rispetto delle Norme di Buona Preparazione dei Radiofarmaci in Medicina Nucleare (NBP-MN) [2], e la persona che se ne occupa deve essere diversa da quella che ha portato a termine la procedura di preparazione.

La fase del controllo di qualità è cruciale, e garantisce, in primo luogo la sicurezza del paziente a cui viene somministrato il radiofarmaco e, in secondo luogo la buona riuscita dell'esame diagnostico fonte dell'informazione utile al medico nucleare per la definizione precisa della situazione clinica del paziente.

I controlli di qualità si differenziano in: Test fisico-chimici (in genere effettuati da chi esegue la marcatura) e Test Biologici (effettuati dal produttore) [1].

Con opportune procedure ed apparecchiature specifiche, con i primi si verifica: la purezza radiochimica, la purezza radionuclidica, il pH e le caratteristiche fisiche del marcato (grandezza delle particelle, colore e stato della soluzione). Per quanto riguarda i Test Biologici invece, questi sono atti a verificare la sterilità, l'apirogenicità e la assenza di tossicità del radiofarmaco.

Se il radiofarmaco supera i controlli di qualità richiesti dalle Norme di Buona Preparazione, il medico responsabile autorizza il rilascio e quindi esso può essere frazionato e somministrato al paziente. In seguito alla somministrazione del radiofarmaco, a seconda della tipologia dell'esame diagnostico da eseguire, il paziente dovrà attendere un determinato periodo di tempo prima di essere sottoposto all'esame, affinché il radiofarmaco si distribuisca nei tessuti e si accumuli secondo la sua affinità biologica nel distretto anatomico di interesse che si va a studiare.

3.2. Il tomografo PET

La Tomografia ad Emissione di Positroni (PET) è una tecnica diagnostica che permette di rilevare la captazione locale (o accumulo) di un radiofarmaco β +-emittente all'interno dell'organismo, rivelando la coppia di fotoni monoenergetici da 511keV emessi in direzioni diametralmente opposte in seguito all'annichilazione del positrone con un elettrone all'interno del corpo del paziente.

Un tomografo PET è costituito da una serie di rivelatori posti in circolo a formare uno o più anelli, in cui ogni detettore è posto in coincidenza con quelli posti nelle corone circolari opposte. Nel sistema multi-ring viene aumentato il campo di vista in direzione longitudinale, incrementando il numero di anelli presenti. Possiamo quindi classificare i sistemi PET in 2 categorie (figura 2):

- Sistemi 2D: non ammettono coincidenze tra rivelatori appartenenti ad anelli diversi, i dati registrati appartengono allo stesso piano, la ricostruzione è semplificata, la separazione tra anelli adiacenti è facilitata da inserti in piombo o tungsteno
- Sistemi 3D: ammettono coincidenze tra anelli diversi poiché privi di setti in piombo, la ricostruzione dei dati è permessa da nuovi algoritmi e risorse hardware che consentono a loro volta una filtrazione elettronica

I sistemi 2D garantiscono maggior qualità d'immagine, maggior rapporto segnale/rumore, ma richiedono maggior tempo d'acquisizione. I sistemi 3D, invece, hanno maggior sensibilità, maggior numero di conteggi rilevati, minor tempo d'acquisizione, minor dose-paziente. Per questo motivo, lo stato dell'arte dei tomografi PET ora è esclusivamente 3D.



Figura 2: Schematizzazione di un tomografo PET multi-ring 3D (a sinistra) e 2D (a destra) [1]

Il cristallo che va a comporre i detettori dell'anello PET deve avere:

- Alta densità elettronica
- Elevata efficienza di scintillazione
- Breve costante di decadimento
- Elevato potere di trasmissione della luce al fotomoltiplicatore
- Buona facilità di produzione, conservazione, impiego

I primi tomografi PET impiegavano come rivelatore il Germanato di Bismuto (BGO), che rispondeva a molte delle caratteristiche richieste (alta densità ed alta efficienza, alle energie di 511 keV, costo ridotto). Negli anni 2000 si sono poi sviluppati altri materiali scintillatori che presentano tali caratteristiche, oltre che un tempo di risposta assai più breve: Ortosilicato di Lutezio (LSO), Ortosilicato di Gadolinio (GSO), Ortosilicato di Lutezio ed Ittrio (LYSO). Ciò ha permesso negli anni successivi di sviluppare la tecnica TOF (Time-of-flight) in cui viene misurata la differenza temporale tra la rivelazione dei due fotoni coincidenti. Questo permette una migliore localizzazione del fenomeno di annichilazione e quindi un miglioramento in termini di rapporto segnale-rumore.

La struttura dei rivelatori più comunemente usata è quella del Block-detector suddiviso da tagli longitudinali in elementi più piccoli, formato da 8x8 cristalli accoppiato ad una matrice 2x2 di fotomoltiplicatori. I singoli blocchi vengono poi assemblati a formare il detector ring intero.

La radiazione prodotta dall'interazione positronica all'interno del corpo del paziente, dopo aver raggiunto il ring detector con una direzione che andrà a formare la LOR (*line of response*), viene trasformata in luce dal cristallo rivelatore; i fotoni di luce colpiranno i 4 fotomoltiplicatori accoppiati a quest'ultimo in misura proporzionale alla loro collocazione all'interno del block detector. Sulla base del segnale di uscita dei 4 fotomoltiplicatori viene ricavata la posizione dell'interazione.

Per quanto riguarda i dati registrati da un tomografo PET si possono distinguere:

- Coincidenza vere = associate a rivelazione di due radiazioni effettivamente prodotte da un evento di annichilazione
- Coincidenze da scatter (o diffuse) = quando uno o entrambi i fotoni subiscono una interazione Compton, con conseguente perdita di energia ed una deviazione di traiettoria (ciò dà origine a LOR non correlate al vero punto di annichilazione)
- Coincidenze Casuali (o random) = associate a rivelazione di fotoni prodotti in annichilazioni distinte

Coincidenze da scatter e casuali sono fonti di errori di localizzazione, dato che non hanno LOR passanti per reali punti di annichilazione. Sono una componente di origine del rumore che degrada l'immagine PET.

Per l'acquisizione dei dati, considerando un singolo anello di detettori, ogni coppia di rivelatori registra l'integrale di linea o di proiezione, cioè la somma degli eventi in coincidenza lungo la rispettiva LOR (figura 3). I dati sono così memorizzati in matrici 2D chiamate sinogrammi. Ogni punto del sinogramma rappresenta la somma degli eventi posti nella stessa LOR, rivelati dalla medesima coppia opposta di rivelatori. Ogni riga del sinogramma, invece, rappresenta gli eventi di annichilazione lungo LOR parallele. Altri sinogrammi terranno poi conto delle coincidenze avvenute su piani obliqui (ring adiacenti).



Figura 3: Linee di risposta (LOR) in un tomografo PET [1]

I dati raccolti dai sinogrammi possono subire opportune correzioni per eliminare alcuni errori impliciti nella misura prima di passare alla ricostruzione dell'immagine finale. Le tecniche di correzione mirano ad eliminare o limitare gli effetti di: coincidenze casuali, radiazione diffusa o di scattering, disuniformità di risposta, decadimento, tempo morto, distorsioni spaziali, attenuazione ed effetto volume parziale.

L'impiego di algoritmi iterativi ed integrati consente poi un miglioramento della qualità dell'immagine in termini di rapporto segnale/rumore.

In un sistema PET un fattore importante, che influisce significativamente sulla probabilità che 2 fotoni gamma provenienti dalla stessa annichilazione vengano rilevati, è dato dai coefficienti di attenuazione dei tessuti attraversati dalle radiazioni stesse. Ne consegue che è importante operare sull'immagine una "correzione per l'attenuazione", utile all'ottenimento di una compensazione delle distorsioni geometriche e di una captazione più veritiera del tracciante.

Prima dell'avvento dell'imaging ibrido PET/TC, i coefficienti di attenuazione dei tessuti posti tra la LOR e i cristalli rivelatori si ottenevano rapportando i risultati di acquisizioni trasmissive con una sorgente radioattiva posta all'interno del gantry. Oggi, l'unione dell'imaging funzionale PET a scansioni TC a bassa dose permette di ricavare velocemente e accuratamente la distribuzione dei coefficienti di attenuazione (rappresentata nella scala dei numeri Hounsfield) ottenuti con uno spettro caratteristico dei raggi X. Questi coefficienti così ottenuti, vanno poi convertiti ed adattati alle energie della PET attraverso un fattore moltiplicativo per acqua e tessuti molli. Per tessuti con densità superiori vengono applicate curve di conversione non lineari. Questa nuova concezione della correzione per l'attenuazione tramite imagin ibrido, ha numerosi vantaggi:

 Effettuare una rapida correzione per l'attenuazione con basso livello di rumore

- Migliorare ulteriormente la localizzazione spaziale delle immagini funzionali
- Fornire un quadro clinico più completo e articolato

3.3. Il tomografo TC

Un tomografo TC è costituito da un gantry di larghezza tra i 55 e gli 85 cm, nel quale ruotano accoppiati e in posizioni diametralmente opposte una corona di detettori e un tubo radiogeno RX che opera ad energie tra gli 80 e i 140 kV e fino a 800 mA di corrente. Con tali livelli di energia è necessario un efficiente sistema di raffreddamento e dispersione del calore per evitare l'usura eccessiva del tubo. Gli RX prodotti dal tubo vengono filtrati, allo scopo di eliminarne il più possibile la componente costituita di fotoni a bassa energia e per compensare le differenti attenuazioni derivanti dalla parte anatomica del paziente in esame. [1]

Fanno parte del gantry anche i collimatori (che consentono di ridurre le radiazioni diffuse aumentando la risoluzione di contrasto attraverso un filtro adattato al fascio che riduce le radiazioni che attraversano la parte periferica del soggetto) e il sistema DAS (sistema acquisizione dati, cioè l'insieme dei componenti elettronici che raccoglie i segnali dai detettori, lo amplifica e lo converte in dati numerici.

La rivelazione dei raggi X si basa sulla conversione dell'energia trasportata dal fascio di radiazione in un segnale elettrico. Per effettuare questa conversione si utilizzano normalmente gli scintillatori, che convertono i fotoni X in luce visibile, a sua volta convertita in un segnale elettrico mediante dei sensori a stato solido. In uno scanner TC il rivelatore è suddiviso in una "matrice" di elementi di rivelazione. Il numero di elementi di rivelazione e le dimensioni di ciascuno di essi influiscono sulla risoluzione spaziale delle immagini ottenute. Tipicamente, i rivelatori per TC hanno una dimensione di circa 0,5 mm - 1 mm e sono disposti in righe multiple (multislice). Il numero di righe del rivelatore è correlato a quello degli "strati"

ottenibili in una singola rotazione del gantry. I tomografi con più di una riga sono detti Multi-Slice (MSCT) e consentono l'acquisizione simultanea di più strati, con una conseguente riduzione del tempo di scansione e della dose al paziente. Le più recenti apparecchiature MSCT costituite da più anelli di detettori forniscono la possibilità di acquisire slice di spessore variabile tra 0,5 e 10 mm, ed effettuare scansioni "a spirale", facendo ruotare il sistema in sincrono con la traslazione del lettino, riducendo i tempi di acquisizione e di conseguenza la possibilità di incappare in artefatti da movimento.

Normalmente, la ricostruzione dell'immagine assiale del corpo del paziente sfrutta profili di proiezione acquisiti su una rotazione di 360° attorno al paziente stesso, ma è possibile anche con minor gradi. Dopo aver acquisito i dati grezzi, su di essi, si opera la Retroproiezione Filtrata, che consente la ricostruzione dell'immagine quasi in tempo reale.

La più semplice delle acquisizioni è il localizzatore (detto scout o topogram), proiezione fissa del paziente utilizzata a per impostare l'acquisizione dei volumi TC veri e propri. A questa segue una o più acquisizioni TC assiali o spirale.

Un'acquisizione assiale del paziente avviene attraverso serie di profili di attenuazione registrati dai detettori ruotando attorno al corpo del paziente posto sul lettino.

Acquisizioni a spirale o elicoidali vengono compiute mentre il tavolo è in movimento, ciò permette di ridurre i tempi acquisitivi e quindi di ridurre gli artefatti da respirazione o movimento. Parametro chiave delle acquisizioni a spirale è il Pitch, definito come il rapporto tra l'avanzamento del tavolo durante una rotazione a 360° e lo spessore effettivo del fascio longitudinale. Maggiore Pitch implica minor tempo acquisitivo, mimor dose ma anche minore statistica di conteggio e peggiore risoluzione.

3.4. Acquisizione di indagini PET/TC

Il tomografo PET rivela i fotoni gamma di annichilazione con l'utilizzo di una particolare tecnica detta "coincidenza in coincidenza": entro un brevissimo

intervallo temporale (di pochi nanosecondi) 2 detettori rivelano in coincidenza 2 radiazioni di annichilazione, che si possono considerare originate dallo stesso positrone, tracciando una linea, denominata Line of Response (LOR), che congiunge questi 2 detettori. Tutte le LOR acquisite dal tomografo (diversi milioni di eventi) vanno a formare il sinogramma in cui le linee di volo sono riordinate secondo le 3 dimensioni, in base alla loro inclinazione e alla distanza dall'asse del tomografo. Una volta applicate le opportune correzioni dei dati, il sinogramma può essere utilizzato per la ricostruzione tomografica di immagini 3D.

Nella PET sono possibili diverse modalità di acquisizione sulla base del quesito clinico e dei parametri che si desiderano ottenere:

- <u>Acquisizione Total Body</u>: acquisizione più comune di un esame PET in cui si acquisisce l'immagine dell'intero corpo, suddiviso in sezioni longitudinali pari al campo di vista (field-of-view FOV) longitudinale del tomografo (detto anche "lettino"). Solitamente un'acquisizione total-body si estende per 6-8 lettini, a seconda del sistema e dell'altezza del paziente. Si tenga presente che l'efficienza dei rivelatori cala ai margini del campo di vista longitudinale, per cui è necessaria una sovrapposizione dei piani esterni di due lettini adiacenti (*overlap*).
- <u>Acquisizione segmentaria</u>: È utilizzata per lo studio di un segmento corporeo (solitamente ricompreso in uno o due lettini PET). Questa modalità di acquisizione è utilizzata frequentemente in ambito cardiologico e neurologico, ma anche per acquisizione precoci (es: accumulo precoce della 18F-colina nella pelvi nello studio del tumore della prostata) o tardive.
- <u>Acquisizione dinamica</u>: acquisizione in cui per lo stesso segmento corporeo il dato di uptake del radiofarmaco è associato al tempo trascorso dall'inizio dell'acquisizione, permettendo di vedere come varia l'accumulo nel tempo. Si ricostruiscono quindi più frame lungo la durata del processo fisiologico o biologico in studio, impostando

una temporizzazione idonea a descrivere la distribuzione del tracciante a carico del tessuto/organo che si vuole prendere in esame. Ciò permette di calcolare parametri quantitativi relativi al metabolismo di un determinato substrato oppure la perfusione in un dato organo oggetto di studio. Solitamente l'acquisizione dinamica è limitata ad un solo lettino PET.

 <u>Acquisizione in list mode</u>: la differenza rispetto alle modalità precedenti consiste nel tipo di memorizzazione dei dati grezzi. Tutte le linee di coincidenza (LOR) accettate sono memorizzate insieme all'informazione temporale dell'istante in cui è avvenuta la rivelazione. Tale modalità è estremamente versatile poiché consente, una volta terminata l'acquisizione dei dati in list mode, di ottenere ricostruzioni di durata e distanza temporale diversa. Lo svantaggio è un aumento considerevole della memoria necessaria per salvare e archiviare i dati grezzi.

Le immagini PET sono analizzate dal medico nucleare in termini qualitativi (visivi) e semi-quantitativi tramite il SUV, acronimo di Standardized Uptake Value, parametro adimensionale che esprime il rapporto fra la quantità di radiofarmaco accumulata in una certa regione (definita come volume in mL o peso in grammi) e la quantità di tracciante che sarebbe ipoteticamente presente in una regione di ugual volume se il tracciante fosse distribuito omogeneamente in tutto il corpo:

$$SUV = \frac{Uptake (kBq/ml)}{A_{in}(kBq)/peso \ corporeo(g)}$$

Valori di SUV superiori a 1 indicano un accumulo preferenziale in una determinata lesione.

Ad oggi, ogni indagine PET viene realizzata acquisendo anche immagini TC a bassa dose, con molteplici vantaggi:

- fornire i dati necessarie al calcolo della correzione per l'attenuazione dei dati PET, utile inoltre per una corretta valutazione semiquantitativa delle immagini PET (garantendo l'accuratezza del SUV);
- fornire informazioni morfologiche e di localizzazione anatomica dei reperti PET;
- fornire informazioni utili al quadro clinico globale (ad esempio valutazione delle dimensioni della lesione, individuazione di fratture, ecc...).

3.5. Algoritmi di ricostruzione tomografici

Con il termine algoritmo ci si riferisce all'intero processo di ricostruzione dell'immagine con tutti i processi intermedi che ne fanno parte. Come precedentemente detto, i dati grezzi raccolti, dopo le correzioni del caso, devono essere ricostruiti per risultare utili ed interpretabili, questo è possibile attraverso particolari algoritmi, che possono essere:

- <u>Analitici</u> Un esempio può essere la Retroproiezione filtrata (FBP) che genera però immagini con artefatto a stella nelle aree ad intensa attività di captazione o con molto rumorose in quelle a bassa statistica di conteggio
- <u>Iterativi</u> Basati su metodi statistici di stima della distribuzione di attività, originano immagini relativamente più qualitative e meno rumorose, ma sono caratterizzati da maggior lentezza e complessità di esecuzione
- <u>Integrati</u> —> Come la TOF (tecnica a tempo di volo) che necessita di rivelatori veloci (LSO o LYSO: con bassa costante di decadimento ed elevata resa di luce) capaci di determinare, lungo una LOR, la posizione relativa dell'evento di annichilazione in base alla differenza dei tempi di arrivo delle 2 radiazioni gamma prodotte. Questa tecnica consente di ottenere un incremento: della risoluzione spaziale, del rapporto segnale-rumore, del contrasto e della sensitività... oltre a

ridurre il rumore; comunque quello che si ottiene rimane una stima probabilistica, con un fondo di incertezza dovuto alla risoluzione temporale finita dei rivelatori.

3.5.1. Retroproiezione filtrata

La Retroproiezione filtrata è una delle prime metodiche create per la ricostruzione dell'immagine usata negli studi tomografici. Si tratta di un algoritmo analitico semplice e di veloce esecuzione, basato sul teorema della proiezione

Si parte da dati grezzi, che sono dei valori numerici associati ad una posizione spaziale, a formare le cosiddette proiezioni. Ogni profilo di attenuazione è proiettato secondo il medesimo angolo di acquisizione, a partire dai valori d'attenuazione misurati da ogni detettore. Cioè, considerando un singolo pixel di una immagine di proiezione, in esso si trova un valore di conteggio dato dalla somma di tutti gli elementi che si trovano lungo la linea definita dall'angolo di proiezione (vedi figura 4). La singola proiezione di un oggetto puntiforme è equivalente alla proiezione di un oggetto lineare perfettamente perpendicolare al piano del rivelatore (ossia parallela all'angolo di proiezione). Per questo motivo si acquisiscono un numero elevato di proiezioni I variare dell'angolo di proiezione da 0° a 360°.

21



Figura 4: Schematizzazione dell'algoritmo di retroproiezione filtrata

Quindi l'algoritmo di retroproiezione filtrata effettua la trasformata di Fourier delle proiezioni angolari a tutti gli angoli di acquisizione, per poi filtrarle opportunamente, distribuirle uniformemente su tutta la matrice ricostruita e poi effettuare l'antitrasformata. Esso è di facile implementazione ma l'immagine finale è in genere rumorosa. Tipicamente, l'effetto di rumore che la FBP non riesce ad eliminare è detto artefatto a stella e si manifesta sotto forma di striature radiali attorno all'oggetto centrale, che assumono una forma molto simile a una stella. [3]

Si definisce "filtrata" poiché prima che i dati grezzi vengano retroproiettati, viene applicata una funzione matematica alla effettiva curva di risposta dei detettori, chiamata filtro di Kernel, la quale ne regola forma, rumore e margini.

3.5.2. Metodi Iterativi in PET

Un metodo di ricostruzione iterativo si sviluppa in approssimazioni successive (iterazioni), viene scelta un'immagine di partenza caratterizzata da valori arbitrari dei coefficienti di assorbimento, la quale viene via via comparata con misurazioni effettive e, corretta per ottenere l'immagine finale.

La ricostruzione con metodo iterativo procede in modo inverso rispetto alla FBP: anziché retroproiettare il sinogramma per calcolare la distribuzione di partenza, si utilizza una immagine "stimata", su cui si calcola il sinogramma "stimato" che la PET produrrebbe se quella fosse la distribuzione nel paziente, e lo si confronta con il sinogramma misurato; il processo iterativo consiste nel calcolare l'errore prodotto nella stima e nel correggere progressivamente l'immagine "stimata" fino ad avvicinarsi sempre più all'immagine "vera", ossia alla vera distribuzione del radiofarmaco nel paziente.

Come detto, questo tipo di algoritmi riducono il rumore (di conseguenza permettono una riduzione di attività da somministrare) e aumentano la qualità dell'immagine in termini di risoluzione spaziale, poiché utilizzano nel processo di ricostruzione informazioni a priori sulle caratteristiche dello strumento in uso, ma il loro utilizzo richiede una notevole potenza di calcolo.

In ambito clinico un esempio degli algoritmi utilizzati è EM "Expactation Maximization" (massimizzazione della previsione), o la sua versione accelerata, OSEM "Ordered Subset Expectation Maximization", utile a ridurre le risorse di calcolo e velocizzare il sistema detta. L'OSEM suddivide in sottoinsiemi (o subset) i dati, che sono analizzati ciclicamente. Potendo lavorare su un numero minore di dati per volta, l'algoritmo EM risulta accelerato tante volte quanti sono i subset, cosa che però inficia sulla qualità del prodotto risultante, infatti, più sono i subset, minore è la qualità dell'immagine finale. [1]

23

3.5.3. Metodi Iterativi in TC

Anche in TC sono stati recentemente introdotti nell'uso clinico degli algoritmi in cui il processo di ricostruzione richiede più iterazioni successive, partendo da una ipotesi di distribuzione uniforme del segnale. Ogni proiezione numerica è confrontata con i dati misurati e un algoritmo aggiusta l'immagine per minimizzare la differenza tra i due set di dati. Attraverso passaggi ripetuti, i cambiamenti apportati successivamente divengono sempre più piccoli e convergono verso l'immagine definitiva. L'immagine ricostruita è quindi quella che ha la massima probabilità di produrre i dati di proiezione misurati.

Possiamo distinguere tre tipologie di algoritmi iterativi via via più complessi e più efficaci [4]:

- 1. algoritmi che agiscono come filtri di rumore solo nello spazio delle immagini
- algoritmi che lavorano in modo ibrido nello spazio dei dati grezzi e delle immagini (SAFIRE per Siemens, ASIR per General Electrics, iDose4 per Philips, AIDR-3D per Canon-Toshiba)
- algoritmi più evoluti model-based (ADMIRE per Siemens, VEO per General Electrics, IMR per Philips, FIRST per Canon-Toshiba) che ottengono qualità d'immagine ancora superiori.

La seconda tipologia è il miglior compromesso tra prezzo e qualità, ed è quindi la più diffusa; in essa l'utilizzatore può in genere selezionare un livello o una forza (*strength*) dell'algoritmo: più alto è il livello/forza, più basso è il rumore dell'immagine risultante.

Vendor	Algorithm name	Type of algorithm	Reconstruction speed	Artifact reduction	Noise reduction
GE Healthcare	ASIR (Adaptive Statistical Iterative Reconstruction)	Hybrid	+	+	‡
	Veo (MBIR)	Model-based	Ē	‡	ŧ
	ASIR-V	Hybrid	+	+	‡
Philips Healthcare	iDose ⁴	Hybrid	+	+	‡
	IMR (iterative model reconstruction)	Model-based	ŕ	‡	ŧ
Siemens Healthineers	IRIS (iterative reconstruction in image space)	Image domain	‡	J	+
	SAFIRE (sinogram-affirmed iterative reconstruction)	Hybrid	+	+	‡
	ADMIRE (advanced modeled iterative reconstruction)	Model-based	Ľ	‡	ŧ
Canon Healthcare	AIDR3D (adaptive iterative dose reduction 3D)	Hybrid	+	+	‡
	FIRST (forward projected model-based iterative re- construction solution)	Model-based	î.	‡	‡

Tabella 4: Caratteristiche dei principali algoritmi di ricostruzione iterativa TC [4]

4. RADIOPROTEZIONE DEL PAZIENTE

4.1. Decreto legislativo 101/2020

Il Decreto Legislativo 31 Luglio 2020, n. 101 "Attuazione della direttiva 2013/59/Euratom, che stabilisce le norme fondamentali di sicurezza relative alla protezione contro i pericoli derivanti dall'esposizione alle radiazioni ionizzanti, e che abroga le direttive 89/618/Euratom, 90/641/Euratom, 96/29/Euratom, 97/43/Euratom e 2003/122/Euratom e riordino della normativa di settore in attuazione dell'articolo 20, comma 1, lettera a), della legge 4 ottobre 2019, n. 117" (Gazzetta Ufficiale Della Repubblica Italiana, Mercoledì 12 Agosto 2020) apporta un aggiornamento legislativo all'impiego delle radiazioni ionizzanti in diversi contesti [5].

Viene ridefinita la radioprotezione spaziando dall'ambito che riguarda i lavoratori e a quello della popolazione in generale fino ad arrivare ai singoli pazienti, dall'ambito sanitario alla tutela della sicurezza nucleare, all'ambito dello smaltimento dei rifiuti radioattivi; con lo scopo finale di preservare la salute delle persone che si trovino dinanzi al rischio delle radiazioni ionizzanti.

4.2. Principio di ottimizzazione e Livelli diagnostici di riferimento

Il principio di ottimizzazione è uno dei tre dogmi alla base della Radioprotezione dalle radiazioni ionizzanti, e stabilisce che: "Le esposizioni alle radiazioni ionizzanti debbono essere mantenute al livello più basso ragionevolmente ottenibile, tenuto conto dei fattori economici e sociali". (Principio ALARA "*as low as reasonable achievable*").

Si afferma che, senza pregiudicare il buon esito dell'esame diagnostico a cui si sottopone il paziente, la dose radiante che vi si somministra deve essere mantenuta ad un livello minore possibile che ne preservi l'informazione diagnostica, prendendo decisioni opportune in merito alla progettazione ed all'esecuzione dell'esame stesso, tenendo in considerazione anche il lato economico-sociale nell'iter procedurale da compiere.

Per dare dei punti di riferimento a chi deve compiere determinate decisioni, la *International Commission Radiological Protection* (ICRP) nel 1996 ha definito i "Livelli diagnostici di riferimento" (LDR) nella pubblicazione n.73, recepiti e specificati nella legislazione italiana per la prima volta con il D.Lgs 187/2000 (allegato II) per i principali esami di radiodiagnostica e medicina nucleare, quindi confermati nella Direttiva europea 2013/59/Euratom e nel recente D.Lgs 101/2020 [5].

Questi LDR sono dei valori di dose standard ai quali si fa riferimento con lo scopo di ottimizzare il più possibile le esposizioni che richiedono l'impiego di radiazioni ionizzanti nelle varie pratiche in ambito sanitario. Sono quindi indispensabili nel garantire un esame diagnostico che dia informazione di qualità elevata e, in contemporanea, assicurare la radioprotezione del paziente coinvolto. Tali valori vanno periodicamente revisionati tenendo conto dei livelli eventualmente raccomandati dall'Euratom. La più recente pubblicazione che aggiorna i LDR in Italia è il report ISTISAN 20/22 con il titolo: "Livelli diagnostici di riferimento per la pratica nazionale di radiologia diagnostica e interventistica e di medicina nucleare diagnostica. Aggiornamento del Rapporto ISTISAN 17/33" [6]. In esso, viene rimarcato il fatto che gli LDR non sono limiti insuperabili, ma appunto servano come riferimento per l'ottimizzazione radioprotezionistica degli esami; garante che ciò sia fatto è il responsabile dell'impianto radiologico che, eventualmente, nel caso di sistematico distaccamento da tali livelli, deve mettere in atto adeguati interventi correttivi coadiuvato dallo specialista in fisica medica.

Inizialmente, la PET non aveva LDR specifici nei valori dedicati alle procedure di medicina nucleare diagnostica; a questo, è stato posto rimedio con il Rapporto ISTISAN 20/22 [6] in cui sono state prese in considerazione le linee guida pubblicate dall'AIMN, le pubblicazioni EANM, il documento Radiation Protection n.180 della Commissione Europea.

Gli LDR per la medicina nucleare sono definiti sulla base di valori di attività di radiofarmaco somministrato (in MBq) ad un paziente standard di peso medio 70 kg ± 15 kg, o in base al valore di attività specifica (in MBq/kg) da moltiplicare per il peso del paziente.

Viene precisato che "in medicina nucleare il concetto di LDR non nasce su base statistica e non si basa sul valore del 75° percentile della distribuzione delle dosi mediane effettivamente erogate in un campione di installazioni, ma piuttosto sull'attività che è necessario somministrare (attività "consigliata") per ottenere un imaging soddisfacente nel corso di una procedura standard che utilizzi le apparecchiature comunemente presenti nei reparti di medicina nucleare" [6]. Essi sono dunque una guida per determinare l'attività da somministrare ad un paziente di corporatura media, quindi, nella pratica giornaliera, le dosi somministrate ci si aspetta che si avvicinino molto a tali valori. Si può dire, quindi, che gli LDR di medicina nucleare siano uno strumento da usarsi in maniera differente da quelli stabiliti per la radiodiagnostica tradizionale, dove invece rappresentano un livello medio-alto di esposizione che non dovrebbe (se possibile) essere raggiunto, né tantomeno superato sistematicamente.

4.3. Dosimetria del paziente

Con il termine dosimetria si intende la misurazione o il calcolo della radiazione rilevante per la valutazione dei rischi da radiazioni. Quando delle radiazioni ionizzante attraversano il corpo umano, esse cedono parte della loro energia all'interno del paziente, determinando degli effetti biologici nei tessuti interessati, la cui entità è variabile a seconda del tipo di radiazione, dell'energia rilasciata, dell'organo interessato, etc.

La quantità di energia assorbita nei tessuti, divisa per la massa contenuta in quel volume, è denominata dose assorbita (D):

$$D(Gy) = \Delta E(J) / \Delta m(kg)$$

con unità di misura: Gray, che corrisponde all'assorbimento di 1Joule in 1 kg di materia. La conoscenza della dose assorbita è insufficiente per predire sia la severità sia la probabilità degli effetti.

Le radiazioni ionizzanti infatti possono produrre danni ai tessuti attraversati di tipo deterministico e danni di tipo probabilistico o stocastico. Gli effetti deterministici avvengono solitamente per dosi elevate di radiazioni e implicano un danno alla funzionalità tissutale. Sono effetti a soglia, in quanto insorgono solo quando la dose supera un certo valore di soglia, ed il danno prodotto è proporzionale alla dose assorbita. Per gli effetti stocastici invece non c'è una soglia minima per l'insorgenza del danno, poiché le modificazioni prodotte nella cellula possono essere riparate e quindi non produrre danno, oppure possono provocare, dopo lunghi periodi di latenza l'insorgenza di un tumore. In questo caso il rischio di insorgenza di un tumore radio-indotto è proporzionale alla dose, ma non la gravità del danno.

Allo scopo di valutare i rischi prodotti al paziente negli esami che implicano l'uso di radiazioni ionizzanti, ICRP (*International Commission for Radiation Protection*) e ICRU (*International Commission on Radiation Units and Measurements*) hanno definito altre grandezze dosimetriche: la Dose Equivalente (utile per monitorare i danni deterministici) e la Dose Efficace (utile per monitorare i danni probabilistici o stocastici).

La Dose Equivalente H ad un certo organo o tessuto si calcola a partire dalla dose assorbita, moltiplicandola per un fattore di peso specifico, legato al particolare tipo di radiazione usata (le radiazioni hanno una "pericolosità relativa" molto diversa l'una rispetto all'altra):

$$H_T = \Sigma_R W_R D_T$$

Tabella 5 - Fattori di ponderazione per l'efficacia biologica delle radiazioni ricavati dalla pubblicazione ICRP 60 [11]

RADIAZIONE	FATTORE DI PONDERAZIONE w _R
Fotoni di tutte le energie	1
Elettroni e muoni di tutte le energie	1
Neutroni con energia < 10keV	5
Neutroni con energia tra 10keV-100keV	10
Neutroni con energia > 100keV-2MeV	20
Neutroni con energia > 2MeV-20MeV	10
Neutroni con energia > 20MeV	5
Protoni con energia > 2MeV	5
Particelle alfa, prodotti di fissione, nuclei pesanti	20

Pur essendo portatrice di una maggiore informazione di dose, la sopracitata Dose Equivalente presenta il limite di essere riferita solo ad un determinato organo/tessuto del paziente attraversato, per avere un'informazione riguardante l'intero corpo del paziente si fa riferimento alla Dose Efficace E, definita come la sommatoria del prodotto di tutte le dosi equivalenti per i fattori relativi alla radiosensibilità di ciascun organo.

 $\mathsf{E} = \Sigma_{\mathsf{T}} \mathsf{w}_{\mathsf{T}} \mathsf{H}_{\mathsf{T}} = \Sigma_{\mathsf{T}} \Sigma_{\mathsf{R}} \mathsf{w}_{\mathsf{T}} \mathsf{w}_{\mathsf{R}} \mathsf{D}_{\mathsf{T}}$

ORGANI O TESSUTI	FATTORI DI PESO DEI TESSUTI wt ICRP 60 (1990)	FATTORI DI PESO DEI TESSUTI wt ICRP 103 (2007)
Gonadi	0,20	0,08
Midollo osseo	0,12	0,12
Colon	0,12	0,12
Polmone	0,12	0,12
Stomaco	0,12	0,12
Mammella	0,05	0,12
Vescica	0,05	0,04
Fegato	0,05	0,04
Esofago	0,05	0,04
Tiroide	0,05	0,04
Pelle	0,01	0,01
Superfice ossea	0,01	0,01
Rimanenti organi e tessuti	0,05*	0,12**

Tabella 6 - Fattori di ponderazione per la radiosensibilità dei tessuti ricavati dalle pubblicazioni ICRP 60 [11] e ICRP 103 [12]

Le ultime due dosi elencate costituiscono delle grandezze limite non misurabili direttamente, ma che ben forniscono una stima sui danni apportati al paziente; al contrario della Dose Assorbita che, pur essendo direttamente misurabile, non è in grado di fornire informazioni dell'entità del danno provocato dalle radiazioni. L'unità di misura di dose equivalente e dose efficace è il Sievert; solitamente le dosi che ineteressano le esposizioni mediche sono di qualche mSv (0.001 Sv).
4.3.1. Esposizione interna da somministrazione di radiofarmaco

Con il termine dosimetria interna s'intende il calcolo della dose assorbita dagli organi interni dopo la somministrazione di una sostanza radioattiva tramite stime basate su fantocci e su dati di biodistribuzione e cinetica radiofarmaceutica misurati su alcuni individui di riferimento. Per fare ciò è necessario avere delle informazioni di base quali:

- Tipo di decadimento del radionuclide di interesse e radiazioni emesse
- Distribuzione del radiofarmaco nell'organismo, con particolare interesse sul suo accumulo in specifici organi sorgente e sul suo tempo di dimezzamento biologico
- Assorbimento dell'energia delle radiazioni nell'organo bersaglio

Per sapere la biocinetica del radiofarmaco è necessario scoprire le vie intraprese all'interno del corpo e i metaboliti con i quali esso viene a contatto, come avviene il suo assorbimento a livello gastro-intestinale (se assunto oralmente), i vari siti di accumulo e il cammino intrapreso verso l'escrezione e la sua successiva eliminazione. Analizzando i vari passaggi per ogni radiofarmaco ne sono stati ricavati modelli biocinetici per ognuno, attraverso l'applicazione di un'equazione integrale o differenziale composta dalla variazione nel tempo di radionuclide nelle diverse parti del corpo.

La farmacocinetica è un utile punto di partenza analizzabile attraverso curve attività-tempo dei vari organi e tessuti post-somministrazione di radiofarmaco, con lo scopo finale di ottenere il calcolo della dose assorbita.

Grazie ai modelli biocinetici negli anni, la ICRP è stata in grado di stabilire fattori di dose assorbita (in MGy/MBq) in ciascun organo di un paziente standard per unità di attività somministrata, e da questi, i fattori di dose efficace del corpo intero (in mSv/MBq). Tutto poi, riassunto nella pubblicazione ICRP 128 che raccoglie dati ottenuti con calcoli eseguiti basandosi su un fantoccio di un adulto normotipo e 4 fantocci pediatrici.

4.3.2. Esposizione esterna in esami TC

Nelle procedure TC, la dose radiante assorbita dal paziente può essere stimata a partire dalle quantità dosimetriche standard disponibili come parte del file DICOM d'immagine, ovvero il CTDI e il DLP.

Per il calcolo della dose efficace al corpo intero del paziente sottoposto a TC possono essere utilizzati i coefficienti E/DLP riportati ad esempio nel documento europeo [7] per i diversi distretti corporei, da moltiplicare con i valori di DLP (Dose Lengh Product).

Tabella 7- Fattori di conversione da DLP a Dose efficace per i principali distretti corporei [7]

Regione corporea	Dose efficace normalizzata E _{dlp} (mSv mGy ⁻¹ cm ⁻¹)
Testa	0.0023
Collo	0.0054
Torace	0.017
Addome	0.015
Pelvi	0.019

Un metodo più sofisticato per il calcolo della dose equivalente agli organi e della dose efficace in TC è l'impiego di software che contengono al loro interno calcoli Monte Carlo sull'interazione dei raggi X in un fantoccio matematico, utilizzando informazioni sullo spettro del fascio, la filtrazione e il rendimento dei tubi a raggi X fornite dal costruttore.

4.3.3. TC a bassa dose negli esami PET/TC

Generalmente, negli studi PET/TC, i contributi di dose della parte TC sono almeno equivalenti al contributo dovuto alla somministrazione del radiofarmaco PET; perciò ottimizzando la dose data dalla TC in primo luogo si opererebbe una sensibile riduzione della dose data dall'esame in toto. In generale, occorrerebbe prendere determinati provvedimenti per fare in modo di ridurre la dose data al paziente in un esame TC, tra questi:

- Che sia richiesta un'adeguata giustificazione per qualsivoglia esame TC con mezzo di contrasto
- Corretto uso dell'esposimetro automatico
- Uso sistematico di algoritmi iterativi di ricostruzione a statistica adattiva
- Ottimizzazione dei parametri di scansione (specialmente la lunghezza di scansione)

Un parametro importante che influenza la dose data dalla TC al paziente è la lunghezza di scansione, valori di tale parametro, correlato alla dose che ne deriva, sono deducibili facilmente guardando i livelli di riferimento di dose pubblicati internazionalmente, di solito espressi usando il CTDI e il DLP.

È stato riportato che l'uso di TC a bassa dose per la correzione dell'attenuazione e l'orientamento anatomico potrebbe portare il 50% del contributo di dose totale di un esame PET/CT.

Solo il 73% di sistemi PET/CT utilizza TC a bassa dose per la correzione dell'attenuazione.

Uno studio ha comparato 3 differenti acquisizioni TC usando un fantoccio umanoide (Alderson-Rando) equipaggiato con dosimetri a termoluminescenza durante una scansione whole-body PET-CT, ne è risultato che i componenti di dose TC arrivavano a formare tra il 54% e l'81% della dose totale. La dose effettiva calcolata, data da uno studio PET/CT, per il quale è stata somministrata un'attività di 370 MBq di 18F-FDG ed effettuata una scansione TC whole-body, è stata stimata in circa 32 mSv.

Quando una TC completa è richiesta assieme ad uno studio PET wholebody, il vantaggio di condurre la scansione TC prima della PET è che i dati tomografici possono essere usati per la correzione dell'attenuazione, così facendo i disallineamenti da artefatti saranno minimizzati. Oppure, se la TC è eseguita dopo la PET, si può selezione un FOV minore e ottimizzare per esso i parametri tomografici. In questo secondo caso, se il paziente avesse reazione allergica da contrasto, essa non influirebbe sul risultato della scansione PET avvenuta in precedenza, ma ci potrebbero essere più artefatti.

È fondamentale la cooperazione tra medici radiologi, altri reparti ed esperti in fisica per la prevenzione di esami TC eseguiti senza valido motivo. Uno studio svedese ha dimostrato che, in media, il 20% degli esami tomografici condotti è ingiustificato. È necessario stabilire criteri fissi con i quali si possa determinare, tra le varie opzioni di radio-diagnostica, se la via dell'esame TC sia effettivamente la migliore, pesando la scelta in base ai contributi in dose, costi e tempistiche che ne derivino e confrontandoli con i corrispettivi di eventuali alternative possibili a disposizione.

È inoltre necessario un criterio clinico di giustificazione per chiarire quando è necessario eseguire una TC ad alta risoluzione, e quando invece è necessario l'uso del contrasto. Ciò sarebbe utile al fine di ridurre ripetizione di esami che, in prima battuta, non riescono a fornire al medico esecutore del referto l'informazione adeguata.

Se sono richieste maggiori indicazioni cliniche, non fruibili con una normale scansione TC a minor dose usata in PET per ottenere la correzione dell'attenuazione (CTAC), dato che l'apparecchiatura nel sistema PET/TC è identica ai tomografi TC usati in diagnostica tradizionale, è possibile sostituire la CTAC con un TC ad alta risoluzione per avere maggiore informazione anatomica ed eventualmente sfruttare l'uso del mezzo di contrasto iodato, che, al netto di una maggiore delineazione della eventuale massa neoplastica e una migliore perfomance diagnostica, è stato dimostrato non interferire troppo col segnale PET del tessuto in cui è stato somministrato.

Per quanto riguarda l'uso di algoritmi di ricostruzione iterativi, è stato dimostrato che l'ASIR, Adaptive Statistical Iterative Recostruction, è utile nel risparmiare dose al paziente (riduzione del CTDI tra il 32% e il 65%)

rispetto alla classica retroproiezione filtrata, ma come risultato da immagini totalmente prive di rumore che potrebbero non essere facilmente accettate dai radiologi, oltre al fatto che necessitano di lunghe tempistiche di elaborazione. Tali tipi di algoritmo sono stati pensati con lo scopo di ridurre la dose e aumentare il rapporto segnale-rumore pur mantenendo la stessa risoluzione spaziale. Sono particolarmente utili in studi che coinvolgano pazienti obesi o pediatrici, studi per follow-up dove la situazione richiede imaging multiplo, e per pazienti non in grado di svolgere esame di risonanza per i quali si usa la TC come metodica diagnostica alternativa.

Per ridurre la dose nella TC si può infine operare sui parametri di scansione, abbassando KVp e mAs, aumentando il Pitch ("passo dell'elica") nelle acquisizioni a spirale, e ridurre quanto più possibile la lunghezza della scansione. Oltre al raccomandato uso dell'esposimetro automatico, ora integrato in tutti i nuovi scanner TC.

Tali vie di ottimizzazione parametrica sono state scoperte e certificate da numerosi studi su fantocci che hanno dimostrato la possibilità di ridurre la dose al paziente senza diminuire la qualità dell'immagine. In questi studi veniva aggiunto rumore artificiale ai dati grezzi della TC per simulare una scansione a bassa dose, e, dato che si è dimostrato che dose e mAs sono direttamente legati, usando una quantità minore di quest'ultimi ne deriverà una minor dose radiante al paziente.

5. ASSICURAZIONE DELLA QUALITÀ

Nell'ambito di un programma di qualità la gestione delle apparecchiature radiologiche è rappresentata da una pianificazione di azioni sistematiche, il cui scopo è quello di garantire che le apparecchiature radiologiche forniscano immagini, diagnostiche o di visualizzazione, di qualità ottimale per lo scopo per il quale sono state acquisite, esponendo al contempo pazienti e operatori alla minore dose possibile.

Il decreto legislativo 101/2020 [5] prevede, all'articolo 163, che il Responsabile dell'Impianto Radiologico, tenendo conto delle indicazioni dello Specialista in Fisica Medica, provveda affinché

- siano intrapresi e documentati adeguati programmi di garanzia della qualità;
- vengano effettuati da parte dello Specialista in Fisica Medica i controlli di qualità, suddivisi in
 - o prove di accettazione,
 - o di corretto funzionamento a intervalli regolari
 - o di corretto funzionamento dopo ogni intervento rilevante di manutenzione
- sia redatto il Manuale di Qualità i cui contenuti minimi sono indicati nell'allegato XXVIII

Inoltre il medesimo decreto prevede che lo Specialista in Fisica Medica sia incaricato, una volta conclusi i controlli di qualità, di esprimere il giudizio sulla qualità tecnica dell'attrezzatura, sulla base del quale il Responsabile dell'Impianto Radiologico esprimerà il giudizio di idoneità all'uso clinico

5.1. Manuale della Qualità e Controlli di Qualità

Secondo quanto riportato nel Decreto 101/2020 nell'allegato XXVIII [5], i contenuti minimi da inserire all'interno del Manuale di Qualità sono:

- a) elenco delle attrezzature medico-radiologiche soggette a controllo di qualità;
- b) individuazione delle responsabilità connesse allo svolgimento dei controlli di qualità sulle attrezzature medico-radiologiche;
- c) modalità di registrazione delle indagini radiologiche e sistema di responsabilità connesso;
- d) tipologia delle prove di accettazione e frequenza (almeno annuale)
 delle prove di funzionamento a intervalli regolari;
- e) livelli diagnostici di riferimento, ove disponibili, adottati, modalità della loro verifica e riferimenti bibliografici utilizzati;
- f) standard adottati al fine della verifica della qualità della tecnica radiologica e della qualità diagnostica nel caso delle procedure di radiodiagnostica;
- g) analisi degli scenari comportanti esposizioni accidentali e indebite, possibili conseguenze dosimetriche per il paziente e provvedimenti da intraprendersi per limitarne la probabilità di accadimento nel caso delle pratiche radioterapeutiche;
- h) riferimenti alle norme, alle linee guida e ai documenti tecnici utilizzati nella predisposizione del programma di controllo di qualità delle attrezzature medico-radiologiche e di valutazione delle dosi;
- riferimenti alle norme, alle linee guida e ai documenti tecnici utilizzati nella definizione dei criteri di accettabilità delle attrezzature medicoradiologiche;
- j) modalità con cui viene garantita l'informazione del paziente in merito ai rischi specifici connessi alle esposizioni a scopo medico;
- k) modalità di gestione della documentazione relativa al sistema qualità adottato;

- modalità adottate per garantire la collaborazione tra l'esperto di radioprotezione e lo specialista in fisica medica.
- m) indicazione degli esami svolti presso la struttura che comportano e non comportano il superamento di 1 mSv per il feto o l'embrione.

Le azioni per garantire la qualità devono pertanto includere necessariamente prove tecniche di "controllo di qualità" (CQ) delle apparecchiature, consistenti in una serie di test standardizzati aventi lo scopo di:

- Controllare i componenti del sistema radiologico e verificare che tutto sia conforme ai requisiti dichiarati dalla ditta (prove di collaudo e accettazione);
- Controllare che il sistema radiologico lavori al livello stabilito, per la funzione cui deve soddisfare, sulla base dello standard stabilito per la qualità dell'immagine e in conformità con le indicazioni della normativa vigente (prove di verifica o di stato);
- Controllare che il suddetto livello sia mantenuto nel tempo (prove di mantenimento o di costanza).

5.2. Indici per valutare la qualità d'immagine

La moderna TC è un'apparecchiatura molto complicata nella composizione e versatile nell'uso diagnostico, perciò scegliere parametri di esposizione fissi, che garantiscano oggettivamente e qualitativamente il più performante svolgimento dell'intero processo acquisitivo possibile, risulta essere complicato. Negli anni è apparsa sempre più chiara la necessita di individuare proprie figure di merito che possano essere usate ai fini di assicurarne la qualità. Si è pensato di individuare una serie di fattori indicativi del livello qualitativo dell'immagine.

5.2.1. Rumore

Il rumore si compone di più componenti: rumore quantico e strutturale, e si presenta come oscillazioni dei numeri TC di un oggetto omogeneo intorno a un valore medio; dovrebbe essere misurato a partire da scansioni multiple di uno stesso oggetto, sempre nelle medesime condizioni, ma spesso viene espresso in termini di deviazione standard (o di deviazione standard normalizzata) relativa a un insieme di numeri TC misurati in una regione di interessa (ROI) al centro dell'immagine di un oggetto omogeneo.

La deviazione standard normalizzata è calcolata come un rapporto, tra la deviazione standard dei valori dei pixel compresi nella ROI selezionata sull'immagine di un oggetto omogeneo e la differenza dei numeri TC tra acqua (0) e aria (-1000), moltiplicato per 100%.

5.2.2. Uniformità

L'uniformità di una immagine si valuta misurando le variazioni di numeri TC in scansioni fatte su fantocci omogenei riempiti d'acqua, che dovrebbero dare un'immagine uniforme a meno di rumore stocastico. Si calcola il valore medio dei numeri TC in una ROI di piccole dimensioni (es: 2 cm) al centro del fantoccio e lo si confronta con il corrispettivo valore di quattro ROI poste in zone periferiche del fantoccio ad angolazioni fisse: 0°, 90°, 180° e 270° (anche dette rispettivamente posizione ore 12, ore 3, ore 6 e ore 9).

5.2.3. Rilevabilità a basso contrasto e CNR

La sensibilità o rilevabilità a basso contrasto è intesa come la capacità del sistema di distinguere oggetti in un contesto di basso contrasto, ossia con numeri TC simili al fondo.

Per la verifica di questo parametro si usano oggetti test in genere circolari con diametro decrescente, ciascuno relativo ad un diverso grado di contrasto. La valutazione è di tipo qualitativo, poiché si basa sul giudizio della visibilità dei dettagli da parte di un osservatore: non fornisce un risultato rigorosamente quantitativo.



Figura 5: Esempio di inserto a basso contrasto

In questo ambito si stima anche la soglia di rilevabilità, che viene espressa con un singolo valore, che rappresenta il diametro del minimo oggetto rilevabile (per un determinato valore di contrasto e per un determinato valore di dose in ingresso al fantoccio, nonché per un dato spessore di strato e tipo di filtro di ricostruzione).

Con l'acronimo CNR, invece, si indica il rapporto contrasto-rumore (Contrast Noise Ratio), indicatore usato per determinare la qualità d'immagine, in base alla differenza di contrasto che caratterizza le strutture che ne fanno parte. Esso mette a rapporto la differenza di intensità, misurata in numeri TC, tra un organo in esame e fondo d'immagine, con la deviazione standard del fondo stesso:

CNR = [Segnaleoggetto - Segnalefondo] / Dev.Stdfondo

5.2.4. Risoluzione spaziale ad alto contrasto

Per descrivere la capacità di distinguere piccoli dettagli ad alto contrasto si utilizza il test di risoluzione spaziale ad alto contrasto. Essa può essere determinata soggettivamente, osservando l'immagine di una serie di barre ad alta risoluzione sempre più vicine (all'aumentare della loro frequenza spaziale), o quantitativamente attraverso la point spread function (PSF) o l'edge spread function (ESF). A partire dall'immagine di un oggetto ad alta risoluzione, con una delle due precedenti funzioni citate, viene calcolata la funzione di trasferimento della modulazione (MTF Modulation transfer function), che fornisce un'analisi numerica del contenuto in frequenze dell'immagine di un puntino molto sottile o di bordo netto. Solitamente si confrontano i valori di frequenza ai livelli del 10% e 50% della MTF



Figura 6: Esempio di inserto ad alto contrasto

5.2.5. Accuratezza dei numeri TC

Il numero TC di un campione di materiale è definito da un rapporto che coinvolge i coefficienti di attenuazione lineare dell'energia del fascio di raggi X rispettivamente del campione in esame e dell'acqua, moltiplicato per una costante K (che assume valore 1000 se il numero TC è espresso in unità Hounsfield). A dominare il processo di attenuazione del fascio in tomografia sono le interazioni Compton (indipendenti dal numero atomico, proporzionali alla densità elettronica ed inversamente proporzionale all'energia) per il tessuto molle, con qualche interazione fotoelettrica per materiali a più alto numero atomico (Z).

Il numero TC in unità Hounsfield è proporzionale alla densità del tessuto con valore 0 per la densità dell'acqua, valori positivi per densità maggiori dell'acqua (es: osso) e valori negativi per densità inferiori dell'acqua (es: aria). La maggior parte dei tessuti molli e dei liquidi organici hanno una densità compresa tra +100 e -100 UH

Per valutare tale accuratezza, si sfrutta la scansione di un fantoccio con all'interno inserti di particolari materiali a diversa densità e quindi diverso coefficiente di attenuazione. Tali coefficienti dipendono dall'energia del fascio, che alla tensione di 120 kVp si può approssimare alla energia efficace di 70 keV. L'andamento dei numeri TC in funzione dei coefficienti di attenuazione dovrebbe risultare una linea retta, deviazioni di tale linea ne indicano una mancanza di accuratezza.

45



Figura 7: Scala delle unità Hounsfield

6. MATERIALI E METODI

6.1. Caratteristiche del tomografo PET/TC Siemens Biograph mCT

Le misure sperimentali sono state eseguite per mezzo di un tomografo PET/TC Siemens Biograph mCT, situato nella Medicina Nucleare dell'Ospedale Santa Maria della Misericordia di Rovigo.

La componente d'interesse per lo studio era quella della TC a bassa a dose, a cui viene sottoposto ciascun paziente prima della PET diagnostica. Volendo analizzare la possibilità di ridurre la dose data dalla TC al paziente, mantenendo invariata la qualità diagnostica della scansione iniziale, è indispensabile avere chiare le caratteristiche dell'apparecchiatura con cui si è andati ad eseguire lo studio. Queste ultime sono raccolte nella tabella seguente, sia della parte TC che della parte PET.

marca	Siemens
modello	Biograph mCT
tomografo	PET
materiale detettori	LSO
dimensione cristallo	4.0 x 4.0 x 20 mm ³
n. anelli (contando i blocchi)	4
n. cristalli per blocco	13 x 13
n. anelli (contando i cristalli)	52
n. blocchi per anello	48
n. blocchi tot	192
n. cristalli per anello di cristalli	624
n. totale cristalli	32448
lettino (FOV longitud)	22.1 cm
FOV assiale	78 cm
correzione PSF	✓ TrueX
tecnica TOF	✓ TOF
tomografo) TC
tubo	STRATON
corrente	20 - 666 mA
tensione	70, 80, 100, 120, 140 kV
tempo rotazione	0.33, 0.5, 1.0 sec
pitch	0.35 - 1.5
n. strati fisici	32
n. slice ricostruite	64
spessori strato ricostruibili	0.6 - 20 mm
matrice	512 x 512
dimensione minima voxel	0.98 x 0.98 x 0.6 mm^3
collimazione NT (FOV longitud)	19.2 cm
FOV assiale	78 cm (esteso), 50cm
Modulazione mA	✓ CareDose4D
Algoritmo iterativo	✓ SAFIRE

Tabella 8 - Caratteristiche del tomografo Siemens Biograph mCT

6.2. Metodo iterativo TC Siemens SAFIRE

Come mezzo di riduzione della dose si è scelto di sfruttare l'algoritmo iterativo avanzato denominato SAFIRE (Sinogram AFfirmed Iterative REconstruction), che utilizza sia i dati dello spazio delle proiezioni (dati grezzi) sia i dati dello spazio dell'immagine per ricostruzioni a basso rumore, con il numero di iterazioni in ogni "spazio" dipendente sulle esigenze della scansione specifica. In contrasto con altri algoritmi IR puri basati solo sui dati grezzi, e quindi molto *time-consuming*, SAFIRE è disponibile direttamente a consolle e può ricostruire fino a 20 immagini al secondo, senza interferire nel flusso di lavoro clinico di routine [8].

L'algoritmo SAFIRE parte da una iniziale retroproiezione filtrata dei dati ottenendo un'immagine di partenza (nello spazio delle immagini). Seguono due fasi (o loop) [8]:

- Ri-proietta i dati nello spazio dei dati grezzi (sinogramma), e corregge le imperfezioni della ricostruzione originale e ogni genere di artefatto possa inficiare il valore dei dati. A questo punto i dati grezzi ottenuti sono confrontati con quelli misurati, calcolandone la deviazione. Le deviazioni riscontrate vengono poi ricostruite tramite una retroproiezione filtrata per produrre un'immagine aggiornata. Tale fase di ricostruzione è ripetuta un certo numero di volte in relazione al tipo di distretto corporeo in esame, su ogni iterazione è applicato un sistema dinamico di riduzione del rumore, senza eccessiva perdita di definizione dell'immagine.
- La seconda parte opera nello spazio dell'immagine e serve a rimuovere il rumore tramite un processo di ottimizzazione statistica.
 Tale regolazione del rumore è basata sulla conoscenza di come quest'ultimo venga propagato nello spazio immagine dallo spazio dei dati grezzi. L'immagine corretta viene comparata con l'originale, tale processo viene ripetuto un numero di volte proporzionato al tipo di esame in questione.



Figura 8 – Processo iterativo di SAFIRE [8]

Questa è la modalità con cui opera SAFIRE e viene resa disponibile nel software secondo vari gradi di "potenza" (strenght), impostabili con intensità crescente da 1 a 5, a discrezione dell'utilizzatore in modo che posso analizzare l'immagine diagnostica più o meno influenzata dall'azione iterativa dell'algoritmo. In figura 9 è mostrato un esempio di uno studio clinico condotto presso la Mayo Clinic [8], in cui i ricercatori hanno mostrato come le immagini ricostruite con SAFIRE a metà della dose di routine (2,92 mGy) mostravano una qualità dell'immagine equivalente allo standard FBP a dose piena (5,94 mGy).

In questo lavoro di tesi abbiamo quindi analizzato la qualità d'immagine con ricostruzioni SAFIRE a tre livelli: 1, 3 e 5, come di seguito descritto.



Figura 9 – Esempio di ricostruzione FBP e SAFIRE con riduzione della dose [8]

6.3. Fantocci e strumenti di analisi

Le misure sono state eseguite su 2 distinti fantocci, Catphan 600 (The Phantom Laboratory) e Alderson-Rando. Tali fantocci sono costituiti di materiale con numero atomico simile a quello dei tessuti, e hanno al loro interno degli inserti utili a simulare la differente attenuazione del fascio diagnostico data dai diversi apparati e strutture presenti nel corpo del paziente che si vuole andare ad analizzare.

Il Catphan 600 è un fantoccio di forma cilindrica con differenti inserti, costituiti di materiali dal diverso numero atomico, al suo interno, munito di agganci e supporti di forma circolare nella parte inferiore, e reperi radioopachi posti sui lati e al centro della sua superficie, utili in fase di centratura con il laser della TC.



Figura 10: Fantoccio Catphan

Per quanto riguarda il posizionamento (figura 11), si è posto il suo contenitore in legno, aperto, sopra il lettino porta-paziente con il coperchio rivolto in direzione opposta al gantry, nella parte rivolta verso la TC, invece, va assicurato il fantoccio e, regolando gli agganci e i supporti precedentemente descritti, va posto con la linea sagittale mediana perpendicolare al piano di appoggio ed in asse con i tre laser di centramento. Nel caso ce ne fosse bisogno è possibile porre sopra il coperchio della cassetta un peso per controbilanciare la presenza del fantoccio sull'altro lato in modo da equilibrare il sistema in oggetto di studio. Per la centratura si sfrutta la presenza dei reperi radio-opachi presenti sul fantoccio stesso.



Figura 11: Posizionamento del fantoccio Catphan sul lettino porta-paziente

Inserto	posizione	parametri
CTP404	0 mm	Allineamento, spessore strato, numeri TC
CTP591	32.5 mm	Spessore strato < 1mm
CTP528	70 mm	Risoluzione spaziale (bar pattern)
CTP528 +10	80 mm	Risoluzione spaziale (point spread function)
CTP515	110 mm	Basso contrasto
CTP486	150 mm	Uniformità

Tabella 9 – Inserti del fantoccio Catphan600 [9]

Il fantoccio Catphan posizionato sul lettino porta-paziente è stato oggetto di 5 scansioni successive variando i mA e quindi la dose, con la progressiva riduzione del 20% della dose ad ogni acquisizione, per poi ricostruire con diversi livelli di algoritmo iterativo. L'analisi delle immagini raccolte, in corrispondenza di ciascun inserto mostrato in tabella 9, è stata basata sullo studio della accuratezza e linearità dei numeri TC, della risoluzione spaziale ad alto contrasto, della rilevabilità a basso contrasto, dell'uniformità e del rumore (figura 12), mediante il software di analisi automatica AutoQALite versione 2.3 (Iris QA) [10]



Figura 12: Slices di scansioni del Catphan, utili alla misura dell'accuratezza e della linearità dei numeri TC, opportunamente selezionate a livello degli inserti contenuti all'interno del fantoccio stesso

Per la valutazione del Rapporto contrasto-rumore CNR, non eseguibile dal software, l'analisi è stata eseguita in modo manuale con il software ImageJ (National Institutes of Health), posizionando una ROI nell'inserto più grande a basso contrasto ed una nel fondo e calcolando:

CNR = [nTC_{medio}(inserto) - nTC_{medio}(fondo)] / SD (fondo)

Per quanto riguarda l'Anderson-Rando, si tratta di un fantoccio antropomorfo (figura 13) che ha forma e struttura interna del tutto simile a quella di un corpo umano dalla radice delle cosce fino al vertice, suddiviso in fette assiali, sulla cui superficie si possono notare delle fessure, appositamente pensate per l'inserimento di piccoli dosimetri utili a misure sperimentali.



Figura 13: Fantoccio Alderson-Rando posizionato sul lettino della PET/TC

A livello di posizionamento, lo si pone sul lettino porta-paziente e lo si centra usando gli stessi punti di repere che si userebbero per la scansione di un paziente vero e proprio. Quindi si è proceduto effettuando scansioni con protocollo clinico Total-Body. Lo svolgimento è stato similare a quanto fatto per il Catphan, ovvero, mano a mano che si procedeva con le scansioni si abbassava la dose fornita di una percentuale prestabilita, ricostruendo poi i dati ottenuti con la Retroproiezione filtrata e con il SAFIRE per confrontarne la qualità di ricostruzione. I mA sono stati modulati dall'apparecchiatura diagnostica TC in relazione allo spessore del distretto corporeo da attraversare di volta in volta, mediante il sistema di modulazione careDose4D.

Si sono quindi analizzate le immagini, sempre ponendo delle ROI in aree accuratamente selezionate nei diversi distretti anatomici, con lo scopo di osservare il rumore ed il rapporto contrasto-rumore CNR risultanti nell'immagine ricostruita con FBP (retroproiezione filtrata) e con iterativo SAFIRE.

6.4. Protocollo di acquisizione e ricostruzione PET/TC TotalBody

L'indagine Total-body PET/TC con ¹⁸F-FDG (Fluoro-2-desossiglucosio) presa in esame per questa tesi, eseguita presso la UOC Medicina Nucleare di Rovigo, prevede:

- misurazione della glicemia al paziente (questa deve necessariamente essere inferiore ai 200 dg/dL di sangue per evitare difficoltà e/o interferenze di fondo nell'esecuzione dell'esame);
- iniezione di radiofarmaco con attività proporzionale al peso della persona e alla qualità dell'apparecchiatura che si ha disposizione per lo svolgimento dell'esame (in genere 3 MBq/kg);
- attesa di almeno 45 minuti nei quali il paziente dopo un primo momento di quiete, utile a favorire la distribuzione del ¹⁸F-FDG nel corpo senza iperaccumuli, inizia l'idratazione (per arrivare ad assumerne una quantità totale di almeno 0.5 L) e permettendo la minzione secondo necessità, in modo da stimolare l'eliminazione per via urinaria del tracciante che non si dovesse legare agli organi di interesse;
- prima di iniziare l'acquisizione dell'esame si invita nuovamente il paziente all'eliminazione urinaria della radioattività presente in vescica (che potrebbe interferire col buon esito dell'esame);

- si inseriscono quindi i dati identificativi del paziente e dell'esame, le modalità di posizionamento (supino o prono, testa o piedi verso il gantry), necessarie per ottenere un corretto orientamento delle immagini ricostruite;
- si fa stendere il paziente sul lettino della PET-TC senza capi di vestiario che potrebbero interferire con la rilevazione del segnale da parte dell'apparecchiatura diagnostica (cerniere, ferretti etc)
- si istruisce il paziente sulla posizione e sull'immobilità da mantenere per tutto lo svolgimento dell'esame, si può iniziare l'acquisizione che si compone di:
 - localizzatore (topogram) in cui si stabiliscono i limiti di scansione,
 - o acquisizione TC low-dose,
 - o acquisizione PET diagnostica.
- Negli esami Total Body standard l'acquisizione inizia in genere dal vertex e termina alla radice delle cosce
- Se necessario al quesito diagnostico, si eseguono subito o dopo un certo tempo acquisizioni di "particolari" come nel distretto capo-collo, degli arti inferiori, cerebrali, o ancora acquisizioni tardive dell'addome, nel caso di pazienti che all'acquisizione Total Body presentano aree focali di captazione a livello intestinale.
- Al termine dell'indagine il paziente viene informato circa il comportamento da assumere per la protezione di familiari e popolazione, quindi è invitato ad abbandonare la struttura, seguendo il percorso dedicato d'uscita.

Per quanto riguarda la formazione dell'immagine, l'esame prevede 2 apparecchiature adiacenti l'una all'altra che operano in 2 fasi successive sulla medesima porzione del corpo del paziente. La prima fase è costituita da una TC a bassa dose utile a fornire informazioni più precise sull'anatomia interna, mentre la seconda prevede la rilevazione del segnale del radio-tracciante utile a formare un'immagine della distribuzione interna del ¹⁸F-FDG tramite l'uso di un tomografo PET. In conclusione i risultati delle 2

acquisizioni, dopo opportune correzioni, vengono uniti a formare una serie di immagini fuse PET/TC.

INDAGINE ¹⁸ F-FDG	INDAGINE ¹⁸ F-FDG PET/TC TOTAL-BODY								
Prote	ocollo PET								
Durata lettino (min)	2.5								
Lunghezza lettino (cm)	22.:	1							
Overlap lettini	23%	6							
Tipo di ricostruzione	Iterativo O	SEM-3D							
N. iterazioni	3								
N. subsets	21								
Filtro gaussiano (mm FWHM)	3.0)							
Matrice	200x2	200							
Correzione per lo scattering	Sì								
Tecnica TOF	Sì								
Resolution Recovery (PSF)	Sì								
Correzione per l'attenuazione	Sì (AC	CT)							
Prot	ocollo TC								
kV	120	120							
mA	Modulati (CAF	REDose 4D)							
Tempo rotazione (s)	0.5								
mAs	varial	bili							
Pitch	1.2								
Spessore di strato (mm)	3.0)							
FOV ACCT (cm)	78								
FOV CT fusione (cm)	50								
Tipo di ricostruzione	Retroproiezione filtrata (FBP)	lterativo SAFIRE							
Kernel/filtro	B30f medium smooth	I30f medium smooth							

Tabella 10: Parametri impostati per acquisizione PET/TC Total-Body

Per questo lavoro di tesi sono state eseguite le sole acquisizioni TAC, poiché l'analisi ha riguardato solo tale modalità. Per il Catphan 600 sono state eseguite 5 acquisizioni, come mostrato in tabella 11, a diversi livelli di dose. Sono quindi state ricostruite sia con protocollo standard FBP (retroproiezione filtrata), sia con algoritmo iterativo SAFIRE a diversi livelli di strenght (1, 3 e 5). Si noti che Siemens a consolle, in modalità spirale, permette di variare i mAs efficaci e non i mA. La relazione tra i due è:

mAs eff = mA x t_{rot}(s) / pitch

dove t_{rot} è il tempo impiegato dal tubo a fare una rotazione completa di 360°, pitch è il rapporto tra avanzamento del lettino e la collimazione longitudinale del fascio.

	CATPHAN 600												
	mAs eff	CTDIvol (mGy)	Recon1	Recon2	Recon3	Recon4							
Acq. 1 (Dose 100%)	150	10.9	FBP	S1	S3	S5							
Acq. 2 (Dose 80%)	120	8.7	FBP	S1	S3	S5							
Acq. 3 (Dose 60%)	90	6.6	FBP	S1	S3	S5							
Acq. 4 (Dose 40%)	60	4.4	FBP	S1	S3	S5							
Acq. 5 (Dose 20%)	30	2.2	FBP	S1	S3	S5							

Tabella 11: mAs efficaci e CTDIvol per acquisizioni del fantoccio Catphan600

Per il fantoccio antropomorfo Alderson Rando 600 sono state eseguite 4 acquisizioni, come mostrato in tabella 12, concentrandosi sulla ricerca del compromesso ideale tra riduzione della dose (nel range 60%-40%) e conservazione della qualità d'immagine, con il presupposto che il produttore indica possibile una riduzione fino al 60% della dose. A differenza del

Catphan, in cui si è considerata una corrente costante essendo un cilindro uniforme, il fantoccio antropomorfo ci ha permesso di testare la modulazione automatica della corrente CAREDose4D di Siemens. Il parametro di dose alla base di tale modulazione è il "Quality ref mAs", che agisce sul livello desiderato di qualità dell'immagine. Questo parametro equivale ai mAs efficaci che producono, su un paziente di dimensioni standard, la qualità dell'immagine desiderata. A partire da questo valore di Quality ref mAs (nel protocollo Total-body standard è pari a 100), e sulla base del topogramma, il sistema varia automaticamente i mAs efficaci per compensare le variazioni di dimensioni del paziente e di attenuazione. Le acquisizioni sono quindi state ricostruite sia con protocollo standard FBP, sia con algoritmo iterativo SAFIRE al valore intermedio di 3, poiché è quello consigliato dalla letteratura.

ALDERSON-RANDO										
	Quality ref mAs	CTDIvol (mGy)	Recon1	Recon2						
Acq. 1 (Dose 100%)	100	3.6	FBP	S3						
Acq. 2 (Dose 60%)	60	2.1	FBP	S3						
Acq. 3 (Dose 50%)	50	1.8	FBP	S3						
Acq. 4 (Dose 40%)	40	1.4	FBP	S3						

Tabella 12: Quality ref mAs e CTDIvol per acquisizioni del fantoccio Alderson-Rando

7. RISULTATI

7.1. FANTOCCIO CATPHAN 600

Nel fantoccio Catphan sono presenti degli inserti composti da diversi materiali, utili a studiare la diversa attenuazione che ne deriva al fascio diagnostico che li attraversa.

	nCT	D100 FBP	D100 S1	D100 S3	D100 S5	D80 FBP	D80 S1	D80 S3	D80 S5
	nominale (HU)	nCT (HU)							
Aria	-1000	-1011.5	-1012	-1012.8	-1013.4	-1012.2	-1012.7	-1013.5	-1014.2
PMP	-200	-183.9	-183.9	-184.3	-184.7	-181.4	-181.6	-182.3	-182.9
LDPE	-100	-91.4	-91.5	-91.7	-92	-91.5	-91.6	-91.9	-92
Polystyrene	-35	-34.1	-34.2	-34.3	-34.4	-32.1	-32.3	-32.8	-33.4
Acrylic	120	126.5	128.1	127.3	127	125.3	125.3	125.3	125.3
Delrin	340	351.6	351.7	352.2	352.3	351.7	351.8	352.1	352.7
Teflon	990	954.7	954.9	955.4	955.9	954.5	954.7	955.3	955.8

Tabella 13: Accuratezza e linearità dei numeri TC al variare della dose e della modalità di ricostruzione

D60 FBP	D60 S1	D60 S3	D60 S5	D40 FBP	D40 S1	D40 S3	D40 S5	D20 FBP	D20 S1	D20 S3	D20 S5
nCT (HU)											
-1009,7	-1010,2	-1011	-1011,7	-1010,5	-1011,1	-1012,2	-1013	-1007,3	-1008,2	-1009,9	-1011,5
-182,8	-183	-183,3	-183,6	-183,5	-183,7	-184	-184,3	-184,5	-184,6	-184,9	-185,2
-91,7	-91,9	-92,1	-92,3	-92,1	-92,2	-92,3	-92,5	-90,7	-90,8	-91	-91,2
-33,3	-33,6	-34,1	-34,3	-35,8	-35,8	-35,9	-36,1	-34	-33,9	-33,9	-34
126,6	124,2	124,9	126,4	127,5	127,4	127,8	127,5	124,5	124,2	124,8	123,7
353,3	354	354	353,9	350,8	350,9	351	351,1	350,7	350,8	351,4	352,7
951,7	952	952,5	953,2	954,8	954,9	955,3	955,6	952,7	952,9	953,4	953,9

In fase di analisi, tramite posizionamento di ROI in corrispondenza dei vari inserti (posizioni determinate con la prima ricostruzione e mantenute per le seguenti), si è andato a verificare che il valore di numero TC che andasse a rappresentare tramite livello di grigio la materia contenuta nella ROI, rimanesse pressoché lo stesso al variare della modalità di ricostruzione (FBP, SAFIRE strenght 1-3-5) e al decrescere della dose (CTDI% 100-80-60-40-20). Ciò è visibile anche nel grafico che segue.



Figura 13: Esito verifica dell'accuratezza dei numeri Hounsfield

Qui invece, sono raccolti i dati relativi a ROI posizionate su aree rappresentate con alto valore di numeri Hounsfield, per verificare che l'algoritmo di ricostruzione SAFIRE, così come la FBP, non inficiasse sulla risoluzione spaziale ad alto contrasto. Come si vede quest'ultima rimane costante su ciascuna riga, a prescindere dal fatto che ogni colonna sia relativa ad una modalità di ricostruzione differente o comunque di differente intensità.

	D100 FBP	D100 S1	D100 S3	D100 S5	D80 FBP	D80 S1	D80 S3	D80 S5
MTF	frequenza critica (lp/cm)							
50%	3,24%	3,10%	2,94%	3,33%	3,25%	3,29%	3,36%	3,35%
10%	5,72%	5,63%	5,32%	5,69%	5,64%	5,66%	5,67%	5,66%
2%	7,22%	7,10%	7,17%	7,08%	7,16%	7,13%	7,05%	6,99%

Tabella 14: Risoluzione spaziale ad alto contrasto

D60 FBP	D60 S1	D60 S3	D60 S5	D40 FBP	D40 S1	D40 S3	D40 S5	D20 FBP	D20 S1	D20 S3	D20 S5
frequenza critica (lp/cm)	frequenza critica (Ip/cm)	frequenza critica (lp/cm)	frequenza critica (lp/cm)	frequenza critica (lp/cm)	frequenza critica (lp/cm)	frequenza critica (Ip/cm)	frequenza critica (lp/cm)	frequenza critica (lp/cm)	frequenza critica (lp/cm)	frequenza critica (lp/cm)	frequenza critica (lp/cm)
3,32%	3,36%	3,42%	3,49%	3,32%	3,36%	3,33%	3,39%	3,20%	3,32%	3,42%	3,55%
5,67%	5,70%	5.74%	5,78%	5,70%	5,70%	5,68%	5,70%	5,73%	5,77%	5,80%	5,83%
7,09%	7,15%	7,08%	7,05%	6,89%	7,11%	7,01%	7,05%	6,98%	6,98%	6,96%	6,93%

Tabella 15: Rumore percentuale su dettaglio a basso contrasto

dett (mm)	D100 FBP	D100 S1	D100 S3	D100 S5	D80 FBP	D80 S1	D80 S3	D80 S5
3	0,70%	0,62%	0,47%	0,33%	0,99%	0,89%	0,68%	0,48%
4	0,53%	0,46%	0,35%	0,25%	0,74%	0,67%	0,51%	0,36%
5	0,42%	0,37%	0,28%	0,20%	0,60%	0,53%	0,41%	0,29%
6	0,35%	0,31%	0,24%	0,16%	0,50%	0,45%	0,34%	0,24%
7	0,30%	0,26%	0,20%	0,14%	0,43%	0,38%	0,29%	0,20%
8	0,26%	0,23%	0,18%	0,12%	0,37%	0,33%	0,25%	0,18%
9	0,23%	0,21%	0,16%	0,11%	0,33%	0,30%	0,23%	0,16%
10	0,21%	0,19%	0,14%	0,10%	0,30%	0,27%	0,20%	0,14%
11	0,19%	0,17%	0,13%	0,09%	0,27%	0,24%	0,18%	0,13%
12	0,18%	0,15%	0,12%	0,08%	0,25%	0,22%	0,17%	0,12%
13	0,16%	0,14%	0,11%	0,08%	0,23%	0,21%	0,16%	0,11%
14	0,15%	0,13%	0,10%	0,07%	0,21%	0,19%	0,14%	0,10%
15	0,14%	0,12%	0,09%	0,07%	0,20%	0,18%	0,14%	0,10%

D60 FBP	D60 S1	D60 S3	D60 S5	D40 FBP	D40 S1	D40 S3	D40 S5	D20 FBP	D20 S1	D20 S3	D20 S5
1,06%	0,95%	0,74%	0,54%	1,36%	1,22%	0,96%	0,68%	1,57%	1,40%	1,06%	0,74%
0,79%	0,71%	0,56%	0,40%	1,02%	0,92%	0,72%	0,51%	1,18%	1,05%	0,79%	0,55%
0,63%	0,57%	0,45%	0,32%	0,82%	0,73%	0,57%	0,41%	0,94%	0,84%	0,64%	0,44%
0,53%	0,48%	0,37%	0,27%	0,68%	0,61%	0,48%	0,34%	0,78%	0,70%	0,53%	0,37%
0,45%	0,41%	0,32%	0,23%	0,58%	0,52%	0,41%	0,29%	0,67%	0,60%	0,45%	0,32%
0,40%	0,36%	0,28%	0,20%	0,51%	0,46%	0,36%	0,25%	0,59%	0,53%	0,40%	0,28%
0,35%	0,32%	0,25%	0,18%	0,45%	0,41%	0,32%	0,23%	0,52%	0,47%	0,35%	0,25%
0,32%	0,29%	0,22%	0,16%	0,41%	0,37%	0,29%	0,20%	0,47%	0,42%	0,32%	0,22%
0,29%	0,26%	0,20%	0,15%	0,37%	0,33%	0,26%	0,18%	0,43%	0,38%	0,29%	0,20%
0,26%	0,24%	0,19%	0,13%	0,34%	0,31%	0,24%	0,17%	0,39%	0,35%	0,26%	0,18%
0,24%	0,22%	0,17%	0,12%	0,31%	0,28%	0,22%	0,16%	0,36%	0,32%	0,24%	0,17%
0,23%	0,20%	0,16%	0,12%	0,29%	0,26%	0,20%	0,15%	0,34%	0,30%	0,23%	0,16%
0,21%	0,19%	0,15%	0,11%	0,27%	0,24%	0,19%	0,14%	0,31%	0,28%	0,21%	0,15%

In tabella 15 viene mostrato come il rumore% misurato su ROI poste su zone a basso contrasto, ricostruite con FBP e con SAFIRE di strenght 1-3-5, cali significativamente con la diminuzione della grandezza del dettaglio all'interno della ROI. Ma soprattutto, è interessante notare il comportamento del rumore in relazione alla modalità di ricostruzione al calare del CTDI.

Nei grafici 14 e 15 che seguono viene mostrato come il rumore percentuale (in funzione del diametro del dettaglio a basso contrasto) aumenti esponenzialmente con la riduzione del CTDI (e quindi della dose), raggiungendo valori relativamente alti soprattutto con indice di dose inferiore al 40% rispetto allo standard. Questo vale sia per le ricostruzioni con retroproiezione filtrata (figura 14) che per quelle con iterativo Safire (figura 15).



Figura 14: Effetto della FBP sul Rumore% al calare del CTDI



Figura 15: Effetto del SAFIRE strenght 3 sul Rumore% al calare del CTDI

Mantenendo la stessa riduzione di dose e applicando SAFIRE con strenght 3 si può notare come, confrontando le barre dei 2 grafici, il rumore%, a parità di CTDI, cali in maniera evidente (es: per dettaglio con diametro 3mm a dose 100% il rumore con Safire 3 è 0.47% mentre 0.70% con FBP).

Nelle successive tabelle vengono riportati i valori relativi alla misura dell'Uniformità e del Rumore medio, calcolati per ciascun livello di CTDI% con dati ricostruiti come in precedenza dalla FBP e dal SAFIRE con strenght 1-3-5.

L'uniformità è calcolata come deviazione massima tra le ROI periferiche (ore 12, ore3, ore6 e ore9) rispetto alla ROI al centro. Il rumore è stimato come valor media della deviazione standard nelle 5 ROI considerate.

			D100 FBP		D100 S1		D100 S3		D100 S5	
posizione	X (mm)	Y (mm)	Mean nCT (HU)	SD (HU)						
ore 12	0	50	13.88	5.22	13.93	4.63	14.00	3.38	14.06	2.33
ore 3	50	0	15.07	5.38	15.09	4.77	15.13	3.47	15.10	2.39
ore 6	0	-50	14.66	5.08	14.70	4.53	14.53	3.45	14.41	2.47
ore 9	-50	0	14.71	5.39	14.69	4.90	14.72	3.77	14.71	2.57
centro	0	0	14.72	6.21	14.93	5.59	14.88	4.40	14.91	3.23
UNIFORMITA': max deviaz dal centro (HU)		0.8		1.0		0.9		0.9		
RUMORE: SD media (HU)		5.5		4.9		3.7		2.6		

Tabella 16: Uniformità e Rumore con Dose standard 100%

Tabella 17: Uniformità e Rumore con Dose 80%

posizione	X (mm)	Y (mm)	D80 FBP		D80 S1		D80 S3		D80 S5	
			Mean nCT (HU)	SD (HU)						
ore 12	0	50	14.87	6.25	14.84	5.49	14.79	4.19	14.70	2.77
ore 3	50	0	15.13	7.41	15.08	6.73	15.05	5.23	15.07	3.94
ore 6	0	-50	13.64	5.78	13.73	5.11	13.88	3.89	14.11	2.63
ore 9	-50	0	14.77	6.78	14.76	6.11	14.74	4.59	14.71	3.20
centro	0	0	15.08	5.43	15.10	4.89	15.20	3.61	15.28	2.53
UNIFORMITA': max deviaz dal centro (HU)		1.4		1.4		1.3		1.2		
RUMORE: SD media (HU)		6.3		5.7		4.3		3.0		

Tabella 18: Uniformità e Rumore co	on Dose 60%
------------------------------------	-------------

posizione	X (mm)	Y (mm)	D60 FBP		D60 S1		D60 S3		D60 S5	
			Mean nCT (HU)	SD (HU)						
ore 12	0	50	14.48	8.24	14.48	7.36	14.31	5.6	14.31	3.85
ore 3	50	0	13.59	7.1	13.71	6.25	13.78	4.84	13.83	3.51
ore 6	0	-50	13.64	7.45	13.71	6.61	13.87	4.99	14.12	3.33
ore 9	-50	0	13.92	7.6	13.92	6.77	13.95	5.1	14.11	3.36
centro	0	0	13.61	8.18	13.72	7.32	14.12	5.56	14.52	3.91
UNIFORMITA': max deviaz dal centro (HU)		0.87		0.76		0.34		0.69		
RUMORE: SD media (HU)		7.7		6.9		5.2		3.6		

posizione	X (mm)	Y (mm)	D40 FBP		D40 S1		D40 S3		D40 S5	
			Mean nCT (HU)	SD (HU)						
ore 12	0	50	13.74	9.39	13.62	8.37	13.84	6.24	13.87	4.37
ore 3	50	0	15.15	8.15	15.13	7.27	15.01	5.53	14.94	3.79
ore 6	0	-50	14.54	8.14	14.58	7.3	14.64	5.86	14.68	4.33
ore 9	-50	0	13.87	10.39	13.92	9.41	14.23	7.29	14.45	5.47
centro	0	0	13.78	9.69	13.76	8.65	14.27	6.6	14.52	4.47
UNIFORMITA': max deviaz dal centro (HU)		0.58		1.37		0.74		0.65		
RUMORE: SD media (HU)		9.2		8.2		6.3		4.5		

Tabella 19: Uniformità e Rumore con Dose 40%

Tabella 20: Uniformità e Rumore con Dose 20%

			D20 FBP		D20 S1		D20 S3		D20 S5	
posizione	X (mm)	Y (mm)	Mean nCT (HU)	SD (HU)						
ore 12	0	50	12.48	15.34	12.53	13.88	12.60	11.01	12.61	8.25
ore 3	50	0	14.60	12.11	14.59	10.83	14.62	8.48	14.45	6.23
ore 6	0	-50	11.74	12.41	11.88	10.97	12.19	8.36	12.52	5.69
ore 9	-50	0	13.55	12.37	13.64	11.07	13.82	8.44	13.84	5.91
centro	0	0	16.00	11.45	15.82	10.16	15.84	7.66	15.63	5.20
UNIFORMITA': max deviaz dal centro (HU)		4.26		3.94		3.65		3.11		
RUMORE: SD media (HU)		12.7		11.4		8.8		6.3		

Il dato più interessante che si può notare nelle tabelle precedenti, è l'andamento del Rumore relazionato al tipo di ricostruzione e al valore di CTDI impostato. Ciò è anche osservabile con maggiore chiarezza nei grafici 16 e17 che seguono.



Figura 16: Intensità del rumore al variare della modalità di ricostruzione



Figura 17: Intensità del rumore con SAFIRE 3 a più livelli di dose percentuale rispetto allo standard, in paragone con quella presente in una FBP a Dose standard 100%
Paragonando l'intensità del rumore presente nei dati ricostruiti con SAFIRE 3 ai diversi livelli di dose, posta vicino a quella presente in una FBP eseguita su dati derivanti da un'acquisizione con CTDI100%; si vede come, pur usando un quantitativo di dose pari o inferiore alla metà della corrispettiva utilizzata per acquisire i dati ricostruiti con FBP, con il CTDI60% e il CTDI40% all'immagine risultante il SAFIRE 3 porta un quantitativo di rumore paragonabile a quello della sopracitata ricostruzione con FBP.



Figura 18: CNR al variare della modalità di ricostruzione



Figura 19: CNR con SAFIRE 3 a più livelli di dose percentuale rispetto allo standard, in paragone con quella presente in una FBP a Dose standard 100%

Osservando la figura 18, che ne mostra l'aumento (relativamente a quanto ottenuto con la FBP) mano a mano che si incrementa la potenza dell'algoritmo SAFIRE e, soprattutto, la figura 19, appare chiaro come anche il valore di CNR sia molto simile tra la ricostruzione FBP con dose 100% e quella eseguita con SAFIRE 3 dell'acquisizione con dose 60%.

7.2. FANTOCCIO ANTROPOMORFO ALDERSON-RANDO

Passiamo ora all'analisi compiuta sul secondo dei fantocci precedentemente descritti, denominato Alderson-Rando. Per le scansioni Total-Body sono state eseguite scansioni con l'ausilio della modulazione automatica dei mA, ovvero la regolazione autonoma da parte dell'apparecchiatura diagnostica dell'intensità di corrente in relazione allo spessore del distretto, calcolato in base alla scout/topogramma iniziale, da attraversare per il fascio di fotoni. La figura sottostante rappresenta bene questo.



Figura 20: Modulazione longitudinale dei mA lungo il corpo del fantoccio

Tabella 21: Parametri acquisitivi, uniformità e rumore del distretto encefalomandibola acquisito a diversi livelli di CTDI% e ricostruito con FBP e SAFIRE 3

doscriziono sorio	m۸	mAs	CTDWol	tessuto (fondo)		mandibola		CNP	
descrizione serie	IIIA	efficaci	CIDIVOI	HUmedio	SD	HUmedio	SD	CINK	
Dose 100% B30f FBP	27	15	1 1 2	21.20	12.95	1230.42	182.23	93.40	
Dose 100% I30f Safire3	57	15	1.15	21.46	8.64	1232.33	183.16	140.18	
Dose 60% B30f FBP	23	10	0.72	20.85	17.24	1239.00	180.58	70.66	
Dose 60% I30f Safire3				21.15	11.39	1241.17	181.80	107.12	
Dose 50% B30f FBP	19	8	0.58	21.28	20.53	1252.17	197.28	59.96	
Dose 50% I30f Safire3				21.36	13.99	1254.58	198.17	88.13	
Dose 40% B30f FBP	10	7	0.51	17.55	21.99	1236.08	201.56	55.41	
Dose 40% I30f Safire3	TD			18.33	15.48	1238.25	203.00	78.80	

Tabella 22: Parametri acquisitivi, uniformità e rumore del distretto pelvi-femore acquisito a diversi livelli di CTDI% e ricostruito con FBP e SAFIRE 3

doscriziono sorio	m۸	mAs efficaci	CTDIvol	tessuto (fondo)		femore DX		CNIP
descrizione sene	IIIA			HUmedio	SD	HUmedio	SD	CINK
Dose 100% B30f FBP	137	57	4.18	11.75	23.66	177.31	41.88	7.00
Dose 100% I30f Safire3				11.44	15.66	177.48	40.24	10.60
Dose 60% B30f FBP	79	33	2.46	11.27	28.09	171.53	43.82	5.71
Dose 60% I30f Safire3				10.99	18.34	171.67	39.49	8.76
Dose 50% B30f FBP	C 7	28	2.04	12.51	30.39	171.20	45.02	5.22
Dose 50% I30f Safire3	07			12.52	20.02	171.43	41.01	7.94
Dose 40% B30f FBP	-	23	1.73	13.59	33.75	178.31	47.95	4.88
Dose 40% I30f Safire3	54			13.16	22.14	178.54	42.05	7.47

In queste tabelle sono stati raccolti i dati alla base delle valutazioni sperimentali svolte in seguito. Si è osservato il comportamento dell'uniformità, della deviazione standard e del CNR ("Contrast-Noise Ratio"), al variare della modalità di ricostruzione, FBP o SAFIRE 3, ed al

decrescere del CTDI%, partendo dal 100% per arrivare al 40% passando per il 50 e 60%.

	valori a	ssoluti	rispetto a ricostruzione STD FBP D100%		
	Rumore CNR		Rumore%	CNR%	
Dose 100% FBP	12.95	93.40	-	-	
Dose 100% Safire3	8.64	140.18	-33.3%	50.1%	
Dose 60% FBP	17.24	70.66	33.2%	-24.4%	
Dose 60% Safire3	11.39	107.12	-12.0%	14.7%	
Dose 50% FBP	20.53	59.96	58.6%	-35.8%	
Dose 50% Safire3	13.99	88.13	8.1%	-5.6%	
Dose 40% FBP	21.99	55.41	69.9%	-40.7%	
Dose 40% Safire3	15.48	78.80	19.6%	-15.6%	

Tabella 23: Scarto% del rumore e del CNR di vari accoppiamenti di dose e modalità di ricostruzione per il distretto encefalo-mandibola, rispetto al valore standard dato da D100 ricostruito con FBP

Una volta raccolti i dati, si è passati alla valutazione oggettiva degli stessi. Prendendo come termine di paragone la ricostruzione standard ottenuta dai dati grezzi della dose al 100% di CTDI con FBP, è stato calcolato il valore % del rumore e del CNR rispetto al valore standard per ciascuno dei livelli di dose sopracitati.



Figura 21: Confronto del rumore presente nei diversi tipi di ricostruzione per acquisizioni con 100% e 60% di dose nel distretto encefalo-mandibola



Figura 22: Deviazione% del rumore dal valore standard, ottenuto dai diversi tipi di ricostruzione nel distretto encefalo-mandibola

Questa figura mostra graficamente ciò che la tabella racchiude al suo interno. Appare evidente come la deviazione% del rumore dal valore standard sia troppo evidente con CTDI al 40% pur usufruendo del SAFIRE come algoritmo di ricostruzione, ma questo cambia alzando di poco la dose, dato che con valori di dose tra il 50-60% la deviazione è scarsa o addirittura minore del valore standard.



Figura 23: Deviazione% del rapporto contrasto/rumore dal valore standard, ottenuto dai diversi tipi di ricostruzione nel distretto encefalo-mandibola

Lo stesso vale per il CNR, il grafico della Figura 23 mostra come con dose del 60% il rapporto sia già migliore di quanto si possa ottenere con la comune FBP e quasi il doppio di dose data al paziente.

Procedimenti e calcoli equivalenti a quelli per il distretto encefalo-mandibola (tabella 24) eseguiti per il distretto pelvi-femore, hanno portato ad una analoga conclusione.

Tabella 24: Scar	to% c	del rumore	e del CNR di	vari accoj	opiamenti	di dose e l	moda	lità
di ricostruzione	per i	il distretto	pelvi-femore,	rispetto	al valore	standard	dato	da
D100 ricostruito	con l	FBP						

	valori assoluti		rispetto a STD FBP D100%		
	Rumore	CNR	Rumore%	CNR%	
Dose 100% FBP	23.66	7.00	-	-	
Dose 100% Safire3	15.66	10.60	-33.8%	51.5%	
Dose 60% FBP	28.09	5.71	18.7%	-18.5%	
Dose 60% Safire3	18.34	8.76	-22.5%	25.2%	
Dose 50% FBP	30.39	5.22	28.5%	-25.4%	
Dose 50% Safire3	20.02	7.94	-15.4%	13.4%	
Dose 40% FBP	33.75	4.88	42.7%	-30.3%	
Dose 40% Safire3	22.14	7.47	-6.4%	6.7%	



Figura 24: Confronto del rumore presente nei diversi tipi di ricostruzione per acquisizioni con 100% e 60% di dose nel distretto pelvi-femore



Figura 25: Deviazione% del rumore dal valore standard, ottenuto dai diversi tipi di ricostruzione nel distretto pelvi-femore



Figura 26: Deviazione% del rapporto contrasto/rumore dal valore standard, ottenuto dai diversi tipi di ricostruzione nel distretto pelvi-femore

Per valutare l'effetto complessivo dell'impiego dell'algoritmo iterativo sulla dose efficace assorbita dal paziente in un esame PET/TC total-body, bisogna tener conto che la componente TC corrisponde al 60% della dose complessiva (per un paziente normotipo),

- Componente TC bassa-dose con FBP: circa 5.8 mSv
- Somministrazione radiofarmaco FDG: circa 4.0 mSv
- Dose efficace totale: 9.8 mSv

Ne consegue che l'uso dell'algoritmo iterativo SAFIRE 3 permette, nei tre casi considerati, di ottenere:

- Acquisizione D60%: riduzione dose TC -40% (-2.3mSv), riduzione dose totale PET/TC -24%, dose efficace totale 7.5 mSv
- Acquisizione D50%: riduzione dose TC -50%(-2.9mSv), riduzione dose totale PET/TC -30%, dose efficace totale 6.9 mSv
- Acquisizione D40%: riduzione dose TC -60% (-3.5mSv), riduzione dose totale PET/TC -36%, dose efficace totale 6.3 mSv

8. DISCUSSIONE

Questo lavoro di tesi aveva lo scopo di dimostrare che l'applicazione sistematica dell'algoritmo di ricostruzione chiamato SAFIRE in indagini PET/TC permette di arrivare ad eguali risultati iconografici, con la medesima informazione diagnostica fornita al medico refertante, partendo però da dati grezzi ottenuti con una dose radiante inferiore al paziente, tramite la TC a bassa dose che precede l'acquisizione PET.

La tesi si è realizzata eseguendo acquisizioni multiple, a livelli decrescenti di dose, di 2 fantocci strutturalmente diversi, denominati Catphan 600 e Alderson-Rando.

Il primo è un fantoccio cilindrico uniforme utile a valutare in modo oggettivo i parametri di qualità d'immagine; su di esso sono state fatte 5 acquisizioni consecutive, partendo da una scansione al 100% di dose, mentre ad ognuna delle successive è stato tolto il 20% di dose rispetto alla precedente. Per ogni acquisizione si è osservato il risultato di 4 tipologie di ricostruzione: FBP, SAFIRE 1, SAFIRE 3, SAFIRE 5. (1-3-5 sono indicatori dello strenght dell'algoritmo di ricostruzione). Sono state selezione determinate slices a livello degli inserti contenuti nel Catphan e, tramite l'analisi in opportune regioni di interesse si è andati a verificare che Uniformità, Linearità dei numeri TC e Risoluzione spaziale per ciascuna delle ricostruzioni non variassero, come ci si attende dall'algoritmo SAFIRE. Ciò è dimostrato dai dati raccolti nelle tabelle 13-14 e 16-20 e in figura 13, in cui si vede che cambiando la modalità ricostruttiva i valori sopracitati non si discostano gli uni dagli altri e non si allontano troppo dal loro valore atteso. SAFIRE, infatti, opera a livello del rumore nei due spazi dei dati grezzi e dell'immagine, riducendolo, e quindi aumentando il CNR, ma non inficia la risoluzione spaziale né l'accuratezza dei numeri TC e l'uniformità.

Dal confronto di Rumore e CNR in tutte le acquisizioni, è stato individuato che il livello di Safire 3 permetterebbe di ridurre la dose di un valore

compreso tra il 40% e 60% senza peggiorare questi due parametri di qualità (come mostrato nelle figure 17 per il rumore e 19 per il CNR).

A livello sperimentale ci si è quindi voluti concentrare sul SAFIRE strenght 3 come modalità ricostruttiva per il fatto che, sebbene con il livello 5 (ossia massimo) la riduzione della dose sarebbe ancora superiore, a parità di rumore, in genere si nota un effetto "plasticato", con un pattern visivo nella zona uniforme differente rispetto alle normali ricostruzioni FBP; con un livello intermedio di Safire pari a 3 l'immagine risulta più naturale e meno inficiata dalla ricostruzione iterativa. Per quanto riguarda il fantoccio antropomorfo Alderson-Rando, quindi, è stato utilizzato il protocollo clinico PET/TC Total-Body eseguendo 4 acquisizioni a livelli di dose prestabiliti, del 100%, 60%, 50% e 40% rispetto allo standard FBP di partenza. Ciò è determinato dal fatto che i risultati del Catphan 600 per iterativo Safire 3 mostrano un range ottimale di riduzione della dose compreso tra il 40-60%, e quindi ci si è concentrati su tali valori anche in condizioni più simili alla clinica.

Del fantoccio antropomorfo si sono presi in considerazione 2 distretti a diverso spessore, rispettivamente a livello della mandibola e a livello della pelvi. Per la regolazione della dose si è operato sul "Quality Ref mAs", ovvero il parametro che determina l'esposimetro automatico e la modulazione della corrente al tubo, abbassandolo dal valore iniziale di 100 (standard del protocollo clinico PET/TC total-body) ai valori di 60, 50 e 40 rispettivamente. Il sistema ha automaticamente ridotto i mA e quindi il CTDIvol proporzionalmente al quantitativo % di dose che si voleva ridurre. La figura 20 mostra come la modifica del "Quality Ref mAs" produca una modulazione automatica dei mA in base allo spessore attraversato efficace, accurata e proporzionale al valore inserito.

Nel confrontare le serie Safire 3 a dose ridotta con le acquisizioni standard FBP a dose piena nel fantoccio antropomorfo, si è andati a ricercare il livello di dose in cui la variazione di rumore% fosse minore dello 0%, ossia il rumore fosse inferiore o uguale allo standard a dose piena, e la variazione di CNR% fosse maggiore dello 0%, ossia aumentasse rispetto alla ricostruzione FBP dei dati grezzi ottenuti con la dose del 100%. I risultati ottenuti (visibili nella tabella 23 e nelle figure 22-23 per il distretto encefalomandibola, nella tabella 24 e nelle figure 25-26 per il distretto pelvi-femore), hanno portato ad identificare come ottimale, in relazione all'uso del SAFIRE 3, un valore del 60% della dose piena FBP, ossia una riduzione pari a: (60 - 100) / 100 = -40%.

Considerando nel complesso l'esposizione del paziente di un'indagine PET/TC, questa riduzione del 40% nella dose TC si traduce in una riduzione globale del 24% della dose efficace, ossia 2.3 mSv in meno, con una dose efficace totale di 7.5 mSv contro i 9.8 mSv del protocollo standard iniziale.

9. CONCLUSIONI

Le misure sperimentali hanno evidenziato come l'algoritmo iterativo SAFIRE presente nel tomografo PET/TC Siemens Biograph mCT della UOC Medicina Nucleare dell'Azienda ULSS5 Polesana offra l'opportunità di ridurre la dose al paziente dovuta ad acquisizioni TC total-body a bassa dose senza compromettere la qualità d'immagine.

In particolare le misure eseguite su fantoccio standard Catphan600 e su fantoccio antropomorfo Alderson-Rando hanno posto in luce valori equivalenti di rumore e CNR, misurati con opportune ROI, all'interno di immagini dello stesso distretto acquisite prima con dose piena (D100%) e ricostruzione FBP standard, poi con dose ridotta (D60%) e ricostruendo con il SAFIRE 3.

Si può quindi affermare che l'utilizzo corretto dell'algoritmo di ricostruzione SAFIRE permette un sensibile miglioramento iconografico a livello di rumore rilevato e CNR, il che, di conseguenza, si traduce nella possibilità di ridurre la dose al paziente e ridurre la probabilità di danni stocastici dovuti all'impiego di radiazioni ionizzanti in ambito diagnostico.

10. **BIBLIOGRAFIA**

- D. Volterrani, P. Erba e G. Mariani, Fondamenti di Medicina Nucleare, Springer, 2010.
- [2] G.U. n°168, 21 luglio 2005 Approvazione e pubblicazione del l supplemento alla XI edizione della Farmacopea ufficiale della Repubblica italiana.
- [3] Marengo M., La fisica in medicina nucleare, Patron Editore, Bologna 2001.
- [4] Willemink, M.J., Noël, P.B. The evolution of image reconstruction for CT—from filtered back projection to artificial intelligence. Eur Radiol 29, 2185–2195 (2019).
- [5] Decreto Legislativo 31 luglio 2020 n. 101, Attuazione della direttiva 2013/59/Euratom, che stabilisce norme fondamentali di sicurezza relative alla protezione contro i pericoli derivanti dall'esposizione alle radiazioni ionizzanti, e che abroga le direttive 89/618/Euratom, 90/641/Euratom, 96/29/Euratom, 97/43/Euratom e 2003/122/Euratom e riordino della normativa di settore in attuazione dell'articolo 20, comma 1, lettera a), della legge 4 ottobre 2019, n. 117.
- [6] Istituto Superiore di Sanità, Rapporti ISTISAN 20/22 Livelli diagnostici di riferimento per la pratica nazionale di radiologia diagnostica e interventistica e di medicina nucleare diagnostica. Aggiornamento del Rapporto ISTISAN 17/33. 2020
- [7] European Guidelines on Quality criteria for computed tomography (EUR 16262 EN).
- [8] Katharine Grant, Rainer Raupach, SAFIRE: Sinogram Affirmed Iterative Reconstruction - White Paper Siemens, 2012
- [9] The Phantom Laboratory, Catphan 500 and 600 Manual, 2009
- [10] Iris QA, AutoQA Lite vers. 2.3. A Software Program to Evaluate and Monitor Performance of CT Scanners, 2007