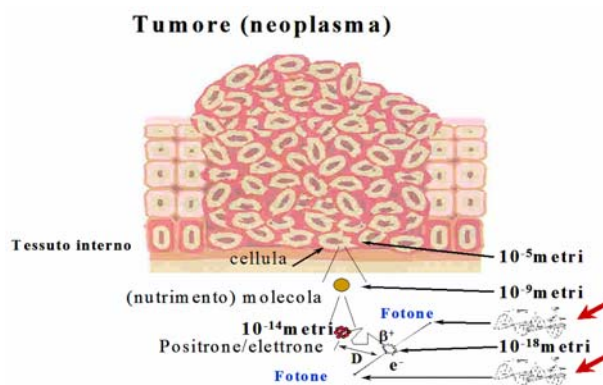


**Appendice A:** Una semplice presentazione del progetto di Dario Crosetto, denominato 3D-CBS (Tecnologia ad Emissione di Positroni) che rappresenta una evoluzione decisiva della PET (Positron Emission Tomography = Tomografia ad Emissione di Positroni).

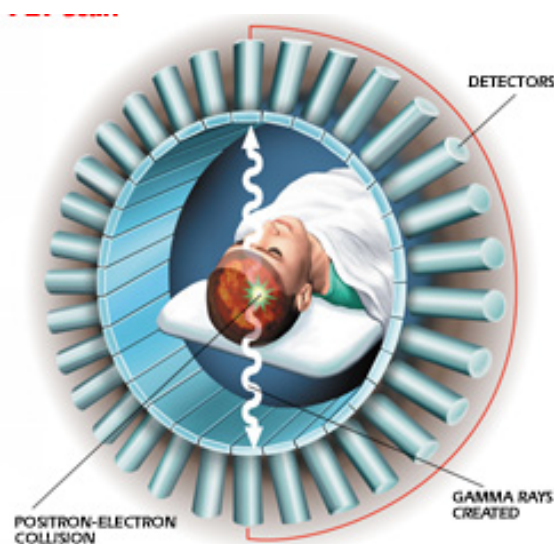
La PET in uso oggi consiste in una procedura a scansione lamellare in cui l'analisi di più piani conduce, mediante la correlazione tra i diversi piani, ad una diagnostica medica su uno o più organi. La tecnologia sviluppata da Dario Crosetto invece effettua una diagnostica medica su tutto il corpo in tre dimensioni mediante una singola scansione (o più precisamente, acquisizione di dati su tutto il corpo), o screening.

La PET è una tecnica che rivela il metabolismo anomalo delle cellule attraverso la misura dell'emissione, in direzioni opposte, dei due fotoni che risultano dallo scontro di un positrone con un elettrone. Il positrone è il risultato del decadimento di un isotopo radioattivo contenuto in una sostanza – che è il normale nutrimento delle cellule, per esempio il glucosio – somministrata al paziente. Questa sostanza viene distribuita nei diversi organi del corpo attivando il processo di metabolismo. Un cancro, essendo un tessuto iperattivo, tende a catturare una maggior quantità della sostanza (nutrimento) rispetto ai tessuti sani (vedi Figura 1) e così diventa la sorgente di un numero anomalo di annichilazioni (scontro di positroni con elettroni).

Essendo radioattiva, la sostanza può causare danni che devono essere minimizzati. Si capisce che siamo davanti a un compromesso: somministrare abbastanza sostanza per rendere rivelabile un'assimilazione o metabolismo anomalo, ma con il danno dovuto all'uso di sostanze radioattive ridotto ad un minimo tollerabile. Questo compromesso è necessario per uno screening ad intervalli regolari sulla intera popolazione asintomatica ad alto rischio, solo se vengono realizzati tutti gli accorgimenti per rivelare ogni possibile coppia di fotoni emessi. Di conseguenza l'uso della PET per lo screening anti-cancro richiede la massima efficienza possibile nella rivelazione delle coppie dei fotoni che risultano dalla somministrazione della più piccola dose possibile della sostanza radioattiva (vedi Figura 2).



**Figura 1.** Schema del tessuto cancerogeno (neoplasma) che deve essere rivelato dal suo assorbimento preferenziale di nutrimento naturale (per esempio: molecole di zucchero) contenente un isotopo radiattivo che, decadendo emette un positrone  $\beta^+$ . Dopo aver percorso una distanza  $D$ , piccola rispetto alla dimensione di un organo del corpo umano contenente un neoplasma, annichila con un elettrone  $e^-$  per generare una coppia di fotoni che saranno poi rivelati dall'apparecchiatura PET.



**Figura 2.** Rivelatore PET. Le coppie di fotoni (o gamma ray) colpiscono due punti del rivelatore (detector) quasi allo stesso istante. L'intersezione di molte linee di congiunzione dei due punti colpiti in tempi diversi indica dove si trova la concentrazione del radioisotopo (nutrimento alle cellule del corpo).

La tecnologia innovativa di Crosetto, il 3D-CBS (3-D Complete Body Screening) ha come obiettivo la possibilità di effettuare un esame che riveli il minimo metabolismo anomalo, con bassa radiazione al paziente e basso costo dell'esame e persegue tecnicamente tale obiettivo tramite il raggiungimento della massima efficienza possibile nella rivelazione delle coppie di fotoni. Dato che le emissioni risultano in tutte le direzioni, il primo accorgimento nel progetto 3D-CBS è proprio quello di piazzare rivelatori in tutte le possibili direzioni intorno il paziente. Per contenere i costi di una tale copertura, Crosetto usa cristalli di basso costo e compensa le loro caratteristiche con un assemblaggio semplificato e migliorato dei medesimi (vedi Figura 3) associati ad un'elettronica che ottimizza la misura del tempo di arrivo, dell'energia e del punto di impatto e conseguentemente della direzione di provenienza di ogni fotone. L'assemblaggio del rivelatore nella tecnologia 3D-CBS utilizza separazioni (tagli) di uguale lunghezza (o nessun taglio) con materiale riflettente e permette ad ogni cristallo di

condividere la stessa quantità di luce con i sensori adiacenti in tutte e quattro le direzioni, senza limitazioni, per tutta la superficie della matrice dei sensori. L'ottimizzazione del punto di impatto, del tempo di arrivo e dell'energia del fotone viene resa possibile mediante l'impiego di una catasta (matrice tridimensionale, vedi Figura 4) di microprocessori, ognuno programmabile con un algoritmo, o procedura o semplice programma, che sfrutta l'informazione proveniente dai rivelatori della luce liberata nel cristallo dal fotone incidente e dai suoi derivati.

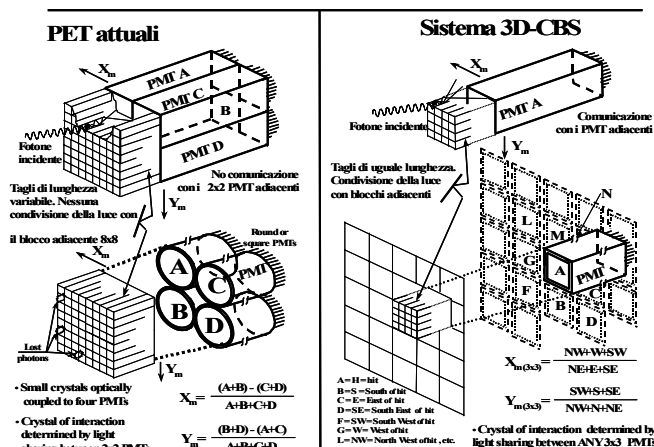


Figure 3. Innovazione nell'assemblaggio semplificato del rivelatore. Confronto tra l'assemblaggio dei cristalli nel 3D-CBS accoppiati ai sensori PMT (o APD) che permette un calcolo baricentrico di energia e di punto di impatto del fotone incidente senza limitazioni (destra) e l'assemblaggio negli attuali PET aventi moduli di 2x2 PMT (o raggruppamenti fissi di PMTs) che introduce limitazioni nel calcolo baricentrico spaziale e di energia (sinistra).

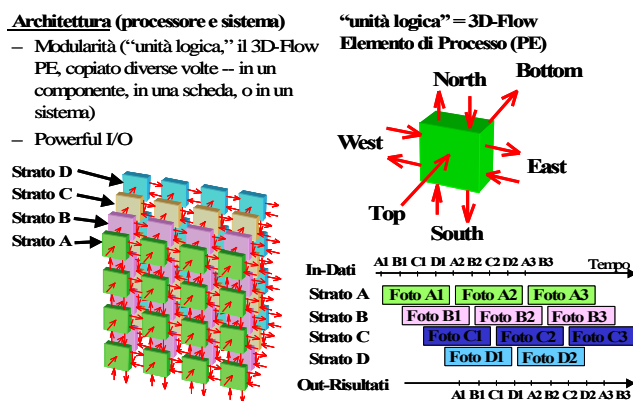


Figure 4. Innovazione nell'elettronica. La catasta (matrice tridimensionale) di microprocessori 3D-Flow che permette di eseguire algoritmi più precisi per la misura dell'energia, del punto di impatto e del tempo di arrivo del fotone. Inoltre, l'architettura 3D-Flow può essere realizzata con qualsiasi tecnologia.

La catasta citata ha due caratteristiche, uniche nel mondo dell'elettronica, che facilitano questa ottimizzazione. Ogni strato (matrice bidimensionale) della catasta viene attivato in sincronia, in modo tale che ogni microprocessore possa scambiare informazioni con i vicini laterali per determinare ottimamente il punto di impatto e l'energia del fotone incidente rilasciata nel cristallo. In particolare permette di effettuare delle misure precise dell'asse "z" del punto di impatto, dando così la possibilità di catturare molti più fotoni obliqui che nelle attuali PET vanno persi (approssimativamente il quadrato rispetto alle PET attuali che catturano solo i fotoni con direzione perpendicolare all'asse del paziente e proporzionale al quadrato dell'incremento della lunghezza del rivelatore). Questo enorme miglioramento in efficienza, mai concepito prima, è reso possibile dalle suddette invenzioni che possono essere realizzate con qualsiasi tecnologia (economica, per piccoli volumi, a bassa velocità di 20 MHz, oppure costosa, per grandi volumi, ad alcuni GHz) perché l'architettura del sistema (catasta, o matrice tridimensionale) di Crosetto può avere una profondità (terza dimensione della matrice) aggiustabile, in modo che ogni strato ha a disposizione il tempo necessario per eseguire l'algoritmo opportuno. Quando il tempo di elaborazione dell'algoritmo è superiore all'intervallo di tempo che intercorre tra due successive acquisizioni di informazioni raccolte dai rivelatori (paragonabile all'intervallo tra due fotografie), i microprocessori occupati inoltrano quest'informazione allo strato successivo finché arriva su uno strato disponibile. Dopo un ciclo di queste attivazioni, determinato dal numero di strati nella catasta, il primo strato ha finito l'elaborazione, manda il risultato all'uscita della catasta (passando attraverso gli altri strati senza essere ulteriormente elaborato) e comincia l'elaborazione dei nuovi dati.

I risultati dell'elaborazione contengono il tempo preciso di arrivo del fotone registrato dall'elettronica, oltre alla migliore determinazione del punto di impatto e l'energia del fotone. Questi risultati poi permettono la correlazione dei singoli fotoni per definire le coppie più probabili e da queste coppie la localizzazione dell'organo da cui sono emesse. Nell'analisi statistica delle coppie, è importante che l'energia dei due fotoni correlati corrisponda all'energia nota del processo di annichilazione. Fotoni con energia troppo diversa da quella che si dovrebbe verificare hanno probabilmente sofferto deviazioni in direzioni e perdita di energia.

### 1. Meriti tecnologici e riduzione dei costi apportati dalla tecnologia innovativa di Crosetto:

- La minimizzazione della dose radioattiva utilizzata fornisce al progetto 3D-CBS un vantaggio operativo. Secondo i calcoli determinati da misure effettuate da diverse università e costruttori di PET, il tempo medio che intercorre tra fotoni singoli (anche provenienti da una coppia in cui l'altro non viene rivelato) e' almeno

dieci volte più lungo rispetto al tempo medio rivelato tra fotoni correlabili, anche quando si fa uso di cristalli lenti. Con questo vantaggio i risultati dell'analisi di correlazione dei singoli fotoni permette la rivelazione di un campione di annichilazioni molto puro.

- Data la flessibilità nella profondità della catasta, i microprocessori citati possono essere realizzati con diverse tecniche e con diverse velocità di elaborazione, con conseguente controllo del costo.
- Le innovazioni nella semplificazione dell'assemblaggio del rivelatore illustrato nella Figura 3, associato all'innovazione nell'elettronica illustrata nella Figura 4, permettono di allungare il rivelatore come illustrato nella sezione destra della Figura 5, utilizzando cristalli economici per contenere il costo dell'apparecchiatura e per offrire un costo dell'esame molto più basso.
- La geometria del 3D-CBS che implica la correlazione di coppie da diverse direzioni di emissione (non solo le coppie perpendicolari all'asse del paziente), permette una risoluzione sufficiente per determinare l'organo del corpo in cui si trova il metabolismo anomalo.
- Un altro vantaggio del progetto 3D-CBS è che non risulta necessario tener conto della variazione del numero di decadimenti per unità di tempo dovuto alla vita media dell'isotopo radioattivo in quanto l'intero esame viene effettuato con il paziente in una singola posizione e in un'unica raccolta dati.

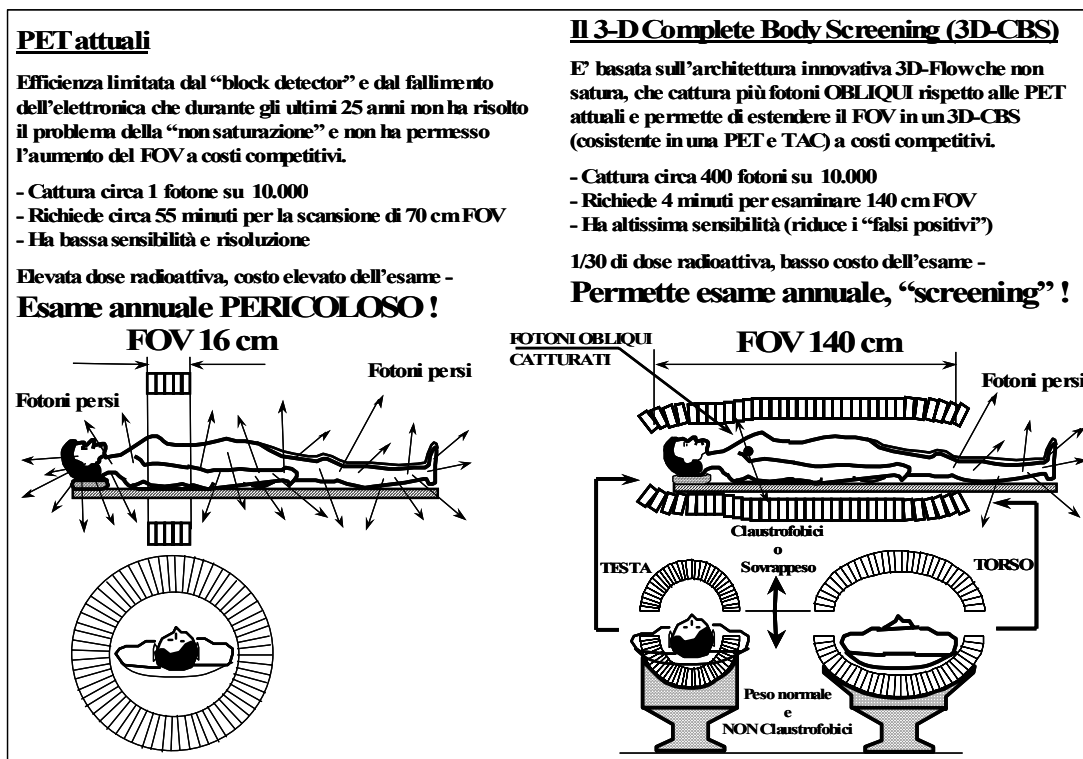


Figure 5. Differenze dovute all'aumento del FOV tra le PET attuali ed il 3-D Complete Body Screening (3D-CBS). L'incremento in lunghezza del rivelatore a costi competitivi e' resa possibile grazie alle invenzioni descritte precedentemente nelle Figure 3 e 4.

## 2. Principali meriti a maggior impatto sociale apportati da queste innovazioni:

Queste innovazioni creeranno una rivoluzione (in parte già iniziata) nel settore, in termini di benefici nell'aprire nuovi campi di ricerca, perchè per la prima volta si avranno i dati relativi ai processi biologici su tutto il corpo simultaneamente e sarà possibile ridurre la radiazione ad un livello accettabile dalla Commissione Internazionale per la Protezione dalla Radiazione, permettendo di diagnosticare più precocemente il cancro, con la conseguente riduzione sostanziale della mortalità quando questo esame verrà esteso annualmente alle persone asintomatiche ad alto rischio (con parenti morti di cancro, persone di una certa età che hanno fumato molto, persone in ambienti ad alto rischio). Si avrà anche la possibilità di realizzare apparecchiature simili al 3D-CBS con cristalli economici ed elettronica economica. Questo potrà stimolare molto la competizione e ridurre quindi i costi per tutti (pazienti, sanità, governo, compagnie di assicurazione, ecc.). Le organizzazioni governative dovrebbero andare fino in fondo nell'analizzare, con procedure scientifiche, i benefici di questa tecnologia e provvedere fondi di ricerca per realizzare tutte le innovazioni immediatamente, mentre invece si potrebbero avanzare delle riserve su quale possa essere l'interesse di una industria privata del settore a distogliersi da un programma che realizzi miglioramenti incrementali che assicurano profitti per un tempo più lungo o a creare competizione per abbassare i costi.