

# Caratterizzazione Radiologica di Tessuti Tumoriali

G. Baldazzi<sup>ab</sup>, S. Masetti<sup>a</sup>, P.L. Rossi<sup>a</sup>, L. Roma<sup>c</sup>, G. Nicoletti<sup>d</sup>, P. L. Lollini<sup>e</sup>

<sup>a</sup> *University of Bologna, Dep.t of Physics, viale Berti Pichat 6/2, 40127 Bologna, Italy*

<sup>b</sup> *INFN of Bologna, viale Berti Pichat 6/2, 40127 Bologna, Italy*

<sup>c</sup> *S.Orsola-Malpighi University Hospital, via Massarenti 9, 40127 Bologna, Italy*

<sup>d</sup> *Istituti Ortopedici Rizzoli, via di Barbiano 1/10, 40136, Bologna, Italy*

<sup>e</sup> *University of Bologna, Cancer Research Section, Viale Filopanti 22, 40128 Bologna, Italy*

## ABSTRACT

Nuove tecniche radiologiche sono allo studio con l'obiettivo di evidenziare precocemente le patologie tumorali mediante imaging effettuato con due o più fasci di raggi X monocromatici o quasi-monocromatici a diverse energie. Tale metodica è nota come *Multi-Energy Radiology*. Anche presso il Dipartimento di Fisica dell'Università di Bologna e con la collaborazione del Policlinico Universitario S. Orsola Malpighi sono allo studio metodiche radiologiche multi-energy.

Tuttavia, queste nuove metodologie richiedono la conoscenza delle bande di energia in cui l'assorbimento dei raggi X da parte del tessuto tumorale eventualmente differisce significativamente da quello dei tessuti sani. Principalmente per questo motivo è stata sviluppata la tecnologia necessaria ed è iniziata la sistematica caratterizzazione radiologica di molti tipi di tessuti sani e neoplastici, murini e umani allo scopo di costituire un catalogo delle *finestre di energia* in cui sarà possibile applicare la tecnica multi-energy.

La caratterizzazione radiologica dei tessuti consiste nella misura sperimentale del coefficiente di attenuazione lineare dei tessuti patologici e dei corrispondenti tessuti sani in una banda di energia compresa tra circa 10 keV e 70 keV. In tale banda è possibile operare la tecnica multi-energy con fasci quasi-monocromatici che consente di ricostruire il numero atomico efficace e persino la composizione chimica del tessuto irradiato.

I risultati dello studio potranno anche essere inseriti nei programmi per la ricerca automatica delle patologie che oggi vengono sviluppati – mediante tecniche di pattern recognition – quale ausilio al radiologo. L'utilizzo dei dati di attenuazione consentirebbe di aggiungere al puro riconoscimento morfologico delle patologie un'ulteriore parametro di differenziazione dal tessuto sano.

**Keywords:** Linear attenuation coefficient of tissues, Tumoral tissue, Diagnostic Radiology of Cancer, Multi-Energy Radiology.

## RAZIONALE

L'utilizzo di radiazione altamente monocromatica – ottenuta dal sincrotrone [4], [5] – o di radiazione quasi-monocromatica – ottenuta per mezzo di monocromatori con target di cristalli a mosaico [6] – può aumentare la quantità di informazioni radiologiche estratte dal tessuto in esame [7], [8]. In particolare il *dual-energy subtraction method* è stato utilizzato con successo nella angiografia in scansione [4], [5], [9], [10] e in mammografia [11], [12]. Nel noto lavoro di Alvarez-Makowsky [13], due differenti energie sono state utilizzate per separare i contributi all'assorbimento della radiazione dovuti agli effetti fotoelettrico e Compton. Altri ricercatori hanno utilizzato raggi X monoenergetici per separare i contributi dei differenti tessuti alla formazione dell'immagine diagnostica oppure per cancellare selettivamente dall'immagine complessiva il contributo di uno specifico tessuto [14], [15]. Recenti sviluppi hanno condotto all'utilizzo della tecnica *dual-energy* per la ricostruzione del numero atomico efficace o della composizione chimica dei materiali irradiati [16].

D'altro canto, la tecnica *dual-energy* o, più in generale, la *multi-energy radiology*, può evidenziare le strutture tumorali misurando la differenza nelle proprietà di assorbimento dei raggi X tra il tessuto sano e quello patologico e/o rivelando la struttura chimica del tessuto tumorale [16], [18], [19]. Questa metodica richiede due o più fasci monocromatici con energie sezionate in un intervallo che dipende dal tipo di tessuto patologico che si sta cercando.

Sfortunatamente, il coefficiente di assorbimento  $\mu(E)$  dei tessuti patologici – e dei corrispondenti tessuti sani – è noto solamente per pochissime patologie [18], [19]. Pertanto, per venire in aiuto a tali nuove tecniche radiologiche è stato avviato uno studio sperimentale delle proprietà di attenuazione dei tessuti cancerosi per la loro caratterizzazione rispetto ai corrispondenti tessuti sani.

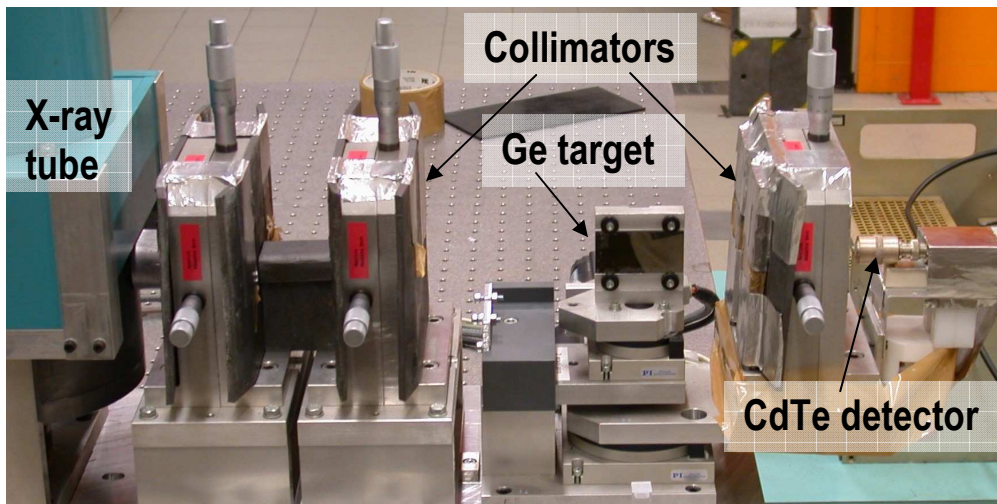
I risultati dello studio potranno anche essere inseriti nei programmi per la ricerca automatica delle patologie che oggi vengono sviluppati – mediante tecniche di *pattern recognition* – quale ausilio al radiologo. L'utilizzo dei dati di attenuazione consentirebbe di aggiungere al puro riconoscimento morfologico delle patologie un'ulteriore parametro di differenziazione dal tessuto sano.

Sono inoltre allo studio tecniche di filtrazione del fascio per ottimizzare la qualità dell'immagine e ridurre la dose al paziente [27], [28], [29], [30]. I dati di attenuazione raccolti per i diversi tessuti patologici potranno essere utili per la corretta scelta delle filtrazioni al fine di ridurre la banda energetica del fascio RX per l'osservazione di una specifica patologia.

## STRUMENTI E METODI

### **Il monocromatore di Bragg**

Per la caratterizzazione dei tessuti si utilizza un tubo a raggi X con anodo di tungsteno accoppiato con due stadi goniometrici di precisione mediante una serie di collimatori di piombo (si veda la Fig. 1). Il target è un cristallo piano di germanio (1,1,1) disposto in geometria di Bragg. In ogni misura, una cuvetta riempita di tessuto – di volume e peso noti – viene irradiata con il fascio monocromatico a diverse energie. Lo spettro di energia viene rilevato sul fascio diretto e su quello attenuato dal tessuto per la determinazione del coefficiente di attenuazione. E' necessaria una grande cura per mantenere la corretta geometria del campione e differenti metodiche e tipologie di cuvette vengono impiegati per la preparazione e la misura dei diversi tipi di tessuto da esaminare.

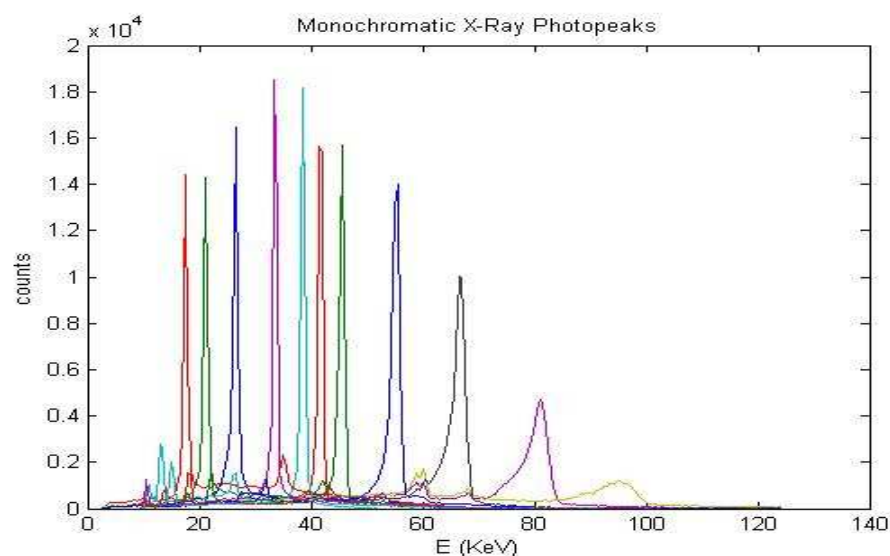


**Fig. 1:** Il sistema di monocromatizzazione alla Bragg capace di produrre fasci nella banda  $10 \div 140$  keV.

### Il rivelatore

Il rivelatore impiegato per questo lavoro è un diodo di CdTe raffreddato mediante cella Peltier, modello XR-100T-CdTe prodotto dalla Amptek, capace di un FWHM di 530 eV a 14.4 keV e di 850 eV a 122 keV. Tale potere risolutivo è perfettamente adeguato alle finalità delle misure.

In Fig. 2 sono evidenziati alcuni dei picchi ottenuti con il monocromatore e il rivelatore XR-100T-CdTe. Si può vedere come al crescere dell'energia i picchi si allargano e la loro intensità diminuisce. I valori di energia di interesse si estendono fino a circa 70 keV, dove l'allargamento dei picchi è ancora accettabile.



**Fig. 2:** Picchi ottenuti con il sistema di monocromatizzazione e il rivelatore Amptek. Si possono osservare anche i picchi del secondo ordine di diffrazione sovrapposti a quelli, più intensi, del primo ordine.

### Linee cellulari umane e murine

I tessuti tumorali sono forniti dal Laboratorio di Immunologia e Biologia delle metastasi presso la Sezione di Cancerologia del Dipartimento di Patologia Sperimentale dell'Università di Bologna. Il Team del Laboratorio ha esperienza di modelli in vivo per lo studio di tumori umani e murini

accresciuti su topi e ha messo a disposizione vari modelli murini di crescita tumorale per studi in vivo. Lo stabulario è “stabilimento autorizzato” sia per l’allevamento che per la sperimentazione. Tutti i progetti di sperimentazione vengono sottoposti per l’autorizzazione al Comitato Etico Scientifico dell’Università di Bologna e successivamente inviati al Ministero dell’Istruzione, Università e Ricerca (MIUR).

In particolare i modelli tumorali disponibili riguardano:

a) crescita nel polmone di noduli metastatici prodotti dall’inoculo endovena o sottocute di cellule tumorali di topo. Le cellule di partenza derivano da carcinomi polmonari e carcinomi mammari di topo;

b) crescita tumorale e metastatica in topi atimici. Questi topi immunodepressi consentono lo studio della crescita in vivo tumori di origine umana. Sono disponibili linee cellulari derivanti da tumori muscolo-scheletrici (rabbdomiosarcomi, osteosarcomi, sarcomi di Ewing) e da carcinomi (mammella, colon) umani;

c) sviluppo spontaneo di neoplasie maligne in topi geneticamente modificati. Topi con alterazioni di geni del cancro consentono lo studio dell’intero processo di cancerogenesi, e rappresentano i migliori modelli oggi disponibili per l’analisi della storia naturale dei tumori. I modelli utilizzati riguarderanno il tumore mammario (topi transgenici per l’oncogene HER-2/neu), il carcinoma prostatico (topi TRAMP), i carcinomi delle ghiandole salivari ed il rabbdomiosarcoma (topi transgenici HER-2/neu e knockout emizigoti p53).

In Fig. 3 sono mostrati, a titolo di esempio, i risultati ottenuti per il tumore alla parotide con i relativi errori. Per ottenere risultati significativi è necessario ripetere più volte la misurazione con tessuti ottenuti da soggetti diversi per tenere conto sia della variabilità intracampione che di quella intercampione.

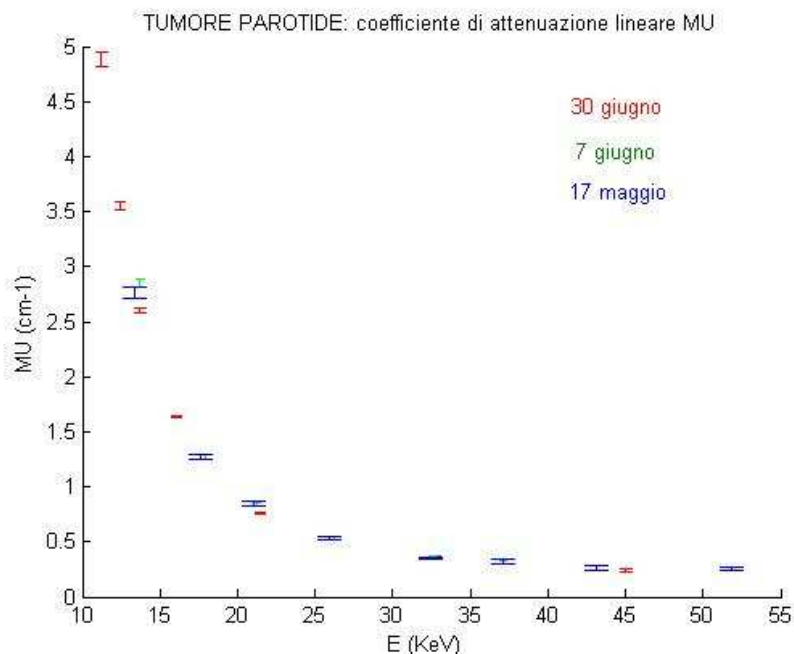
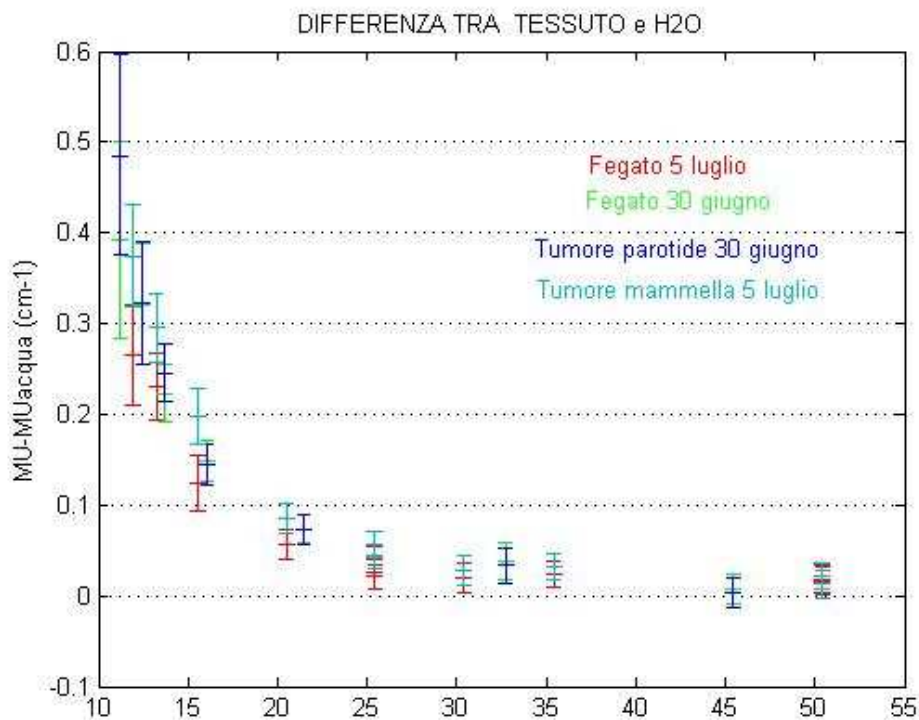


Fig. 3: Studio radiologico del tumore della parotide.



## BIBLIOGRAFIA

1. A. Tuffanelli, A. Taibi, G. Baldazzi, D. Bollini, M. Gombia, L. Ramello, M. Gambaccini, **Novel x-ray source for dual-energy subtraction angiography**, SPIE Medical Imaging Conference Record 2002, San Diego (Ca), 2002.
2. S.B. Fox, G. Gasparini, A.L. Harris, **Angiogenesis: pathological, prognostic and growth-factor pathways and their link to trial design and anticancer drugs**, *Lancet Oncol.* **2**, 278-289 (2001).
3. Miller J.C., Pien H.H., Sahani D., Sorensen A.G., Thrall J.H., **Imaging angiogenesis: applications and potential for drug development**, *J. Natl. Cancer. Inst.* **97**, 172-187 (2005).
4. A.C. Thompson, E. Rubenstein, H. D. Zeman et al., **Coronary angiography using synchrotron radiation**, *Rev. Sci. Instrum.* **60**, pp. 1622-1627, (1989).
5. H. Elleuame et al., **First human transvenous coronary angiography at the European Synchrotron Radiation Facility**, *Phys. Med. Biol.* **45**(9),39-43 (2000).
6. M. Gambaccini, A. Tuffanelli, A. Taibi, A. Fantini and A. Del Guerra, **Bragg diffraction-based quasi-monochromatic source for mammography using mosaic crystals**, *Proc. SPIE* **3770** 174-84
7. Frank E. Carroll, "Tunable Monochromatic X Rays: A New Paradigm in Medicine", *Am.J.Roent.* 2002; **179**:583-590
8. J.M Boone, J.A. Seibert, **A figure of merit comparison between Bremsstrahlung and Monoenergetic X-ray sources for Angiography**", *Journal of X-ray Science and Technology*, **4**, 334-345, (1994).
9. C. Gary, M. Piestrup, D. Boyers, C. Pincus, R. Pantell, G. Rothbart, **Noninvasive digital energy subtraction angiography with a channeling-radiation x-ray source**, *Med. Phys.* **20**, pp. 1527-1535 (1993).
10. G. Baldazzi, I. Corazza et al., **In Vivo Effectiveness of Gadolinium Filter for Paediatric Cardiac Angiography in Terms of Image Quality and Radiation Exposure**, *Phys. Med.* Vol. XVIII (3) - July/Sept.2002, 109-114.
11. P.C. Johns and M.J. Yaffe, **Theoretical optimization of dual energy x-ray imaging with application to mammography**, *Med. Phys.*, **12**, 289-296 (1985).
12. M. Gambaccini et al. **Narrow energy band X-rays via mosaic crystal for mammography application**, *Nucl. Instr. and Meth.*, **A442**, 346-354 (2000).
13. R.E.Alvarez, A. Macovsky, **Energy-selective reconstruction in X-ray computerized tomography**, *Phys. Med. Biol.* **21**, 733-744 (1976).
14. L.A. Lehmann et al., **Generalized image combinations in dual kVp digital radiography**, *Med. Phys.*, **17**, 665-675 (1990).
15. M. Marziani et al., **Dual-energy tissue cancellation in mammography with quasi-monochromatic x-rays** *Phys. Med. Biol.* **47** 305-313 (2002).
16. S. V. Naydenov, V. D. Ryzhnikov et al., **Direct reconstruction of the effective atomic number of materials by the method of multi-energy radiography**, Los Alamos Archives (<http://xxx.lanl.gov>), physics / 0310118.

17. A. Sarnelli, A. Taibi, A. Tuffanelli, G. Baldazzi et al., **K-edge digital subtraction imaging based on a dichromatic and compact X-ray source**, *Phys. Med. Biol.* 49 (2004) 3291–3305.
18. P.C. Johns, M.J. Yaffe, **X-ray characterization of normal and neoplastic breast tissues**, *Phys. Med. Biol.* 32, 675-695 (1987).
19. F.E. Carroll et al., **Attenuation of monochromatic X-ray by normal and abnormal breast tissues**, *Invest. Radiol.* **29**, 266-272 (1994).
20. J.S. Yadav, S. Savitri, J.P. Malkar, **Near room temperature X-ray and  $\gamma$ -ray spectroscopic detectors for future space experiments**, *Nucl. Instr. And Meth. A* 552 (2005), 399-408
21. G. Baldazzi et Al., **Dual Energy Angiography: performances in terms of image quality to patient's exposure ratio**, 8th EFOMP congress, 30th NVKF annual scientific meeting, May 20-23, 2003, Eindhoven, The Netherlands.
22. G. Baldazzi et al., **Imaging characterization of an experimental Apparatus for Dual Energy Angiography**, IEEE-MIC Conference Record 2002, Norfolk (USA), November 2002
23. W.H. Zachariasen, **Theory of X-ray Diffraction in Crystals**, Dover, NewYork (1967).
24. M. Chabot, P. Nicolai et al., **X-ray reflectivities, at low and high order of reflection, of flat highly oriented pyrolytic graphite crystals**, *Nucl. Instr. and Meth. B*61, 377-384 (1991).
25. J. H. Hubbel, S.M. Seltzer, **Table of X-Ray Mass Attenuation Coefficient and Mass Energy-Absorption Coefficient** ver. 1.4, (2004). Available online: <http://physics.nist.gov/xaamdi> [2006]. NIST, Gaithersburg, MD.
27. R. Zannoli, G. Testoni, T. Bernardi, G.F. Gualdrini, E. Argazzi, D. Bollini, **Optimal energy filtering of the X-ray beam in cardiac angiography**, *Physica Medica*, Vol XV, n. 1, 1999.
28. A.A. Okunade and F.O. Ogundare, **Models for the Comparative Equivalence of Scattering Properties of Elemental Filters Used in Diagnostic Radiology**, *IEEE Transactions on Medical Imaging*, Vol. 18, No. 11, Nov. 1999
29. G. Baldazzi, I. Corazza, P.L. Rossi, G. Testoni, T. Bernardi, R. Cannoli, **In Vivo Effectiveness of Gadolinium Filter for Paediatric Cardiac Angiography in terms of Image Quality and Radiation Exposure**, *Phys. Medica*, 18, pp. 109-114 (2002).
30. Okka W. Hamer, Claude B. Sirlin, Michael Strotzer, Ingitha Borisch, Niels Zorger, Stefan Feuerbach, Markus Vo'lk, **Chest Radiography with a Flat-Panel Detector: Image Quality with Dose Reduction after Copper Filtration**, *Radiology* 2005; 237:691–700.