PET: Tomografía por emisión de positrones Fundamentos y aplicaciones

XIII Seminario de Ing. Biomédica 2004
Facultades de Medicina e Ingeniería - Univ. de la República Oriental del Uruguay
Monografía vinculada a la conferencia del Ing. Rafael Sanguinetti sobre "Sistemas PACS (Picture Archiving and Communication System)" del 27 de abril de 2004
Gustavo Moreira, gdms@adinet.com.uy

***Abstract*—La Tomografía por emisión de positrones es una técnica de neuroimagen (imagen medica) funcional de gran utilidad diagnostica en varias ramas de la medicina como oncología, cardiología y psiquiatría. En estos momentos es una técnica que se esta difundiendo y utilizando entre países del primer mundo de forma eficaz y a la vez prometedora, debido a que esta todavía en etapa de desarrollo y hay mucha investigación dedicada al mismo. En este articulo veremos las bases de la tecnología, y el funcionamiento del equipamiento necesario para implementar la tecnología.**

***Palabras Claves*— Bloques detectores, formacion de la imagen, imagen medica de diagnostico, trazadores.**

I. Introduccion

La tomografía por emisión de positrones (PET) es una técnica de imagen medica funcional, ya que proporciona información sobre el funcionamiento o metabolismo de diferentes sistemas biológicos, que complementa a técnicas más usuales que brindan información con mayor grado de detalle anatómico o estructural, como la Tomografía computarizada (CT), la Resonancia magnética (RM) o Rayos X. Una diferencia que existe entre los métodos es que la PET utiliza moléculas marcadas con isótopos radiactivos emisores de positrones que, administradas a pacientes in vivo para su posterior detección externa, representa en imágenes la distribución corporal de las mismas. Lo que se ve en la imagen es un proceso metabólico, que muchas veces es anterior a una manifestación anatómica de la enfermedad, que pueda ser detectada por los métodos anteriores.

La PET es en la actualidad, una técnica de gran interés en el estudio del metabolismo cerebral en diversas patologías, como tumores cerebrales, epilepsias y demencias, además de ser una herramienta muy eficiente en el campo de la cardiología y oncología. En oncología específicamente se utiliza para el diagnóstico y diferenciación entre tumores malignos y benignos en tumores primarios, valoración del grado de malignidad (esto se debe a que la captación de la molécula utilizada, se correlaciona con la malignidad del tumor), determinación de la extensión tumoral, seguimiento del tumor y análisis de la respuesta al tratamiento.

Una vez obtenida la imagen PET, la evaluación del metabolismo de la FDG se puede realizar mediante análisis visual o bien mediante un análisis cuantitativo o semicuantitativo. El análisis visual de las imágenes es el método más usado en la practica clínica, si bien es necesario un conocimiento del patrón normal de captación y sus variantes, así como las posibles fuentes de error. La cuantificación de estudios PET da lugar a que se desarrollen procedimientos automáticos de procesamiento de imágenes con el fin de generar estadísticas. Además, se desarrolla software que proporciona varias utilidades que permiten efectuar varias tareas de procesado de imagen (registro, fusión de imágenes de diversas modalidades, navegación 3D,etc) como apoyo para el diagnostico y añaden la posibilidad de comunicar los estudios guardando las imágenes según el estándar DICOM que se utiliza en redes PACS (Picture Archiving and Communication System), haciendo de la PET una tecnología de diagnostico consistente y compatible con otras instalaciones hospitalarias.

II. Bases de la tecnica

El fundamento de la PET consiste en marcar con un átomo radiactivo (radioisótopo) una molécula biológica (trazador) cuyo comportamiento se desea seguir o “trazar”. De este modo, dependiendo del trazador utilizado, es posible estudiar distintos procesos biológicos. Por ejemplo el isótopo ^{15}O se emplea en combinación con H_2O como trazador para estudiar la perfusion cerebral, o el ^{11}C con flumazenil para examinar los receptores cerebrales. Además del ^{15}O y el ^{11}C se utilizan también el ^{13}N y ^{18}F, y los tiempos de vida media asociados son 2, 10, 20 y 100 minutos respectivamente, lo que ofrece una ventaja desde el punto de vista de la protección radiológica, ya que los pacientes son sometidos a dosis de radiación más bajas que con otras técnicas radiológicas. Sin embargo, la PET tiene su aplicación clínica más importante en el estudio del metabolismo, en cuyo caso el radioisótopo mas utilizado es el Fluor 18 (^{18}F), y el trazador, un análogo de la glucosa llamado fluor-desoxi-glucosa (FDG). Una vez introducido en el flujo sanguíneo, la FDG es almacenada por la celula, en el interior de la célula la FDG es fosforilada, pasando a FDG-6-fosfato, pero esta reacción es reversible por efecto de la enzima glucosa-6-fosfatasa. A diferencia de la glucosa normal, la FDG no puede ser utilizada para la producción de energía, y queda atrapada dentro de ella. De

este modo, la captación de FDG en las células es proporcional a su nivel metabólico. Al tiempo en que la FDG es atrapada en la celula, el radioisótopo de 18F como es inestable, sufre una desintegración nuclear que da lugar a la liberación de un positrón que se aniquila rápidamente al recombinarse con un electrón cercano, emitiendo dos fotones de 511 keV que viajan en sentidos opuestos.

Fig. 1. *Ejemplo de estudio PET.*

Las dosis de radioisótopos utilizadas en este tipo de estudios son extremadamente bajas y no provocan efectos nocivos para el paciente, hecho que ha sido verificado mediante el seguimiento de cientos de miles de pacientes durante lo últimos veinte años. Sin embargo, el coste de las cámaras PET es considerablemente elevado, lo que redunda en el precio de las exploraciones. Aun así, lo que más encarece a estas es la necesidad de disponer de un ciclotrón cercano para la síntesis de los radioisótopos, ya que estos se desintegran rápidamente dada su corta vida media.

Para detectar la emisión de estos dos fotones, se utilizan las denominadas cámaras PET, que son capaces de reconstruir un volumen de imágenes formadas por voxels (*volume elements*) que muestran el metabolismo de la zona bajo estudio.

En el momento de la exploración, 45-60 minutos tras la inyección, la mayor parte de la radiación detectada proviene de los tejidos con bajas concentraciones la enzima glucosa-6-fosfatasa como son el cerebro y el miocardio. Otros tejidos como el músculo, hígado, riñón, piel e intestino, con más altas concentraciones de esta enzima, en el momento de la obtención de las imágenes PET acumulan pequeñas cantidades de FDG, produciendo en la imagen un bajo nivel de actividad en el fondo.

III. TOMÓGRAFOS PARA PET

Un tomógrafo para PET está diseñado para registrar la radiación electromagnética procedente de la reacción de aniquilación de los positrones con los electrones de la materia, en este caso del paciente. Dos principios básicos de la física, el de conservación del momento y de la energía, predicen exactamente la dirección y energía de los fotones de aniquilación. Estos viajarán en la misma dirección y sentidos opuestos portando una energía de 511 keV. La línea que une a los dos detectores implicados en la misma aniquilación se la denomina línea de respuesta (LOR) y a su proceso de identificación por parte del equipo, colimación electrónica. Para que una coincidencia sea considerada como válida los dos fotones deben alcanzar los respectivos detectores en un intervalo de tiempo establecido (ventana de coincidencia) del orden de los nanosegundos y su energía debe superar un umbral mínimo que asegure que no han sufrido dispersiones de importancia en el trayecto.

El factor más importante a la hora de establecer la ventana temporal de coincidencia es la capacidad del cristal de centelleo para producir luz. Cuanto mayor sea esta cualidad para un tipo de cristal dado, menos tiempo necesita el sistema para reconocer el impacto de un fotón y más pronto estará listo para recibir el siguiente. Como se verá en adelante es la sensibilidad, el parámetro de referencia y el responsable máximo de las posibilidades de un PET.

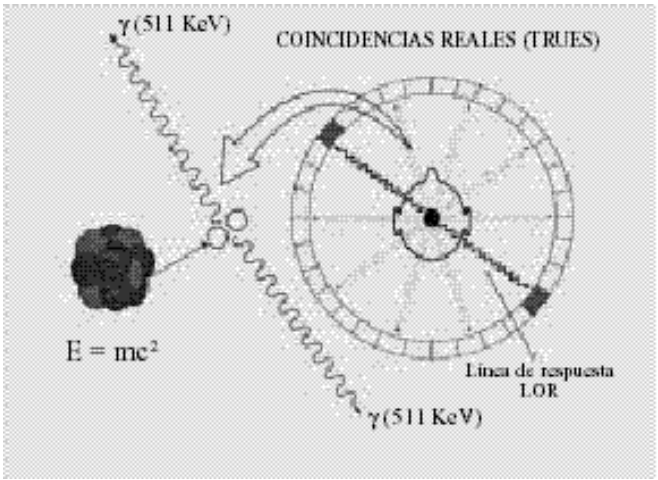

Fig.2. *En la reacción de aniquilación se genera energía en forma de 2 fotones a partir de la masa del electrón y del positrón según predice la ecuación de Einstein $E=mc^2$. Sus trayectorias perfectamente definidas por las leyes de la física,, constituyen el fundamento de detección del tomógrafo PET.*

El método empleado por un equipo de PET para almacenar los datos registrados también es ampliamente conocido en Medicina Nuclear. La simetría axial del sistema de detección hace especialmente cómodo, desde el punto de vista matemático, almacenar los datos (LOR's) en función de sus coordenadas polares, esto es, un radio y un ángulo (r, Θ). A la representación de los datos en estas coordenadas se le denomina sinograma.

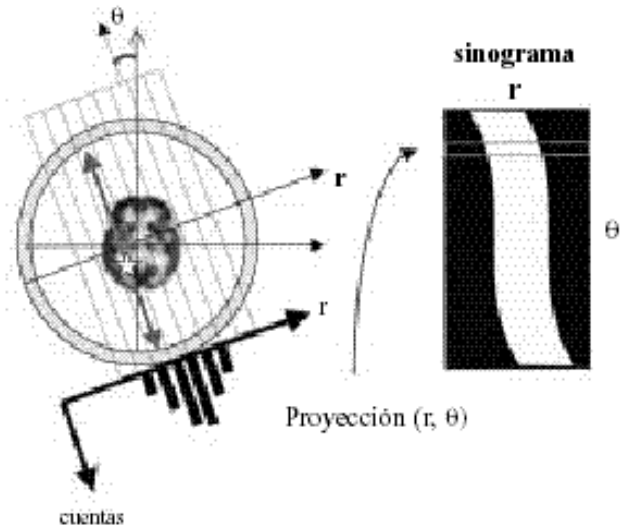

Fig.3. *Almacenamiento de imágenes en sinogramas. Desde el conjunto de datos proyectados se obtiene la distribución real del radiofarmaco mediante soluciones aproximadas de reconstrucción.*

Al finalizar una adquisición se obtiene también información sobre el número de aniquilaciones que tuvieron lugar para cada línea de respuesta permitida (LOR) entre dos detectores. Con este valor el sistema puede asignar, al conjunto de la imagen, diferentes niveles de intensidad en función de la concentración del radiofármaco. La representación del número de cuentas registradas en LOR's paralelas constituye lo que se denomina una proyección (Fig. 3). Esta proyección entra a formar parte de la estructura del sinograma como una fila.

IV. El bloque detector

El sistema de detección de un tomógrafo PET no es nada nuevo en los equipos Medicina Nuclear. El acoplamiento óptico entre un cristal de centelleo y un tubo fotomultiplicador para transformar energía electromagnética en impulsos eléctricos es un recurso empleado durante muchas décadas con considerable éxito. La energía, relativamente alta, de los fotones de aniquilación obliga a incorporar a los detectores dedicados a PET un tipo de cristal de centelleo más denso, capaz de frenar esta radiación en unos espesores reducidos de material. El más empleado hasta el momento es el BGO (Germanato de Bismuto) entre otras cosas por tener un número atómico efectivo elevado y a pesar de contar con dos considerables defectos para desarrollar su labor. Por una parte, es un modesto productor de luz sobre todo si lo comparamos con el cristal de centelleo de referencia, el INa (Yoduro de sodio), y en segundo lugar su capacidad de resolución en energía y por tanto de distinguir fotones de energías similares, es de las peores entre las ya de por sí limitadas prestaciones del centelleo sólido en este aspecto. Estos pequeños inconvenientes se compensan con creces gracias a otra de las peculiaridades que incorpora un tomógrafo para PET, la distribución de los cristales y los tubos fotomultiplicadores en módulos independientes llamados bloques detectores. Consiste en una matriz de pequeños cristales de BGO acoplada a un número determinado de tubos fotomultiplicadores que depende del modelo del equipo y del fabricante.

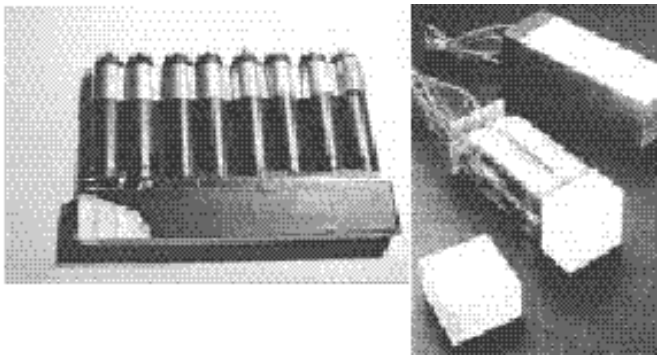

Fig.4. *Dos diferentes configuraciones de bloque detector. Instalados en los modelos Posicam HZL (Positron Co.)con matriz de BGO (arriba) y ECAT EXACT 47 (CTI/Siemens)también con matriz de BGO.*

Esta solución, aunque cara, es la más eficiente para tomógrafos con altas prestaciones de sensibilidad y resolución ya que ofrece al equipo de un carácter puramente modular en el que cada matriz de cristales es independiente de su vecina y cuenta con electrónica propia para dar salida a los eventos registrados. Mientras se detecta cada evento y se le asigna matemáticamente una posición en la matriz de cristal, período durante el que ese bloque no es capaz de detectar ningún otro, el resto de los bloques sigue activo y por tanto la práctica totalidad de su superficie útil de detección.

Entre las propiedades del BGO existe una que a primera vista no parece decisiva y que sin embargo es la responsable última de esa arquitectura modular en bloques detectores que tan buenos parámetros técnicos proporciona a un tomógrafo PET. El BGO es un cristal fácil de crecer y noble de manipular, lo que permite construir sin grandes problemas las mencionadas matrices a partir de pequeños paralelepípedos de cristal y que resultaría prácticamente inviable con otros muchos tipos de cristales más delicados como es el caso del INa.

El uso de los cristales actualmente instalados en los tomógrafos comerciales dista mucho de ser ideal y constituyen un mero tránsito hacia la búsqueda de otros con mayores prestaciones funcionales. Pero la mayoría de fabricantes de tomógrafos han invertido muchos recursos en los últimos años en investigar nuevos cristales de centelleo y sus resultados se ven reflejados en una nueva generación de tomógrafos PET que ya están disponibles en el mercado. Entre los más destacados se encuentra el tomógrafo con cristal de ortosilicato de lutecio (LSO)que podemos ver en la figura 5. En la tabla I se muestran los parámetros más significativos de alguno de los cristales de centelleo más importantes.

Fig.5. *Tomógrafo ECAT ACCEL, fabricado por SIEMENS, con detector de cristal LSO*

Tabla I

PARÁMETROS MÁS SIGNIFICATIVOS DE ALGUNO DE LOS CRISTALES DE CENTELLEO MÁS IMPORTANTES

	INa	*BGO*	*LSO*	*GSO*
Densidad (g/cc)	3,67	7,13	7,40	6,71
N.º atómico efectivo	50	74	66	59
Tiempo decay luz (ns)	230	300	40	60
Producción de luz (% INa)	100	15	75	16

Aunque no es la única, la disposición más empleada para construir la zona de detección de un tomógrafo PET es tal que tres de estos bloques conforman el campo de visión axial del tomógrafo (anchura del campo de visión) con una longitud aproximada de 15 cm y con un número cercano a 150, los necesarios para construir la habitual superficie cilíndrica que envuelve al paciente.

Como se ha comentado, cada matriz de cristales lleva acoplados un cierto número de tubos fotomultiplicadores, generalmente cuatro. Al conjunto formado por un tubo fotomultiplicador y cada uno de los cristales de la matriz a que pertenece, se le considera un detector. Así pues una matriz de 8 ´ 8 cristales son 64 detectores en potencia independientemente del número de tubos acoplados.

Hay dos fenómenos que deterioran ligera pero irremediablemente la imagen de PET. Uno es el recorrido libre medio (t) que debe realizar el positrón antes de producirse la aniquilación y durante el cual sufre sucesivos choques que van disminuyendo su energía. Sólo cuando está «prácticamente» parado, se dan las condiciones necesarias para desencadenarse la reacción de aniquilación entre positrón y electrón. El caso del 18F es uno de los más favorables al ser la energía de emisión de sus positrones menor que en el caso del 13N, 11C u 15O y como media introduce un error de posición cercano al milímetro. El otro fenómeno, es una consecuencia del anterior y se produce por el hecho de que en el instante mismo de la aniquilación, el positrón no está totalmente parado. El principio de conservación del momento ajusta esta circunstancia alterando ligeramente el ángulo de salida de los fotones de aniquilación, que deja de ser los 180° teóricos. Idealmente la resolución teórica que puede ofrecer un tomógrafo PET debería ser aproximadamente la mitad del tamaño del cristal que compone su matriz. En la práctica, los dos fenómenos antes comentados, los artefactos introducidos durante la reconstrucción y el ruido estadístico asociado a la detección misma, la degradan hasta el entorno de los 4 mm. Para un tomógrafo PET se definen dos tipos de resolución espacial, axial (según el eje del tomógrafo) y transaxial (perpendicular a esta). Esta última es a su vez el resultado de una resolución radial y otra tangencial. El mejor dato de resolución espacial de un tomógrafo PET es su resolución axial (anchura del corte) sobre el eje del tomógrafo y en los cortes centrales del campo de visión. En general este parámetro se degrada considerablemente a medida que nos alejamos de su eje central hasta llegar a los 7-8 mm para distancias superiores a los 10 cm. Después de comentar las excelencias técnicas de

un tomógrafo PET puede llamar la atención el hecho de que un parámetro de vital trascendencia como es la resolución puede ser peor que la que teóricamente ofrecen ciertos equipos de diagnostico por la imagen de última generación. El uso de pequeños cristales para componer las citadas matrices supone imponer un límite máximo a la resolución de un PET aproximadamente igual al tamaño de sus cristales. Esta opción, a priori tan restrictiva, no es más que una acertada solución de compromiso que conjuga una más que aceptable resolución espacial (4-5 mm) con unos tiempos de cálculo matemático para la asignación de posición de cada evento en la matriz, excelentes. Desgraciadamente el tiempo de cálculo empleado para hacerlo redunda implacablemente en el parámetro estrella del equipo, la sensibilidad o para ser más exactos en su tasa de contaje. De nada nos vale contar con una capacidad de resolución excelente si la tasa de contaje del equipo no es suficiente para conseguir, en unos tiempos de adquisición aceptables, realzar moderadas concentraciones de actividad respecto a fondo. Si bien queda claro que los tomógrafos para PET han supuesto un salto cualitativo muy importante respecto a otros equipos empleados en Medicina Nuclear, también lo es la circunstancia de que no lo ha conseguido gracias a imponentes descubrimientos en el terreno de los materiales o de la electrónica sino más bien a cómo se han aprovechado circunstancias físicas favorables mediante ideas geniales y originales soluciones técnicas que unidas han tenido un efecto de sinergia para proporcionar a estos escáners unos parámetros de funcionamiento muy superiores a los que les corresponderían en función de lo que

hasta la fecha se ha podido obtener de esta tecnología. Al margen de la investigación de nuevos cristales, una parte considerable de las mejoras que se introducirán próximamente en los tomógrafos clínicos procederán el desarrollo de nuevo software y el correspondiente hardware capaz de soportarlo. En este sentido pocas técnicas en el conjunto de la Medicina mantienen una relación tan crítica con su sistema informático como ocurre, en estos momentos, con la PET. Tan importantes son las prestaciones de un tomógrafo como el potencial de sus estaciones de trabajo. El software instalado en un equipo de PET es muy exigente por dos razones, debe estar preparado para contrarrestar cantidad de artefactos indeseables asociados a la interacción radiactiva y al equipo de detección (dispersión, coincidencias fortuitas, pérdidas por tiempo muerto, problemas de uniformidad, etc.) y debe manejar con soltura un volumen de datos hasta ahora inusual en el conjunto de la Imagen. Por ello entre sus dos principales cualidades deberían estar, contar con los últimos desarrollos en materia de adquisición y reconstrucción y estar implantado sobre una estación de trabajo de sobradas prestaciones.

V. Tipos de tomógrafos para PET

Hasta el momento el tomógrafo de anillo completo y cristal de BGO es el de mas difusión comercial, pero con la aparición de tomógrafos con nuevos cristales, se han conseguido mayores prestaciones diagnósticas en base a sus parámetros técnicos de funcionamiento. Además mejorarían las expectativas de implantación de la técnica PET en cualquier país si fueran más baratos los radiofármacos, los sistemas de producción (ciclotrones) y distribución y por supuesto los tomógrafos para PET. Siguiendo este razonamiento algunas casas comerciales han apostado por tomógrafos PET-dedicados que ofrecen prestaciones ligeramente inferiores a los tomógrafos de referencia con un importante descuento económico respecto a estos. Son los llamados tomógrafos costo-efectivos. Así se comercializan actualmente dos tipos de tomógrafos de estas características. El primero consiste en dos conjuntos de detectores giratorios de BGO. La superficie sensible es aproximadamente una tercera parte de la de un equipo convencional de anillo completo, por lo que necesita de varias adquisiciones sobre la misma posición de camilla para obtener todas las proyecciones del sinograma. Por lo demás, su electrónica y arquitectura en bloques detectores es idéntica al de anillo completo. El otro equipo es un concepto radicalmente opuesto. Sus detectores conforman un anillo completo mediante seis grandes monocristales curvos de INa acoplados ópticamente a una serie de tubos fotomultiplicadores.

La diferencia sustancial que separa a los equipos costo-efectivos de los tomógrafos de máximas prestaciones es su sensibilidad o más correctamente su traducción en cantidad de información para la imagen, es decir, su capacidad de tasa de contaje. Estos equipos costo-efectivos protegen su punto más débil haciendo al modo 3D su único modo de trabajo, que apunta a reducir el tiempo por estudio sin reducir la calidad diagnostica, mejorando la calidad del estudio. De esta forma, uno de estos equipos puede funcionar con parámetros de sensibilidad y tasa de cuentas muy similar al del mejor tomógrafo BGO de anillo completo del mercado, cuando funciona en modo 2D y no hay que olvidar que en la práctica y por el momento, es casi la totalidad de los instalados. Para ser justos tampoco hay que olvidar que hoy por hoy y mientras se mejoran los algoritmos de reconstrucción 3D, la mejor imagen que se es capaz de arrancar de un tomógrafo PET procede de los estudios adquiridos y procesados en 2D. Si se mira de otra manera, los datos extraídos de una adquisición 2D son muchos menos en número pero son de mejor calidad al venir acompañados de menor ruido y de un tratamiento informático más robusto y eficaz.

VI. Conclusiones

En estos momentos la PET representa una de las técnicas con mayor potencial de desarrollo de la imagen, y que de seguir estas actividades en una medida razonable y sostenida, la PET esta llamada a proporcionar a la Medicina Nuclear un protagonismo que hasta ahora no ha podido cobrar frente a otras especialidades, mejorando los tiempos de duración de los examenes y manteniendo la calidad de diagnostico gracias a los avances logrados en los metodos y materiales de construcción de los equipos, ademas de búsquedas de nuevas tecnologías en la rama de síntesis de los radioisótopos, tratando de sustituir los ciclotrones por equipos laser mas accesibles.

Referencias

[1] J.L. Carreras, A. Maldonado, C. Trampal. “La tomografía por emisión de positrones en oncologia ginecológica”, Centro PET Complutense. Madrid.

[2] Gordon L. Brownell. “A History of positron imaging”. Physics research Laboratory, Massachusets general Hospital 1999.

[3] J.D. Gispert, S.Reig, J. Pascau, V. Molina, A. Santos, M. Desco. “Técnicas de cuantificacion de imágenes PET, aplicación al estudio de la esquizofrenia”.

[4] J.A. Ruiz, M. Melgarejo, G. Ozzola, R. Martín, A. Ordovas, O. Kostvintseva. “Tomógrafos PET”. Centro PET Complutense. Madrid.

[5] K. Cooper, C. Schmidt. “Siemens showcases best practice integration technologies in nuclear and PET imaging”. Siemens Press Department.