

Tomografía por emisión de positrones (PET): Fundamentos.

Margarita Núñez

***Escuela Universitaria de Tecnología Médica
UdelaR, Montevideo, Uruguay
Comité de Tecnólogos de ALASBIMN***

2008

Tomografía por Emisión de Positrones (PET): Fundamentos

1. INTRODUCCIÓN.

El PET ha sido utilizado ampliamente como herramienta de investigación en medicina por varias décadas, pero desde mediados de los '90 se ha incrementado marcadamente la disponibilidad de sistemas PET comerciales con progresivo interés en la aplicación clínica de estos instrumentos. Los sistemas de menor costo capaces de efectuar tanto estudios de SPECT como de PET con detección por coincidencia, combinada con la acumulación de evidencia sobre su utilidad clínica especialmente en oncología, ha contribuido a este aumento de la demanda.

La tomografía por emisión de positrones implica obtener imágenes a partir de radionucleidos emisores de positrones, aunque la técnica requiere la detección simultánea de dos fotones gama (cada uno de 511 keV). Por tanto, el PET puede ser considerado como una tomografía por emisión de fotón doble en contraste con la tomografía por emisión monofotónica (SPECT). Los radionucleidos que emiten positrones se producen por medio de un ciclotrón (en vez de un reactor) y aquellos de aplicación clínica poseen vida media relativamente corta; de manera que el ciclotrón debe estar ubicado a corta distancia de la cámara PET (por ejemplo, el tiempo de traslado para usar Fluor-18, de 110 minutos de vida media, debe ser idealmente menor a 2 horas de puerta a puerta). El PET permite obtener imágenes funcionales cuantitativas de alta calidad, cuyo valor diagnóstico ha ido en aumento.

2. BASES FÍSICAS.

a) Proceso de aniquilación.

Las principales ventajas del PET surgen de las *propiedades físicas* de la emisión de positrones. Cuando un *positrón*, electrón cargado positivamente, es emitido desde el núcleo, viaja una corta distancia perdiendo energía hasta que *interactúa* con un *electrón* del medio, de modo que ambos se *aniquilan* (desaparecen). La masa del electrón y del positrón se convierte en energía bajo forma de dos *rayos gama* (cada uno de *511 keV*), que viajan en *direcciones opuestas (a 180°)*.

La *energía* del positrón determina la *distancia* que recorre antes de la aniquilación, pero *siempre* el resultado de ésta es la producción de dos fotones de 511 keV. Por tanto, al contrario del SPECT donde normalmente es emitido un fotón único en cada desintegración, en PET es emitido *simultáneamente un par de fotones* y en consecuencia su *detección* involucra un par de detectores en situación opuesta que debe registrar eventos en un mismo instante de tiempo (o sea, en *coincidencia*).

b) Punto de aniquilación.

Debido a que dos fotones viajan en direcciones opuestas, el *punto de aniquilación* estará ubicado en una *línea recta* que une *ambos puntos de detección*. Esto significa que la *información direccional* se puede determinar "electrónicamente" *sin la necesidad de una colimación convencional*. Al contrario de las cámaras gama, la detección no se limita a aquellos fotones que viajan en ángulos rectos respecto al detector y en consecuencia la *sensibilidad* es *varias veces mayor* en PET que para SPECT. La colimación se mantiene normalmente para separar datos de diferentes planos, sin embargo en cada uno de los planos no existe una colimación convencional.

c) Atenuación.

En la detección de fotones por coincidencia, la *atenuación* dependerá solamente del *recorrido total* a través del paciente, pero será *independiente* de la *ubicación exacta* del evento

de aniquilación en la profundidad del tejido. Esto es bastante diferente del caso de SPECT donde la atenuación representa un problema importante debido a la dificultad para corregirla matemáticamente.

La detección de eventos de positrones necesita la llegada al detector de *ambos fotones* de 511 keV. La *pérdida* de cualquiera de los fotones debido a la *atenuación* significa que la *detección de coincidencia* no se llevará a cabo. Por tanto, vemos que el número de eventos detectados dependerá de la *probabilidad* de que ambos fotones alcancen los detectores.

La corrección de atenuación en PET se basa en que, *independientemente de la localización del evento de aniquilación*, uno u otro de los fotones atravesarán la totalidad del espesor corporal. De hecho, lo mismo se aplica para una fuente de positrones colocada *fuera del cuerpo*, situación en la cual uno de los fotones no será atenuado mientras que *el otro deberá atravesar la totalidad del cuerpo*. Este hecho permite una *medida directa de la atenuación* para cada trayecto del rayo gama que atraviesa el cuerpo utilizando una *fente de transmisión externa*.

d) Limitaciones físicas de la resolución inherentes al PET.

- *Efecto de alcance*. El proceso de detección identifica el *punto de aniquilación*, el cual está en una *ubicación remota* respecto al *punto de origen del positrón*. La *inexactitud* respecto a la verdadera ubicación del evento dependerá de la *energía del positrón*, que determinará la distancia recorrida antes de la aniquilación.

- *Efecto angular*. Una limitación adicional consiste en que los fotones dobles no viajan exactamente a 180° de diferencia sino que existe una *leve variación angular* (< 0.5 grados) lo cual *limita adicionalmente la resolución* que puede obtenerse a unos 2-3 mm. Es interesante que, dado un suficiente número de fotones, el SPECT no posee esta limitación, de modo que en teoría, podría conseguirse una mejor resolución que con PET. La variación angular es importante para positrones de *baja energía*, como por ej.: Flúor-18, mientras que este efecto es *insignificante* para *mayores energías*.

- *Resolución intrínseca y global*. Como en SPECT, la *resolución intrínseca* dependerá del propio *detector*. En caso de un *detector en bloque*, está definida por el *tamaño de los cristales individuales* (FWHM ~ ½ x tamaño del detector). La *resolución global* dependerá del efecto combinado de la *resolución intrínseca*, el *efecto de alcance* y el *efecto angular*.

- *Radiación dispersa*. La radiación dispersa ha recibido mucha atención en SPECT, mientras que en PET, ha sido considerada un efecto menor, en parte porque, con una *geometría convencional*, el número de eventos dispersos es *relativamente bajo* (< 15%). Sin embargo, con sistemas PET *tridimensionales* que no poseen septos entre los planos, la fracción de radiación dispersa puede ser *mayor* que para SPECT. La *mayor parte* de los eventos dispersos resultarán de la dispersión de *sólo uno* de ambos fotones. La *línea de coincidencia* resultante puede incluso trazarse “fuera” del cuerpo.

- *Coincidencia aleatoria*. Un tipo de evento característico de PET es la *coincidencia accidental* o *aleatoria*. En la práctica, el circuito de coincidencia *no es instantáneo*, sino que acepta dos eventos detectados dentro de una pequeña *ventana temporal*, del orden de *8-12 nanosegundos*, para ser considerados originarios de una única aniquilación. Dos fotones detectados dentro de esta ventana de tiempo serán considerados *un único evento* aunque se hayan originado en *dos aniquilaciones separadas*. El *número de eventos aleatorios* depende de la *tasa de conteo* debido a que la probabilidad de detectar por casualidad dos fotones no relacionados entre sí (o sea, originados de diferentes emisiones de positrones) aproximadamente al mismo tiempo, se incrementa con una tasa de conteo mayor. Afortunadamente los eventos aleatorios pueden ser *calculados* o *medidos directamente*, sin embargo, actúan como una *fente adicional de ruido*.

- *Tiempo de vuelo*. Para ser completa, cualquier discusión sobre física de PET debe incluir el *tiempo de vuelo*. Los principios descriptos hasta ahora asumen que los fotones de aniquilación son detectados *“simultáneamente”*. En realidad, ambos fotones viajan a la *velocidad de la luz*, pero llegarán en tiempos *levemente distintos* dependiendo del *punto de*

aniquilación. La electrónica moderna puede detectar esta diferencia de tiempo en un rango de los *500 picosegundos*, lo cual sólo es suficiente para ubicar directamente el evento de aniquilación en una región de *8 cm*.

4. INSTRUMENTACIÓN.

La instrumentación en PET se ha desarrollado considerablemente desde los primeros sistemas diseñados. El sistema consiste básicamente en *múltiples detectores en anillo*, y cada anillo contiene un juego de *pequeños detectores*. El diseño de los sistemas PET ha intentado satisfacer diferentes objetivos:

- La **mejoría en la resolución** se logra reduciendo el tamaño del cristal, sin embargo para evitar que algunos fotones escapen de los cristales pequeños, se han combinado varios cristales en un **módulo o "bloque"** al cual se acoplan varios tubos fotomultiplicadores relativamente grandes. Típicamente, dos juegos de bloques proveen 16 anillos, cada uno con 512 detectores, que luego de la reconstrucción proporcionan 31 planos **cubriendo 10.8 cm en sentido axial**. Más recientemente, los diseños intentan extender la dimensión axial a 15-16 cm.

- La **ubicación** de la interacción gama se identifica usando una luz compartida entre los tubos fotomultiplicadores, mientras que la señal sumada del bloque provee información de la **energía** de modo similar a una cámara Anger estándar.

- Clásicamente se utiliza **colimación plomada** en forma de septos de 1x80 mm, lo cual reduce significativamente la radiación dispersa y las detecciones aleatorias. Recientes desarrollos prescinden de estos septos, de modo que **no existe colimación** lo cual mejora potencialmente la **sensibilidad**.

- Se aplican varias **correcciones** a los datos antes de la reconstrucción para corregir las variaciones en la sensibilidad del detector, el tiempo muerto, los eventos aleatorios y la atenuación.

a) Materiales detectores.

Las características más importantes de los detectores de centelleo incluyen: **alta densidad y número atómico efectivo, alta producción de luz y velocidad de respuesta.**

- El **alto número másico** y el **alto número atómico** efectivo maximizan el **poder de frenado del cristal** y por lo tanto la **detección** de las radiaciones. Adicionalmente, un cristal con un alto número atómico tendrá una **mayor proporción de efecto fotoeléctrico** que de **interacciones Compton**, facilitando la **discriminación de energía** de los fotones dispersos.

- La **alta producción de luz** reduce la inexactitud estadística (ruido) en el centelleo y la electrónica asociada y por lo tanto mejora la **resolución de energía**.

- Un **cristal rápido** (con un corto período de decaimiento del centelleo) permite el uso de **ventanas de coincidencia angostas** reduciendo la tasa de **conteo aleatorio**.

En los primeros equipos PET se usaron cristales de **yoduro de sodio activado con talio** NaI(Tl). Más tarde aparecieron los detectores con mayores densidades y números atómicos efectivos como el **BGO, LSO y GSO** convirtiéndose en los detectores de elección por su **mayor poder de frenado** para los rayos gama de 511-keV de la aniquilación. Entre estos 3 últimos materiales, GSO y LSO tienen una más rápida producción de luz que el BGO. A su vez, el LSO posee mayor capacidad de producción de luz y el GSO tiene mejor resolución de energía y capacidad de rechazo de scatter.

b) Configuración de los detectores.

En los **PET dedicados**, los detectores comúnmente están dispuestos en **anillos** o en **disposiciones poligonales discretas**. En dichos sistemas se utiliza detección multicoincidencia **en abanico**, con cada elemento detector operando en coincidencia con múltiples elementos detectores opuestos.

Un *bloque detector* consiste de una pieza cúbica de centelleadores de 2-3 cm de lado formando un *conjunto rectangular* de elementos. Los cristales más *pequeños* mejoran la *resolución espacial* pero al aumentar el número de elementos, la fracción de la superficie del detector ocupada por el material de relleno entre los elementos aumenta y por tanto *la sensibilidad intrínseca disminuye*.

La *respuesta* del bloque detector no es uniforme. La mayor ventaja del bloque es que permite una disposición de *muchos elementos detectores pequeños* (típicamente $8 \times 8 = 64$) que permite utilizar solamente 4 tubos fotomultipladores (PMTs) en vez de un PMT por elemento, logrando *mayor resolución espacial* y minimizando costos.

Las *cámaras PET modernas* tienen generalmente *3-4 anillos* con 100-200 bloques detectores cada uno. Cada bloque consiste en un grupo de $6 \times 6 = 36$ a $8 \times 8 = 64$ elementos de 4×4 a 6×6 mm cada uno, haciendo un total de *10,000 a 20,000 elementos detectores*. El *diámetro* del anillo va de 80 a 90 cm, el *campo de visión transversal* de 50 a 70 cm, y el *axial* (o longitudinal) de 20 a 30 cm, logrando alrededor de *50 imágenes en el plano transaxial de 2 a 4 mm de espesor cada una*.

Un desarrollo reciente, alternativo al bloque detector, es la *matriz detectora pixelada*, donde pequeños elementos individuales (típicamente de 4×6 mm de superficie por 20 mm de profundidad) se conectan a una guía de luz que lleva al bloque de PMTs.

c) Adquisición de datos en 2D versus 3D.

Los PET originales emplearon en los anillos paredes de plomo o tungsteno, o *septos* colocados entre los elementos detectores. En estos modelos, llamados *2D PET*, los *septos anulares entre los anillos* definen *plano por plano* las *líneas de respuesta* y eliminan gran cantidad de fotones de aniquilación fuera del plano. Minimizado la contribución de eventos aleatorios y radiación dispersa fuera del plano, la *calidad* de la imagen es optimizada, especialmente para fuentes de gran volumen como el PET de cuerpo entero. Sin embargo, el 2D PET también *elimina muchos eventos verdaderos* y por lo tanto reduce considerablemente la *sensibilidad*. Los planos de imagen son reconstruidos dentro del mismo anillo detector y entre dos anillos detectores adyacentes respectivamente (planos “directos” y “cruzados”). Un con 32 anillos detectores logra un total de 63 planos de imagen comprendiendo 32 directos y 31 cruzados; en general, un equipo con *n anillos* de elementos detectores brindará un total de $(2n - 1)$ planos de imagen.

La *sensibilidad* puede ser incrementada sustancialmente *eliminando los septos* e incluyendo eventos de coincidencia en *todas las líneas de respuesta* (LORs) para todos los detectores. Un sistema con $\sim 10,000$ detectores tendrá aproximadamente 100 millones de LORs. Esto es conocido como *3D PET*, y es ampliamente usado en los sistemas actuales. La *sensibilidad* aumenta aproximadamente *cinco veces* en PET 3D en relación con el 2D, pero con un considerable aumento en la tasa de conteo de *eventos aleatorios y scatter*. Para compensar el aumento de scatter en la tasa de conteo, en PET 3D se requiere detectores con *mejor resolución de energía* y algoritmos de *corrección de scatter*. Para minimizar el aumento de la tasa de eventos aleatorios registrados, es necesaria una *ventana de tiempo de coincidencia más corta* y por lo tanto *detectores más rápidos*. Todo esto se logra con detectores de *GSO* y *LSO*. El *tiempo de procesamiento* de los datos para el PET 3D es aproximadamente el *doblo* que para el 2D.

3. PROCESAMIENTO.

a) Corrección del tiempo muerto.

Como todo sistema de detección, los equipos PET tienen una *pérdida de cuentas* relacionada con el *tiempo muerto*. Éste se define como el tiempo requerido para que un sistema de conteo *registre y procese* completamente un evento, durante el cual un evento adicional *no podrá ser registrado*. Como resultado, la *tasa de conteo* medida es sistemáticamente menor que la real. Sin embargo, esta pérdida de cuentas sólo es significativa a *tasas de conteo muy altas*.

Para sistemas PET con anillos *multidetectores*, las cuentas perdidas debido al tiempo muerto son *mínimas* con las dosis clínicas administradas. A pesar de eso, es rutinariamente aplicada una *corrección en tiempo real*, para compensar las cuentas perdidas por el tiempo muerto.

b) Corrección de los eventos aleatorios.

Los eventos aleatorios *aumentan* la tasa de conteo detectada contribuyendo a eventos de coincidencia *colocados en forma espuria* y por tanto *reduciendo el contraste* y distorsionando la relación entre la intensidad de la imagen y la concentración de actividad. La solución estándar para corregir los aleatorios consiste en el llamado "*método de la ventana tardía*" ("delayed window"), y se basa en el hecho de que los rayos gama que coinciden en forma aleatoria *no se correlacionan temporalmente* (no son emitidos simultáneamente). El número de eventos en la ventana tardía brinda una estimación del número de eventos aleatorios en la ventana de coincidencia, lo cual se emplea para su *corrección* aproximada.

c) Normalización.

Aún los sistemas PET con un desempeño óptimo muestran una *respuesta no uniforme*. Entre los 10,000 a 20,000 elementos detectores en un anillo de un equipo moderno, las pequeñas variaciones de *espesor*, propiedades de *emisión de luz*, *desempeño electrónico*, etc, resulta en *pequeñas diferencias en la tasa de conteo* para la misma actividad.

d) Corrección de radiación dispersa.

Al igual que los eventos aleatorios, el *scatter* resulta en *reducción del contraste* y *distorsión de la relación entre la intensidad de la imagen y la concentración de actividad*. El scatter es particularmente problemático en PET debido a la *ancha ventana de energía* usada para mantener una *alta sensibilidad* en vista de la relativamente pobre resolución energética de los detectores PET.

- En el *PET 2D*, la corrección de scatter es bastante sencilla. Una vez aplicada la corrección de aleatorios, las 'colas' periféricas en los perfiles de cuentas de las proyecciones de la imagen, presumiblemente debidas exclusivamente a radiación dispersa, son *ajustadas a una función matemática y sustraídas (deconvolucionadas)* del perfil medido para lograr los *perfiles corregidos por scatter* para la reconstrucción de la imagen tomográfica. Aunque esta solución funciona razonablemente bien para PET 2D y para pequeños volúmenes como el cerebro en 3D, en general no es adecuado para PET 3D.

- Las correcciones para *PET 3D* incluyen métodos basados en *doble ventana de energía*, en *convolución/deconvolución* (análogos a la corrección en 2D PET), *estimación directa de la distribución de scatter* (con simulación Monte Carlo), y reconstrucción iterativa incluyendo *compensación de scatter* (también empleando *simulación Monte Carlo*). En la mayoría de los sistemas comerciales se ha implementado la simulación Monte Carlo y la sustracción de scatter.

e) Corrección de atenuación.

Constituye la *corrección más importante* en PET, sin embargo, una de las características más atractivas del PET es la aplicación relativamente fácil de *correcciones exactas y precisas de atenuación*, basada en el hecho que la atenuación depende solamente del *espesor total* del medio atenuante.

La *adquisición simultánea de emisión/transmisión* es obviamente el método más eficiente y rápido pero puede resultar en tasas de conteo de scatter y aleatorios excesivamente altas. El método se implementa como sigue:

- Sin el paciente presente, se usa una fuente para determinar la tasa de conteo de coincidencia *registrada en aire* como referencia o *estudio "en blanco"*. Normalmente la fuente es rotada durante la adquisición.

- Estando el paciente en posición (antes de inyectarse), se obtiene **un nuevo estudio de transmisión** usando la fuente externa. En este caso, la tasa de conteo de coincidencia es menor debido a la **atenuación corporal**.

- La tasa de conteo medida correspondiente a la fuente de transmisión se compara con la tasa de conteo sin el paciente (estudio “en blanco”) a fin de calcular los **factores de corrección** para cada posible trayecto en línea recta que atravesase al paciente.

- En consecuencia, las medidas pueden ser exactamente **corregidas por atenuación** antes de la reconstrucción. Esto se lleva a cabo **multiplicando** las cuentas registradas en cada pixel del sinograma por el **factor de corrección** calculado para la correspondiente trayectoria.

Debido a esta corrección directa, los resultados del PET se consideran **cuantitativos**, mientras que, tradicionalmente el SPECT se consideran solamente **cuantitativos** o **semi-cuantitativos**.

Es interesante notar que los **factores de corrección de atenuación** son **mayores** para PET que para SPECT. Aunque los fotones de 511 keV sufren **menor atenuación** que los fotones de menor energía normalmente usados en SPECT, la **atenuación combinada** de los fotones dobles resulta en factores de corrección de hasta 10/cm en el cráneo y entre 60 y 100 para el resto del cuerpo. Compárese esto con los factores de 2.5 y 5 a 10 respectivamente que se aplican a SPECT usando 99m-Tc.

f) Reconstrucción de la imagen.

El proceso de **reconstrucción** propiamente dicho, es esencialmente **idéntico que para SPECT**. Suponiendo que los datos son adquiridos con un número de ángulos suficiente alrededor del paciente, éstos pueden ser organizados para formar un juego convencional de proyecciones para cada ángulo (o sinograma) y la reconstrucción realizada mediante métodos de **retroproyección filtrada** o **iterativos**.

La formación de imágenes de PET cuantitativas requiere de los siguientes juegos de datos:

- un archivo con los **datos de emisión** a ser reconstruidos,
- un archivo de **normalización** para **corregir la respuesta** del sistema,
- un **CT** o un archivo de **transmisión** para la **corrección de atenuación** y
- el **estudio en blanco**, también para la **corrección de atenuación**.

En el PET 2D, los datos de emisión son las **proyecciones en una dimensión** de los planos adquiridos en los diferentes ángulos relativos al eje longitudinal del sistema. El juego completo de datos de proyecciones 2D es usualmente representado como una **matriz bidimensional** en las coordenadas polares conocida como **sinograma** en el cual se representa la intensidad de la proyección a diferentes posiciones angulares.

En PET 3D, las proyecciones son **bidimensionales** (x_r, y_r). El grupo de datos completo de proyecciones es representado por **un juego de sinogramas**, con un sinograma por cada ángulo polar.

La magnitud de datos 3D es mucho mayor que los datos 2D, por lo cual es preferible **reducirlos** a un tamaño más manejable para la reconstrucción. Esto se logra mediante un proceso llamado **“re-binning”** del juego de sinogramas 3D que lo transforma en un grupo de **sinogramas directos 2D**.

El método de elección actual es el **re-binning de Fourier (FORE)**, basado en la transformada de Fourier de los sinogramas oblicuos 2D. En contraste a otros métodos como el **single-slice re-binning (SSRB)** y el **multi-slice re-binning (MSRB)**, el FORE **no puede ser realizado en tiempo real** y por lo tanto requiere el **juego de datos 3D completo**. Luego del re-binning 2D de los datos 3D, se aplica un algoritmo de reconstrucción 2D que puede ser usado **tanto para los datos 3D como 2D**.

Es de notar que el procesamiento de los datos de emisión luego de la corrección por tiempo muerto y eventos aleatorios, o sea la **normalización**, la **corrección de scatter** y la **corrección de atenuación**, se realizan habitualmente en el espacio del **sinograma**.

- La **retroproyección filtrada (FBP)** continúa siendo uno de los métodos más usados de reconstrucción de imágenes tomográficas tanto en SPECT como en PET. El procedimiento básico es el siguiente: a cada proyección se aplica una **transformada de Fourier** del dominio espacial real al dominio de las frecuencias; la proyección es **filtrada** en el espacio de las frecuencias utilizando un **filtro rampa**; a la proyección filtrada se aplica la **transformada inversa de Fourier** del dominio de las frecuencias al dominio espacial; en el espacio real las proyecciones filtradas son **retroproyectadas** sobre la matriz de reconstrucción. La imagen reconstruida resultante es **inexacta** porque el filtro rampa incluye el artefacto en estrella, defectos de muestreo y, por definición, **amplifica el ruido estadístico** que cae en las frecuencias altas. Para compensar estos efectos se utilizan **filtros pasa-bajo** que modifican la función rampa, a fin de eliminar “resultante tiene **menor resolución espacial**, es mucho menos “ruidosa”.

- Los **algoritmos iterativos** intentan **refinar progresivamente la estimación de la distribución de actividad**, en vez de calcular ésta directamente. Se basan en la **comparación sucesiva** de los **datos reconstruidos** con los **datos originales** sobre los cuales son **reproyectados**, hasta alcanzar una coincidencia aceptable (**convergencia**) según un valor previamente especificado. Los algoritmos de reconstrucción iterativa permiten **incorporar efectos de atenuación y scatter**. El algoritmo llamado de “maximum-likelihood expectation maximization” (**MLEM**) suprime el ruido estadístico pero se requiere típicamente un **gran número de iteraciones** para alcanzar la convergencia y por lo tanto los **tiempos de procesamiento** son largos. Para acelerar esta lenta convergencia, el algoritmo “ordered-subset expectation maximization” (**OSEM**) organiza los datos de proyección en **subgrupos** permitiendo una convergencia **más rápida** que el MLEM y es actualmente el método de reconstrucción iterativa **más difundido** tanto en PET como en SPECT. El algoritmo “row-action maximization-likelihood” (**RAMLA**), derivado del OSEM, ha sido implementado para reconstrucción directa de los datos 3D en algunos equipos. El llamado **algoritmo 3D-RAMLA**, el cual elimina el re-binning 2D de los datos 3D, utiliza elementos volumétricos esféricos parcialmente superpuestos llamados “**blobs**” en lugar de voxels. Los tiempos de reconstrucción son bastante largos para los estándares clínicos pero los resultados han sido excelentes.

4. VERIFICACIÓN DE DESEMPEÑO.

Se ha desarrollado una variedad de parámetros para caracterizar el desempeño de las cámaras PET y se han propuesto datos de adquisición detallados y protocolos de análisis con este propósito. Los parámetros claves son la **resolución espacial**, la **sensibilidad** y la **tasa de conteo equivalente a ruido**.

a) Resolución espacial.

La resolución espacial general de las cámaras PET (expresada como el **FWHM de la función de dispersión lineal**) resulta de la combinación de factores **físicos** e **instrumentales**. Existen muchas **limitaciones** importantes impuestas a la resolución por las bases físicas de la aniquilación del positrón con el negatrón.

b) Sensibilidad.

La sensibilidad del sistema (la **tasa de eventos medida por unidad de actividad** de la fuente) es determinada por la combinación de la **eficiencia geométrica** (la fracción de radiación emitida que alcanza el detector) y la **eficiencia intrínseca** (la fracción de radiación emitida que llega al detector y es efectivamente registrada por éste).

c) Tasa de conteo ruido-equivalente (NECR).

El **NECR** es un parámetro particularmente importante en el desempeño práctico del PET. El máximo NECR es la **tasa de conteo óptica** para un equipo en particular.

- Para los *sistemas 2D*, los septos interdetector efectivamente reducen la contribución de la tasa de conteo por scatter y aleatorios de tal forma que el NECR es esencialmente *equivalente a la tasa de eventos verdaderos*. Por lo tanto, para los sistemas 2D, el NECR *aumenta linealmente con la actividad y no existe tasa de conteo o actividad óptima*.

- Para los *sistemas 3D*, la tasa de conteo de los *verdaderos* y del *scatter* son *proporcionales a la actividad*, mientras que la tasa de conteo de *aleatorios* es *proporcional al cuadrado de la actividad*. Por lo tanto existe una *actividad óptima* bien definida para los scanners 3D. Cuanto *más rápidos* sean los detectores y por tanto menor el tiempo de la ventana de coincidencia, *menor la tasa de conteo de aleatorios* para una actividad dada, y cuanto mayor la actividad a la cual el máximo NECR ocurre, mayor el valor del máximo NECR.

5. SISTEMAS PET EN LA PRÁCTICA CLÍNICA.

a) Equipos PET dedicados y PET-CT.

Actualmente, la mayoría de los equipos PET comercialmente disponibles incluyen características tecnológicas avanzadas como *gran cantidad* (del orden de miles) de *elementos detectores*, *adquisición tridimensional de datos* y *algoritmos de reconstrucción iterativa*, permitiendo estudios cuantitativos de cuerpo entero con una resolución espacial del orden ~5 mm en menos de 20-30 minutos de adquisición. El diseño prevalente es con *anillos completos de detectores en bloque o pixelados de BGO, GSO o LSO*. También existen sistemas con anillos parciales rotatorios o con grandes detectores poligonales planos o curvos.

Todos los principales fabricantes ofrecen equipos *multi-modalidad o híbridos*, combinando en un solo instrumento un *PET* y un *CT* de gran desempeño. Estos aparatos brindan un *registro casi perfecto* de imágenes *funcionales* (PET) y *anatómicas* (CT) y están teniendo gran impacto en la práctica clínica especialmente en oncología. Aunque generalmente alojados en un *gabinete único*, los gantrys en estos sistemas multimodalidad son *independientes*; el respectivo campo de visión de cada uno está separado por una distancia del orden de 1 m y los estudios PET y CT son realizados *secuencialmente*. En algunos de estos sistemas, el gantry del PET y del CT están alojados en forma separada con un espacio importante entre ellos, lo cual brinda *mayor acceso al paciente* durante el estudio y disminuye la ansiedad en pacientes claustrofóbicos.

Los *CT helicoidales multicorte* incorporados en los modernos sistemas PET-CT son *extremadamente rápidos*, permitiendo la realización de un estudio de cuerpo entero en cuestión de segundos o aún durante una única contención de la respiración por parte del paciente. En contraste, el PET es *mucho más lento*, requiriendo varios minutos y un cierto número de ciclos respiratorios por cada posición de la camilla. Se ha demostrado que el uso de CT helicoidal rápido para *corrección de atenuación* de estudios PET más prolongados puede introducir *artefactos* tanto de índole cualitativa como cuantitativa.

Las *aplicaciones clínicas* del PET en general y del PET-CT en particular están creciendo rápidamente, especialmente en *oncología*. Con la incorporación del CT helicoidal de 16 cortes o más, es probable que también crezcan las aplicaciones en *cardiología* ya que permiten la obtención de imágenes de muy alta resolución en tiempos insignificantes. Al mismo tiempo, la integración de datos de las imágenes de PET y CT está cobrando mayor importancia. Con el advenimiento de la *radioterapia de intensidad modulada (IMRT)*, el tratamiento oncológico basado en la *imagenología funcional* representará sin duda una aplicación principal del PET-CT. Es probable que deban realizarse algunas modificaciones a los equipos para conseguir una mejor *correlación posicional* del paciente con los *sistemas de coordenadas* de las unidades de radioterapia.

b) Detección de coincidencia (DC).

Aunque en los primeros trabajos de investigación con PET fueron usadas cámaras gama convencionales, sólo recientemente fueron introducidos en estos instrumentos *sistemas de detección de coincidencia* comerciales. Las cámaras de *doble cabezal* con detectores opuestos,

originalmente diseñadas para SPECT, pueden ser usadas para detectar los eventos de positrones con el agregado de un *circuito de coincidencia*, de una manera idéntica a como operan los detectores PET. La gran ventaja de estos sistemas es su relativamente bajo costo y el hecho que el instrumento pueda ser usado tanto para SPECT como para detección de coincidencia.

El término “*detección de coincidencia*” (DC) se aplica normalmente a estos sistemas para diferenciarlos de los instrumentos PET “*dedicados*”, sin embargo estos equipos son esencialmente sistemas PET. La única diferencia real es que los detectores deben *rotar alrededor del paciente* de modo similar a una adquisición normal de SPECT, mientras que los sistemas dedicados de PET están usualmente equipados con un *anillo completo de detectores* que rodean al paciente.

Las diferencias principales en el diseño de un sistema DC comparado con un SPECT convencional son las siguientes:

- Debe ser adaptado un *circuito de coincidencia* de modo que dos detectores opuestos puedan detectar los dos fotones de aniquilación simultáneamente, o sea dentro de un intervalo de tiempo muy corto entre ambos. Como el PET dedicado, esta coincidencia es la que define el trayecto recorrido por los fotones, eliminando la necesidad de un *colimador* convencional.

- La ausencia de un colimador significa que la *sensibilidad de detección* es mucho *mayor* que la normal, pero esto introduce problemas relacionados a la tasa de conteo ya que para cada coincidencia detectada existen muchos más eventos *individuales* (fotones gama detectados sin su correspondiente evento de coincidencia). Se han ensayado varias soluciones para mejorar la capacidad de las cámaras al punto que actualmente algunos sistemas de coincidencia son capaces de lograr tasas de conteo de *varios millones de cuentas por segundo* (compare esto con la máxima tasa de conteo habitual de 60-70 Kctas por segundo típicas de las cámaras convencionales).

- Los fotones de aniquilación son de 511 keV y para esta energía el *poder de frenado* del cristal de Ioduro de Sodio es relativamente bajo. Como resultado, los fabricantes ofrecen *cristales más gruesos*, a expensas de una leve *pérdida de resolución* debido a la incierta localización de algunos de los eventos detectados. A pesar de los cristales más gruesos, la *eficiencia de detección* es *relativamente baja* comparada con los de sistemas PET con detectores BGO o aún con cristales más gruesos de NaI.

- Los sistemas de coincidencia usualmente operan en *modo tridimensional*, o sea *sin colimador ni septos entre los planos*, aunque se utiliza un tipo de escudo para reducir la radiación dispersa fuera del plano. Debe recordarse que la ausencia de colimador significa que la resolución estará definida esencialmente por la *resolución intrínseca* de la cámara gama a 511 keV (típicamente 4.5 – 5.5 mm).

- Los detectores rotan a diferentes ángulos alrededor del paciente registrando los eventos de coincidencia en cada ángulo. Los eventos detectados son seleccionados en un modo idéntico al de los sistemas dedicados PET formando sinogramas para cada corte, los cuales son reconstruidos por *retroproyección filtrada* o *métodos iterativos*.

- Aunque los primeros sistemas no incluían la *corrección de atenuación*, los más recientes poseen métodos utilizando técnicas similares al PET.

A pesar de lo atractivo que parezca el bajo costo y la versatilidad de los sistemas DC, su lugar en la práctica clínica no parece haberse consolidado. El desempeño de la detección por coincidencia es más *limitado* comparado al PET dedicado y existen problemas técnicos para *detectar pequeñas lesiones*. Sin embargo, la introducción de la DC ha resultado en una aplicación clínica más difundida de los trazadores emisores de positrones.

c) Colimadores de ultra alta energía.

Una solución muy simple para obtener imágenes de fotones de 511 keV es el uso de *colimadores para energías muy altas*. En este caso, se puede usar el *SPECT convencional o imágenes planares* en vez de coincidencia, basada en la detección de *fotones únicos de 511 keV*. A pesar de que esto fue usado inicialmente para estudios oncológicos, se ha demostrado

que solamente pueden detectarse tumores *relativamente voluminosos*. En cambio, la necesidad de *alta resolución* es *menos crítica* para estudios cardíacos con FDG dado que cierto grado de captación es suficiente evidencia de *viabilidad miocárdica*.

6. RADIONUCLEIDOS PARA PET.

a) Características de los emisores de positrones.

La mayoría de los radionucleidos *emisores de positrones* presentan *vidas medias extremadamente cortas*, lo cual necesita su *producción cerca del sitio de utilización*. Todos son producidos por *ciclotrón* en vez de reactor, dado que los *emisores de positrones* son *deficientes en neutrones* en vez de ricos en neutrones. Los más usados son el *Flúor-18*, el *Carbono-11*, el *Oxígeno-15* y el *Nitrógeno-13*, todos los cuales son capaces de marcar *moléculas orgánicas fisiológicamente utilizadas por el metabolismo celular*. La única *excepción* para la necesidad de producción cerca del sitio de aplicación es el *Flúor-18*, el que por su mayor vida media puede ser usado en lugares distantes 1 – 2 horas del ciclotrón.

Es de notar que algunos *emisores de fotones únicos* también son producidos por ciclotrón (p. ej., talio-201 y galio-67), pero presentan *períodos de semidesintegración de varios días* y pueden ser enviados a grandes distancias. Una de las dificultades para la producción de radionucleidos para PET es la necesidad de una *química automatizada de alta velocidad* para asegurar que el marcado se pueda lograr con *mínima exposición* radioactiva de los operadores y una *pérdida aceptable de actividad por decaimiento* antes de ser administrada al paciente.

b) El ciclotrón.

Un ciclotrón es un dispositivo que *acelera partículas cargadas o electrones*. Cuando una partícula cargada se mueve en un *campo magnético* está sujeta a una fuerza que la desplaza de una manera circular. En cierto punto sobre el recorrido de la partícula, se aplica un *alto voltaje eléctrico* que la *acelera* cada vez que la partícula pasa por dicha posición al rotar. El movimiento circular asegura que la partícula se mantenga en rotación en espiral *pasando siempre por la misma posición angular*, siendo el *radio de rotación* dependiente de la *energía* de la partícula. Como resultado, la partícula es *acelerada hasta una gran energía* (usualmente varios MeV).

El *haz de alta energía* es *extraído del ciclotrón* y colisiona con un *material blanco*, causando un cambio en el *núcleo* de dicho material y transformándolo en un *radionucleido*. Éste se *extrae químicamente* del blanco y se usa para marcar un *compuesto trazador* específico. El ciclotrón es *muy seguro* comparado con el reactor y es solamente un *instrumento eléctrico*, no nuclear. Sin embargo se necesita un *considerable blindaje* dado que *el haz puede activar cualquier material de alta densidad*.

7. APLICACIONES DE PET EN LA PRÁCTICA CLÍNICA E INVESTIGACIÓN

a) Oncología.

Por lejos, la aplicación clínica más importante del PET es en la *detección* y especialmente en la *estadificación* de tumores malignos usando *18F-FDG* (flúor-desoxi-glucosa) marcada con Flúor-18, un compuesto que se comporta como los azúcares. El FDG se incorpora a la célula *en proporción a su demanda de glucosa*, aunque una vez en ésta, *no sigue los pasos metabólicos ulteriores* ya que no es el *sustrato exacto* de las enzimas correspondientes (particularmente, la glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa). Es un *indicador del metabolismo tisular*, el cual está *aumentado* en varios tumores, con captación significativamente incrementada respecto al tejido normal.

La incorporación de FDG puede *cuantificarse* mediante el valor de captación estándar o *SUV* (“standard uptake value”), que mide las cuentas en la lesión comparadas con la dosis administrada. La técnica puede ser particularmente útil luego de la radioterapia cuando las

imágenes anatómicas (por ej.: RM o TC) no pueden diferenciar la *proliferación fibrosa* en los tejidos dañados por la radiación de una *recurrencia tumoral*. Aunque pueden usarse otros compuestos para medir otros parámetros tumorales (por ej.: *metionina* marcada con carbono-11), en la práctica clínica se utiliza *casi exclusivamente FDG*, siendo los demás trazadores mayormente *herramientas de investigación*.

Las *principales* aplicaciones oncológicas universalmente aceptadas y con gran evidencia acerca de su utilidad, son en el *cáncer de mama, pulmón, esófago, colon, melanoma, linfoma* y en menor grado, en tumores cerebrales, óseos y de órganos genitales. El papel en *planificación y evaluación de la radioterapia* es de creciente importancia.

b) Neurología y neuropsiquiatría.

En un momento existió un marcado interés en medir los *cambios fisiológicos y patológicos del metabolismo cerebral*, aunque actualmente la RM y la TAC funcionales, así como el propio SPECT están más ampliamente disponibles y han *reemplazado* muchas de las aplicaciones neurológicas. Las investigaciones realizadas incluyen el uso de *agua marcada con oxígeno-15* para medir el flujo cerebral, a veces con procedimientos de *activación* donde ocurren cambios en la irrigación como resultado de la actividad mental. La *18F-FDG* se utiliza como marcador metabólico en casos de *demencia* (enfermedad de Alzheimer y otras encefalopatías degenerativas) y en los estudios de *epilepsia*, las desapplicaciones más aceptadas.

Recientemente el interés en estudios cerebrales se ha focalizado en el desarrollo de compuestos marcados que miden la actividad de *receptores cerebrales específicos*, lo cual es particularmente útil en el diagnóstico y en la evaluación de la eficacia del tratamiento médico. Algunos ejemplos son las imágenes de *receptores de dopamina* en pacientes con varios tipos de demencia y trastornos del movimiento.

c) Cardiología.

Pueden ser realizados una gran variedad de estudios cardíacos incluyendo la investigación del *flujo sanguíneo miocárdico* (con *amonio marcado con nitrógeno-13*), el *metabolismo de los ácidos grasos* y varios *estudios de receptores*. Sin embargo el estudio más útil es el empleo de la *FDG* para determinar la *viabilidad miocárdica*. Cuando el suministro de oxígeno está limitado debido a una reducción del aporte sanguíneo, el corazón *modifica su metabolismo* habitual de ácidos grasos hacia la *utilización de azúcares*, lo cual no involucra el consumo de oxígeno (*metabolismo anaeróbico*), siempre y cuando las células aún estén con vida. La *captación de FDG* está *conservada* o incluso *aumentada* durante este proceso. Estos estudios son particularmente útiles en pacientes de riesgo antes de ser sometidos a cirugía cardíaca, dado que la presencia de *tejido viable* indica un tejido que puede recuperarse luego de restituir el suministro sanguíneo, por ejemplo mediante *cirugía de revascularización*.

Fundamentos de la Tomografía por Emisión de Positrones (PET).

1. INTRODUCCIÓN.

2. BASES FÍSICAS.

- a) Proceso de aniquilación.
- b) Punto de aniquilación.
- c) Atenuación.
- d) Limitaciones físicas de la resolución inherentes al PET.
 - *Efecto de alcance.*
 - *Efecto angular.*
 - *Resolución intrínseca y global.*
 - *Radiación dispersa.*
 - *Coincidencia aleatoria.*
 - *Tiempo de vuelo.*

4. INSTRUMENTACIÓN.

- a) Materiales detectores.
- b) Configuración de los detectores.
- c) Adquisición de datos en 2D versus 3D.

3. PROCESAMIENTO.

- a) Corrección del tiempo muerto.
- b) Corrección de los eventos aleatorios.
- c) Normalización.
- d) Corrección de radiación dispersa.
- e) Corrección de atenuación.
- f) Reconstrucción de la imagen.
 - *Retroproyección filtrada (FBP).*
 - *Algoritmos iterativos.*

4. VERIFICACIÓN DE DESEMPEÑO.

- a) Resolución espacial.
- b) Sensibilidad.
- c) Tasa de conteo ruido-equivalente (NECR).

5. SISTEMAS PET EN LA PRÁCTICA CLÍNICA.

- a) Equipos PET dedicados y PET-CT.
- b) Detección de coincidencia (DC).
- c) Colimadores de ultra alta energía.

6. RADIONUCLEIDOS PARA PET.

- a) Características de los emisores de positrones.
- b) El ciclotrón.

7. APLICACIONES DE PET EN LA PRÁCTICA CLÍNICA E INVESTIGACIÓN

- a) Oncología.
- b) Neurología y neuropsiquiatría.
- c) Cardiología.