

AVANCES DE LA PET EN INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA¹

JUAN JOSÉ VAQUERO

Laboratorio de Imagen Médica. Unidad de Medicina y Cirugía Experimental. Hospital General Universitario Gregorio Marañón

Los principales requerimientos que los usuarios de la técnica PET exigen a los nuevos equipos son una mayor resolución, una mayor sensibilidad y campo de visión, y un abaratamiento de los mismos.

Resolución y sensibilidad están íntimamente relacionados; para aumentar ambos parámetros la estrategia más interesante que se está explorando consiste en utilizar nuevos centelleadores más luminosos y de alta densidad, con el fin de obtener la mayor cantidad de fotones posible de cada evento. El BGO, que es el centelleador más comúnmente utilizado, ha prestado y presta un gran servicio, pero adolece de generar pocos fotones por cada rayo gamma capturado. Muchos equipos de investigación trabajan en distintos materiales alternativos (GSO, LSO, variaciones de este último, etc.), pero lo más probable es que detrás de cada uno de estos materiales exista una lucha de patentes que dificulten su transferencia rápida al desarrollo industrial y comercial, algo que no sucedía con el BGO o el YAP, que son formulaciones que están en el dominio público.

Otra estrategia empleada para incrementar la resolución es el uso de los cristales segmentados o pixelados y de nuevos fotomultiplicadores sensibles a posición. Nuevas soluciones traen nuevos problemas, como por ejemplo el menor tamaño de estos tubos respecto de los convencionales, aparte de tener un precio muy superior. Al ser más pequeños el número de tubos necesarios para cubrir un mismo campo de visión es elevado, y el coste diferencial final es muy desfavorable para estos componentes. Por su parte los cristales segmentados ofrecen una alta resolución y sensibilidad, sin embargo su procesado y montaje es dificultoso y muy caro.

Una alternativa para aumentar la sensibilidad sin deteriorar la resolución consiste en rediseñar la geometría del sistema con la finalidad de aumentar el ángulo sólido que ven los detectores, juntándolos entre sí y acercándolos al paciente. El hecho de diseñar anillos de gran tamaño no es sólo para abarcar todo el torso humano dentro del

campo de visión útil, sino que también permite disminuir el efecto de profundidad de la interacción, que deteriora la resolución de la imagen en la periferia. Este efecto es más relevante en los sistemas de imagen de pequeños animales, donde son necesarias resoluciones cercanas al milímetro en aplicaciones del tipo de la monitorización de respuesta a tratamiento, caracterización de fenotipo o el desarrollo de nuevos fármacos.

No hay que olvidar el conjunto de herramientas técnicas de reconstrucción de imágenes, que mediante procedimientos estadísticos modelan el sistema que está generando la imagen y permiten restaurar parte de la resolución perdida. Se trata de procesos iterativos que exigen una gran capacidad de computación, no siempre accesible.

Por último, reseñar que existen otras formas de aumentar la resolución «aparente» de la imagen final mediante el uso de técnicas de registro de fusión de imágenes; estos métodos todavía se encuentran en fase experimental y en los últimos años se han empezado a ver sistemas comerciales que integran esta tecnología en condiciones muy especiales.

En cuanto al abaratamiento de los equipos, bien sea por una disminución del coste de la inversión, bien sea por un aumento de la capacidad y las prestaciones del mismo a igual costo, parece lógico pensar que éste llegará cuando la competencia sea mayor, o cuando se generalice el uso de sistemas PET dedicados específicos. Sobre el banco de trabajo de los investigadores quedan los detectores de estado sólido, dispositivos en los que hay depositadas ciertas esperanzas puesto que la tecnología de los semiconductores es relativamente menos costosa.

DISCUSIÓN

- ¿Adquisición simultánea PET/SPECT o registro *a posteriori*? Existen varios algoritmos para realizar el registro multimodal: por ejemplo, el denominado MI (*Mutual Information*) obtiene generalmente buenos resultados. En el caso de querer adquirir una imagen PET

¹ Transcripción de la conferencia y posterior discusión.

simultáneamente con una de SPECT, se presenta el problema del flujo de fotones cruzados entre los dos trazadores que pueden llegar a producir un considerable ruido de fondo. Otra opción sería la de marcar diferentes trazadores para distintas estructuras con el fin de visualizar los diversos órganos y de este modo no haría falta la fusión de imágenes para tener una mínima definición anatómica, pero metodológicamente es muy difícil hacer adquisiciones con múltiples trazadores. En la imagen de resonancia magnética y de CT existen límites anatómicos que definen las estructuras, pero en el caso de las imágenes con radioisótopos estos límites son mucho más difusos, aunque se pueden emplear marcadores externos para delimitar las estructuras o por ejemplo utilizar FDG con ^{18}F libre que defina las estructuras óseas que servirían de referencia anatómica para fusionar las imágenes. Si se pretende fusionar imágenes de SPECT y PET, hay que tener en cuenta el problema de la diferencia en la resolución entre ambas técnicas. Además, en el caso de la fusión de imágenes con múltiples isótopos, la irradiación para cada exploración se incrementaría de forma notable y el precio de la prueba ascendería. También se presentan problemas al realizar simultáneamente una exploración CT y un PET: aunque sería posible hacerlo simultáneamente, no es recomendable, y en la práctica se realizan de forma secuencial.

- El registro de imágenes multimodalidad presenta otros problemas de resolución no trivial, como por ejemplo pueden ser los movimientos respiratorios y la diferencia de colocación del paciente para la realización de cada una de las pruebas; esto podría ser solucionado en parte con la planificación de estudios prospectivos encaminados a reducir estas diferencias.
- Frente al problema de la gran carga computacional que supone el procesamiento y reconstrucción de las imágenes 3D, los laboratorios y la industria está trabajando en algoritmos que permiten reconstrucciones rápidas, si bien queda por resolver la cuestión de la fiabilidad de la cuantificación realizada sobre estas imágenes. Esto podría ser obviado si se tuviese en cuenta que la cuantificación, excepto en el caso de la investigación, tiene un valor limitado, y en muchas aplicaciones se prefiere anteponer la mejora de la calidad de imagen.
- Los objetivos del programa europeo TENPET son: promover la existencia de una red de conexión entre los distintos centros europeos y el desarrollo de teleconsultas. Hasta el momento se encuentran dentro de este proyecto tres centros españoles, dos alemanes, uno inglés y sigue abierto al resto de centros que deseen participar. Uno de los problemas a los que se puede enfrentar el proyecto es el hecho de que, si ya es difícil el reembolso de una prueba PET clínica, parece poco probable el reembolso de una teleconsulta. El proyecto cuenta con una ayuda de la Comisión Europea para todos los participantes.
- En cuanto a la necesidad de la coordinación entre grupos de investigación y los centros PET, estos últimos deberían intervenir como parte activa en el diseño y la realización de las tareas de investigación, y no sólo como un medio más. Con ello se facilitaría la participación de la administración pública.
- Las casas comerciales ofrecen una instrumentación de buena calidad, sin embargo las herramientas de procesamiento y análisis pueden resultar escasas y de utilidad relativa para las necesidades de cada usuario en particular. Algunos autores sugieren que el uso de *software* libre podría tapar ese hueco. Por contra, otros argumentan que el nuevo problema que se plantearía es la documentación, homologación y el mantenimiento posterior de esas herramientas, lo que implicaría la presencia permanente de un ingeniero encargado de su perfecto funcionamiento, algo poco probable en la actualidad. Como solución a este problema cabría la posibilidad de remitir esos estudios a centros de supercomputación o centros de excelencia. Quedaría por resolver el tema de la confidencialidad en entornos distribuidos vía Internet. Otro argumento a favor de estos centros de excelencia es que dado el alto riesgo comercial que supone el intentar integrar en un equipo clínico técnicas de procesamiento avanzado de imagen médica, estos centros se presentan como solución alternativa que cuentan con el equipo humano necesario (ingenieros, administradores de sistema, informáticos, matemáticos) para compilar la información e implementar los algoritmos que puedan resultar de interés a la comunidad científica PET. De esta forma se consigue, por un lado optimizar recursos y disminuir costes al compartir un mismo sistema por un amplio grupo de usuarios, y por otro poner al alcance de todos métodos que de otra forma resultarían inaccesibles.
- Las características de los cristales de GSO y LSO dependen de si éstos se miden con APD (semiconductores) o con fotomultiplicadores, y a igualdad de condiciones, no está claro cuál es el mejor. Las normas NEMA son una forma objetiva de medir las características con un mismo estándar. Cada sistema de adquisición necesita un cristal determinado, dependiendo de la utilidad que se le vaya a dar.
- El uso de detectores continuos de GSO o LSO podría reducir costes, pero actualmente no es posible hacer crecer un cristal de este tipo en forma de monocristal, debido entre otras causas a que, por ejemplo, los cristales de GSO tienen planos de exfoliación que impiden ser cortados en cualquier dirección. Por otro lado, el hecho de tener un cristal continuo tampoco implica un menor coste ya que, si se desea obtener mayor resolución, también se necesita un mayor número de foto-

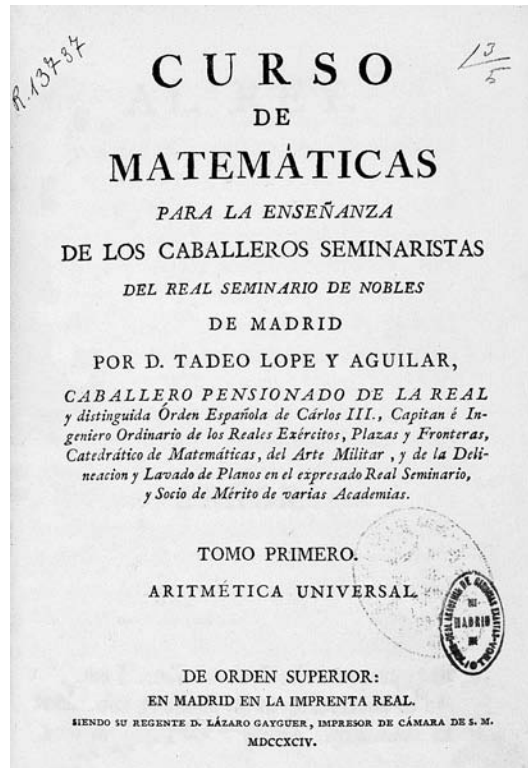
multiplicadores. En definitiva, es preciso encontrar un equilibrio entre el número mínimo de cristales necesario y el número mínimo de fotomultiplicadores que optimizar resolución y sensibilidad con un coste razonable.

- Ante la duda de si los tomógrafos PET dedicados son necesarios y de si consiguen una sensibilidad y resolución significativamente superiores como para ofrecer ventajas frente a los tomógrafos de cuerpo entero, la industria defiende las cualidades de los primeros, que actualmente pueden conseguir, en el caso de estudios cerebrales, una resolución de 3,3 mm. Sin embargo, esta opinión no es del todo compartida por parte de médicos nucleares que piensan que es mejor realizar un PET de cuerpo completo y de ese modo descartar diseminación al mismo tiempo que se hace el diagnóstico. También existen razones biológicas que limitan la utilidad de la PET dedicada puesto que, a menos que el valor predictivo negativo sea del 100%, no aportaría beneficios importantes como por ejemplo evitar una biopsia, algo casi imposible porque hay tumores de bajo grado de malignidad que captan poco trazador y dan falsos negativos. Por tanto, hasta que la resolución no sea superior a la de otras técnicas radiológicas, la PET dedicada está lejos del diagnóstico precoz o del diagnóstico del tumor primitivo inicial. Es posible que en los estudios cerebrales, la PET dedicada de cerebro

sí pueda tener justificación, bien sea por el aumento de la resolución o por un abaratamiento manteniendo la misma resolución.

- Teniendo en cuenta que el límite de resolución de la PET viene determinado por el rango del positrón, la resolución para una imagen con flúor (que es el isótopo que tiene el menor rango del positrón) tiene el límite teórico impuesto por la física alrededor de 0,5-0,6 milímetros. Bajar de ese rango tampoco tiene mucho sentido, excepto en investigación animal, en cuyo caso nos encontraremos con el problema de que el vóxel es tan pequeño que la concentración de actividad sería tan baja que el análisis estadístico resultaría inconsistente; la solución a este problema pasa por una mejora de los procesos de síntesis en la radiofarmacia que permitan elevar la actividad específica del trazador.
- En los próximos años, bien sea utilizando un tipo u otro de cristales, y con la llegada de los tomógrafos 3D, las exploraciones se acortarán en tiempo y ganarán en resolución. Tal vez de este modo aumente la demanda de la exploración y se consiga un abaratamiento de los equipos. La industria está invirtiendo gran número de recursos para la investigación en estos campos, una inversión que de momento no es rentable y que contribuye al alto coste de los equipos.

SERIE «LIBROS ANTIGUOS»
REAL ACADEMIA DE CIENCIAS



Lope y Aguilar, Tadeo

*Curso de matemáticas : para la enseñanza de los caballeros semina-
ristas del Real Seminario de Nobles de Madrid / por D. Tadeo Lope
y Aguilar... - En Madrid : en la Imprenta Real, siendo su regente
D. Lázaro Gayguer..., 1794-1798.*