

Tesis de Maestría

Obtención de imágenes por Bremsstrahlung para dosimetría Bi y tridimensional

Acevedo H., Ezequiel A.

2010

Tesis presentada para obtener el grado de Magíster de la
Universidad de Buenos Aires en Física Médica de la
Universidad de Buenos Aires

Este documento forma parte de la colección de tesis doctorales y de maestría de la Biblioteca Central Dr. Luis Federico Leloir, disponible en digital.bl.fcen.uba.ar. Su utilización debe ser acompañada por la cita bibliográfica con reconocimiento de la fuente.

This document is part of the Master's and Doctoral Theses Collection of the Central Library Dr. Luis Federico Leloir, available in digital.bl.fcen.uba.ar. It should be used accompanied by the corresponding citation acknowledging the source.

Cita tipo APA:

Acevedo H., Ezequiel A.. (2010). Obtención de imágenes por Bremsstrahlung para dosimetría Bi y tridimensional. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires.
http://hdl.handle.net/20.500.12110/tesis_n4844_AcevedoH

Cita tipo Chicago:

Acevedo H., Ezequiel A.. "Obtención de imágenes por Bremsstrahlung para dosimetría Bi y tridimensional". Tesis de Magíster. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. 2010. http://hdl.handle.net/20.500.12110/tesis_n4844_AcevedoH

EXACTAS UBA

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales



UBA

Universidad de Buenos Aires

UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES
FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES



“Obtención de imágenes por Bremsstrahlung para Dosimetría Bi y Tridimensional.”

Por:
Lic. Ezequiel A. Acevedo H.

Director de tesis:
Lic. Sergio Mosconi

80706

*Tesis presentada para optar al título de
Magíster de la Universidad de Buenos Aires en Física Médica
Enero 2010*

AGRADECIMIENTOS A:

- ❖ Dios, por permitirme cumplir esta meta.
- ❖ El programa de Excelencia Profesional, dirigido por la Secretaria Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación (SENACYT) y al Instituto para la Formación y Aprovechamiento de Recursos Humanos (IFARHU) de Panamá, por la oportunidad y el financiamiento para llevar a cabo los estudios de Maestría en Física Médica.
- ❖ Sergio Mosconi, Marcelo Godin, y Germán Arenas por las enseñanzas y el tiempo que me brindaron.
- ❖ Al grupo de trabajo de La Fundación de Medicina Nuclear en Mendoza, y de la Fundación Centro de Medicina Nuclear de Buenos Aires.
- ❖ A Marcia mi esposa por su comprensión, a Brandon, Mark y Luis por tolerar tanto tiempo sin dedicar lo mejor para ellos, gracias familia por su aliento para seguir adelante.
- ❖ A mi madre Saturnina Hernández, a mis hermanos Juan, Moisés, y Vielka, por todo cuanto han hecho por mí.
- ❖ A mis compañeros y amigos de Argentina y Panamá.

A todos muchas gracias

Resumen

En este trabajo se optimizan los parámetros de adquisición y procesado en los estudios de Tomografía Computada de emisión de fotón único (SPECT) utilizando el emisor beta ytrio-90 (^{90}Y). Los parámetros de adquisición a valorar serán: zoom y definición de la ventana para disminuir la influencia de radiación dispersa. Se confecciona una interfaz matlab para evaluar la superposición de imágenes SPECT y TC, Los parámetros de procesado serán el filtro de reconstrucción, el filtro iterativo OSEM el coeficiente de atenuación y la radiación dispersa. Los estudios se harán en SPECT Elscint SP4 de un cabezal, y un SPECT Helix de doble cabezal con colimadores de baja, media y alta energía, y así se evalúa la contribución de la radiación dispersa. Se trabaja con un fantoma de 5 esferas cilíndrico se realizan varias adquisiciones: la primera de ellas con los mismos parámetros técnicos que se usan habitualmente en estudios clínicos; en la segunda se adquiere en una ventana de energía siguiendo el método indicado en procesos 2D y 3D; la tercera y cuarta adquisiciones consisten en ampliar el zoom conservando el resto de parámetros de las dos primeras. Se analizan visualmente y mediante perfiles los estudios reconstruidos para observar la incidencia de cada parámetro. El uso del método de la ventana aumenta el contraste en las imágenes en los procesos 2D y 3D. El filtrado con Metz en lugar de Butterworth también contribuye a aumentar el contraste en las imágenes. Es necesario utilizar un coeficiente de atenuación adecuado si se llega a utilizar el método de la doble ventana. El uso de zoom no aporta un beneficio en la calidad de imagen.

Se pudo probar que el algoritmo desarrollado permite observar los cambios significativos en las imágenes adquiridas, medir parámetros como la cantidad de

pixeles entre las fuentes, reduce la matriz de CT de 1024x1024 de alta resolución para poder superponer a la SPECT de 128x128, obtener histogramas de distribución de cada imagen, superponer las imágenes SPECT con las TC, procesarlas usando Transformadas de Wavelet, y Transformada de Fourier 2-D.

Todas las mediciones experimentales para validar el algoritmo de cálculo fueron Realizadas en el SPECT Helix, y el SPECT SP4 marca Elscint, propiedad de la Fundación de Medicina Nuclear (FUESMEN).

Si bien las configuraciones utilizadas para demostrar la validez del algoritmo fueron casos particulares, éstas son muy significativas, pudiendo generalizar los Resultados, y ser comparables con algoritmos comerciales de mucho mayor poder como los dispuestos en la estación Xeleris de SPECT en FUESMEN.

Bremsstrahlung images for bi- and tridimensional dosimetry

Abstract

In this work the acquisition parameters and processing in Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) studies using the beta emitter yttrium-90 (^{90}Y) were optimized. The acquisition parameters to evaluate are: zoom and definition of the window to reduce the influence of scattered radiation. A matlab interface to evaluate the overlap of SPECT and CT images was elaborated. The processing parameters were the reconstruction filter, the filter coefficient iterative, the OSEM attenuation and scatter radiation. SPECT studies were made in single-head Elscint SP4, and a dual-head Helix SPECT collimators with low, medium and high energy, and thus assesses the contribution of scatter radiation. A cylindrical phantom of 5 areas was used and several acquisitions were performed: the first one with the same technical parameters that are commonly

used in clinical studies, the second is acquired in an energy window following the method described in processes 2 D and 3D, the third and fourth acquisitions involve zooming keeping the other parameters of the first and two. Results: We analyzed visually and profiling studies reconstructed to observe the impact of each parameter. Using the window method increases the contrast in the images, 2D and 3D processes. Metz filtering with Butterworth in place also helps to increase the contrast in images. You must use an attenuation coefficient if it is appropriate to use the method of double window. The use of zoom does not provide a benefit in image quality.

They proved that the algorithm developed allows us to observe significant changes in the images acquired, measure parameters such as the number of pixels between the sources, reduces the CT matrix of 1024x1024 high resolution for the SPECT overlay 128x128, obtain histograms distribution of each image, overlaying the SPECT with CT images, processed using wavelet transforms, and Fourier Transform 2-D.

All experimental measurements to validate the calculation algorithm were Carried out in the Helix SPECT, and SPECT Elscint SP4 brand, owned by the Nuclear Medicine Foundation (FUESMEN).

Although the settings used to demonstrate the validity of the algorithm were special cases, these are very significant and can generalize Results and trading algorithms to be comparable with much more power as those provided in the station in Xeleris SPECT of the FUESMEN.

INDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	9
2. FUNDAMENTOS TEÓRICOS DEL SPECT.....	11
2.1 Instrumentación.....	11
2.2 Descripción del sistema SPECT.....	12
2.2.1 Cabezal del Detector.....	14
2.2.2 Tubo fotomultiplicador.....	16
2.2.3 Colimador.....	17
2.3 Control de Calidad de SPECT.....	20
2.3.1 Uniformidad Planar.....	20
2.3.2 Uniformidad Tomográfica.....	21
2.3.3 Sensibilidad Planar.....	22
2.3.4 Sensibilidad Tomográfica.....	23
2.3.5 Centro de Rotación.....	24
2.4 Principios Físicos del SPECT.....	24
2.4.1 Tipos de Desintegraciones.....	25
2.4.1.1 Desintegración Alfa.....	25
2.4.1.2 Desintegración β^-	25
2.4.1.3 Desintegración β^+	26
2.4.1.4 Decaimiento γ	26
2.5 Mecanismo de Interacción de los Fotones con la Materia.....	28
2.5.1 Efecto Fotoeléctrico.....	28
2.5.2 Efecto Compton.....	30

2.5.3 Creación de Pares.....	31
2.6 Mecanismo de Atenuación y correcciones.....	32
2.7 Proceso de Bremsstrahlung.....	40
2.8 Radionúclidos y Radiofármacos.....	41
2.8.1 Radiofármacos Marcados con ^{90}Y	45
2.8.1.1 Radiofármaco de Zevalin® de ^{90}Y	45
2.8.1.2 Protocolo del ^{90}Y con Zevalin®	48
2.8.1.3 Radiofármaco de Dotatoc (Dotatoc- ^{90}Y).....	50
2.8.1.4 Dosimetría del ^{90}Y	52
3. Parámetro de adquisición de Imágenes de bremsstrahlung.....	54
3.1 Protocolo de procesamiento.....	56
3.1.1 Reconstrucción por Retroproyección Filtrada.....	56
3.1.1.1 Sinograma.....	56
3.2.1.1 Retroproyección.....	56
3.2.1.3 Retroproyección Filtrada.....	57
3.2 Filtros usados en los procesos.....	57
3.2.1 Filtros pasa bajos Butterworth.....	57
3.2.2 Método de Reconstrucción Iterativa.....	59
3.3 Representación de las Imágenes.....	60
4. Procedimientos y Resultados.....	61
4.1 Espectros de ytrio para definir la ventana de Trabajo.....	63
4.2 Imágenes de ytrio 90, obtenidas con el Fantoma.....	67
4.3 Imágenes tratadas con el Algoritmo de Matlab.....	88

4.3.1 Apertura de las Imágenes completas de SPECT y CT.....	89
4.3.2 Imágenes con el Matching aplicado para poder tratarlas.....	89
4.3.3 Imágenes Tratadas superpuestas y con T Wavelet.....	90
4.3.4 Imágenes superpuestas.....	90
4.3.5 Imágenes de SPECT, y CT con 2D de la TF.....	90
5. CONCLUSIÓN y Líneas Futuras.....	92
5.1 Conclusión.....	92
5.2 Líneas Futuras.....	92
6. BIBLIOGRAFÍA.....	94
ANEXO1. ALGORITMO EN MATLAB.....	101
ANEXO2. PROTOCOLO DOSIMETRICO ZEVALIN Y ⁹⁰Y.....	108

1.Introducción

La adquisición de imágenes planares y tomográficas fisiológicas y fisiopatológicas de pacientes inyectados con fuentes radiactivas abiertas ha sido un método con franco crecimiento durante los últimos cuarenta años. La posibilidad de realizar terapia con fuentes abiertas había sido explorada incluso con anterioridad a la obtención de imágenes, sobre todo a través del uso de cantidades terapéuticas de ^{90}Y para tratamiento de la hipertrofia tiroidea. Sin embargo, la combinación de la técnica imagenológica para escaneo de pacientes y el uso de fuentes marcadas con fármacos específicos para su uso en terapias es mucho más reciente, como lo son también los protocolos instaurados en los servicios que aplican dichas prácticas.

El Comité Médico de Dosimetría Interna de las Radiaciones (MIRD, por sus siglas en inglés), ha publicado en los últimos años una serie de recomendaciones con relación a la cantidad de actividad administrada al paciente y su consecuente dosis de radiación a órganos vitales. Esto constituye el factor limitante para las dosis de radiofármacos. Todos los problemas de la estadística de conteo para una imagen de buena calidad, el tiempo necesario para adquirir un estudio y demás, podrían resolverse simplemente incrementando la cantidad de actividad administrada.

Los procedimientos de medicina nuclear no son como los estudios radiológicos con rayos x, en los cuales están disponibles millones de fotones por segundos. Debido a este factor, las técnicas radiográficas requieren de segundos para completarse. En un estudio de medicina nuclear, el flujo de fotones que incide en

el detector proveniente del órgano en estudio es del orden de cientos o miles por segundo, por lo cual se requieren varios minutos para acumular un número de cuentas suficientes y así obtener imágenes de calidad diagnóstica. En estos procedimientos, el material radioactivo queda atrapado, disuelto o incorporado selectivamente en un órgano y permanece allí por períodos tan cortos como segundos o tan largos como horas o días.

La obtención de imágenes planares y tomográficas generadas a partir de la detección de rayos X producidos por el frenado de partículas cargadas (bremsstrahlung) es una técnica poco conocida aún en nuestro país. Consiste en la aplicación de un radiofármaco conteniendo un emisor Beta a un paciente, la radiación de frenado producida por los electrones en el interior de los tejidos del paciente puede ser detectada con dispositivos convenientemente montados e incluso esta radiación puede ser cuantificada.

El objetivo de este trabajo es establecer un protocolo de adquisición de imágenes planares y de SPECT a partir del Bremsstrahlung producidos por los electrones provenientes de radionúclidos beta emisores comúnmente utilizados en medicina nuclear. Para ello, es necesario, además tener en cuenta los modos de preparación la fuente radioactiva, los tiempos de inyección al paciente, actividad a inyectar, tiempos de adquisición, tamaños de matriz, ventanas de energía con relación al detector, tipos de colimador, por citar algunos.

Una vez definido este protocolo se procede a realizar los cálculos de corrección debido a la auto-absorción de la radiación en el órgano en cuestión. Esto último es necesario para la obtención de una correcta calidad de imágenes bi y tridimensionales de tomografía por rayos X.

2. FUNDAMENTOS TEÓRICOS DEL SPECT

En esta sección se exponen algunos de los fundamentos teóricos más importantes que conciernen al desarrollo de esta tesis.

2.1. INSTRUMENTACION

El SPECT (en inglés Single Photon Emission Computed Tomography) es una técnica de uso frecuente en medicina nuclear, esta se basa en la detección de fotones provenientes de un trazador o radionucleído gamma emisor que previamente es inyectado al paciente con un agente portador con el fin de obtener imágenes tomográficas del órgano bajo estudio. Los isotopos comúnmente utilizados son los mismos que se emplean en estudios con cámaras gammas convencionales. Las imágenes tomográficas tienen grandes ventajas sobre las imágenes planares, dado que en estas últimas imágenes hay superposición de información de planos vecinos. Este considerable hecho se evita con la tomografía, logrando un incremento en la relación señal-fondo en los cortes transversales y al mismo tiempo mejor detección (figura 2.1), lo que da por resultado una imagen de mayor contraste.

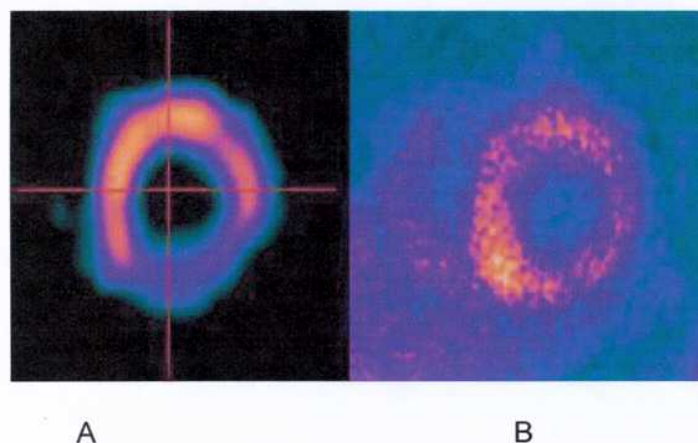


Figura2.1,

Comparación de una imagen de perfusión miocárdica planar (B) frente a SPECT (A) respecto al contraste: la relación señal/fondo, mejora con la adquisición

Se diferencia notoriamente de la tomografía computada ya que esta utiliza la transmisión de rayos x en el paciente para reconstruir una imagen tomográfica.

Por otro lado la tomografía SPECT es muy útil en la detección de lesiones de bajo contraste, como es común en órganos como el hígado y el cerebro, pequeños como el corazón, lesiones óseas, así como a las estructuras internas y/o pequeñas del cráneo.

Dentro de las aplicaciones más comunes de el SPECT en los servicios de medicina Nuclear, es considerable el aporte que se ofrece por el aumento de la sensibilidad en muchas de las lesiones antes no detectables por ubicación y/o tamaño, además del uso de nuevos radiofármacos, que junto a los cortes tomográficos, brinda información sobre la morfología y fisiología de muy diversos sistemas. Por ejemplo el uso de el ytrio 90, en terapias y a la vez en diagnostico en Medicina Nuclear.

2.2. Descripción del sistema SPECT

Los datos se adquieren de múltiples direcciones, denominadas proyecciones. Las proyecciones se obtienen por la rotación de la/s cabeza/s de detector/es de la cámara gamma (cámara Anger) alrededor del eje cráneo-caudal del paciente.

El SPECT produce una mejor calidad de imagen que los estudios planares (2-D) porque los cortes mejoran el contraste de la imagen, por lo tanto la relación señal-ruido se incrementa notablemente.

El Sistema SPECT está formado por un grupo de partes asociadas entre sí, que permiten las adquisiciones de proyecciones necesarias para la obtención de cortes tomográficos. Como se muestra en la (figura 2.2).

Las partes que componen el Sistema SPECT son:

- Detector gamma (cristal de NaI (TI) unido a un gantry).
- Gantry: sistema que permite la rotación en la cámara gamma.
- Camilla: debe ser tipo flotante para permitir el paso del detector a cualquier ángulo.

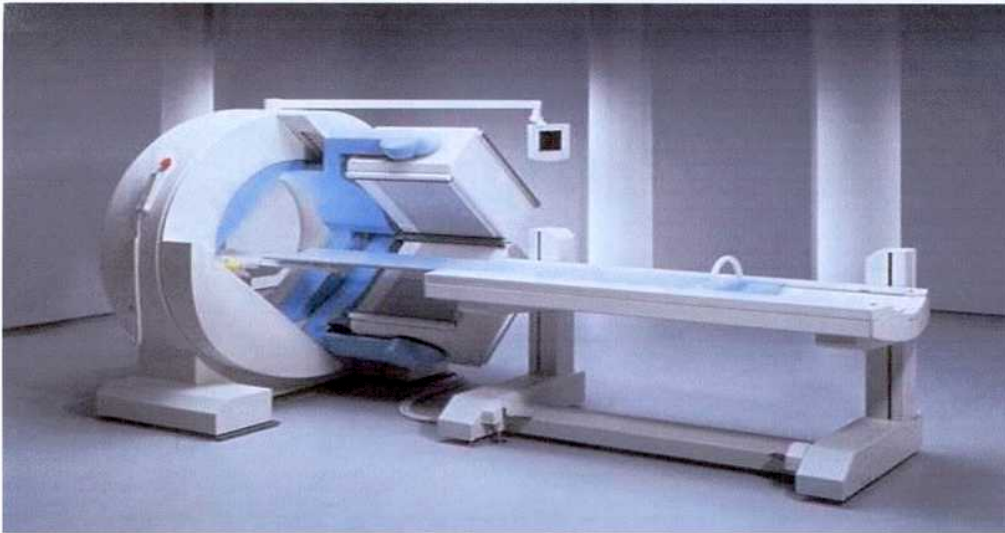


Figura 2.2. Sistema SPECT de doble cabezal y de ángulo variable.

En el mercado encontramos diversos tipos de equipos, que pueden variar en cuanto a su punto de vista mecánico, en general las diferencias suelen estar en la configuración geométrica del conjunto gantry-cabezal del detector-camilla . Estos elementos asociados deben estar sobre una estructura estable, que no tenga vibración ni oscile durante la adquisición alrededor del paciente. Porque de esta forma estoy seguro que la imagen que adquiero ofrece información suficiente para tratamiento o diagnóstico médico.

Los detectores que componen el sistema SPECT permanecen unidos al anillo de rotación del equipo. Se conocen los siguientes tipos:

- Detector balanceado por un contrapeso.
- Detector unido por un brazo rígido que rota.
- Detector incorporado de uno o más anillos.
- Detectores de dos cabezales, que fue el utilizado en esta investigación y que se caracteriza por reducir el tiempo total de adquisición (a la mitad o al tercio).

Los SPETC de dos cabezales sirven para una gran variedad de estudios lo cual hace más eficiente esta técnica, se usa además para Corregir la atenuación mediante imágenes de transmisión cuando tenemos coeficiente de atenuación variables, y disponemos de una fuente en cada detector a 90° .

2.2.1. Cabezal Detector

Este sistema guarda similitud con los de la cámara gamma (figura 2.3). Formado por un cristal de NaI (TI), sobre el cual e apoyan los tubos o fotomultiplicadores (PMT). Este conjunto es rodeado por un blindaje de plomo con la finalidad de restringir la entrada de fotones que se produzcan fuera del paciente en la camilla.



Figura 2.3. Esquema de un cabezal, y estructura interna de una cámara gamma.

Los detectores comúnmente utilizados son cristales de Ioduro de Sodio activados con Talio NaI(Tl). Estos se comercializan en tamaños estándar 2 a 5 pulgadas de diámetro. Estos cristales están adheridos a un sistema foto-multiplicador de electrones para obtener la señal de respuesta. Debido al dopaje con Talio estos cristales son aptos para realizar espectrometría gamma, ya que las impurezas producen electrones en las bandas de conducción cuando la radiación incide sobre el cristal gracias al reordenamiento fotoeléctrico.

Este reordenamiento produce un destello de luz sobre un material centellador produciendo una avalancha de electrones sobre el foto-multiplicador debido a una gran diferencia de potencial (300 a 600 volts). La avalancha de electrones es directamente proporcional a la energía inicial de la radiación gamma, es por ello que estos detectores son aptos para realizar mediciones espectrométricas.

2.2.2. Tubo fotomultiplicador.

Junto al cristal de centelleo se encuentra íntimamente acoplado el tubo fotomultiplicador, que consiste en un tubo de vacío que presenta en el extremo el llamado fotocátodo, que es una placa metálica recubierta de un metal alcalino que tiene la propiedad de emitir electrones cuando sobre él incide un fotón. El fotocátodo es un segundo transductor que transforma la energía luminosa en emisión de electrones.

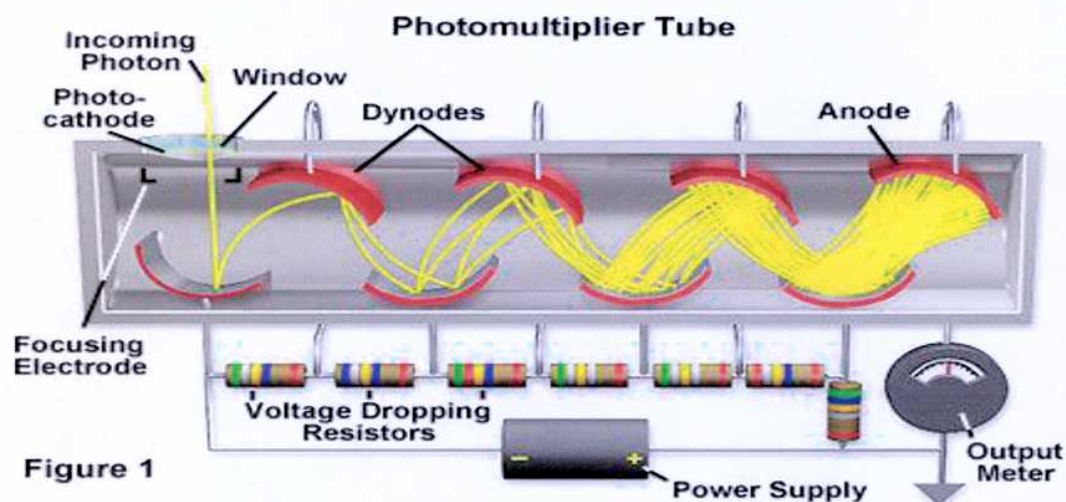


Figura 2.4: Esquema del funcionamiento de los fotomultiplicadores cuando aceleran los electrones en los dinodos.

A continuación hay una serie de electrodos (dinodos) situados de forma que la incidencia de electrones sobre ellos crea una emisión de electrones adicionales. De esta forma, el impulso inicial se va reforzando en intensidad de modo que por cada electrón emitido por el fotocátodo se recoge miles de electrones a la salida del tubo fotomultiplicador. Interesa saber que la longitud de cada impulso electrónico obtenido a la salida del tubo fotomultiplicador sigue siendo proporcional

a la energía y número de electrones iniciales emitidos por el fotocátodo, que a su vez lo son de la intensidad de la luz visible incidente, que también lo era de la energía de la radiación y incidente al cristal. Se sigue cumpliendo que, la proporcionalidad entre la energía de la radiación incidente, y la amplitud de los impulsos eléctricos de salida. Este impulso de salida deberá ser amplificado electrónicamente y conducido a los módulos de identificación y registro.

2.2.3. Colimador.

Para tener la seguridad de que se capta la actividad de la zona que queremos estudiar, se coloca delante del cristal de centelleo un dispositivo denominado colimador, que está fabricado con un material de peso atómico muy elevado y, por tanto, muy absorbente de la radiación, que presenta unos orificios cuya forma está en función del carácter y tipo de exploración al que se destina. Los colimadores más utilizados son el colimador "pinhole", colimadores cónicos, colimadores en forma de abanico "fan beam" y el colimador multicanal o de agujeros paralelos.

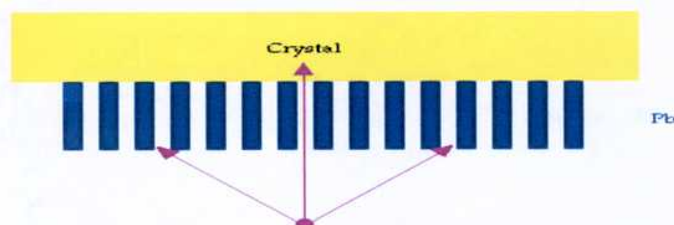


Figura 2.5: Diagrama de un colimador de agujeros paralelos en contacto con el cristal de la cámara gamma. Los fotones que inciden en forma oblicua son absorbidos por las septas.

Según la Energía que debe ajustarse: Lo importante en esta clasificación es la longitud de las septas del colimador.

Podemos encontrar colimadores de:

Alta energía: $> 300 \text{ keV}$

Mediana energía: $160\text{-}300 \text{ keV}$

Baja energía: $< 160 \text{ keV}$

Los colimadores de alta y mediana energía son los de todo propósito, debido a la baja dosis administrada a los pacientes, aumenta la sensibilidad.

Por lo anterior podemos decir que la gammagrafía planar es una cámara gamma que permite el estudio de la distribución del radiofármaco en una zona del organismo. Consta en este caso de un cristal de centelleo, que puede tener hasta 10-12 pulgadas de diámetro y 1,3 cm de espesor y en la parte dirigida al paciente se coloca un colimador. Detrás del cristal existen una serie de fotomultiplicadores y un analizador dotados de un sistema electrónico que tiene a su salida un osciloscopio de rayos catódicos (TV) con pantalla de persistencia o de memoria (Figura 6).

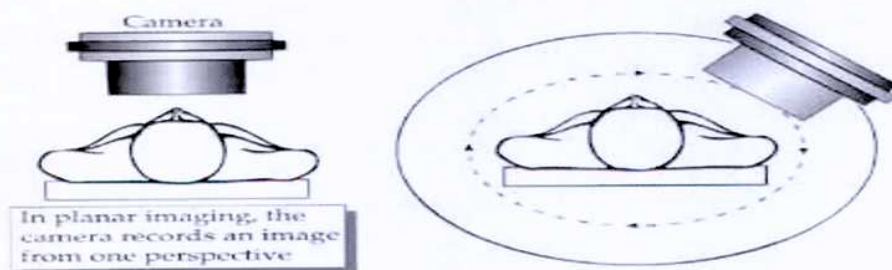


Fig. 2.6 Imágenes de un sistema Cámara planar y un SPECT tomográfico.

En el sistema planar la corriente de salida de todos los tubos fotomultiplicadores pasa por un sistema electrónico que transforma la información recibida de todo el

órgano extrapolable en cinco únicas indicaciones. Cuatro se refieren a la colocación del punto en un sistema de coordenadas y por tanto transmiten los valores en un eje x/y, y el quinto, obtenido al sumar intensidades de la corriente proveniente de los tubos fotomultiplicadores que indicarán la intensidad final del impulso a su paso por el osciloscopio de rayos catódicos. Los indicadores de posición permiten proyectar el punto luminoso en su situación correcta, mientras que el de intensidad regula la intensidad luminosa de aquel punto. De este modo, el brillo del punto está en relación directa con la intensidad de la emisión del radionúclido en el lugar correspondiente de la zona orgánica examinada. Como se ha descrito este tiene intercalado un analizador de pulsos, que permite trabajar con uno o varios radionúclidos predeterminados.

El proceso se hace simultáneamente para todos los puntos del área explorada, debido a la gran rapidez de funcionamiento de los circuitos electrónicos, ya que el sistema planar enfoca simultáneamente todos los puntos de dicha área, por lo que en muy poco tiempo se tiene una enorme información sobre la zona observada formándose en el osciloscopio una imagen de todo el conjunto que abarca el cristal de centelleo.

Dentro de la imagen general obtenida se pueden seleccionar áreas a estudiar y, a través de un ordenador pueden presentarse los datos obtenidos en forma de gráfica, como podría ser el caso de un estudio de función renal. También mediante un estudio de cálculos se puede adicionar o sustraer actividades de diferentes áreas y efectuar estudios comparativos.

2.3 Control de Calidad del SPECT

Si bien una buena imagen se obtiene cuando todos los parámetros de calidad del equipo están optimizados, existen tres parámetros que son especialmente importantes para la adquisición de buenos estudios: Uniformidad, Resolución Espacial y Centro de Rotación (COR). Para nosotros es la Sensibilidad el parámetro más importante en este estudio.

Uniformidad: La uniformidad, o mediciones de campo uniforme, controlan la uniformidad de respuesta del SPECT a una radiación uniforme del detector. Se ve afectada por varios factores, entre ellos la correcta elección del alto voltaje de los PMT (tubos fotomultiplicadores), la correcta ubicación de la ventana de medición sobre el fotopico, la corrección de linealidad y energía y por las imperfecciones del cristal. Esta puede ser de tres tipos:

2.3.1. Uniformidad Planar (UP): evalúa la constancia de sensibilidad del sistema detector en toda su superficie. La UP puede evaluarse extrínseca o intrínsecamente. La uniformidad extrínseca (con colimador) se analiza con una fuente que irradie en forma homogénea el campo de visión del detector. La fuente debe ser muy uniforme, generalmente se utiliza una fuente plana de Co-57, de larga vida media. La uniformidad intrínseca (sin colimador) se analiza con una fuente puntual a una distancia mayor a 4 veces el campo visual de la cámara para lograr una irradiación uniforme.

Uniformidad Integral (UI): expresa el contraste relativo en la imagen mediante el siguiente cálculo:

$$UI\% = \frac{(M-m) \times 100\%}{(M+m)} \quad \text{Ecuación 1}$$

Donde M es la ubicación del pixel con mayor cantidad de cuentas y m es el pixel con menor cantidad de cuentas. Se acepta hasta aproximadamente un 4%. La uniformidad Integral no brinda información acerca de las posiciones relativas del contraste.

Uniformidad Diferencial (UD): es un estimador local del cambio de uniformidad en una imagen obtenida con fluencia homogénea de fotones. El sistema calcula la UI en las direcciones de los ejes "X" e "Y", analizando las regiones cercanas entre sí. El mayor valor obtenido será el valor de UD.

2.3.2 Uniformidad Tomográfica (UT): evalúa la eficiencia del sistema para generar cortes transversales homogéneos de una distribución volumétrica de actividad constante.

Sensibilidad: Es la fracción de rayos gamma que pasa por el colimador (cantidad de cuentas por segundo que puede recibir). Dada por la siguiente ecuación:

$$S = (C \cdot D^4) / (L_e(D+T))^2 \quad \text{Ecuación 2}$$

C: constante determinada por la forma del agujero (C=0,069 agujeros hexagonales, C=0,063 agujeros circulares, C=0,080 agujeros cuadrados).

D: diámetro del agujero

L_e : longitud efectiva del agujero

T: grosor de la septa

Valores mayores significan mejor sensibilidad. Puede mejorar con agujeros cuadrados o hexagonales, mientras que con agujeros paralelos es constante con la distancia fuente-detector.

2.3.3 Sensibilidad planar

La sensibilidad planar es una característica de operación de una cámara de centelleo, que describe la probabilidad de observar la radiación gama incidente al detector.

La sensibilidad planar se cuantifica convencionalmente, como la tasa de conteo por unidad de actividad para una fuente plana de diámetro definido, colocada a una distancia definida de la superficie expuesta de la cubierta del cristal (sensibilidad intrínseca) o a una distancia definida de la superficie expuesta del colimador (sensibilidad del sistema).

En general, la sensibilidad intrínseca se relaciona directamente con el espesor del cristal y con la amplitud de la ventana del PHA, y se relaciona en forma inversa con la energía fotónica. Además, la sensibilidad del sistema se relaciona directamente con la proporción que existe entre el área del cristal no cubierta por los tabiques del colimador y la superficie total del cristal, y se relaciona inversamente con el espesor del colimador.

Los factores principales que degradan la sensibilidad planar intrínseca, son: pérdida de cuentas debido a tasas elevadas de conteo, sintonización incorrecta de la ganancia de los fotomultiplicadores, fallas en uno o varios fotomultiplicadores, faltas de linealidad espacial, defectos o deterioro del cristal, separación física del cristal y del ensamble de los fotomultiplicadores y la guía de luz, y el ajuste incorrecto de la posición y de la amplitud de la ventana del PHA. Los factores

adicionales que degradan la sensibilidad del sistema, son los defectos y los daños del colimador.

2.3.5. Sensibilidad Tomográfica:

La sensibilidad tomográfica se refiere la tasa de recuento medido por el dispositivo para la cantidad de radiactividad en el campo de visión. El propósito de la sensibilidad de la medición es por lo tanto para determinar la tasa de eventos detectados por coincidencias verdaderas por unidad de concentración de radiactividad para una fuente estándar configurada, por ejemplo, un fantoma cilíndrico de dimensiones dadas. Con el fin de poder comparar las mediciones de la sensibilidad entre escáneres, estos valores deben estar libres de efectos de confusión tales como la atenuación, la dispersión y el recuento de distorsiones de las tasas.

Resolución: Capacidad que tiene el sistema de distinguir dos puntos no superpuestos. Es inversamente proporcional a la distancia. Dada por la siguiente ecuación:

$$R = \frac{D(Ls+H)}{Ls} \quad \text{Ecuación 3}$$

Donde H es la distancia fuente-colimador, y los otros términos son los mismos enunciados en Sensibilidad.

Valores mayores significan peor resolución. Empeora con el aumento de la distancia colimador-paciente, por lo que el colimador debe estar lo más cerca posible.

2.3.6. Centro de rotación

El centro de rotación (COR) es el punto físico alrededor del cual gira el sistema detector-colimador. Es una de las pruebas más importantes del SPECT, pues si la cámara gamma no mantiene la ortogonalidad de los ejes durante la adquisición, existirá una pérdida de resolución durante la reconstrucción que será mayor a medida que se aleje del centro e impedirá un diagnóstico seguro y fiable. Es un test de aceptación y referencia que debe ser chequeado al menos semanalmente para los colimadores de uso clínico.

Si la cámara gamma tiene movimientos al azar o toma una mala posición (como por ejemplo cuando el cabezal se inclina al detenerse en las distintas posiciones), no se mantiene la ortogonalidad de los ejes de coordenadas del detector, provocando un error en el COR y la pérdida de resolución, sobre todo en los puntos alejados de éste.

Lo mismo ocurre cuando el COR no coincide con el centro de la matriz.

Si en estas condiciones defectuosas se hace la imagen de una fuente puntual adquiriendo los datos en 360°, se obtiene como imagen un anillo, en lugar de un punto.

Por estos motivos es necesario verificar constantemente el COR y aplicar procedimientos de corrección para compensar estos errores. Esta prueba debe ser hecha semanalmente para todos los colimadores que se usan rutinariamente.

2.4. Principios físicos del SPECT

Durante la permanencia o tránsito por un órgano, el radionúclido se podrá detectar captando desde el exterior la radiación gamma (γ) que emita, ya que ni

las radiaciones alfa (α) ni las betas (β) tendrán energía suficiente para ser captadas desde el exterior.

Esta radiación y se detecta mediante un “cristal de centelleo” acoplado a un *tubo fotomultiplicador* y un *analizador de altura de impulsos*, que tienen la misión de detectar e identificar la energía propia de cada fotón γ , diferenciándolo de otros que pudieran interferir en el proceso.

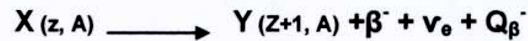
2.4.1. Tipos de desintegración.

Normalmente la radiación procedente de la Desintegración de un elemento radiactivo natural, sufre una separación en tres componentes: uno es desviado hacia el lado negativo (-), otro hacia el positivo (+) y el tercero no modifica su trayectoria; son respectivamente, la radiación (α , β^- , y γ).

2.4.1.1. Desintegración alfa: Son núcleos del átomo de Helio (dos protones y dos neutrones). La emisión de esta partícula por un nucleído ocasiona que su A (masa Atómica: número de protones y neutrones) descienda en 4 unidades y su Z (número atómico: número de protones) descienda en 2 unidades. Las partículas alfa son *muy ionizantes*, por lo que interaccionan intensamente con los primeros micrones de espesor de cualquier material, quedando frenados por ejemplo por una hoja de papel.

2.4.1.2. Desintegración beta negativa: Ocurre a los nucleídos inestables para alterar su relación carga/masa y así transformarse en nucleídos estables. Se trata de la emisión de electrones (e^-) con energías del orden de 1 Mev. Como la desintegración beta negativa conlleva la transformación de un neutrón en un protón por parte del nucleído que la sufre, éste verá modificada su Z (número atómico) en una unidad más permaneciendo su A (masa atómica) inalterada.

Serán emisores beta negativos, aquellos que *requieren perder neutrones* para alcanzar la estabilidad nuclear, es decir, los que tienen exceso de neutrones.



2.4.1.3. Desintegración beta positiva: Consiste en la emisión de positrones (e^+) por un radionúclido. El positrón es la antipartícula del electrón, tiene su misma masa y carga del mismo valor pero de signo +. La desintegración beta positiva ocasiona la transformación de un protón en un neutrón por parte del radionúclido que la sufre, descendiendo su Z (número atómico) en una unidad y permaneciendo la A (masa atómica) inalterada.

Serán emisores betas positivos aquellos radionúclidos que *necesitan perder Protones* para ganar estabilidad nuclear (poseen un exceso de protones). La radiación beta, al no poseer masa apreciable, tiene una mayor capacidad para interaccionar con la materia, penetrando más profundamente en ésta. En los tejidos por ejemplo profundiza unos 15 mm.



2.4.1.4. Radiación o decaimiento gamma (γ):

Los rayos gamma son fotones de muy alta energía. No tienen ni masa ni carga, y solamente constituyen energía emitida por el isótopo en forma de onda electromagnética. Por este motivo, el núcleo se mantiene exactamente igual pero en un estado de menor energía.

La radiación γ es electromagnética, es decir de naturaleza similar a la de la luz, pero de mucha mayor energía.

La transformación gamma no representa cambio en el número atómico del átomo.

La emisión de radiación gamma puede seguir a una transformación primaria por emisión partículas alfa o beta. También se desintegran por emisión gamma los llamados isómeros, nucleídos que se diferencian sólo por su estado energético. Este proceso se conoce como transición isomérica.

En el caso del ytrio 90 este tiene un decaimiento β^- , se observó que estos correspondían a la emisión de un electrón por un núcleo padre (A, Z) que se transforma en núcleo hijo ($A, Z+1$). Sin embargo, contrariamente a lo que ocurre en los decaimientos α donde las partículas emitidas tienen energías bien definidas, los electrones emitidos en un decaimiento β^- tienen un espectro continuo. Por lo Tanto, para que la energía y momento lineal se conserven en este tipo de proceso, es necesaria que otra partícula sea emitida junto con el electrón. La máxima energía en el espectro del electrón, llamada *punto final del espectro β^-* (EPF), es la que uno espera para un decaimiento en el cual sólo se producen el electrón y el núcleo hijo. A la vez, tal como se puede observar en la Fig.2.7, la probabilidad de dicho evento es infinitesimalmente pequeña.

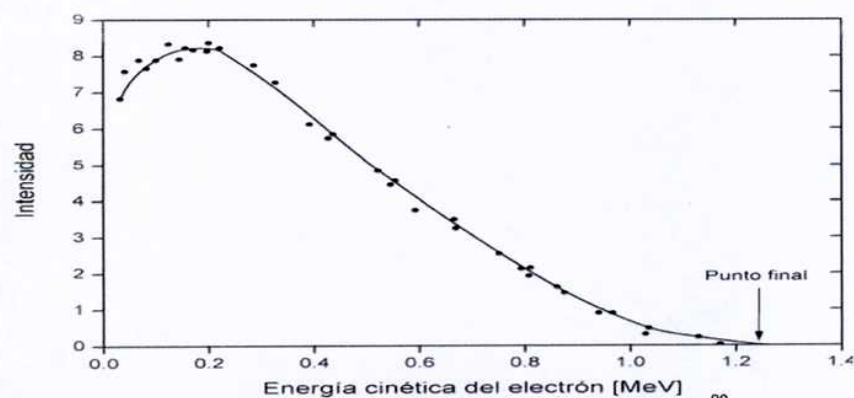


Figura 2.7, espectro de energías del decaimiento β^- del ^{90}Y .

Todo decaimiento radiactivo entre isóbaras con variación de Z y conservación de A, es lo que ocurre.

Desintegración Beta β^- del ^{90}Sr a ^{90}Y , el ^{90}Sr tiene un $T_{1/2}$ de 28.8 años y el ^{90}Y tiene un $T_{1/2}$ de 64hs.

2.5. Mecanismos de Interacción de los fotones con la materia.

Los mecanismos de interacción que prevalecen para energías de algunas decenas de keV y aproximadamente 10 MeV son tres, dependiendo el predominio de cada uno de ellos del material absorbente y de la energía de la radiación. Estos mecanismos son:

- Efecto Fotoeléctrico
- Dispersión Compton
- Producción de Pares

Los dos primeros involucran interacciones con electrones orbitales de los átomos del absorbente.

La producción de pares se manifiesta para energías superiores a 1,02 MeV que es la energía equivalente a la masa en reposo dos electrones.

- **Efecto Fotoeléctrico**

Este proceso se puede considerar como la interacción del rayo incidente con la nube electrónica del átomo en el que es totalmente absorbido emergiendo un electrón, denominado fotoelectrón.

La energía cinética de este fotoelectrón corresponde a la diferencia entre la energía del rayo gamma y la energía de unión del electrón en la capa electrónica

desde donde fue removido ($T=h\nu-W_B$). El proceso puede ser esquematizado de la siguiente manera:

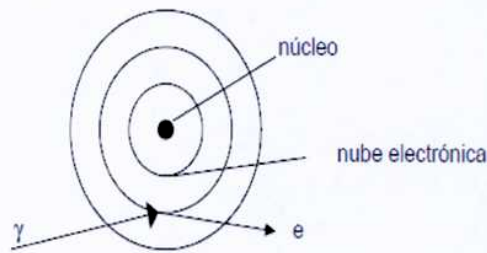


Fig.2.8 Esquema del efecto fotoeléctrico.

La probabilidad de ocurrencia de este proceso aumenta con la energía de unión, por lo que habitualmente el fotoelectrón pertenece a las capas K o L del átomo, que corresponden a las más próximas al núcleo y sus energías de unión son mayores.

El efecto fotoeléctrico presenta una fuerte dependencia con el número atómico que se manifiesta en su coeficiente de atenuación. Este coeficiente es proporcional a Z^5 , esto hace que por ejemplo, el plomo sea un excelente blindaje para rayos X de bajas energías.

La vacante dejada por el fotoelectrón es cubierta por otro electrón que proviene de las capas superiores, con la emisión de radiación (rayos X característicos) que corresponde a la diferencia de energías entre ambos niveles, o bien esta energía es transferida a un segundo electrón, que emerge del átomo quedando doblemente ionizado.

- **Dispersión Compton**

Se considera a la dispersión Compton como una colisión elástica entre el fotón incidente y un electrón atómico, el que se supone libre por ser la energía del fotón mucho mayor que la de unión del electrón.

El resultado es la desaparición del fotón con E_0 y la aparición de otro fotón de Energía E menor, acompañado de un electrón cuya energía cinética es aproximadamente la diferencia $E_0 - E$. Este proceso se muestra esquemáticamente a continuación:

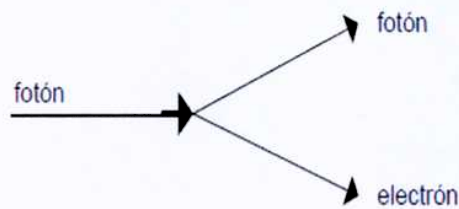


Figura. 2.9 Esquema del efecto Compton.

La energía del fotón dispersado es:

$$h\nu = \frac{h\nu_0}{1 + \frac{h\nu_0}{m_0c^2}(1 - \cos\theta)} \quad \text{Ecuación 4}$$

Este mecanismo de interacción prevalece, en general, para fotones cuyas energías están comprendidas entre 0,5 y 10 MeV.

Cada electrón en el medio absorbente actúa como un centro dispersor por lo que las características macroscópicas del medio dependen principalmente de la densidad electrónica por unidad de masa.

- **Formación de Pares**

Cuando el fotón incidente tiene energía superior a 1,02 MeV, es posible que al pasar por las proximidades de un núcleo desaparezca, y en su lugar la energía se haya transformado en un electrón y en un positrón. La masa en reposo de cada una de estas partículas es 0,511 MeV, por lo que la energía cinética que comparten es la energía del fotón incidente menos 1,02 MeV.

Ambas partículas se comportan como partículas beta, interactuando en forma directa. El positrón, una vez perdida prácticamente toda la energía cinética, se combina con un electrón aniquilándose y apareciendo en su lugar dos fotones de 0,511 MeV de energía cada uno, que se mueven en direcciones opuestas. Esta radiación secundaria, denominada radiación de aniquilamiento, acompaña normalmente la absorción de los rayos gamma de alta energía por la materia.

El coeficiente de atenuación por formación de pares es proporcional al cuadrado del número atómico Z^2 y al logaritmo de la energía, por lo cual este proceso resulta importante para absorbentes con Z elevado.

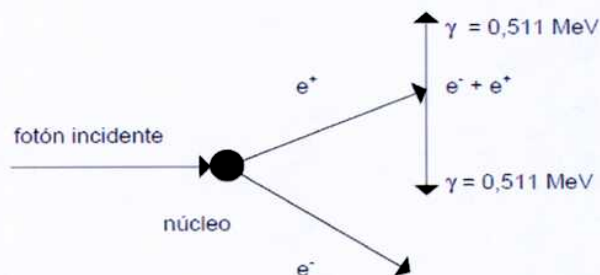


Figura 2.10, Esquema de la creación de pares.

La importancia relativa de estos tres procesos de interacción, conforme al número atómico y a la energía, se muestra en la Figura 2.11.

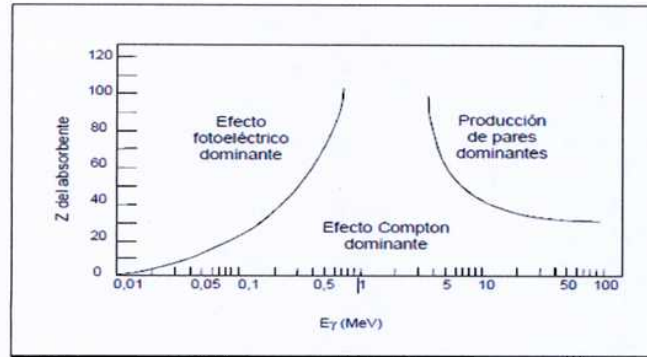


Figura.2.11 Importancia de los tres tipos de interacciones principales de la radiación electromagnética con la materia.

2.6. Mecanismos de atenuación o Mecanismos de correcciones y Cuantificación.

Para que el SPECT tenga potencial cuantitativo es necesario realizar algunas correcciones que incluyen la atenuación, la radiación dispersa y el efecto del volumen parcial.

Corrección de atenuación

Los fotones gamma son atenuados a medida que atraviesan cualquier material incluyendo los tejidos. Si regresamos a la física básica, recordaremos que cuando los fotones gamma son atenuados, el número de fotones que atraviesan un tejido sin sufrir interacción alguna está dado por la siguiente ecuación:

$$C = C_0 e^{-\mu d} \text{ Ecuación 5}$$

Donde C_0 representa las cuentas detectadas sin atenuación, C son las cuentas detectadas con atenuación a través del material con espesor d , con un coeficiente de atenuación μ .

El coeficiente de atenuación es la constante que describe el 'poder de detención' de un material y depende de la densidad de dicho material y la energía de los fotones gamma.

Cuando un fotón interactúa con el tejido, o de hecho con cualquier material, el proceso de atenuación puede involucrar un cierto número de interacciones posibles. Estas incluyen el efecto fotoeléctrico (FE) en el cual el fotón es detenido efectivamente y la dispersión Compton en la cual el fotón es desviado sufriendo una pérdida de energía. El coeficiente de atenuación normal, frecuentemente referido como el coeficiente de atenuación de un haz angosto, se usa para determinar la pérdida de los fotones primarios cuando estos son dispersados o detenidos completamente. En la práctica, algunos de los fotones dispersados aún son detectados dentro de la ventana energética del fotopico. Aunque la atenuación y la dispersión están estrechamente relacionados, al considerar la corrección los dos efectos son considerados separadamente; la atenuación se refiere a la pérdida de cuentas mientras que la dispersión se refiere a la detección de cuentas adicionales, erróneamente colocadas.

Es importante reconocer que las cuentas detectadas en el fotopico incluirán normalmente tanto fotones primarios no atenuados como algunos fotones dispersos. Para cualquier espesor de tejido las cuentas detectadas tendrán por tanto un valor mayor al esperado si solamente consideráramos la atenuación. Aunque no matemáticamente exacto, es usual considerar el coeficiente de atenuación para este caso modificado (radiación de haz ancho en vez de radiación de haz angosto). A veces esto se denomina coeficiente *efectivo* de

atenuación. El μ efectivo es menor que el μ normal (dado que la pérdida de cuentas es menor que lo esperado para un μ normal). Para la mayoría de los tejidos el valor del coeficiente efectivo de atenuación es 0.11/cm en vez de 0.15/cm que representa el valor normal (caso particular la radiación gamma de 140 Kev del Tc^{99m}).

Al reconstruir estudios habrá menor número de cuentas provenientes de las estructuras profundas. En el caso del cerebro o el abdomen inferior, donde la atenuación puede ser considerada constante, es válido aplicar un método de corrección relativamente simple. Este método (Chang) está incluido en la mayor parte de los sistemas comerciales de dispositivos SPECT. El método constituye una aproximación que simplemente calcula la atenuación promedio de los fotones que provienen de cada punto del cuerpo a diferentes ángulos. El método involucra una simple multiplicación por un factor de corrección en cada punto, efectuando una leve sobre-corrección aún usando un coeficiente de atenuación de haz ancho.(15)

Al realizar la corrección de atenuación de Chang se debe tomar en cuenta lo siguiente:

- Si no se ha efectuado corrección de radiación dispersa, utilizar el coeficiente efectivo de atenuación apropiado.
- Seleccionar un contorno correcto para el sector del cuerpo que será objeto de corrección. El método asume un coeficiente una constante de atenuación para todos los tejidos, pero debe ser seleccionado un contorno adecuado del cuerpo.

Medida de la atenuación

La mayoría de los fabricantes de dispositivos SPECT ofrecen actualmente una forma de medir la atenuación. Habitualmente ofrecen un método que permite la medida de la atenuación simultáneamente con la medida de la emisión de modo que el paciente permanece en una idéntica posición para ambas medidas. Para medir la atenuación básicamente se requiere un estudio de transmisión, esencialmente idéntico a una medida de CT. Esto implica que los rayos gamma (en vez de los rayos X) atraviesen el cuerpo y se mida la fracción de dicha radiación que es detenida por los tejidos. Si una fuente radiactiva se coloca frente al detector sin tejido interpuesto será detectada una cierta tasa de conteo. Ahora, si la radiación debe atravesar el cuerpo el número de cuentas detectadas se reduce debido a la atenuación provocada por el espesor total del cuerpo, atravesando varias secciones que contienen probablemente valores μ distintos. Al reconstruir las proyecciones de transmisión usando la retroproyección filtrada habitual, se genera un mapa reconstruido de coeficientes de atenuación (semejante a los números de Hounsfield en la reconstrucción de CT).

Existen actualmente un cierto número de métodos empleados por los fabricantes para medir directamente la atenuación, usualmente de manera simultánea con la medida de la emisión. Estos comprenden:

- Fuente plana o múltiples fuentes puntuales. Estas fuentes transmiten fotones a través del paciente irradiando la totalidad del cristal en todo momento. El principal problema con estos sistemas es la radiación

dispersa de la fuente emitida que se incorpora a la ventana energética en la transmisión – asumiendo que la energía de emisión es mayor que la energía usada para la transmisión. Esto se denomina retro-dispersión (down-scatter).

- Fuente lineal fija con colimador de orificios en abanico. Este método también irradia el detector en su totalidad de modo que la retro-dispersión continúa siendo un problema. Además, la geometría produce una alta probabilidad de que los datos registrados estén *truncados*, o sea, se perderán datos provenientes de los bordes del área en estudio debido a la magnificación del colimador.
- Barrido con fuente lineal o puntual. Estas fuentes se usan en conjunto con una ventana electrónica de barrido, que aísla espacialmente las cuentas de la emisión de las cuentas de la transmisión. Este método necesita una mayor actividad que la fuente lineal fija con colimador en abanico, a menos que la fuente de barrido puntual se utilice en conjunto con un colimador de medio abanico.
- Sistema combinado SPECT / CT. Una solución costosa recientemente disponible en el mercado consiste de un sistema completo de tomografía computarizada de rayos X mostrada en la armazón mecánica del SPECT de manera que se puede realizar un estudio de CT antes del estudio de SPECT.

Corrección de la medida real de la atenuación.

Si los coeficientes de atenuación para los distintos tejidos se miden directamente y se ha realizado la reconstrucción de la transmisión, entonces tenemos que considerar como puede esta información utilizarse para corregir la atenuación. El método de corrección de Chang involucra el cálculo de un promedio en cada punto pero este método no corrige los errores que pueden ocurrir debido a una atenuación inhomogénea, o sea, una atenuación que varía según los distintos tejidos. En su lugar, se deben idear soluciones alternativas para corrección de atenuación, involucrando usualmente una reconstrucción iterativa.

En éste método de reconstrucción, la atenuación medida en cada voxel se usa directamente en la reconstrucción. Actualmente muchos fabricantes ofrecen programas de reconstrucción iterativa como alternativa a la retroproyección filtrada, para usar especialmente con el propósito de corregir la atenuación.

Corrección de la radiación dispersa

Cuando un rayo gamma atraviesa el tejido, los fotones no necesariamente se detienen en forma completa sino que pueden ser dispersados. Los fotones dispersos se desvían de su recorrido original perdiendo cierta proporción de energía. El propósito de la ventana energética de la cámara gamma es reducir la detección de estos eventos dispersos. Sin embargo aún así, muchos de los fotones detectados con energía dentro del fotopico han sufrido una dispersión lo cual puede llevar a la generación de artificios en la reconstrucción, así como a una pérdida de contraste. El problema es particularmente complejo en el caso

de atenuación no uniforme. Se han sugerido varios métodos para corrección de radiación dispersa y esto es aún un tema de investigación continua. Desafortunadamente no existe un método único universalmente aceptado, posiblemente los métodos más usados son los de la triple o doble ventana energética. Estos métodos involucran la adquisición de imágenes adicionales usando ventanas energéticas levemente por debajo o a ambos lados del fotopico. Se asume que la radiación dispersa registrada en estas ventanas será similar a la radiación dispersa incluida en el fotopico. Por tanto, la radiación dispersa del fotopico puede estimarse por sustracción.

La corrección de radiación dispersa generalmente resulta en una mejora de contraste de la imagen y es esencial si se desea realizar una cuantificación absoluta.

Un punto importante a ser recordado es que el coeficiente de atenuación usado para la corrección de atenuación, debe ser modificado si no se realiza la corrección de radiación dispersa. Esto se debe al hecho de que la radiación gamma dispersa incrementa el número de cuentas detectadas; en consecuencia, la pérdida de cuentas es menor de lo que cabría esperar debido solamente a la atenuación. La corrección de radiación dispersa se realiza en las proyecciones (imágenes planares) antes de la reconstrucción.

Efecto del volumen parcial

Otro problema que ocurre en la tomografía se denomina efecto del volumen parcial. La definición del efecto de volumen parcial para SPECT es algo distinta de la comúnmente referida en tomografía computada (TC).

Definición: Cuando un objeto ocupa **parcialmente** el **volumen** registrado por un instrumento de imágenes, ya sea en el espacio o en el tiempo, existe una reducción aparente en la señal medida (cuentas). Este fenómeno se conoce como efecto del volumen parcial.

Al estudiar un objeto pequeño, si la resolución fuera perfecta, entonces se registrarían las cuentas verdaderas. Sin embargo, en una situación real, la resolución no es perfecta y si el objeto es pequeño, tenderá a dispersarse con un máximo de cuentas que será más bajo que las cuentas reales. Esto ocurre solamente si el objeto es más pequeño que dos veces la resolución del instrumento. En el caso de un colimador, sabemos que la resolución empeora con la distancia, para cada punto de la cámara se define un volumen sensible – el volumen dentro del cual puede colocarse una fuente de modo que las cuentas que emite sean detectadas. Si la fuente ocupa solo parcialmente este volumen, las cuentas detectadas se promedian con la actividad de fondo. Esto resulta en una reducción de las cuentas máximas: el efecto del volumen parcial. El mismo efecto ocurre si una fuente ocupa el volumen sensible pero se mueve durante parte del tiempo fuera de este volumen: por ejemplo, el corazón latiendo resulta en un movimiento de la pared cardíaca. Una vez más las cuentas registradas son menores que las cuentas que esperaríamos obtener si el corazón permaneciera inmóvil.

El efecto del volumen parcial ocasiona una dificultad para medir la actividad absoluta utilizando SPECT, aunque esta medida normalmente no es necesaria

en estudios diagnósticos. Sin embargo, si se estudian objetos de diferentes tamaños entonces los valores relativos pueden ser erróneos.

2.7. Proceso de Radiación de Bremsstrahlung

Bremsstrahlung (del alemán bremsen "frenar" y Strahlung "radiación", o sea, "radiación de frenado") es una radiación electromagnética producida por la deceleración de una partícula cargada, como por ejemplo un electrón, cuando es desviada por otra partícula cargada, como por ejemplo un núcleo atómico. Este término también se usa para referirse al proceso por el que se produce la radiación. El Bremsstrahlung tiene un espectro continuo. El fenómeno fue descubierto por Nikola Tesla cuando hacía experimentos con altas frecuencias entre 1888 y 1897.

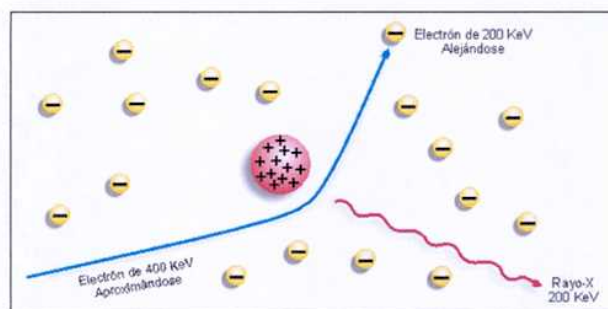


Fig.2.12 Mientras que el veloz electrón de 400 KeV mostrado en el ejemplo, se aproxima al núcleo, éste interacciona con el campo de fuerza del núcleo y es desacelerado. Este abandona el átomo después de perder la mitad de su energía y se convierte en un electrón de 200 KeV.

Cuando partículas cargadas chocan entre sí se aceleran en el campo eléctrico de cada una, irradiando ondas electromagnéticas como resultado. Este tipo de radiación sucede cuando un electrón rápido reduce la velocidad por los choques.

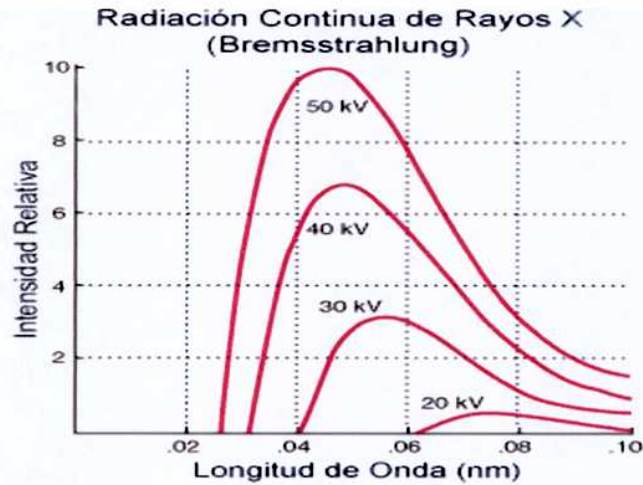


Fig.2.13 El conjunto de rayas espectrales debidas a la transición de electrones al nivel K recibe el nombre de serie K, las debidas al paso al nivel L, serie L y así sucesivamente.

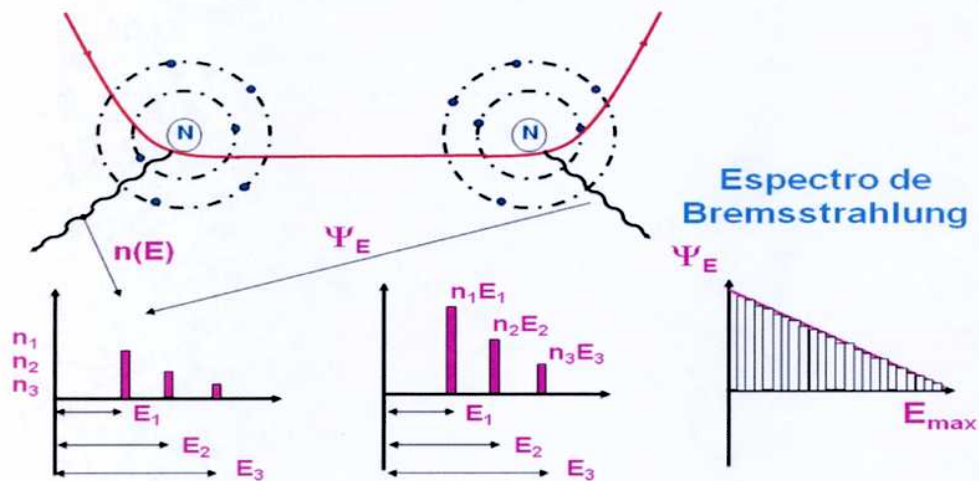


Fig. 2.14. Espectro continuo de bremsstrahlung, tendencia de los niveles energéticos y de la fluencia de energía.

2.8. Radionúclidos y radiofármacos.

Los radiofármacos (RF) son sustancias o compuestos radiactivos susceptibles de ser administrados al organismo vivo, con fines diagnósticos o terapéuticos (3).

Los Radiofármacos de uso diagnóstico más comunes en medicina nuclear son:

^{99m}Tc , ^{123}I , ^{111}In , ^{201}Tl .

Los RF diagnósticos son considerados verdaderos trazadores radiactivos, se usan para:

- Visualizar la anatomía de un órgano o sistema.
- Evaluar el comportamiento fisiológico.
- Analizar el comportamiento fisiológico a nivel de los tejidos.
- Analizar a través de su metabolismo el comportamiento bioquímico.
- Determinar parámetros farmacocinéticas.

Los Radiofármacos de uso Terapéutico más comunes en Medicina Nuclear son:

^{153}Sm , ^{188}Re , ^{177}Lu , ^{90}Y , ^{77}Br , $^{125-131}\text{I}$, ^{211}As .

Los RF Terapéuticos son aquellos que se administran al paciente con el objeto de irradiar tejido interno. Su valor terapéutico se basa en el efecto de las radiaciones sobre el tejido en el cual se localizan y en la selectividad de esa localización

Cuadro comparativo de los requisitos de los radiofármacos según su aplicación:

Uso diagnóstico

- Obtener una buena imagen en cámara gamma.
- Buena relación blanco / fondo.
- No tiene demasiados requerimientos dosimétricos porque se trabaja con baja actividad y con emisores gamma de baja energía.

Uso terapéutico

- No es necesario obtener imágenes.
- Optimizar la relación dosis blanco / fondo.

- Minimizar la dosis en órganos críticos.
- Evaluar la dosimetría para cada caso particular, porque se usan emisores beta de diversa E y biomoléculas de distinta especificidad.

En general, los radionúclidos empleados en medicina nuclear deben tener un periodo biofísico y biológico corto, a fin de irradiar el organismo humano lo menos posible y emitir una radiación y de energía tal que sea fácilmente detectable desde el exterior. En algunas ocasiones, los radionúclidos se emplean como radiofármacos, esto es, como moléculas capaces de actuar sobre una determinada zona orgánica, al sustituirse uno de sus átomos por un isótopo radiactivo.

Los radiofármacos usados en medicina nuclear pueden presentarse comercialmente en su forma definitiva o bien en forma de generadores de radionúclidos de vida corta.

El ^{90}Y exhibe una serie de propiedades que pasamos a desarrollar en la siguiente tabla en la cual se distinguen los factores dosimétricos que son usados para el cálculo de la dosis cuando se manipula este radioisótopo en cualquiera de las situaciones detalladas, del mismo modo se dan los factores dosimétricos para contaminación externa e interna. Véase la tabla 1.

Yttrium - 90

⁹⁰Y₃₉

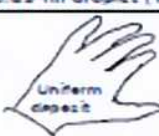
Half life: 2.7 days
 Specific activity: 1.99E+16 Bq.g⁻¹

Risk group: 2
 Risk colour: Orange

Main emissions (keV)					Exemption levels	
	Gamma or X	Beta (E _{max})	Electrons	Alpha	Quantity (Bq)	1E+05
	E %	E %	E %	E %	Concentration (Bq.g ⁻¹)	1E+03
E1		523	<1			
E2		2284	100			
E3						
% omitted		0				

EXTERNAL EXPOSURE (mSv.h ⁻¹) for an activity of 1 MBq or 1 MBq.m ⁻² (as appropriate)				
Point source (30 cm)	Infinite plane source	10 ml glass vial	Contact with 50 ml glass beaker	Contact with 5 ml plastic syringe
				
Betas, electrons (skin dose)	Betas, electrons (skin)			
1.08E-1	10 cm 1.4E-01			
	1 m 6.1E-02			
Gamma, X rays (deep tissue dose)	Photons (skin)			
0.00E+0	10 cm 0.0E+00			
	1 m 0.0E+00			
	Photons (deep dose)			
	10 cm 0.0E+00			
	1 m 0.0E+00			
		100 cm 7.11E-5	1.39E-1	4.35E-1

The values above do not include Bremsstrahlung radiation.

CONTAMINATION			SHIELDING (mm)	
Contamination skin dose (mSv.h ⁻¹)	Detection	Derived limits (Bq.cm ⁻²)	Betas and electrons (Total absorption)	
Uniform deposit (1 kBq.cm ⁻²) 2.03E+0	Recommended probes ^a	Removable contamination	Glass	4.9
0.05 ml droplet (1 kBq) 1.35E+0	Alpha	Fixed contamination	Plastic	9.2
	Beta ++	6E+1	Gamma and X rays (half and tenth value thickness)	
	Gamma	3E+2		
	X rays			

^a If no probes are indicated the recommended technique is to use a wipe test in association with a probe or liquid scintillation technique.

INTERNAL EXPOSURE FOR WORKERS						
COMMITTED EFFECTIVE DOSE PER UNIT INTAKE (Sv.Bq ⁻¹)						
Ingestion	f ₁		Inhalation	1 µm		5 µm
All compounds	0.0001	2.7E-09		F		
			All unspec. compounds	M	1.4E-09	1.6E-09
			Oxid.& hydrox.	G	1.5E-09	1.7E-09
Highest dose organ	Lungs		20 mSv ALI _{ingestion}	7.4E+05 (Bq)	20 mSv ALI _{inhalation}	1.2E+07 (Bq)

MAXIMUM RECOMMENDED ACTIVITIES IN LOW LEVEL OR INTERMEDIATE LEVEL LABORATORIES (Bq)						
PHYSICO-CHEMICAL STATE	Subject to external exposure requirements which may be more restrictive					
	Volatility factor (K)	Supervised area		Controlled area		
		Bench	Fume hood	Bench	Fume hood	Glove box
All compounds	0.01	6E+05	6E+06	2E+06	2E+07	2E+09

Tabla 1: Información del Handbook 2002, sobre los controles de exposición de ytrio 90 que tiene los factores dosimétricos de todas las etapas de su uso.

2.8.1.1. Radiofármacos marcados con ^{90}Y :

a. Radiofármaco de Zevalin® de ^{90}Y

El Zevalin es un kit reactivo para la preparación de un «radiofármaco» para perfusión (goteo en vena) que usa como principio activo al ibritumomab tiuxetan.

El Zevalin no se utiliza directamente, sino que debe marcarse radiactivamente antes de su uso. Mezclándolo con una solución de cloruro de ytrio (^{90}Y).

El radiofármaco obtenido está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma no-Hodgkin folicular de células B, un cáncer del tejido linfático (parte del sistema inmunitario) que afecta a un tipo de glóbulos blancos denominados linfocitos B, o células B. Zevalin se utiliza en los siguientes grupos de pacientes: pacientes que han experimentado una remisión (reducción en el número de células cancerosas) después de su primer 'tratamiento de inducción' (tratamiento de quimioterapia inicial) para linfoma. El Zevalin se administra como 'terapia de consolidación' con el fin de mejorar la remisión; pacientes en los que ya no es eficaz el rituximab (otro tratamiento para el linfoma no Hodgkin) o que han sufrido una recaída de su enfermedad después del tratamiento con rituximab.

El principio activo de Zevalin, ibritumomab, es un anticuerpo monoclonal, es decir, un anticuerpo (un tipo de proteína) diseñado para reconocer y unirse a una estructura específica (llamada antígeno) que se encuentra en algunas células del organismo. Ibritumomab se ha diseñado para unirse a un antígeno, CD20, que está presente en la superficie de todos los linfocitos B.

Cuando el Zevalin se marca radiactivamente, el elemento radiactivo ^{90}Y se une al ibritumomab. Al inyectar el radiofármaco al paciente, el anticuerpo monoclonal

lleva la radiactividad hasta el antígeno CD20 diana en los linfocitos B. Una vez que el anticuerpo se ha unido al antígeno, la radiación puede actuar localmente y destruir los linfocitos B del linfoma.

El Y-Ibritumomab Tiuxetan (Zevalin®) es un nuevo agente de radioinmunoterapia (RIT) aprobado por la (FDA: Food and Drug Administration) en febrero de 2002 y por la Agencia Europea del Medicamento en enero de 2004, que está disponible en muchos países desde el 2005.

El ^{90}Y es un isótopo radiactivo con una vida media física de 2,67 días (64 horas) que solo emite partículas beta, y que tiene una penetración máxima de energía en los tejidos de 11 mm. La penetración media, o el recorrido medio en el que los e^- emitidos ceden el 90 % de su energía, es de 5,3 mm (aproximadamente de 100 a 200 diámetros celulares ¹). De esta forma, a la propia acción antitumoral del anticuerpo frío o no marcado, se suma el efecto de la irradiación de las células tumorales cercanas pero no marcada por el anticuerpo. Este fenómeno, conocido como "fuego cruzado", aumenta la capacidad antitumoral del anticuerpo, ya que su efecto no se limita sólo a la superficie tumoral. Estas características de la radiación beta del ^{90}Y pueden favorecer el tratamiento de las masas voluminosas, los tumores poco vascularizados y los tumores con expresión antigénica heterogénea. Una de las ventajas es la equivalencia entre la vida media física del ^{90}Y y la vida media biológica del anticuerpo, Ello limita el potencial de toxicidad a los tejidos sanos ejercida por el isótopo libre circulante.

La decisiva inyección intravenosa directa del radiofármaco así como las características de emisión del ^{90}Y , al ser un emisor beta puro de energía máxima 2,27 MeV y energía media 939 keV, conllevan una necesaria planificación desde

el punto de vista de la protección radiológica operacional. Sin embargo su vida media más corta que otros isótopos empleados habitualmente en terapia metabólica como el ^{131}I (Yodo-131) y la ausencia de radiación gamma hacen que el tratamiento con ^{90}Y no requiera de ingreso hospitalario y que las medidas de protección radiológica para los pacientes, familiares y el personal sanitario sean mucho más favorables para el ^{90}Y .

COSTE

Un envase de ibritumomab tiuxetano cuesta unos 10.500 €, a lo que hay que sumar los costes del radionúclido y de rituximab para obtener el coste del régimen terapéutico completo, que se estima superior a los 15.000 €. Al coste del medicamento hay que añadir los derivados de la preparación del mismo y de la hospitalización, que requieren de las infraestructuras apropiadas. Se estima que estaría por encima de los 25.500 €, lo cual lo hace un tratamiento de muy alto costo. Por lo anterior podemos decir que este elevado costo limita el uso de la dosimetría con ^{90}Y . En nuestro caso perseguimos hacer la dosimetría a través de las imágenes de Bremsstrahlung.

Yttrium-90 labelled Zevalin®

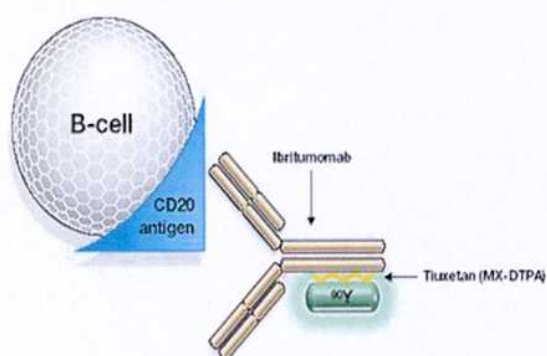


Fig. 2.15. Esquema del acoplamiento a nivel de la superficie celular del anticuerpo monoclonal ^{90}Y ibritumomab-Tiuxetan (Zevalin®) al receptor CD20 presente en las células B de los Linfomas No Hodgkin de bajo grado.

2.8.1.2. Protocolo del ^{90}Y marcado con Zevalin:

Los requisitos habituales para administrar el tratamiento con Zevalin son:

- compromiso tumoral de la médula ósea no mayor al 25%,
- recuento de neutrófilos sobre 1500/ μL
- más de 100.000 plaquetas por μL .

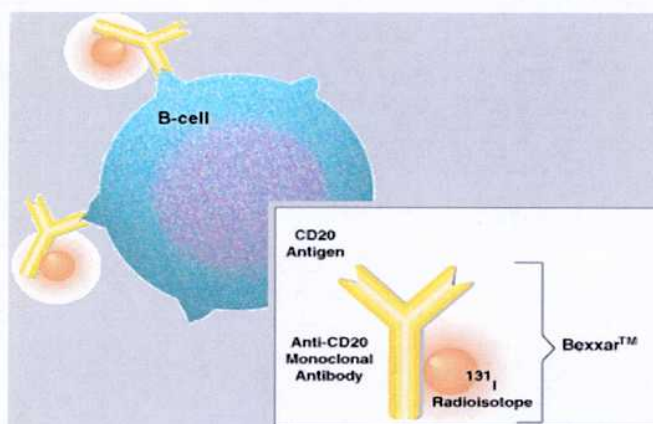


Fig. 2.16. Esquema del acoplamiento a nivel de la superficie celular del anticuerpo monoclonal ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan (Zevalin) al receptor CD20 presente en las células B de los Linfomas No Hodgkin de bajo grado. Que contiene ^{131}I .

Las indicaciones y restricciones antes establecidas se encuentran actualmente en plena revisión existiendo varios protocolos de investigación en curso que consideran el empleo del radiofármaco en etapas más tempranas del desarrollo de la enfermedad, consolidación post-quimioterapia, terapias combinadas, repetición del tratamiento radiactivo o bien, tratamientos más agresivos en pacientes que no cumplen con las condiciones establecidas en el presente pudiendo llegar incluso al uso de trasplante autólogo de células madres.

El protocolo de aplicación (Fig.2.16) incluye una premedicación con dos inyecciones de rituximab (Mabthera® o Rituxan®) de 250 mg/m² de superficie corporal, una de ellas 8 días antes de la terapia radiactiva y la segunda previa a la administración del Zevalin. El propósito de esta premedicación es lograr una adecuada redistribución biológica del radiofármaco al provocar un bloqueo en los receptores CD20 de las células circulantes. Con ello se logra mejorar la captación tumoral de un 18% a 92%. Las dosis de Zevalin recomendada es de 0.3 mCi/kg de peso corporal para pacientes con recuento de plaquetas entre 100.000 y 150.000 por μ L y de 0.4 mCi/kg por sobre este rango plaquetario.

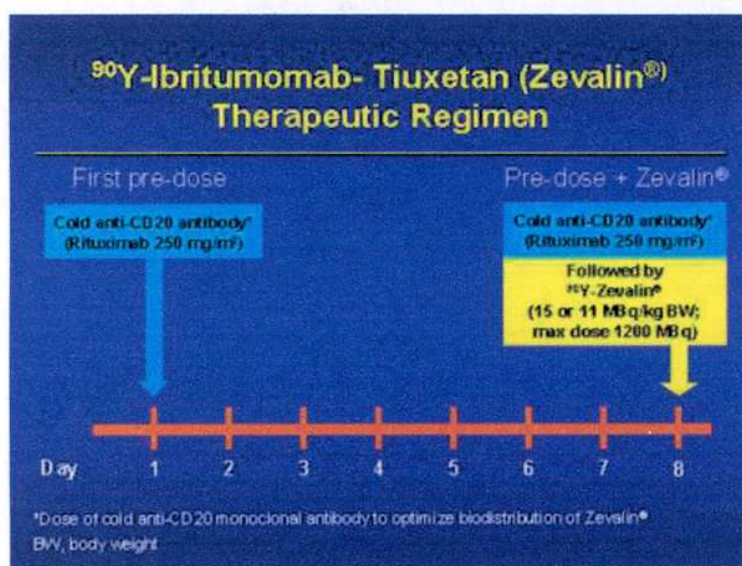


Fig. 2.17. Protocolo de administración de Zevalin con dos dosis previas de rituximab (no radiactivo) en el día 1 y 8 para optimizar la biodistribución del radiofármaco.

En general la progresión de los LNH foliculares, considerados de bajo grado, es lenta y con buena respuesta inicial a las terapias convencionales, sin embargo una vez que recaen y se hacen refractarios su pronóstico cambia radicalmente. La

sobrevida global a 10 años alcanza sólo a un 40% llegando a un 70% en etapa IV. El ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan ha demostrado ser altamente efectivo en este grupo de pacientes con tasa total de respuesta entre 73% y 80% y remisiones completas entre 15% y 51%. Tanto la toxicidad hematológica del tratamiento como los efectos adversos sobre otros sistemas es elevados, sin embargo sus tasas suelen ser inferiores a las observadas con quimioterapia.

En suma, la Medicina Nuclear es hoy en día, que más que nunca en su historia, una especialidad que va mucho más allá de las imágenes. Enfrentamos un tremendo desafío que nos obliga a estar preparados para participar en una nueva dimensión la que muy probablemente hoy nos es difícil vislumbrar. A velocidad vertiginosa veremos surgir nuevas posibilidades de tratar nuestros pacientes en base a que podemos llegar con nuestras fuentes abiertas de radiación a lugares específicos de las células, elementos sub-celulares, vías metabólicas e incluso a niveles aun insospechados al interior de los mismos genes. Nuestra misión en la oncología moderna depende de nuestra capacidad de adaptarnos al progreso médico e incorporarnos a él con la mayor dedicación.

2.8.1.3. Radiofármaco de ^{90}Y con DOTATOC (^{90}Y -DOTATOC)

El radiofármaco es marcado con ^{90}Y proveniente de Nordion MDS (Canadá) y péptido de PICHEM (Austria). Previo a la administración del producto a los pacientes éste es sometido a estrictos controles de calidad en mini columnas Sep-Pak C18. La eficiencia de marcación puede ser superior al 99%.

Este radiofármaco se usa para Las neoplasias llamadas carcinoides se originan en las células neuroendocrinas del tracto intestinal, páncreas y bronquios. Los tumores neuroendocrinos del páncreas se agrupan entre aquellos secretores (funcionantes) como insulinomas, glucagonomas, gastrinomas, VIP-omas y otros menos frecuentes y los no funcionantes. Los estudios de inmunohistoquímica y marcadores hormonales permiten hoy en día su clasificación histopatológica en forma segura. Si bien estos tumores son considerados no agresivos algunos de ellos se comportan con mayor malignidad llegando a producir metástasis en diversos órganos. Los principales indicadores de mal pronóstico en estos tumores son: tamaño tumoral, grado de invasión local, presencia de metástasis, angioinvasión, compromiso perineural, número de mitosis e índice de proliferación.

Estos tumores poseen en general una respuesta insatisfactoria a la quimioterapia convencional y son habitualmente resistentes a la radioterapia externa. Por lo tanto las opciones terapéuticas en las enfermedades avanzadas eran hasta hace poco tiempo muy limitadas. La mayoría de ellos presenta una sobre-expresión de receptores de somatostatina en su superficie celular principalmente del sub-tipo ss2. La incorporación de análogos de este péptido, con características adecuadas para obtener imágenes de medicina nuclear, ha permitido incorporar esta modalidad diagnóstica a la mayoría de centros. Este principio ha permitido a su vez emplear los mismos péptidos marcados ahora con altas dosis de radionúclidos emisores de radiación beta, tales como Itrio (^{90}Y) y Lutecio (^{177}Lu) como agentes terapéuticos.

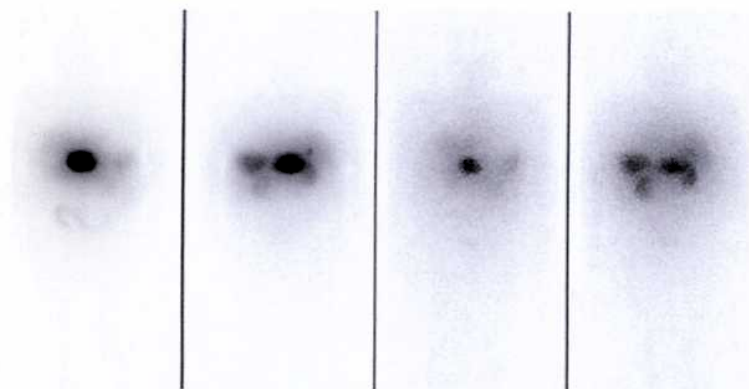


Fig. 2.18. Imágenes (Bremsstrahlung) de cuerpo entero AP y PA obtenidas después de la primera dosis de tratamiento con ^{90}Y -DOTATOC (izquierdas) y después del tercer tratamiento (derechas).

2.8.1.4. Dosimetría del Ytrio 90

El ^{90}Y decae mediante la emisión de partículas β^- de alta energía, con una semivida física de 64,1 horas (2,67 días). El producto derivado del decaimiento radiactivo es el zirconio-90 estable. El alcance de los electrones emitidos por el ^{90}Y en los tejidos es de 5 mm.

Los análisis para estimar la dosis de radiación absorbida se realizan utilizando técnicas cuantitativas de imagen con Zevalin marcado con el emisor gamma indio-111 (^{111}In), muestras de sangre y el programa informático MIRDose3. La dosis Zevalin marcado con ^{111}In para la obtención de imágenes se administra en todos los casos inmediatamente después de una perfusión de rituximab a dosis de 250 mg/m² para agotar las células CD20+ periféricas y optimizar la biodistribución. Después de la administración de Zevalin marcado con ^{111}In , se deben hacer rastreos de cuerpo entero hasta en 8 momentos distintos, obteniéndose imágenes en proyección anterior y posterior. Se toman muestras de sangre, que son

utilizadas para calcular los tiempos de permanencia en el tejido hematopoyético, hasta en ocho momentos diferentes.

Basándose en estudios de dosimetría con Zevalin marcado con ^{111}In , se calcula la dosimetría de la radiación estimada para cada órgano tras la administración de Zevalin marcado con ^{90}Y , a dosis de 15 MBq/kg y 11 MBq, según la Medical Internal Radiation Dosimetry (MIRD) (tabla 2, anexo). Las dosis estimadas de radiación absorbida en los órganos normales deben estar muy por debajo de los límites superiores de seguridad reconocidos. Los resultados de la dosimetría de pacientes individuales no son predictivos de la toxicidad de Zevalin marcado con ^{90}Y .

Capítulo 3. Parámetros de Adquisición de Imágenes de Bremsstrahlung

El proceso de adquisición requiere la selección de ciertos parámetros que influyen en la calidad de la imagen final y con los cuales se pretende lograr una resolución óptima con un tiempo mínimo de exploración, a continuación listaremos los parámetros necesarios a considerar, sin embargo debemos tomar en cuenta los parámetros de adquisición detallados en el capítulo 2.

1. **Matriz de adquisición:** El tamaño de píxel debe ser menor que la mitad de la resolución del sistema. En general se utiliza una matriz de 64×64 , que tiene un tamaño de píxel de 6.4 mm aproximadamente, pues este parámetro varía según el equipo. Puede lograrse una mayor resolución con un tamaño de píxel menor, lo que se consigue aumentando la matriz a 128×128 , que fue la usada en este trabajo. Sin embargo la relación señal-ruido puede ser pobre ya que es necesario incrementar en 8 la cantidad de cuentas para mantener la misma calidad de imagen, lo que llevaría más tiempo de adquisición, pudiendo producirse artefactos de movimiento ya que el fantoma estaría mayor tiempo.
2. **Número de proyecciones:** Idealmente el número de proyecciones en los 360° debe ser como mínimo igual al tamaño de la matriz de adquisición (por ejemplo: 64 proyecciones para una matriz de 64×64 y 128 proyecciones para una matriz de 128×128 .), en este trabajo se adquirió en SPECT 60 proyecciones. Si el número de proyecciones es menor que el mínimo, pueden aparecer artefactos en forma de haces en los cortes transversales. Al incrementar el número de proyecciones mejora la calidad de la imagen, reduciéndose el artefacto estrella, aún si el número de cuentas se reduce.

3. Tiempo por proyección: Generalmente es de 15 a 30 segundos. El tiempo puede ser variable en los casos en que el paciente presente dificultades para cooperar. Mientras mayor es el tiempo por proyección, mayor es la cantidad de cuentas registradas, lo que produce una mejora en la calidad de la imagen.
4. Radio de rotación y tipo de órbita: El radio de rotación se ajusta para que la cámara no tome contacto con la superficie del paciente o la camilla. Debe ser el menor posible ya que el aumento de la distancia fuente-detector produce pérdida de resolución.

Generalmente el incremento angular entre las imágenes de proyección en ambos casos es constante (alrededor de 3° a 6°). De esta forma, para una adquisición de 360° se producen de 60 a 120 imágenes de la proyección.

5. Ventana de energía: La configuración de la ventana de energía se realiza para aceptar la mayor cantidad posible de cuentas sin dispersión y rechazar la mayor cantidad posible de cuentas dispersas.

Una configuración de la ventana de energía del fotopico inadecuada puede degradar la uniformidad, reducir la sensibilidad y aumentar la contribución de la radiación dispersa en la imagen.

Los cambios repentinos en la posición de los picos indican una posible falla de la cámara.

Es importante controlar la ubicación de la ventana de energía para todos los radionúclidos utilizados, ya que las ubicaciones del fotopico correctas para un radionúclido no garantizan que las ubicaciones de la ventana de otros radionúclidos sean correctas.

5. Tipo de colimador: Para la adquisición de estudios con el fantoma adquirimos usando los siguientes colimadores: colimador de alta energía de todo propósito, colimador de baja energía propósitos generales, colimador de baja energía mediana resolución, y colimador de media energía y mediana resolución. Para poder comparar entre la cámara gamma y el spect, adquiriendo lo suficientes cuentas totales.

3.1. Protocolo de Procesamiento

El principio de la reconstrucción de imagen en todas las modalidades de SPECT, y CT es que un objeto se puede reproducir exactamente a partir de un conjunto de sus proyecciones tomadas desde diversos ángulos.

3.1.1 Reconstrucción por retroproyección filtrada

3.1.1.1. Sinograma

El sinograma es una imagen especial obtenida de las proyecciones de los cortes transaxiales. Se usa como punto de partida de la reconstrucción tomográfica. Además puede detectar el movimiento del paciente, que se ve como discontinuidades en la forma sinusoidal de las estructuras del sinograma, y ayudar a su corrección.

3.1.1.2. Retroproyección

La técnica de retroproyección es un método sencillo de obtener una reconstrucción volumétrica del órgano en estudio a partir de múltiples proyecciones.

El algoritmo de retroproyección se aplica a cada corte.

La actividad obtenida a partir de los perfiles de las proyecciones de la fuente puntual se toman sucesivamente y las cuentas correspondientes se suman a la

imagen a ser reconstruida en función del ángulo de proyección. Cada perfil muestra la posición de la fuente puntual con mayor intensidad, pero también generan intensidad fuera de la posición de la fuente puntual. La intensidad disminuye proporcionalmente a $1/r$, donde r es la distancia desde el pixel al centro de la fuente.

3.1.1.3. Retroproyección Filtrada

Para eliminar los artefactos producidos por la retroproyección, se filtra cada perfil por una función conocida como “rampa” en el dominio de las frecuencias espaciales. El resultado es un perfil con intensidades negativas. En los perfiles fuera de la posición de la fuente puntual los valores positivos y negativos se superponen en la retroproyección y dan intensidad cero. Aumentando el número de proyecciones, el artefacto estrella se reduce notablemente.

3.2. Tipos de filtros desarrollados en el análisis de las imágenes

- **Filtro pasa bajos Butterworth:**

Suavizan la imagen disminuyendo la amplitud de las frecuencias espaciales altas.

La expresión matemática de este filtro es la siguiente:

$$B(f) = \frac{1}{\sqrt{1 + (f/f_c)^{2n}}} \quad \text{Ecuación 6}$$

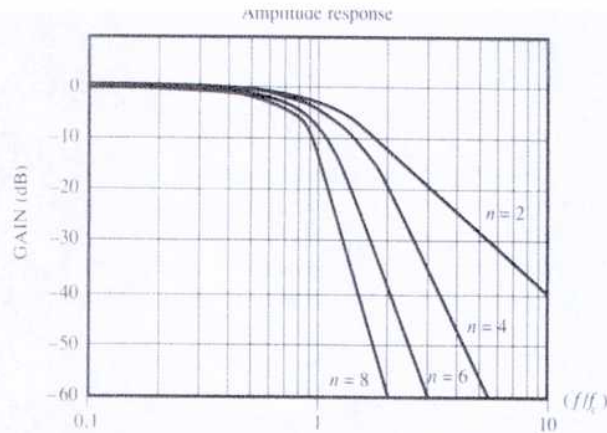


Fig.3.1: Curva del filtro Butterworth que muestra la variación de la ganancia en función de la frecuencia. Se indica cómo se modifica la contribución de cada frecuencia de la imagen original para formar la imagen filtrada. Un valor nulo indica que aquella no se transmite, es decir, que no aparece en la imagen filtrada. Un valor unidad significa que no queda modificada. Valores superiores a la unidad implican que determinadas frecuencias se realzan. De esta manera, para disminuir el efecto del ruido se reduce la amplitud de las altas frecuencias, mientras que para detectar contornos se deben realzar las medias y altas frecuencias.

Los parámetros que se varían para su utilización son la frecuencia de corte (f_c) y el orden (n). El orden da la velocidad de supresión de las frecuencias altas, y la frecuencia de corte es el valor de la frecuencia a la cual la amplitud del filtro comienza a disminuir.

La frecuencia de corte puede ser variada (típicamente entre 0.2 y 1.0 Nyquist), también el orden (típicamente entre 4.0 y 10.0).

En el filtro, la f_c muchas veces es especificada como una fracción de la frecuencia de Nyquist, F_n , que expresa la máxima frecuencia del objeto que es capaz de representar el sistema de imagen.

Para un mismo filtro, la fc para una matriz de 64×64 es el doble que para una matriz de 128×128 .

3.2.2. Método de Reconstrucción Iterativa

Este método requiere más pasos de procesamiento que la retroproyección filtrada pero puede reducir artificios de reconstrucción.

Los métodos de procesamiento de adquisiciones basados en aproximaciones iterativas calculan una aproximación inicial de la distribución de actividad a partir de los datos de las vistas tal como han sido adquiridos. Luego se compran los datos originales y los estimados. Si la imagen estimada está próxima a los datos originales, la iteración puede detenerse. No es recomendable obtener una estimación idéntica a los datos originales ya que la reconstrucción generaría todo el ruido y el objetivo es reducir las contribuciones de las altas frecuencias. La estimación se reproyecta para realizar una nueva comparación si es necesario. En cada paso el algoritmo maximiza la verosimilitud minimizando el error. Este proceso es lento, pero puede acelerarse mediante el denominado "ordered subset of expectation maximization method (OSEM)" o método de maximización de expectativas mediante subconjuntos ordenados, que reduce el número de iteraciones requeridas. (31)

Los métodos pueden compensar todas las degradaciones (por distancia, atenuación, dispersión Compton, etc.) y permiten obtener imagen de alta calidad. Una limitación de estos métodos es la necesidad de una elevada capacidad de procesamiento informático, necesaria para establecer el número óptimo de iteraciones y para implementar todas las posibles correcciones.

En este método, las imágenes producidas por el algoritmo no son negativas, en comparación con el método de RPF. Además, proporciona una mejor cuantificación de la imagen y una mejor definición de los bordes del objeto que la RPF.

3.3. Representación de las Imágenes

La forma habitual de presentar las imágenes obtenidas tras la reconstrucción es mediante cortes transversales, coronales y sagitales.

En SPECT la orientación de las imágenes transversales se basa en un plano que se asume.

En la elección entre un sistema de representación en una escala de grises o en una escala de color, hay que tener en cuenta que una escala bien diseñada debe permitir una buena visualización de los distintos tejidos así como de las posibles lesiones sin necesidad de una manipulación excesiva de las imágenes.

Todos los equipos llevan incorporados sistemas de representación en escalas de colores cuyos tonos e intensidades son proporcionales al número de fotones emitidos por cada región y por lo tanto a la distribución del trazador.

Es posible diseñar escalas de colores propias, suministrando a la computadora los parámetros que se crean óptimos. La secuencia de colores elegidos tiene que permitir una neta separación entre la sustancia gris y la sustancia blanca sin necesidad de efectuar una sustracción de fondo.

Capítulo 4: Procedimientos y Resultados de este trabajo.

• Características Especiales del ^{90}Y .

Los emisores beta han sido extensamente utilizados en la terapia con radionúclidos. Como resultado, una gran variedad de estos radionúclidos han sido estudiados. El rango de penetración de estas partículas es generalmente mayor que la partículas alfa pero poseen una menor LET.

Entre los Emisores beta de alta energía, tenemos que Los candidatos potenciales son el fósforo ^{32}P , el ^{90}Y y el ^{188}Re . Los dos últimos se obtienen de generadores de ^{90}Sr y ^{188}W respectivamente (¹⁹⁻²¹). Los emisores beta de alta energía son útiles para tratar tumores grandes porque permiten reducir los efectos de la distribución heterogénea de los AcMos en estos tumores.

El radiofármaco debe ser suministrado por la unidad de radiofarmacia en forma de monodosis con los datos identificativos del mismo y conservado a una temperatura entre $2-8^{\circ}\text{C}$ (²) y protegido de la luz debiendo utilizarse dentro de las 8-12 h siguientes al proceso de marcaje.

Antes de la utilización del radiofármaco, la unidad de radiofarmacia ha realizado el radiomarcaje correctamente, con la determinación de la pureza radioquímica mediante técnicas de cromatografía.

En la etiqueta identificativa figura la actividad calibrada con la fecha y la hora de la calibración. La medida de actividad de emisores β depende de la radiación *bremsstrahlung* que se produce como consecuencia de la interacción de la radiación β con la matriz de la fuente, su contenedor y con las paredes del

contenedor del activímetro. Por ello, el uso de diferentes volúmenes, diferentes contenedores (vial, jeringa, ampolla, etc.) e incluso cambios en la densidad del líquido contenido nos pueden llevar a tener errores de medida. Además, en el caso del Y-90 se describen errores del 50 % (³).

Cabe distinguir en todo el proceso tiene dos fases claramente diferenciadas:

- Preparación del radiofármaco.
- Administración al paciente

La inyección de la dosis terapéutica del radiofármaco de ⁹⁰Y se realiza por vía intravenosa de manera "lenta" a una tasa aproximada de diez microlitros por segundo con un volumen, en todos los tratamientos realizados, inferior a diez mililitros. Ello supone en todos los casos un tiempo de infusión de 10 minutos.

El pequeño volumen supone una alta probabilidad de que una elevada fracción de la actividad prevista pudiera ser retenida en el sistema y no administrada al paciente si un aparato de bombeo automático controlado a distancia fuera empleado.

El uso de un protector de jeringa de acrílico (^{1,4}) para atenuar la radiación beta y minimizar la emisión de radiación secundaria de frenado *bremsstrahlung*, con un espesor entre 12 y 17 mm (el rango máximo de las partículas β emitidas por el ⁹⁰Y en plástico es de 9,2 mm (⁵), en combinación con la utilización de un delantal plomado 6 de 0,25 mm de plomo equivalente llevado por el personal para apantallar la débil radiación de frenado producida por las partículas beta, fue la opción finalmente elegida durante la fase de estudio.

La primera tarea realizada fue determinar la ventana correcta de energía para el fotopico del ⁹⁰Y con que trabajaríamos, así como también el tipo de colimador que

sería usado para la adquisición por lo que durante esta etapa seguimos los parámetros de la bibliografía, y fuimos haciendo correcciones a las necesidades del espectro que se obtenía, dando la mayor atención a obtener un espectro en el cual pudiera definir la zona de bremsstrahlung del ^{90}Y .

4.1 Espectros de Ytrio 90, para determinar la ventana de trabajo:

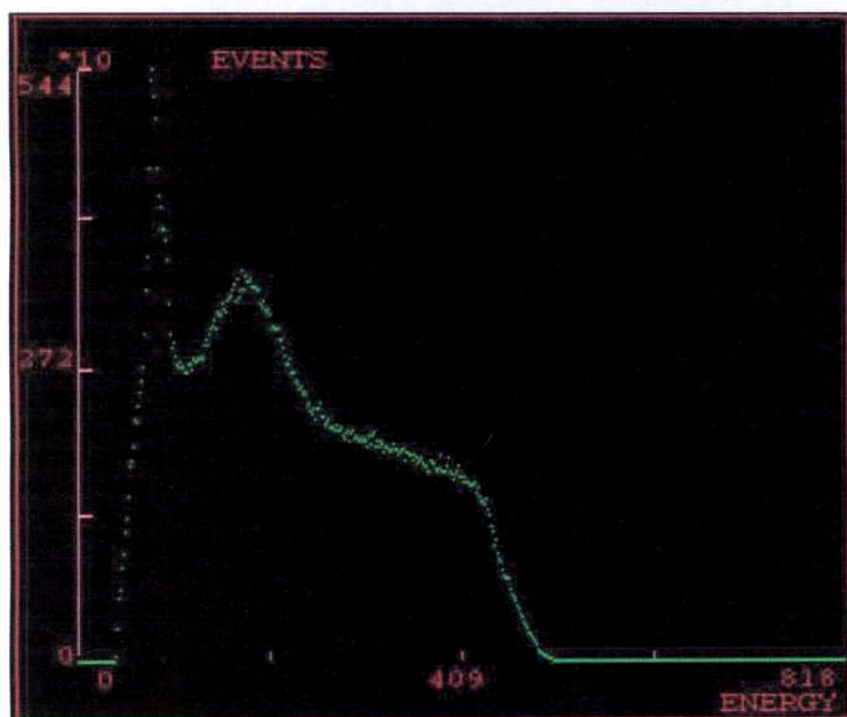


Figura 4.1. En este espectro de bremsstrahlung correspondiente a una adquisición en el SPECT Helix, logradas con un colimador de baja energía, y una ventana energética del 60%, centrada a una energía de 217 Kev. Hay un marcado backscatering con este colimador en el mismo se observa la cola de bremsstrahlung del ^{90}Y a las energías obtenido.

Figura 4.2, Espectro del ^{90}Y en el SPECT Helix, en el cual se observa la cola del bremsstrahlung. Para esta adquisición usamos un colimador de mediana energía y una ventana del 60%. Centrada a una energía de 217 Kev. Se observa que Hay una disminución del ruido o backscatering comparado con el colimador anterior. Es notable considerar que en ambos casos estamos usando el mismo SPECT.

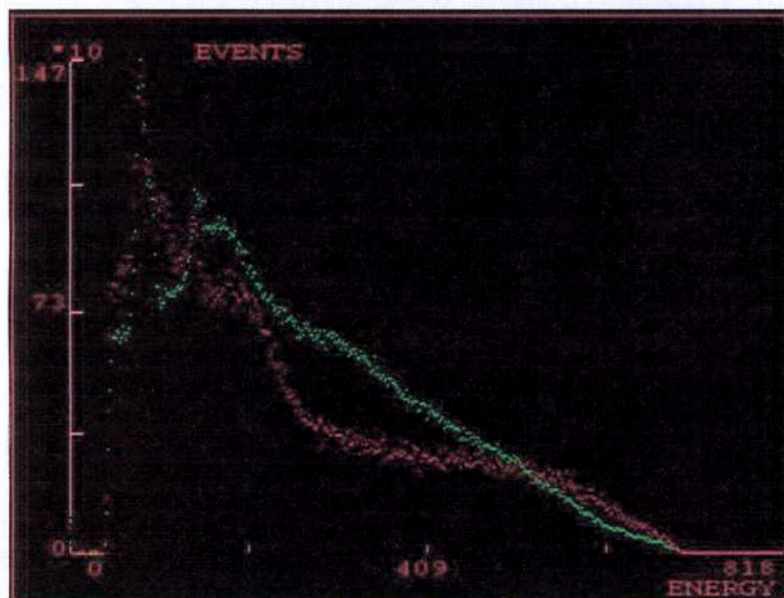


Fig.4.3 Espectro de bremsstrahlung del ^{90}Y , en el cual se uso un colimador de baja energía y todo propósito(el rojo) , comparado con el mismo espectro usando un colimador de alta energía y todo propósito(el

verde).en ambos casos mantuvo constante la ventana energética a 60%, y centrada a 217Kev. En este espectro es notable la presencia de R-X proveniente a la interacción de los fotones con el colimador.

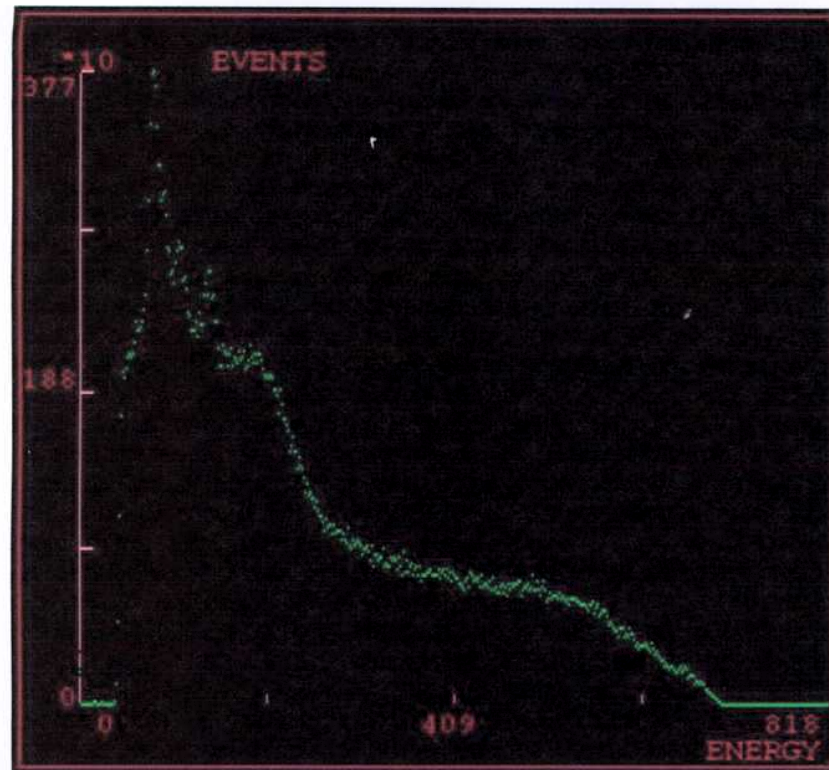


Figura 4.4. Del espectro de bremsstrahlung del ytrio usando el SPECT SP4, elscient, aquí se uso un colimador de alta energía y de propósito general, aquí se observo una caída significativa de la sensibilidad en comparación con el colimador de bajas energía, y un incremento de la resolución.

Figura 4.5, Espectro de bremsstrahlung del ^{90}Y en el SPECT Elscient SP4.con un colimador de baja energía y una ventana energética de 60%.

Luego de haber hecho estas prácticas en el SPECT Helix como en el SPECT SP4, definimos a que ventana energética era la más adecuada, para llevar a cabo las adquisiciones del fantoma con las fuentes de ytrio, esto sirvió para definir que la ventana en la cual teníamos menos interferencia producida por los rayos x en el colimador era a 41%. Y centrando la misma a 212 kev. , en cuanto al colimador seguimos recomendaciones de las referencias y llevamos a cabo la adquisición de estas imágenes tomando como referencia estudios previos comparativos que permitía evaluar los mismos en los dos sistemas a usar. También se variaron los colimadores para poder delimitar las mejores opciones de adquisición y que permitieran tener el mejor compromiso de resolución y sensibilidad en la investigación.

4.2 Imágenes de Bremsstrahlung Obtenidas con el Fantomas:

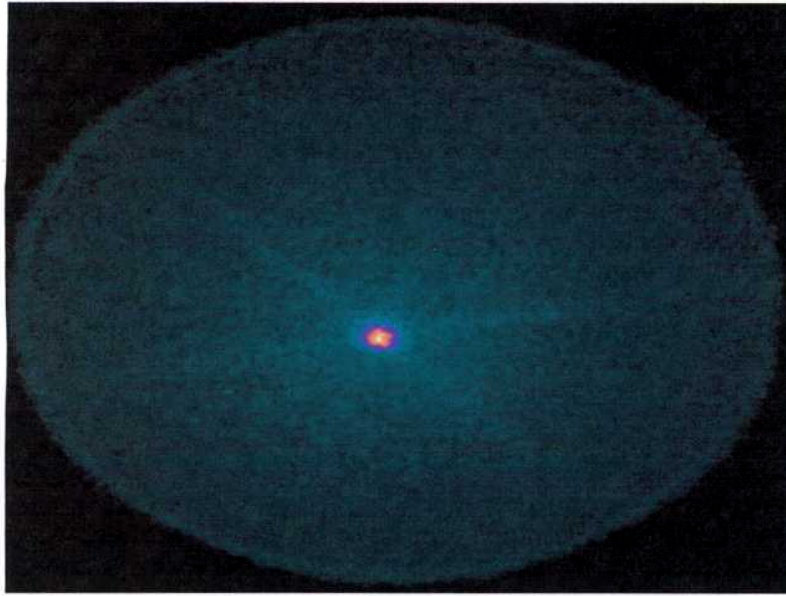


Figura 4.6. Imagen Planar de bremsstrahlung de la fuente de ^{90}Y colocada en el inserto D2, y obtenidos en el SPECT Elscint SP4, y el colimador de baja energía y media resolución, con una ventana energética de 41%. Y centrada a 212keV.



Figura 4.7. Imagen Planar de la fuente de ^{90}Y ubicada en el inserto D5, adquirida en el SPECT Elscint SP4, usando el colimador de baja energía, y una ventana energética de 41%. Aplicándole un algoritmo de corrección iterativo.

Figura 4.8. Imagen Planar de la fuente de ytrio ubicada en el inserto D5, adquirida en el SPECT Elscint SP4, usando el colimador de alta energía, y una ventana energética de 41%. Aplicándole un algoritmo de corrección iterativo. observe la manifiesta perdida de contraste comparado con el anterior.

A todas las imágenes obtenidas estas fueron procesadas usando los dos filtros que posee la unidad Xeleris, primeramente fueron tratadas usando un filtro de back projection específicamente el filtro butterworth, que es un filtro del dominio de frecuencias, que consiste en obtener una Transformada de Fourier, aplicar multiplicando el filtro deseado, y calcular la transformada inversa para regresar al dominio espacial. y seguidamente fueron tratadas las imágenes usando un algoritmo iterativo específicamente el filtro OSEM. Es importante mencionar que los volúmenes que contienen la concentración de actividad de ^{90}Y , son de

diferentes dimensiones, $D_2 > D_5$. (D_2 diámetro de 27mm, y D_5 de 13mm) La concentración de actividad en ambos casos es la misma, la cual fue de 6.77 mCi.

El filtro butterwoth es uno de los filtros más usados en medicina nuclear en el dominio de frecuencias, dado que puede ser pasa-bajo o pasa-altos. Este filtro tiene una función de transferencia bastante suave, que generalmente da muy buenos resultados, por ejemplo la función de transferencia de un filtro butterwort pasa-bajo de orden n , y distancia D al origen se define como:

$$H(u, v) = \frac{1}{1 + \left(\frac{\sqrt{u^2 + v^2}}{D_0} \right)^{2n}} \quad \text{Ecuación 7}$$

El **Algoritmo iterativo OSEM** es cada vez más frecuente, en los equipos comerciales, la utilización de un algoritmo que lleve a cabo un proceso iterativo. La reconstrucción inicia con los datos de las proyecciones y una estimación de la primera imagen por retroproyección filtrada. Esto involucra la solución de un sistema de ecuaciones algebraicas con muchas incógnitas, que por ese motivo no se pueden resolver, por lo que se usa un método aproximado iterativo.

El Algoritmo OSEM: acorta el tiempo del proceso iterativo, llamado (ordered llamado subsets-expectation maximization), este algoritmo se basa en uno de 1980, sobre técnicas de máxima probabilidad (EM-ML). En este caso se usaban todas las proyecciones para aplicar el método al hacer cada iteracion. El nuevo método OSEM solo usa parte de estas proyecciones en cada nueva iteración. El orden se elige cuidadosamente y se dividen los datos, antes de comenzar el proceso, en $N=2, 4, 8, 16, 32$, etc., proyecciones. En cada iteración solo se usa $1/N$ de los datos totales. OSEM se usa hoy en día con mucho éxito para reconstruir imágenes en medicina nuclear de SPECT Y PET.

El fantoma que se uso se le agrego igual concentración de actividad en los dos insertos rellenos, diferenciándose en el volumen(D2 >D5) de cada uno solamente, los cuales fueron adquiridos haciendo las modificaciones sugeridas en la bibliografía. Y las imágenes adquiridas fueron tratadas usando los filtros mencionados en el párrafo anterior.

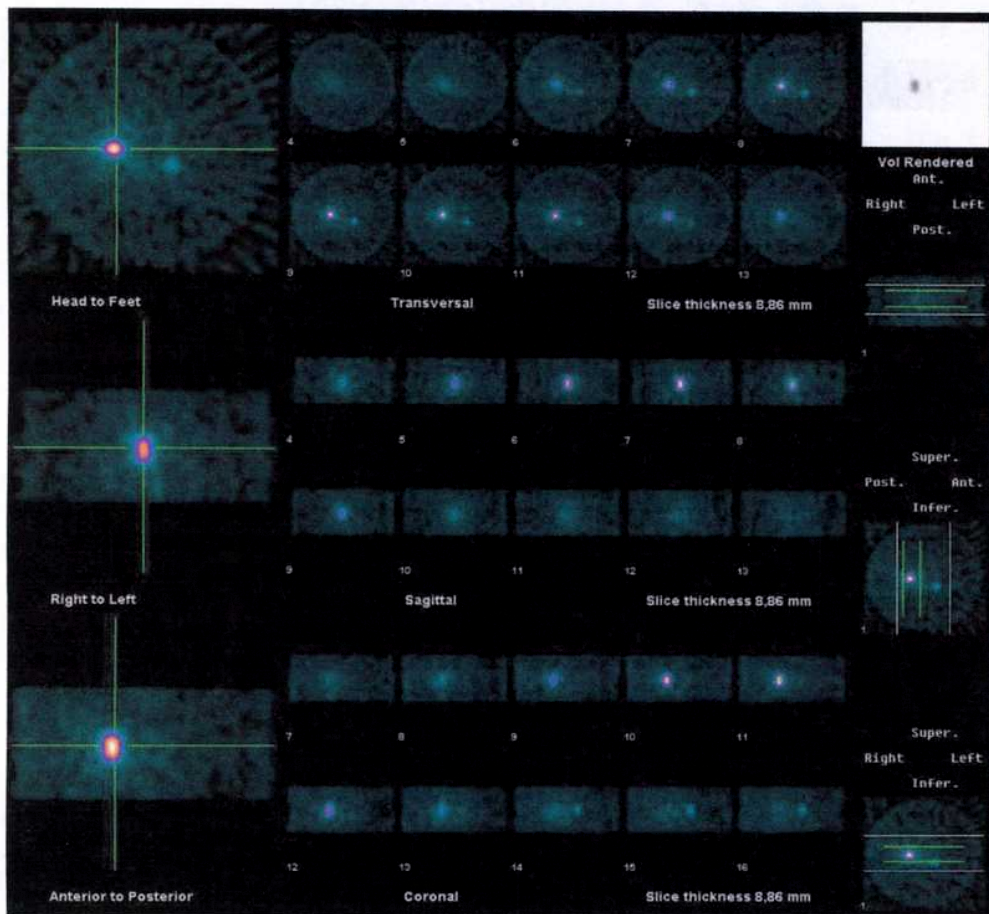


Figura 4.9. Grupo de imágenes Tomograficas, obtenidas en el SPECT Helix, usando un colimador de baja energía y media resolución, conservando la ventana a 41%, centrada a 212kev en el inserto D2 del fantoma. Estas imágenes fueron tratadas usando el algoritmo de Backproyection del equipo (FBP). Aquí podemos observar el filtrado suave que ejecuta la función de transferencia del filtro Butterworth.

Figura 4.10. Imágenes Tomograficas, obtenidas en el SPECT Helix, usando un colimador de baja energía y media resolución, conservando la ventana a 41%, centrada a 212kev estas imágenes corresponde al inserto D5 del fantoma. Estas imágenes fueron tratadas usando el algoritmo de Backprojection del equipo (FBP). Acá es significativo el volumen de la fuente que es menor a la proyección anterior, por lo cual es un elemento claro a tomar en cuenta para poder hacer el filtrado de las imágenes.

Figura 4.11. Imágenes Tomograficas, obtenidas en el SPECT Helix, usando un colimador de baja energía y media resolución, conservando la ventana a 41%, centrada a 212kev del inserto D2 del fantoma. Estas imágenes fueron tratadas usando el algoritmo iterativo del equipo (OSEM). La reconstrucción inicia con los datos de las proyecciones y una estimación de la primera imagen por retroproyección filtrada. Este Algoritmo acorta el tiempo del proceso iterativo. El nuevo método OSEM solo usa parte de estas proyecciones en cada nueva iteración.

Figura 4.12. Imágenes Tomograficas, obtenidas en el SPECT Helix, usando un colimador de baja energía y media resolución, conservando la ventana a 41%, centrada a 212kev del inserto D5 del fantoma. Estas imágenes fueron centradas en el inserto D5 del fantoma y luego tratadas usando el algoritmo iterativo del equipo (OSEM). Acá es notable la pérdida de resolución de la imagen en algunos cortes.

Figura 4.13. Imágenes Tomograficas, obtenidas en el SPECT Helix, usando un colimador de mediana energía y media resolución, conservando la ventana a 41%, centrada a 212kev en el inserto D2 del fantoma. Estas imágenes fueron tratadas usando el algoritmo de Backprojection del equipo (FBP). A medida que variamos el colimador los resultados fueron notables.

Figura 4.14. Imágenes Tomograficas, obtenidas en el SPECT Helix, usando un colimador de media energía y media resolución, conservando la ventana a 41%, centrada a 212kev. Estas imágenes fueron centradas en el inserto D5 del fantoma y luego tratadas usando el algoritmo Backproyection del equipo (FBP).



Figura 4.15. Imágenes Tomograficas obtenidas en el SPECT Helix, usando un colimador de mediana energía y media resolución, conservando la ventana a 41%, centrada a 212kev en el inserto D2 del fantoma. Estas imágenes fueron tratadas usando el algoritmo de iterativo del equipo (OSEM).

Figura 4.16. Imágenes Tomograficas obtenidas en el SPECT Helix, usando un colimador de media energía y media resolución, conservando la ventana a 41%, centrada a 212kev. Estas imágenes fueron centradas en el inserto D5 del fantoma y luego tratadas usando el algoritmo iterativo del equipo (OSEM).



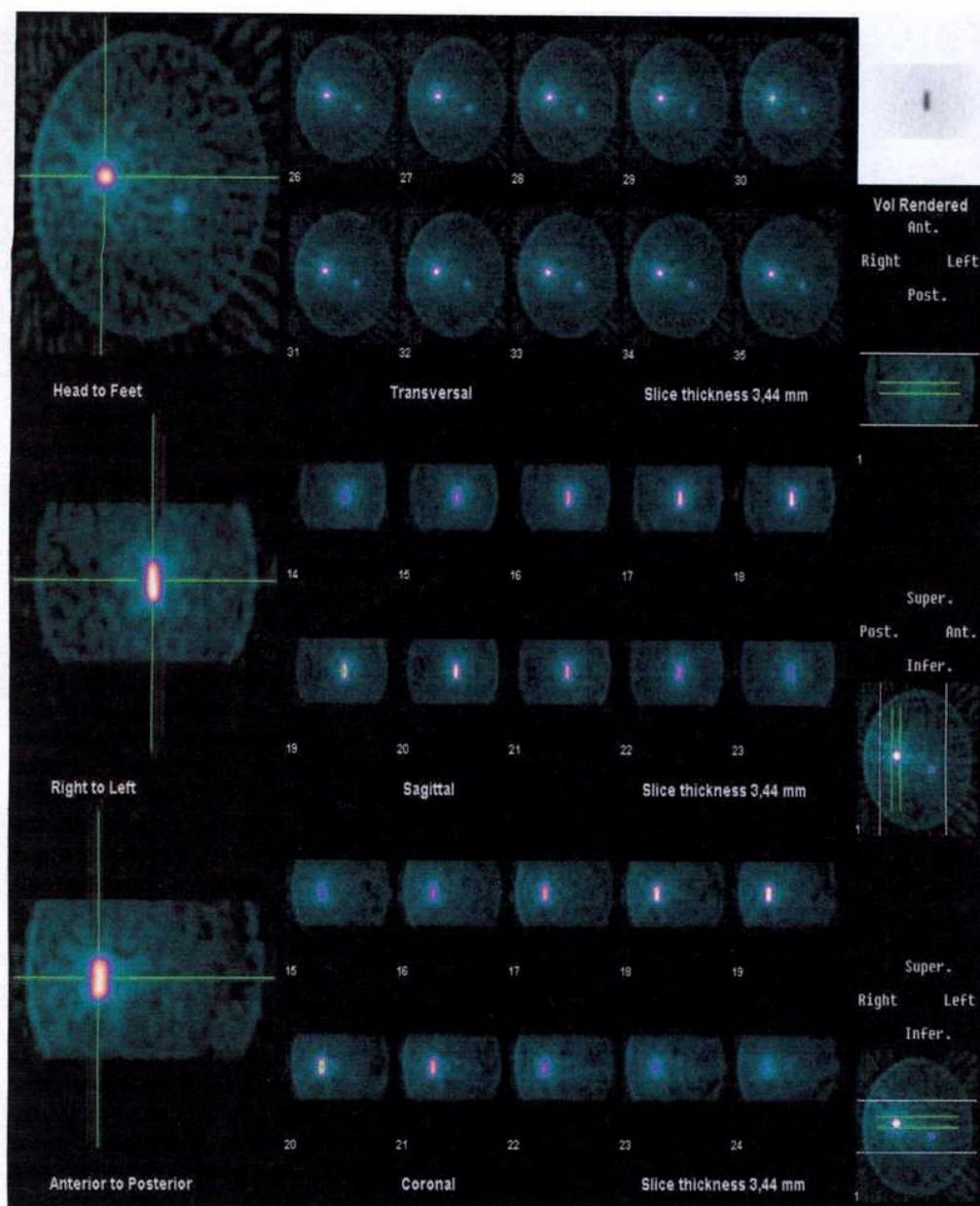


Figura 4.17. Imágenes obtenidas en el SPECT SP4 marca Elscint, usando un colimador de baja energía y media resolución, conservando la ventana a 41%, centrada a 212keV en el inserto D2 del fantoma. Estas imágenes fueron tratadas usando el algoritmo de Backprojection del equipo (FBP).

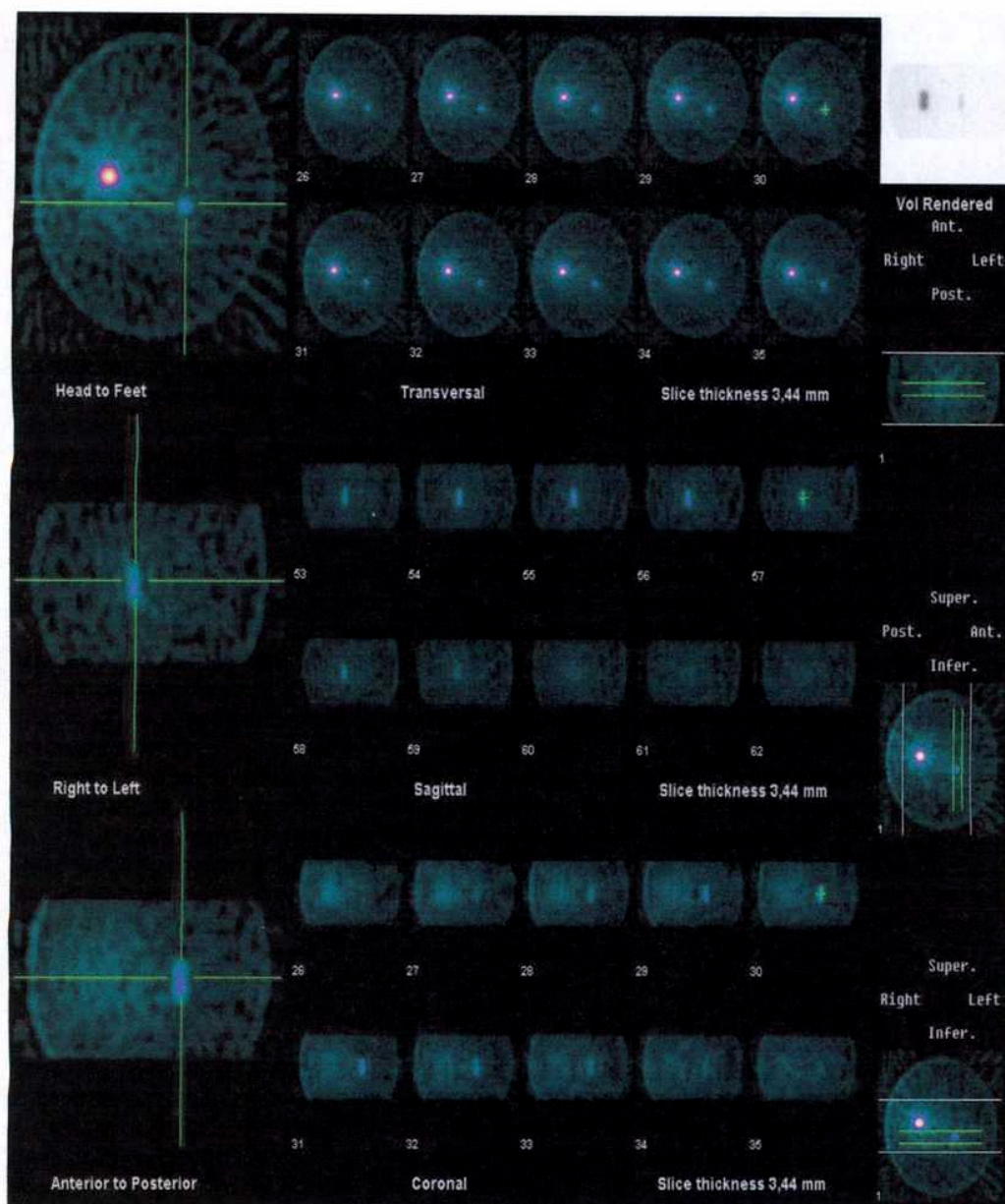


Figura 4.18. Imágenes obtenidas en el SPECT SP4 marca Elscint, usando un colimador de baja energía y media resolución, conservando la ventana a 41%, centrada a 212keV en el inserto D5 del fantoma. Estas imágenes fueron tratadas usando el algoritmo de Backproyección del equipo (FBP).

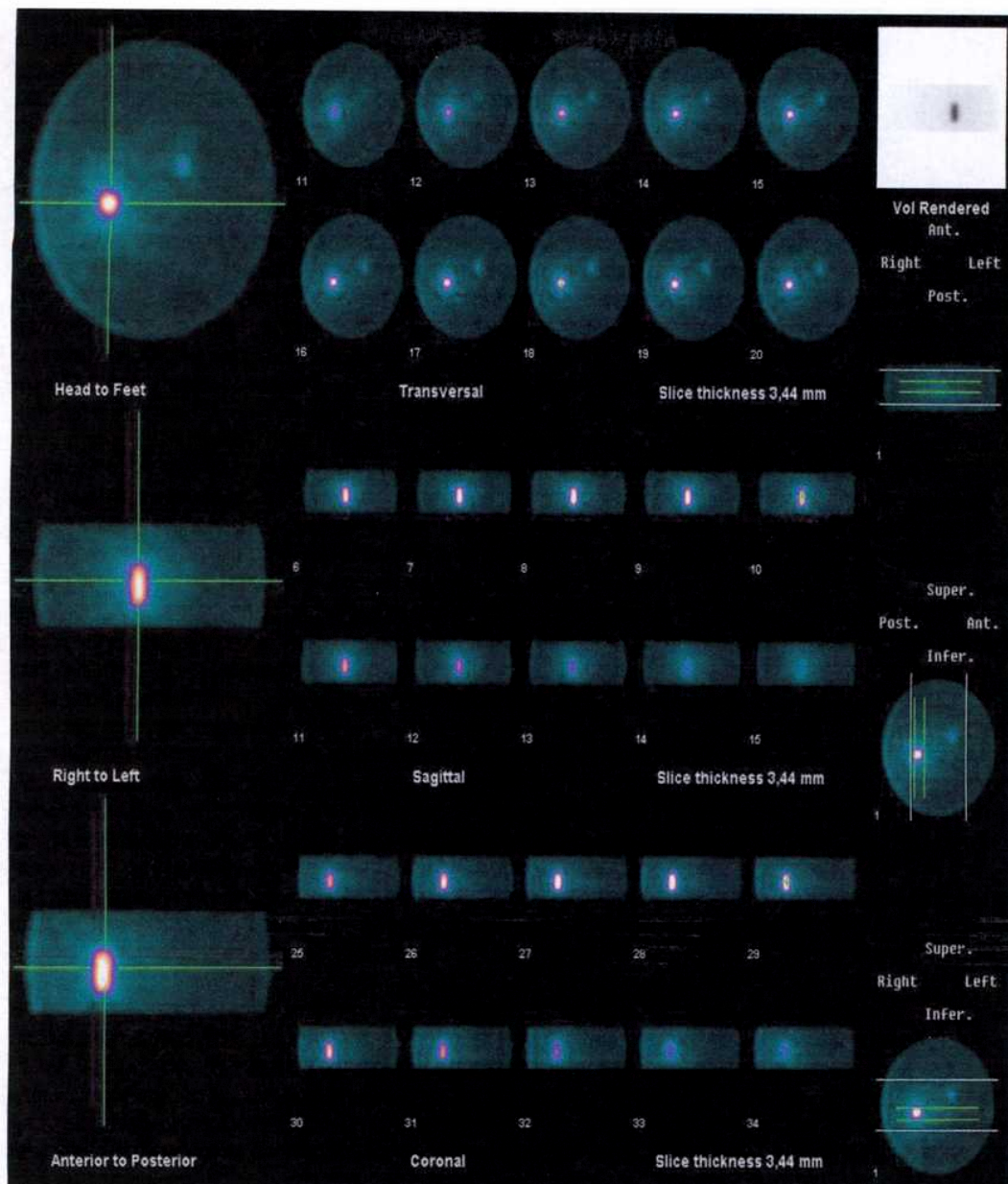


Figura 4.19. Imágenes obtenidas en el SPECT SP4 marca Elscint, usando un colimador de baja energía y media resolución, conservando la ventana a 41%, centrada a 212keV en el inserto D2 del fantoma. Estas imágenes fueron tratadas usando el algoritmo de iterativo del equipo (OSEM).

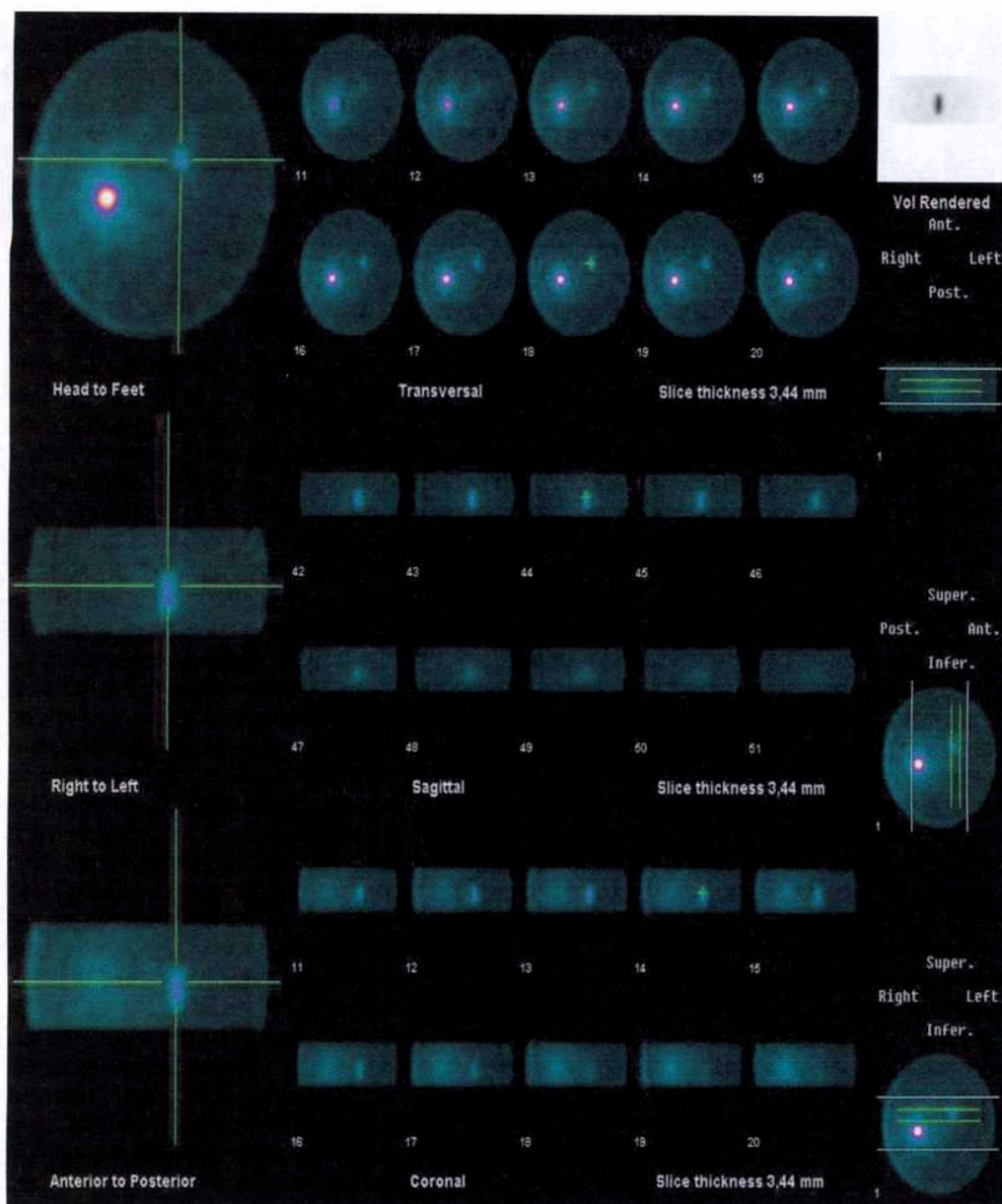


Figura 4.20. Imágenes obtenidas en el SPECT SP4 marca Elscint, usando un colimador de baja energía y media resolución, conservando la ventana a 41%, centrada a 212keV en el inserto D5 del fantoma. Estas imágenes fueron tratadas usando el algoritmo de iterativo del equipo (OSEM).

Figura 4.21. Imágenes obtenidas en el SPECT SP4 marca Elscint, usando un colimador de alta energía y todo propósito, conservando la ventana a 41%, centrada a 212keV en el inserto D5 del fantoma. Estas imágenes fueron tratadas usando el algoritmo de Backprojection del equipo (FBP).



Figura 4.22. Imágenes obtenidas en el SPECT SP4 marca Elscint, usando un colimador de alta energía y todo propósito, conservando la ventana a 41%, centrada a 212keV en el inserto D2 del fantoma. Estas imágenes fueron tratadas usando el algoritmo de Backprojection del equipo (FBP). usando este filtro obtengo una imagen mejor definida.

Figura 4.23. Imágenes obtenidas en el SPECT SP4 marca Elscint, usando un colimador de alta energía y todo propósito, conservando la ventana a 41%, centrada a 212keV en el inserto D2 del fantoma. Estas imágenes fueron tratadas usando el algoritmo de iterativo del equipo (OSEM). Perdemos mucha resolución con este colimador y con este software no gana mucho en el tratamiento.

Figura 4.24. Imágenes, obtenidas en la cámara gamma SP4, Elscint, usando un colimador de alta energía y todo propósito, conservando la ventana a 41%, centrada a 212keV en el inserto D5 del fantoma. Estas imágenes fueron tratadas usando el algoritmo de iterativo del equipo (OSEM). Es muy marcada la diferencia de el contraste obtenido usando este tipo de colimador y este software.

Luego de Analizar los resultados obtenidos en las diferentes imágenes, después de los tratamientos podemos indicar que La mayor fuente de imprecisión en SPECT es la atenuación, la cual es corregida habitualmente por el método de

Chang. Por otra parte, la existencia de radiación dispersa es otra causa que contribuye de forma notable a la degradación de la imagen, cuando se quieren realizar análisis de tipo cuantitativo. Uno de los principales fenómenos achacables a la existencia de la radiación dispersa, es el aumento de cuentas registradas en las regiones de baja o ninguna actividad, fenómeno que vuelve imprecisa la calibración en actividad.

El SPECT Helix utilizado es de doble cabezal, rectangulares de 61 fotomultiplicadores cada uno, lo podemos ver en esta figura 44 en pleno proceso de adquisición de las imágenes del fantomas.



Figura 4.25 SPECT Elscint Helix, de doble cabezal, adquiriendo en el fantoma, las imágenes del ^{90}Y .



Figura 4.26. Forma física como se recibe la muestra de ^{90}Y , por parte del proveedor.

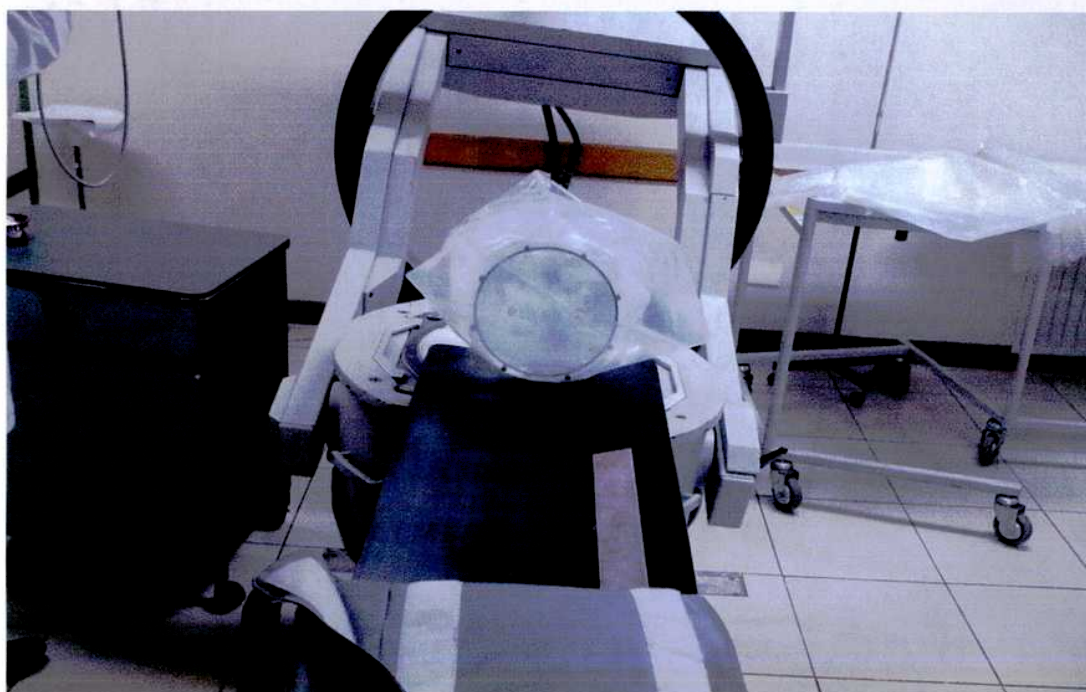


Figura 4.27. SPECT SP4 con el fantoma adquiriendo las imágenes en el estudio. Está conformado por un solo cabezal redondo de 37 fotomultiplicadores.

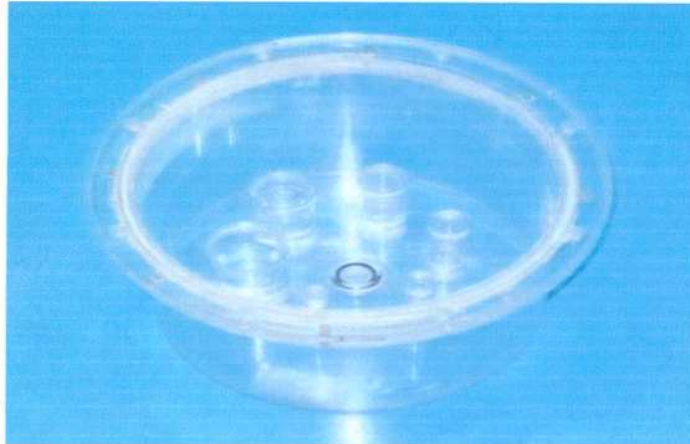


Figura 4.28. Preparación del fantoma con la concentración de actividad adecuada de ^{90}Y , que serían adquiridos.

Por los resultados obtenidos al tratar las imágenes de SPECT Helix y la de el SPECT SP4 Elscint surge la necesidad de poder corregir la imagen de transmisión que se obtiene usando la CT, por lo cual se hizo un algoritmo de Matlab que permite superponer las imágenes de SPECT con las de CT, haciendo la corrección del scattering y la atenuación de la misma forma que se hace en sistemas como PET-CT Y SPECT-CT.

4.3 Imágenes de Bremsstrahlung de los SPECT-CT evaluadas con el Algoritmo de Matlab.

A continuación las imágenes de SPECT obtenidas y la Imagen de CT del fantomas, con el objetivo de poder superponerse, aplicarles rotaciones, traslaciones, hacerles filtrado de frecuencia, fueron tratadas con un algoritmo de Matlab que fue diseñado en el marco de este trabajo y que este sirvió para este fin.



Fig. 4.29. Muestra cómo se puede abrir en una sola ventana las dos imágenes del fantoma, la correspondiente al CT de una matriz de 1024x1024, y de 114 frames y la de SPECT, estas imágenes fueron adquiridas en una matriz de 128x128 y 55 frames. Se observa igualmente el histograma de cada imagen. Es evidente la diferencia en la resolución de las imágenes así como la matriz de cada uno.

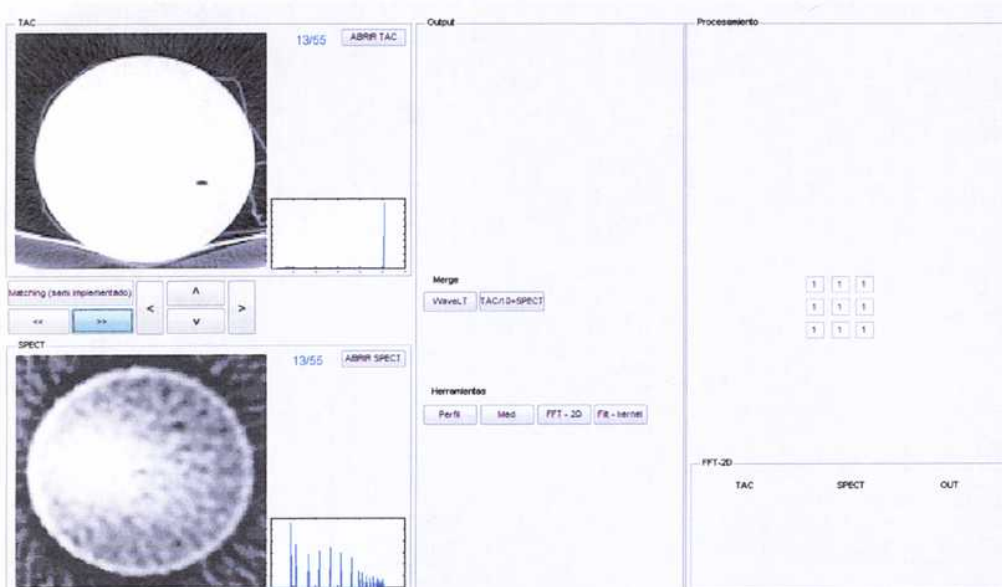


Fig. 4.30. En esta imagen se hizo el empalme de la imagen de CT, logrando tener igual cantidad de imágenes que las de SPECT para poder tratarlas, así poder superponerlas y procesarlas.

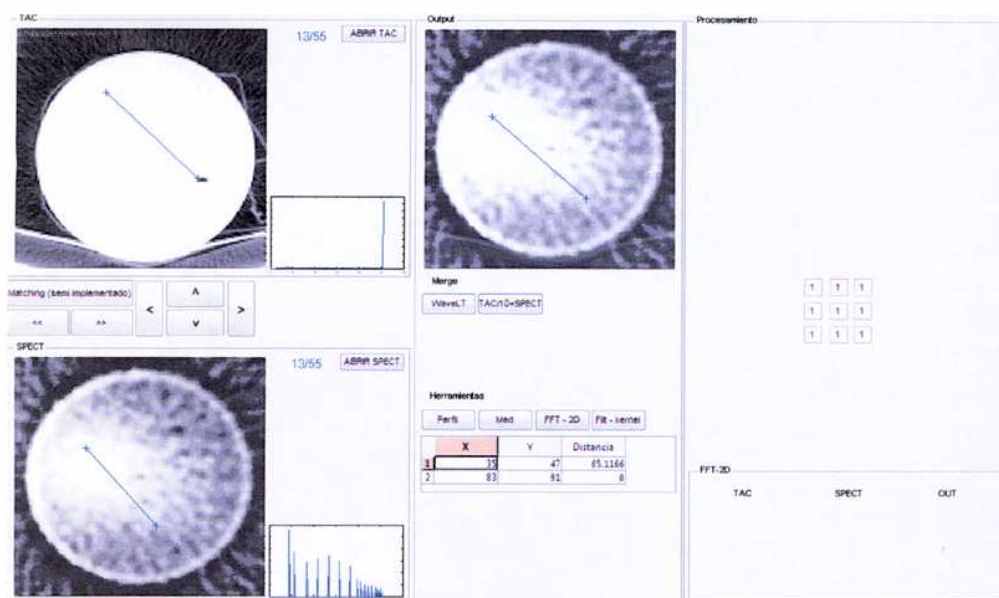


Fig. 4.31. Las imágenes de CT y SPECT, se superponen produciendo una imagen final que suma cada imagen con su par respectivo, permitiendo hacer mediciones a las mismas, y aplicar promedios.

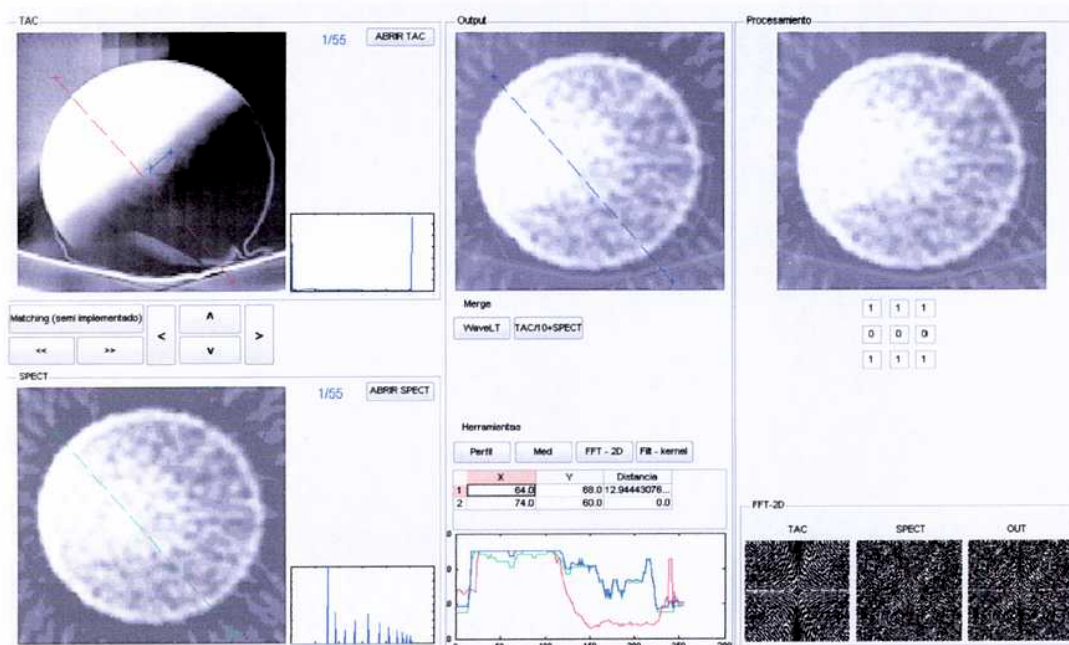


Fig. 4.32. Aquí podemos observar cómo se puede superponer la imagen TC/SPETC y a esta imagen se le aplica una transformada de Wavelet, y una FFT-2D a cada imagen .obsérvese que en este caso la imagen

procesada muestra los cambios significativos. Lo mismo que se pueden medir los píxeles entre cada fuente, como también aplicar un filtro de kernel a la imagen final procesada.

5. Conclusiones y líneas futuras

La obtención de imágenes de brehmmstrahlung del ^{90}Y representa una alternativa sin costo agregado.

- El procedimiento permitió la adquisición de imágenes en forma inmediata en los insertos de D5 de 13mm y D2 de 27 mm.
- Las imágenes obtenidas fueron de una aceptable resolución, permitiendo observar una biodistribución general del ^{90}Y .
- Se recomienda el uso de este tipo de imágenes de bremsstrahlung para los estudio imagenológico a fin de analizar la biodistribución, establecer la afinidad del tumor por el agente y realizar cálculos dosimétricos. Esto permite reducir los costos que produce el uso de radiofármacos que marcados con ^{90}Y como el zevamab y el dotatoc son de muy alto costo y por lo tanto muy limitado en nuestro medio. Sin embargo, es posible aprovechar la radiación de frenado ("brehmmstrahlung") del ^{90}Y con emisión de fotones X, para intentar generar imágenes de biodistribución.
- La radiación exclusivamente beta de alta energía ($\langle E \rangle = 2,3 \text{ MeV}$) con penetración de 5,3 mm y $T_{1/2}$ de 2,7 días hace del ^{90}Y un agente tumoricida eficaz al ser unido al anticuerpo monoclonal.

5.2 Líneas futuras

A continuación se enumeran las líneas futuras que quedan abiertas como consecuencia del trabajo presentado en esta tesis:

•*Una meta interesante seria:* Utilizar las imágenes obtenidas y hacer una simulación de matrices de sistema para evaluar la calidad de imagen obtenida por una cámara SPECT con distintos espesores de cristales y con capacidad de medida de la penetración en el cristal.

•*Una meta a lograr es:* Ampliar el código de Matlab para poder realizar estimaciones rápidas de dispersión en el objeto, y cuantificación de las imágenes con la intención de poder usarse en la dosimetría de ^{90}Y , se podría modificar el algoritmo de reconstrucción y eventualmente mejorar los resultados además de comparar con el algoritmo de Chan.

Capítulo 6. BIBLIOGRAFÍA:

- 1 Xiaowei Zhu. Radiation Safety Considerations With Yttrium 90 Ibritumomab Tiuxetan (Zevalin). Seminars in Nuclear Medicine, Vol XXXIV, No 1 Suppl 1 (January), 2004: pp 20-23
- 2 Zevalin (ibritumomab tiuxetan) prescribing information: IDEC Pharmaceuticals Corporation, San Diego, CA, 2002
- 3 X. Setoain, A. López-Guillermo, A. Ruiz, F. Pons. Radioinmunoterapia con 90Y-Ibritumomab Tiuxetan en los linfomas. Revista Española de Medicina Nuclear 2006; 25: 55-68
- 4 A. Rimpler, I. Barth. Beta Radiation Exposure of Medical Staff and Implications for Extremity Dose Monitoring. Radiation Protection Dosimetry (2007). Vol. 125. Nº 1-4 , pp. 335-339
- 5 Delacroix D., Guerre J.P., Leblanc P. et al. Radiation Protection Dosimetry. Radionuclide and Radiation Data Handbook, Vol. 76, Nos. 1-2. Ashford, UK, Nuclear Technology Publishing, 1998, p. 68
- 6 J. Coulot. Optimization of Staff Radiation Protection when Performing Advanced Therapy (90Y 177Lu, α emitters...). Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine. September 30-October 4. 2006. Megaron International Conference Center. Greece
7. Instrumentation in Nuclear Medicine, Vol I and II. Ed. Gerald Hine and James Sorenson. Academic Press Inc, New York, London 1974. ISBN 0-12-349452'4
8. Quality Control in Nuclear Medicine. Ed. B.A.Rhodes. The C. V. Mosby Company, Saint Louis 1977.

9. Symposium on use of Indicator – Dilution Technics in the study of the Circulation. Ed by Earl H. Wood. American Heart Association, Inc, New York 1962
10. Radionuclide Imaging in Medicine, Theory and Practice. Peter C. Jackson, Bristol General Hospital. Farrand Press. London. 1986. ISBN 1-85083-003-7
11. Mathematical Techniques in Nuclear Medicine. Report No.73. The Institution of Physics and Medicine and Biology. Ed. By S.T. Chandler and W. H. Thomson- ISBN 0904 181847
12. Physics in Nuclear Medicine. J. Sorenson and M. Phelps. Grune and Stratton. 1987. ISBN 0-8089-1804-4
13. The Introduction to Emission Computed Tomography. Published by The Institute of Physical Sciences in Medicine- England- September 1982. ISBN 0 904181 006
14. Nuclear Medicine, Technology and Techniques. D.R. Bernier, P.E. Christian and J.K. Langan. Ed Mosby, Third Edition, 1994. ISBN 0-8016-7060-8
15. Image Processing for Quantitative Scintillation Camera . Imaging. Application to Radionuclide Therapy. Katarina Sjögren – Tesis Lund University
16. Internal Radiation Dosimetry – 1994 – Health Physics Summer School. University of California, Davis. Medical Physics Publishing. ISBN 0944838-47-2.
17. Principles of Nuclear Medicine. P.J. Early and D. Bruce Sodee. 1995, Mosby. ISBN 0-8016-2577-7
18. H. Wagner, Z. Szabo and J.W. Buchanan. W.B. Saunders Company. 1995. ISBN 0-7216-9091-2
19. Nuclear Medicine. Ed. J.H. Thrall and H. A. Ziessman. 1995. Mosby.

20. Diagnostic Nuclear Medicine. M. Sandler, J. Patton, et al.. 1996. Williams and Wilkins. ISBN 0-683-07503-9
21. Textbook of Nuclear Medicine. Ed. M. Wilson. 1997. Lippincott – Raven. Philadelphia
22. Monte Carlo calculations in Nuclear Medicine. Application in Diagnostic Imaging. Ed by Michael Ljungberg, Sven-Erik Strand and Michael King. Institute of Physics Publishing Ltd 1998. ISBN 07503 0479 0
23. The Sentinel Node in Surgical Oncology. M.R.S. Keshtgar et al. Springer-Verlag 1999. ISBN 3-540-65176-4
24. Nuclear Oncology, Diagnosis and Treatment. J. C. Maublant, S. Goldsmith. Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia. 2000. ISBN 0-7817-1990-9.
25. Investigation of PET Image Reconstruction and Data Correction Techniques with Emphasis on an accelerated Monte Carlo Simulation for correction and evaluation of PET- Clay Houghton Holdsworth- Los Angeles, California 2002
26. Therapeutic Applications of Monte Carlo Calculations in Nuclear Medicine. Ed by Habib Zaidi and G. Sgouros. Institute of Physics in Medical Physics and Biomedical Engineering, IOP Publishing Ltd 2003. ISBN 0 7503 816 8
27. Clinical Molecular Anatomic Imaging. PET, PET/CT and SPECT/CT. Ed. G. Schulthess. 2003. Lippincott Williams and Wilkins. ISBN 0-7817-4144-0
28. The role of PET/CT and SPECT/CT in Medical, Radiation, Surgical and Nuclear Oncology, Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland. 2004
29. Oncología Nuclear J. M. Castro y J P Oliva Gonzalez. Ed. Meitécnica S.L.,- Madrid 2006. ISBN 84-611-0760-8

30. Nuclear Medicine. Ed. R.E. Henkin. 2006. ISBN-10: 0-323-02898-5
31. Quantitative Analysis in Nuclear Medicine Imaging. Ed. Habib Zaidi. 2006
Springer ISBN- 13: 978-0387-23854-8
32. MEDICINA NUCLEAR. Aplicaciones Clínicas , Carrió, I. / González, P. , ISBN:
9788445812914. ; 2003
33. LOS REQUISITOS EN RADIOLOGÍA: Medicina nuclear. Fundamentos ,
Ziessman, HA. / O'Malley, J.P. / Thrall, J.H. ISBN: 9788480862240 ; 2007
34. ALGORITMOS EN DIAGNÓSTICO POR LA IMAGEN . Sopena, R. / Martí-
Bonmartí, L. / Vilar, J. ISBN: 9788445815731 ; 2005
35. TÉCNICAS DE EXPLORACIÓN EN MEDICINA NUCLEAR. Ciclo Formativo
Imagen para el Diagnóstico Caterina Casado Latorre; César Díaz García; Endika
Bengoetxea Castro; Francisco Javier ISBN: 9788445814; 2004
36. NUCLEAR MEDICINE IMAGING IN BENIGN BONE AND JOINT DISEASES.
Minoves, M. / Riera, E. ISBN: 9788445814123 ; 2005
37. ONCOLOGIA NUCLEAR. de CASTRO-BEIRAS, JOSE MANUEL y OLIVA
GONZALEZ, JUAN PERFECTO. AUTOR-EDITOR, 2006
38. Neuroimagen Nuclear de CASTRO-BEIRAS, JOSE MANUEL y OLIVA
GONZALEZ, JUAN PERFECTO. AUTOR-EDITOR, 2009
39. AAPM Report 22, 1987 Rotating Scintillation Camera SPECT Acceptance
Testing and Quality Control http://aapm.org/pubs/reports/RPT_22.pdf
40. AAPM Report 52, "Quantitation of SPECT Performance", 1995.
http://aapm.org/pubs/reports/RPT_52.pdf
41. IAEA Quality Control Atlas for Scintillation Camera Systems, STI/PUB/1141,
IAEA, Vienna, 2003

http://www-pub.iaea.org/MTCD/publications/PDF/Pub1141_web.pdf

42. Nuclear Medicine Resource Manual, STI/PUB/1198, IAEA, Vienna, 2006

43. Safety Report Series No. 40, "Applying Radiation Safety Standards in Nuclear Medicine", STI/PUB/1207, IAEA, Vienna, 2005

http://www-pub.iaea.org/MTCD/publications/PDF/Pub1207_web.pdf

44. IEC 61675-1:2008, "Radionuclide Imaging Devices – Characteristics and test conditions – Part 1: Positron emission Tomography".

45. IEC TR 61948-1:2001, "Nuclear medicine instrumentation – Routine tests – Part 1: Radiation counting systems"

46. IEC TR 61948-3:2005, "Nuclear medicine instrumentation – Routine tests – Part 3: Positron emission tomographs"

47. IEC TR 61948-4 "Nuclear medicine instrumentation – Routine tests – Part 4: Radionuclide calibrators.

48. IEC: 1998 (E) 61675-3, Radionuclide Imaging Devices – Characteristics and test Conditions – Part 3: Gamma Camera based whole body imaging systems

49. IEC: 1998 + A1:2004(E) 61675-2, Radionuclide Imaging Devices – Characteristics and Test Conditions – Part 2: Single Photon emission computed tomographs

50. IEC: 2005 60789, Medical Electrical Equipment – Characteristics and Test Conditions of Radionuclide Imaging Devices – Anger Type Gamma Cameras

51. NEMA NU 1:2007, "Performance Measurements of Gamma Cameras", NEMA, 2007

52. NEMA NU 2-2007, "Performance Measurements of Positron Emission Tomographs", NEMA, 2007

53. NEMA NU3-2004, "Performance Measurements and Quality Control Guidelines for Non-Imaging Intra-operative Gamma Probes", NEMA, 2004.

ANEXOS

Anexos 1

Programa de Matlab para corregir imágenes de Bremsstrahlung obtenidas con Y90.

ARCHIVO.M

```
ofunction varargout = Ezl_3(varargin)
% EZl_3 M-file for Ezl_3.fig
%   EZl_3, by itself, creates a new EZl_3 or raises the existing
%   singleton*.
%
%   H = EZl_3 returns the handle to a new EZl_3 or the handle to
%   the existing singleton*.
%
%   EZl_3('CALLBACK',hObject,eventData,handles,...) calls the local
%   function named CALLBACK in EZl_3.M with the given input arguments.
%
%   EZl_3('Property','Value',...) creates a new EZl_3 or raises the
%   existing singleton*. Starting from the left, property value pairs
%   are
%   applied to the GUI before Ezl_3_OpeningFunction gets called. An
%   unrecognized property name or invalid value makes property
%   application
%   stop. All inputs are passed to Ezl_3_OpeningFcn via varargin.
%
%   *See GUI Options on GUIDE's Tools menu. Choose "GUI allows only
%   one
%   instance to run (singleton)".
%
% See also: GUIDE, GUIDATA, GUIHANDLES

% Edit the above text to modify the response to help Ezl_3

% Last Modified by GUIDE v2.5 12-Nov-2009 23:37:56

% Begin initialization code - DO NOT EDIT
gui_Singleton = 1;
gui_State = struct('gui_Name',       mfilename, ...
                  'gui_Singleton',   gui_Singleton, ...
                  'gui_OpeningFcn', @Ezl_3_OpeningFcn, ...
                  'gui_OutputFcn',  @Ezl_3_OutputFcn, ...
                  'gui_LayoutFcn',  [] , ...
                  'gui_Callback',    []);
if nargin && ischar(varargin{1})
    gui_State.gui_Callback = str2func(varargin{1});
end

if nargout
    [varargout{1:nargout}] = gui_mainfcn(gui_State, varargin{:});
else
    gui_mainfcn(gui_State, varargin{:});
end
```

```

% End initialization code - DO NOT EDIT

% --- Executes just before Ezl_3 is made visible.
function Ezl_3_OpeningFcn(hObject, eventdata, handles, varargin)
% This function has no output args, see OutputFcn.
% hObject    handle to figure
% eventdata  reserved - to be defined in a future version of MATLAB
% handles     structure with handles and user data (see GUIDATA)
% varargin    command line arguments to Ezl_3 (see VARARGIN)

% Choose default command line output for Ezl_3
handles.output = hObject;

% Update handles structure
guidata(hObject, handles);

% UIWAIT makes Ezl_3 wait for user response (see UIRESUME)
% uiwait(handles.figure1);

% Genero 'hMainGui' dentro del ROOT principal, el cual tiene un valor de
Handle de 0;
% Genero 'fileName' dentro del GUI principal, el cual tiene un valor de
Handle de 0;
setappdata(0,'hMainGui',gcf);

% --- Outputs from this function are returned to the command line.
function varargout = Ezl_3_OutputFcn(hObject, eventdata, handles)
% varargout  cell array for returning output args (see VARARGOUT);
% hObject    handle to figure
% eventdata  reserved - to be defined in a future version of MATLAB
% handles     structure with handles and user data (see GUIDATA)

% Get default command line output from handles structure
varargout{1} = handles.output;

% --- Executes on button press in ABRIR_TAC.
function ABRIR_TAC_Callback(hObject, eventdata, handles)
% hObject    handle to ABRIR_TAC (see GCBO)
% eventdata  reserved - to be defined in a future version of MATLAB
% handles     structure with handles and user data (see GUIDATA)

hMainGui      = getappdata(0,'hMainGui');
[Imagen_original raiz] = uigetfile('*.dcm','multiselect','on');
for l=1:size(Imagen_original,2)
    info = dicominfo(Imagen_original{l});
    y(:,:,l)= dicomread(info);
    y=uint8(y);
end
global Io_tac;

Io_tac=uint8(zeros(size(y(:,:,:)))));
for i=1:size(y,3)
    Io_tac(:,:,i)=y(:,:,i);

```

```

end
clear Y;
i=1;
setappdata(0,'i',i);
set(handles.text_tac , 'visible','on');
set(handles.text_tac
,'string',sprintf('%d/%d',i,numel(Imagen_original)));

axes(handles.axes_TAC);
Im_Ori = imshow(Io_tac(:,:,1));
axes(handles.axes_hist_tac);
set(gca,'FontSize',1)
[counts,x]=imhist(Io_tac(:,:,1));
plot(x,counts);

% axes(handles.axes_proc);
% Im_Proc = imshow(Ip(:,:,1));
% axes(handles.axes_hist_proc);
% set(gca,'FontSize',1)
% [counts,x]=imhist(Ip(:,:,1));
% plot(x,counts);
%
% setappdata(0,'han_ori' , handles.axes_ori)
% setappdata(0,'han_proc' , handles.axes_proc)

% --- Executes on button press in ABRIR_SPECT.
function ABRIR_SPECT_Callback(hObject, eventdata, handles)
% hObject      handle to ABRIR_SPECT (see GCBO)
% eventdata    reserved - to be defined in a future version of MATLAB
% handles      structure with handles and user data (see GUIDATA)

hMainGui      = getappdata(0,'hMainGui');
[Imagen_original raiz] = uigetfile('*.dcm');
info = dicominfo(Imagen_original);
y = dicomread(info);
y=uint8(y);
%Numeros de Houndfields
global Io_spect;
global i;
Io_spect=uint8(zeros(size(y(:,:,1,1))));
i=1;

for l=1:size(y,4)
    Io_spect(:,:,l)=y(:,:,l,1);
end

clear Y;
i=1;
set(handles.text_spect , 'visible','on');
set(handles.text_spect , 'string',sprintf('%d/%d',i,info.NumberOfSlices));

axes(handles.axes_SPECT);
Im_Ori = imshow(Io_spect(:,:,1));
axes(handles.axes_hist_spect);

```

```

set(gca,'FontSize',1)
[counts,x]=imhist(Io_spect(:,:,1));
plot(x,counts);

setappdata(0,'han_ori_TAC' , handles.axes_TAC)
setappdata(0,'han_ori_SPECT' , handles.axes_SPECT)
setappdata(0,'han_perfil' , handles.han_perfil)
setappdata(0,'han_FUS' , handles.axes_FUS)
%Lo que va en la funcion destino: hand=getappdata(0,'han_proc');
%setappdata(0,'axes_perfil_proc' , handles.axes_perfil_proc)
%setappdata(0,'han_hist_proc' , handles.axes_hist_proc)

setappdata(0,'i',i);

% --- Executes on button press in Matching.
function Matching_Callback(hObject, eventdata, handles)
% hObject handle to Matching (see GCBO)
% eventdata reserved - to be defined in a future version of MATLAB
% handles structure with handles and user data (see GUIDATA)
global Io_tac;
i = getappdata(0,'i');
J2 = imresize(Io_tac, 0.25, 'bicubic');
J3=J2(:,:,3:112);
J4=uint8(ones(128,128,55));
t=1;
for l=1:110
    if rem(l,2)==1
        J4(:,:,t)=J3(:,:,l);
        t=t+1;
    end
end
si=size(J4,3);
clear Io_tac;
global Io_tac;
Io_tac=J4;
clear J4;
clear J3;
clear J2;
set(handles.text_tac , 'string',sprintf('%d/%d',i,si));
axes(handles.axes_TAC);
Im_Ori = imshow(Io_tac(:,:,1));
axes(handles.axes_hist_tac);
set(gca,'FontSize',1)
[counts,x]=imhist(Io_tac(:,:,1));
plot(x,counts);

% --- Executes on button press in boton izq.
function boton_izq_Callback(hObject, eventdata, handles)
% hObject handle to boton_izq (see GCBO)
% eventdata reserved - to be defined in a future version of MATLAB
% handles structure with handles and user data (see GUIDATA)

i = getappdata(0,'i');
i=i-1;
global Io_tac;

```

```

global Io_spect;
if i>0
    axes(handles.axes_TAC);
    Im_Ori = imshow(Io_tac(:,:,i));
    set(handles.text_tac,'string',sprintf('%d/%d',i,size(Io_tac,3)));
    setappdata(0,'i',i);
    axes(handles.axes_hist_tac);
    [counts,x]=imhist(Io_tac(:,:,i));
    plot(x,counts)

    axes(handles.axes_SPECT);
    Im_Proc = imshow(Io_spect(:,:,i));
    set(handles.text_spect,'string',sprintf('%d/%d',i,size(Io_spect,3)));
    axes(handles.axes_hist_spect);
    [counts,x]=imhist(Io_spect(:,:,i));
    plot(x,counts)

else
    i=1;
end
% --- Executes on button press in boton_der.
function boton_der_Callback(hObject, eventdata, handles)
% hObject      handle to boton_der (see GCBO)
% eventdata    reserved - to be defined in a future version of MATLAB
% handles      structure with handles and user data (see GUIDATA)

global Io_tac;
global Io_spect;
i = getappdata(0,'i');
i=i+1;

if i<=size(Io_tac,3)
    axes(handles.axes_TAC);
    Im_Ori = imshow(Io_tac(:,:,i));
    set(handles.text_tac,'string',sprintf('%d/%d',i,size(Io_tac,3)));
    axes(handles.axes_hist_tac);
    [counts,x]=imhist(Io_tac(:,:,i));
    plot(x,counts)

    axes(handles.axes_SPECT);
    Im_Proc = imshow(Io_spect(:,:,i));
    set(handles.text_spect,'string',sprintf('%d/%d',i,size(Io_spect,3)));
    axes(handles.axes_hist_spect);
    [counts,x]=imhist(Io_spect(:,:,i));
    plot(x,counts)

else
    i=size(Io_tac,3);
end
setappdata(0,'i',i);

% --- Executes on button press in Perfil.
function Perfil_Callback(hObject, eventdata, handles)

```

```

% hObject    handle to Perfil (see GCBO)
% eventdata  reserved - to be defined in a future version of MATLAB
% handles    structure with handles and user data (see GUIDATA)

global Io_tac;
global Io_spect;
global Io_fus;
i = getappdata(0,'i');
% setappdata(0,'han_ori_TAC' , handles.axes_TAC)
% setappdata(0,'han_ori_SPECT' , handles.axes_SPECT)
% setappdata(0,'han_perfil' , handles.hand_perfil)

hand_ori_TAC = getappdata(0,'han_ori_TAC');
han_ori_spect = getappdata(0,'han_ori_SPECT');
hand_perfil = getappdata(0,'han_perfil');

han_FUS = getappdata(0,'han_FUS');

Ipo=Io_tac(:,:,i);
Ipp=Io_spect(:,:,i);
Ip_fus=Io_fus(:,:,i);
[x,y] = ginput(2);
% axes(hand_ori);

c = improfile(Ipo,x,y,256);
b = improfile(Ipp,x,y,256);

e = improfile(Ip_fus,x,y,256);

axes(hand_perfil);

plot(c(:,:,1),'color','r')
hold on;
plot(b(:,:,1),'color','g')
hold on;
plot(e(:,:,1),'color','b')
hold off;

axes(hand_ori_TAC);
line(x,y,'Marker','+','color','r','linestyle','--')

axes(han_ori_spect);
line(x,y,'Marker','+','color','g','linestyle','--')

axes(han_FUS);
line(x,y,'Marker','+','color','b','linestyle','--')

% --- Executes on button press in med.
function med_Callback(hObject, eventdata, handles)
% hObject    handle to med (see GCBO)
% eventdata  reserved - to be defined in a future version of MATLAB
% handles    structure with handles and user data (see GUIDATA)

```

```

i = getappdata(0,'i');
[x,y] = ginput(2);
line(x,y,'Marker','+')

% nivel_Ip=Ip(round(ini(1)),round(ini(2)),i);
% nivel_Io=Io(round(ini(1)),round(ini(2)),i);
% niveles=[nivel_Ip nivel_Io 0];

% m=ones(1,3);
h=[sqrt(((x(1)-x(2))^2)+((y(1)-y(2))^2)) 0];
m=[round(x)'; round(y)'; h];

colnames = {'X','Y','Distancia'};
uitable (m',colnames,'Position',[545 139 300 70]);

% --- Executes on button press in TAC_SPEC_FUN.
function TAC_SPEC_FUN_Callback(hObject, eventdata, handles)
% hObject    handle to TAC_SPEC_FUN (see GCBO)
% eventdata  reserved - to be defined in a future version of MATLAB
% handles    structure with handles and user data (see GUIDATA)
i = getappdata(0,'i');
global Io_tac;
global Io_spect;
global Io_fus;
han_FUS = getappdata(0,'han_FUS');
axes(han_FUS);
Io_fus=Io_tac/8+Io_spect;
imshow(Io_fus(:,:,i));

```

Anexo 2

Protocolo del Zevalin

DOSIMETRÍA

Los análisis para estimar la dosis de radiación absorbida se realizan utilizando técnicas cuantitativas de imagen con Zevalin marcado con el emisor gamma ^{111}In , muestras de sangre y el programa informático MIRDSE3. La dosis Zevalin marcado con ^{111}In para la obtención de imágenes se administra en todos los casos inmediatamente después de una perfusión de rituximab a dosis de 250 mg/m² para agotar las células CD20+ periféricas y optimizar la biodistribución. Después de la administración de Zevalin marcado con ^{111}In , se deben hacer rastreos de cuerpo entero hasta en 8 momentos distintos, obteniéndose imágenes en proyección anterior y posterior. Se toman muestras de sangre, que son utilizadas para calcular los tiempos de permanencia en el tejido hematopoyético, hasta en ocho momentos diferentes.

Basándose en estudios de dosimetría con Zevalin marcado con ^{111}In se calcula la dosimetría de la radiación estimada para cada órgano tras la administración de Zevalin marcado con ^{90}Y , a dosis de 15 MBq/kg y 11 MBq, según la Medical Internal Radiation Dosimetry (MIRD) (tabla 3). Las dosis estimadas de radiación absorbida en los órganos normales deben estar muy por debajo de los límites superiores de seguridad reconocidos. Los resultados de la dosimetría de pacientes individuales no son predictivos de la toxicidad de Zevalin marcado con ^{90}Y .

Tabla 2

Dosis estimadas de radiación absorbida procedente de Zevalin-(⁹⁰Y)

Órgano	Zevalin-(⁹⁰ Y) mGy/MBq	
	Mediana	Rango
Bazo ¹	9,4	1,8-20,0
Higado ¹	4,8	2,9-8,1
Pared del colon descendente ¹	4,7	3,1-8,2
Pared del colon ascendente ¹	3,7	2,0-6,7
Pared cardiaca ¹	2,9	1,5-3,2
Pulmones ¹	2,0	1,2-3,4
Testiculos ¹	1,5	1,0-4,3
Intestino delgado ¹	1,4	0,8-2,1
Tejido hematopoyético ²	1,3	0,6-1,8
Pared de la vejiga urinaria ³	0,9	0,7-1,3
Superficies óseas ³	0,9	0,5-1,2
Ovarios ³	0,4	0,3-0,5
Útero ³	0,4	0,3-0,5
Suprarrenales ³	0,3	0,2-0,5
Cerebro ³	0,3	0,2-0,5
Mamas ³	0,3	0,2-0,5
Pared de la vesícula biliar ³	0,3	0,2-0,5
Musculo ³	0,3	0,2-0,5
Páncreas ³	0,3	0,2-0,5
Piel ³	0,3	0,2-0,5
Estomago ³	0,3	0,2-0,5
Timo ³	0,3	0,2-0,5
Tiroides ³	0,3	0,2-0,5
Riñones ³	0,1	0,0-0,3
Total en organismo ³	0,5	0,4-0,7

1. Región de interés en el órgano

2. Región de interés en el sacro

3. Región de interés: total en organismo

INSTRUCCIONES PARA LA PREPARACIÓN DE RADIOFÁRMACOS

Leer detenidamente las instrucciones de uso antes de comenzar el procedimiento de preparación.

Se debe utilizar una técnica aséptica y las precauciones adecuadas para manipular materiales radiactivos.

Para la preparación y durante la determinación de la pureza radioquímica de Zevalin marcado con ^{90}Y deben usarse guantes impermeables.

Deben tomarse las medidas de precaución para la protección contra la radiación, de conformidad con las normativas locales, puesto que la administración de radiofármacos crea riesgos para otras personas a raíz de la radiación externa o la contaminación por derrames de orina, vómitos, etc.

Características del ^{90}Y

- Se recomiendan las siguientes características mínimas para el itrio-90:

Concentración radiactiva en el momento de la utilización 1,67 a 3,34 GBq/ml

Actividad extraíble total para liberar en el momento de su utilización

$\geq 1,48$ GBq, que corresponden a 0,44 ml a 0,89 ml de solución de itrio-90

Concentración de HCl 0,035-0,045 M

Identificación de cloruros Positiva

Identificación del itrio Positiva

Pureza radioquímica de la solución de cloruro de itrio-90

≥ 95 % del itrio-90 iónico libre

Endotoxinas bacterianas ≤ 150 UE/ml

Esterilidad Ausencia de crecimientos

Pureza radionuclídica del contenido en estroncio-90 $\leq 0,74$ MBq de estroncio-90 / 37 GBq de itrio-90

Impurezas de metales

Metales totales* ≤ 50 ppm

Cada uno de los metales* ≤ 10 ppm de cada uno

* La inclusión de metales debe basarse en el proceso específico de fabricación. El control de estos metales puede realizarse mediante el ensayo de validación del proceso o pruebas de liberación.

Pruebas adicionales que podrían solicitarse para la valoración de la idoneidad:

Impurezas específicas del proceso Carbono orgánico total (p. ej. quelantes orgánicos) Por debajo del límite de cuantificación.

Residuos del proceso (p. ej. amoníaco, nitrato) Por debajo del límite de cuantificación.

Impurezas alfa totales Por debajo del límite de cuantificación.

Otras impurezas beta totales (no estroncio-90) Por debajo del límite de cuantificación.

Impurezas gamma totales Por debajo del límite de cuantificación.

* Si están por encima del límite de cuantificación, es necesario que se incluyan como prueba de liberación o que sean controlados mediante el proceso de validación.

Instrucciones para el marcaje radiactivo de Zevalin con itrio-90:

Para la preparación de Zevalin marcado con ^{90}Y se debe utilizar cloruro de ^{90}Y estéril pirógeno de la calidad que se ha especificado.

Antes del marcaje radiactivo, hay que dejar que el equipo de Zevalin refrigerado se equilibre con la temperatura ambiente (25 C).

Limpiar los tapones de caucho de todos los viales del equipo reactivo frío y del vial de cloruro de itrio- 90 con una torunda de alcohol adecuada y dejar secar al aire.

Colocar el vial de reacción del equipo frío en un envase adecuado para dispensación (plástico recubierto de plomo).

Paso 1: Transferir la solución de acetato de sodio al vial de reacción

Se utiliza una jeringa estéril de 1 ml para transferir solución de acetato de sodio al vial de reacción. El volumen de solución de acetato de sodio añadido es equivalente a 1,2 veces el volumen de cloruro de itrio-90 que se va a transferir en el paso 2.

Paso 2: Transferir cloruro de ^{90}Y al vial de reacción

Transferir en condiciones asépticas 1.500 MBq de cloruro de ^{90}Y con una jeringa estéril de 1 ml al vial de reacción que contiene la solución de acetato de sodio transferida en el paso 1. Mezclar bien recubriendo la totalidad de la superficie interna del vial de reacción. Mezclar mediante inversión, balanceando el envase, sin agitarlo y evitando que la solución haga espuma

Paso 3: Transferir solución de ibritumomab tiuxetan al vial de reacción

Con una jeringuilla estéril de 2-3 ml, transferir 1,3 ml de solución de ibritumomab tiuxetan al vial de reacción. Mezclar totalmente recubriendo toda la superficie interna del vial de reacción. Mezclar mediante inversión, balanceando el envase, sin agitarlo y evitando que la solución haga espuma.

Incubar la solución de cloruro de itrio-90/acetato/ibritumomab tiuxetan a temperatura ambiente durante cinco minutos. Los tiempos de marcaje superiores a

seis minutos o inferiores a cuatro darán como resultado una radioincorporación defectuosa.

Paso 4: Añadir la solución tampón al vial de reacción

Con una jeringa de 10 ml y una aguja de calibre grande (18-20 G), extraer la solución tampón que servirá para conseguir un volumen total combinado de 10 ml. Después del período de incubación de 5 minutos, retirar del vial de reacción el mismo volumen de aire que la solución tampón que se añadirá, con el fin de normalizar la presión, e inmediatamente después, añadir con cuidado la solución tampón por el lado del vial de reacción, para finalizar la incubación. No hacer espuma, ni agitar la mezcla.

Paso 5: Determinar la radiactividad específica de la solución de Zevalin marcado con ^{90}Y La pureza radioquímica de la preparación radiomarcada se mantiene siempre que más del 95 % del ^{90}Y esté incorporado al anticuerpo monoclonal.

Antes de administrar al paciente Zevalin marcado radiactivamente con ^{90}Y , hay que comprobar su porcentaje de radioincorporación siguiendo el procedimiento que se describe a continuación.

Precaución: La dosis del paciente no debe superar los 1200 MBq.

Instrucciones para determinar el porcentaje de radioincorporación

La valoración de la radioincorporación para determinar la pureza radioquímica se realiza mediante cromatografía en capa fina instantánea (Instant Thin Layer Chromatography [ITLC]) y debe ajustarse al siguiente procedimiento.

Materiales necesarios no suministrados en el equipo de Zevalin:

- Cubeta para cromatografía
- Fase móvil: solución de cloruro de sodio al 0,9 %, sin bacteriostáticos

- Tiras de ITLC (p. ej, láminas de gel de sílice (SG) para ITLC n.º ref. 61885, Gelman Sciences, Ann Arbor, Michigan, Estados Unidos, o equivalente; dimensiones: 0,5 cm x 6 cm, origen: 1,4 cm, línea de corte: 3,5 cm, frente de disolvente: 5,4 cm)

- Viales de centelleo

- Preparado de centelleo líquido (p. ej, Ultima Gold, n.º de catálogo 6013329, Packard

Instruments, Estados Unidos, o equivalente)

Procedimiento del ensayo:

1.) Añadir aproximadamente 0,8 ml de solución de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9 %) a la cubeta, de modo que el líquido no toque la marca de origen de 1,4 cm de la tira de ITLC.

2.) Con una jeringuilla de insulina de 1 ml y una aguja del 25 a 26 G, depositar una gota (7-10 µl) de Zevalin marcado con itrio-90 (90Y) en el origen de la tira de ITLC. Marcar sólo una tira cada vez y pasar tres tiras ITLC. Puede ser necesario realizar una dilución (1:100) antes de aplicar Zevalin marcado con itrio-90 (90Y) a las tiras de ITLC.

3.) Depositar la tira de ITLC en la cubeta para cromatografía y dejar que el disolvente se desplace hasta sobrepasar la marca de 5,4 cm.

4.) Retirar la tira de ITLC y cortar en dos mitades por la línea de corte a los 3,5 cm. Colocar cada mitad en un vial de centelleo distinto, a los que añadirá 5 ml de preparado LSC (p. ej., Ultima Gold, n.º de catálogo 6013329, Packard Instruments, Estados Unidos, o equivalente). Realizar el recuento de todos los viales en un

contador beta o en un contador adecuado durante un minuto (CPM), registrar los recuentos netos, corregidos en función del fondo.

5.) Calcular la pureza radioquímica (PRQ) media de la siguiente forma:

6.) $\% \text{ PRQ media} = \frac{\text{CPM neto en la mitad inferior}}{\text{CPM neto en la mitad superior} + \text{CPM neto en la mitad inferior}} \times 100$

CPM neto en la mitad superior + CPM neto en la mitad inferior

7.) La preparación no debe administrarse si la pureza radioquímica media es menor del 95%.