

TRABAJO DE FIN DE GRADO

**Diseño de un sistema PET basado en triple  
coincidencia aniquilación positrón-emisión gamma**

Daniel Gayán Tisner

Directoras:

Dra. Theopisti Dafnı́ y Dra. Gloria Luzón Marco

2018/2019





# Índice

<b>1. Introducción</b>	<b>1</b>
1.1. Sistema actual de diagnóstico por imagen PET . . . . .	1
1.2. Centelleadores . . . . .	2
<b>2. Time Projection Chamber (TPC)</b>	<b>3</b>
2.1. Cámaras de Proyección Temporal (TPC) con plano de lectura pixelado como detectores de partículas . . . . .	3
2.2. Características de los detectores gaseosos . . . . .	4
2.3. Características de las Micromegas . . . . .	4
2.4. Interés en el empleo de la TPC con Micromegas como PET . . . . .	5
2.5. Triple coincidencia . . . . .	6
<b>3. Diseño y programas utilizados</b>	<b>9</b>
3.1. Radioisótopos de la simulación . . . . .	9
3.2. Geometría . . . . .	12
3.3. Software de la simulación . . . . .	13
3.4. Proceso de simulación y análisis . . . . .	14
<b>4. Datos obtenidos</b>	<b>15</b>
4.1. Situaciones simuladas . . . . .	15
4.2. Datos recogidos y comentario . . . . .	16
4.3. Conclusión . . . . .	22
<b>5. Anexo</b>	<b>26</b>

# 1. Introducción

Este trabajo se ha realizado con el objetivo de profundizar en el estudio de las cámaras de proyección temporal (TPC) con plano de lectura Micromegas como alternativa a los sistemas actuales de medicina nuclear, basados en el diagnóstico por imagen PET. Ya se han realizado estudios bastante prometedores en este aspecto; es por ello que la idea de este trabajo se fundamenta en el estudio de radioisótopos con propiedades diferentes a los que se llevan usando hasta ahora, los llamados emisores de positrones no puros y ver su utilidad en este tipo de pruebas.

También se plantea la utilización de un segundo detector compuesto por centelleadores para comprobar si se pueden producir mejoras en cuanto a la calidad de las medidas y si se puede reducir la dosis de radiofármaco que se ha de administrar al paciente.

## 1.1. Sistema actual de diagnóstico por imagen PET

La Tomografía por Emisión de Positrones, PET (Positron Emission Tomography) es un método de diagnóstico utilizado en medicina nuclear que permite obtener imágenes del interior del organismo en función de la actividad metabólica de las células. Su uso está basado en la emisión de dos rayos gamma debido a la desintegración de un radioisótopo que se introduce en el cuerpo del paciente. Este tipo de radiación es óptimo para el diagnóstico ya que es el más penetrante y, por esta razón, el que menos daños puede producir en el cuerpo del paciente.

El procedimiento se basa en una característica inherente a las células tumorales, y es que éstas tienen una mayor actividad metabólica debido a su desproporcionada tasa de crecimiento; esto significa que consumen una mayor cantidad de glucosa que las células normales. Por esta razón los radiofármacos son, en su mayor parte, moléculas con un comportamiento análogo a la glucosa a los que se les añade un átomo radiactivo que se desintegra una vez que está en el cuerpo del paciente. De esta forma, el radiofármaco se concentra en las zonas donde más glucosa se consume, es decir, en los tumores. Algunos de los radioisótopos más utilizados son el  $^{18}F$ , el  $^{99m}Tc$  y el  $^{11}C$ .

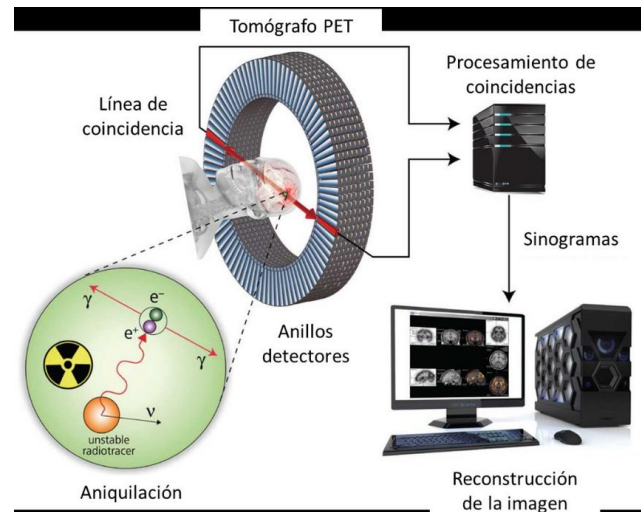


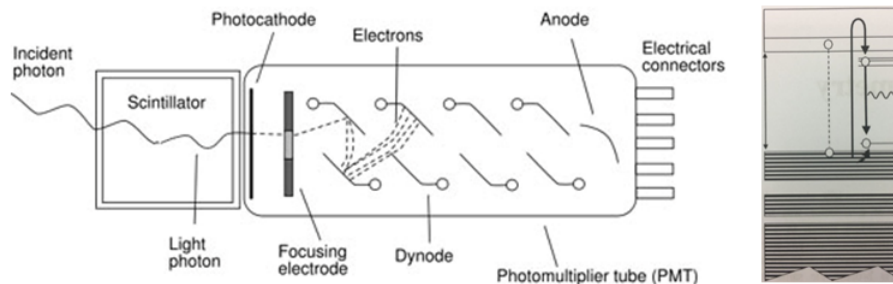
Figura 1. Dispositivo PET actual [1].

A la hora de realizar la prueba PET, el radiofármaco emite en la desintegración de la molécula radiactiva un positrón que recorre una cierta distancia hasta que se thermaliza y se aniquila con un electrón. De la aniquilación positrón-electrón se generan dos fotones (radiación gamma) de energía 511 keV cada uno, en la misma dirección pero sentidos opuestos. El tomógrafo detecta esta radiación y la analiza de tal forma que si ambos se detectan a la vez, en posiciones opuestas y con una energía mínima que garantice que no han sufrido interacciones con el entorno durante su camino (scattering) se considera que provienen de la misma aniquilación y se dan por eventos válidos. Con los datos obtenidos se procede al filtrado y reconstrucción de la información, dando lugar a las imágenes del interior del cuerpo.

## 1.2. Centelleadores

El dispositivo PET usado en la actualidad usa cámaras gamma, desarrolladas en 1957. Estas cámaras están compuestas por cristales centelleantes, que emiten luz cuando la radiación ionizante pasa a través de ellos, y fotomultiplicadores que transforman los pulsos de luz en señales eléctricas. Los centelleadores están basados en cristales inorgánicos, como pueden ser el yoduro de sodio (NaI), yoduro de cesio (CsI), fluoruro de calcio (CaF<sub>2</sub>), germanato de bismuto (BGO) y, recientemente, haluros de lantano [2][3].

Los cristales centelleantes absorben parte de la energía de la partícula incidente, excitándose los electrones de sus átomos y moléculas, y emitiendo luz cuando éstos vuelven a su estado inicial. Esto implica que el tiempo de decaimiento del estado excitado ha de ser corto para permitir altas tasas de conteo, las cuales varían de un material a otro. Como se ha dicho, no toda la energía que se absorbe de los rayos gamma es emitida como fotones del centelleo; así, en el caso del yoduro de sodio, el más eficiente en este caso, solo emite un 12 % del total [4].



*Figuras 2 y 3. Esquema de un centelleador con fotomultiplicadores [5] y esquema de bandas del centelleador con el proceso de excitación del electrón y la posterior emisión de un fotón*

*al volver a su posición inicial [4].*

En el caso del PET, los cristales son más delgados que en otros detectores usados en medicina nuclear debido a que así se aumenta la resolución espacial intrínseca (aunque la eficiencia de detección disminuye). Actualmente, la resolución en esta prueba es de 0,45-0,55 cm, aunque depende del tipo, actividad y ubicación del tumor. Actualmente hay varios modelos de tomógrafos, pero la mayoría de ellos están constituidos por dos juegos de bloques provistos de 16 anillos, cada uno de ellos con 512 detectores [6][7].

Por último, hay que destacar el coste de esta prueba. Para un hospital que disponga del sistema PET, éste le cuesta, anualmente, unos 2 millones de euros. Suponiendo que en este periodo se realizan 2.000 pruebas, el precio por cada una de éstas sería de unos 1.000 euros, aproximadamente [8].

En cuanto al precio de los radiofármacos, éste oscila según la dificultad de obtener el radiofármaco. Para hacerse una idea, en EE.UU el precio puede ir desde los 89 \$ a los 2.500 \$.

De esta forma las ventajas del PET son su utilidad en el tratamiento precoz de tumores, la capacidad de permitir valorar la extensión de la enfermedad y, además, se trata de un estudio no invasivo. Como principales inconvenientes destacan la resolución relativamente baja de la imagen, la cantidad de radioisótopo inyectado al paciente y el elevado precio de estas máquinas.

## **2. Time Projection Chamber (TPC)**

Una alternativa a los centelleadores podrían ser las cámaras de proyección temporal, TPC (Time Projection Chamber). La trayectoria de las partículas se puede hallar a partir de los efectos que éstas producen al atravesar el gas (o líquido) contenido en este detector e interaccionar con sus átomos. Generalmente se suelen utilizar gases nobles por tener éstos un alto poder de frenado.

### **2.1. Cámaras de Proyección Temporal (TPC) con plano de lectura pixelado como detectores de partículas**

El funcionamiento de las TPC se basa en la ionización del medio por una partícula incidente, la deriva de los electrones secundarios hacia el plano de lectura y la amplificación de la señal en el gas.

Una partícula cargada excita las moléculas de un gas a medida que lo atraviesa, dejando un ‘rastros’ de su trayectoria. En este caso, cuando el fotón incidente cede suficiente energía a un átomo del gas, dicho átomo libera un electrón, ionizándose de esta forma. Si el electrón liberado tiene suficiente energía, puede producir una ionización secundaria en otro átomo; esto puede dar lugar a un efecto de avalancha que crearía un ruido de fondo en la señal. Lo que realmente da información relevante son las cargas primarias, es decir, los pares electrón-ion producidos por el fotón a lo largo de su trayectoria.

A continuación, un campo eléctrico los desplaza a estos electrones primarios hasta el plano de lectura, que hace de ánodo. Cerca del plano de lectura hay una región de multiplicación en la que entran los electrones dando lugar a una señal suficientemente intensa como para ser detectada.

## 2.2. Características de los detectores gaseosos

En estos detectores, con gas a alta presión en su interior, los electrones primarios producidos por la partícula incidente son derivados hacia un plano de lectura mediante un campo eléctrico constante.

El plano de lectura permite obtener dos coordenadas de la traza. Para hallar la tercera componente, estas cámaras miden el tiempo de deriva, definido como el tiempo transcurrido desde que se produce el evento hasta que la carga llega al plano de lectura. A partir del tiempo de deriva y la velocidad de deriva de los electrones, que depende del gas utilizado en la cámara, se determina la coordenada perpendicular al plano de lectura. Así, se puede tener información sobre las coordenadas de cada depósito de energía, con mejor resolución que en el caso de los detectores centelleadores. En este caso particular, el plano de lectura es un detector Micromegas.

## 2.3. Características de las Micromegas

Los detectores Micromegas están compuestos por una cámara con tres electrodos paralelos que definen dos etapas: deriva y amplificación. Uno de los electrodos es una cuadrícula metálica con agujeros llamada micromesh o mesh, la cual está suspendida unos 50-100  $\mu\text{m}$  sobre el ánodo. Esta zona entre la mesh y el ánodo es la zona de amplificación. Mientras que el espacio entre la mesh y el cátodo, situado en el otro extremo de la TPC, es el volumen de deriva [9].

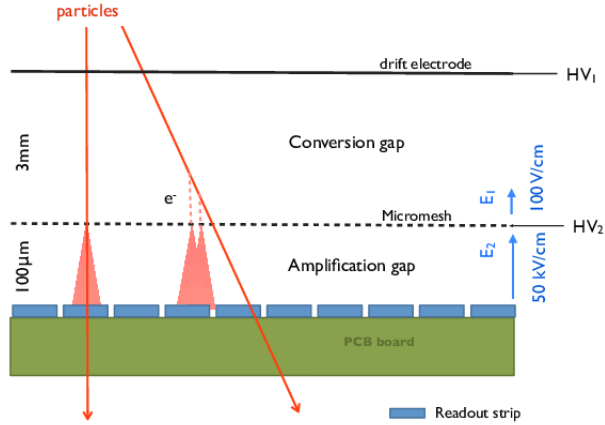


Figura 4. Esquema de un detector Micromegas con valores orientativos [10].

Al aplicar un voltaje a los tres electrodos del Micromegas se produce un campo eléctrico de diferentes magnitudes en cada una de las dos zonas. En el volumen de deriva se produce un campo eléctrico de unos  $10^2 - 10^3 \text{ V/cm}$  que lleva los electrones liberados a la mesh. Al atravesar la mesh los electrones pasan a la zona de amplificación, donde el campo eléctrico es del orden de  $10^4 - 10^5 \text{ V/cm}$  [12].

La amplificación por avalancha tiene lugar cuando los electrones generados tienen suficiente energía como para ionizar el gas. Estos electrones secundarios producidos en la ionización pueden ionizar también el medio. Este proceso puede repetirse dando lugar a ganancias del orden de hasta  $10^8$  [8].

La resolución de energía en estos detectores depende principalmente del campo de aplicación y la relación entre los campos de deriva y amplificación.

## 2.4. Interés en el empleo de la TPC con Micromegas como PET

El uso de los detectores Micromegas en una TPC tiene numerosas ventajas. Una de ellas es su escalabilidad, es decir, su capacidad para poder obtener planos de lectura del tamaño más adecuado a las necesidades que aparezcan. También significan una mejora en la resolución de fondo que permite diferenciar de forma clara los eventos de fondo y las señales positivas. Otras ventajas del detector Micromegas son su buena resolución energética, su estabilidad durante largos periodos de tiempo, su corto tiempo de respuesta (puede ser menor que 0,6 ns) y una resolución espacial de  $11 \mu\text{m}$  limitada por la difusión. Debido a su pequeña zona de amplificación los electrones producidos se recolectan en 1 ns.



Lo que se quiere comprobar es si se podría llegar a igualar o incluso superar el rendimiento de los detectores PET actuales mediante el uso de una menor cantidad de radioisótopo. Además, la tecnología en la que se basan las TPC es bastante más barata; ya que como se ha señalado en el primer apartado, el coste y mantenimiento de los PET actuales es muy caro.

## 2.5. Triple coincidencia

Como se ha dicho anteriormente, actualmente la imagen PET se basa en la detección de dos fotones provenientes de la aniquilación de un positrón con un electrón. No obstante, existe una gran cantidad de radioisótopos que no son emisores puros de radiación  $\beta^+$ , es decir, emiten un fotón en su desintegración (“prompt gamma”, rayo gamma temprano) además del positrón que dará lugar a los dos fotones que se emiten debido a la aniquilación  $e^+/e^-$ . A pesar del alto nivel de sofisticación en la corrección de datos y la precisión que se ha llegado a alcanzar con el  $^{18}\text{F}$  (emisor puro) en los últimos años, éste puede llegar a ser cuestionado por la triple coincidencia [13].

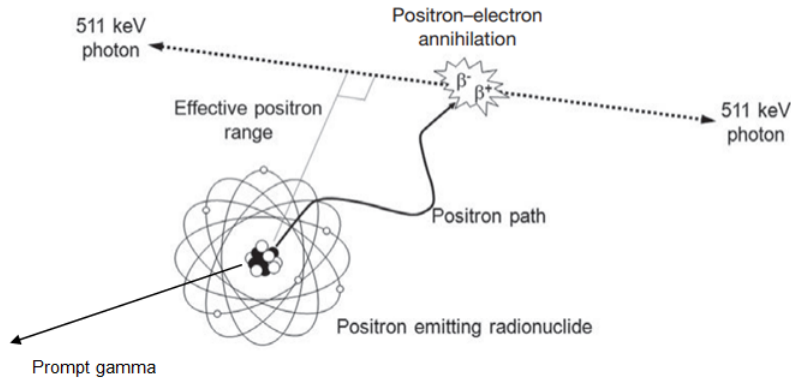


Figura 5. Esquema de un radioisótopo emisor de positrones no puro [14].

Cuando los emisores no puros de positrones son usados, el rayo gamma temprano emitido junto con el positrón puede ser detectado con los rayos gamma de la aniquilación, dando lugar a una triple coincidencia denominada evento positrón-gamma  $\beta^+ \gamma$ . Tanto para radionúclidos emisores de positrones puros como no puros es posible detectar triples coincidencias aleatorias entre los fotones originados por dos (Fig 1 - b) o tres (Fig 2 - c) aniquilaciones distintas. También por dispersión en el interior del detector (Inter Detector Scattered events) en el caso de emisores puros (Fig 1 -d) [15].

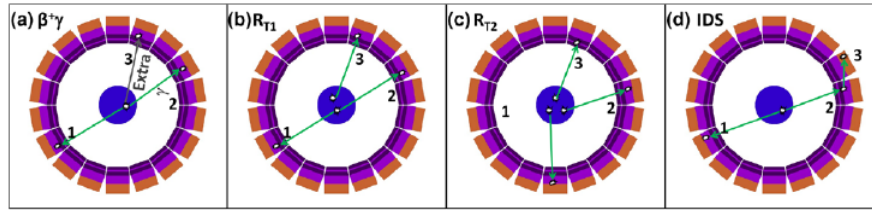


Figura 6. Posibles coincidencias triples en el detector [15].

En cualquiera de estos tres casos (b, c y d), si los tres fotones se encuentran dentro de la ventana de tiempo y energía del escáner, podrán ser descartadas por el procesador de coincidencias o procesarse como coincidencias dobles. En este último caso, esto añadirá ruido a los datos ya que sólo una de las tres líneas de respuesta (LOR) posibles definidas por la triple coincidencia corresponde a la línea a lo largo de la cual ha ocurrido la aniquilación. Las coincidencias de más de tres eventos son muy poco probables, por lo que no se han tenido en cuenta.

Los emisores no puros más destacados son los que aparecen en la *tabla 1*. Es muy importante el hecho de que la energía del gamma temprano se diferencie bien de los 511 keV de los fotones de aniquilación para que no dé lugar a errores. Por tanto, ha de evitarse que su energía esté dentro de la ventana de energías de los detectores primarios. No obstante, su energía ha de ser lo suficientemente alta como para poder depositar toda o parte de su energía en los centelleadores que recubren las vasijas, aunque tampoco demasiado porque si no puede atravesarlos sin dejar suficiente energía en ellos como para ser detectado; lo ideal es que sea de unos cientos de keV.

Radioisótopo	Desintegración $\beta^+$ (%)	Energía del positrón (keV)	Desintegración por captura electrónica (%)	Energía de desintegración (keV)	Emisiones $\gamma$ : coincidente con $\beta^+$ / no en coincidencia (% por desintegración)			Total
					< 400 keV	400 - 650 keV	> 650 keV	
<sup>22</sup> Na	90,4	1.274,53	9,6	-	0,0/0,0	0,0/0,0	90,4/9,5	90,4/9,5
<sup>68</sup> Ga	88,9	1.899,10 (88,0 %)	11,1	2.921,10 (8,94 %)	0,0/0,0	0,0/0,0	1,2/2,2	1,2/2,2
<sup>82</sup> Rb	95,4	-	4,6	-	0,0/0,0	0,0/0,0	13,1/2,6	13,1/2,6
<sup>94m</sup> Tc	70,2	2.438,40 (67,6 %)	29,8	3.460,40 (12,8 %)	0,0/0,0	0,0/0,0	70,2/37,1	70,2/37,1
<sup>124</sup> I	22,7	1.534,87 (11,7 %)	77,3	2.556,87 (25,1 %)	0,0/0,0	11,9/43,0	0,5/27,7	12,4/70,7
<sup>76</sup> Br	55,0	3.381,90 (25,8 %)	45,0	1.893,25 (13,5 %)	0,0/0,0	71,8/2,4	34,8/25,6	106,6*/28,0
<sup>86</sup> Y	31,9	1.220,64 (11,9 %)	68,1	1.408,94 (14,2 %)	3,2/5,0	37,9/33,9	133,3*/61,0	174,4*/99,9

<sup>a</sup> Un porcentaje mayor que 100% significa que más de un rayo gamma es emitido por desintegración.

Tabla 1. Emisores no puros más utilizados. La tabla muestra, además, las energías de los rayos gamma tempranos en keV y los ratios de decaimiento por emisión  $\beta^+$  y por captura electrónica [15].

El problema principal de estos radionucleidos es que muchas veces poseen un esquema de desintegración complejo que da lugar a la emisión de positrones y varias cascadas de rayos gamma. Estos rayos gamma pueden dar lugar a coincidencias aleatorias no deseadas y también contribuyen a una pérdida en el conteo por el aumento del tiempo muerto en el detector. Además de esto, la cascada de rayos gamma aumenta las probabilidades de una triple coincidencia [16]. No obstante, esto no se ha tenido en cuenta a la hora de realizar este trabajo.

En los ejemplos de la tabla se puede observar que las energías del gamma temprano del  $^{124}I$  y del  $^{76}Br$  se acercan demasiado a 511 keV, y dado que la ventana de energía que se suele usar en los sistemas PET es de 400 a 650 keV, éstos serían indistinguibles de los gamma producidos en la aniquilación.

Por otro lado, y dado que este estudio se realiza con una finalidad práctica, podemos descartar otros radioisótopos por su vida media, el  $^{22}Na$  tiene una vida media de 2,6 años [17], lo cual lo hace muy inadecuado para su uso en un paciente.

En cuanto al  $^{68}Ga$ , con una vida media de 68 minutos y produciendo en su desintegración un fotón de 1080 keV de energía, es un buen candidato a ser usado. Sin embargo, tal y como aparece en la tabla 1, esta gamma temprana sólo se emite en un 3 % de las ocasiones.

El  $^{82}Rb$  ofrece unas buenas características, con una gamma temprana de energía 777 keV, puede dejar buena parte de su energía en los centelleadores. Su vida media es de 1,3 minutos, lo que no lo capacita para este caso, dado que no da tiempo a que la muestra llegue a la cabeza del paciente.

El  $^{94m}Tc$  tiene una gamma temprana de 871 keV de energía y una vida media de 52,5 minutos que hacen que sea considerado para esta prueba [18]. La emisión de la gamma temprana tiene lugar en un 84 % de las veces; un porcentaje bastante elevado.

La gamma temprana del  $^{86}Y$  tiene una energía de 1080 keV. La vida media de este elemento es de 14,7 horas, un tiempo bastante largo pero que tiene su utilidad en estudios de 2 ó 3 días. No obstante emite más de 3 rayos gamma, tal y como se muestra en la tabla; por lo que su uso sería inadecuado en este caso.

Viendo las características de estos radioisótopos y en vista de que se está intentando hacer un estudio que se acerque a la realidad, los dos candidatos que se usan en este trabajo son el  $^{68}Ga$  y el  $^{94m}Tc$ . Aunque el  $^{68}Ga$  se acerca mucho a un emisor puro debido a la poca frecuencia con la que emite la gamma temprana.

### 3. Diseño y programas utilizados

#### 3.1. Radioisótopos de la simulación

Con los radioisótopos ya elegidos, según sus características, se debe hacer un estudio acerca de la radiación que emiten y cómo van a ser asimilados por el cuerpo del paciente.

El fluor 18 es el radioisótopo más usado en el diagnóstico por imagen PET. Éste es un emisor puro de positrones, no obstante, se ha escogido con fines comparativos, pues es interesante ver cómo le afecta el veto a un emisor de estas características y las diferencias que se pueden hallar con los emisores no puros. Basándose en la información obtenida del proyecto de Javier Vicente [8], éste se integra en una molécula de fluorodesoxiglucosa (FDG), la cual se acumula con facilidad a las células tumorales al ser análoga a la glucosa. La forma más común de producir este radioisótopo es en un ciclotrón mediante la irradiación de protones a un blanco rico en  $^{18}\text{O}$ , el cual es estable [19]. El fluor 18 se desintegra un 97 % del tiempo por emisión de positrones, mientras que el 3 % restante lo hace por captura electrónica.

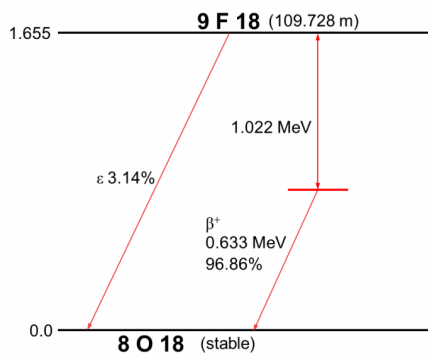


Figura 7. Esquema de decaimiento del  $^{18}\text{F}$ .

Tras la desintegración del fluor 18, éste da lugar a un átomo de oxígeno 18; tal y como se aprecia en el esquema de la *Figura 7*. Al captar este oxígeno un protón, la molécula de FDG pasa a ser glucosa-6-fosfato, que es metabolizada por el cuerpo con normalidad.

La FDG suele venir en recipientes de 20 ml, cada uno de los cuales presenta una actividad de entre 0,74 y 7,4 GBq/ml. Hay que tener en cuenta que solamente un 16,6 % del total de la dosis inyectada se acumula en el cerebro, dispersándose el resto por el cuerpo. Esto deja una actividad del  $^{18}\text{F}$  en el cerebro que va desde los 123 MBq/ml a los 1,23 GBq/ml. En un adulto medio, la dosis recomendada es de 185 - 370 MBq.

El galio 68 empezó a usarse como radiotrazador mucho antes que el fluor 18, pero debido a su difícil método de obtención pronto dejó de usarse. No obstante, los actuales generadores  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  permiten su síntesis de forma fácil; de hecho, la larga vida media del radionúclido padre ( $t_{1/2} \text{ } ^{68}\text{Ge} = 270,8$  días) permite tener un generador en el hospital que puede durar un año sin necesidad de tener un ciclotrón. El  $^{68}\text{Ga}$  decae un 87,68 % de las veces mediante la emisión de un positrón de energía 1899,1 keV, o un positrón de energía 821,73 keV el 1,2 %, tal y como muestra su esquema de decaimiento (*Figura 8*). En esta desintegración la energía

máxima que puede llegar a emitir es de 1,92 MeV, aunque la media ronda los 0,89 MeV [23]. Uno de los radiofármacos más usados con  $^{68}\text{Ga}$  es el  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC, afín a los receptores de somatostatina (SSTR). El nombre del kit para la preparación de la inyección con este radiofármaco es NETSPOT. La somatostatina es la hormona inhibidora de la liberación de la hormona del crecimiento (somatotropina), que se adhiere a la membrana de algunas células, entre ellas las de los tumores del sistema neuroendocrino (NET). La dosis recomendada va desde los 2 MBq/kg del paciente (0,054 mCi/kg) hasta los 200 MBq/kg (5,4 mCi/kg). Para un adulto de 75 kg la media sería de unos 150 MBq (4,05 mCi). La dosis media absorbida por el cerebro por inyección recibida, en este caso 150 MBq, es de 1,50 mGy. Lo que equivale, conociendo la dosis absorbida total por el resto del cuerpo, a que aproximadamente el 1,38 % de la dosis que recibe el paciente es absorbida por el cerebro. [24]

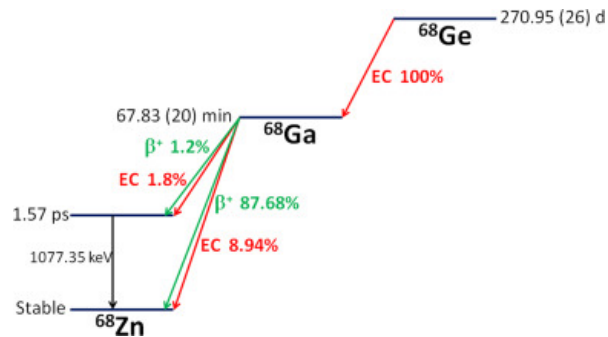


Figura 8. Decaimiento del  $^{68}\text{Ga}$ .

El tecnecio 94 metaestable se obtiene de forma eficiente a partir del bombardeo de protones a una lámina de  $^{94}\text{Mo}$  natural o enriquecida. Este radioisótopo se desintegra un 93 % de las veces mediante emisión de positrones [21]. No hay muchos estudios acerca de este radioisótopo, no obstante, el  $^{99m}\text{Tc}$  sí es usado en forma del radiofármaco  $^{99m}\text{Tc}$ -2-metoxiisobutilisonitrilo ( $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI). Este fármaco se usa principalmente para la perfusión miocárdica, estudio en el que se evalúa la irrigación del ventrículo izquierdo para diagnosticar una enfermedad coronaria; para la gammagrafía paratiroidea en el diagnóstico de hiperparatiroidismo y en la detección del cáncer de mama. No obstante, se ha usado también en el sistema de diagnóstico por imagen SPECT (ya que sólo emite un fotón) en la cabeza, ya que estas moléculas se distribuyen preferentemente a regiones de alto flujo sanguíneo cerebral. Se han hecho estudios usando ratas para determinar si este compuesto y otros con  $^{99m}\text{Tc}$  son viables en el diagnóstico de gliosarcomas (tumores cerebrales) con resultados aceptables [20] además de otros con respecto a la calidad del  $^{94m}\text{Tc}$  en el PET.

Como se observa en la Figura 9, el  $^{94m}\text{Tc}$  puede decaer en  $^{94}\text{Tc}$ , otro radioisótopo que puede alterar los resultados de la prueba. Puesto que ésta suele hacerse entre 2 y 5 horas después de la síntesis del radioisótopo la contribución que puede hacer el  $^{94}\text{Tc}$  va desde el 4 % al 22 % de los positrones emitidos. Existe un método de corrección de dispersión de convolución-sustracción para PET 2D, la corrección de Bergström [19].

Al ser isótopos del mismo elemento, poseen las mismas propiedades químicas y, por tanto, tienen la misma especificidad (distribución en los tejidos). El uso de este radiofármaco en el diagnóstico de tumores se basa en la glucoproteína-P. Esta proteína de membrana se encarga de expulsar gran cantidad de sustancias fuera de la célula. Algunas células tumorales expresan gran cantidad de estas proteínas, lo que les da multirresistencia a los fármacos contra algunos cánceres.

Para las células que tienen resistencia mediada por la glucoproteína-P (Pgp), se reconoce y expulsa el  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI de la célula, lo que resulta en una acumulación neta inversamente proporcional al nivel de expresión de Pgp. La acumulación y la expulsión de  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI en células que no expresan y expresan Pgp (y, por lo tanto, tumores) proporcionan la justificación para obtener imágenes de un paciente con cáncer con  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI para evaluar el tipo de resistencia a múltiples fármacos que tiene antes de planificar el curso del tratamiento del paciente. Por tanto, mediante este radiofármaco no sólo se puede localizar un tumor, si no que además se puede usar para predecir y controlar la efectividad del tratamiento [22].

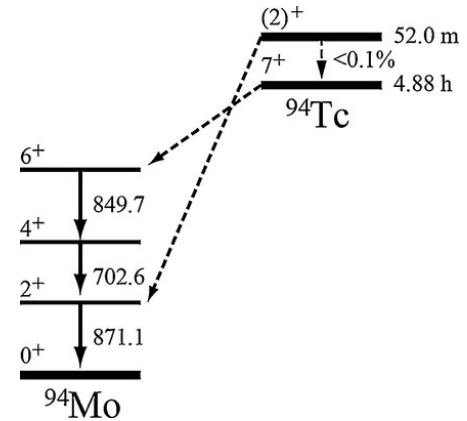


Figura 9. Decaimiento del  $^{94m}\text{Tc}$  (siendo éste representado en la barra superior del  $^{94}\text{Tc}$ ).

En el caso del cerebro, la cantidad que se acumula ahí una hora después de introducir el radioisótopo en el cuerpo del paciente, según unos estudios realizados en ratas con gliosarcoma (tipo de tumor cerebral), es el 0,45 % del total; llegando al tumor el 4,78 % del total [20]. Este caso en concreto se contradice con la explicación anterior, pero es debido a que la concentración del radiofármaco en el cerebro es muy pequeña en comparación con otros órganos; en el corazón, por ejemplo, se acumula el 75 % de la dosis administrada (de ahí que el principal uso del  $^{99}\text{Tc}$ -MIBI sea la perfusión miocárdica). Suponiendo una distribución parecida de este radiofármaco en seres humanos, y viendo que en el estudio la cantidad de radiofármaco inyectada fue de unos 29,6 – 37 MBq/kg, la cantidad inyectada total a un adulto de 75 kg sería de unos 2220 – 2775 MBq.

En la siguiente tabla (*Tabla 2*) se muestra una estimación de las dosis que se necesitan administrar en un adulto medio para cada caso, teniendo en cuenta las dosis recomendadas por la literatura nombradas anteriormente.

Dosis en el cerebro			Dosis recomendada (MBq)	
	%	MBq		
<sup>18</sup> F	16,6 %	30,71 – 61,42	Por kg	2,5 – 5
			Total	185-370
<sup>68</sup> Ga	1,38 %	2,07 – 2.070,00	Por kg	2 – 200
			Total	150 – 150.000
<sup>94m</sup> Tc	4,78 %	106,11 – 132,64	Por kg (estimada)	29,6 - 37
			Total	2.220 – 2.775

Tabla 2. Dosis recomendadas para cada radioisótopo.

### 3.2. Geometría

La geometría del sistema, así como la simulación, están basadas en su mayor parte en un Trabajo de Fin de Grado previo: ‘Diseño de un sistema PET basado en detectores gaseosos’ de Javier Vicente Amatriain [8]. En él se definen la geometría del paciente y de los detectores, con origen en el centro de la cabeza del paciente. No obstante, en este trabajo, además de añadir un segundo detector, que funciona como veto, se ha modificado la altura de los detectores gaseosos para que se pudiese tener una mejor estadística al tener mayor ángulo sólido.

Para la geometría del paciente se usan varias elipses para simular una cabeza humana. La piel está diseñada entre dos elipses concéntricas, con una densidad de  $1,09 \text{ g/cm}^3$ ; el interior de la elipse de menor tamaño simula el cráneo, de densidad  $1,18 \text{ g/cm}^3$ . Dentro del cráneo están contruídos, con dos elipses, el cerebro y la cavidad bucal (supuesto que está formada por aire), de densidades  $1,04 \text{ g/cm}^3$  y  $0,00122 \text{ g/cm}^3$ , respectivamente. El centro del cerebro se ha situado a 80 mm del centro de la cabeza, que está, precisamente, en el centro de la geometría. No se tienen en cuenta ni las cuencas de los ojos ni los orificios nasales al considerar sus efectos poco relevantes en los resultados.

Los volúmenes anatómicos tomados para las simulaciones atienden a unas dimensiones promedio; de esta forma el volumen del cráneo es de  $6,283 \cdot 10^3 \text{ cm}^3$ , el del cerebro  $1,026 \cdot 10^3 \text{ cm}^3$  y el de la cavidad bucal  $2,094 \cdot 10^2 \text{ cm}^3$ .

En el caso del detector, éste está diseñado mediante cuatro ortoedros enfrentados dos a dos que simulan las vasijas detectoras. Las dimensiones de las vasijas, de aluminio y de 1 mm de grosor, son de 50 x 80 x 20 cm. Esta disposición de las vasijas hace que haya un hueco cúbico abierto por dos caras (luego el veto cubre una de éstas) en el que la cabeza del paciente queda centrada. En el interior de cada una de las vasijas hay colocados, a 4 mm de las paredes, un ánodo y un cátodo de 0,1 mm de grosor.

El interior de las vasijas contiene xenón a temperatura ambiente (293,15 K). La particularidad de que es un gas pesado unido al hecho de que está a alta presión (10 bar) hace que sea más propenso a captar el recorrido de las partículas que lo atraviesan; en este caso en concreto se tiene una densidad de  $54.618 \text{ mg/cm}^3$ .

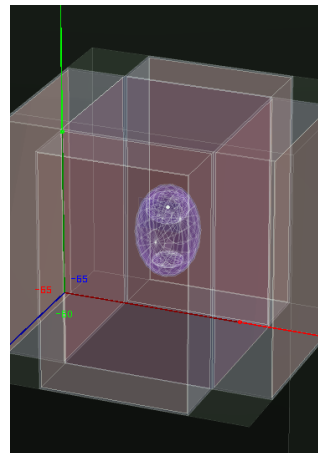
En cuanto al segundo detector, al que llamamos veto, forma una superficie cúbica de cinco lados, es decir, es un cubo abierto por una cara, por la cual se introduce el paciente. Este veto tiene unas dimensiones de 90 x 80 x 20 cm. Este segundo detector no es más que un centelleador de BC-408, un tipo de centelleador de plástico cuya finalidad es detectar ese tercer rayo gamma para comprobar si con esto se puede mejorar la precisión a la hora de calcular la posición del tumor.

En los análisis que se han realizado se fija un veto en 100 keV, es decir, que el centelleador detecta las partículas con energía superior a esa cota. También se realizan una serie de análisis sin este veto para ver cómo afecta a las medidas y si el uso de éste sería eficaz en caso de aplicarse.

### 3.3. Software de la simulación

Las simulaciones están realizadas con una serie de software diferentes creados por el CERN. Esto se debe a que este proyecto incluye una serie de simulaciones y el manejo de los datos obtenidos para análisis posteriores.

La geometría de los detectores fue construida con el lenguaje Geometry Description Mar-



*Figura 10. Geometría de la simulación. Se puede observar el veto recubriendo los detectores gaseosos.*



kup Language (GDML) [25], dado que éste es un formato de descripción de geometría independiente de la aplicación basado en XML (eXtensible Markup Language). Esto implica que es válido con los dos software usados posteriormente. En la definición de los volúmenes también se asignan la posición y los materiales de los mismos.

Para las simulaciones de los detectores y las interacciones entre las partículas y la materia se utilizó el software GEANT4 (GEometry ANd Tracking), el cual usa el método de Monte Carlo. Este software es utilizado en la gran mayoría de experimentos de Física de Altas Energías [26]. GEANT4 ofrece las siguientes facilidades:

- Geometría: tiene en cuenta cómo puede afectar al camino de las partículas la disposición de los elementos del experimento.
- Trayectoria: simula el paso de la partícula a través de la materia, considerando sus posibles interacciones y desintegraciones.
- Respuesta del detector: registra el paso de la partícula a través del volumen y aproxima la respuesta del detector.
- Gestión de ejecución: registra los detalles de cada ejecución: tipo de partícula producida en cada desintegración, su energía y posiciones donde se han generado cargas de ionización.

Para el análisis de datos científicos se usó RESTSoft (Rare Event Searches with TPCs Software), que usa las clases ROOT como herramienta de análisis inmediato y para la serialización.

En resumen, el programa RESTSoft, basado en ROOT para efectuar todos los procedimientos estándar de análisis, incluye la simulación de eventos vía GEANT4, con lo que se pueden recrear los eventos de interés en geometrías básicas de TPC.

Además, se usó MobaXTerm, un terminal de conexión remota para Windows con comandos de Linux. Esto permitió realizar las simulaciones con el ordenador de la Universidad de Zaragoza desde el ordenador personal.

### **3.4. Proceso de simulación y análisis**

Para conocer bien las diferentes respuestas que pueden dar los detectores, se han simulado diversas situaciones cambiando la posición, tamaño y el tipo de muestra.

En el proceso de simulación se lanza en primer lugar un gran número de eventos con el objetivo de lograr una buena estadística, para este trabajo se han lanzado diez millones de eventos en cada caso simulado.

Seguidamente se hace un análisis de todos los eventos simulados para localizar aquel conjunto de eventos que han tenido éxito, es decir, en los que ha habido depósitos opuestos. Este primer análisis busca primero la traza de un fotón que haya depositado en el detector gaseoso más energía que la fijada para la simulación y, en el momento en que lo encuentra, busca otra traza de un fotón con la misma condición pero en el detector opuesto dentro de la ventana de tiempo asignada.

Tras esto se utiliza un pequeño macro de RestSoft cambiando varios parámetros de forma manual para poder optimizar el proceso y ver, de esta forma, si se puede reducir la cantidad de radiofármaco que es necesario inyectar al paciente. Este segundo análisis calcula primero las líneas de respuesta (LOR) de los eventos que han tenido éxito uniendo los dos depósitos de energía en cajas opuestas y a continuación se estima la posición y se calcula la distancia de cada línea a este punto. El macro permite fijar una distancia para eliminar en una futura iteración aquellas líneas que se encuentren más alejadas de este límite. El usuario elige también el número de iteraciones para, en cada una de ellas eliminar las líneas que deterioran demasiado el resultado e ir ajustando el punto final.

Otro parámetro que el usuario también elige es el número de sucesos que se toman para analizar. Cambiando estas dos variables se intenta encontrar unos resultados lo más precisos posible con el menor número de sucesos para conseguir reducir la dosis que se ha de suministrar al paciente. En este análisis también se elige la distancia máxima al punto calculado que se va a tolerar (distancia de corte).

En la *Figura 11* aparece la distribución de distancias calculadas para el caso del tumor esférico centrado en el cerebro y de 1 mm de radio del  $^{94m}Tc$ . Por otra parte, en la *Figura 12*, en el anexo, se muestra un esquema de los eventos lanzados y los eventos válidos, para este mismo caso, con el punto calculado como fuente de las emisiones.

## 4. Datos obtenidos

### 4.1. Situaciones simuladas

En cada simulación se han lanzado diez millones ( $1 \cdot 10^7$ ) de eventos. De todos ellos, la media de eventos con éxito, es decir, aquellos en los que ha tenido lugar la doble coincidencia en detectores opuestos varía según el radioisótopo utilizado, no obstante, este número es muy

pequeño en comparación con los eventos totales lanzados. En los siguientes apartados se verá esto con más detalle.

Como se ha dicho anteriormente, se ha simulado, para cada radioisótopo, una serie de situaciones en las que se pueda observar como afecta cada modificación del tamaño o posición del tumor a los datos recogidos para poder realizar, posteriormente, una comparación entre ellos.

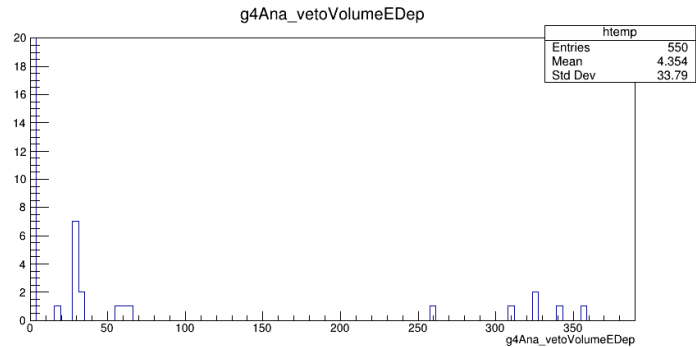
- i) Tumor esférico de 1 mm de radio centrado en el cerebro. Posición con respecto al centro de la cabeza, en milímetros: (0, 80, 0).
- ii) Tumor elipsoidal, con parámetros  $a = 9$ ,  $b = 7$ ,  $c = 12$  mm centrado en el cerebro. Posición con respecto al centro de la cabeza, en milímetros: (0, 80, 0).
- iii) Tumor elipsoidal, con parámetros  $a = 9$ ,  $b = 7$ ,  $c = 12$  mm situado en la posición  $x = 15$ ,  $y = 25$ ,  $z = 30$  mm. Posición con respecto al centro de la cabeza, en milímetros: (15, 105, 30).

Posteriormente, se han tomado diferentes valores para el proceso de optimización del segundo análisis para cada uno de los archivos, es decir, cada una de las situaciones en función del radioisótopo.

## 4.2. Datos recogidos y comentario

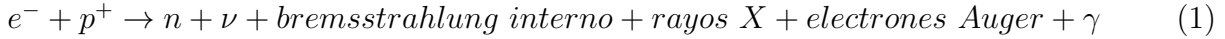
Empezando por el  $^{18}F$ , en primer lugar cabe destacar que en las simulaciones analizadas con el veto existen depósitos de energía en éste; lo que en un principio no tiene sentido dado que no hay emisión de una prompt gamma por parte de este radioisótopo.

Una explicación para este suceso es que la mayoría de los radionucleidos que decaen por emisión de positrones, también decaen por captura de electrones al mismo nucleido hijo, y el fluor 18 no es una excepción. Concretamente, el  $^{18}F$  decae un 96,7% de las veces mediante desintegración  $\beta^+$ , con una energía de desintegración de 633,5 keV; y un 3,3% de las veces mediante captura electrónica, con



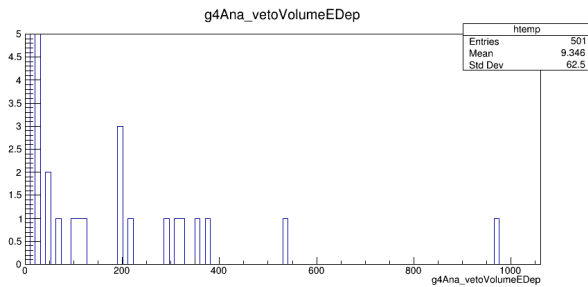
Gráfica 1. Número de eventos que depositan energía en el veto en una muestra de  $^{18}F$ , caso ii).

energía de desintegración de 1655,5 keV. La captura electrónica tiene lugar mediante el siguiente proceso: [28]



Así, estos depósitos de energía pueden ser debidos tanto a la desintegración  $\beta$  como a la captura electrónica, descrita en el proceso anterior, o a la emisión de rayos X del xenon, cuya energía ronda los 30 keV. En cuanto a la desintegración  $\beta^+$ , el positrón producido en este caso es suficientemente energético para provocar, mediante *bremsstrahlung*, la emisión de radiación que deposite su energía en el veto.

Tras haber realizado un análisis del primer caso del galio 68 para ver el efecto del veto, los resultados indican, sin lugar a dudas, que el uso de éste es ineficaz. Como se puede ver en la *Gráfica 2*, las probabilidades de encontrar una triple coincidencia son escasísimas: de diez millones de eventos lanzados, sólo ha habido 501 casos en los que se han realizado depósitos en detectores opuestos, y de éstos tan sólo 13 eventos han depositado una energía mayor de 100 keV en el veto.



*Gráfica 2. Número de eventos en una muestra de  $^{68}\text{Ga}$ , caso ii), en los que se recoge energía en el veto.*

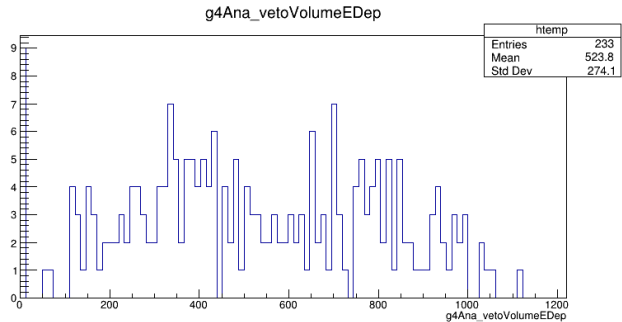
ningún sentido.

De esta forma, se ha obviado el veto en los posteriores análisis para los casos del  $^{18}\text{F}$  y  $^{68}\text{Ga}$ .

Con el tecnecio 94 metaestable sí que se puede tener en cuenta el veto ya que emite una gamma temprana, de energía 871 keV, el 94 % de las veces. Esto hace posible que se tenga un número de triples coincidencias suficientemente alto como para hacer un análisis comparativo del uso del veto en este elemento.

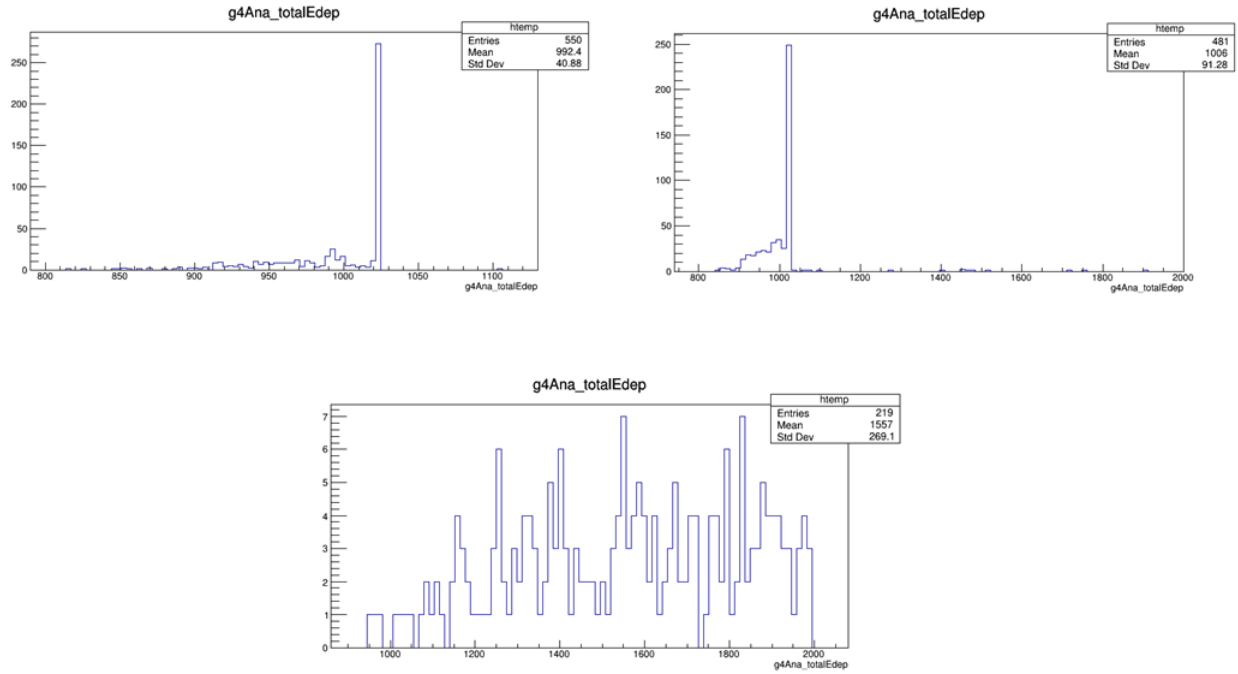
En la gráfica 3 puede observarse como de 233 eventos con depósitos en vasijas opuestas, tan sólo 10 han dejado una energía de menos de 100 keV; lo que deja 223 sucesos en los que un fotón ha conseguido depositar una energía mayor de 100 keV en el veto. Esto deja una tasa, en este caso particular, del 95,7 % de sucesos en los que ocurre la coincidencia triple.

Teniendo en cuenta que cada fotón emitido en la aniquilación positrón-electrón tiene 511 keV, el límite de mínima energía para el primer análisis está fijado en 400 keV. Esto se debe a que en muchas ocasiones hay scattering (dispersión por efecto Compton, principalmente) por el choque de los fotones con los diferentes tejidos de la cabeza, las paredes de los detectores, el aire o el gas. Una de las dispersiones más probables es la del fotón con un átomo de xenón, por el cual se produce un rayo X y el fotón queda con una energía en torno a 480 keV (los rayos X emitidos van de 30 a 33 keV en el xenon). También hay fijado un límite para la energía máxima de 520 keV para asegurarse de que los fotones que depositan su energía en las vasijas detectoras provienen de la aniquilación del positrón con el electrón y no vienen de una gamma temprana.



Gráfica 3. Número de eventos con depósito de energía en el veto para el  $^{94m}\text{Tc}$ , caso ii).

En el segundo análisis para el proceso de optimización la energía mínima que aceptan los detectores gaseosos se fija ahora en concepto de su suma. Por tanto, a la hora de elegir este *threshold* se debe escoger un valor menor a 1022 keV, que es la suma de las energías de los dos fotones de aniquilación (511 keV) por las razones de scattering anteriormente nombradas. De esta manera el umbral de energía está fijado en los 800 keV para eliminar la mayor parte de los eventos en los que ha habido dispersión y no quedarse sin estadística. No obstante, tras la gran criba del primer análisis esta limitación en la energía mínima apenas tiene efecto en este segundo.



Gráfica 4. Energía total depositada tanto en los detectores gaseosos como en el veto para sucesos considerados PET por el análisis de energía en cajas opuestas. Arriba a la izquierda se encuentra la del  $^{18}\text{F}$ , a la derecha la del  $^{68}\text{Ga}$  y abajo la del  $^{94\text{m}}\text{Tc}$ .

De ahí que en las gráficas del  $^{18}\text{F}$  y el  $^{68}\text{Ga}$  se puedan apreciar los picos en torno a las energías de  $\sim 990$  ( $\sim 480 + 511$ ) y  $\sim 1022$  ( $511 + 511$ ) keV, donde se muestra la energía total depositada. También debería haber uno, aunque no se vea en las gráficas para la energía de  $\sim 960$  ( $\sim 480 + \sim 480$ ) keV, ya que ésto significa que en las dos emisiones se ha producido un rayo X y ha escapado del sistema. En el caso del tecnecio también deberían verse estos picos en la gráfica ya que en esta gráfica se recoge la energía de su prompt gamma de 1.077 keV. Como observa, la distribución de energías depositadas es muy difusa, la gamma temprana de este elemento deposita energías muy dispares. La causa de esto es que al ser una gamma tan energética ésta no deposita toda su energía en el veto, sino sólo una parte de ella. Una posible solución a esto se comenta más tarde en las conclusiones de este trabajo.

En cuanto al análisis de optimización, primero se empezó asignando diferentes valores al  $^{18}\text{F}$  en el primer caso propuesto, caso i): tumor esférico de 1 mm de radio centrado en el cerebro) para ver con qué valores de los parámetros número de interacciones, sigma y número de sucesos se podía conseguir calcular la mejor posición utilizando el menor número de sucesos posibles. Los resultados se recogen en la Tabla 3.

Número de sucesos	Número de iteraciones	Distancia de corte (mm)	Posición calculada (mm)			Distancia cuadrática al punto real (mm)	Entradas válidas
			x	y	z		
100	5	30	1,87	80,53	2,73	3,35	55
100	10	5	4,88	82,74	7,60	9,44	10
100	10	30	1,41	79,74	1,57	2,13	55
100	30	5	5,15	82,42	7,48	9,40	10
100	30	30	1,06	79,14	0,68	1,53	55
550	5	5	0,39	78,58	1,56	2,15	109
550	5	30	-0,11	79,02	0,10	0,99	330
550	10	5	0,36	78,74	1,50	1,99	108
550	10	30	-0,22	79,17	-0,20	0,89	330
550	30	5	0,36	78,97	1,45	1,81	105
550	30	30	-0,30	79,27	-0,43	0,89	330

Tabla 3. Proceso de optimización del  $^{18}F$  en el caso i), en el que se debería obtener una posición de  $(0, 0, 0)$  para un tumor esférico de 1 mm de radio.

La distancia cuadrática de la posición calculada a la real tiene que ser menor que el tamaño de la fuente, en este caso 1,73 al tratarse de un tumor esférico de 1 mm de radio. Como lo que se busca es un menor número de sucesos, se observa cómo la única situación con menor número de sucesos que da una posición con un error menor al tamaño de la fuente es cuando la distancia de corte es 30 mm y el número de iteraciones es alto: 30. En estos casos con el error más pequeño, de 550 sucesos, que eran los totales, se toman, como válidos 330. En el caso del de 100 se dan como válidos 55. En general hay un número de sucesos suficientemente alto como para poder realizar un buen cálculo de las posiciones. Basándose en estas condiciones se puede hacer la estadística del resto de casos del  $^{18}F$ . En estos casos el tamaño del tumor es mayor, una elipsoide de parámetros 9, 12 y 7 mm, con lo que la desviación ha de ser menor de 16,5 mm. Como se observa en la tabla 4 del anexo, los errores que se calculan de la diferencia de posiciones real y calculada son muy pequeños en comparación con el tamaño del tumor en ambos casos.

Los datos del  $^{68}Ga$  aparecen recogidos en la tabla 5 del anexo. En este caso las distancias cuadráticas al punto real también están muy por debajo del tamaño del tumor. Sorprende el hecho de que en el caso iii), el asimétrico, dé unas distancias tan pequeñas.

En cuanto a los datos del tecnecio, recogidos en las tablas 6 y 7 del anexo, resaltan los valores de la distancia al punto tan altos. No obstante, se observa que, si ya el análisis se hace de pocos eventos (un tercio de los del fluor y la mitad que con el galio, aproximada-

mente), las entradas válidas son escasas. Esto puede deberse a que la distancia de corte no es suficientemente grande para las condiciones que requiere este radioisótopo.

En cuanto al uso o no del veto, si se comparan las desviaciones (distancia cuadrática al punto) de las tablas 6 y 7 se aprecia que no hay ningún cambio significativo al hecho de incluirlo en la medida.

Con todos los datos ya obtenidos, se puede calcular el número de eventos mínimos que se necesitan para poder estimar la posición del tumor con un error proporcional al tamaño de éste. Con esto podremos conocer la cantidad de radioisótopo que es necesaria que llegue al cerebro y, también, la dosis total que habrá que inyectar al paciente. Estos cálculos se realizan mediante las ecuaciones:

$$\text{eventos mínimos necesarios} = \frac{\text{eventos analizados} \cdot \text{eventos totales}}{\text{eventos válidos}} \quad (2)$$

$$\text{actividad en el cerebro} = \frac{\ln 2}{T_{1/2}} \cdot \text{eventos necesarios} \quad (3)$$

En la tabla 7 se muestran los eventos mínimos necesarios calculados, la actividad en el cerebro y la actividad de la dosis que habrá de inyectars al paciente.

		Eventos mínimos necesarios	Actividad en el cerebro (Bq)	Actividad total (Bq)
$^{18}\text{F}$	Caso i)	$1,8 \cdot 10^7$	1.909,5	11.503,0
	Caso ii)	$1,5 \cdot 10^7$	1.615,7	9.733,3
	Caso iii)	$1,4 \cdot 10^7$	1.479,2	8.910,8
$^{68}\text{Ga}$	Caso i)	$1,5 \cdot 10^7$	1.615,7	9.733,3
	Caso ii)	$1,4 \cdot 10^7$	1.479,2	8.910,8
	Caso iii)	$1,5 \cdot 10^7$	1.615,7	9.733,3
$^{94\text{m}}\text{Tc}$	Caso i)	$2,0 \cdot 10^8$	21.004,4	126.532,9
	Caso ii)	$2,0 \cdot 10^8$	21.004,46	126.532,9
	Caso iii)	$5,0 \cdot 10^8$	52.511,15	316.332,2

Tabla 8. Cálculo de dosis de cada radioisótopo en cada caso.

Caso i): tumor esférico de 1 mm de radio en (0, 80, 0) mm.

Caso ii): tumor elipsoidal de parámetros  $a=9$ ;  $b=7$ ;  $c=12$  mm en (0, 80, 0) mm.

Caso iii): tumor elipsoidal de parámetros  $a=9$ ;  $b=7$ ;  $c=12$  mm en (15, 105, 30) mm.



Para el cálculo de eventos mínimos necesarios, se han tomado aquellos casos que daban una buena desviación, por debajo del tamaño de la fuente, con el menor número de eventos posible. De todas formas, al menos en los casos del  $^{18}F$  y el  $^{68}Ga$ , no hubiese importado mucho en lo que a precisión se refiere coger más eventos ya que la desviación era muy pequeña, como se aprecia en las tablas 3 y 4. Pero como se ha dicho anteriormente, uno de los objetivos de este trabajo era conseguir minimizar las dosis que se han de administrar al paciente.

### 4.3. Conclusión

En este trabajo se ha profundizado acerca del funcionamiento del diagnóstico por imagen PET, así como su situación actual, el gasto que supone y el rendimiento que ofrece. Ha sido interesante comprobar los diferentes mecanismos biológicos del cuerpo que la medicina nuclear aprovecha para poder conseguir esa especificidad necesaria en el diagnóstico por imagen. Por otro lado, el manejo del software utilizado para la realización de las simulaciones y su posterior análisis ha dado lugar a la adquisición de unos conocimientos sobre programación más sofisticados.

Una de las ideas de este trabajo, era ver el efecto de un segundo detector en emisores de positrones no puros. Con los resultados obtenidos se puede decir que es necesario trabajar más sobre esta idea. Se ha comparado un emisor puro como es el  $^{18}F$ , con una  $\beta^+$  de 603,5 keV, con un emisor cuasi puro, el  $^{68}Ga$ , que presenta una  $\beta^+$  más energética (1899 keV en el 88 %) y el emisor no puro  $^{94m}Tc$ , con una emisión gamma de 871 keV en el 94 % de las emisiones y una  $\beta^+$  aún más energética de 2438 keV (emitida en el 68 % de las ocasiones).

En el caso del  $^{68}Ga$  apenas hay emisiones de una gamma temprana que deposite energía en el veto, como era previsible; y en el caso del  $^{94m}Tc$  las medidas no son nada precisas y no se aprecia ningún efecto plausible en su uso. Ahora bien, el  $^{94m}Tc$  ofrece mucho potencial gracias a sus propiedades, tanto físicas como biológicas, para seguir trabajando sobre él. El hecho de que emita, como se ha dicho hace un momento, una gamma de 871 keV en el 94 % de las emisiones y una  $\beta^+$  2438 keV hace que se sigan pensando formas de aprovechar estas particularidades. Por ejemplo, una mejora de este estudio que se podría realizar es la de poner un veto más espeso; es decir, utilizar unos centelleadores de un material más denso de forma que sea más difícil que la radiación pueda atravesarlo sin depositar nada de su energía. Esto mejoraría la estadística considerablemente mediante la validación de más eventos.

Por otra parte, los resultados obtenidos en cuanto a las dosis que hay que administrar son bastante buenos. Como muestra la tabla 8 todas las dosis que se han calculado en este trabajo están muy por debajo de las dosis recomendadas, con una diferencia que va desde un

orden de magnitud en el caso del tecnecio, hasta más de 3 en el caso del  $^{68}\text{Ga}$ . Evidentemente este trabajo ha tenido una gran componente de idealización y aproximación, no sólo en la geometría y el entorno, sino también, por ejemplo, en el hecho de que los radioisótopos escogidos tengan una semivida que en ningún caso llega a las dos horas. Esta particularidad que por un lado los hace tan aptos para su uso médico hace que sea necesario inyectar más cantidad de la calculada ya que en algunos casos la absorción y distribución del radiofármaco por el cuerpo puede durar más de una hora, como en el del  $^{18}\text{F}$ .

Con esto se quiere decir que a pesar de que los resultados son muy buenos, no se puede saber con certeza hasta qué punto puede mejorar en la vida real el uso de TPC's el diagnóstico por imagen PET. No obstante, uno de los objetivos de este trabajo era el estudio de la viabilidad del  $^{68}\text{Ga}$  y  $^{94m}\text{Tc}$  en este tipo de pruebas y se puede decir que, si bien existen dudas respecto a los resultados de éste último, el caso del  $^{68}\text{Ga}$ , al igual que el  $^{18}\text{F}$  estudiado previamente, da unos resultados bastante optimistas.

	Dosis recomendada (MBq)	Actividad total calculada (MBq)
$^{18}\text{F}$	185 - 370	8,9 – 11,5
$^{68}\text{Ga}$	150 – 150.000	8,9 – 9,7
$^{94m}\text{Tc}$	2.220 – 2.775	126,5 – 316,3

*Tabla 9. Comparación de las dosis recomendadas con las dosis calculadas de cada radioisótopo. Se aprecia cómo con el sistema PET estudiado las dosis serían menores que con los sistemas tradicionales.*

Se puede observar que tanto para el  $^{18}\text{F}$  como para el  $^{68}\text{Ga}$ , la actividad en el cerebro es muy parecida entre ellos en los tres casos, mientras que para  $^{94m}\text{Tc}$ , este valor está muy por encima.

Sorprende por otro lado, el hecho de que las medidas de la posición sean tan buenas en los casos del  $^{18}\text{F}$  y el  $^{68}\text{Ga}$ . En este sentido, no importa el tamaño del tumor ni su posición, el error es muy parecido (y muy bajo) en todos los casos llegando, incluso, a ser mejor cuando la fuente emisora está descentrada.

## Referencias

- [1] Francisco Molinet-Dronda, **Análisis in-vivo mediante tomografía por emisión de positrones (PET) del metabolismo cerebral inducido por la depleción dopaminérgica nigroestriada en modelos animales de enfermedad de Parkinson.** Tesis doctoral, Universidad de Navarra, 2016.
- [2] Tom K. Lewellen, **Recent developments in PET detector technology.** Phys Med Biol. 2008 Sep 7; 53(17): R287–R317.
- [3] Rosa Gantes Cabrera, **Análisis de calidad de imagen en PET.** Trabajo académicamente dirigido de la Licenciatura en Física, Universidad Complutense de Madrid, 2007.
- [4] Gilmon, G 2008, **Practical Gamma-ray Spectrometry.** 2nd edn, Chichester, England.
- [5] **Scintillator Materials Group web, from Stanford University. Research fundamentals.** <https://web.stanford.edu/group/scintillators/scintillators.html>
- [6] Farhad Daghighian, Ronald Sumida and Michael E. Phelps, **PET Imaging: An Overview and Instrumentation.** J. Nucl. Med. Technol. 1990; 18:5-13.
- [7] Margarita Núñez, **Tomografía por emisión de positrones (PET): fundamentos.** Universidad de la República, Montevideo, Uruguay, 2008.
- [8] Javier Vicente Amatriain, **Diseño de un sistema PET basado en detectores gaseosos.** Trabajo de fin de Grado, Universidad de Zaragoza, 2018.
- [9] Ahmed, Syed Naeem 2007, **Physics and Engineering of Radiation Detection.** 1st edn, Queen’s University, Kingston, Ontario.
- [10] Juan José Garcés Pérez, **Análisis de datos adquiridos con una cámara de proyección temporal (TPC) y caracterización de nuevos planos de lectura Micromegas.** Trabajo de fin de Máster, Universidad de Zaragoza, 2015.
- [11] J. Manjarres, T. Alexopoulos, A. Alexopoulos, D. Boyeret al. **Performances of Anode-resistive Micromegas for HL-LHC.** Journal of Instrumentation, 2012.
- [12] Elisa Ruiz Chóliz, **Caracterización del prototipo NEXT-MM del experimento NEXT para la búsqueda de la desintegración doble beta sin neutrinos del isótopo Xe136.** Trabajo de fin de Máster, Universidad de Zaragoza, 2013.
- [13] M. Conti, L. Eriksson, **Physics of pure and non-pure positron emitters for PET: a review and a discussion.** EJNMMI Phys 2016 Dec; 3: 8.

- [14] S.R. Cherry, J.A. Sorenson, M.E. Phelps. **Physics in Nuclear Medicine**. Editorial: ELSERVIER. ISBN: 9781455733675
- [15] J.Cal-González, E. Lage et al. **Simulation of Triple Coincidences in PET**. Physics in Medicine and Biology 60(1):117-136 December 2014
- [16] Hsin-Hon Lin et al. **Recovering the triple coincidence of non-pure positron emitters in preclinical PET**. 2016 Phys. Med. Biol. 61 1904.
- [17] M. P. Unterweger, D. D. Hoppes, F. J. Schima, and J. S. Coursey. **Radionuclide Half-Life Measurements Data**. NIST.
- [18] S.Y.F. Chu, L.P. Ekström, and R.B. Firestone. **The Lund/LBNL Nuclear Data Search** Version 2.0, February 1999.
- [19] Orit Jacobson, Dale O. Kiesewetter, and Xiaoyuan Chen **Fluorine-18 Radiochemistry, Labeling Strategies and Synthetic Routes** Bioconjug Chem. 2015 Jan 21; 26(1): 1–18.
- [20] W.C. Barker ; L.P. Szajek ; S.L. Green ; R.E. Carson. **Improved quantification for Tc-94m PET imaging**. IEEE Transactions on Nuclear Science, Volume 48. Junio 2001.
- [21] Alan B. Packard, Eva Barburics, James F. Kronauge, Patrick Y. Wen, Pamela J. Day and Alun G. Jones. **Comparison of Uptake of  $^{99m}\text{Tc}$ -Alkylisonitriles in the Rat 9L Gliosarcoma Tumor Model**. Nuclear Medicine & Biology, Vol. 24, pp. 21-25, 1997
- [22] Heather M. Bigott, Julie L. Prior, David R. Piwnica-Worms, Michael J. Welch. **Imaging Multidrug Resistance P-glycoprotein Transport Function Using MicroPET with Technetium-94m-Sestamibi**. Mol Imaging. 2005 Jan-Mar;4(1):30-9.
- [23] Sangeeta Ray Banerjee and Martin G. Pomper. **Clinical Applications of Gallium-68**. Appl Radiat Isot. 2013 Jun; 0: 2–13.
- [24] Food and Drug Administration (FAD). **NETSPOT kit for the preparation of gallium Ga 68 dotatate injection, for intravenous use**. Initial U.S. Approval: 2016
- [25] Definición de GDML: <http://gdml.web.cern.ch/GDML/> Web del CERN (Julio de 2019)
- [26] Definición de GEANT4: <https://geant4.web.cern.ch/> Web del CERN (Julio de 2019)
- [27] Definición de ROOT: <https://root.cern.ch/> Web del CERN (Julio de 2019)
- [28] **Radiation Physics and Radionuclide Decay** Michael F. L'Annunziata. Handbook of Radioactivity Analysis (Third Edition), 2012.

## 5. Anexo

Aquí se recogen las tablas de datos de los diferentes procesos de optimización de los radioisótopos.

En estas tablas aparecen el número de iteraciones que tienen lugar para calcular las LOR, el número de sucesos de cada análisis, la posición calculada, el error o desviación de la posición real y los sucesos que son válidos y que el análisis tiene en cuenta.

$^{18}\text{F}$	Número de sucesos	Número de iteraciones	Posición calculada (mm)			Distancia cuadrática al punto real (mm)	Entradas válidas
			x	y	z		
Caso ii)	550	5	1,26	79,51	-1,18	1,79	332
	550	10	1,41	79,50	-0,49	1,58	332
	100	30	2,53	79,91	-1,41	2,89	65
	550	30	1,52	79,50	0,01	1,60	332
Caso iii)	657	5	14,52	105,45	30,77	1,01	455
	657	10	14,63	105,37	30,22	0,57	455
	100	30	16,21	104,70	28,83	1,71	71
	657	30	14,70	105,32	29,82	0,47	455

Tabla 4. Proceso de optimización del  $^{18}\text{F}$  en los casos ii) y iii).

Caso ii): tumor elipsoidal de parámetros  $a=9$ ;  $b=7$ ;  $c=12$  mm en  $(0, 80, 0)$  mm.

Caso iii): tumor elipsoidal de parámetros  $a=9$ ;  $b=7$ ;  $c=12$  mm en  $(15, 105, 30)$  mm.

$^{68}\text{Ga}$	Número de sucesos	Número de iteraciones	Posición calculada (mm)			Distancia cuadrática al punto real (mm)	Entradas válidas
			x	y	z		
Caso i)	481	5	-0,84	80,51	1,51	1,81	296
	481	10	-0,57	80,39	0,98	1,20	296
	50	30	-2,81	81,69	1,84	3,77	29
	100	30	-0,88	80,17	-1,04	1,38	65
	200	30	-0,66	80,05	-1,14	1,32	126
	481	30	-0,37	80,30	0,60	0,76	296
Caso ii)	501	5	-0,21	81,09	-0,50	1,22	331
	501	10	-0,66	80,95	-0,53	1,28	331
	50	30	0,82	81,98	-2,30	3,15	36
	100	30	-1,24	82,26	-1,52	2,99	71
	200	30	-2,28	81,56	-1,50	3,14	138
	501	30	-1,01	80,83	-0,53	1,41	330
Caso iii)	481	5	15,25	105,63	30,19	0,71	402
	481	10	15,24	105,57	30,43	0,76	402
	50	30	13,53	109,02	30,79	4,36	33
	100	30	15,04	105,37	30,78	0,86	65
	200	30	14,96	104,91	30,34	0,35	134
	481	30	15,23	105,53	30,61	0,84	402

Tabla 5. Proceso de optimización del  $^{68}\text{Ga}$ .

Caso i): tumor esférico de 1 mm de radio en (0, 80, 0) mm.

Caso ii): tumor elipsoidal de parámetros  $a=9$ ;  $b=7$ ;  $c=12$  mm en (0, 80, 0) mm.

Caso iii): tumor elipsoidal de parámetros  $a=9$ ;  $b=7$ ;  $c=12$  mm en (15, 105, 30) mm.

$^{94m}\text{Tc}$	Número de sucesos	Número de iteraciones	Posición calculada (mm)			Distancia cuadrática al punto real (mm)	Entradas válidas
			x	y	z		
<b>Sin veto</b>							
Caso i)	219	5	-4,29	55,42	0,25	24,96	20
	219	10	-5,06	57,76	0,45	22,81	20
	219	30	-5,44	62,71	1,12	18,16	18
Caso ii)	233	5	-3,02	44,52	2,94	35,73	9
	233	10	-3,62	46,19	2,83	34,12	9
	233	30	-4,40	49,61	2,94	30,85	9
Caso iii)	241	5	-3,12	72,50	3,25	45,83	9
	241	10	-3,21	73,76	3,78	44,67	9
	241	30	-3,17	76,34	4,54	42,42	9

Tabla 6. Proceso de optimización del  $^{94m}\text{Tc}$  sin el veto.

Caso i): tumor esférico de 1 mm de radio en (0, 80, 0) mm.

Caso ii): tumor elipsoidal de parámetros  $a=9$ ;  $b=7$ ;  $c=12$  mm en (0, 80, 0) mm.

Caso iii): tumor elipsoidal de parámetros  $a=9$ ;  $b=7$ ;  $c=12$  mm en (15, 105, 30) mm.

$^{94m}\text{Tc}$	Número de sucesos	Número de iteraciones	Posición calculada (mm)			Distancia cuadrática al punto real (mm)	Entradas válidas
			x	y	z		
<b>Con veto</b>							
Caso i)	219	5	-2,89	54,07	-0,98	26,11	17
	219	10	-3,95	56,04	-0,27	24,28	19
	219	30	-5,34	59,59	1,00	21,12	15
Caso ii)	233	5	-1,78	45,65	1,09	34,42	10
	233	10	-2,69	47,14	0,49	32,97	10
	233	30	-4,01	49,89	-0,51	30,38	10
Caso iii)	241	5	-3,43	72,86	3,34	45,64	9
	241	10	-3,45	74,13	3,86	44,46	9
	241	30	-3,28	76,64	4,59	42,24	9

Tabla 7. Proceso de optimización del  $^{94m}\text{Tc}$  con el veto.

Caso i): tumor esférico de 1 mm de radio en (0, 80, 0) mm.

Caso ii): tumor elipsoidal de parámetros  $a = 9$ ;  $b = 7$ ;  $c = 12$  mm en (0, 80, 0) mm.

Caso iii): tumor elipsoidal de parámetros  $a = 9$ ;  $b = 7$ ;  $c = 12$  mm en (15, 105, 30) mm.

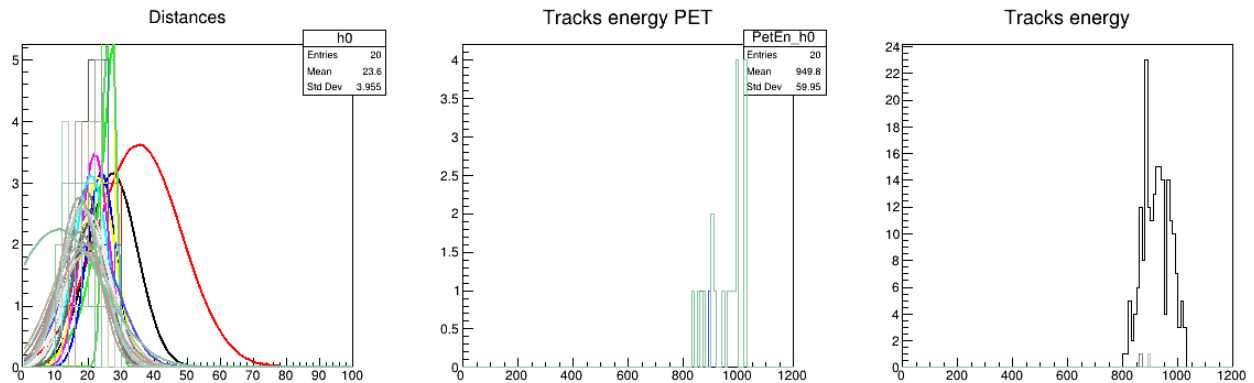


Figura 11. Distribución de distancias en el caso de la fuente esférica de 1 mm de radio de  $^{94m}\text{Tc}$  centrada en el cerebro. A la derecha se observan las trayectorias totales mientras que en el centro aparecen las escogidas tras el análisis.



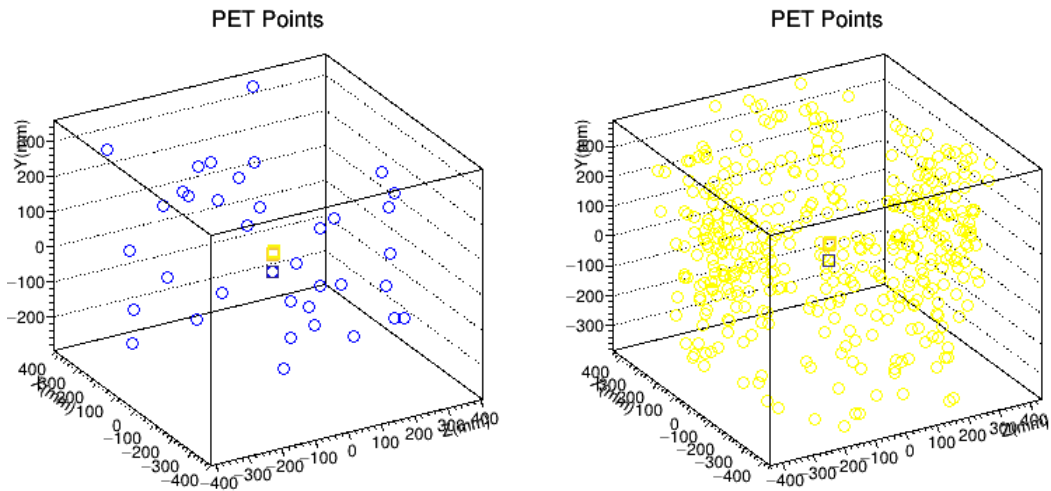


Figura 12. Mismo caso que en la figura 11. A la izquierda se muestran los eventos válidos y las posiciones donde han depositado energía en los detectores, estos son los "finales". A la derecha se muestran todos los eventos con éxito, es decir, los de antes de realizar el segundo análisis.