

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 379 456**

51 Int. Cl.:
G01T 1/161 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06755468 .3**
96 Fecha de presentación: **02.05.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1877831**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.01.2008**

54 Título: **Cámara gamma para la localización de los ganglios centinela**

30 Prioridad:
02.05.2005 FR 0504448

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
26.04.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
26.04.2012

73 Titular/es:
**CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE (CNRS)
3, rue Michel-Ange
75794 Paris Cedex 16, FR y
Université de Strasbourg**

72 Inventor/es:
**GUYONNET, Jean-Louis;
BRASSE, David;
MATHELIN, Carole y
STAUB, Denis**

74 Agente/Representante:
Veiga Serrano, Mikel

ES 2 379 456 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Cámara gamma para la localización de los ganglios centinela

5 Sector de la Técnica

La presente invención se refiere al campo de las técnicas médicas para la localización de tumores o similares, más particularmente a los dispositivos y cámaras destinados a utilizarse en el cuerpo humano. Tiene como objetivo un dispositivo de localización operatoria de tejidos marcados, concretamente mediante isótopos radioactivos para permitir la detección y la identificación de los ganglios linfáticos.

Estado de la Técnica

Se conoce la localización de tejidos marcados con ayuda de marcadores radioactivos o isótopos que emiten radiación γ para la identificación seguida de la escisión de los ganglios linfáticos denominados ganglios centinela. Los ganglios axilares son, por ejemplo, excelentes indicadores del pronóstico y tratamiento que debe ponerse en práctica en el ámbito de los cánceres de mama.

La técnica del ganglio centinela en desarrollo desde algunos años tiene como objetivo mejorar el diagnóstico del estadio evolutivo de numerosos cánceres linfófilos tales como el cáncer de mama, de próstata, el melanoma u otros cánceres. La invasión metastásica de estos cánceres se produce a través del sistema linfático, siendo el ganglio centinela el primer ganglio que recibe el flujo linfático procedente del tumor. Tras la inyección de radiocoloides (sulfuro de renio o albúmina por ejemplo marcada con tecnecio ^{99m}Tc) al nivel del tumor o en otras regiones apropiadas, el marcado de los ganglios centinela es resultado de la retención de estas moléculas por las células macrófagas de los ganglios. Una localización precisa de los ganglios centinela permite tomar una muestra de estos últimos, para determinar su estado de invasión por células cancerosas. Un análisis anatomopatológico extemporáneo de estos ganglios permitirá determinar si es conveniente o no practicar una exéresis completa de la cadena ganglionar.

El análisis del sistema de drenaje linfático permite por tanto apreciar de manera muy precisa y fiable el grado de extensión del cáncer y determinar la extensión de una eventual exéresis (mutilante) de la cadena ganglionar, seguida de la puesta en práctica de una terapia complementaria, o por el contrario, en el caso de un resultado negativo, de una cirugía ganglionar de conservación (cuando el (los) ganglio(s) radiactivo(s) están indemnes de células cancerosas, se evita el raspado ganglionar tradicional). Se trata, en efecto, en la actualidad de evitar una exéresis sistemática de la cadena ganglionar, al ser esta exéresis no sólo inútil cuando los ganglios están indemnes de células cancerosas, sino también nociva ya que conlleva consecuencias perjudiciales en la vida diaria del paciente (problemas de movilidad, problemas de sensibilidad, linfedema...).

La intervención quirúrgica va precedida por lo general de una linfoescintigrafía realizada en un servicio de medicina nuclear y que permite localizar y enumerar los ganglios centinela.

Las técnicas actuales buscan una mayor selectividad de la detección con el fin de localizar con precisión el ganglio centinela. Se conocen sondas que permiten al médico localizar con precisión el ganglio centinela en el transcurso de la operación. Un dispositivo de este tipo, conocido por la solicitud francesa FR 2 823 092, utiliza la transformación de la radiación radiactiva en fotones de escintilación mediante un cristal de escintilación, cristal acoplado a un fotomultiplicador. Este dispositivo sólo permite, no obstante, una búsqueda uno por uno de los ganglios centinela. Se conocen también cámaras gamma que permiten una localización 2D de varios ganglios centinela y que utilizan cristales de yoduro de sodio o de yoduro de cesio acoplados a un conjunto de fotomultiplicadores. Estos dispositivos son por lo general muy voluminosos y poco manejables por el médico, concretamente en el transcurso de la operación.

El documento US 6 671 541 describe un dispositivo de formación de imágenes no invasivo para evaluar la salud cardíaca de un paciente. Este dispositivo utiliza al menos un detector gamma y un circuito electrónico que trata las señales y las dirige hacia un sistema de adquisición rápida. Este dispositivo es voluminoso. El documento US6242744 describe un dispositivo según el preámbulo de la reivindicación 1.

El documento WO 96/37791 describe un dispositivo de análisis escintigráfico, y más en particular un dispositivo de mamografía con una resolución espacial submilimétrica. Un cabezal sensible comprende un colimador, cristales de escintilación situados sobre dicho colimador, fotomultiplicadores y un preamplificador.

El documento US 2003/081716 describe una sonda de formación de imágenes compacta, portátil, de semiconductor y de alta sensibilidad. Este dispositivo se utiliza para la detección y la localización de ganglios centinela linfáticos.

Objeto de la invención

El objetivo de la presente invención es proponer un dispositivo que permite detectar con una máxima eficacia la radiación γ emitida por un trazador radiactivo (concretamente un radiocoloide) concentrado en uno o varios ganglios centinela para señalar estos últimos en el conjunto de la cadena ganglionar en cuestión.

Para ello, la presente invención tiene como objeto un dispositivo para la localización operatoria de tejidos marcados según la reivindicación 1 y que comprende:

- un colimador adecuado para seleccionar una radiación radiactiva emitida por tejidos marcados por al menos un marcador radiactivo en al menos una dirección definida, estando dicho colimador unido a un blindaje exterior,

- al menos un cristal de escintilación para transformar en fotones de escintilación dicha radiación radiactiva, estando dicho cristal de escintilación rodeado por el blindaje para protegerlo del ruido radiactivo ambiente; siendo el cristal de escintilación un cristal inorgánico preferiblemente no higroscópico, que presenta un rendimiento en fotones de escintilación superior a 9000 fotones/Mev,

- medios de transformación de múltiples vías de dichos fotones de escintilación en señales eléctricas de detección, dependiendo dichas señales eléctricas concretamente de las vías que hayan tocado dichos fotones de escintilación, estando dichos medios de transformación de múltiples vías insertados en el blindaje;

- medios (40) de tratamiento electrónico de las señales eléctricas producidas por los medios de transformación de múltiples vías, estando dichos medios de tratamiento situados en la proximidad inmediata de dichos medios de transformación de múltiples vías para que el dispositivo tenga un volumen ocupado reducido y sea manejable, y comprendiendo al menos un circuito integrado que comprende una fase de integración de dichas señales eléctricas adaptada para proporcionar una medida de la carga eléctrica de dichas señales eléctricas en una duración inferior a 200 ns.

Así, este dispositivo garantiza una mayor selectividad que permite la producción gracias a los medios de tratamiento de una imagen 2D pre- y/o posoperatoria de la zona de intervención. El fuerte rendimiento en fotones de escintilación permite detectar selectivamente los rayos γ que penetran en el cristal a través del colimador del dispositivo.

El campo de aplicación médica de la invención se refiere, asimismo, a cualquier técnica pre-, per- o posoperatoria, que requiera la búsqueda de sitios que se hayan marcado de manera radiactiva por un marcador dopado por medio de un radioisótopo emisor de fotón único de energía definida (o de varios emisores gamma de energías diferentes susceptibles de separarse en cuanto a la sensibilidad y la resolución de energía del detector). Este dispositivo también encuentra aplicación:

- inmediatamente antes de la intervención quirúrgica para sustituir la linfoscintigrafía tradicional efectuada la víspera de la intervención para detectar y localizar los ganglios centinela

- tras la intervención quirúrgica para verificar la calidad de la exéresis y asegurarse de que no se ha dejado ningún ganglio centinela en su sitio. Este control de calidad puede realizarse durante la duración necesaria para el examen temporáneo de los ganglios extraídos en un servicio de anatomopatología. Este dispositivo médico resulta particularmente pertinente durante la fase obligatoria de aprendizaje del cirujano.

En modos de realización preferidos de la invención, puede recurrirse eventualmente además a una y/u otra de las disposiciones siguientes:

- los medios de tratamiento electrónico se disponen en un receptáculo metálico para garantizar un aislamiento de dichos medios de tratamiento electrónico,

- los medios de tratamiento electrónico comprenden además un ADC adaptado para digitalizar la carga eléctrica medida, y un procesador que comprende un enlace estándar de comunicación adaptado para transmitir los datos digitalizados por el ADC a un microordenador de adquisición,

- el cristal de escintilación presenta un espesor inferior a 4mm,

- los medios de transformación comprenden al menos un fotomultiplicador de múltiples vías con fotocátodo bialkali, presentando dicho fotomultiplicador una cara de detección situada frente al cristal de escintilación,

- los medios de transformación comprenden una pluralidad de fotomultiplicadores con fotocátodo bialkali de múltiples vías, presentando cada uno de dichos fotomultiplicadores una cara de detección situada frente al cristal de escintilación,

- medios de tratamiento electrónico de las señales eléctricas producidas por los medios de transformación de múltiples vías, situados en la proximidad inmediata de dichos medios de transformación de múltiples vías,
 - cada fotomultiplicador de múltiples vías comprende medios de tratamiento electrónico propios,
- 5 - los medios de tratamiento electrónico comprenden al menos un multiplexor analógico para leer secuencialmente el conjunto de las vías
- el colimador que comprende en su cara delantera una pluralidad de orificios pasantes adecuados para canalizar la radiación radiactiva,
- 10 - una superficie reflectante se interpone entre el colimador y el cristal,
- el cristal es de silicato de gadolinio dopado con cerio (GSO).
- 15 La invención se refiere también a un procedimiento de puesta en práctica del dispositivo según la invención para la localización de tejidos marcados por al menos un marcador radiactivo, en particular para la localización de ganglios centinela, según la reivindicación 12 y que comprende las etapas siguientes:
- colocación del colimador en la proximidad inmediata de un tejido susceptible de estar marcado,
- 20 - determinación de la presencia del tejido marcado a partir de las señales eléctricas dependiendo concretamente de las vías que hayan tocado los fotones de escintilación.
- El procedimiento también puede comprender uno de los modos de realización siguientes:
- 25 - se forma una imagen 2D que permite la visualización de los tejidos marcados,
- la distancia que separa el colimador de los tejidos marcados se calcula a partir del ancho total a media altura de las proyecciones de la imagen 2D sobre dos ejes perpendiculares de dicha imagen 2D,
- 30 - la distancia se determina según la relación $L_{TMH} = 0,3d + 0,5$, siendo L_{TMH} el ancho total a media altura según uno de los dos ejes perpendiculares, y d es la distancia entre los tejidos marcados y el colimador.

Descripción de las figuras

- 35 Otras características y ventajas de la invención se pondrán de manifiesto también con la lectura de la descripción que sigue. Ésta es meramente ilustrativa y debe leerse teniendo en cuenta los dibujos adjuntos en los que:
- la figura 1 es un esquema básico de un dispositivo según la invención,
- 40 - la figura 2 es una vista en perspectiva y en despiece ordenado del dispositivo según la invención,
- la figura 3 es un esquema básico del dispositivo electrónico que permite la discriminación y la integración de la señal proporcionada por el fotomultiplicador,
- 45 - la figura 4 es una curva 3D correspondiente a la detección de los γ de 122 keV de una fuente de ^{57}Co que emite de manera isotrópica (4π) por medio del dispositivo según la invención,
- la figura 5 es una imagen escintigráfica de dos fantasmas de ^{57}Co de ganglios centinela alejados 20 mm y que emiten en 4π obtenida por medio del dispositivo según la invención.
- 50 - la figura 6a es una curva correspondiente a la distribución sobre el eje x de la proyección (en número de fotones de escintilación por unidad de tiempo) de la imagen de un ganglio centinela alejado 4,3 mm de la superficie de la piel del paciente,
- 55 - la figura 6b es una curva correspondiente a la distribución sobre el eje x de la proyección (en número de fotones de escintilación por unidad de tiempo) de la imagen de un ganglio centinela alejado 44,3 mm de la superficie de la piel del paciente,
- la figura 7a presenta la variación del ancho total a media altura de la proyección en la dirección x de la imagen de un fantoma de ganglio centinela de actividad variable entre 10 y 32 kBq, y,
- 60 - la figura 7b presenta la variación del ancho total a media altura de la proyección en la dirección y de la imagen de un fantoma de ganglio centinela de actividad variable entre 10 y 32 kBq.

Descripción detallada de la invención

5 El principio de realización del dispositivo según la invención se presenta en la figura 1. Comprende una cámara (10) gamma de forma alargada destinada a la detección de los rayos γ emitidos desde los tejidos marcados por un
 10 marcador radiactivo. El marcador radiactivo inyectado al paciente presenta una vida útil corta, del orden de algunas horas. Puede ser, por ejemplo, un radiocoloide de tipo sulfuro de renio que contiene el radionucleido tecnecio ^{99m}Tc , emisor de radiación γ . La energía de la γ emitida en este caso es de 140,5 keV. Puede contener asimismo otra
 15 fuente emisora de radiación X o γ como el talio ^{201}Tl o el yodo ^{123}I . El radiocoloide se concentra en uno o varios ganglios (130) centinela del sistema (132) linfático que comprende también otros ganglios (131). La cámara (10) gamma comprende un colimador (11) destinado a seleccionar los rayos (120) γ procedentes del radioisótopo en
 20 direcciones bien definidas. El colimador (11) puede ser, por ejemplo, un colimador paralelo. La cara (25) delantera del colimador (11) constituye la cara de detección de la cámara gamma, o dispositivo de detección.

25 La cámara gamma comprende por otro lado un cristal (20) de escintilación inorgánico para la conversión en fotones luminosos de escintilación de los rayos (120) γ emitidos por los tejidos marcados por un marcador radiactivo. Un blindaje (no representado), de aleación de tungsteno por ejemplo, y que rodea el cristal (20), permite protegerlo del ruido ambiente radiactivo y garantiza una buena detección direccional.

30 El dispositivo comprende por otro lado medios de transformación de los fotones de escintilación en una señal eléctrica de detección aprovechable, en este caso un fotomultiplicador (30), por efecto fotoeléctrico sobre el fotocátodo. Un dispositivo (40) electrónico permite la discriminación y la integración de la señal proporcionada por el fotomultiplicador (30) por medio de circuitos integrados dedicados (no representados). Permite por otro lado la selección de la señal integrada correspondiente a la energía del rayo γ del trazador que se ha detectado en el cristal (20) y la transmisión de los datos así recogidos hacia una unidad (70) de tratamiento a través de un enlace (60) electrónico, tal como un enlace USB por ejemplo. Una alimentación (50) está prevista para alimentar el dispositivo según la invención.

35 La unidad (70) de tratamiento permite calcular la posición en tiempo real del rayo γ así seleccionado en el plano de la cámara para formar a continuación una imagen que permita enumerar y localizar el o los ganglios centinela fuentes del radioisótopo. Una pantalla de visualización permite visualizar en línea tal imagen.

40 La figura 2 presenta una vista en despiece ordenado y en perspectiva del dispositivo de detección según la invención. El colimador (11) corresponde a la cara de detección de la cámara gamma, y comprende en su cara (25) delantera una pluralidad de orificios pasantes u orificios (15) adecuados para canalizar la radiación γ hacia el cristal (20). El papel del colimador es canalizar y seleccionar la radiación γ emitida por los radioisótopos y que llega casi normalmente a la cara (25) de detección del dispositivo de detección.

45 El cristal (20) es plano y está constituido por un escintilador inorgánico de alta densidad, de número atómico elevado y que tiene un tiempo de decaimiento rápido. Presenta también un rendimiento en fotones de escintilación alto para garantizar una resolución de energía suficiente de la cámara. Numerosos cristales (véase la tabla 1 a continuación) responden a estas exigencias sean higroscópicos ($\text{LaCl}_3:\text{Ce}$, $\text{LaBr}_3:\text{Ce}$) o no ($\text{GSO}:\text{Ce}$, $\text{YAP}:\text{Ce}$, $\text{LYSO}:\text{Ce}$).

{a 140 keV

	GSO Gd ₂ SiO ₅ : Ce Silicato de gadolinio dopado con cerio	YAP YAIO ₃ : Ce Perovskita de aluminio e trio dopada con cerio	LaCl ₃ : Ce Cloruro de lantano dopado con cerio	LaBr ₃ : Ce Bromuro de lantano dopado con cerio	LYSO Ortosilicato de itrio y lutecio, dopado con cerio Lu _{1,8} Y _{0,2} SiO ₅
Densidad (g.cm ⁻³)	6,71	5,37	3,79	5,29	7,1
μ/ρ (cm ² .g ⁻¹)	0,854	0,319	0,704	0,652	1,442
1/ μ (cm) coeficiente de atenuación lineal	0,17	0,58	0,37	0,29	0,10
Z _{ef}	58	36	46	47	65
Índice de refracción	1,85	1,95	1,90	1,88	1,81
Tiempo de decrecimiento (ns)	56	25	28	35	48
Longitud de onda de emisión (nm)	430	370	350	358	430
Fotones.MeV ⁻¹	9,0 10 ³	1,8 10 ⁴	4,9 10 ⁴	6,3 10 ⁴	3,2 10 ⁴

Tabla 1: características principales de diferentes cristales de escintilación

- 5 El espesor del cristal puede elegirse para que la probabilidad de detección ϵ_d de un rayo γ (en este caso para el tecnecio ^{99m}Tc que entra por un orificio (15) del colimador (11)) esté comprendida entre un 70 y un 90%. Sabiendo que la longitud de interacción de un fotón de 140 keV es $\lambda_{int} \approx 1,7$. mm en un cristal GSO, un cristal plano de 2 mm permite convertir un 70% de los fotones de desintegración ($\epsilon_d = 0,7$). Incluso si el rendimiento en fotones luminosos sigue siendo inferior al del cristal YAP, permite proponer una cámara más compacta (2 mm de espesor con el cristal GSO frente a 7 mm con el cristal YAP para una misma probabilidad de ϵ_d). Un espesor reducido permite también reducir la dispersión de los fotones de escintilación que llegan a la ventana de entrada del fotomultiplicador. Una señal más confinada permite una mejor localización de la posición de los ganglios centinela. En efecto, para una enumeración y una localización eficaces de los ganglios centinela, es necesario que la cámara según la invención ofrezca una detección elevada y una resolución en posición (poder separador entre los ganglios centinela próximos) altas. Una excelente resolución de energía no es un parámetro pertinente para la fiabilidad de la detección. La cámara gamma encuentra por tanto aplicación, particularmente, para las aplicaciones SPECT (del inglés *Single Photon Emission Computed Tomography*). También puede utilizarse con un cristal tal como LYSO de espesor adaptado en las aplicaciones PET (del inglés *Positron Emission Tomography*), para fotones de 511 keV.
- 10
- 15
- 20 El cristal (20) se interpone entre el colimador (11) y el fotomultiplicador (30). El colimador (11) está unido a un blindaje (35) exterior que presenta una abertura pasante para recibir el fotomultiplicador (30). El cristal (20) se mantiene entre el colimador (11) y el blindaje, y el fotomultiplicador se inserta en la abertura pasante hasta que su cara (31) de detección entra en contacto con el cristal.
- 25 Una superficie reflectante, tal como por ejemplo una hoja de mylar aluminizada, también puede interponerse entre el colimador (11) y el cristal (20). La cara de entrada del cristal (20) también puede haber recibido un tratamiento de superficie reflectante.
- 30 El fotomultiplicador (30) es un fotomultiplicador de múltiples vías plano. Presenta, por tanto una cara (31) de detección fotosensible a la posición de los fotones que llegan a esta cara. El fotomultiplicador es de tipo multiánodo, lo que permite obtener gracias al dispositivo (40) electrónico y a la unidad (70) de tratamiento una imagen de los ganglios centinela detectados. Los fotoelectrones producidos en el fotocátodo se dirigen electroestáticamente hacia regiones de amplificación homotéticas de su punto de conversión en la cara (31). El fotomultiplicador presenta en su
- 35 ventana (31) de detección un vidrio plano destinado a entrar en contacto con el cristal por medio, por ejemplo, de una grasa óptica, de una silicona o de una cola óptica, cuando el fotomultiplicador se inserta en el blindaje 35. En función del tamaño del cristal, y de la superficie de detección de la cámara gamma, pueden ser necesarios varios fotomultiplicadores de múltiples vías, tal como se explica más adelante.
- 40 El dispositivo (40) electrónico, detallado a continuación en el presente documento, está unido a su vez al fotomultiplicador (30). Está dispuesto en un receptáculo formado por dos paredes (142) y (143) laterales, por un soporte (144) y por una pared (141) superior, todos preferiblemente metálicos para garantizar un aislamiento del dispositivo (40) electrónico. Una arandela (146) de mantenimiento, así como una cubierta (145) cierran el receptáculo. La cubierta (145) presenta una abertura para el enlace (60) electrónico. El dispositivo electrónico constituye por tanto los medios (40) de tratamiento electrónico de las señales eléctricas producidas por los medios (30) de transformación de múltiples vías, y están situados en la proximidad inmediata de los medios de transformación de múltiples vías.
- 45

Un estudio *ex vivo* de ganglios centinela por medio de un contador γ en el momento de su escisión ha mostrado que su actividad media es del orden de 7 kBq [0,04 - 56,0]. También ha mostrado que la radiactividad puede considerarse como distribuida uniformemente en el interior del ganglio centinela conforme a la población celular ganglionar. Las dimensiones de un ganglio centinela medio son infracentimétricas y la emisión de los rayos γ de desintegración es isotropa.

Estas constataciones permiten dimensionar la superficie de detección del dispositivo según la invención. Teniendo en cuenta la extensión de la fosa axilar, una ventana de aproximadamente 100 x 100 mm² es apropiada para tener una buena detección de los ganglios centinela en esta región anatómica. El fotomultiplicador de múltiples vías depende del tamaño de la superficie (25) de detección de la cámara gamma. Pueden asociarse concretamente varios fotomultiplicadores de múltiples vías en paralelo para abarcar la ventana de 100 x 100 mm² propuesta.

En función del tamaño elegido de la ventana, y por tanto del cristal plano frente al colimador, puede ensamblarse este último a partir de cristales más pequeños, o cuando pueda hacerse, hacer que crezca un cristal de este tipo hasta el tamaño deseado. Por ejemplo, el cristal de 100 x 100 mm² puede reconstituirse a partir de un ensamblaje de 16 cristales de 25 x 25 mm² o de 4 cristales de 50 x 50 mm² situados en la ventana del fotomultiplicador.

$$R_s = \sqrt{R_i^2 + R_c^2}$$

La resolución espacial del dispositivo según la invención es igual a R_s donde R_i y R_c representan respectivamente la resolución espacial intrínseca del dispositivo y la resolución espacial del colimador.

$$R_c = \frac{(d+H) \times e}{H - 2/\mu}$$

Para el colimador, siendo d la distancia entre la fuente radiactiva y la cara de entrada del colimador, e el diámetro de los orificios, H el espesor del colimador, y μ el coeficiente de atenuación lineal del material que constituye el colimador. La eficacia geométrica de detección depende, por su parte, del diámetro de los orificios del colimador, de H , del tamaño de los septos s (cantidad de materia que separa dos orificios sucesivos) y se expresa en la forma:

$$\epsilon_g = \frac{\sqrt{3}}{8\pi} \left[\frac{e^2}{(H - 2/\mu)(e + s)} \right]$$

Los 3 parámetros e , H y s son determinantes para optimizar la eficacia de detección al tiempo que se conserva una resolución espacial suficiente para distinguir dos ganglios centinela próximos. Por ejemplo, suponiendo que la distancia media de un ganglio centinela en la entrada del sistema es $d+H = 50$ mm, $e = 1,6$ mm, y $s = 0,2$ mm, la resolución espacial R_s del sistema es del orden de 10 mm. En estas mismas condiciones, la eficacia ϵ_g es igual a $2,3 \cdot 10^{-3}$, lo que lleva a una sensibilidad de la cámara gamma de $1,6$ cps.kBq⁻¹.

Además de la localización de los ganglios centinela con una resolución espacial de 10 mm, el sistema permite dar una estimación de la profundidad de un ganglio centinela en el cuerpo humano (distancia respecto a la piel). Esta información es importante para el cirujano, ya que permite limitar la morbilidad de la intervención.

La predicción de la posición en profundidad de un ganglio centinela puede obtenerse mediante la medida del ancho total a media altura (L_{TMH}) de las proyecciones de la imagen del ganglio centinela señaladas sobre los ejes x e y (plano xy de detección). En efecto, este ancho L_{tmh} depende de la distancia del ganglio centinela señalado en la fase de entrada del colimador. Los estudios realizados en laboratorio con fantasmas de ganglios centinela muestran que el ancho de las distribuciones en las direcciones x e y de las proyecciones varían linealmente en función de la distancia al colimador del sistema según la relación:

$$L_{TMH} \text{ (en mm)} \approx 0.3 d \text{ (mm)} + 5 \tag{1}$$

Las figuras 6a y 6b muestran los histogramas de proyecciones (por ejemplo en la dirección x , en este ejemplo las proyecciones corresponden al número de fotones de escintilación contado por unidad de tiempo) de la imagen de un fantoma de ganglios centinela situado respectivamente a 4,3 mm y 44,3 mm del colimador. El valor del ancho total a media altura L_{TMH} puede obtenerse tras un ajuste de una gaussiana sobre esta proyección tal como puede constatarse en las figuras 6a y 6b.

Las figuras 7a y 7b presentan las variaciones de L_{TMH} según x e y determinadas, respectivamente, a partir de las proyecciones de fantasmas de ganglios centinela que presentan actividades que varían entre 10 y 32 kBq. La contribución de la difusión de la radiación gamma por los tejidos se ha simulado utilizando espesores variables de

plexiglás. La relación (1) ha podido determinarse a partir de las dos rectas de correlación visibles en las figuras 7a y 7b respectivamente.

5 El sistema según la invención permite, por tanto, a partir de la relación (1) determinar la posición en profundidad de un ganglio centinela.

10 Los tejidos marcados del ganglio centinela emiten una radiación radiactiva isótropa (4π). El colimador (11) del dispositivo según la invención, cuando está situado frente al o los ganglios centinela, permite seleccionar al menos una dirección definida, en este caso una dirección normal al cristal gracias a los orificios paralelos. En efecto, las radiaciones que se alejan sensiblemente de esta dirección golpean el colimador y son absorbidas. Las radiaciones canalizadas por los orificios golpean el cristal (20) de escintilación, que transforman estas radiaciones cuando han interactuado en fotones de escintilación. Estos fotones luminosos se propagan en el cristal y golpean la ventana de entrada del fotomultiplicador en una zona cuya extensión depende concretamente del espesor del cristal. Gracias a la elección de un cristal como el GSO, este espesor es limitado, y la difusión de los fotones de escintilación frente a cada orificio se mantiene limitada.

15 La elección de un fotomultiplicador de múltiples vías permite una discretización geométrica de la cara de detección del fotomultiplicador frente al cristal. El fotomultiplicador corresponde a los medios de transformación de múltiples vías de los fotones de escintilación en señales eléctricas de detección, dependiendo estas señales eléctricas concretamente de las vías que hayan tocado los fotones de escintilación. Así los fotones de escintilación procedentes de la radiación canalizada en un orificio pueden localizarse en la cara de detección. El dispositivo (40) electrónico, asociado a la unidad (70) de tratamiento permite transformar las señales eléctricas de detección procedentes del fotomultiplicador (30) en una imagen pixelada que indica la posición del o de los orificios que han canalizado la radiación, y por tanto la posición del o de los ganglios centinela frente a la cámara gamma. En la práctica, pueden utilizarse fotomultiplicadores de tipo multiánodo (de 64 vías) para obtener una imagen pixelada del ganglio centinela.

20 En función del tamaño del cristal, pueden ser necesarios uno o una pluralidad de fotomultiplicadores de múltiples vías, yuxtaponiéndose entonces unos junto a otros para que el conjunto de la superficie del cristal esté en frente de la cara de detección de un fotomultiplicador.

25 El importante número de señales que deben tratarse y la necesidad de realizar una cámara gamma con un volumen ocupado reducido obligan a recurrir a una electrónica integrada para el tratamiento analógico de las señales. Será preferible situar el conjunto de la electrónica lo más cerca posible del fotodetector y hacer que esta electrónica se comunique con un ordenador remoto a través de un enlace estándar de comunicación (USB por ejemplo). El conjunto debe seguir siendo suficientemente compacto para conservar un volumen ocupado final aceptable de la cámara gamma. Ésta debe, en efecto, poder situarse por ejemplo frente a la fosa axilar durante intervenciones quirúrgicas en la mama. Este dispositivo debe comprender, aparte de la electrónica integrada de tratamiento de las señales, la alimentación de alta tensión del fotodetector, un medio de conversión analógico digital de las medidas de cargas proporcionadas por las vías iluminadas del fotodetector y elementos de control de los parámetros de funcionamiento de la electrónica (umbrales de activación, nivel de alta tensión, etc.). Un dispositivo digital (procesador por ejemplo) deberá implementarse también para garantizar un control y un formateo de los datos antes de su transmisión al ordenador remoto. La parte integrada de esta electrónica debe tratar las señales del fotodetector que pueden ser, en el caso de la utilización de un cristal con un tiempo de decaimiento rápido, de duración inferior a 200 ns. Comprenderá, para cada vía, un dispositivo de activación que permite indicar mediante una señal el momento en el que se ilumina una vía del fotodetector. Una medida de las cargas proporcionadas por el fotodetector debe seguir cada una de estas activaciones. Esta medida se realizará independientemente para cada una de las vías por medio de un dispositivo de integración que permite medir el conjunto de la carga cuya dispersión en el tiempo depende del tipo de cristal utilizado (como mínimo 200 ns). Los datos así obtenidos se transferirán al ordenador remoto que, tras un tratamiento por software, proporcionará en tiempo real la imagen escintigráfica.

30 La figura 3 es un esquema básico de un dispositivo electrónico de este tipo que permite la discriminación y la integración de la señal proporcionada por el (o los) fotomultiplicador(es).

35 El dispositivo se enchufa directamente detrás del o de los fotomultiplicadores y comprende el conjunto de los elementos necesarios para el tratamiento de las señales hasta la obtención de los datos informáticos. El volumen ocupado reducido de esta electrónica permite tener una cámara gamma muy manejable y bien adaptada a las zonas que van a observarse, en particular la fosa axilar. El fotomultiplicador, o cada fotomultiplicador cuando son necesarios varios, tiene en realidad una electrónica propia independiente. La caja representada en la figura 2 permite alojar la electrónica asociada a un fotomultiplicador.

40 La descripción que sigue retoma el ejemplo de un fotomultiplicador de 64 vías tal como el mencionado anteriormente. Dos cadenas de tratamiento de 32 vías permiten tratar las 64 vías del fotomultiplicador. Estas cadenas comprenden concretamente un circuito integrado (respectivamente (210) y (211)) concebido para el tratamiento de este tipo de fotomultiplicador. Cada circuito integrado contiene:

- un primer amplificador de ganancia ajustable que permite compensar las dispersiones de ganancias entre las diferentes vías de un mismo fotomultiplicador,

- una etapa de integración de la señal tras la cual es posible una medida precisa de la carga,

- un discriminador que proporciona una señal lógica de activación cada vez que se ilumina la célula correspondiente mediante fotones de escintilación.

Un multiplexor analógico en la salida (no representado) de este circuito electrónico garantiza una lectura secuencial de las 32 vías. Un solo ADC (*Analog to Digital Converter*, respectivamente (220) y (221)) es suficiente para digitalizar la carga medida recogida en cada una de las 32 vías. El conjunto de la lógica necesaria para el funcionamiento de cada circuito integrado se realiza mediante una FGPA (*Field Programmable Gate Array*, respectivamente (230) y (231)). Los datos producidos por los ADC (220) y (221) los lee un procesador (240) que, a través de un enlace estándar USB (*Universal Serial Bus* (270)) los transmite a un microordenador (280) de adquisición. Esta comunicación con el microordenador (280) se utiliza también para controlar el conjunto de los parámetros de funcionamiento del fotomultiplicador (30) a través de una interfaz de usuario. El fotomultiplicador (30) se alimenta mediante una alimentación (290) en miniatura de alta tensión que puede suministrar hasta 1000 V para una corriente inferior a 0,5 mA. Un DAC (*Digital to Analog Converter* (260)) permite fijar el valor de esta alta tensión, así como los valores del umbral de discriminación de la energía de los fotones de escintilación. Para alimentar esta electrónica del fotomultiplicador, basta con una alimentación (250) de tipo de 9 V, creándose todas las tensiones necesarias para el funcionamiento de los diferentes componentes a partir de ésta.

La posición de escintilación del rayo gamma incidente puede reconstruirse a partir de un algoritmo de agrupamiento (del inglés *clustering algorithm*), teniendo en cuenta la carga recogida en todas las vías de los fotomultiplicadores.

Los puertos USB necesarios para el conjunto de los fotomultiplicadores pueden agruparse entre sí por medio de un concentrador, con el fin de limitar a un solo cable el enlace entre la cámara gamma según la invención y el microordenador de adquisición. Está previsto un software en este microordenador para el control del aparato y el aprovechamiento de los datos así como la visualización en tiempo real de la imagen escintigráfica, como en el ejemplo propuesto en la figura 5. Puede proponerse una copia de seguridad en forma de archivo informático de estos datos, pudiendo adjuntarse este archivo al expediente médico del paciente.

Un ejemplo de resultado de detección se presenta en la figura 4, en forma de un gráfico en 3D, o "lego plot", que tiene como plano xy el plano de detección, y como coordenada z el número de eventos/mm², es decir el número de γ enumeradas por mm². La fuente es una fuente de ⁵⁷Co, con una actividad de 3,4 kBq (comparable a la actividad media de un ganglio centinela) y que emite en 4π y se mide con un dispositivo correspondiente a las dimensiones precisadas anteriormente. La fuente se sitúa a 50 mm del colimador, en este caso en la vertical. La señal medida es del orden de $1,2 \cdot 10^{-2} \text{ mm}^{-2} \text{ s}^{-1}$ frente a la fuente para un ruido de fondo de $3,9 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^{-2} \text{ s}^{-1}$. La resolución en posición (definida como el ancho total a media altura del perfil de detección) es del orden de 8,5 mm de acuerdo a la estimación teórica R_s y parece independiente del punto de impacto del rayo γ sobre el cristal. La sensibilidad del detector es del orden de $1,1 \text{ cps.kBq}^{-1}$ de acuerdo a su estimación teórica. La figura 5 representa la imagen escintigráfica de dos fantasmas de ganglios centinela de actividad 3,6 kBq y 6,8 kBq alejados 20 mm obtenida con el dispositivo presentado en la figura 2.

REIVINDICACIONES

1. Dispositivo para la localización de tejidos (130) marcados, en particular para la localización de ganglios centinela, caracterizado porque comprende:
- 5 - un colimador (11) adecuado para seleccionar una radiación radiactiva emitida por tejidos (130) marcados por al menos un marcador radiactivo en al menos una dirección definida, estando unido dicho colimador a un blindaje exterior;
- 10 - al menos un cristal (20) de escintilación para transformar en fotones de escintilación dicha radiación (120) radiactiva, estando rodeado dicho cristal de escintilación por el blindaje para protegerlo del ruido ambiente radiactivo; y siendo el cristal de escintilación un cristal inorgánico preferiblemente no higroscópico, que presenta un rendimiento en fotones de escintilación superior a 9000 fotones/MeV,
- 15 - medios (30) de transformación de múltiples vías de dichos fotones de escintilación en señales eléctricas de detección, dependiendo dichas señales eléctricas concretamente de las vías que hayan tocado dichos fotones de escintilación, estando dichos medios de transformación de múltiples vías insertados en el blindaje; caracterizado por
- 20 - medios (40) de tratamiento electrónico de las señales eléctricas producidas por los medios de transformación de múltiples vías, estando dichos medios de tratamiento situados en la proximidad inmediata y directamente detrás de dichos medios de transformación de múltiples vías para que el dispositivo tenga un volumen ocupado reducido y sea manejable, y comprendiendo al menos un circuito integrado que comprende una fase de integración de dichas señales eléctricas adaptada para proporcionar una medida de la carga eléctrica de dichas señales eléctricas en una duración inferior a 200 ns.
- 25 2. Dispositivo según la reivindicación anterior, caracterizado porque los medios (40) de tratamiento electrónico están dispuestos en un receptáculo metálico para garantizar un aislamiento de dichos medios (40) de tratamiento electrónico.
- 30 3. Dispositivo según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque los medios (40) de tratamiento electrónico comprenden además:
- un ADC (220, 221) adaptado para digitalizar la carga eléctrica medida, y
- 35 - un procesador (240) que comprende un enlace estándar de comunicación adaptado para transmitir los datos digitalizados por el ADC (220, 221) a un microordenador (280) de adquisición.
- 40 4. Dispositivo según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque dicho cristal de escintilación presenta un espesor inferior a 4 mm.
5. Dispositivo según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque los medios (30) de transformación comprenden al menos un fotomultiplicador de múltiples vías con fotocátodo bialkali, presentando dicho fotomultiplicador una cara (31) de detección situada frente al cristal de escintilación.
- 45 6. Dispositivo según la reivindicación anterior, caracterizado porque los medios (30) de transformación comprenden una pluralidad de fotomultiplicadores con fotocátodo bialkali de múltiples vías, presentando cada uno de dichos fotomultiplicadores una cara (31) de detección situada frente al cristal de escintilación,
- 50 7. Dispositivo según las reivindicaciones 5 ó 6, caracterizado porque cada fotomultiplicador de múltiples vías comprende medios (40) de tratamiento electrónico propios.
8. Dispositivo según una de las reivindicaciones 1 ó 7, caracterizado porque los medios de tratamiento electrónico comprenden al menos un multiplexor analógico para leer secuencialmente el conjunto de las vías.
- 55 9. Dispositivo según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el colimador comprende en su cara (25) delantera una pluralidad de orificios (15) pasantes adecuados para canalizar la radiación radiactiva.
- 60 10. Dispositivo según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque una superficie reflectante se interpone entre el colimador y el cristal.
11. Dispositivo según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el cristal es de silicato de gadolinio dopado con cerio (GSO).
- 65 12. Procedimiento de localización de tejidos (130) marcados por al menos un marcador radiactivo, en particular para la localización de ganglios centinela, a partir del dispositivo según una de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado porque comprende las etapas siguientes:

- colocación del colimador en la proximidad inmediata de un tejido susceptible de estar marcado,

- determinación de la presencia del tejido marcado a partir de las señales eléctricas dependiendo concretamente de las vías que hayan tocado los fotones de escintilación.

5 13. Procedimiento según la reivindicación anterior, caracterizado porque comprende una etapa adicional de formación de una imagen 2D que permite la visualización de los tejidos marcados.

10 14. Procedimiento según la reivindicación anterior, caracterizado porque comprende una etapa adicional de cálculo de la distancia que separa el colimador de los tejidos marcados a partir del ancho total a media altura de las proyecciones de la imagen 2D sobre dos ejes perpendiculares de dicha imagen 2D.

15 15. Procedimiento según la reivindicación anterior, caracterizado porque la distancia se determina según la relación:

$$L_{TMH} = 0.3d + 0.5$$

en la que:

20 L_{TMH} es el ancho total a media altura según uno de los dos ejes perpendiculares,

d es la distancia entre los tejidos marcados y el colimador.

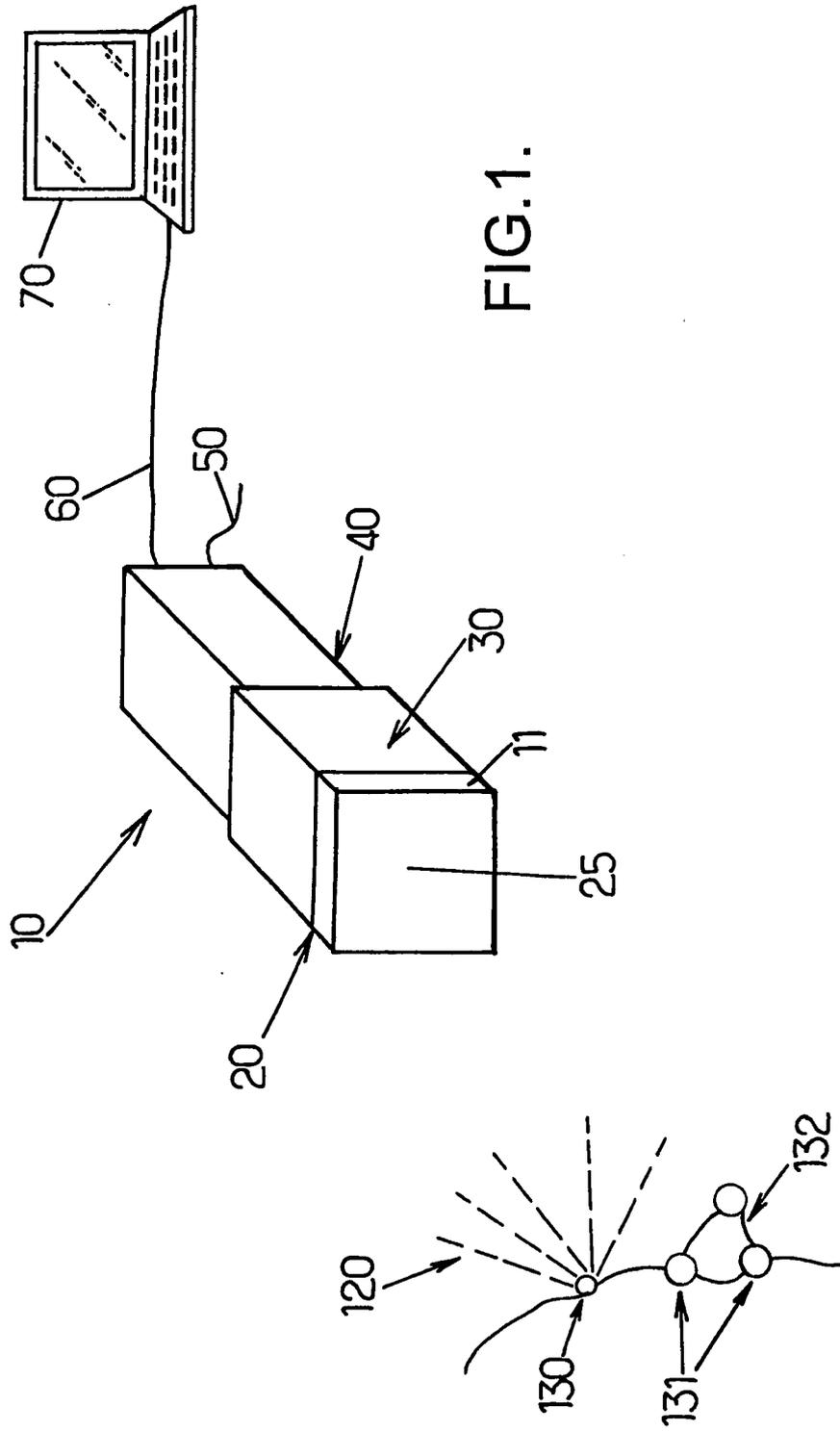


FIG.2a.

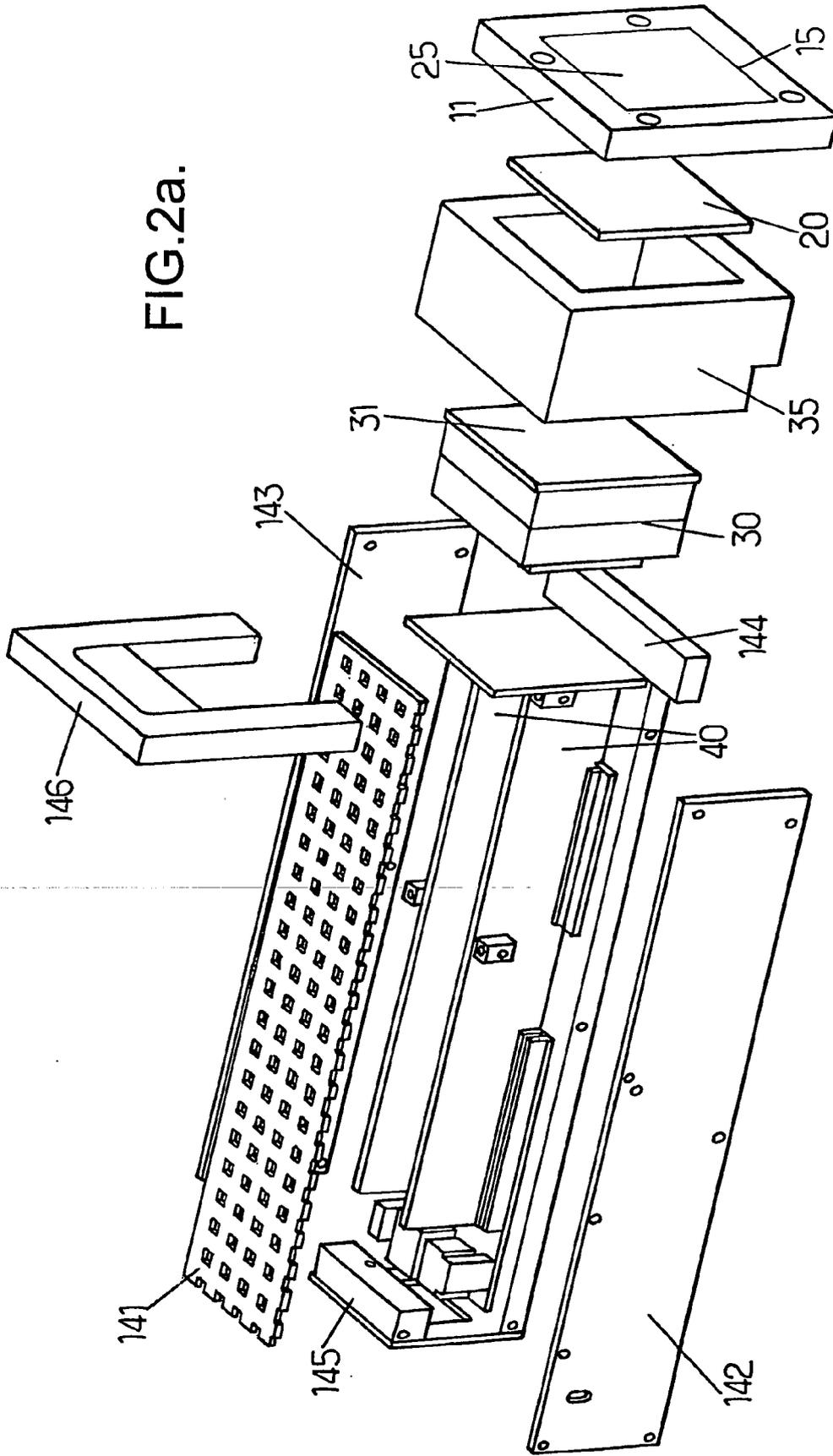
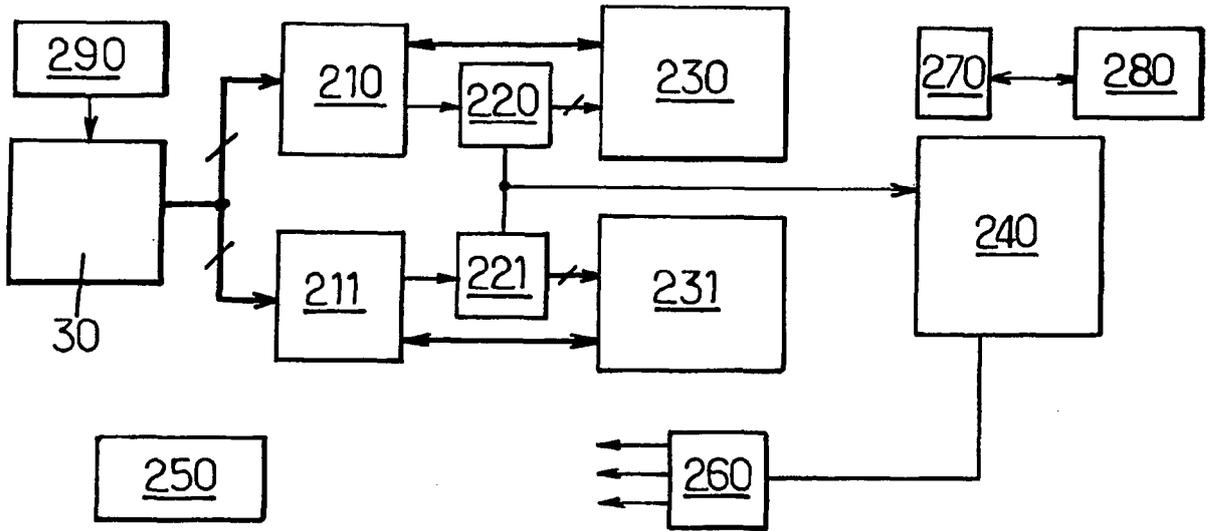


FIG.3.



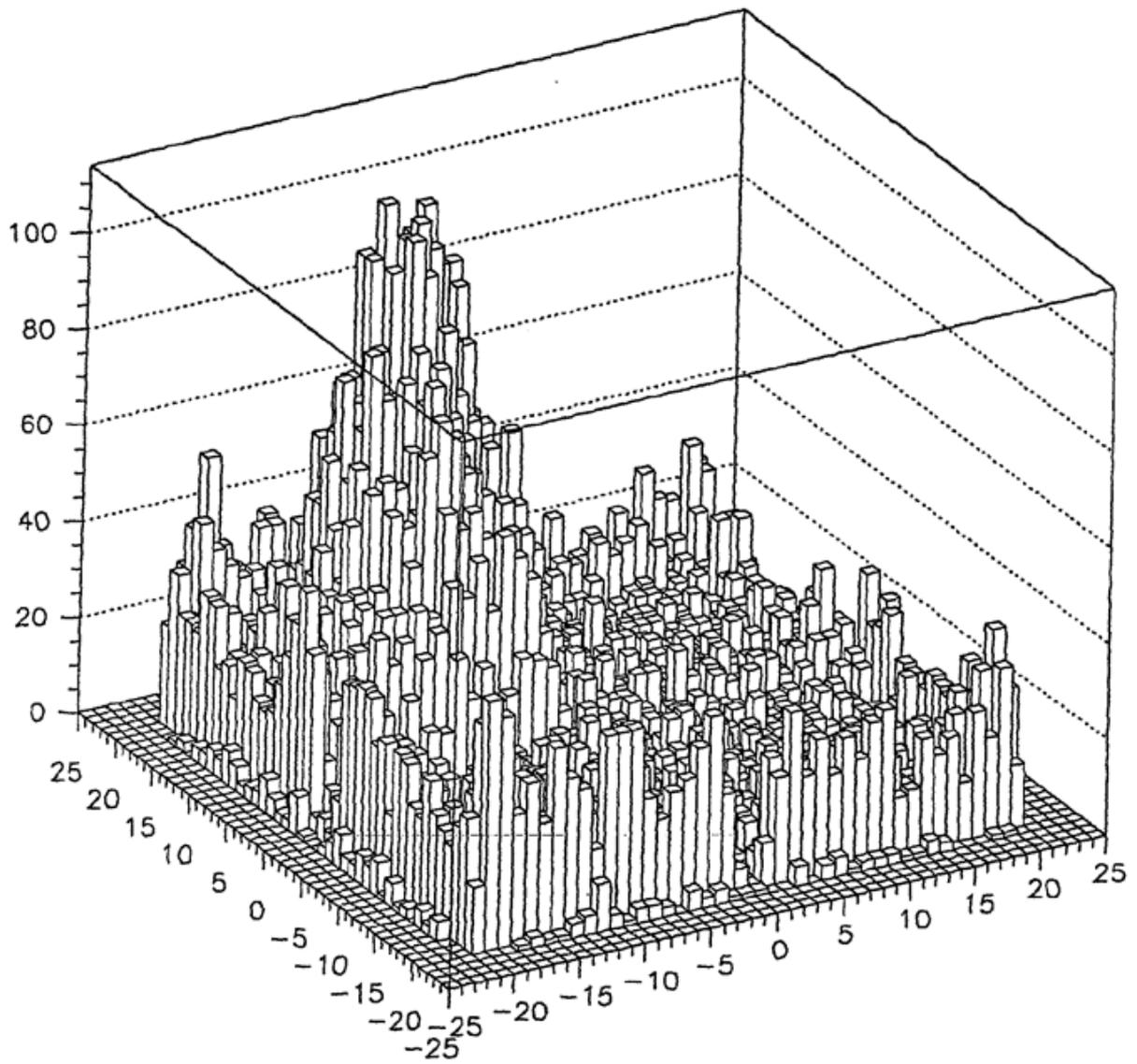


Imagen en el plano XY (mm)

FIG.4.

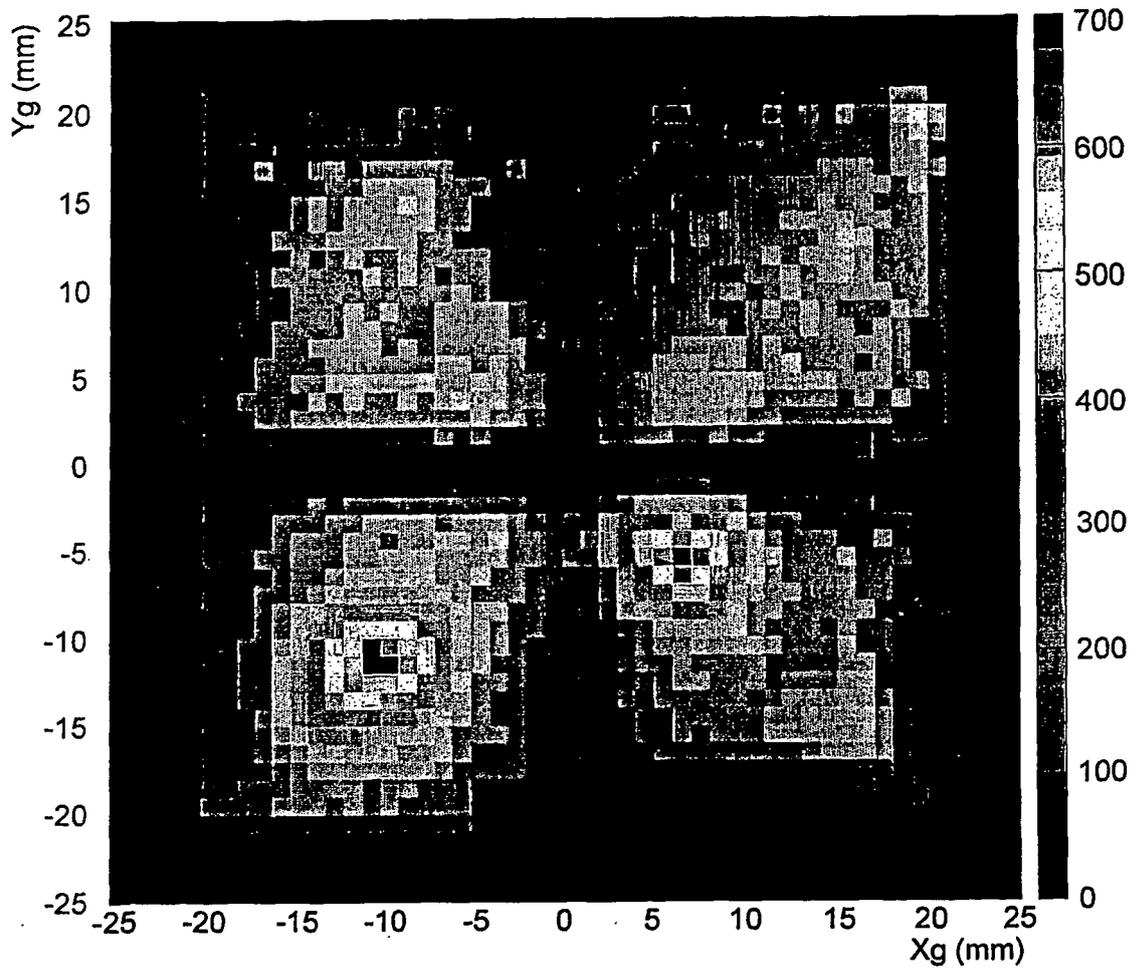


FIG.5.

FIG.6a.

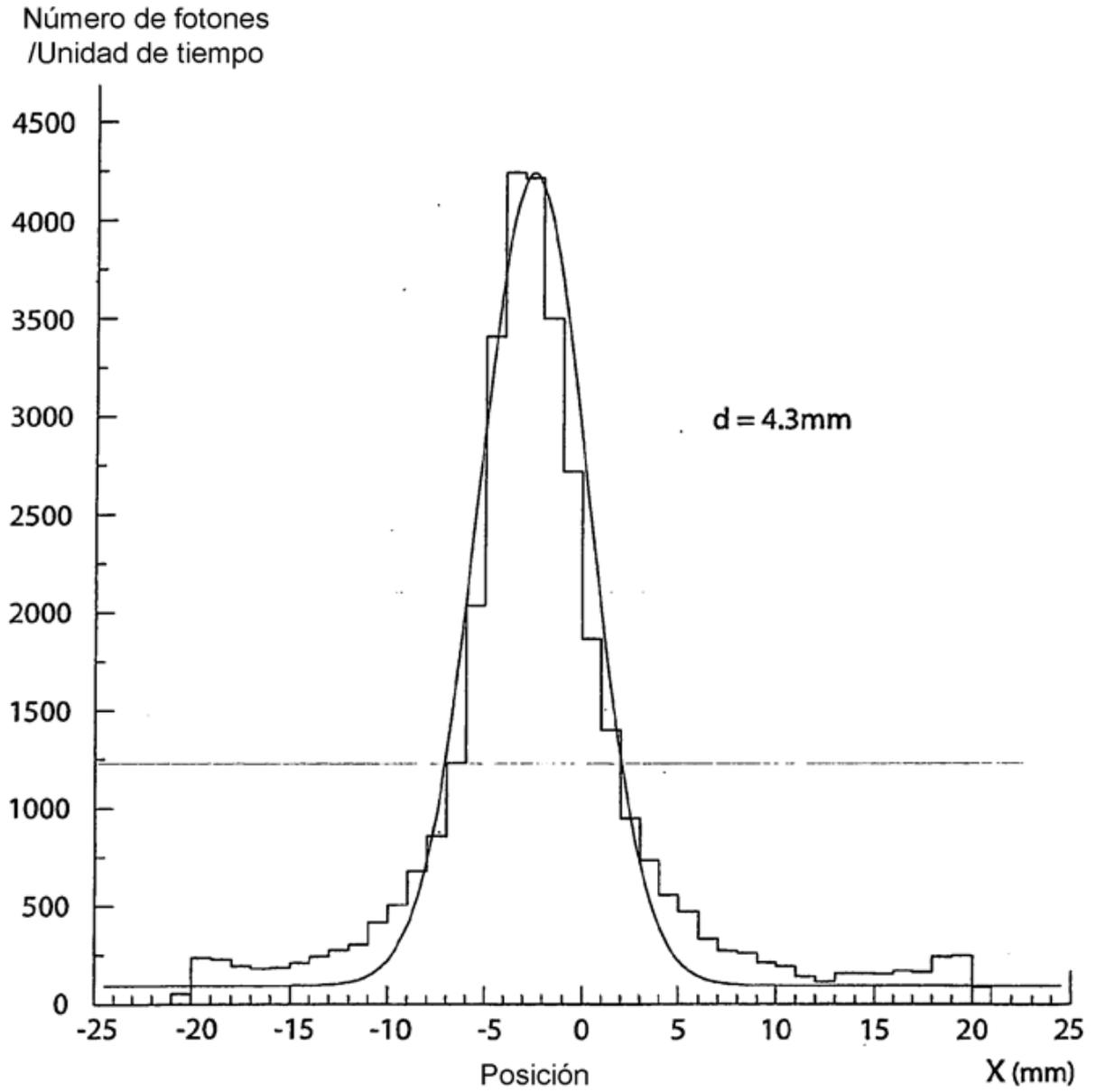


FIG.6b.

Número de fotones
/Unidad de tiempo

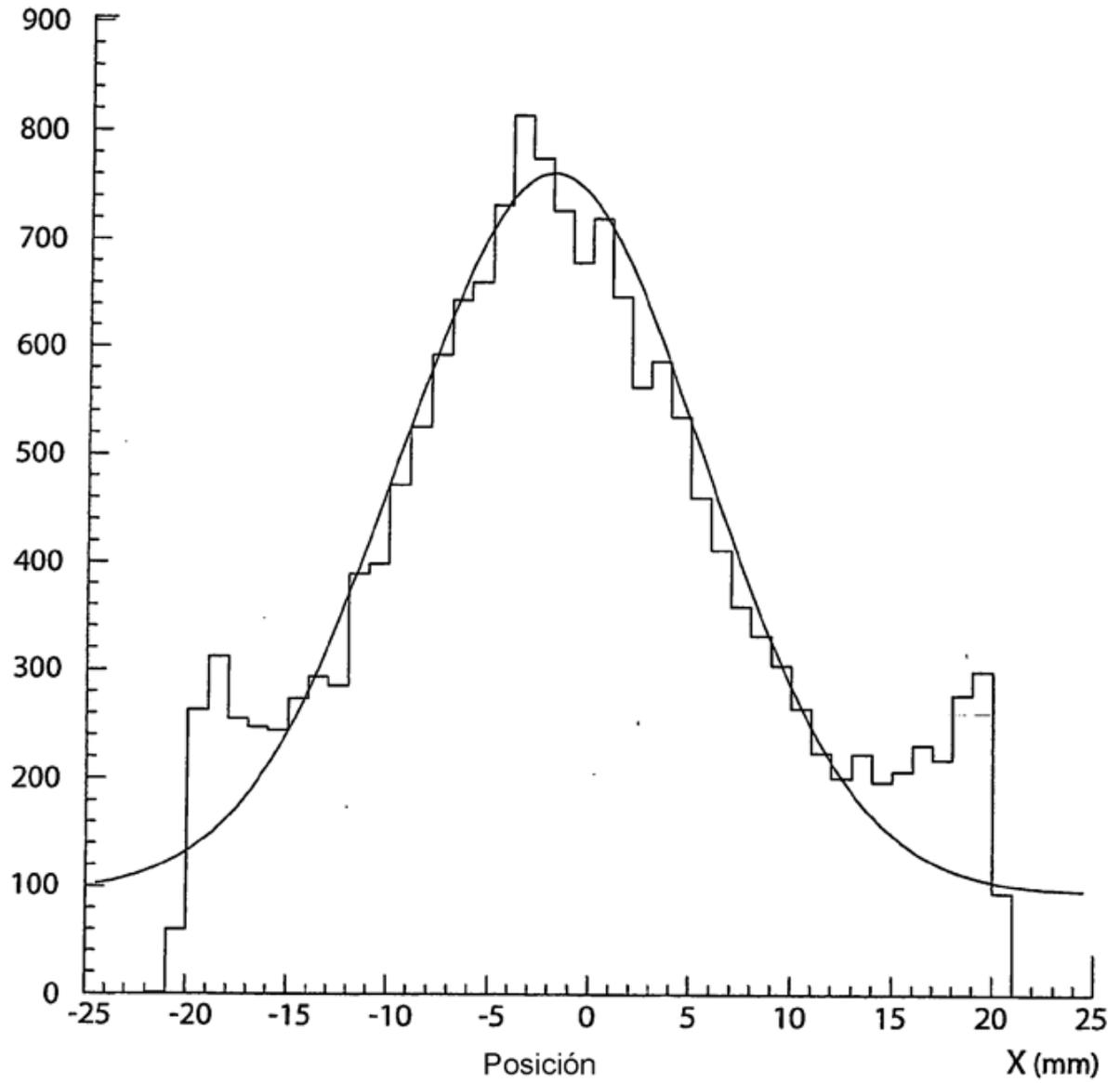


FIG.7a.

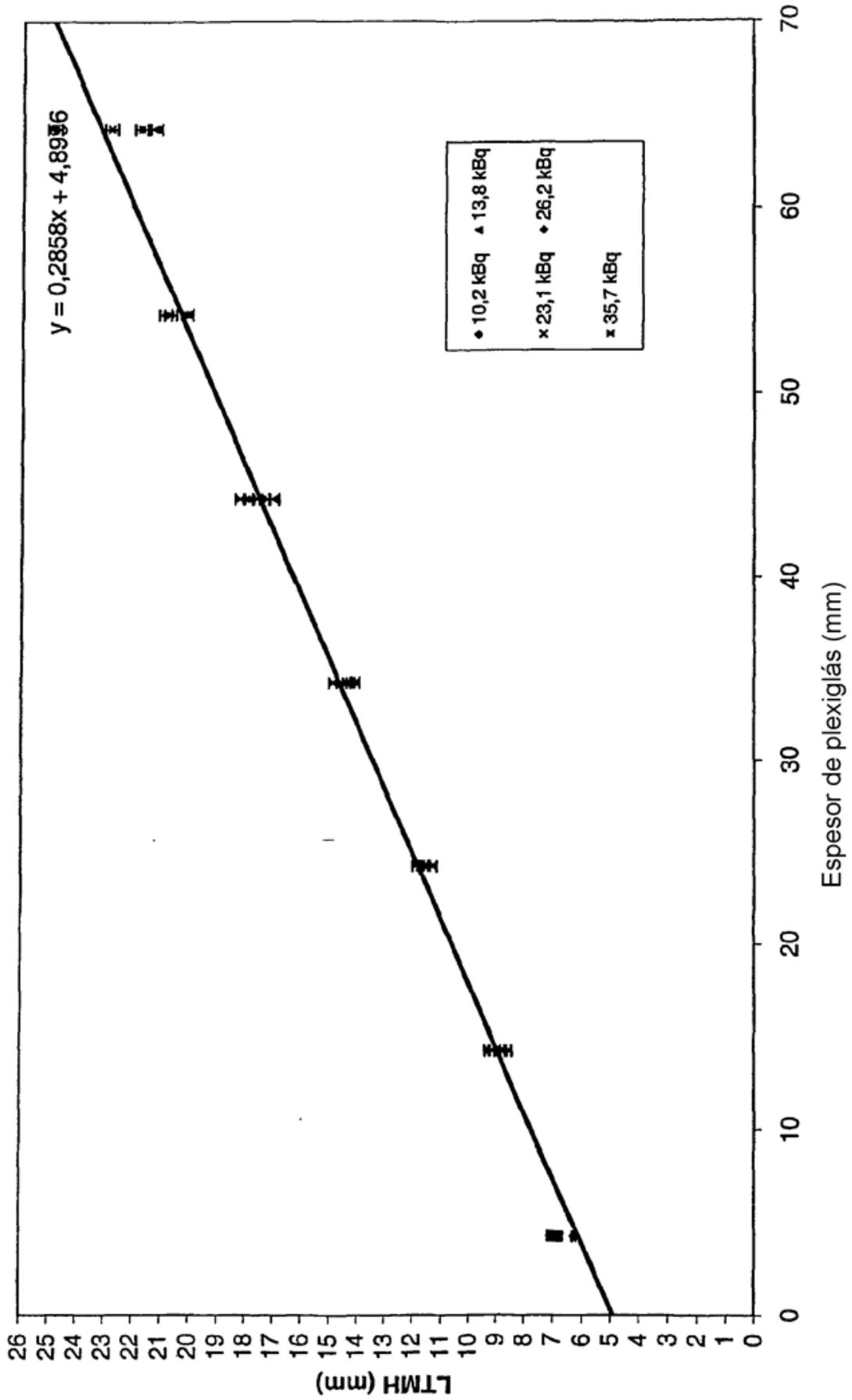


FIG.7b.

