



IAEA

Organismo Internacional de Energía Atómica

DOSIMETRÍA EN EL TRATAMIENTO CON RADIO FÁRMACOS

Yuni Dewaraja • Katarina Sjögren-Gleisner

PRINCIPIOS DOSIMÉTRICOS DEL TRATAMIENTO CON RADIOFÁRMACOS

DOSIMETRÍA EN EL
TRATAMIENTO CON
RADIOFÁRMACOS

Los siguientes Estados son Miembros del Organismo Internacional de Energía Atómica:

ALBANIA	FINLANDIA	PAÍSES BAJOS, REINO DE LOS
ALEMANIA	FRANCIA	PAKISTÁN
ANGOLA	GABÓN	PALAU
ANTIGUA Y BARBUDA	GAMBIA	PANAMÁ
ARABIA SAUDITA	GEORGIA	PAPUA NUEVA GUINEA
ARGELIA	GHANA	PARAGUAY
ARGENTINA	GRANADA	PERÚ
ARMENIA	GRECIA	POLONIA
AUSTRALIA	GUATEMALA	PORTUGAL
AUSTRIA	GUINEA	QATAR
AZERBAIYÁN	GUYANA	REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA
BAHAMAS (LAS)	HAITI	E IRLANDA DEL NORTE
BAHREIN	HONDURAS	REPÚBLICA ÁRABE SIRIA
BANGLADESH	HUNGRÍA	REPÚBLICA CENTROAFRICANA
BARBADOS	INDIA	REPÚBLICA CHECA
BELARÚS	INDONESIA	REPÚBLICA DE MOLDOVA
BÉLGICA	IRÁN, REPÚBLICA	REPÚBLICA DEMOCRÁTICA
BELICE	ISLÁMICA DEL	DEL CONGO
BENIN	IRAQ	REPÚBLICA DEMOCRÁTICA
BOLIVIA, ESTADO	IRLANDA	POPULAR LAO
PLURINACIONAL DE	ISLANDIA	REPÚBLICA DOMINICANA
BOSNIA Y HERZEGOVINA	ISLAS COOK	REPÚBLICA UNIDA DE TANZANÍA
BOTSWANA	ISLAS MARSHALL	RUMANIA
BRASIL	ISRAEL	RWANDA
BRUNEI DARUSSALAM	ITALIA	SAINT KITTS Y NEVIS
BULGARIA	JAMAICA	SAMOA
BURKINA FASO	JAPÓN	SAN MARINO
BURUNDI	JORDANIA	SAN VICENTE Y
CABO VERDE	KAZAJSTÁN	LAS GRANADINAS
CAMBOYA	KENYA	SANTA LUCÍA
CAMERÚN	KIRGUISTÁN	SANTA SEDE
CANADÁ	KUWAIT	SENEGAL
COLOMBIA	LESOTHO	SERBIA
COMORAS	LETONIA	SEYCHELLES
CONGO	LÍBANO	SIERRA LEONA
COREA, REPÚBLICA DE	LIBERIA	SINGAPUR
COSTA RICA	LIBIA	SOMALIA
CÔTE D'IVOIRE	LIECHTENSTEIN	SRI LANKA
CROACIA	LITUANIA	SUDÁFRICA
CUBA	LUXEMBURGO	SUDÁN
CHAD	MACEDONIA DEL NORTE	SUECIA
CHILE	MADAGASCAR	SUIZA
CHINA	MALASIA	TAILANDIA
CHIPRE	MALAWI	TAYIKISTÁN
DINAMARCA	MALÍ	TOGO
DJIBOUTI	MALTA	TONGA
DOMINICA	MARRUECOS	TRINIDAD Y TABAGO
ECUADOR	MAURICIO	TÚNEZ
EGIPTO	MAURITANIA	TURKMENISTÁN
EL SALVADOR	MÉXICO	TÜRKİYE
EMIRATOS ÁRABES UNIDOS	MÓNACO	UCRANIA
ERITREA	MONGOLIA	UGANDA
ESLOVAQUIA	MONTENEGRO	URUGUAY
ESLOVENIA	MOZAMBIQUE	UZBEKISTÁN
ESPAÑA	MYANMAR	VANUATU
ESTADOS UNIDOS	NAMIBIA	VENEZUELA, REPÚBLICA
DE AMÉRICA	NEPAL	BOLIVARIANA DE
ESTONIA	NICARAGUA	VIET NAM
ESWATINI	NÍGER	YEMEN
ETIOPIA	NIGERIA	ZAMBIA
FEDERACIÓN DE RUSIA	NORUEGA	ZIMBABWE
FIJI	NUEVA ZELANDIA	
FILIPINAS	OMÁN	

El Estatuto del Organismo fue aprobado el 23 de octubre de 1956 en la Conferencia sobre el Estatuto del OIEA celebrada en la Sede de las Naciones Unidas (Nueva York); entró en vigor el 29 de julio de 1957. El Organismo tiene la Sede en Viena. Su principal objetivo es “acelerar y aumentar la contribución de la energía atómica a la paz, la salud y la prosperidad en el mundo entero”.

DOSIMETRÍA EN EL TRATAMIENTO CON RADIOFÁRMACOS

YUNI DEWARAJA

KATARINA SJÖGREEN-GLEISNER

ORGANISMO INTERNACIONAL DE ENERGÍA ATÓMICA
VIENA, 2025

DERECHOS DE AUTOR

Todas las publicaciones científicas y técnicas del OIEA están protegidas conforme a lo dispuesto en la Convención Universal sobre Derecho de Autor aprobada en 1952 (Ginebra) y revisada en 1971 (París). Desde entonces, la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual (Ginebra) ha ampliado la cobertura de los derechos de autor para incluir la propiedad intelectual de obras electrónicas y virtuales. Podría ser necesaria una autorización para utilizar textos completos, o parte de ellos, que figuren en publicaciones del OIEA, en formato impreso o electrónico. Para obtener más detalles a ese respecto, sírvase consultar la siguiente dirección: www.iaea.org/es/publicaciones/derechos-y-permisos. Las solicitudes de información pueden dirigirse a:

Sección Editorial
Organismo Internacional de Energía Atómica
Vienna International Centre
PO Box 100
1400 Viena, Austria
Teléfono: +43 1 2600 22529 o 22530
Correo electrónico: sales.publications@iaea.org
www.iaea.org/es/publicaciones

© OIEA, 2025

Impreso por el OIEA en Austria

agosto de 2025

STI/PUB/2065

<https://doi.org/10.61092/iaea.ynyh-4orl>

DOSIMETRÍA EN EL TRATAMIENTO CON
RADIOFÁRMACOS
OIEA, VIENA, 2025
STI/PUB/2065

ISBN 978-92-0-337724-9 (papel) | ISBN 978-92-0-337824-6 (PDF)
| 978-92-0-337924-3 (epub)

ISSN -

PRÓLOGO

El tratamiento con radiofármacos consiste en utilizar compuestos radiactivos no sellados para administrar una dosis tóxica de radiación a células tumorales o a otro tipo de células que presentan alteraciones de funcionamiento. Aunque por lo general conlleva utilizar radiofármacos que actúan sobre células cancerosas por medio de una amplia gama de mecanismos fisiológicos y bioquímicos, el tratamiento con radiofármacos también incluye, por ejemplo, la administración local de sustancias radiactivas por medio de inyecciones intrarteriales o intrarticulares. La eficacia del tratamiento depende de la energía que absorba el tejido enfermo a partir de la radiación que emita el radionucleido. Del mismo modo, la presentación de efectos tóxicos depende del grado de exposición a la radiación de otros tejidos radiosensibles. La medicina nuclear ofrece la oportunidad única de analizar la biodistribución de ese tipo de fármacos y utilizar esa información para examinar las dosis que absorben los tumores y los tejidos sanos, lo que hace posible plantear tratamientos en los que se tengan en cuenta aspectos de dosimetría.

Esta publicación pretende abarcar los principios dosimétricos del tratamiento con radiofármacos que son comunes a distintos tratamientos que se administran en medicina nuclear. Le seguirán otras publicaciones en las que se abordarán con mayor detalle los aspectos de dosimetría de tratamientos con radiofármacos concretos. El objetivo es cerrar las brechas que hay en cuanto a la formación y la capacitación de físicos médicos respecto de métodos de medición dosimétrica individualizada para pacientes. El público destinatario son físicos médicos asistenciales que sean responsables de la dosimetría de la radiación para el tratamiento de pacientes, y también médicos nucleares que administren tratamientos con radiofármacos y otros profesionales de la salud que puedan estar interesados.

El comité de redacción partió de la base de las deliberaciones y las recomendaciones presentadas en tres reuniones que se celebraron en la Sede del OIEA en Viena a lo largo de cuatro años. El OIEA desea expresar su agradecimiento a la Asociación Americana de Físicos en Medicina (AAPM), la Federación Europea de Organizaciones de Física Médica (EFOMP), la Asociación Europea de Medicina Nuclear (EANM) y la Sociedad de Medicina Nuclear e Imagen Molecular (SNMMI), que respaldaron la celebración de las reuniones por conducto de sus representantes. La presente publicación cuenta con el aval de la AAPM, la EFOMP, la EANM y la SNMMI.

Además, el OIEA agradece por las contribuciones sustantivas de los expertos internacionales que redactaron el borrador y revisaron los 11 capítulos que integran esta publicación. Los nombres de los autores principales de cada capítulo figuran al inicio del capítulo correspondiente. A los siguientes expertos

internacionales se les reconoce con agradecimiento la revisión amplia que hicieron de la publicación en calidad de editores técnicos: Y. Dewaraja (Estados Unidos de América) y K. Sjögren-Gleisner (Suecia). Los funcionarios del OIEA encargados de esta publicación fueron G.L. Poli y P. Knoll, de la División de Salud Humana.

PREFACIO

El tratamiento con radiofármacos consiste en utilizar compuestos radiactivos para exponer células tumorales a niveles de radiación letales mediante administración local o el uso de mecanismos farmacológicos para concentrar el radionucleido o la molécula transportadora radiomarcada en una determinada población celular afectada. El tratamiento con radiofármacos es un tipo de radioterapia en la que se utiliza radiación ionizante para destruir células cancerosas y reducir el tamaño de tumores, puesto que la radiación daña el ácido desoxirribonucleico (ADN) de esas células y evita que crezcan y se dividan. Para administrar este tipo de radioterapia por lo general se utilizan radiofármacos (moléculas que se componen de átomos radiactivos unidos a moléculas que actúan sobre determinadas células) que pueden inyectarse en el torrente circulatorio del paciente para administrar la radiación directamente a la región enferma o las inmediaciones. Los compuestos radiactivos también pueden administrarse de manera local, por medio de inyecciones intrarteriales o intrarticulares. Aunque en esta publicación se optó por utilizar el término “tratamiento con radiofármacos”, a este tipo de intervención terapéutica en la actualidad se le conoce por varios nombres, por ejemplo, “radioterapia molecular”, “tratamiento con radionucleidos” o “tratamiento radioisotópico”.

En la actualidad se están haciendo grandes esfuerzos para que distintos tratamientos farmacológicos sean más eficaces, inocuos e individualizados. En ese tenor, el tratamiento con radiofármacos ofrece la singular ventaja de que la emisión de radiación puede asociarse a técnicas de imagen o de medición para hacer cálculos detallados de la biodistribución del fármaco que se inyecta y las dosis absorbidas que se administran. Por consiguiente, puede hacerse un seguimiento en directo del fármaco que origina el efecto biológico en el paciente concreto que recibe el tratamiento con un nivel de detalle espacial adecuado para interpretar los efectos biológicos. Además, con anterioridad al tratamiento puede administrarse una cantidad mínima del fármaco o un análogo para obtener imágenes con el fin de prever la biodistribución y las dosis absorbidas que se administrarán con vistas a la posterior administración con fines terapéuticos. Ello ofrece la extraordinaria posibilidad de hacer cálculos de dosis absorbida útiles para entender los resultados del tratamiento de los pacientes, así como

la posibilidad de diseñar un método para administrar tratamientos guiados por dosimetría. De hecho, en ningún otro tipo de tratamiento del cáncer por vía general se cuenta con información de ese tipo. Sin embargo, esta característica propia del tratamiento con radiofármacos por lo general no se aprovecha; en lugar de ello, a los pacientes se les suele tratar sin técnicas de imagen ni de dosimetría (es decir, sin sacarle partido a la posibilidad de plantear tratamientos hechos a medida).

Según las *Normas básicas internacionales de seguridad* del OIEA, es necesario optimizar la protección y la seguridad en todas las exposiciones médicas, incluida la administración de radiofármacos con fines de tratamiento. En esas normas se dispone que, por lo que se refiere al tratamiento con radiofármacos, a los pacientes se les deben administrar radiofármacos del tipo y la actividad adecuados. Sin embargo, en la práctica médica actual, los radiofármacos con fines de tratamiento se administran según actividades normalizadas fijas (en algunos casos con ajustes hechos de manera empírica o en función del peso o la superficie corporal), a pesar de que es bien sabido que la actividad que se administra no constituye un factor pronóstico fiable del resultado del tratamiento. Un principio fundamental de la radioterapia es que la dosis de radiación absorbida y los efectos radiobiológicos van de la mano. Por ello, en los tratamientos de medicina nuclear cabe esperar que los efectos tóxicos dependan de la dosis que se absorbe en órganos de riesgo y que la eficacia del tratamiento guarde relación con la dosis absorbida que reciben los tejidos cancerosos. Tras determinar relaciones de dosis y efecto fiables, debe hacerse un cálculo aproximado anterior al tratamiento de las dosis absorbidas que recibirán los órganos de riesgo y los tejidos blanco, a fin de planificar el tratamiento a partir de un pronóstico exacto de los efectos tóxicos y la eficacia del tratamiento. En los cálculos dosimétricos que se hacen a esos efectos debe tenerse en cuenta la variabilidad farmacocinética y anatómica que hay entre pacientes.

Hay diversos motivos por los que en la actualidad las mediciones dosimétricas no se aplican ni reconocen de manera general como elemento esencial del tratamiento con radiofármacos. Suele pensarse que los métodos dosimétricos son demasiado complejos y dan resultados con valores de incertidumbre altos; por otra parte, su aplicación puede aumentar la carga de quienes se dedican a la atención a los pacientes. Además, no hay métodos normalizados que cuenten con reconocimiento internacional para calibrar o poner en funcionamiento sistemas de dosimetría para tratamientos con radiofármacos en los entornos clínicos. Otro motivo para no incorporar métodos dosimétricos es que se da por sentado que no hay datos científicos acerca de la relación entre la dosis absorbida y el efecto, aunque en diversos estudios haya indicios de que hay una correlación entre las dosis absorbidas que se administran y la respuesta y los efectos tóxicos que se observan. Las pruebas científicas de esa correlación parecen indicar con

claridad que podrían utilizarse mediciones dosimétricas para orientar el diseño de tratamientos individualizados y mejorar la evolución de los pacientes.

El ámbito del tratamiento con radiofármacos cambia con rapidez gracias a la investigación y el desarrollo de nuevos fármacos y mecanismos de administración, como los propios de la nanotecnología. A la par, gracias a los adelantos en la potencia computacional y el aprendizaje automático, avanza sin cesar el diseño de instrumentos prácticos para hacer mediciones dosimétricas a partir de técnicas de imagen cuantitativa, incluso en el plano de los vóxeles. Se han conseguido avances en aras de la normalización, la determinación de la incertidumbre y la trazabilidad. Estos últimos son elementos fundamentales para poner en marcha sistemas de planificación del tratamiento que partan de mediciones dosimétricas; sin ellos, los beneficios para la atención médica que suponen los sistemas de planificación de tratamientos con radiofármacos no se difundirán de manera uniforme. Los principios de la radiobiología son fundamentales para convertir las dosis absorbidas en efectos biológicos (es decir, para planificar tratamientos). El uso de mediciones dosimétricas para el tratamiento con radiofármacos es muy distinto del uso de la dosimetría en radioterapia. Debido a que hay distintos fármacos selectivos y radionucleidos y, por consiguiente, diferentes métodos dosimétricos, no puede diseñarse un método de aplicación universal a todas las mediciones dosimétricas para tratamiento con radiofármacos. Por ello, tras hacer un repaso de los métodos dosimétricos, a modo de colocación de andamios, a esta publicación le seguirá una serie de publicaciones separadas en las que se aprovechará el andamiaje colocado para caracterizar, de manera breve y prescriptiva, los métodos de medición dosimétrica que se recomiendan en relación con los diversos radiofármacos para tratamiento que se vislumbran en el horizonte.

Desde hace mucho tiempo, el OIEA viene redactando y avalando documentos de orientación de interés para ramas de la medicina en las que debe contarse con un servicio de física médica. El Informe sobre Salud Humana del OIEA núm. 9 titulado *Quantitative Nuclear Medicine Imaging: Concepts, Requirements and Methods* se publicó en 2014 con el fin de ofrecer orientación acerca de métodos para medir con exactitud la distribución de la actividad y respaldar las mediciones dosimétricas individualizadas para pacientes. En diversos documentos de orientación del OIEA se ha hecho hincapié en las funciones que cumplen los físicos médicos que tienen preparación asistencial en su calidad de integrantes clave de los equipos de salud. El público destinatario de la presente publicación está compuesto por físicos médicos que desempeñan labores asistenciales, que trabajan en el ámbito de la medicina nuclear y que se encargan de hacer mediciones dosimétricas para tratamiento con radiofármacos y tareas conexas. Esta publicación también tiene utilidad como recurso para otros profesionales de la salud interesados, por ejemplo, profesionales con labores

asistenciales, radioquímicos y auxiliares médicos que deseen familiarizarse con los principios generales de un método normalizado para administrar tratamientos individualizados basados en mediciones dosimétricas.

El objetivo general de la presente publicación es destacar los instrumentos y los métodos disponibles para contribuir a asegurar que el tratamiento con radiofármacos no se administre como si se tratara de “quimioterapia radiactiva”. De consuno con otros profesionales de la salud, los físicos médicos deben elaborar un marco de métodos viables y asequibles para asegurar que los tratamientos con radiofármacos se administren con perspectiva de tratamientos individualizados guiados por dosimetría, y precisar con claridad los aparatos y los recursos que se precisan. Esta publicación resultará útil por lo que respecta al reconocimiento internacional de procedimientos normalizados para la medición dosimétrica en el tratamiento con radiofármacos, un procedimiento que consta de varias etapas y en el que en cada etapa es fundamental calcular con exactitud la dosis absorbida que se administra a uno o más tejidos cancerosos o sanos. En esta publicación se caracterizan los principios básicos de radiofísica, los instrumentos que se utilizan para las técnicas de imagen y de otro tipo, la medición de la actividad que se administra, los procedimientos de calibración y los métodos para obtener información cuantitativa acerca de la biodistribución del fármaco radiactivo, con hincapié en los métodos concretos que se utilizan con los radioisótopos que revisten interés para los tratamientos. Además, se presentan métodos para segmentar y registrar las imágenes obtenidas en distintos momentos, y estrategias para ajustar e integrar mediciones de actividad hechas en el transcurso del tratamiento, cálculos de dosis absorbidas e índices dosimétricos derivados con métodos para calcular la incertidumbre global. En la publicación se abordan aspectos de radiobiología de interés particular para el tratamiento con radiofármacos, por ejemplo, los índices radiobiológicos. Además, los principales tratamientos con radiofármacos se presentan con perspectiva asistencial, con hincapié en las repercusiones que podría tener un método dosimétrico sobre la administración de tratamientos. La publicación es oportuna, habida cuenta del renovado y reciente interés en el tratamiento con radiofármacos que han suscitado los distintos fármacos novedosos que han recibido autorización para uso médico o que son objeto de ensayos clínicos. Entre ellos se encuentran los fármacos marcados con ^{177}Lu que se utilizan para tratar tumores neuroendocrinos y el cáncer de próstata, y los fármacos marcados con emisores alfa que están en desarrollo para tratar distintos cánceres. Asimismo, hay aún más pertinencia si se toma en cuenta la directiva que recientemente publicó la Unión Europea que concierne a **todos** los procedimientos de radioterapia, incluido el tratamiento con radiofármacos, en la que se dispone que las exposiciones a la radiación deben planificarse y comprobarse de manera individualizada.

Los autores de la presente publicación fueron seleccionados sobre la base de su experiencia y en reconocimiento de sus aportaciones al campo del tratamiento con radiofármacos; además, proceden de todo el mundo, por lo que este documento constituye un auténtico producto de la colaboración internacional. Deseamos agradecer a cada uno de los autores por su significativa contribución.

Y. Dewaraja,
P. Knoll,
G.L. Poli,
K. Sjögreen-Gleisner

ÍNDICE

CAPÍTULO 1:	INTRODUCCIÓN.....	1
1.1.	Dosimetría para el tratamiento con radiofármacos.....	2
1.2.	Comparación entre las mediciones dosimétricas para diagnóstico y para tratamiento.....	6
1.3.	Mediciones dosimétricas para eventos de interés relativos al tratamiento.....	8
1.4.	Aspectos de interés relacionados con la radiobiología.....	11
1.5.	La trazabilidad a patrones primarios de los datos dosimétricos obtenidos por medición.....	12
1.6.	Normalización de los protocolos de dosimetría para pacientes.....	13
1.7.	La incertidumbre.....	14
	Referencias.....	14
CAPÍTULO 2:	ASPECTOS FÍSICOS.....	18
2.1.	La desintegración radiactiva.....	18
2.2.	Las emisiones de radionucleidos.....	19
2.3.	Los datos sobre radionucleidos.....	22
2.4.	La interacción y el transporte en los tejidos de los fotones y las partículas cargadas.....	28
2.5.	La dosis absorbida en el caso de los radionucleidos de aplicación interna.....	35
	Referencias.....	39
CAPÍTULO 3:	METROLOGÍA — EL LOGRO DE MEDICIONES DE DOSIS ABSORBIDA EXACTAS Y COHERENTES.....	41
3.1.	Los patrones primarios y la trazabilidad en el ámbito de la radioterapia.....	41
3.2.	El formalismo de la cadena de medición en el tratamiento con radiofármacos.....	47
3.3.	Análisis de la incertidumbre.....	49
3.4.	Normalización de las mediciones en la dosimetría para el tratamiento con radiofármacos.....	50
3.5.	La calibración de mediciones de la actividad en condiciones de referencia.....	51

3.6.	Validación en los entornos clínicos de las mediciones de dosis absorbida.....	55
	Referencias	57
CAPÍTULO 4: CUANTIFICACIÓN DE LA ACTIVIDAD.....		59
4.1.	Introducción	59
4.2.	Equipo de medición	60
4.3.	Reconstrucción tomográfica de imágenes	81
4.4.	Compensación de los principales factores que degradan las imágenes	92
4.5.	Corrección del movimiento	103
4.6.	Correcciones de tiempo muerto	105
4.7.	Cuantificación de la actividad	106
	Referencias	115
CAPÍTULO 5: OBTENCIÓN DE IMÁGENES CUANTITATIVAS DE RADIONUCLEIDOS DE INTERÉS PARA EL TRATAMIENTO CON RADIOFÁRMACOS.....		121
5.1.	Generalidades	121
5.2.	Obtención de imágenes con isótopos sustitutivos	129
5.3.	Obtención de imágenes con radionucleidos para tratamiento .	141
5.4.	Obtención de imágenes en tratamientos con partículas alfa. .	156
	Referencias	162
CAPÍTULO 6: ANÁLISIS DE DATOS QUE PRESENTAN VARIABILIDAD EN EL TIEMPO.....		170
6.1.	Variabilidad en el tiempo de las distribuciones de la actividad	170
6.2.	El registro de imágenes para determinar la curva de actividad en el tiempo.	174
6.3.	Cuantificación en órganos o tumores para determinar las curvas de actividad en el tiempo	177
6.4.	Segmentación de imágenes para determinar la actividad en el tiempo en órganos y tumores	178
6.5.	Cálculos de dosis absorbidas en volúmenes pequeños.	181
6.6.	Técnicas que se utilizan para determinar la actividad integrada en el tiempo	181
6.7.	Métodos para ajustar curvas en conjuntos de funciones exponenciales	184

6.8.	El momento oportuno para la obtención de datos	186
6.9.	Modelización de las características farmacocinéticas	187
	Referencias	188
CAPÍTULO 7: CÁLCULO DE LA DOSIS ABSORBIDA.		194
7.1.	Introducción	194
7.2.	El alcance de la radiación frente a la disposición espacial: radiación penetrante y no penetrante	195
7.3.	Algoritmos para calcular la dosis absorbida	202
7.4.	Métodos de medición dosimétrica	210
7.5.	Resumen de los métodos para calcular la dosis absorbida. . .	216
	Referencias	217
CAPÍTULO 8: MODELIZACIÓN DE ASPECTOS MÉDICOS Y RADIOBIOLÓGICOS DE INTERÉS EN EL TRATAMIENTO CON RADIOFÁRMACOS.		222
8.1.	Introducción	222
8.2.	Modelo lineal cuadrático	223
8.3.	Análisis.	231
	Referencias	232
CAPÍTULO 9: ANÁLISIS DE LA INCERTIDUMBRE.		236
9.1.	Introducción	236
9.2.	Terminología	237
9.3.	Propagación de la incertidumbre	238
9.4.	Fuentes de incertidumbre en las mediciones dosimétricas para tratamiento con radiofármacos.	240
9.5.	Los activímetros	242
9.6.	Actividad integrada en el tiempo	243
9.7.	Dosimetría a partir de mediciones hechas con detectores de sonda.	246
9.8.	Dosimetría a partir de imágenes	251
	Referencias	275
CAPÍTULO 10: TIPOS DE TRATAMIENTOS CON RADIOFÁRMACOS.		279
10.1.	Generalidades.	279

10.2.	Yodo 131	279
10.3.	Lutecio 177.....	294
10.4.	Radio 223	304
10.5.	Itrio 90	306
	Referencias	310

CAPÍTULO 11: PUESTA EN FUNCIONAMIENTO DE SISTEMAS
DE MEDICIÓN DOSIMÉTRICA EN LOS
ENTORNOS MÉDICOS..... 324

11.1.	Situación actual de la dosimetría en la práctica médica.....	327
11.2.	Relación entre las dosis absorbidas y los efectos biológicos ..	328
11.3.	Eventos clínicos de interés: eficacia y efectos tóxicos.....	330
11.4.	Ejemplos	331
11.5.	Influencia de los protocolos de dosimetría sobre las conclusiones de las relaciones entre las dosis y los efectos ...	333
11.6.	¿Las mediciones dosimétricas se utilizan para planificar los tratamientos o para comprobar los resultados terapéuticos? ..	335
11.7.	Ensayos clínicos	339
11.8.	Conclusiones	340
	Referencias	340

DEFINICIONES

345

LISTA DE ABREVIATURAS.....

347

COLABORACIONES EN LA REDACCIÓN Y LA REVISIÓN

349

Capítulo 1

INTRODUCCIÓN

G. SGOUROS, K. SJÖGREEN-GLEISNER, M. KONIJNENBERG, V. SMYTH

De manera general, el tratamiento con radiofármacos puede definirse como el uso de radionucleidos para administrar dosis de radiación letales a células tumorales u otro tipo de células que no funcionan con normalidad, por ejemplo, las de la glándula tiroidea. A diferencia de la braquiterapia, en la que la administración de radiación se regula por medio de la implantación de radionucleidos sellados en semillas o cápsulas que tienen por objeto evitar que se libere el radionucleido, la radiación que se administra en el tratamiento con radiofármacos conlleva el uso de fármacos que tienen afinidad específica por los tumores o que se acumulan en los tejidos de interés por medio de una amplia gama de mecanismos fisiológicos. En el caso de los pacientes que tienen cánceres resistentes a la quimioterapia o que no cumplen los requisitos para que se les administre radioterapia externa, los radiofármacos ofrecen alternativas de tratamiento viables con las que en otras circunstancias no contarían. En subpoblaciones que presentan cánceres resistentes y que han recibido varios tratamientos con anterioridad se han obtenido remisiones duraderas tras aplicar tratamientos con radiofármacos [1.1–1.5]. En el caso del cáncer de próstata metastatizante hormonorresistente, se ha observado que el tratamiento con radiofármacos con el emisor alfa ^{223}Ra aumenta de manera considerable la tasa de supervivencia de pacientes que con anterioridad se consideraba que presentaban cánceres incoercibles [1.6–1.10]. De forma parecida, se han observado resultados prometedores en adultos que presentan leucemia mielógena aguda que reciben tratamiento con un conjugado de anticuerpo y fármaco marcado con ^{225}Ac , que también es un emisor de partículas alfa [1.11–1.13]. En Europa, se ha observado que el tratamiento con radiofármacos con péptidos radiomarcados es eficaz en pacientes que presentan tumores neuroendocrinos en estadio terminal. Ese tipo de tumores son considerablemente más radiorresistentes que los linfomas y las leucemias. Miles ya se han beneficiado de ese tipo de tratamiento: en todos los pacientes tratados, la cifra total de remisiones tumorales fue de alrededor del 25 % sin prácticamente reacciones adversas graves [1.14]. En un riguroso ensayo clínico multicéntrico reciente (NETTER-1) se confirmó que la administración de tratamiento con un radiofármaco marcado con ^{177}Lu tenía utilidad para los pacientes que presentaban tumores con receptores somatostatinérgicos [1.15] y ello dio pie a que la FDA aprobara Lutathera y a que la EMA le otorgara autorización de comercialización. En pacientes con cánceres que expresan

receptores catecolaminérgicos (p. ej., tumores neuroendocrinos como los neuroblastomas y los feocromocitomas), se ha observado que la administración de metayodobencilguanidina (mIBG) marcada con ^{131}I ha reducido el volumen tumoral y los síntomas asociados con la secreción de hormonas [1.16]. La FDA aprobó también una forma farmacéutica de elevada actividad específica para utilizar ese radiofármaco con fines de tratamiento [1.17]. Por último, cabe mencionar al yodo radiactivo para el tratamiento del cáncer tiroideo diferenciado, que quizás sea el caso más exitoso de tratamiento con radiofármacos y de tratamiento del cáncer por vía general [1.18, 1.19]. Además, el tratamiento con ^{131}I , que se propuso por primera vez hacia finales del decenio de 1940, aún se recomienda para los pacientes que presentan enfermedades tiroideas benignas [1.20].

1.1. DOSIMETRÍA PARA EL TRATAMIENTO CON RADIOFÁRMACOS

La eficacia del tratamiento con radiofármacos depende de que se administre una dosis de radiación letal a las células cancerosas al tiempo que se preservan las células sanas. Es posible aplicar tratamientos con radiofármacos con un sistema de planificación que parta de mediciones dosimétricas debido a que la biodistribución de los radiofármacos puede analizarse por medio de técnicas de imagen y esa información puede utilizarse para valorar las dosis que se absorben en los tumores y los tejidos sanos. En las figuras 1.1 y 1.2 se ilustran las ventajas que podrían obtenerse si se planificaran los tratamientos con radiofármacos.

A partir de datos extraídos de un gran número de estudios de radioinmunoterapia con ^{131}I , en la figura 1.1 se muestran los efectos mielotóxicos en relación con distintas variables que podrían utilizarse como factores pronósticos. Se eligieron estudios en los que la dosis absorbida en médula roja se calculó con un método uniforme [1.21]. De los resultados se desprende que a un número considerable de pacientes se les pudo haber tratado de manera más enérgica si la dosis absorbida en médula roja se hubiera utilizado para determinar la actividad que se les administró con fines terapéuticos. Según se demuestra en la figura 1.1 c), cuando las dosis absorbidas en médula roja son menores a 1,5 Gy y mayores a 3 Gy, en los pacientes se observan efectos trombocitotóxicos de grado bajo y alto, respectivamente. En cuanto a las dosis de entre 1,75 y 3 Gy, la respuesta biológica suele estar determinada por otras características de los pacientes concretos, por ejemplo, si recibió quimioterapia con anterioridad o la reserva medular con la que cuenta. En la figura también se pone de relieve que resulta prácticamente imposible prever la aparición de efectos tóxicos cuando la actividad administrada se utiliza

INTRODUCCIÓN

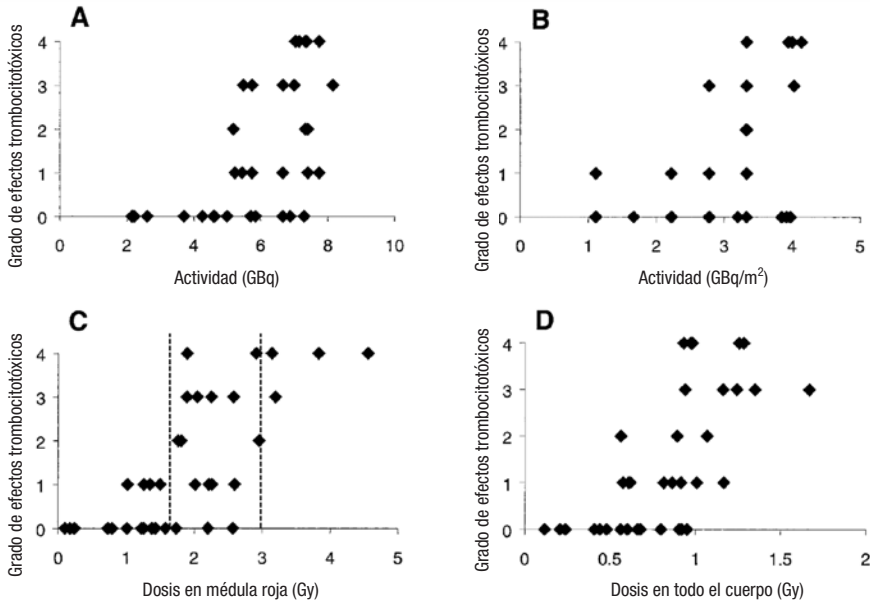


Fig. 1.1. Datos de la relación entre la dosis y el efecto en médula roja de pacientes tratados con distintos anticuerpos inalterados marcados con ^{131}I . En las gráficas se aprecia el grado de los efectos trombocitotóxicos observados en relación con a) la actividad administrada, b) la actividad/ m^2 , c) la dosis absorbida en médula roja, y d) la dosis absorbida en todo el cuerpo (adaptado de la ref. [1.21]).

como medida de la respuesta que podría observarse (fig. 1.1a)) y que la capacidad pronóstica aumenta si se utilizan mediciones de dosis absorbida (fig. 1.1c) y d)).

En la figura 1.2 se observa que la dosis absorbida en el tumor puede utilizarse como un “biomarcador” para detectar pacientes que, tras recibir radioinmunoterapia con ^{131}I , tienen mayor posibilidad de supervivencia sin progresión (SSP) durante períodos más largos. La dosis absorbida se calculó a partir de mediciones en secuencia de la actividad hechas con técnicas de imagen por SPECT-TC [1.22]. En los pacientes que presentaban tumores a los que se les administraron dosis absorbidas mayores a 2 Gy, la mediana de la SSP fue 13,6 meses; en los pacientes con tumores que recibieron dosis absorbidas menores o iguales a 2 Gy, la mediana de la SSP fue 1,9 meses.

Además de que carece de utilidad para detectar de manera eficiente el grado de tolerabilidad al tratamiento, si en los ensayos de fase 1 la actividad administrada se elige como variable de aumento de la dosis, no se aprovecha una oportunidad única para el desarrollo y la comercialización de tratamientos con

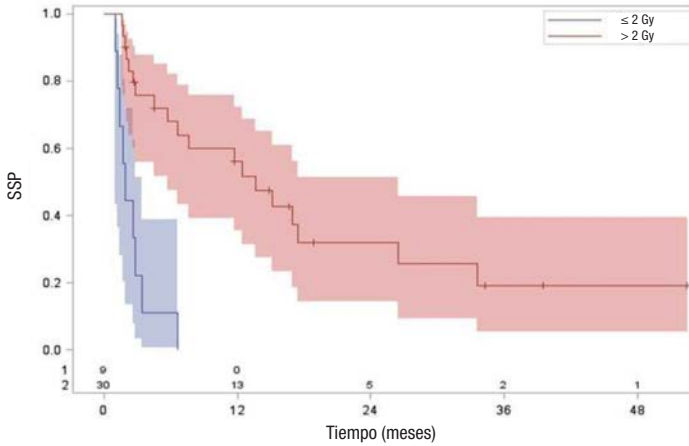


Fig. 1.2. Dosis absorbida en tumor como “biomarcador” de la supervivencia sin progresión. El valor de corte de 2 Gy que se eligió concuerda con la conocida alta radiosensibilidad de los linfomas [1.23]. Las zonas sombreadas representan intervalos de confianza del 95 % (adaptado de la ref. [1.22], reproducido con autorización de la editorial del Journal of Nuclear Medicine). SSP: supervivencia sin progresión.

radiofármacos (es decir, la posibilidad de recopilar datos esenciales de la relación entre la dosis y el efecto que podrían guiar de manera mucho más eficiente la aplicación de tratamientos más allá de la subpoblación de pacientes objeto de estudio). Los datos científicos en los que se fundamenta el uso de dosimetría de radiofármacos se examinan en la referencia [1.24].

Para entender la trascendencia que los sistemas de planificación tienen para los tratamientos con radiofármacos, puede hacerse una comparación con la manera en la que se eligen y administran las dosis de quimioterapia. La quimioterapia se administra en función del peso o la superficie corporales. Por lo común, las dosis que se utilizan se obtienen de ensayos de fase I con aumento de la dosis en los que las dosis se intensifican de manera progresiva hasta que se producen efectos tóxicos proscritos (es decir, hasta que se llega a la dosis máxima tolerable, DMT). De manera característica, la DMT se define en función de la respuesta que se observa en un pequeño número de pacientes, normalmente entre dos y cuatro de los seis pacientes que integran el grupo al que se le administró determinada dosis. A continuación, esa DMT se utiliza como referencia para el tratamiento de todos los demás pacientes en los ensayos de fase II y posteriores. En este método no se tienen en cuenta las diferencias que podría haber entre distintos pacientes por lo que se refiere a la depuración, el metabolismo o las características farmacocinéticas del fármaco. El resultado de proceder así es que a los pacientes se les administrarán dosis insuficientes (si se optó por una dosis que

INTRODUCCIÓN

en la mayor parte de los pacientes no produjera efectos tóxicos) o excesivas (en cuyo caso se presentarían efectos tóxicos). En el tratamiento con radiofármacos pueden recopilarse datos por medio de mediciones farmacocinéticas y técnicas de imagen para calcular las dosis absorbidas que reciben los tumores y los órganos limitantes de la dosis tras administrar una actividad concreta. Esto hace posible modificar la actividad administrada para que el tratamiento se personalice para cada paciente, de tal manera que al tumor se le administre la dosis absorbida más alta posible y los efectos tóxicos se mantengan en grados admisibles (fig. 1.3).

Los pacientes con cáncer tienen muy distintas edades, pesos, estaturas y masas tumorales. Debido a esa posible variabilidad, en los tratamientos con radiofármacos la planificación resulta fundamental para asegurarse de que el

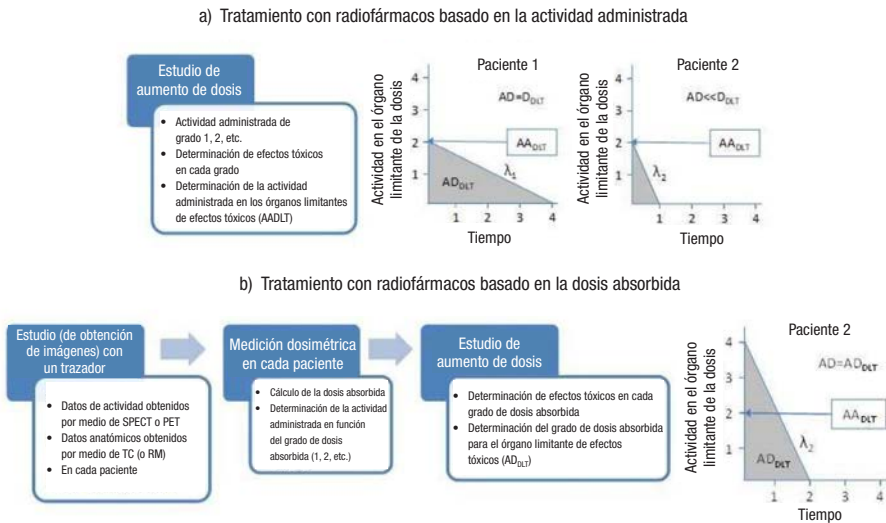


Fig. 1.3. a) Es posible que una receta de tratamiento con radiofármacos en la que se administra una actividad fija definida con anterioridad (AA_{DLT}) baste para el paciente núm. 1 pero constituya un tratamiento claramente insuficiente para el paciente núm. 2, en el que se observan características farmacocinéticas como una depuración más rápida. En el paciente núm. 2 se presentan efectos tóxicos en los órganos limitantes de la dosis con valores de actividad mayores que en el paciente núm. 1. Las recetas centradas en la actividad administrada pueden dar lugar a tratamientos insuficientes o excesivos debido a que no se toman en cuenta las diferencias entre las características farmacocinéticas de los pacientes (p. ej., λ_1 frente a λ_2). b) En las recetas basadas en la dosis absorbida, se parte de mediciones dosimétricas individualizadas para determinar la actividad que se debe administrar, AD_{DLT} . En este método se toman en cuenta las diferencias farmacocinéticas (que se ilustran en la imagen) y de otra índole que hay entre los pacientes (cortesía de G. Sgouros).

CAPÍTULO 1

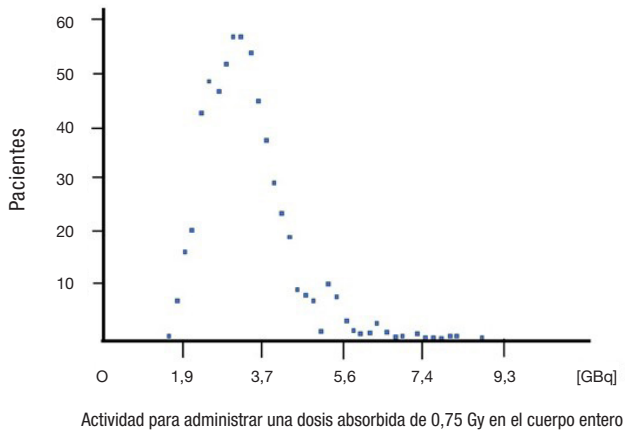


Fig. 1.4. Histograma de la actividad necesaria para administrar una dosis absorbida en todo el cuerpo de 0,75 Gy a 634 pacientes que presentaban linfomas no hodgkinianos que recibieron tratamiento con un conjugado de tositumomab radiomarcado con ^{131}I . En la figura se ilustra la variabilidad que se observa en la actividad administrada en un grupo grande de pacientes cuando el tratamiento se individualiza para administrar las dosis absorbidas recetadas al órgano limitante de la dosis. En el ejemplo que se muestra, la actividad administrada que con mayor frecuencia resultó pertinente ($\sim 3,7$ GBq) habría constituido un tratamiento insuficiente o excesivo para una parte considerable de los pacientes. Ello sería inadmisibles en la administración de radioterapia externa (adaptado de la ref. [1.25]).

tratamiento sea adecuado para cada uno de los pacientes. Esta noción se reconoce y acepta en la radioterapia externa y la braquiterapia, y ya se ha utilizado para tratar linfomas no hodgkinianos con un conjugado de anticuerpo y fármaco marcado con ^{131}I y el uso de la dosis absorbida en todo el cuerpo como marcador sustitutivo de la dosis absorbida en la médula ósea, el órgano limitante de la dosis [1.25]. En la figura 1.4 se ilustra la repercusión de utilizar ese método.

1.2. COMPARACIÓN ENTRE LAS MEDICIONES DOSIMÉTRICAS PARA DIAGNÓSTICO Y PARA TRATAMIENTO

Al utilizar mediciones dosimétricas en el tratamiento con radiofármacos es necesario recurrir a un método considerablemente distinto del que se aplica en los procedimientos diagnósticos. En la medicina nuclear con fines de diagnóstico se hacen mediciones dosimétricas de distintos radiofármacos para calcular la dosis absorbida media que se administra a distintos órganos y la dosis efectiva. La función principal que cumplen esos valores es de protección radiológica, es

INTRODUCCIÓN

decir, sirven para planificar y optimizar los procedimientos diagnósticos para tener en cuenta el riesgo de provocar cáncer en los grupos de pacientes expuestos (o que se someten a las técnicas de imagen). La dosis efectiva se calcula para un ser humano de referencia y no de manera individualizada, por lo que es preciso calcular la dosis absorbida media en los órganos en un modelo anatómico bien definido representativo de la población.

Por lo que respecta al tratamiento, los eventos de interés pertinentes son los efectos tóxicos sobre los órganos y el control del tumor del paciente que recibe el tratamiento. Esos eventos exigen mediciones dosimétricas que sean sustancialmente más detalladas y se centren en cada paciente en lugar de utilizar cálculos aproximados de valores poblacionales. Es bien sabido que, aunque se administre un mismo valor de actividad, es posible que distintos pacientes reciban diferentes dosis absorbidas, principalmente debido a la variabilidad en las tasas de captación y depuración del radiofármaco en distintos órganos y tejidos, pero también en la masa de los tejidos blanco correspondientes. Esas variables que son distintas entre las personas pueden calcularse en el paciente objeto de tratamiento si se le hacen mediciones.

Como se muestra en la figura 1.5, únicamente es necesario contar con un valor, la actividad integrada en el tiempo en cada órgano fuente, como variable de partida para calcular la dosis absorbida con fines de diagnóstico por la imagen (en este caso, el evento de interés es el riesgo de que se presente cáncer o un daño a la salud). En cambio, para valorar eventos de interés en mediciones

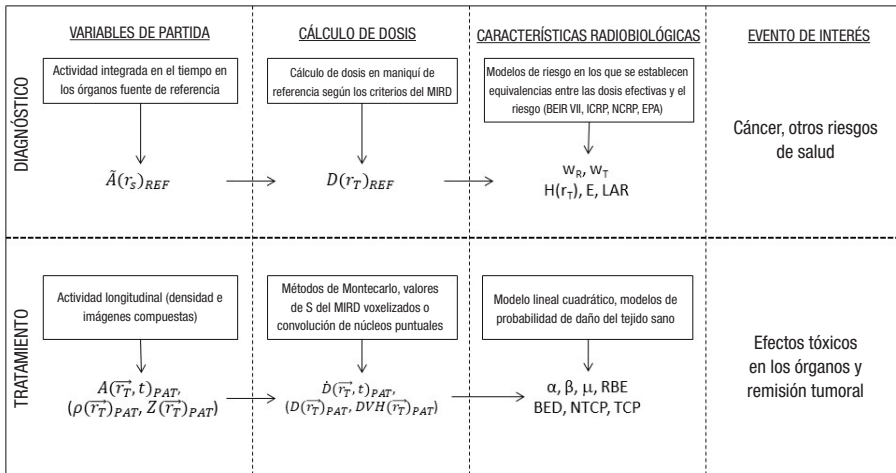


Fig. 1.5. Comparación entre las variables de partida, los métodos de cálculo y los eventos biológicos de interés para las mediciones dosimétricas a efectos de diagnóstico y para administrar tratamientos individualizados (cortesía de G. Sgouros).

dosimétricas con fines de tratamiento, en determinadas circunstancias podría ser necesario contar con una serie de imágenes obtenidas a lo largo del tiempo por medio de tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) o tomografía por emisión de positrones (PET), y también contar con una tomografía computarizada (TC). La SPECT o la PET proporcionan información espacial acerca de la actividad en distintos momentos tras la inyección del radiofármaco para tratamiento, y de la TC se obtiene la información de la densidad del paciente que se requiere para calcular la dosis absorbida. Es posible que algunos de los métodos para interpretar la distribución de la dosis absorbida en función de la respuesta radiobiológica incluyan calcular la dosis biológica equivalente (DBE), la probabilidad de daño del tejido sano y la probabilidad de control tumoral. Sin embargo, los modelos radiobiológicos que convierten las mediciones dosimétricas en resultados en función de los efectos tóxicos sobre los órganos y el control tumoral aún se basan principalmente en la experiencia adquirida al aplicar radioterapia externa y braquiterapia.

En la figura 1.5 y el cuadro 1.1 se resumen esos conceptos. Aunque en la figura se muestran las mediciones dosimétricas para tratamiento como si dependieran de mediciones hechas en cada paciente, representadas por un vector para tener en cuenta la distribución espacial de la actividad (puesto que proceden de imágenes obtenidas por medio de PET o SPECT) en una región fuente, hay casos en los que podría no ser necesario contar con la distribución espacial (p. ej., mediciones de la actividad en todo el cuerpo en el transcurso del tiempo para obtener valores aproximados de la dosis absorbida y los efectos tóxicos en la médula roja).

1.3. MEDICIONES DOSIMÉTRICAS PARA EVENTOS DE INTERÉS RELATIVOS AL TRATAMIENTO

Los tejidos blanco de interés son los que se relacionan con el evento biológico de interés y, en principio, es el volumen de esos tejidos el que debería tenerse en cuenta para determinar la energía media que se administra y la masa que debe utilizarse para calcular la dosis absorbida media. Por lo general, los radiofármacos se distribuyen en el cuerpo por medio de mecanismos moleculares, y podría ocurrir que se observara heterogeneidad considerable en su distribución espacial; la heterogeneidad podría presentarse en los planos corporal, orgánico, suborgánico o celular. La dosis absorbida en una estructura orgánica sensible, capas de células o células independientes puede ser muy distinta de la dosis absorbida media en el órgano completo. El grado de heterogeneidad en la distribución del depósito de energía depende tanto de la distribución del radiofármaco a pequeña escala como de la gama de la radiación emitida.

INTRODUCCIÓN

CUADRO 1.1. DEFINICIÓN DE LAS MAGNITUDES QUE SE UTILIZAN EN LA FIGURA 1.5

(cortesía de G. Sgouros)

Magnitud	Definición
$\tilde{A}(r_s)_{\text{REF}}$	Actividad integrada en el tiempo en la región fuente, r_s , de un modelo anatómico de referencia
$D(r_t)_{\text{REF}}$	Dosis absorbida en la región blanco, T , de un modelo anatómico de referencia
w_R, w_T	Factores de ponderación de la radiación y del tejido, respectivamente
$H(r_t), E, LAR$	Dosis equivalente en la región blanco, T , de un modelo de referencia, dosis efectiva administrada a un modelo de referencia, riesgo atribuible a lo largo de la vida
$A(\vec{r}_s, t)_{\text{PAT}}, \rho(\vec{r}_t)_{\text{PAT}}, Z(\vec{r}_t)_{\text{PAT}}$	Cartografía espaciotemporal de la actividad, densidad tisular y composición tisular (en función del valor de un número atómico Z)
$\dot{D}(\vec{r}_t, t)_{\text{PAT}}, D(\vec{r}_t)_{\text{PAT}}, \text{DVH}(\vec{r}_t)_{\text{PAT}}$	Cartografía espacial de la tasa de dosis absorbida y la dosis absorbida, e histograma de dosis y volumen para el volumen tisular de un paciente concreto
α, β	Coeficientes de tejidos concretos para tener en cuenta el daño por radiación proporcional a la dosis (para producir daño letal basta que ocurra un único episodio) y al cuadrado de la dosis (para producir daño letal deben ocurrir dos episodios subletales), respectivamente
μ, RBE	Tasa de reparación del ADN teniendo en cuenta que el daño se repara de manera exponencial, eficacia biológica relativa
$\text{BED}, \text{NTCP}, \text{TCP}$	Dosis biológica efectiva, probabilidad de daño del tejido sano, probabilidad de control tumoral

Para comprender la respuesta al tratamiento en los órganos sanos y los tumores resulta de interés resolver la cuestión de la heterogeneidad de la dosis absorbida.

La figura 1.6 se concibió a partir de un informe de la Organización Mundial de la Salud [1.26] en el que, principalmente, se abordan los riesgos asociados a sustancias químicas, pero que, en nuestro contexto, ilustra la manera en la que hacer cálculos de dosis absorbidas con valores de resolución espacial mayores podría aumentar la posibilidad de entender y caracterizar las respuestas a los tratamientos. El nivel 1, en el que solo se mide la actividad administrada, se incluye con fines de comparación. Este nivel sigue siendo la estrategia que se aplica con mayor frecuencia para el tratamiento médico con radiofármacos (es decir, se administran niveles de actividad fijos a todos los pacientes que reciben un tratamiento con radiofármacos concreto, y puede llegar a ajustarse sobre la base del peso o la superficie corporal del paciente). Sin embargo, por lo que se refiere a la capacidad de proporcionar información para comprender la relación entre la exposición a la radiación y los efectos tóxicos que se presentan, es

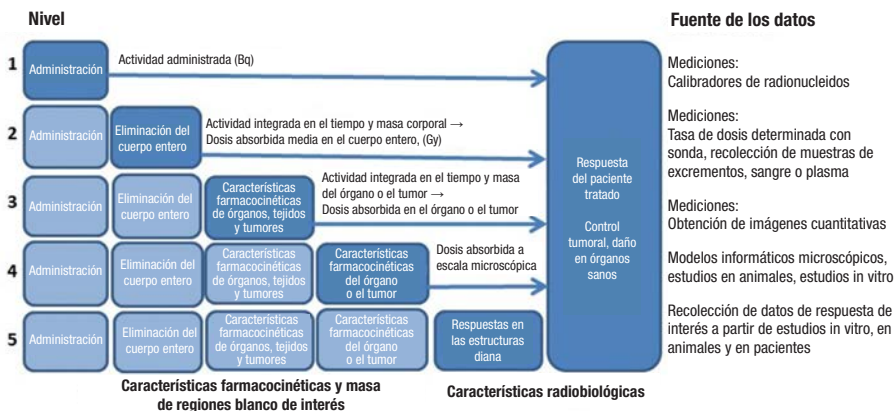


Fig. 1.6. Diagrama de cajas general de las estructuras blanco organizado en distintos niveles según una escala espacial y la resolución en la que las características farmacocinéticas, la actividad integrada en el tiempo y las masas deben calcularse para determinar la dosis absorbida media en Gy. En la imagen se señala la importancia de que haya una correspondencia entre la escala utilizada para los cálculos y la población celular en la que cabe esperar que se produzcan los efectos tóxicos o los deseados, y cómo, al afinar la escala, podría disminuir la brecha entre los cálculos de la dosis absorbida y las respuestas de interés en los blancos. En la parte derecha de la figura se observan las técnicas disponibles para recopilar datos y las escalas espaciales en las que se vuelve necesario utilizar distintos tipos de cálculos hechos a partir de modelos. El informe titulado “Characterization and Application of Physiologically-based Pharmacokinetic Models in Risk Assessment” [1.26] fue la fuente de inspiración para diseñar la imagen (cortesía de K. Sjögreen-Gleisner).

posible que este nivel no baste en absoluto. El nivel 2, en el que se incorporan mediciones en todo el cuerpo y se cuantifica la depuración con el fin de calcular la dosis absorbida en todo el cuerpo, se caracteriza por aportar información útil para algunos tratamientos y, en algunos casos, puede bastar. El nivel 3 incorpora mediciones dosimétricas de órganos completos o estructuras suborgánicas que tienen un volumen suficiente desde el punto de vista de la resolución espacial del sistema de obtención de imágenes. En muchos casos es necesario recurrir a este nivel para obtener cálculos útiles para hacer correlaciones con los efectos biológicos, y se considera que es el punto más alto al que se puede llegar con los aparatos macroscópicos de obtención de imágenes disponibles en la actualidad, como los sistemas de PET-TC o de SPECT-TC. El nivel 4 se refiere a la redistribución del radiofármaco a pequeña escala en las subestructuras de los órganos y los tumores. Esta escala espacial no puede alcanzarse en pacientes concretos, por lo que los valores aproximados deben calcularse a partir de datos procedentes de estudios con animales o de biopsias de pacientes. De preferencia, los resultados de esos estudios deberían generalizarse con instrumentos de modelización informática, como modelos farmacocinéticos o modelos de disposición espacial a pequeña escala, con el fin de integrarlos y corregirlos como corresponda teniendo en cuenta a los pacientes. El nivel 5 se refiere al cálculo de la respuesta biológica. En este nivel es necesario contar con datos recopilados de manera cuidadosa en estudios con animales o *in vitro*, datos de pacientes obtenidos en ensayos clínicos bien controlados y cálculos aproximados de las dosis absorbidas en cuestión.

1.4. ASPECTOS DE INTERÉS RELACIONADOS CON LA RADIOBIOLOGÍA

Como se hace notar en una revisión de 2014 centrada en el tratamiento con radiofármacos [1.27], “[los] eslabones más endebles en la dosimetría tanto con fines de diagnóstico como de tratamiento son la exactitud de las variables de partida y la fiabilidad de los modelos radiobiológicos que se utilizan para convertir los datos dosimétricos en eventos biológicos de interés. La obtención de mediciones dosimétricas para tratamiento con radiofármacos aumenta la tensión en ambos eslabones endebles”.

Algunos ejemplos de esos eslabones endebles son el cálculo de la distribución de la actividad o los volúmenes en la región blanco y los modelos de probabilidad de control tumoral y de probabilidad de daño del tejido sano y los valores de las variables conexas.

La mayoría de los modelos radiobiológicos parten de un modelo lineal cuadrático. El modelo lineal cuadrático se ha utilizado como fundamento para

hacer una equivalencia en función de la dosis absorbida entre la administración de radiación en altas tasas de dosis de 2 Gy por fracción y la administración de tasas de dosis que disminuyen de manera exponencial en el tratamiento con radiofármacos (p. ej., la dosis equivalente en fracciones de 2 Gy (dosis equieficaz, EQD2) y los modelos de dosis biológica equivalente). El modelo lineal cuadrático se ha utilizado, también, para tener en cuenta los efectos de las distribuciones de dosis que se absorben de manera heterogénea en los tumores (p. ej., los modelos de probabilidad de control tumoral) y la probabilidad de daño del tejido sano que podría resultar de una determinada distribución espacial de la dosis absorbida (p. ej., los modelos de probabilidad de daño del tejido sano). Por lo común, los valores de las variables de cada uno de esos modelos se extraen de estudios en poblaciones celulares o de estudios preclínicos en modelos animales, y se complementan con análisis retrospectivos de reacciones de seres humanos a distintas pautas de radioterapia externa (o de braquiterapia). Esos modelos y los valores de sus variables conexas se han aceptado y se utilizan para orientar la administración de tratamientos con radiofármacos. Aunque tanto en la radioterapia como en el tratamiento con radiofármacos se irradia a los pacientes, la radiación se administra con distribuciones espaciales y temporales que son, en esencia, distintas. En la radioterapia la administración se regula por medio de la orientación de los haces, y en el tratamiento con radiofármacos la administración depende de variables biológicas y fisiológicas (p. ej., la expresión de la diana en las células tumorales, la irrigación del tumor o la profundidad de penetración del fármaco). Esas variables biológicas y fisiológicas son mucho más difíciles de determinar. Por ello, en cuanto a los modelos radiobiológicos para tratamiento con radiofármacos, es necesario seguir recopilando estudios de dosis y efecto para diseñar y validar modelos radiobiológicos que se confirme que son de utilidad para el tratamiento con radiofármacos. Aunque esos estudios están en curso, es sensato seguir orientándose con datos de radioterapia externa cuando se deseen conocer los efectos que cabe esperar en función de las dosis absorbidas, sin embargo, los datos deben utilizarse con precaución y teniendo en cuenta que es muy distinto administrar radiaciones por medio de haces externos (o braquiterapia) que mediante tratamiento con radiofármacos.

1.5. LA TRAZABILIDAD A PATRONES PRIMARIOS DE LOS DATOS DOSIMÉTRICOS OBTENIDOS POR MEDICIÓN

Las mediciones dosimétricas que se hacen en todos los tipos de radioterapia distintos del tratamiento con radiofármacos (p. ej., con haces externos, protones o iones de carbono, o en la braquiterapia) se basan en un sistema de calibraciones con trazabilidad a patrones físicos primarios de dosis absorbida acordados en el

plano internacional. Ello quiere decir que, en cualquier parte del mundo, si un usuario sigue el protocolo de calibración y medición convenido, obtendrá valores de dosis absorbida que concordarán con los que obtengan todas las personas que utilicen el mismo sistema, con un margen de error conocido (por lo general un pequeño porcentaje). Esta exactitud es fundamental cuando la dosis absorbida es una variable crucial en ensayos clínicos multicéntricos. De manera general, no se ha considerado que la dosis absorbida sea una parte importante de la planificación del tratamiento con radiofármacos, por lo que, hasta la fecha, no hay opinión mayoritaria en cuanto a los protocolos de calibración o de medición que deben seguirse para asegurar que pueden hacerse comparaciones de carácter internacional, ni siquiera entre establecimientos médicos. En el tratamiento con radiofármacos la dosis absorbida depende, en parte, de la actividad administrada y, en parte, de las características biocinéticas de los pacientes, y las mediciones son una asociación de la cuantificación de la actividad y el cálculo de las dosis absorbidas. Esta complejidad es el otro motivo por el que en la actualidad no se cuenta con un protocolo general de calibración para el tratamiento con radiofármacos. En el capítulo 3 se ilustra la manera en la que el proceso de medición dosimétrica en el tratamiento con radiofármacos puede plantearse como una cadena de mediciones y la manera en la que puede conseguirse trazabilidad a patrones primarios. Además, se presentan propuestas de sistemas para normalizar los métodos de calibración. En una reciente colaboración entre físicos médicos y metrólogos [1.28], se observó que se están llevando a cabo esfuerzos considerables para desarrollar ese tipo de protocolos, con especial hincapié en la trazabilidad a laboratorios primarios de calibración dosimétrica.

1.6. NORMALIZACIÓN DE LOS PROTOCOLOS DE DOSIMETRÍA PARA PACIENTES

La normalización dosimétrica es fundamental para hacer comparaciones entre distintos establecimientos, regiones y países. La normalización también es fundamental para recopilar relaciones de dosis y efecto coherentes que puedan utilizarse para desarrollar modelos radiobiológicos y detectar variables para los modelos. En una evaluación exhaustiva de datos de dosis y efecto en radioterapia externa [1.29], se determinó que la normalización era el requisito más importante que debía cumplirse para recopilar e interpretar datos de dosis y efecto [1.30]. Aunque los comités sobre dosimetría y dosis médica de radiación interna de la Asociación Europea de Medicina Nuclear (EANM) han publicado documentos relacionados con la normalización [1.31–1.33], es necesario intensificar esfuerzos para asegurar que todos los físicos que hacen cálculos dosimétricos en el tratamiento con radiofármacos apliquen esas normas.

1.7. LA INCERTIDUMBRE

Al comunicar dosis absorbidas debería incluirse una evaluación de la incertidumbre asociada a los valores que se presentan. Se cuenta con diversos métodos para calcular dosis absorbidas: varios de ellos se han adoptado y se utilizan para hacer mediciones dosimétricas en pacientes. Algunos métodos son menos exactos que otros. Las consecuencias prácticas de exigir una evaluación de la incertidumbre (p. ej., presentada como desviación típica) es que la exactitud del método puede determinarse con facilidad y se la puede ubicar en el marco de las incertidumbres asociadas a la variabilidad biológica. Esto resulta de especial importancia por lo que se refiere a la comunicación de datos de dosis y efectos. En el capítulo 9, centrado en el análisis de la incertidumbre, se explican orientaciones que se han elaborado recientemente y se proporcionan ejemplos concretos del cálculo de los componentes de incertidumbre asociados a distintos métodos dosimétricos.

REFERENCIAS

- [1.1] GORDON, L.I., et al., Durable responses after ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for CD20⁺ B-cell lymphoma: Long-term follow-up of a phase 1/2 study, *Blood* **103** 12 (2004) 4429–4431, <https://doi.org/10.1182/blood-2003-11-3883>
- [1.2] WITZIG, T.E., et al., Treatment with ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in patients with rituximab-refractory follicular non-Hodgkin's lymphoma, *J. Clin. Oncol.* **20** 15 (2002) 3262–3269, <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.11.017>
- [1.3] HORNING, S.J., et al., Efficacy and safety of tositumomab and iodine-131 tositumomab (Bexxar) in B-cell lymphoma, progressive after rituximab, *J. Clin. Oncol.* **23** 4 (2005) 712–719, <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.07.040>
- [1.4] FISHER, R.I., et al., Tositumomab and iodine-131 tositumomab produces durable complete remissions in a subset of heavily pretreated patients with low-grade and transformed non-Hodgkin's lymphomas, *J. Clin. Oncol.* **23** 30 (2005) 7565–7573, <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.00.9217>
- [1.5] KAMINSKI, M.S., et al., Pivotal study of iodine I 131 tositumomab for chemotherapy-refractory low-grade or transformed low-grade B-cell non-Hodgkin's lymphomas, *J. Clin. Oncol.* **19** 19 (2001) 3918–3928, <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.19.3918>

INTRODUCCIÓN

- [1.6] NILSSON, S., et al., First clinical experience with alpha-emitting radium-223 in the treatment of skeletal metastases, *Clin. Cancer Res.* **11** 12 (2005) 4451–4459, <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-04-2244>
- [1.7] NILSSON, S., et al., Bone-targeted radium-223 in symptomatic, hormone-refractory prostate cancer: A randomised, multicentre, placebo-controlled phase II study, *Lancet Oncol.* **8** 7 (2007) 587–594, [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(07\)70147-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(07)70147-X)
- [1.8] NILSSON, S., PARKER, C., BIGGIN, C., BRULAND, O., Clinical experience and radiation safety of the first-in-class alpha-pharmaceutical, Alpharadin (radium-223) in patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC) and bone metastases, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **78** 3 Suppl. 1 (2010) S375–S376, <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.07.886>
- [1.9] PARKER, C., AKSNES, A., HAUGEN, I., BOLSTAD, B., NILSSON, S., Radium-223 chloride, a novel, highly targeted alpha-pharmaceutical for treatment of bone metastases from castration-resistant prostate cancer (CRPC): Hematologic and safety profile with repeated dosing, *Ann. Oncol.* **21** (2010) 277–278.
- [1.10] HENRIKSEN, G., FISHER, D.R., ROESKE, J.C., BRULAND, O.S., LARSEN, R.H., Targeting of osseous sites with alpha-emitting Ra-223: Comparison with the beta-emitter Sr-89 in mice, *J. Nucl. Med.* **44** 2 (2003) 252–259.
- [1.11] ROSENBLAT, T.L., et al., Phase I trial of the targeted alpha-particle nano-generator actinium-225 (²²⁵Ac)-HuM195 (Anti-CD33) in acute myeloid leukemia (AML), *Blood* **110** 11 (2007) 910, <https://doi.org/10.1182/blood.V110.11.910.910>
- [1.12] ROSENBLAT, T.L., et al., Sequential cytarabine and alpha-particle immunotherapy with bismuth-213-lintuzumab (HuM195) for acute myeloid leukemia, *Clin. Cancer Res.* **16** 21 (2010) 5303–5311, <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-10-0382>
- [1.13] JURCIC, J.G., et al., Targeted alpha-particle immunotherapy for myeloid leukemia, *Blood* **100** 4 (2002) 1233–1239, https://doi.org/10.1182/blood.V100.4.1233.h81602001233_1233_1239
- [1.14] AMBROSINI, V., FANI, M., FANTI, S., FORRER, F., MAECKE, H.R., Radiopeptide imaging and therapy in Europe, *J. Nucl. Med.* **52** Suppl. 2 (2011) 42S–55S, <https://doi.org/10.2967/jnumed.110.085753>
- [1.15] STROSBERG, J., et al., Phase 3 trial of ¹⁷⁷Lu-dotatate for midgut neuroendocrine tumors, *N. Engl. J. Med.* **376** 2 (2017) 125–135, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607427>
- [1.16] SISSON, J.C., et al., Radiation safety in the treatment of patients with thyroid diseases by radioiodine 131I: Practice recommendations of the American Thyroid Association, *Thyroid* **21** 4 (2011) 335–346, <https://doi.org/10.1089/thy.2010.0403>

CAPÍTULO 1

- [1.17] SHARP, S.E., TROUT, A.T., WEISS, B.D., GELFAND, M.J., MIBG in neuroblastoma diagnostic imaging and therapy, *Radiographics* **36** 1 (2016) 258–278,
<https://doi.org/10.1148/rg.2016150099>
- [1.18] MAZZAFERRI, E.L., JHIANG, S.M., Long-term impact of initial surgical and medical therapy of papillary and follicular thyroid cancer, *Am. J. Med.* **97** 5 (1994) 418–428,
[https://doi.org/10.1016/0002-9343\(94\)90321-2](https://doi.org/10.1016/0002-9343(94)90321-2)
- [1.19] HUNDAHL, S.A., FLEMING, I.D., FREMGEN, A.M., MENCK, H.R., A national cancer data base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985–1995, *Cancer* **83** 12 (1998) 2638–2648,
[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19981215\)83:12%3C2638::AID-CNCR31%3E3.0.CO;2-1](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19981215)83:12%3C2638::AID-CNCR31%3E3.0.CO;2-1)
- [1.20] STOKKEL, M.P., HANDKIEWICZ JUNAK, D., LASSMANN, M., DIETLEIN, M., LUSTER, M., EANM procedure guidelines for therapy of benign thyroid disease, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **37** 11 (2010) 2218–2228,
<https://doi.org/10.1007/s00259-010-1536-8>
- [1.21] O'DONOGHUE, J.A., et al., Hematologic toxicity in radioimmunotherapy: Dose-response relationships for I-131 labeled antibody therapy, *Cancer Biother. Radiopharm.* **17** 4 (2002) 435–443,
<https://doi.org/10.1089/108497802760363222>
- [1.22] DEWARAJA, Y.K., et al., Tumor-absorbed dose predicts progression-free survival following ¹³¹I-tositumomab radioimmunotherapy, *J. Nucl. Med.* **55** 7 (2014) 1047–1053,
<https://doi.org/10.2967/jnumed.113.136044>
- [1.23] FERTIL, B., MALAISE, E.P., Intrinsic radiosensitivity of human cell lines is correlated with radioresponsiveness of human tumors: Analysis of 101 published survival curves, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **11** 9 (1985) 1699–1707,
[https://doi.org/10.1016/0360-3016\(85\)90223-8](https://doi.org/10.1016/0360-3016(85)90223-8)
- [1.24] STRIGARI, L., et al., The evidence base for the use of internal dosimetry in the clinical practice of molecular radiotherapy, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **41** 10 (2014) 1976–1988,
<https://doi.org/10.1007/s00259-014-2824-5>
- [1.25] WAHL, R.L., The clinical importance of dosimetry in radioimmunotherapy with tositumomab and iodine I 131 tositumomab, *Semin. Oncol.* **30** 2 Suppl. 4 (2003) 31–38,
<https://doi.org/10.1053/sonc.2003.23799>
- [1.26] WORLD HEALTH ORGANIZATION, INTERNATIONAL LABOUR ORGANIZATION, UNITED NATIONS ENVIRONMENT PROGRAMME, Characterization and application of physiologically based pharmacokinetic models in risk assessment, Harmonization Project Document No. 9, WHO, Geneva (2010).
- [1.27] SGOUROS, G., HOBBS, R.F., Dosimetry for radiopharmaceutical therapy, *Semin. Nucl. Med.* **44** 3 (2014) 172–178,
<https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2014.03.007>

INTRODUCCIÓN

- [1.28] Metrology for Clinical Implementation of Dosimetry in Molecular Radiotherapy, <http://mrt-dosimetry-empir.eu>
- [1.29] BENTZEN, S.M., et al., Quantitative analyses of normal tissue effects in the clinic (QUANTEC): An introduction to the scientific issues, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **76** 3 Suppl. 1 (2010) S3–S9, <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.09.040>
- [1.30] DEASY, J.O., et al., Improving normal tissue complication probability models: The need to adopt a “data-pooling” culture, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **76** 3 Suppl. (2010) S151–S154, <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.06.094>
- [1.31] HÄNSCHEID, H., et al., EANM Dosimetry Committee series on standard operational procedures for pre-therapeutic dosimetry II. Dosimetry prior to radioiodine therapy of benign thyroid diseases, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **40** 7 (2013) 1126–1134, <https://doi.org/10.1007/s00259-013-2387-x>
- [1.32] LASSMANN, M., CHIESA, C., FLUX, G., BARDIÈS, M., EANM Dosimetry Committee guidance document: Good practice of clinical dosimetry reporting, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **38** 1 (2011) 192–200, <https://doi.org/10.1007/s00259-010-1549-3>
- [1.33] LONSDALE, M.N., LASSMANN, M., EANM perspective, *Radiat. Prot. Dosim.* **153** 2 (2013) 166–169, <https://doi.org/10.1093/rpd/ncs293>

Capítulo 2

ASPECTOS FÍSICOS

K. SJÖGREEN-GLEISNER, A. CELLER, M. MADSEN, B. ZIMMERMAN

Las dosis absorbidas que se administran por medio de radiofármacos con distribución multisistémica proceden de la radiación que emana de la desintegración radiactiva de los radionucleidos. Los fotones y las partículas cargadas que se emiten interactúan con el tejido y depositan energía; como resultado, los átomos se excitan, se ionizan y desencadenan reacciones químicas que pueden dañar biomoléculas delicadas, por ejemplo, el ácido desoxirribonucleico (ADN). El ADN puede dañarse como resultado de interacciones directas o debido a la intervención de especies reactivas del oxígeno producidas por la radiólisis de agua en los tejidos. Por consiguiente, para determinar las dosis absorbidas que se administran y los efectos radiobiológicos que se producen en el tratamiento con radiofármacos, es necesario contar con información acerca del número de átomos radiactivos que se encuentran en los órganos y los tejidos y acerca de sus emisiones.

Hay dos tipos de emisiones radiactivas, las partículas (partículas alfa, electrones, positrones, neutrinos y antineutrinos) y la radiación electromagnética (emisiones gamma y de rayos X), y ambas pueden desprenderse de las cortezas atómicas o de los propios núcleos. A continuación se exponen brevemente las emisiones que revisten mayor interés para el tratamiento con radiofármacos.

2.1. LA DESINTEGRACIÓN RADIATIVA

La desintegración radiactiva es el proceso mediante el cual un núcleo atómico inestable libera su energía excedente a través de la emisión de radiación. Salvo por el decaimiento gamma o la conversión interna a partir de un estado excitado, los productos de desintegración son elementos químicos distintos del radionucleido padre (es decir, como resultado del decaimiento radiactivo se modifica el número de protones en el núcleo). La tasa de desintegración depende de la probabilidad de decaimiento por unidad de tiempo propia del radionucleido concreto, y se caracteriza por medio de la constante de desintegración λ . La magnitud denominada **actividad** se refiere al número de desintegraciones que se producen por unidad de tiempo. El becquerel (Bq), unidad derivada del SI, corresponde a una desintegración por segundo. En el caso de una fuente que tiene un número inicial de átomos radiactivos, N_0 , que corresponde a la actividad A_0 , la

actividad $A(t)$ que se observa al cabo del tiempo t puede calcularse por medio de la ecuación siguiente:

$$A(t) = \lambda \cdot N_0 \cdot \exp(-\lambda t) = A_0 \cdot \exp(-\lambda t) \quad (2.1)$$

El período de semidesintegración, o semivida, de un radionucleido, $T_{1/2}$, es el tiempo que debe transcurrir para que el número de núcleos radiactivos de una muestra (o la actividad de una muestra) se reduzca hasta la mitad del valor inicial (es decir, $T_{1/2} = \ln(2)/\lambda$).

En el tratamiento con radiofármacos, además de la desintegración radiactiva también hay procesos biológicos y fisiológicos que redistribuyen en el cuerpo del paciente los radiofármacos y, por consiguiente, los átomos radiactivos. Por lo general, para caracterizar esos procesos también pueden utilizarse funciones exponenciales, y el período de semidesintegración efectiva, T_{eff} , depende de la suma de las semividas nuclear (que en este contexto se denomina “física”) y biológica. El período de semidesintegración efectiva respecto de un órgano en el que se produce eliminación biológica de un material radiactivo que tiene una semivida T_{biol} puede calcularse por medio de la fórmula siguiente:

$$\frac{1}{T_{\text{eff}}} = \frac{1}{T_{\text{phys}}} + \frac{1}{T_{\text{biol}}} \quad (2.2)$$

2.2. LAS EMISIONES DE RADIONUCLEIDOS

Los radionucleidos que se utilizan en el tratamiento con radiofármacos pueden emitir radiación por medio de procesos como el decaimiento alfa, el decaimiento beta, la captura electrónica y la transición isomérica. Esos tipos de desintegración producen emisiones de partículas alfa, partículas beta, fotones gamma, electrones de conversión interna, rayos X característicos y electrones Auger. El tipo, la energía y la producción de la radiación que se emite dependen del radionucleido.

2.2.1. El decaimiento alfa y las partículas alfa

Las partículas alfa son núcleos de helio que, por lo general, se emiten desde nucleidos radiactivos pesados ($A > 200$). El espectro de energía de emisión de las partículas alfa siempre se encuentra en un intervalo bajo y, por lo general, corresponde a energías de unos pocos megaelectronvoltios.

2.2.2. El decaimiento beta

Las partículas beta son electrones (β^-) o positrones (β^+) que se emiten como parte del proceso de desintegración radiactiva en el que un neutrón se transforma en un protón (con la emisión de un electrón y un antineutrino) o un protón se convierte en un neutrón (con la emisión de un positrón y un neutrino). Debido a que en el decaimiento beta toda la energía de transición se comparte entre una partícula beta y un neutrino, las partículas beta que se emiten tienen un espectro de energía continuo. En función del radionucleido, el valor máximo de la energía de la partícula beta abarca desde cientos de kiloelectronvoltios hasta varios megaelectronvoltios, y la energía promedio de las partículas beta equivale a aproximadamente una tercera parte del valor máximo de energía. En el caso de muchos radionucleidos que presentan decaimiento beta, los núcleos producto de desintegración permanecen en un estado excitado y la transición al estado normal produce la emisión de fotones gamma y electrones de conversión interna.

2.2.3. La captura electrónica

La captura electrónica es un proceso de desintegración en el que uno de los protones del núcleo absorbe uno de los electrones del átomo (por lo general de la capa electrónica K o L), por lo que emite un neutrino y se convierte en un neutrón. Una vez que se produce el decaimiento, el átomo permanece neutral debido a que el electrón capturado disminuye en una unidad el valor de la carga positiva del núcleo. Al igual que ocurre en el decaimiento beta, los núcleos producto de desintegración podrían permanecer en un estado excitado y, al volver al estado normal, se produciría la emisión de radiación gamma y de electrones de conversión interna. Además, debido a que un electrón procedente de una capa externa llena el espacio que se abrió en la capa interna, se emiten rayos X característicos y electrones Auger.

2.2.4. Los fotones gamma y los electrones de conversión interna

Con frecuencia, como resultado de la desintegración radiactiva, el núcleo producto de desintegración queda en estado de excitación. El estado excitado se revierte cuando se emiten fotones monoenergéticos y electrones de conversión interna. Los electrones de conversión interna son electrones de capas internas del átomo que, cuando se expulsan de este, tienen valores de energía que equivalen a la energía del rayo gamma conexo menos la energía de enlace del electrón expulsado. Debido a que los electrones de conversión interna no tienen mucha energía, tienen alcance limitado e influyen únicamente en la energía de radiación

que se absorbe en las inmediaciones. En la mayor parte de los casos, contribuyen muy poco a la dosis absorbida.

2.2.5. La transición isomérica

En los casos en los que la excitación de un núcleo se revierte por medio de una transición incompatible con la mecánica cuántica, el estado excitado se mantiene mucho más allá de los 10^{-16} s que se asocian con las transiciones posibles. Esto se denomina “estado isomérico” o “estado metaestable”. De manera clásica, se consideran isoméricos todos los estados que tengan semividas mayores a 10^{-12} s, si bien en medicina nuclear únicamente tienen aplicación práctica aquellos con semividas de varios minutos, horas o incluso días. Los núcleos que tienen semividas tan prolongadas se denominan “isómeros” y, para distinguirlos, se coloca una “m” junto al número atómico. Un ejemplo de isómero es el ^{99m}Tc , en el que una transición prohibida del estado excitado $1/2^-$ al estado normal $9/2^+$ tiene una semivida de 6 h. La desintegración de un estado isomérico se produce por medio de la emisión de fotones gamma y electrones de conversión interna, de un modo parecido a como decae cualquier estado excitado de un núcleo.

2.2.6. Los rayos X característicos y los electrones Auger

Se emiten rayos X característicos y electrones Auger siempre que hay un espacio en una capa electrónica interna de un átomo. Los espacios en las capas internas se producen durante la desintegración por captura electrónica y como resultado de la emisión de electrones de conversión interna. Además, pueden crearse como resultado de la absorción fotoeléctrica o de colisiones con partículas energéticas cargadas. Por lo general, los electrones Auger se emiten en cascada, puesto que al emitirse un electrón Auger de una capa se produce un espacio en otra capa interna. La probabilidad de que se produzca emisión de electrones Auger es mayor en el caso de los átomos que tienen un número atómico bajo, y, en este caso, la energía de los electrones Auger es, por lo general, menor a 10 keV, por lo que tienen muy poco alcance. De manera algo sorpresiva, esto los convierte en partículas de alta transferencia lineal de energía, y, si se emiten en el núcleo de una célula, se asocian con el aumento de la capacidad citolítica.

2.2.7. La radiación de frenado

La radiación de frenado es la radiación electromagnética (fotones) producida cuando las partículas cargadas se desaceleran en un campo eléctrico. Por consiguiente, los positrones y los electrones del decaimiento beta y la conversión interna pueden producir radiación de frenado al desplazarse a muy

poca distancia de los núcleos atómicos del material que atraviesan. Los espectros de la radiación de frenado son continuos, y el valor máximo de la energía equivale a la energía de la partícula cargada, con una mayor intensidad hacia las energías más bajas. Por lo común, en el caso de los radionucleidos que se utilizan en el tratamiento con radiofármacos, entre el 90 % y el 95 % de los fotones de la radiación de frenado tienen energías menores a 50 keV.

Otra fuente de fotones de radiación de frenado es la radiación electromagnética continua que acompaña el decaimiento beta y la captura electrónica. Esos fotones, denominados “de radiación de frenado interna”, se emiten junto con los fotones de radiación de frenado generados de manera externa que se mencionaron con anterioridad [2.1]. Tanto los fotones de la radiación de frenado interna como los de la externa contribuyen a las técnicas de imagen con cámara gamma de emisores beta puros, como el ^{90}Y .

2.3. LOS DATOS SOBRE RADIONUCLEIDOS

2.3.1. Evolución y consolidación de los datos sobre radionucleidos

Para calcular la dosis absorbida de los radionucleidos que se utilizan en el tratamiento con radiofármacos es imprescindible conocer las propiedades de la desintegración radiactiva. Contar con datos exactos y de validación generalizada acerca del decaimiento es fundamental para garantizar la exactitud de las mediciones dosimétricas y la seguridad y la eficacia de los procedimientos conexos. En la actualidad se cuenta con dos repositorios principales de datos sobre desintegración radiactiva de calidad comprobada. El primero es el Archivo de Datos Evaluados de Estructuras Nucleares (ENSDF), que tiene a su cargo el Centro Nacional de Datos Nucleares del Laboratorio Nacional de Brookhaven en nombre de la Red internacional de datos de estructuras y desintegración nucleares [2.2, 2.3]. El segundo es el Proyecto de evaluación de datos de decaimiento (DDEP), que tiene a su cargo el Laboratorio Nacional Henri Becquerel [2.4, 2.5]. Ambas bases de datos se valen de evaluadores expertos en física nuclear que examinan las mediciones que constituyen los fundamentos de los datos que figuran en los cuadros. Aunque ambas bases facilitan acceso a datos de alta calidad, cada una tiene una orientación y sigue un método de evaluación ligeramente distintos. El DDEP se centra de manera principal en datos de interés para la comunidad de la metrología de radionucleidos y ofrece datos que, en concreto, se refieren a la medición de la desintegración radiactiva, entre ellos, los valores de las energías y las probabilidades de las emisiones de rayos X y de Auger. Los datos del ENSDF se centran en especial en la estructura del núcleo y proporcionan información exhaustiva acerca de las propiedades de núcleos concretos, no solo de los que

revisten interés para la desintegración radiactiva. La base de datos del ENSDF es probablemente la fuente de datos nucleares que más se utiliza en el mundo, si bien se considera que el DDEP es la referencia imprescindible para consultar datos sobre decaimiento radiactivo, en especial para los institutos nacionales de metrología, que en sus actividades recurren en exclusiva a los datos del DDEP.

Por lo general, los datos que figuran en el ENSDF y el DDEP se extraen de literatura científica con revisión externa publicada y se examinan de manera crítica para determinar los factores de ponderación que se utilizan para calcular los valores recomendados de puntos de datos concretos. Al examinar todos los conjuntos de datos se analizan el método que se utilizó para hacer la medición, la calidad de los datos, la magnitud de la incertidumbre y la exhaustividad de las contribuciones a la incertidumbre. La pericia de cada evaluador en el ámbito de especialidad es un elemento importante del proceso de evaluación.

La coordinación de la producción de nuevos datos nucleares está a cargo de varios grupos, entre ellos, la Sección de Datos Nucleares del OIEA por medio de distintos proyectos coordinados de investigación, el Comité Internacional de Metrología de Radionucleidos (ICRM) y sus grupos de trabajo, y la Agencia para la Energía Nuclear (AEN). Esas organizaciones reúnen a investigadores y evaluadores para contribuir a determinar y priorizar las necesidades de las distintas comunidades de usuarios.

2.3.2. Los datos sobre los radionucleidos de uso habitual en el tratamiento con radiofármacos

Dado que la finalidad del tratamiento con radiofármacos es administrar radiación en cantidad suficiente para producir un efecto terapéutico, se eligen radionucleidos que emitan partículas cargadas (es decir, electrones procedentes del decaimiento beta o la conversión interna, o partículas alfa). Con frecuencia, se opta por radionucleidos que emitan partículas cargadas y radiación gamma, debido a que las emisiones gamma posibilitan la obtención de imágenes y mediciones de la manera en la que los radionucleidos se absorben y distribuyen en el paciente después de que se le administran. Los radionucleidos que se utilizan también se eligen sobre la base de su semivida física, que debe corresponderse con las propiedades farmacocinéticas del fármaco al que se acopla el radionucleido. Por un lado, la semivida física debería ser lo bastante prolongada para que pueda administrarse radiación suficiente a las regiones objeto de tratamiento una vez que hayan tenido lugar los procesos iniciales de distribución y absorción del fármaco. Por el otro, debe ser lo bastante breve para que a los pacientes no se les administren dosis absorbidas excesivas en órganos sanos radiosensibles y para que ni el personal médico ni otras personas reciban una cantidad de radiación excesiva. Por lo común, la semivida física es de algunos días. En el cuadro 2.1

figura una lista de los radionucleidos emisores de electrones que se utilizan de manera habitual en el tratamiento con radiofármacos, y se indican sus modos de desintegración y sus emisiones principales.

CUADRO 2.1. RADIONUCLEIDOS EMISORES DE ELECTRONES DE USO HABITUAL EN EL TRATAMIENTO CON RADIOFÁRMACOS, SUS MODOS DE DESINTEGRACIÓN Y SUS EMISIONES PRINCIPALES

(datos procedentes del Laboratorio Nacional Henri Becquerel (Francia) y el Centro Nacional de Datos Nucleares del Laboratorio Nacional de Brookhaven (EE. UU.) [2.3, 2.5]; cortesía de K. Sjögreen-Gleisner)

Radionucleido	Período de semidesintegración	Modo de desintegración	Valor máximo de la energía de las emisiones (keV) y probabilidad × 100 *		Energía (keV) y probabilidad × 100 **	Ref.
			Electrones ***	Positrones		
³² P	14,3 d	β ⁻	1711 (100 %)			[2.5]
⁶⁴ Cu	12,7 h	β ⁻ , CE, β ⁺	579 (38 %)	653 (18 %)	511 (35 %)	[2.5]
⁶⁷ Cu	61,8 h	β ⁻	468 (22 %) 562 (20 %)		91 (7 %) 93 (16 %) 185 (49 %)	[2.3]
⁶⁷ Ga	3,26 d	CE			93 (38 %) 185 (21 %) 300 (17 %) 394 (5 %)	[2.5]
⁸⁹ Sr	50,6 d	β ⁻	1495 (100 %)		909 (0,00956 %)	[2.5]
⁹⁰ Y	2,67 d	β ⁻	2279 (100 %)		511 (0,00638 %)	[2.5]
¹¹¹ In	2,80 d	CE	145 (8 %, ec) 219 (5 %, ec)		171 (91 %) 245 (94 %)	[2.5]
^{117m} Sn	14,0 d	TI	127 (66 %, ec) 129 (12 %, ec) 152 (27 %, ec) 155 (6 %, ec)		159 (86 %)	[2.3]

CUADRO 2.1. RADIONUCLEIDOS EMISORES DE ELECTRONES DE USO HABITUAL EN EL TRATAMIENTO CON RADIOFÁRMACOS, SUS MODOS DE DESINTEGRACIÓN Y SUS EMISIONES PRINCIPALES
(datos procedentes del Laboratorio Nacional Henri Becquerel (Francia) y el Centro Nacional de Datos Nucleares del Laboratorio Nacional de Brookhaven (EE. UU.) [2.3, 2.5]; cortesía de K. Sjögreen-Gleisner) (cont.)

Radionucleido	Periodo de semidesintegración	Modo de desintegración	Valor máximo de la energía de las emisiones (keV) y probabilidad × 100 *		Energía (keV) y probabilidad × 100 **	Ref.
			Electrones ***	Positrones		
¹³¹ I	8,02 d	β ⁻	334 (7 %) 606 (89 %)		80 (3 %) 284 (6 %) 364 (81 %) 637 (7 %) 723 (2 %)	[2.5]
¹²⁴ I	4,18 d	CE		1534,9 (12 %) 2137,6 (11 %)	511 (45 %) 603 (63 %) 723 (10 %) 1691 (11 %)	[2.3]
¹⁵³ Sm	1,93 d	β ⁻	635 (30 %) 705 (49 %) 808 (20 %)		103 (29 %)	[2.5]
¹⁶⁶ Ho	26,8 h	β ⁻	1774 (51 %) 1855 (48 %)		81 (7 %)	[2.5]
¹⁶⁹ Er	9,38 d	β ⁻	345 (44 %) 353 (56 %)			[2.5]
¹⁷⁷ Lu	6,65 d	β ⁻	101,7 (7 %, ec) 177 (12 %) 385 (9 %) 498 (79 %)		113 (6 %) 208 (10 %)	[2.5]
¹⁸⁶ Re	3,72 d	CE, β ⁻	125 (6 %, ec) 932 (22 %) 1070 (71 %)		137 (9 %)	[2.5]

CUADRO 2.1. RADIONUCLEIDOS EMISORES DE ELECTRONES DE USO HABITUAL EN EL TRATAMIENTO CON RADIOFÁRMACOS, SUS MODOS DE DESINTEGRACIÓN Y SUS EMISIONES PRINCIPALES
(datos procedentes del Laboratorio Nacional Henri Becquerel (Francia) y el Centro Nacional de Datos Nucleares del Laboratorio Nacional de Brookhaven (EE. UU.) [2.3, 2.5]; cortesía de K. Sjögren-Gleisner) (cont.)

Radionucleido	Periodo de semidesintegración	Modo de desintegración	Valor máximo de la energía de las emisiones (keV) y probabilidad × 100 *		Energía (keV) y probabilidad × 100 **	Ref.
			Electrones ***	Positrones		
¹⁸⁸ Re	17,0 h	β ⁻	143 (6 %, ec) 1965 (26 %) 2120 (71 %)		155 (15 %)	[2.5]

Nota: TI: transición isomérica; CE: captura electrónica.
* Se enlistan los nucleidos que tienen una probabilidad >5 % y un valor de energía >100 keV.
** Se enlistan los nucleidos que tienen un valor de energía mayor a aproximadamente 100 keV y las probabilidades de ocurrencia más altas.
*** Partículas β, salvo que se indique de manera explícita “ec” (electrones de conversión interna).

Por lo general, los emisores alfa, las emisiones de los radionucleidos padres y la progenie forman una cadena de desintegración seriada. En las cadenas de desintegración suelen emitirse distintos componentes, por ejemplo, partículas alfa, electrones procedentes del decaimiento beta, la conversión interna y el efecto Auger, y fotones en forma de radiación gamma y rayos X. Las partículas alfa suelen tener valores de energía de entre 5 y 6 MeV, por lo que la energía total que se emite cuando se produce desintegración radiactiva es sustancialmente mayor que en el caso de los radionucleidos que figuran en el cuadro 2.1. El emisor alfa que se utiliza con mayor frecuencia es el ²²³Ra, cuya secuencia de desintegración se ilustra en la figura 2.1.

En la actualidad, en el tratamiento con radiofármacos se utilizan otros emisores alfa novedosos, por ejemplo, ²²⁵Ac, ²¹¹At y ²²⁷Th. En la figura 2.2 puede observarse un panorama general de las desintegraciones seriadas correspondientes.

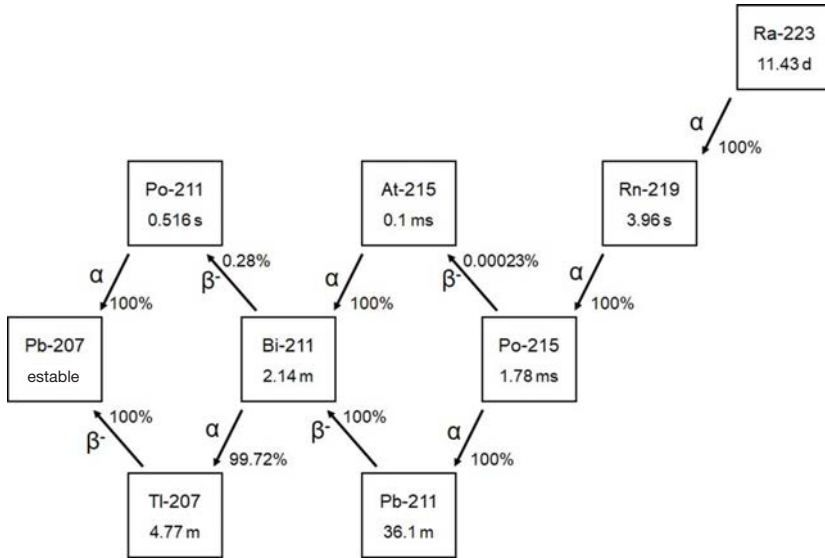


Fig. 2.1. Desintegración del ^{223}Ra , pasando por su progenie, hasta que se convierte en el radionucleido estable ^{207}Pb . Cortesía de B. E. Zimmerman.

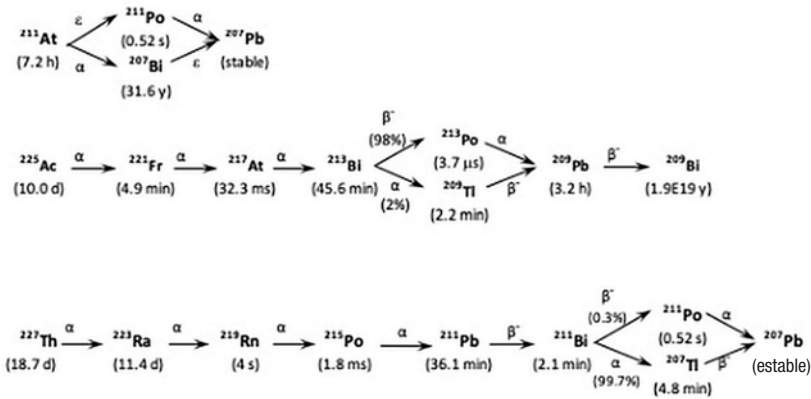


Fig. 2.2. Desintegraciones seriadas del ^{227}Th , el ^{211}At y el ^{225}Ac . Datos extraídos del Centro Nacional de Datos Nucleares del Laboratorio Nacional de Brookhaven (EE. UU.) [2.3]. Cortesía de K. Sjögren Gleisner.

2.4. LA INTERACCIÓN Y EL TRANSPORTE EN LOS TEJIDOS DE LOS FOTONES Y LAS PARTÍCULAS CARGADAS

Las interacciones entre la radiación y la materia son distintas en el caso de los fotones y de las partículas cargadas. Los fotones pueden atravesar la materia sin interactuar con ella, absorberse por completo o dispersarse sin depositar energía o solo con un depósito parcial. Aunque los fotones ionizan la materia y, por consiguiente, producen fluencia de electrones, por lo general se clasifican como indirectamente ionizantes porque la energía cinética de los electrones subsecuentes es lo que origina el depósito de energía en las inmediaciones. Las partículas cargadas están rodeadas por un campo de Coulomb e interactuarán con todos los electrones y los núcleos con que se topen en el material que atraviesan. Por ello, las interacciones entre las partículas cargadas y la materia reciben la clasificación de “directamente ionizantes”.

2.4.1. Los fotones

En el espectro de energía que reviste utilidad para el tratamiento con radiofármacos, los principales mecanismos de interacción de los fotones son la absorción fotoeléctrica, la dispersión Compton y la dispersión coherente. En el efecto fotoeléctrico, la energía total del fotón se transfiere a un electrón del átomo que se encuentra en una capa interna, lo que produce que se expulse un electrón de la órbita. La probabilidad de que el efecto ocurra depende en gran medida de la energía del fotón ($\sim E^{-3,5}$), el número atómico ($\sim Z^{4,5}$) y la densidad del medio absorbente. En los tejidos parecidos al agua, el efecto fotoeléctrico es la interacción dominante de las energías fotónicas de valores mucho menores a 100 keV. En la dispersión Compton, una fracción de la energía fotónica se transfiere a un electrón de unión débil, lo que produce un fotón secundario de distinta dirección y menor energía. La probabilidad de que se produzca dispersión Compton es directamente proporcional a la densidad de electrones del medio, que en la mayor parte de los casos guarda una relación lineal con la densidad. En el caso de la dispersión coherente, la dirección de los fotones se modifica y la energía no se ve alterada. Este proceso reviste cierto interés en el caso de valores de energía fotónica muy bajos y materiales con Z bajo, por ejemplo, tejido blando parecido al agua.

El coeficiente de atenuación lineal, μ , caracteriza la probabilidad de que se produzcan interacciones fotónicas, por unidad de espesor de un material absorbente cuando la radiación se administra y la detección se lleva a cabo en condiciones de haz estrecho. El coeficiente de atenuación lineal puede calcularse a partir de la sección eficaz atómica total para todos los tipos de interacciones y la densidad del material absorbente, y se expresa en unidades de distancia

recíproca. El coeficiente de atenuación másico es el coeficiente de atenuación lineal normalizado según la densidad del material absorbente. El Instituto Nacional de Estándares y Tecnologías pone a disposición datos acerca de los coeficientes de atenuación másicos [2.6].

En condiciones de haz estrecho y con un número inicial de n_0 fotones por segundo disparados hacia un material que tiene un coeficiente de atenuación lineal μ [1/cm], el número $n(x)$ de fotones que se transmite (es decir, que no han interactuado) a un espesor de x [cm] puede determinarse de la manera siguiente:

$$n(x) = n_0 \cdot \exp(-\mu x) \quad (2.3)$$

Al igual que los distintos mecanismos de interacción, el valor del coeficiente de atenuación lineal depende de la energía y los materiales. En la figura 2.3 se muestran ejemplos de la magnitud de la atenuación a distintas profundidades en agua y hueso para un conjunto de valores de energía fotónica. En la figura 2.4 se observa el coeficiente de atenuación lineal para el agua en función de la energía fotónica.

La capa hemirreductora (HVL) es el espesor que un material debe tener para reducir una intensidad fotónica a la mitad de su valor inicial. La HVL puede calcularse a partir de gráficas como la de la figura 2.3, determinando la profundidad para una intensidad relativa que equivalga a la mitad (0,5), o por

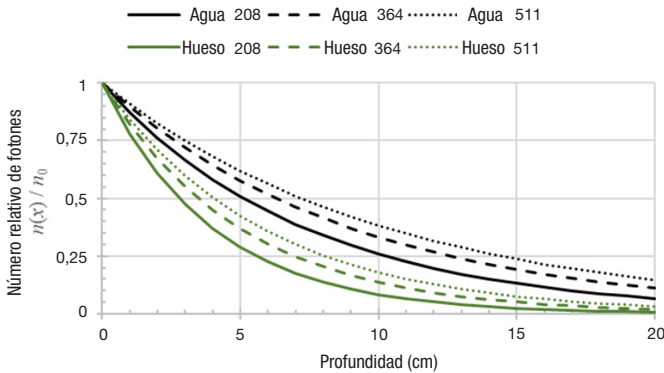


Fig. 2.3. El número relativo de fotones en función de la profundidad en agua (densidad $1,0 \text{ g/cm}^3$) se señala con líneas negras, y en hueso cortical (densidad $1,92 \text{ g/cm}^3$) se señala con líneas verdes. Las gráficas se trazaron para los coeficientes de atenuación lineal de las energías fotónicas 208, 364 y 511 keV, que constituyen las principales emisiones fotónicas del ^{177}Lu , el ^{131}I y la radiación de aniquilación de los emisores de positrones. Los datos que se utilizaron para trazar las gráficas del agua y el hueso cortical (ICRU-44) se extrajeron de [2.6]. Cortesía de K. Sjögreen-Gleisner.

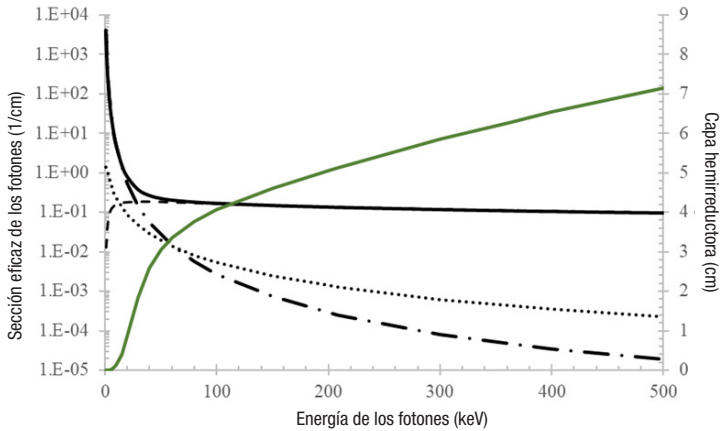


Fig. 2.4. Escala de la izquierda (logarítmica): Secciones eficaces fotónicas para el agua (densidad $1,0 \text{ g/cm}^3$) en función del valor de la energía fotónica. La línea negra continua es la sección eficaz fotónica total (es decir, el coeficiente de atenuación lineal), que es la suma de las secciones eficaces para la absorción fotoeléctrica (línea discontinua y punteada), la dispersión Compton (línea discontinua) y la dispersión coherente (línea punteada). Escala de la derecha (lineal) y línea verde: Capa hemirreductora (es decir, el espesor de agua que se requiere para reducir el número de fotones a la mitad del número inicial). Los datos que se utilizaron para trazar las gráficas se extrajeron de [2.6]. Cortesía de K. Sjögreen-Gleisner.

medio de la fórmula $HVL = \ln(2) / \mu$. En la figura 2.4 se observa la HVL en agua, que tiene un valor aproximado de entre 4 y 7 cm para valores de energía fotónica de entre 100 keV y 500 keV.

Debe hacerse hincapié en que la situación de haz estrecho se idealiza, puesto que, en la práctica, en el material se acumulan los fotones que han sido objeto de la dispersión Compton o la dispersión coherente. En el tratamiento con radiofármacos en el que una fuente radiactiva emisora de fotones se ubica dentro de un paciente y la detección se hace desde el exterior, los fotones dispersos también se detectarán y aumentarán la intensidad de los fotones transmitidos. En el tratamiento con radiofármacos, de manera habitual a los fotones dispersos se les denomina “dispersos”, mientras que a los fotones que se transmiten en estrictas condiciones de haz estrecho se les llama “fotones primarios” o “primarios”.

2.4.2. Las partículas cargadas

Cuando las partículas cargadas, como los electrones, los positrones y las partículas alfa, atraviesan tejido, las fuerzas de Coulomb de los electrones orbitales y los núcleos atómicos influyen sobre ellas y producen excitación,

ionización y pérdidas de energía radiante. Debido a su pequeña masa, los electrones tienen longitudes de recorrido sustancialmente mayores y son objeto de mayor dispersión que las mucho más pesadas partículas alfa, que en los tejidos siguen recorridos rectos en comparación. Aunque la mayor parte de las interacciones electrónicas producen dispersiones a ángulos pequeños y pequeñas pérdidas de energía, también pueden transferir incluso su energía cinética total a electrones orbitales, lo que produce dispersiones a ángulos grandes. Los positrones pierden energía cinética del mismo modo que los electrones, pero, tras frenarse y chocar con un electrón, se aniquilan y forman dos fotones (los fotones de aniquilación que se utilizan para la obtención de imágenes por medio de PET) que se emiten en direcciones opuestas, cada uno con un valor de energía de 511 keV, que corresponde al valor idéntico de la masa en reposo del electrón y el positrón. Además, en el caso de los electrones y los positrones, hay una probabilidad mucho mayor de que se produzcan pérdidas de energía a través de la emisión de radiación de frenado (pérdidas de energía radiante) que en el caso de partículas cargadas más pesadas.

El poder de frenado es un concepto que se utiliza para cuantificar la pérdida promedio de energía por longitud de recorrido cuando las partículas cargadas atraviesan la materia [2.7]. Hay tres elementos que influyen sobre el poder de frenado, a saber, los poderes de frenado electrónico (o de colisión), nuclear y radiante. En el caso de los electrones y los positrones, el poder de frenado nuclear es insignificante; en cuanto a las partículas alfa, el poder de frenado radiante puede obviarse. Cuando las partículas atraviesan un tejido, depositan su energía cinética en el recorrido, la energía de la partícula disminuye y, por lo general, el poder de frenado aumenta. Al final de la trayectoria de una partícula, antes de que se detenga, se produce un aumento del poder de frenado que se denomina “pico de Bragg”.

La gama de partículas cargadas se caracteriza por medio de la aproximación de frenado continuo, a partir de los supuestos de que las partículas pierden energía cinética constantemente a lo largo de su trayectoria y de que el poder de frenado determina la pérdida promedio de energía por longitud de recorrido [2.7]. En particular, el alcance de la aproximación de frenado continuo es un reflejo de la longitud de recorrido transitada y no de la profundidad de penetración. En el caso de los electrones y los positrones, que presentan desviaciones a ángulos grandes en su trayectoria, el alcance de la aproximación de frenado continuo podría ser sustancialmente mayor que la profundidad de penetración en la dirección inicial de la partícula. Además, debido a que el alcance de la aproximación de frenado continuo es un promedio, algunas partículas pueden tener alcances mucho más grandes o pequeños, en el marco de una distribución estadística. De manera habitual, el poder de frenado y el alcance de la aproximación de frenado continuo se normalizan según la densidad del medio, por lo que constituyen el

poder de frenado másico y el alcance (másico) de la aproximación de frenado continuo. El Instituto Nacional de Estándares y Tecnologías pone a disposición esos datos [2.8].

La transferencia lineal de energía (TLE), o, en concreto, la transferencia lineal de energía restringida, TLE_{Δ} , es un concepto que se utiliza para caracterizar la densidad de ionización que producen las partículas cargadas. La TLE_{Δ} se define como el poder de frenado electrónico (lineal) menos la suma promedio de las energías cinéticas con valor superior a Δ de todos los electrones que liberan las partículas cargadas [2.9]. Por consiguiente, se considera que las pérdidas de energía con valor menor a Δ se depositan en las inmediaciones, y que las pérdidas de energía con valor mayor a Δ son producidas por electrones secundarios cargados de energía. En el ámbito de la radiobiología, la transferencia lineal de energía reviste interés, por ejemplo, para comprender la eficacia biológica relativa (EBR) de distintos tipos de partícula, como se detalla en el capítulo 8.

En la figura 2.5 se observan los alcances de los electrones y las partículas alfa en el agua. En el caso de las partículas beta que se considera que tienen radiación de baja transferencia lineal de energía, el alcance de la aproximación de frenado continuo en el agua tiene un valor aproximado de 5 mm/MeV. Debido a que tienen mayores masas y cargas, las partículas alfa tienen valores altos de poder de frenado y valores bajos de alcance en tejido ($\sim 50 \mu\text{m}$ por unidad de densidad de tejido en el caso de una partícula alfa de 5 MeV) y se caracterizan como partículas con radiación de alta transferencia lineal de energía.

Por ejemplo, en la desintegración β del ^{177}Lu , el valor de energía más alto de los electrones emitidos es de 498 keV, que corresponde a una energía promedio de 149 keV, respecto de la cual el alcance de la aproximación de frenado

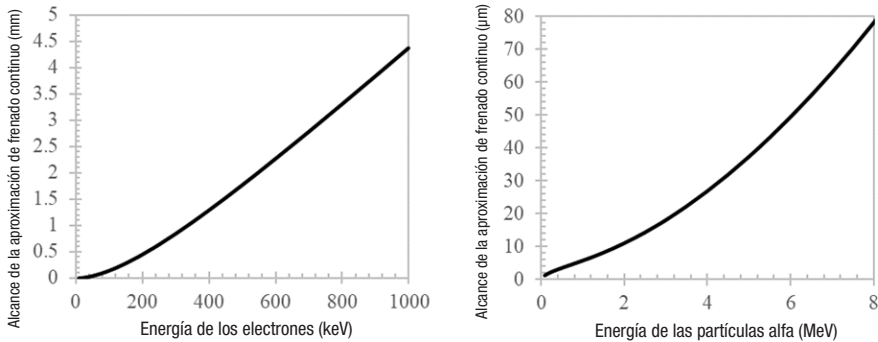


Fig. 2.5. Alcance de la aproximación de frenado continuo en el agua en función de la energía en el caso de los electrones (izquierda) y de las partículas alfa (derecha). Datos extraídos de [2.8]. Cortesía de K. Sjögreen-Gleisner.

continuo en agua es 0,3 mm. En el caso del ^{90}Y , el valor máximo de energía de las partículas β^- es de 2279 keV y la energía promedio es 927 keV, respecto de la cual el alcance de la aproximación de frenado continuo en agua es 4 mm.

2.4.3. Disposición espacial de fuentes puntuales y X_{90} respecto de las emisiones de radionucleidos

En el tratamiento con radiofármacos, los radionucleidos que se distribuyen en el cuerpo de los pacientes pueden con frecuencia entenderse como una compilación de fuentes puntuales y, en gran medida, la disposición espacial determina la distribución de la transferencia de energía. La ley de la inversa de los cuadrados se refiere a la disminución de la intensidad de los fotones o las partículas que se produce cuando aumenta la distancia respecto de una fuente puntual, y puede deducirse a partir de la superficie de una esfera en cuyo centro se ubique una fuente puntual.

El concepto de X_{90} se utiliza para caracterizar la distribución de la energía absorbida en las inmediaciones de una fuente puntual de radionucleidos. Se define como el radio de una esfera en la que se deposita el 90 % de la energía que emite una fuente puntual ubicada en el centro de la esfera. Para determinar el valor de X_{90} es necesario utilizar cálculos por el método de Montecarlo, en los que la energía depositada se organiza en capas concéntricas alrededor de la fuente puntual. En el cuadro 2.2 se observan los alcances de la aproximación de frenado continuo y los valores de X_{90} en agua calculados respecto de algunos de los radionucleidos emisores de electrones del cuadro 2.1.

En el cuadro 2.2 puede observarse que X_{90} es una distancia sustancialmente menor que el alcance de la aproximación de frenado continuo para el valor máximo de energía electrónica. Por ejemplo, en el caso del ^{90}Y y el ^{188}Re , que tienen los valores de energía de partículas β^- más altos de la lista, el alcance de la aproximación de frenado continuo es de alrededor de 1 cm, y el valor de X_{90} es de alrededor de unos 4 mm. En el tratamiento con radiofármacos, en el que con frecuencia puede entenderse que el transporte de energía radiante procede de una combinación de fuentes puntuales, se considera que el valor de X_{90} es más representativo de la extensión espacial de la energía que se deposita en las inmediaciones de los emisores de electrones.

CUADRO 2.2. ALCANCES DE LA APROXIMACIÓN DE FRENADO CONTINUO Y VALORES DE X_{90} EN AGUA RESPECTO DE ALGUNOS RADIONUCLEIDOS EMISORES DE ELECTRONES

(cortesía de K. Sjögreen-Gleisner y M. Bardiès)

Nucleido	Alcance de la aproximación de frenado continuo (mm) para el valor de energía máximo	X_{90} (mm)
^{32}P	8,2	3,1
^{64}Cu	2,2	0,7
^{67}Cu	2,1	0,4
^{89}Sr	7,0	2,7
^{90}Y	11,4	4,6
^{111}In	0,5	0,3
$^{117\text{m}}\text{Sn}$	0,3	0,2
^{131}I	2,3	0,6
^{153}Sm	3,3	0,6
^{166}Ho	9,0	2,8
^{169}Er	1,1	0,3
^{177}Lu	1,8	0,4
^{186}Re	4,7	1,4
^{188}Re	10,4	3,7

Nota: Se indican los valores del alcance de la aproximación de frenado continuo para el valor de energía máximo de la emisión que tiene la energía más alta que figura en el cuadro 2.1, extraído de [2.8]. Los valores de X_{90} se calcularon por medio de simulaciones de Montecarlo, incluidos los espectros de energía correspondientes a las partículas beta y los electrones monoenergéticos, amablemente facilitados por M. Bardiès (Instituto de Investigaciones Oncológicas de Montpellier, Francia).

2.5. LA DOSIS ABSORBIDA EN EL CASO DE LOS RADIONUCLEIDOS DE APLICACIÓN INTERNA

La dosis absorbida es una magnitud fundamental que se utiliza para relacionar la energía que se administra por medio de radiación ionizante y los efectos biológicos en el tejido. En sentido estricto, la dosis absorbida, D , se define como la energía media que se administra, $d\bar{\epsilon}$, a la materia en un volumen infinitesimal, dV , con una masa dm [2.9, 2.10], según:

$$D = \frac{d\bar{\epsilon}}{dm} \quad (2.4)$$

La unidad para expresar la dosis absorbida, una magnitud derivada del SI, es el Gray (Gy), y $1 \text{ Gy} = 1 \text{ J/kg}$. En principio, la dosis absorbida se define en un punto y tiene un valor que puede variar entre las distintas zonas de órganos y tejidos. En el tratamiento con radiofármacos, en la mayor parte de las ocasiones el patrón de depósito de energía no es uniforme. En el informe 86 [2.11] de la Comisión Internacional de Unidades y Medidas Radiológicas (ICRU) se abordan de manera concreta distintas situaciones en las que no hay uniformidad en la administración de energía y la magnitud “dosis absorbida **media**” se caracteriza de la manera siguiente:

$$D_T = \frac{1}{m_T} \int_{m_T} D \, dm \quad (2.5)$$

donde m_T es la masa de un tejido u órgano, o algún otro volumen blanco respecto del cual se determine la dosis absorbida [2.11]. Por lo general, en las aplicaciones de la medicina nuclear D_T es la magnitud a la que se hace alusión cuando se analiza la dosis absorbida.

Organizaciones destacadas han metodizado los aspectos físicos de interés para la dosimetría de radiofármacos, entre ellas, la ICRU [2.12], la Comisión Internacional de Protección Radiológica [2.13], el Comité sobre dosis médica de radiación interna y el Grupo de Tareas sobre recursos en materia de evaluación de las dosis de radiación (RADAR); las dos últimas organizaciones forman parte de la Sociedad de Medicina Nuclear e Imagen Molecular [2.14]. Las organizaciones mencionadas utilizan fórmulas físicas casi idénticas para calcular la dosis absorbida, sin embargo, venían utilizando distinta nomenclatura. En 2009 se publicó el opúsculo núm. 21 del Comité sobre dosis médica de radiación interna [2.15] con el fin de normalizar la nomenclatura (véase el cuadro 2.3).

Aunque la ICRU utiliza D_T para indicar la dosis absorbida media, la misma magnitud se expresa como $D(r_T, T_D)$, o como $D(r_T)$ en el formalismo del

Comité sobre dosis médica de radiación interna. Por consiguiente, si se sigue el planteamiento del Comité [2.15] y se utiliza la notación que recomienda, la dosis absorbida media que se administra a una región blanco r_T se calcula de la manera siguiente:

$$D(r_T) = \frac{1}{M(r_T, t)} \sum_{r_s} \left[\int_0^{T_D} A(r_s, t) dt \sum_i \Delta_i \cdot \phi(r_T \leftarrow r_s, E_i, t) \right] \quad (2.6)$$

donde $A(r_s, t)$ es la actividad en la correspondiente región fuente r_s en el tiempo t . La integral representa el número total de desintegraciones radiactivas que se producen en determinada región fuente y se calcula desde el tiempo de la administración hasta el tiempo en el que finaliza la exposición, T_D , que por lo general se considera que es infinito. Esa integral se denomina “actividad integrada en el tiempo” $\tilde{A}(r_s)$, y se refiere a la actividad acumulada con anterioridad.

El factor Δ_i de la ecuación (2.6) representa la energía media que emite el i -ésimo componente (partículas alfa, partículas beta, fotones gamma, electrones de conversión interna, rayos X característicos o electrones Auger) producto de la desintegración radiactiva, ϕ es la fracción de la energía emitida que se absorbe en la región blanco y M es la masa de la región blanco. En la ecuación (2.6), la suma $\sum_i \Delta_i \cdot \phi(r_T \leftarrow r_s, E_i, t)$ representa la energía media que se transmite por desintegración, que, a su vez, depende del espectro de emisión del radionucleido y la fracción de la energía emitida que se deposita en la región blanco. Por consiguiente, la suma total de r_s de la ecuación (2.6) se refiere a la energía media que se transmite a una región blanco determinada r_T .

En la ecuación (2.6), los elementos M , Δ_i y ϕ por lo general se agrupan y se expresan en función del llamado valor de S según la fórmula:

$$S(r_T \leftarrow r_s, t) = \frac{1}{M(r_T, t)} \sum_i \Delta_i \cdot \phi(r_T \leftarrow r_s, E_i, t) \quad (2.7)$$

En la mayor parte de los casos puede obviarse que las masas, M , y las fracciones absorbidas, ϕ , dependen del tiempo. Así, la ecuación (2.6) puede simplificarse como el producto del valor de S y la actividad integrada en el tiempo, como se muestra a continuación:

$$D(r_T) = \sum_{r_s} \tilde{A}(r_s) \cdot S(r_T \leftarrow r_s) \quad (2.8)$$

Los valores de S son distintos según los radionucleidos y las combinaciones de fuentes y blancos. En principio, el formalismo del Comité sobre dosis médica de radiación interna puede utilizarse para cualquier disposición espacial y no

es exclusivo de un conjunto determinado de valores de S . Sin embargo, para su aplicación práctica, el Comité sobre dosis médica de radiación interna ha publicado en numerosos opúsculos valores de S correspondientes a distribuciones uniformes de actividad ubicadas en modelos de disposiciones espaciales antropomórficos con formas y masas elegidas para imitar el manual de referencia. Esos valores de S normalizados se aplican con fines de protección radiológica para calcular de forma aproximada las dosis absorbidas a nivel poblacional. En cuanto a las mediciones dosimétricas correspondientes a pacientes concretos en tratamiento con radiofármacos, pueden utilizarse los valores de S publicados; sin embargo, en ese caso debe determinarse la actividad integrada en el tiempo, $\tilde{A}(r_s)$, correspondiente a cada paciente y las masas de referencia de las regiones blanco r_T deben sustituirse por un cálculo de la masa de la región blanco del paciente concreto. Por lo que se refiere a los valores de S , esto se refleja por medio de una puesta en escala en función de la masa, de modo que la ecuación (2.8) pasa a ser:

$$D(r_T) = \frac{M_{\text{ref}}(r_T)}{M_{\text{pat}}(r_T)} \sum_{r_s} \tilde{A}(r_s) \cdot S(r_T \leftarrow r_s) \quad (2.9)$$

donde $M_{\text{ref}}(r_T)$ y $M_{\text{pat}}(r_T)$ son las masas de la región blanco correspondientes al modelo de referencia y al paciente, respectivamente. Además de para órganos enteros, se han publicado valores de S para estructuras más pequeñas y para vóxeles. En el capítulo 7 se ofrecen detalles de los cálculos correspondientes.

En el cuadro 2.3 se resumen las magnitudes, las unidades y la notación que se utilizan en el formalismo del Comité sobre dosis médica de radiación interna para el caso de las mediciones dosimétricas de radionucleidos de aplicación interna.

CUADRO 2.3. MAGNITUDES, UNIDADES Y NOTACIÓN QUE FIGURAN EN LA REFERENCIA [2.15]

(cortesía de K. Sjögren-Gleisner)

Magnitud o variable	Unidad derivada del SI	Notación utilizada por el MIRD 21
Región fuente		r_s
Región blanco		r_T
Tasa de dosis absorbida en la región blanco	$\text{Gy} \cdot \text{s}^{-1}$	$\dot{D}(r_T, t)$
Actividad en la región fuente	Bq	$A(r_s, t)$

CUADRO 2.3. MAGNITUDES, UNIDADES Y NOTACIÓN QUE FIGURAN EN LA REFERENCIA [2.15]

(cortesía de K. Sjögren-Gleisner) (cont.)

Magnitud o variable	Unidad derivada del SI	Notación utilizada por el MIRD 21
Tasa de dosis absorbida por unidad de actividad	$\text{Gy} \cdot \text{Bq}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$	$S(r_T \leftarrow r_S, t)$
Período de integración de la dosis	s	T_D
Dosis absorbida en el blanco	Gy	$D(r_T)$ or $D(r_T, T_D)$
Actividad administrada	Bq	A_0
Fracción de actividad de la fuente		$a(r_S, t) = A(r_S, t)/A_0$
Energía media de la i -ésima transición	MeV	E_i
Número de la i -ésima transición/ desintegración	$\text{Bq}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$	Y_i
Energía media de la i -ésima transición/ desintegración	$\text{MeV} \cdot \text{Bq}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$	$\Delta_i = E_i \cdot Y_i$
Masa de la región blanco	kg	$M(r_T, t)$
Fracción absorbida		$\phi(r_T \leftarrow r_S, E_i, t)$
Fracción absorbida específica	kg^{-1}	$\Phi(r_T \leftarrow r_S, E_i, t)$
Actividad integrada en el tiempo en la región fuente (actividad acumulada)	$\text{Bq} \cdot \text{s}$	$\tilde{A}(r_S, T_D)$
Coefficiente de la actividad integrada en el tiempo (tiempo de residencia)	s	$\tilde{a}(r_S, T_D)$

REFERENCIAS

- [2.1] CENGIZ, A., ALMAZ, E., Internal bremsstrahlung spectra of β^- particle emitters using the Monte Carlo method, *Radiat. Phys. Chem.* **70** 6 (2004) 661–668,
<https://doi.org/10.1016/j.radphyschem.2004.03.008>
- [2.2] BHAT, M.R., “Evaluated Nuclear Structure Data File (ENSDF)”, *Nuclear Data for Science and Technology (QAIM, S.M., Ed.)*, Springer, Berlin, Heidelberg (1992) 817–821,
https://doi.org/10.1007/978-3-642-58113-7_227
- [2.3] NATIONAL NUCLEAR DATA CENTER (NNDC),
<https://www.nndc.bnl.gov/>
- [2.4] KELLETT, M.A., BERSILLON, O., The Decay Data Evaluation Project (DDEP) and the JEFF-3.3 radioactive decay data library: Combining international collaborative efforts on evaluated decay data, *EPJ Web Conf.* **146** (2017) 02009,
<https://doi.org/10.1051/epjconf/201714602009>
- [2.5] LABORATOIRE NATIONAL HENRI BECQUEREL, Recommended Data,
<http://www.lnhb.fr/>
- [2.6] BERGER, M.J., et al., XCOM: Photon Cross Section Database (Version 1.5), National Institute of Standards and Technology, Gaithersburg, MD (2010).
- [2.7] INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIATION UNITS AND MEASUREMENTS, Key data for ionizing-radiation dosimetry: Measurement standards and applications, Report No. 90: *J. ICRU* **14** (2016) 1–110, ICRU, Bethesda, MD.
- [2.8] BERGER, M.J., COURSEY, J.S., ZUCKER, M.A., CHANG, J., ESTAR, PSTAR, and ASTAR: Computer Programs for Calculating Stopping-Power and Range Tables for Electrons, Protons, and Helium Ions (Version 1.2.3), National Institute of Standards and Technology, Gaithersburg, MD (2005).
- [2.9] INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIATION UNITS AND MEASUREMENTS, Report 85: Fundamental quantities and units for ionizing radiation, *J. ICRU* **11** 1 (2011) 1–31,
https://doi.org/10.1093/jicru_ndr011
- [2.10] ATTIX, F.H., *Introduction to Radiological Physics and Radiation Dosimetry*, John Wiley & Sons (1986),
<https://doi.org/10.1002/9783527617135>
- [2.11] INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIATION UNITS AND MEASUREMENTS, Report 86: Quantification and reporting of low-dose and other heterogeneous exposures, *J. ICRU* **11** 2 (2011) 1–77,
https://doi.org/10.1093/jicru_ndr011
- [2.12] INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIATION UNITS AND MEASUREMENTS,
<https://icru.org/>
- [2.13] INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIOLOGICAL PROTECTION,
<http://www.icrp.org/>

CAPÍTULO 2

- [2.14] SOCIETY OF NUCLEAR MEDICINE AND MOLECULAR IMAGING,
<http://www.snmml.org>
- [2.15] BOLCH, W.E., ECKERMAN, K.F., SGOUROS, G., THOMAS, S.R., MIRD
Pamphlet No. 21: A generalized schema for radiopharmaceutical dosimetry —
standardization of nomenclature, J. Nucl. Med. **50** 3 (2009) 477–484,
<https://doi.org/10.2967/jnumed.108.056036>

Capítulo 3

METROLOGÍA — EL LOGRO DE MEDICIONES DE DOSIS ABSORBIDA EXACTAS Y COHERENTES

V. SMYTH, M. COX, B. ZIMMERMAN

3.1. LOS PATRONES PRIMARIOS Y LA TRAZABILIDAD EN EL ÁMBITO DE LA RADIOTERAPIA

Las mediciones de todas las magnitudes que cumplan funciones esenciales en procesos deben partir del sistema internacional de medición [3.1]. El sistema garantiza que hay un proceso que tiene trazabilidad para asegurarse de que la medición está en conformidad con la medición más exacta posible hecha con un patrón primario que cuenta con validación internacional y un margen de incertidumbre conocido. Esa concordancia asegura la comparabilidad universal y con frecuencia constituye un requisito jurídico.

Un patrón primario es un instrumento o un material de la máxima calidad metrológica que permite determinar las unidades de una magnitud a partir de su definición, y que ha sido objeto de comprobaciones de carácter internacional mediante comparación con patrones equivalentes de distintas instituciones del mismo nivel. Numerosos países cuentan con un laboratorio de calibración de ámbito nacional designado por el Gobierno, que tiene por cometido establecer, mantener y mejorar patrones primarios de medición de radiaciones.

La Convención del Metro (suscrita originalmente en 1875, y que a 14 de noviembre de 2018 contaba con 59 Estados Miembros y 42 Estados y entidades económicas asociados [3.1]) estableció la Oficina Internacional de Pesas y Medidas (BIPM) como centro internacional de metrología, cuyas oficinas y laboratorio están situados en Sèvres (Francia), con objeto de garantizar la uniformidad a escala mundial en las cuestiones relacionadas con la metrología. Entre sus funciones se encuentran promover e impulsar la comparabilidad a escala mundial de las mediciones y coordinar las comparaciones de carácter internacional de patrones de medición nacionales que se considera que tienen la máxima prioridad.

Al seno de la comunidad que se dedica a la radioterapia hay una dilatada trayectoria de desarrollo de patrones primarios para garantizar la comparabilidad de las dosis absorbidas que se administran a los pacientes de distintos centros y países. En el caso de la radioterapia externa (RTE), en un principio las dosis

absorbidas se basaban en mediciones de ionización en aire y los instrumentos se calibraban en relación con patrones primarios de exposición (culombios por kilogramo de aire seco) [3.2]. Para calcular la dosis absorbida para un paciente, es necesario convertir la exposición en aire a dosis absorbida en agua por medio de una serie de factores, incluido W/e (la cantidad de energía promedio que se precisa para producir un par de iones en aire). Debido a que no se observó un buen nivel de concordancia entre cálculos sucesivos de W/e , la BIPM propuso que se utilizara un valor promedio [3.3] y la comunidad que se dedica a la radioterapia lo adoptó. Conforme la tecnología estuvo disponible, nuevos patrones en los que la dosis absorbida en agua se calculaba de manera directa se desarrollaron por medio de la técnica de la calorimetría, en los que se mide el aumento de la temperatura a partir de la absorción de radiación en un maniquí de agua o de grafito. Gracias a este método se evitó la dependencia de W/e . Se elaboró un nuevo protocolo de dosimetría basado en los nuevos patrones [3.4]. Esto constituyó un avance considerable, pues los dosímetros pasaron a calibrarse directamente en función de la dosis absorbida en agua y las mediciones de los factores de campo para los haces de referencia pasaron a hacerse en maniquís de agua en lugar de en aire. Por consiguiente, el único factor de corrección necesario era un ajuste para tener en cuenta las diferencias de energía entre el haz de calibración y el de uso clínico. Este método aún se utiliza en radioterapia externa.

En el caso de las fuentes de braquiterapia que emiten fotones, los patrones primarios se basan en cámaras de ionización expuestas en aire o en calorimetría de grafito, que, a su vez, se utilizan para calibrar cámaras de ionización de pozo que se emplean para medir la intensidad de las fuentes de braquiterapia.

En la radioterapia externa y la braquiterapia, la dosis terapéutica que se administra a los pacientes procede de una única medición de la tasa de dosis absorbida con un instrumento calibrado en relación con un patrón primario adecuado. En el caso del tratamiento con radiofármacos los patrones primarios no se utilizan de manera tan directa. A partir de la medición de la dosis absorbida se extrae un valor expresado en función de la dosis absorbida por cantidad de actividad administrada (Gy/MBq). De modo que hay dos magnitudes principales distintas: la actividad y la dosis absorbida.

Según el formalismo de amplia aceptación de la dosis médica de radiación interna [3.5], detallado en el capítulo 2, para calcular la dosis absorbida en el tratamiento con radiofármacos es necesario determinar la actividad integrada en el tiempo (el número total de desintegraciones nucleares) en la región blanco de tejido, y el factor S , que es la dosis absorbida media en el tejido por desintegración nuclear, según se observa en la ecuación (2.8).

La actividad integrada en el tiempo $\tilde{A}$ procede de mediciones de actividad que, en principio, tienen trazabilidad a patrones primarios de actividad, mediante el uso de activímetros de uso clínico calibrados. En cambio, el factor S no se

obtiene a partir de una medición, sino de un cálculo en el que se emplean datos sobre la desintegración radiactiva. Los datos fundamentales son:

- a) la probabilidad de emisión de partículas, y
- b) la energía de las partículas (expresada en forma de energía discreta o de espectro).

Algunos datos nucleares se extraen de mediciones y otros de cálculos teóricos, por lo general con fines de uso en la investigación aplicada y la calibración de detectores. Con el fin de ofrecer recomendaciones de datos obtenidos con minuciosidad [3.6], en 1995 se formó una alianza internacional, el Proyecto de evaluación de datos de decaimiento (DDEP), en la que se congregan miembros de la Oficina Nacional de Metrología-Comisión de Energía Atómica y Energías Alternativas/Laboratorio Nacional Henri Becquerel (Francia), el Instituto Federal de Física y Tecnología (Alemania), el Laboratorio Nacional de Ingeniería y Medio Ambiente de Idaho (Estados Unidos de América), el Instituto del Radio V.G. Khlopin (Federación de Rusia), el Laboratorio Nacional Lawrence Berkeley (Estados Unidos de América), el Laboratorio Nacional de Física (Reino Unido) y el Centro de Investigaciones Energéticas, Medioambientales y Tecnológicas (España). No cabe duda de que para determinar las dosis absorbidas es fundamental contar con datos sobre desintegración exactos. Por lo general se utilizan cálculos por el método de Montecarlo para modelizar la transmisión de la radiación y determinar el factor S más adecuado en función del radionucleido y la disposición espacial correspondientes al binomio de fuentes y tejidos blanco de que se trate. Los valores de transmisión de radiación al seno del tejido que se calculan no solo dependen de la energía de las partículas, sino también de la exactitud del código para simulaciones de Montecarlo concreto que se utilice. Se ha hecho investigación amplia y se han definido puntos de referencia para ambos aspectos, por lo que puede confiarse en la exactitud de los datos. Sin embargo, hasta la fecha no se han hecho mediciones independientes de la dosis absorbida que puedan analizarse para comprobar si esa confianza tiene sustento.

¿El método de medición enunciado ofrece un nivel aceptable de trazabilidad que se remonte hasta un patrón de dosis absorbida? La cadena de trazabilidad a los patrones de actividad es muy sólida. En principio, los “valores convencionales de las magnitudes”, como se les denomina en el Vocabulario Internacional de Metrología de la BIPM [3.7] (valores que, por convención, se atribuyen a magnitudes para fines determinados, por ejemplo, la constante gravitacional), podrían combinarse con valores de magnitud con trazabilidad (en este caso, la actividad), y se podría llegar a la conclusión de que el mensurando resultante tiene trazabilidad. Lo anterior depende de que se otorgue a los datos sobre desintegración radiactiva una fiabilidad equivalente

a la de una “magnitud convencional”. Sin embargo, incluso si el Proyecto de evaluación de datos de decaimiento interpreta que un valor convenido equivale a uno avalado, no hay garantías de que el valor sea correcto por lo que se refiere al cálculo de la dosis absorbida. Con anterioridad se han corregido datos sobre desintegración radiactiva conforme han surgido nuevos modelos teóricos y métodos de medición. La trazabilidad no solo es necesaria para hacer mediciones dosimétricas coherentes de radionucleidos concretos, sino también para que las dosis absorbidas de radiación sean constantes entre los distintos radionucleidos y modalidades de radioterapia (por ejemplo, en los tratamientos combinados o para transmitir datos acerca de la tolerancia de los tejidos sanos). Antes de que, debido al uso generalizado, se considere que las dosis se ajustan al principio de trazabilidad, es necesario que las dosis absorbidas que tienen trazabilidad a un patrón primario se midan de manera independiente para comprobar los cálculos del factor S con un conjunto concreto de datos de decaimiento.

Si se admite que, por principio de cuentas, la dosis absorbida puede medirse en función de la actividad administrada a un paciente de tal manera que la actividad y la dosis absorbida tengan trazabilidad a los patrones primarios, debe aceptarse que, en la práctica, es necesario emplear procedimientos rigurosos para asegurarse de que la incertidumbre de medición se calcule de manera correcta. Aunque en el transcurso de varios decenios se han desarrollado con rigor protocolos de dosimetría para fundamentar las mediciones dosimétricas en la radioterapia externa y la braquiterapia, la dosimetría en el tratamiento con radiofármacos solo ha comenzado a suscitar un interés equivalente recientemente. En el ámbito del tratamiento con radiofármacos aún no ha germinado una cultura de la normalización y la verificación (por ejemplo, el servicio de verificación de las dosis que proporciona el OIEA para la radioterapia externa) que garantice la plena equivalencia de la dosimetría de la radiación al igual que ocurre con otros tipos de radioterapia. Sin embargo, para lograr que las dosis absorbidas que se administran en los distintos tipos de radioterapia sean equivalentes, es fundamental que todas tengan trazabilidad a las mismas dosis absorbidas.

3.1.1. Los patrones primarios de dosis absorbida para el tratamiento con radiofármacos

Las labores para desarrollar patrones primarios de dosis absorbida para el tratamiento con radiofármacos son muy incipientes. El único patrón específico para el tratamiento con radiofármacos se desarrolló hace poco en el Laboratorio Nacional de Física del Reino Unido [3.8]. Ese patrón utiliza la tecnología de cámara de extrapolación para medir el campo de radiación que emana de la superficie de una solución de material radiactivo. A continuación, por medio de una simulación de Montecarlo se puede calcular un factor de conversión para

obtener la tasa de dosis absorbida por concentración de la actividad en el centro de un maniquí de agua de gran tamaño que contiene un radionucleido distribuido de manera uniforme. El maniquí de agua debe ser lo bastante “grande” para que todas las partículas que emanan de los núcleos se equilibren (por esta razón, la tasa de dosis absorbida en el centro del maniquí no aumenta a pesar de que las dimensiones del maniquí se incrementen). Esa medición constituye la más básica de las pruebas para calcular la tasa de dosis absorbida determinada en función de los datos sobre desintegración radiactiva. Sencillamente, la magnitud es la energía media total de todas las partículas emitidas por transición nuclear por unidad de masa. El patrón del Laboratorio Nacional de Física (NPL) depende de la detección de radiación que puede recorrer unos pocos milímetros de aire y penetrar la delgada ventana de entrada de la cámara de extrapolación, por lo que no tiene utilidad para emisores alfa ni para partículas beta que tengan valores de energía menores a 35 keV. Por fortuna, puede emplearse con los radionucleidos que se utilizan con mayor frecuencia en el tratamiento con radiofármacos (por ejemplo, el ^{90}Y , el ^{131}I y el ^{177}Lu). Las labores que se han llevado a cabo hasta la fecha apuntan a que las mediciones son congruentes con los datos sobre desintegración nuclear con un pequeño porcentaje de diferencia. Se espera que en las actividades de desarrollo no dejen de incluirse otras tecnologías (la calorimetría, por ejemplo), con el fin de que puedan medirse una mayor gama de radionucleidos y otras disposiciones espaciales de referencia.

3.1.2. Los patrones primarios y secundarios de actividad para el tratamiento con radiofármacos

La dosis absorbida calculada que se administra en el marco de un procedimiento de tratamiento con radiofármacos depende de técnicas de imagen cuantitativa que deben ser objeto de procedimientos de calibración, que a su vez se basan en mediciones de la actividad que tengan trazabilidad a un patrón. Los patrones primarios de actividad suelen desarrollarse con soluciones de radionucleidos únicos que tienen composiciones diseñadas para aumentar al máximo la estabilidad química. Esas soluciones guardan poca relación con las que se utilizan en el ámbito clínico, puesto que, en función de las características químicas del elemento concreto, con frecuencia incluyen un ácido o una base y átomos inactivos complementarios del mismo elemento (o uno que tenga características químicas parecidas) que se añaden para evitar las pérdidas por adsorción.

Los métodos que se utilizan para analizar la actividad se diseñan para valorar los becquerelios sin tener que referirse a ningún otro patrón. Esas mediciones consumen una gran cantidad de tiempo y recursos, por lo que la mayor parte de los institutos nacionales de metrología calibran aparatos estables,

como cámaras de ionización, en relación con patrones primarios en disposiciones espaciales definidas para que se utilicen como patrones secundarios. Por lo que se refiere a la mayor parte de los radionucleidos, en especial los que al desintegrarse emiten rayos gamma, esta es la manera en la que por lo general se proporcionan los servicios de calibración ordinarios.

3.1.3. El principio del establecimiento de la trazabilidad

Según el Vocabulario Internacional de Metrología de la BIPM [3.7], la calibración de un instrumento de medición es un proceso mediante el que se establece una relación entre los valores de una magnitud (con sus incertidumbres de medida asociadas) obtenidos a partir de patrones primarios de medición, y las correspondientes lecturas (con sus incertidumbres de medida asociadas) que proceden de un instrumento. El término “trazabilidad metrológica” se utiliza para referirse a la propiedad de una medición según la cual puede establecerse una relación entre el resultado y un patrón primario de referencia por medio de una cadena de calibraciones ininterrumpida y comprobada. Sin duda, un elemento fundamental de la cadena de medición es que, si se conoce la incertidumbre de cada una de las calibraciones que integran la cadena, puede calcularse la incertidumbre resultante de la medición final y, por consiguiente, la distribución de las desviaciones de la medición principal que podrían presentarse.

Cuando una medición se hace con un solo instrumento, por ejemplo, si se utiliza un termómetro para medir la temperatura, el proceso para conseguir trazabilidad metrológica es sencillo. En muchos casos podría optarse por calibrar un instrumento de transferencia en relación con el patrón primario, para después calibrar el termómetro con el instrumento de transferencia. Para que la incertidumbre de cada etapa pueda conocerse, las condiciones en las que se lleva a cabo cada comparación (las “condiciones de referencia”) deben ser idénticas o, por lo menos, encontrarse dentro de márgenes aceptados. Los protocolos de calibración tienen la función de fijar las condiciones de referencia y los procedimientos necesarios para que siempre pueda determinarse la incertidumbre de cada calibración. Cuando una medición se toma sobre el terreno, cabe esperar que las condiciones sean distintas a las de referencia que se enuncian en el procedimiento de calibración. En esos casos, los usuarios tienen la responsabilidad de conocer las características de funcionamiento del instrumento en el margen de condiciones de medición previsto y de determinar de manera adecuada la incertidumbre correspondiente.

Cuando una magnitud objeto de medición se mide a partir de varias mediciones físicas independientes, como en el caso del tratamiento con radiofármacos, cada componente de la medición debe calibrarse por separado, asegurando la trazabilidad al patrón primario correspondiente, y debe calcularse

la incertidumbre debida a las condiciones de medición en el entorno clínico (distintas a las de referencia). Para que el valor final tenga trazabilidad, debe determinarse la incertidumbre total que resulta de los aportes de la medición de cada componente y de todos los demás eslabones de la cadena de medición. Ello implica que debería conocerse la relación funcional que hay entre cada variable medida y el mensurando final. Así pues, con arreglo a la definición de trazabilidad metrológica, puede determinarse la distribución de las desviaciones que podría presentar el valor final objeto de medición en relación con el valor “auténtico”.

3.2. EL FORMALISMO DE LA CADENA DE MEDICIÓN EN EL TRATAMIENTO CON RADIOFÁRMACOS

En el tratamiento con radiofármacos, las mediciones dosimétricas se utilizan para determinar en los pacientes la dosis absorbida que se administra a una región de tejido concreta por unidad de actividad administrada. Esa magnitud es el resultado de una cadena de procedimientos independientes. Aunque los detalles relativos a una medición dosimétrica son distintos en función de la aplicación clínica, con fines de ejemplificación, en este apartado se alude a un procedimiento habitual en el que la actividad integrada en el tiempo se mide a partir de una secuencia de imágenes cuantitativas. En ese modelo, los componentes de la determinación de la dosis absorbida en una región de tejido son:

- a) mediciones de actividad con fines de calibración (con un activímetro calibrado);
- b) mediciones a través de técnicas de imagen cuantitativa de la actividad total que hay en la región de tejido en una secuencia de puntos temporales (por medio de tomografía de emisión monofotónica (SPECT) o tomografía por emisión de positrones (PET) calibradas con un método aceptado);
- c) determinaciones de la actividad integrada en el tiempo en la región de tejido, obtenidas a partir del área bajo una curva ajustada a las mediciones hechas por técnicas de imagen cuantitativa, y
- d) cálculo de la dosis absorbida a partir de la actividad integrada en el tiempo.

La labor de determinar el valor de la dosis absorbida media por actividad administrada a partir de la anterior cadena de medición conlleva un número sustancial de problemas prácticos:

- a) Las técnicas de imagen cuantitativa son muy susceptibles a la disposición espacial de los pacientes y a las dimensiones y la forma de la región de tejido, que son distintas de las condiciones de referencia que se utilizan para

calibrar los sistemas de SPECT o de PET que se utilizan. Deben hacerse ajustes para tener en cuenta esas diferencias de modo tal que no se anule la calibración, y debe calcularse la incertidumbre resultante. Para ese proceso, puede resultar útil calibrar el procedimiento de cuantificación con maniqués que tengan contenidos de actividad con trazabilidad.

- b) Tomar una secuencia de mediciones por técnicas de imagen cuantitativa a medida que la actividad se redistribuye y disminuye complica registrar las imágenes de manera convergente y asegurarse de que en cada ocasión se mide la misma región de tejido.
- c) No hay un método único para elegir una curva y hacer un ajuste para incluir un número finito de puntos de actividad en el tiempo, ni para extrapolar valores al tiempo cero o más allá del último punto temporal. Cada método conlleva un determinado valor de incertidumbre que presenta covariación (por ejemplo, la incertidumbre de la calibración de técnicas de imagen cuantitativa se aplica por igual en todos los puntos temporales).
- d) Puesto que el número total de desintegraciones en la región de tejido es aproximado, sigue habiendo una fuente de incertidumbre en el cálculo de la dosis absorbida. Deben utilizarse distintos métodos (tabulación del factor S , depósito local, convolución de núcleos puntuales o métodos de Montecarlo) en función del radionucleido y de la fidelidad con la que las imágenes representen las distribuciones de actividad auténticas. Además, es fundamental contar con datos nucleares para hacer cálculos exactos. Para que haya plena trazabilidad a un patrón primario de dosis absorbida, los cálculos deben comprobarse mediante comparación con mediciones con trazabilidad al patrón.

De este análisis se desprende que las mediciones dosimétricas en el tratamiento con radiofármacos son sustancialmente más complejas que las que se utilizan en radioterapia externa. Sin embargo, eso no significa que no sea posible aplicar el mismo rigor metrológico que en la radioterapia externa. Así pues, las mediciones de la dosis absorbida de radiofármacos dependen de las determinaciones de la actividad en la región blanco y de la dosis absorbida que se calcula a partir de la actividad integrada en el tiempo. Para que las mediciones de la dosis absorbida tengan trazabilidad, ambas magnitudes deben remontarse hasta patrones primarios de actividad o de dosis absorbida (véanse las secciones 3.1.1 y 3.1.2).

3.3. ANÁLISIS DE LA INCERTIDUMBRE

De la sección anterior se desprende con claridad que hacer un análisis riguroso de la incertidumbre en la medición de la dosis absorbida que se administra a un paciente es un proceso complejo. La trazabilidad debe establecerse hasta dos patrones primarios distintos, de actividad y de dosis absorbida, y la cadena de mediciones no es sencilla. Debe calcularse el valor de la incertidumbre de cada componente de medición y debe determinarse la relación funcional que hay entre la magnitud y el resultado final, de tal modo que las incertidumbres puedan propagarse. Algunos de los eslabones de la cadena de mediciones funcionan como elementos no lineales y su valor de incertidumbre no puede expresarse simplemente en función de un porcentaje de la magnitud y la suma en cuadratura de los porcentajes. Este problema se presenta en el caso de los valores de incertidumbre referentes a procesos de obtención de imágenes (por ejemplo, la repercusión que tiene el colocar a los pacientes en distintas disposiciones espaciales sobre la reconstrucción de imágenes) y el valor de incertidumbre en el área bajo la curva de actividad en función del tiempo que procede del ajuste de la curva y los métodos de integración por los que se haya optado.

Sin embargo, una vez que se han definido las relaciones funcionales de cada eslabón de la estructura de la cadena, pueden seguirse los métodos que se recomiendan en el documento titulado *Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement* [3.9] y los suplementos 1 [3.10] y 2 [3.11] y hacer un análisis de la incertidumbre propiamente dicho. En el capítulo 9 se explica este proceso y se dan algunos ejemplos.

En la práctica clínica habitual no es necesario ni práctico calcular los valores de incertidumbre de cada medición de la dosis absorbida. Sin embargo, es fundamental que las incertidumbres típicas correspondientes al espectro habitual de disposiciones espaciales que se utilizan en el ámbito clínico en los tratamientos con radiofármacos se conozcan respecto de cada tipo concreto de tratamiento, equipo y método dosimétrico que se utilice. Esas incertidumbres deberían calcularse en todos los procedimientos cuando se pongan en funcionamiento aparatos de dosimetría. De manera ideal, en ese momento las mediciones de validación se llevarán a cabo con maniqués antropomórficos adecuados de órganos, tumores, etc. La actividad proporcionará información valiosa acerca de los eslabones de la cadena de los que procede la mayor parte de la incertidumbre y del grado de confianza que puede depositarse en las mediciones ordinarias.

3.4. NORMALIZACIÓN DE LAS MEDICIONES EN LA DOSIMETRÍA PARA EL TRATAMIENTO CON RADIOFÁRMACOS

Es fundamental que esta sección comience por explicar qué se entiende por normalización en el contexto de este capítulo y los fines que debería perseguir. Cuando una medición concreta se utiliza ampliamente para orientar decisiones fundamentales (como la dosis absorbida con fines de radioterapia), resulta muy conveniente que en los métodos de medición haya algún grado de normalización para procurar que los resultados sean coherentes, facilitar la capacitación de los usuarios, y disminuir los errores de operación. El protocolo de dosimetría del OIEA para radioterapia externa es un buen ejemplo de normalización [3.4]. Sin embargo, el tratamiento con radiofármacos, en su calidad de modalidad de radioterapia, comprende una gran variedad de tipos de procedimientos y, por ello, no puede normalizarse con facilidad. Los modelos de normalización deben tener en cuenta distintos radionucleidos que emiten distintas calidades de radiación, distintos tratamientos dirigidos a distintos tejidos, y distintos equipos y programas informáticos de dosimetría. No es un entorno que se preste a la elaboración de procedimientos normalizados. Sin embargo, los métodos de la metrología pueden utilizarse para que haya comparabilidad entre los distintos centros y con las demás modalidades de radioterapia. Con vistas a que las mediciones dosimétricas sean congruentes entre todos los participantes, en los ensayos clínicos multicéntricos que involucran dosimetría reviste especial interés que se cuente con fundamentos reconocidos.

Todas las mediciones prácticas se componen de dos elementos:

- 1) La calibración del o de los instrumentos de medición en condiciones de referencia en relación con (o con un método que sea trazable hasta) un valor conocido procedente de una medición normalizada. En aras de la equivalencia, una práctica habitual es que los procedimientos de calibración y las condiciones de referencia se incluyan en un protocolo normalizado consensuado. El uso de protocolos normalizados hace que se dependa menos de los conocimientos especializados de los usuarios y ayuda a evitar que se cometan errores.
- 2) Un proceso de determinación de factores de corrección para tener en cuenta que las condiciones de medición en campo son distintas a las de referencia. En el instrumento de medición ideal, el valor de esos factores de corrección no dista mucho de la unidad. En los demás casos, para la calibración deben elegirse condiciones de referencia que se parezcan lo más posible a las condiciones de medición clásicas, con el fin de que los factores de corrección tengan un valor lo más cercano posible a la unidad. De ese modo,

la exactitud de las mediciones no depende principalmente de las aptitudes de los usuarios.

En cuanto a los activímetros, para las mediciones de referencia por lo general se utiliza un frasco normalizado que contiene actividad con trazabilidad. Los factores de corrección para las condiciones distintas a las de referencia sirven para tener en cuenta las mediciones que se hacen en distintos contenedores, las variables que no son lineales, el tiempo muerto, entre otros. En los medidores que estén bien diseñados y en condiciones de uso normales, los factores de corrección tienen valores pequeños.

No cabe duda de que, en esas condiciones, las técnicas de imagen cuantitativa no son la mejor técnica de medición por la que puede optarse. No se cuenta con una disposición espacial de referencia respecto de la cual todas las demás disposiciones en las que puede colocarse a los pacientes constituyan pequeñas desviaciones. De hecho, al momento de redactar este documento se desconocen por completo las mediciones y condiciones de referencia que deberían utilizarse en una calibración. Si una condición de referencia va a recomendarse en un protocolo, es importante que todos los usuarios puedan reproducirla con facilidad. En la siguiente sección se examinan más detalles al respecto.

Es posible que los establecimientos médicos que hayan desarrollado sus propios métodos de calibración se muestren renuentes a adoptar un protocolo nuevo debido al tiempo y el esfuerzo que ya invirtieron. Sin embargo, podrán ofrecerse garantías más fiables de comparabilidad metrológica si todos los centros participantes incorporan el método en sus protocolos. Todos los centros que opten por disentir tienen la responsabilidad de demostrar de manera rigurosa que con su método se obtienen los mismos resultados que con el protocolo.

3.5. LA CALIBRACIÓN DE MEDICIONES DE LA ACTIVIDAD EN CONDICIONES DE REFERENCIA

3.5.1. La calibración de activímetros

Los activímetros (también llamados “calibradores de la actividad” o “calibradores de dosis”) son cámaras de ionización de reentrada que se llenan de gas y sirven para analizar el contenido de actividad de una fuente. Para hacerlo, miden la corriente de ionización que se produce cuando la radiación que emite la fuente interactúa con el gas (en el capítulo 4 puede encontrarse una explicación más detallada). En el caso de muchos instrumentos disponibles en el mercado, junto con el aparato los fabricantes proporcionan un certificado de calibración para la medición de un radionucleido concreto y una configuración por marcación

predefinida o coeficientes de corrección que deben aplicarse cuando se miden otros radionucleidos.

Hay varias publicaciones y documentos de orientación que resultan útiles para calibrar los activímetros (véanse ANSI 2004 [3.12], OIEA 2006 [3.13], el informe núm. 181 de la AAPM [3.14], y Zimmerman y Cessna, 2000 [3.15]). El procedimiento general consiste en transferir una solución calibrada que contenga el radionucleido de interés al tipo de contenedor concreto que se utilizará para la medición clínica o a uno que se parezca mucho. Para la transferencia, la masa debe utilizarse como referencia y debe emplearse una báscula con calibración con trazabilidad a un patrón nacional. Se utiliza este procedimiento porque las transferencias en función de la masa suelen ser más exactas y menos susceptibles a las diferencias de temperatura, y porque la actividad total puede calcularse con mayor sencillez debido a que la mayor parte de los institutos nacionales de metrología calibran las soluciones en función de la concentración de la actividad (en becquerelios por gramo). Una vez que se conoce la actividad total (a partir de la concentración de la actividad calibrada y la masa transferida), el coeficiente de calibración puede calcularse por medio del cociente entre la corriente medida en la cámara y la actividad total. En el caso de los calibradores de actividad que utilizan configuraciones por marcación, para determinar la configuración correcta el teclado debe presionarse hasta que la actividad correcta se muestre en la pantalla. Es posible que, en función del instrumento concreto, tenga que prepararse una configuración por marcación personalizada o aplicarse un factor de corrección. Las etapas que deben observarse para hacer que una medición corresponda con la calibración habrán de detallarse en un procedimiento normalizado.

El NPL del Reino Unido puede proporcionar cámaras de ionización fabricadas con las mismas características que la cámara de ionización modelo que ellos mismos utilizan como patrón secundario, y que se someten a pruebas con diversos radionucleidos en el propio NPL. Se facilitan coeficientes de calibración para un gran número de radionucleidos en contenedores de diversas formas, y todos los coeficientes cuentan con trazabilidad a los patrones del NPL.

A tenor del análisis de la sección anterior, cabe señalar que las calibraciones tienen validez exclusivamente para las condiciones de medición **de referencia**. En este caso, las condiciones de calibración están determinadas por el contenedor que se utiliza y el volumen de solución radiactiva que contiene. Para las mediciones en los entornos clínicos por lo general se utiliza una jeringa, una cápsula o un frasco distintos del contenedor de referencia. Deben determinarse factores de corrección para tener en cuenta los efectos de la diferencia en el tipo del contenedor y el volumen de líquido en comparación con el frasco de referencia que se utilizó para la calibración. En muchos casos las diferencias pueden obviarse en comparación con la incertidumbre de la medición de la

actividad. Sin embargo, siempre deben examinarse antes de utilizar los aparatos en entornos clínicos.

En la práctica, en algunas ocasiones los activímetros no pueden calibrarse con tanta sencillez. No en todos los países se cuenta con una dependencia que pueda suministrar soluciones calibradas, y, si se cuenta con una, puede ocurrir que los radionucleidos concretos que se utilicen en el tratamiento con radiofármacos no estén disponibles, por lo que el establecimiento clínico tendrá que calibrar con un radionucleido distinto y “configuración por marcación” lo cual, en función de las normas de calidad para la fabricación, podría no reflejar con exactitud la respuesta de los distintos instrumentos. Debería procurarse por todos los medios obtener las fuentes calibradas pertinentes o, cuando menos, participar en actividades de medición y comparación de carácter regional o internacional.

3.5.2. Calibración de sistemas de cámara SPECT o PET para técnicas de imagen cuantitativa

Como se mencionó con anterioridad, por lo que se refiere a los objetivos de la metrología, las técnicas de imagen cuantitativa no constituyen formas ideales de medir. Se desconoce por completo la medición que debería utilizarse como medición de las condiciones de referencia para la calibración. Por ejemplo, en el caso de las técnicas de imagen cuantitativa por SPECT, podrían plantearse las siguientes inquietudes:

- a) En uno de los extremos, la calibración de un sistema de SPECT puede basarse en una medición planar de la sensibilidad del binomio colimador-cristal con una fuente puntual calibrada en aire. En este caso, el proceso entero de reconstrucción de imagen debe considerarse un “factor de corrección” para tener en cuenta condiciones distintas a las de referencia. Ello tiene la ventaja de proporcionar un único procedimiento de calibración que puede aplicarse a todas las mediciones de interés y con aparatos con los que ya se cuenta. Sin embargo, el método no resulta óptimo desde el punto de vista de la metrología, puesto que no es representativo de las mediciones que suelen hacerse en los entornos clínicos, podrían intervenir factores de confusión (por ejemplo, las dimensiones del “punto”, la “retrodispersión” del portafuente, o la dispersión y la atenuación del aire) que no se presentan en las mediciones ordinarias, y se depende de manera considerable de la pericia del personal del lugar para asegurarse de que los factores de corrección son acertados, algo que no es deseable en los procedimientos de uso generalizado.
- b) En otro de los extremos, puede fabricarse un maniquí antropomorfo con una impresora tridimensional, y las características que se analizarán con la

técnica de imagen cuantitativa pueden llenarse con un material de actividad calibrada y, a continuación, hacer las tomografías (SPECT o PET). De este modo, en cada compartimento que se haya elegido llenar puede calibrarse de manera directa la medición de la actividad mediante técnicas de imagen cuantitativa. Aunque este método tiene la ventaja de que las condiciones de referencia simulan las mediciones en los entornos clínicos, no resulta práctico en calidad de procedimiento de calibración normalizado porque no en todos los sitios se cuenta con maniquís y sería necesario utilizar distintos maniquís y procedimientos de calibración para cada tipo de tratamiento distinto (no obstante, este tipo de procedimientos son muy útiles para hacer pruebas del funcionamiento de técnicas de imagen cuantitativa en condiciones distintas a las de referencia; véase la sección 3.6).

- c) De manera ideal, los procedimientos de calibración normalizados que deseen utilizarse de forma generalizada deben ubicarse entre los extremos a) y b). En el capítulo 4 se presentan sugerencias de procedimientos basados en tomar imágenes de maniquís llenos de manera uniforme. La condición de referencia normalizada debería precisarse de manera clara e inequívoca, y todos los usuarios deberían poder acceder con facilidad a ella. La condición de referencia normalizada debería elegirse con el fin último de lograr la mayor uniformidad posible entre el mayor número posible de usuarios, tomando en cuenta de forma realista la diversidad de niveles de pericia que hay en los establecimientos médicos.

En cuanto a los procedimientos de calibración de sistemas SPECT en los que no se utiliza una fuente puntual en aire, el procedimiento de interés solo debe utilizarse para el método de obtención y reconstrucción de imágenes y las variables que se utilizaron en la medición de referencia. Si en el caso de una imagen médica concreta es necesario modificar las señas para la obtención de imágenes, en el procedimiento de calibración debería incluirse una medición con esa configuración. En la práctica, puede resultar conveniente efectuar una serie de procedimientos de calibración para adaptarse a las distintas configuraciones y tratamientos médicos que se utilizarán. Además, como parte del procedimiento de calibración, es fundamental que la configuración para la obtención de imágenes se consigne siempre.

Por lo general, los fabricantes indican los procedimientos de calibración de los sistemas de PET/TC para técnicas de imagen cuantitativa, y los procedimientos se ajustan a los valores aceptados normalizados. Esos procedimientos, por lo general, se basan en mediciones en maniquí y también se examinan en el capítulo 4.

Todo lo referido ilustra a la perfección lo que se mencionó con anterioridad, a saber, que el tratamiento con radiofármacos no es un ámbito en el que

puedan plantearse con sencillez procedimientos normalizados. Al momento de redactar el presente documento no había opinión mayoritaria acerca de métodos normalizados.

3.6. VALIDACIÓN EN LOS ENTORNOS CLÍNICOS DE LAS MEDICIONES DE DOSIS ABSORBIDA

3.6.1. Mediciones de la actividad en condiciones distintas a las de referencia

Es posible que en los entornos clínicos las determinaciones ordinarias de la dosis absorbida conlleven hacer mediciones en condiciones distintas de las que se utilizaron para calibrar el activímetro y la cámara para la técnica de imagen cuantitativa:

- a) Podría ser necesario aplicar factores de corrección para tener en cuenta el uso de jeringas, en lugar de frascos normalizados, en los activímetros.
- b) Es importante comprobar que el factor de calibración de la cámara tenga validez para la configuración de imagen que se utilice.
- c) A las imágenes cuantitativas se les deberán hacer correcciones especiales para tener en cuenta la dispersión, la atenuación, la penetración septal y el tiempo muerto.
- d) Según el tamaño y la forma de la región de tejido, será necesario calcular un coeficiente de recuperación para tener en cuenta el efecto de volumen parcial.

En los capítulos 4 y 6 se incluyen instrucciones para determinar las correcciones que deben hacerse a las mediciones de actividad, y el cálculo de las incertidumbres conexas se aborda en el capítulo 9. También se enumeran a continuación para hacer hincapié en la necesidad de validar los factores de corrección y calcular la incertidumbre que el hecho de determinarlas añade a la medición de la dosis absorbida objeto de estudio. De ser posible, deben hacerse mediciones de prueba en maniqués antropomorfos llenos con valores de actividad conocidos que sean representativos de las mediciones clínicas. Ello aumentará la certeza de que las correcciones tienen validez y la deriva fungirá como evaluación de la incertidumbre de la medición. Estas pruebas deben hacerse en una gama de formas ordinarias que simulen pacientes antes de aplicar técnicas dosimétricas para atender a los propios pacientes. En trabajos publicados de manera reciente figuran instrucciones detalladas para fabricar maniqués antropomorfos de órganos

a partir de maniquís virtuales aceptados en el plano internacional, que pueden reproducirse con técnicas de impresión tridimensional [3.16].

3.6.2. Validación del cálculo de la dosis absorbida a partir de la actividad integrada en el tiempo

A continuación figuran las etapas que deben seguirse para calcular la dosis absorbida a partir de una secuencia temporal de datos obtenidos por técnicas de imagen cuantitativa:

- a) en cuanto a los cálculos de la dosis absorbida en el plano de los vóxeles, deben registrarse de manera convergente las imágenes obtenidas por técnicas de imagen cuantitativa de la región en la que se determinará la dosis absorbida;
- b) la actividad de la región en cada punto temporal debe ajustarse a una curva extrapolada al tiempo cero y al infinito;
- c) debe determinarse el área bajo la curva para obtener el número total de desintegraciones, y
- d) debe calcularse la dosis absorbida, teniendo en cuenta el transporte de toda radiación que no se haya depositado de manera local, por lo que se refiere a imágenes que sean borrosas por la técnica de imagen.

Cada etapa es fundamental para calcular la dosis absorbida de manera correcta. Al poner en servicio un paquete de cálculo de la dosis absorbida debería incluirse una validación sistemática y un análisis de la incertidumbre de cada etapa. Sin embargo, a diferencia de la puesta en servicio de un sistema de planificación del tratamiento para radioterapia externa, el proceso no puede lograrse simplemente con una comparación entre los cálculos y las mediciones. Es necesario utilizar conjuntos de datos de prueba que abarquen la gama característica de formas de interés clínico, generados a partir de simulaciones por computadora o basados en maniquís antropomorfos. El valor “auténtico” de la dosis absorbida puede calcularse y compararse con el resultado obtenido con el paquete de dosimetría. Aunque la industria del tratamiento con radiofármacos se encuentra en una etapa incipiente por lo que se refiere al desarrollo y el uso de sistemas dosimétricos comerciales, hay en curso labores orientadas a la obtención de imágenes y datos de prueba que se pondrán a disposición en bases de datos públicas de acceso libre para poder hacer pruebas de los sistemas.

A falta de datos independientes, los paquetes de cálculo de la dosis absorbida pueden ponerse a prueba por medio de una comparación con otro paquete, de ser posible, con la incorporación de distintos algoritmos. Otra medida que se recomienda encarecidamente es que los establecimientos médicos comparen

entre sí los cálculos de dosis que partan de conjuntos de datos obtenidos por técnicas de imagen.

REFERENCIAS

- [3.1] BUREAU INTERNATIONAL DES POIDS ET MESURES, The International System of Units (SI), BIPM, Sèvres (2019).
- [3.2] INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY, Absorbed Dose Determination in Photon and Electron Beams, Technical Reports Series No. 277, IAEA, Vienna (1997).
- [3.3] BOUTILLON, M., PERROCHE-ROUX, A.M., Re-evaluation of the W value for electrons in dry air, *Phys. Med. Biol.* **32** 2 (1987) 213–219, <https://doi.org/10.1088/0031-9155/32/2/005>
- [3.4] INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY, Absorbed Dose Determination in External Beam Radiotherapy, Technical Reports Series No. 398, IAEA, Vienna (2000).
- [3.5] BOLCH, W.E., ECKERMAN, K.F., SGOUROS, G., THOMAS, S.R., MIRD Pamphlet No. 21: A generalized schema for radiopharmaceutical dosimetry — standardization of nomenclature, *J. Nucl. Med.* **50** 3 (2009) 477–484, <https://doi.org/10.2967/jnumed.108.056036>
- [3.6] HELMER, R.G., BROWNE, E., BÉ, M.-M., International decay data evaluation project, *J. Nucl. Sci. Technol.* **39** Suppl. 2 (2002) 455–458, <https://doi.org/10.1080/00223131.2002.10875138>
- [3.7] BUREAU INTERNATIONAL DES POIDS ET MESURES, International vocabulary of metrology — Basic and general concepts and associated terms, VIM (2012).
- [3.8] BILLAS, I., et al., Development of a primary standard for absorbed dose from unsealed radionuclide solutions, *Metrologia* **53** 6 (2016) 1259–1271, <https://doi.org/10.1088/0026-1394/53/6/1259>
- [3.9] JOINT COMMITTEE ON GUIDES IN METROLOGY, Evaluation of Measurement Data – Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement, BIPM, Sèvres (2008).
- [3.10] JOINT COMMITTEE ON GUIDES IN METROLOGY, Evaluation of Measurement Data – Supplement 1 to the “Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement” – Propagation of distributions using a Monte Carlo method, BIPM, Sèvres (2008).
- [3.11] JOINT COMMITTEE ON GUIDES IN METROLOGY, Evaluation of Measurement Data – Supplement 2 to the “Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement” – Extension to any number of output quantities, BIPM, Sèvres (2011).
- [3.12] AMERICAN NATIONAL STANDARDS INSTITUTE, Calibration and usage of ‘dose calibrator’ ionization chambers for the assay of radionuclides, ANSI N42.13-2004, ANSI, Washington, DC (2004).

CAPÍTULO 3

- [3.13] INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY, Quality Assurance for Radioactivity Measurement in Nuclear Medicine, Technical Reports Series No. 454, IAEA, Vienna (2006).
- [3.14] AMERICAN ASSOCIATION OF PHYSICISTS IN MEDICINE, The Selection, Use, Calibration, and Quality Assurance of Radionuclide Calibrators Used in Nuclear Medicine, Report No. 181, AAPM, College Park, MD (2012).
- [3.15] ZIMMERMAN, B.E., CESSNA, J.T., Experimental determinations of commercial ‘dose calibrator’ settings for nuclides used in nuclear medicine, *Appl. Radiat. Isot.* **52** 3 (2000) 615–619,
[https://doi.org/10.1016/S0969-8043\(99\)00219-5](https://doi.org/10.1016/S0969-8043(99)00219-5)
- [3.16] TRAN-GIA, J., SCHLÖGL, S., LASSMANN, M., Design and fabrication of kidney phantoms for internal radiation dosimetry using 3D printing technology, *J. Nucl. Med.* **57** 12 (2016) 1998–2005,
<https://doi.org/10.2967/jnumed.116.178046>

Capítulo 4

CUANTIFICACIÓN DE LA ACTIVIDAD

Y. DEWARAJA, M. MADSEN, M. LJUNGBERG, H. HÄNSCHEID

4.1. INTRODUCCIÓN

La cuantificación de la actividad total es una etapa fundamental para calcular la dosis absorbida porque hay una relación lineal entre la actividad y la dosis absorbida (véase la sección 2.5). En este capítulo se presentan los conceptos de los que parten los sistemas de detección que se utilizan para medir la actividad o las concentraciones de la actividad, tanto antes como después (*in vivo*) de la administración de radiofármacos. El principio básico que fundamenta la detección de la radiación es la transferencia de energía que se produce cuando la radiación pasa por el medio de detección, lo que produce la ionización y la excitación de los átomos y las moléculas del medio (véase la sección 2.4). Aunque la manera en la que la radiación interactúa con el medio de detección y pierde energía es distinta para las partículas cargadas y los fotones, en ambos casos se producen reacciones de ionización y excitación que pueden utilizarse para producir una señal eléctrica. Las partículas cargadas transfieren energía principalmente a través de sucesos de colisión que provocan ionizaciones de manera directa, y los fotones en la gama de energía de interés para la medicina nuclear transfieren energía sobre todo por medio de absorción fotoeléctrica o interacciones Compton, lo que produce ionización secundaria. En el caso de la absorción fotoeléctrica, la energía total del fotón se transfiere por completo al electrón orbital de una capa interna, que se expulsa del átomo. Por consiguiente, el fotón desaparece y el electrón transporta una energía que equivale a la del fotón menos la energía de enlace de la capa electrónica. En la dispersión Compton solo se produce una transferencia parcial de energía del fotón a un electrón orbital. La cantidad de energía que se transfiere al electrón depende del ángulo de dispersión, y abarca desde un valor cercano al cero para la dispersión de ángulo pequeño hasta un valor máximo a un ángulo de dispersión de 180°.

Para cuantificar la actividad con fines de dosimetría se utilizan tanto sistemas de detección diseñados para la obtención de imágenes (p. ej., la gammacámara) como para otros fines (p. ej., las sondas de captación tiroidea). Los detectores ideales tienen una eficiencia constante y bien conocida en la gama de actividad de interés, que basta para obtener valores numéricos

reproducibles con baja incertidumbre. La eficiencia de la detección depende de la eficiencia intrínseca del material del detector y de la recolección de señales, y de la disposición espacial en la que se ubiquen la fuente y el detector, que debe definirse con exactitud.

4.2. EQUIPO DE MEDICIÓN

4.2.1. Dispositivos para mediciones *ex vivo*

4.2.1.1. *Activímetros*

Los activímetros, también llamados “calibradores de radionucleidos” o “calibradores de dosis”, están diseñados para determinar con exactitud la actividad de los radiofármacos. De ordinario, se miden frascos o jeringas en una cámara de ionización de reentrada de pozo que se llena a altas presiones con gases inertes como el argón y el xenón. El material radiactivo se coloca en el pozo a profundidad suficiente para que la radiación se detecte según un arreglo lo más parecido posible a la forma geométrica ideal 4π . La radiación que emana de la fuente ingresa en la cámara e interactúa con el gas, lo que produce ionización. Debido a que se aplica tensión en la cámara, el cátodo negativo (por lo general la pared de la cámara) y el ánodo positivo recolectan, respectivamente, los iones positivos y negativos que se producen como resultado de las interacciones. Puede hacerse una correlación entre la corriente que se genera y la energía que se deposita en la cámara, y, por consiguiente, con la intensidad de la radiación que emite la fuente. Debido a que el calibrador de dosis funciona en el modo de corriente y no cuenta cada impulso por separado, se evitan los efectos de tiempo muerto. Gracias a ello, el calibrador de dosis puede utilizarse para medir los altos niveles de actividad característicos de las aplicaciones para tratamiento con radiofármacos. Sin embargo, cuando los valores de actividad son muy altos, como resultado de la recombinación de pares de iones positivos y negativos puede producirse una disminución de la corriente medida. Cabe suponer que ese efecto sea $<1\%$ al medir 100 GBq de $^{99\text{m}}\text{Tc}$, lo que corresponde a la exactitud que cabe esperar en esos aparatos. Sin embargo, la cantidad de corriente generada por desintegración radiactiva depende del radionucleido y del contenedor de fuente que se utilice para la medición. La sensibilidad depende en gran medida del tipo de radiación emitida (fotones o partículas cargadas), el valor de energía y la probabilidad de emisión por desintegración radiactiva. La interacción de la radiación en la propia fuente radiactiva y en las paredes del contenedor repercute sobre la corriente de la cámara. Por ello, para convertir con exactitud la corriente del calibrador de dosis en actividad, debe aplicarse un factor de calibración

concreto para el radionucleido y el frasco. Para calcular el factor de calibración puede establecerse una relación entre la corriente medida y la actividad conocida de un patrón con trazabilidad a un patrón primario nacional que alberguen institutos como el Laboratorio Nacional de Física (NPL) del Reino Unido o el Instituto Nacional de Estándares y Tecnologías (NIST) de los Estados Unidos de América. Por lo general esos patrones nacionales tienen valores de incertidumbre de entre el 1 % y el 3 %.

Sin embargo, puesto que tienen semividas relativamente cortas, podría resultar complicado obtener muestras con trazabilidad de los radionucleidos que se utilizan en medicina nuclear. Incluso si los laboratorios de calibración facilitan muestras, el tiempo que toma transportarlas estrecha aún más el margen de maniobras que deja la desintegración radiactiva de los isótopos. Por consiguiente, en la actualidad los fabricantes calibran por anticipado la mayor parte de los activímetros para determinados radionucleidos de uso habitual. Debido a que depender de los fabricantes no siempre da resultados satisfactorios [4.1–4.3], y a que, por lo general, hacerlo no se considera una práctica correcta de investigación clínica (por ejemplo, los detectores de radiación portátiles y las cámaras de iones suelen calibrarse con un proceso independiente al del fabricante), avances recientes apuntan a que se utilice un instrumento especial para transferir la calibración para determinado isótopo del laboratorio de calibración al establecimiento de medicina nuclear [4.4–4.6]. Una vez que se conoce, el factor de calibración se guarda en el soporte lógico de explotación del activímetro y se aplica de manera digital cuando se presiona el botón que se haya configurado para el isótopo concreto.

Efectos relacionados con la disposición espacial: La ubicación de la fuente, el portafuentes que se utilice para colocar el frasco en la cámara y el volumen con el que se llenan el frasco o la jeringa son otros factores que pueden influir sobre la medición de la actividad. Debido a que la eficiencia de la detección disminuye en los extremos superior e inferior de la cámara, se recomienda que se utilice el portafuentes que proporciona el fabricante, que mantiene la fuente centrada en el intervalo de máxima sensibilidad. Podría ser necesario utilizar factores de corrección para tener en cuenta las diferencias entre el contenedor que se utilice para analizar el radiofármaco (por ejemplo, el envío del frasco o la jeringa que se utilicen para administrar los tratamientos a los pacientes) y el que se utilice en el patrón de calibración. Incluso si se utiliza el mismo frasco, las diferencias en el volumen de llenado también pueden producir distintas mediciones de la actividad debido a la diferencia de autoabsorción de la radiación emitida y a la variabilidad en la sensibilidad en el eje del pozo. Los efectos de la disposición espacial y el volumen revisten especial importancia en el caso de los emisores de fotones de baja energía y los emisores beta puros. Debido a que las partículas beta tienen una sección eficaz de efecto fotoeléctrico muy aumentada y un alcance corto,

es muy importante tener en cuenta los factores espaciales mencionados con anterioridad; por ello, el aparato debería calibrarse expresamente para los frascos y los volúmenes que se utilizarán en el establecimiento médico en esos casos. El activímetro también detecta los fotones de radiación de frenado que producen las partículas beta de alta energía que interactúan en el volumen de la fuente y el contenedor o en la pared de la cámara, por lo que pueden utilizarse para medir de manera indirecta la actividad de un emisor beta puro. Sin embargo, debido a que se produce poca radiación de frenado, la sensibilidad con esas partículas apenas constituye un pequeño porcentaje de la que se observa en los emisores de fotones.

4.2.1.2. Contadores de pozo

Los activímetros no son adecuados para hacer mediciones en muestras de actividad baja, por ejemplo, las muestras de sangre u orina de pacientes a los que se les administran marcadores radiactivos de baja actividad para hacer mediciones dosimétricas antes de comenzar un tratamiento. En lugar de ello, se utilizan detectores de centelleo configurados con una cavidad de pozo, que pueden hacer recuentos de alta sensibilidad de fotones únicos por espectroscopia. Los contadores de pozo por lo general se utilizan en los laboratorios de medicina nuclear para hacer mediciones en células marcadas *in vitro* o determinar la actividad en sangre.

En la figura 4.1 se ilustra la estructura de un contador de pozo ordinario. La disposición que se utiliza con mayor frecuencia incluye un cristal cilíndrico sólido de yoduro de sodio dopado con talio (NaI(Tl)) con un agujero en el cristal en el que se coloca el frasco de medición. La radiación gamma que entra en el detector ioniza el cristal por medio de electrones secundarios y genera estados excitados que presentan un decaimiento casi exponencial según una constante de desintegración de $0,25 \mu\text{s}$ bajo la emisión de luz visible [4.7]. El número total de fotones que se generan, cerca de 30 fotones de luz por keV [4.8], es proporcional a la energía que se deposita en el cristal. Una cantidad determinada de la luz que se genera llega al fotocátodo de un tubo fotomultiplicador, en el que por medio del efecto fotoeléctrico se producen electrones según una probabilidad de aproximadamente el 25 % por cada fotón [4.9]. El número de fotoelectrones que se producen es proporcional al número de fotones de centelleo y, por consiguiente, a la energía que se deposita en el cristal. Por ejemplo, la radiación de 364 keV del ^{131}I producirá aproximadamente $n = 1000$ fotoelectrones con una incertidumbre estadística de $\sigma = 1/\sqrt{n} \approx 3\%$, lo que limita la resolución energética a cerca del $2,36 \sigma \approx 7,5 \%$ de la anchura a la mitad del máximo (FWHM).

Los fotoelectrones se aceleran en un campo eléctrico hacia una serie de dínodos que se encuentran incluidos en el tubo de vidrio al vacío del fotomultiplicador. Una conexión a una fuente de alta tensión positiva y un

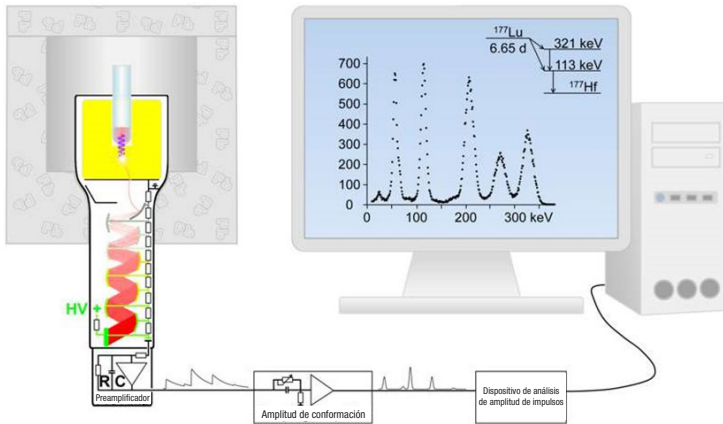


Fig. 4.1. Detector de pozo de NaI(Tl) con dispositivos electrónicos fotomultiplicadores y de procesamiento de señales. Cortesía de H. Hänscheid.

sistema escalonado de polarización resistiva aportan a los dínodos potenciales eléctricos de carga positiva creciente. Los fotoelectrones impactan el primer dínodo y, en función de su energía cinética, producen un número determinado de electrones secundarios, que se aceleran hacia el siguiente dínodo. Una nube de electrones creciente golpea de manera sucesiva cada dínodo, y en cada ocasión la carga se multiplica, lo que produce una amplificación casi ininterrumpida de entre 10^5 y 10^6 , según el valor de alta tensión y el número de dínodos. Por último, la carga se acumula en el preamplificador inversor integrado en el capacitor C, que descarga por medio del resistor R. Alrededor de 1000 fotoelectrones del ejemplo anterior se convierten en una tensión de aproximadamente 1 V en la salida del preamplificador. El tiempo mínimo de subida de la señal de salida está definido por la disminución de la intensidad de la luz de centelleo. La constante de disminución de la señal de salida, que está determinada por R·C, es mucho más prolongada y tiene un valor de alrededor de 50 μ s. Cuando las tasas de cuenta son altas, la fase de aumento que procede de la detección de un fotón gamma contribuye a la disminución exponencial de un suceso anterior antes de que la salida del preamplificador vuelva a cero. Ese apilamiento de impulsos provoca que el valor de referencia de la salida del preamplificador varíe y aumente, lo que distorsiona la señal de los impulsos de salida y puede, cuando hay muy altas tasas de impulsos grandes (es decir, una corriente fotomultiplicadora elevada), producir saturación, lo que paraliza el detector.

La señal de salida del preamplificador se envía a un amplificador lineal de conformación de impulsos, que la envía por una red de filtros, que tiene una constante temporal de conformación de alrededor de 1 μ s, o, en los aparatos más

modernos, a un procesador de señales digitales [4.10]. Ese amplificador principal está diseñado para restablecer el valor de referencia entre impulsos a la tensión de tierra, mejorar la relación señal-ruido por medio de la atenuación de frecuencias bajas y altas, amplificar la señal aún más y producir un impulso de salida unipolar semigausiano. La amplitud del impulso de la señal de salida, que representa la energía que se pierde en el cristal, se mide en un convertidor analógico-digital que se encuentra en el analizador de la amplitud de los impulsos y se dispone en un histograma que se denomina “espectro de amplitud de impulsos”. En el amplificador de conformación por lo general hay un tiempo muerto un orden de magnitud mayor a la constante temporal de conformación y que rebasa el tiempo muerto del analizador de la amplitud de los impulsos. Cabe esperar que haya pérdidas de tiempo muerto considerables cuando las tasas de cuenta son de 10 000 cuentas por segundo o mayores.

La capacidad de tasa de cuenta de un sistema determinado puede mejorarse si para el fotomultiplicador se elige una tensión que no sea demasiado alta, una constante temporal de conformación corta para el amplificador principal y una conversión analógico-digital rápida. Sin embargo, si se adoptan esas medidas podría menoscabarse la resolución energética.

Efectos relacionados con la disposición espacial: El espesor del cristal del contador de pozo debería adaptarse a la energía que va a medirse. Por lo que se refiere a la detección de fotones de 30 keV del ^{125}I , unos cristales de bajo espesor bastan para absorber por completo la radiación y varios cristales barrenados pueden ponerse en funcionamiento uno al lado del otro en cambiadores de muestras para aumentar la producción, pero para detectar energías fotónicas de más de 200 keV se precisan cristales con diámetro de 5 cm o más. En función de cada muestra, el propio pozo debería tener un diámetro tan estrecho como sea posible. Debido a que la muestra prácticamente está rodeada por el cristal, más del 95 % de los rayos gamma emitidos por la muestra atravesarán el cristal detector. La eficiencia de la disposición espacial disminuye conforme aumenta la altura dentro del pozo. Por ello, es importante medir con magnitudes pequeñas y fijas en una disposición espacial bien definida en la que la eficiencia se conozca por medio de calibración. Los factores de calibración para isótopos concretos se comunican en función de la tasa de cuenta del fotopico por actividad (por ejemplo, en cuentas/(s Bq)). Por ejemplo, los factores de calibración de un contador de pozo clásico con un detector de NaI(Tl) de 3" $\times$ 3" (7,68 $\times$ 7,68 cm) son de aproximadamente 0,45 cps/Bq para la radiación de 364 keV del ^{131}I y de 0,8 cps/Bq para la radiación de 140 keV del $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

Suma por coincidencia: Pueden llegar a observarse diferencias considerables entre los espectros de energía que se miden en contadores de pozo y los que se cuantifican a determinada distancia de los radionucleidos que emiten más de un rayo gamma por desintegración nuclear. Debido a la alta eficiencia

de detección para cada fotón, es muy probable que los fotones que coincidan se midan de manera simultánea y formen un pico en la suma de las energías. La figura 4.1 ilustra una pantalla de computadora en la que se observa una representación de la desintegración del ^{177}Lu y el espectro que se obtiene con un contador de pozo. El estado excitado en 321 keV decae debido a la emisión sucesiva de dos fotones con energías de 208 keV y 113 keV. Además de las líneas correspondientes, tras la conversión interna del estado excitado en 113 keV, se aprecian rayos X a 55 keV y picos de suma a $208 + 55$ keV y $208 + 113$ keV.

4.2.2. Sistemas de recuento a partir de sondas

Pueden hacerse mediciones dosimétricas de emisores gamma *in vivo* con detectores que no recurran a técnicas de obtención de imagen si la actividad se concentra en el tejido objeto de medición y el fondo procedente de otras actividades en el campo de visión no influye más que de forma marginal en la tasa de cuenta que se detecta. Esos sistemas de sonda pueden utilizarse, por ejemplo, para determinar la función temporal de actividad en el cuerpo entero o la captación de yodo radiactivo en la glándula tiroidea.

La segunda variable por lo general se obtiene con una sonda de captación tiroidea especial (véase la fig. 4.2) con el fin de determinar la actividad que se precisa para tratar una enfermedad tiroidea benigna. Ese tipo de dispositivos por lo general constan de un detector por centelleo en un colimador de plomo que define un campo de visión con un diámetro de entre 15 y 20 cm a una distancia de aproximadamente 25 cm [4.11]. La estructura y la función de la sonda son prácticamente idénticos a los del contador de pozo. La luz del centelleo produce fotoelectrones en el fotocátodo de un fotomultiplicador, que se multiplican en una cascada de campos eléctricos entre los díodos. La corriente que se produce se recolecta en un integrador de carga que genera impulsos que se canalizan a un dispositivo de análisis de amplitud de impulsos tras darles forma y amplificarlos un poco más en un amplificador principal. El detector se monta en un túnel y puede ubicarse sobre el tejido que se medirá. Debido a que el ángulo sólido es inversamente proporcional al cuadrado de la distancia entre la actividad y el detector, al medir se debe utilizar un espaciador para situar con exactitud la distancia al cuello del paciente. En cuanto a las mediciones dosimétricas que deben hacerse antes de tratar una enfermedad tiroidea benigna con yodo radiactivo, resulta adecuado utilizar una actividad de aproximadamente 1 MBq de ^{131}I y un detector de NaI(Tl) de $2'' \times 2''$ ($5,12 \times 5,12$ cm). Cabe esperar que la tasa de cuenta medida en la glándula tiroidea un día después de la administración sea de cerca de 100 cps en el pico a 364 keV. Una sonda de ese tipo no puede utilizarse para medir la captación tras administrar un tratamiento de varios cientos de MBq de ^{131}I . Para hacer mediciones dosimétricas tras administrar tratamientos

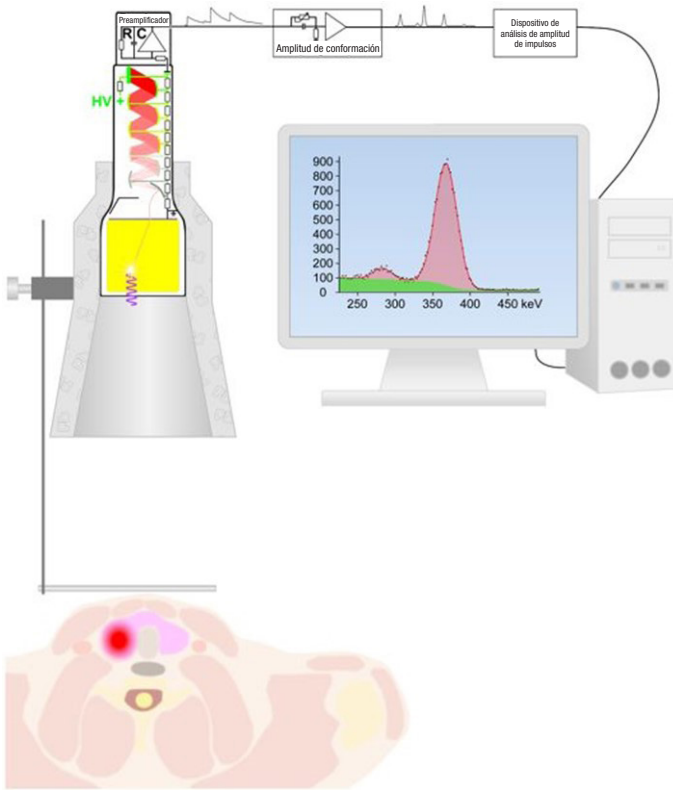


Fig. 4.2. Sonda de captación tiroidea con detector de NaI(Tl). Cortesía de H. Hänscheid.

de alta actividad, la sensibilidad de la sonda debe disminuirse hasta unos cuantos puntos porcentuales, para lo que debe aumentarse de manera considerable la distancia de medición o utilizarse otro colimador con solo una pequeña apertura frente al detector.

Efectos relacionados con la disposición espacial: Debido a que la profundidad media de la distribución de actividad bajo la superficie del cuello influye sobre la sensibilidad de detección debido a la distancia y a la atenuación propios del tejido, debe calibrarse una sonda de captación tiroidea con un maniquí que simule una glándula tiroidea en un cuello. A una distancia de 25 cm entre el cuello y el detector, y una profundidad de calibración de 2,5 cm, si la profundidad de calibración se desvía 0,1 cm de la auténtica profundidad media de actividad bajo la piel se obtiene un error de cerca del 1,5 % que procede casi a partes iguales del ángulo sólido y la atenuación.

Recuento de cuerpo entero: Los detectores de centelleo, o los detectores de radiación portátiles en el caso de los radionucleidos con constantes de altas

tasas de dosis y elevadas actividades, son los aparatos idóneos para medir la función temporal de actividad en el cuerpo entero, sobre todo tras administrar tratamiento con radiofármacos. Como valor del 100 % se utiliza un primer recuento con sonda hecho poco después de administrar el fármaco, antes de que se haya eliminado fracción alguna. Seguidamente, se toman una serie de mediciones que se normalizan según ese valor. Debido a que solo se precisan mediciones relativas para calcular la función de retención, no es necesario hacer una calibración completa del dispositivo a través de mediciones en maniquí. Para asegurarse de que la sensibilidad sea idéntica en todas las mediciones, la distancia de medición debe ser lo bastante amplia (p. ej., 2 m) y debe poder reproducirse con exactitud. Para compensar los cambios que podrían presentarse en la disposición espacial de medición debido a la redistribución de la actividad en el cuerpo, cada valor de retención debería determinarse según la media geométrica normalizada de los recuentos totales en la vista conjugada (anterior y posterior).

4.2.3. Dispositivos para hacer mediciones a partir de imágenes

El fundamento de las técnicas de obtención de imágenes en medicina nuclear es la detección y la ubicación de los fotones que se emiten durante la desintegración radiactiva de los radionucleidos que se administran, o tras ella. En las mediciones dosimétricas macroscópicas, las distribuciones de actividad pueden representarse con imágenes a través de métodos en un plano (bidimensionales) o de tomografía por emisión (tridimensionales). Las imágenes planas ofrecen las ventajas de que se obtienen con rapidez, se procesan con facilidad y no es necesario obtener varias vistas angulares ni reconstruir las imágenes, por lo que resultan prácticas para los usos clínicos. Sin embargo, las imágenes planares no sirven para determinar la profundidad de la fuente ni son fiables para las cuentas que proceden de la actividad en el tejido que se encuentra por encima o por debajo de la estructura objeto de interés. Además, los factores físicos de degradación, como la dispersión, la atenuación y la resolución finita, no pueden modelarse con exactitud. Aunque en las vistas planas pueden delimitarse regiones de interés de manera manual con rapidez, las imágenes planas no pueden utilizarse para determinar volúmenes blanco para dosimetría. Esas limitaciones se superan con técnicas de obtención de imágenes por medio de tomografía, que pueden dividirse en la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT), en la que se obtienen imágenes de fotones aislados, y la tomografía por emisión de positrones (PET), en la que se obtienen imágenes de pares de fotones en coincidencia. Más adelante se presentan los aspectos fundamentales de esos sistemas, y se remite al lector a que consulte otras fuentes para obtener explicaciones más detalladas [4.8, 4.12].

4.2.3.1. *Uso de la gammacámara para obtener imágenes planas y por SPECT*

La gammacámara, también llamada “cámara de centelleo” o “cámara de Anger”, que se utiliza para obtener imágenes planas y por SPECT, es un detector sensible a la posición que detecta y ubica fotones, por lo general rayos gamma que penetran los tejidos corporales. Los componentes principales de las gammacámaras (fig. 4.3) son un colimador (que sirve como abertura de formación de imágenes), un cristal de centelleo (que actúa como medio de detección de los fotones que se transmiten a través del colimador), un conjunto de tubos fotomultiplicadores y dispositivos electrónicos (para determinar la ubicación y la energía asociada con la interacción en el cristal), y un sistema de túnel (para desplazar la cámara). Un fotón que atraviesa el colimador (y que no se absorbe en las paredes de plomo) interactúa con el cristal de centelleo para producir fotones de luz de manera proporcional a la energía que se deposita en el cristal, como se detalla en la sección 4.2.1.2, referente a los contadores de pozo. Los tubos fotomultiplicadores convierten los impulsos de luz en señales electrónicas, que se canalizan a los circuitos lógicos de posición que determinan la ubicación de cada suceso de centelleo en la matriz bidimensional por medio de un promedio ponderado de las señales. Para calcular la energía de cada suceso de centelleo también se suman las señales de todos los tubos fotomultiplicadores. Si la amplitud de los impulsos de la suma de la señal se ubica en una ventana de adquisición de energía definida con antelación, aumenta el valor de los píxeles que corresponde a la ubicación X,Y del suceso. De este modo, la gammacámara produce una imagen bidimensional que constituye una proyección de la distribución de la actividad en el paciente. En las imágenes planas se obtienen una o dos proyecciones (por lo general, anterior y posterior). En el caso de la SPECT, es necesario tomar un número suficiente de proyecciones desde diversos ángulos. En los sistemas de SPECT que utilizan gammacámaras ordinarias con colimadores de orificios paralelos, las proyecciones se obtienen conforme la cámara rota alrededor del paciente. En los sistemas que recurran a colimación con varias aberturas únicas las proyecciones pueden obtenerse sin desplazar los detectores.

El cristal de centelleo de la gammacámara está hecho de un material con alto valor de Z , por lo general $\text{NaI}(\text{Tl})$, con el fin de aumentar la probabilidad de que se produzca absorción fotoeléctrica del fotón incidente. Para elegir el espesor del cristal debe tenerse en cuenta un equilibrio entre la eficiencia, que aumenta con el espesor, y la resolución energética, que disminuye con el espesor. Las gammacámaras ordinarias, diseñadas para detectar fotones con energías de 100 a 200 keV, tienen un cristal con espesor de 9,5 mm. Con los cristales típicos, la eficiencia de detección (del fotopico) es aproximadamente del 80 % para el $^{99\text{m}}\text{Tc}$, pero considerablemente menor para rayos gamma de energías mayores que

CUANTIFICACIÓN DE LA ACTIVIDAD

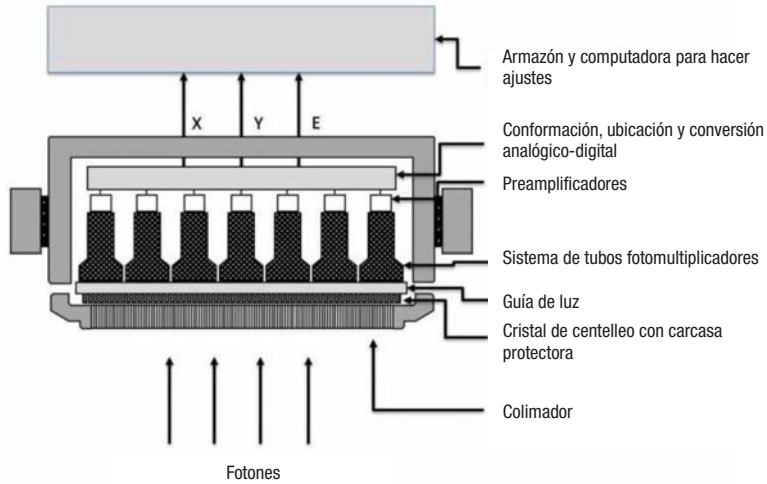


Fig. 4.3. Esquema de una gammacámara. Cortesía de M. Ljungberg.

se asocian con algunos radionucleidos para tratamiento. Por ejemplo, en el caso del ^{131}I para obtención de imágenes, los cristales de centelleo ordinarios tienen una eficiencia menor al 30 % por lo que respecta a la conversión de rayos gamma incidentes en impulsos de fotopico. Por consiguiente, algunas gammacámaras especialmente diseñadas para aplicaciones oncológicas están provistas con cristales más espesos (p. ej., cristales de 15 mm de espesor para obtener imágenes en aplicaciones de tratamiento con yodo radiactivo). En los últimos años, han salido al mercado sistemas de gammacámara que como medio de detección utilizan materiales semiconductores como el telururo de cadmio-zinc (CZT) [4.13, 4.14]. Esos medios de detección toman la energía que se deposita tras una interacción fotónica y la convierten de manera directa en una señal eléctrica sin necesidad de hacerla pasar por tubos fotomultiplicadores. La conversión directa de la energía produce mejores resoluciones energéticas que con los centelleadores, lo que hace posible utilizar ventanas de aceptación más estrechas para distinguir mejor los fotones dispersos. La resolución espacial intrínseca de los detectores semiconductores suele ser mayor que la de los cristales de centelleo ordinarios acoplados con tubos fotomultiplicadores; sin embargo, la eficiencia de detección es menor para fotones de alta energía. En la actualidad, los sistemas de SPECT que utilizan semiconductores de CZT disponibles en el mercado únicamente son adecuados para emisores de fotones de energía baja (p. ej., $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{201}Tl o ^{123}I) y media (p. ej., ^{177}Lu), y esos sistemas no son adecuados para algunos radionucleidos que se utilizan con fines de tratamiento, como el ^{131}I , que emite rayos gamma de mayor energía.

El colimador, que suele ser una placa de plomo que incluye una matriz de orificios y tabiques (paredes), regula los rayos gamma que se dejan pasar. Los fotones que no se ubican en el pequeño margen angular que definen los orificios del colimador se repelen y absorben en los tabiques. Por consiguiente, la distribución de la actividad en el paciente se proyecta en el cristal. Una gran parte de los fotones que emite la fuente se absorben en los tabiques del colimador, lo que limita la eficiencia de las gammacámaras. Hay cuatro tipos fundamentales de colimadores: de abertura única, de orificios paralelos, divergentes y convergentes. Sin embargo, en casi todos los estudios de obtención de imágenes para dosimetría en tratamiento con radiofármacos se utilizan colimadores de orificios paralelos.

La resolución espacial de la gammacámara depende de la resolución intrínseca del cristal centelleador y la resolución del colimador. La resolución intrínseca disminuye con los rayos gamma de baja energía y en función del espesor del cristal. Por lo general, los valores de resolución intrínseca que se miden para el ^{99m}Tc se ubican en el intervalo de anchura a la mitad del máximo de 3 a 4 mm. La resolución del colimador depende de la forma del colimador y de la distancia entre la fuente y el colimador (es decir, depende de la profundidad). Cuando entre la fuente y el colimador hay una distancia mayor a 5 cm, la resolución del colimador predomina sobre la resolución del sistema de gammacámara. La disposición espacial de los orificios del colimador, que incluye el diámetro, la longitud y el espesor de las paredes, tiene gran repercusión tanto en la resolución como en la sensibilidad del colimador (cuadro 4.1).

Los orificios alargados y estrechos producen imágenes con la mejor resolución espacial pero muy poca eficiencia. El equilibrio entre la resolución y la eficiencia se analiza al diseñar los colimadores y también debe tomarse en cuenta al elegir el colimador que habrá de utilizarse con un radionucleido o una aplicación concretos. La clasificación de los colimadores disponibles en el mercado en aparatos para energía baja, media o alta se basa en la energía máxima de rayos gamma que se considera que puede resistir el espesor del tabique (por lo general, para que la penetración del tabique permanezca por debajo del 5 %). Debe optarse por un colimador de energía baja, media o alta en función de la energía fotónica de la que se obtendrán imágenes y de si hay una presencia considerable de fotones de mayor energía que se asocien a la desintegración del radionucleido, así como del equilibrio que se busca entre la resolución espacial y la sensibilidad.

En cuanto a los radionucleidos de uso habitual en las aplicaciones con fines de tratamiento, se recomienda utilizar los colimadores que figuran en el cuadro 4.2. Obsérvese que en el caso de algunos radionucleidos de los que se obtienen imágenes con rayos gamma de energías relativamente bajas, como el ^{166}Ho y el ^{188}Re , se recomienda utilizar colimadores de energía media o alta debido a que las emisiones gamma de mayor energía penetran el tabique y a que,

CUADRO 4.1. CARACTERÍSTICAS DE LAS GAMMACÁMARAS QUE CORRESPONDEN A CINCO DISTINTOS TIPOS DE COLIMADORES DE ORIFICIOS PARALELOS

(del mismo sistema comercial; cortesía de M. Ljungberg)

Colimador	Isótopo	Diámetro del orificio (mm)	Espesor del tabique (mm)	Longitud del orificio (mm)	Resolución a 10 cm de la FWHM (mm)	Sensibilidad a 10 cm (cps/MBq)
LEAP	^{99m} Tc	1,45	0,2	24,05	9,4	148
LEHR	^{99m} Tc	1,11	0,16	24,05	7,5	91
LEUHR	^{99m} Tc	1,16	0,13	35,8	6,0	45
ME	⁶⁷ Ga	2,94	1,14	40,64	10,8	124
HE	¹³¹ I	4	2	59,7	13,2	61

Nota: LEAP: para energía baja, de uso universal; LEHR: para energía baja, de resolución alta; LEUHR: para energía baja, de resolución muy alta; ME: para energía media; HE: para energía alta.

* Para medir los valores se utilizó un cristal de 3/8", de conformidad con la publicación NU-1 2018 de la colección de normas de la Asociación Nacional de Fabricantes de Aparatos Eléctricos (NEMA).

CUADRO 4.2. TIPO DE COLIMADOR QUE SE RECOMIENDA PARA DETERMINADOS RADIONUCLEIDOS UTILIZADOS CON FINES DE TRATAMIENTO Y COMO SUSTITUTOS PARA OBTENCIÓN DE IMÁGENES

(cortesía de M. Ljungberg)

Para energía baja	Para energía baja o media	Para energía media	Para energía media o alta	Para energía alta
^{117m} Sn, ¹⁵³ Sm ¹⁸⁶ Re, ^{99m} Tc	¹²³ I	¹¹¹ In, ¹⁷⁷ Lu ⁶⁷ Cu	⁶⁷ Ga, ¹⁶⁶ Ho ¹⁸⁸ Re, ⁹⁰ Y	¹³¹ I, ⁹⁰ Y

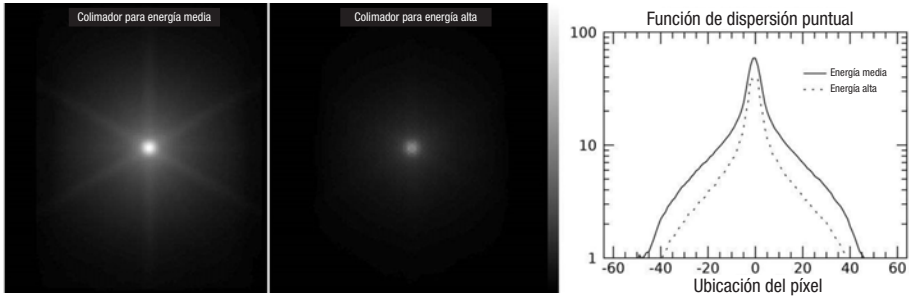


Fig. 4.4. Imágenes de la fuente puntual (izquierda) y los perfiles centrales (derecha) del ^{131}I calculados por simulaciones de Montecarlo para una gammacámara provista con un colimador para energía media y uno para energía alta, en los que se muestra el mayor grado de penetración del tabique que ocurre cuando se utiliza un colimador para energía media. Para la escala de grises se utilizó un valor de gamma de 0,7 para que pudieran observarse los efectos de penetración. Cortesía de M. Ljungberg.

conforme las frena el tejido, las emisiones β generan una cantidad considerable de fotones de radiación de frenado.

La repercusión de la penetración del tabique cuando se utiliza un colimador inadecuado se observa en la figura 4.4, en la que se comparan las imágenes de la fuente puntual y las funciones de dispersión de punto del ^{131}I que se obtienen con una gammacámara provista con colimadores de energía media y alta.

Al obtener imágenes con gammacámaras, el suceso ideal “deseado” es observar un rayo gamma que no interactúa con el objeto o el colimador y atraviesa los orificios de colimación, tras lo que se produce absorción fotoeléctrica en el cristal de centelleo (fig. 4.5).

Por consiguiente, de manera ideal, solo los sucesos que se generan a lo largo de lo que se denomina la “línea de respuesta” (que se define como una trayectoria paralela a los orificios de colimación), contribuyen a la señal que se detecta en la ubicación de píxeles correspondiente. Como resulta claro en la figura 4.5, la intensidad de la señal que se registra en el detector debería ser proporcional a la suma de las actividades a lo largo de la línea de respuesta. Sin embargo, esa suposición no tiene validez debido a la influencia de factores físicos como la atenuación y la dispersión. En la sección 4.4 se trata la aplicación de ajustes para tener en cuenta esos factores.

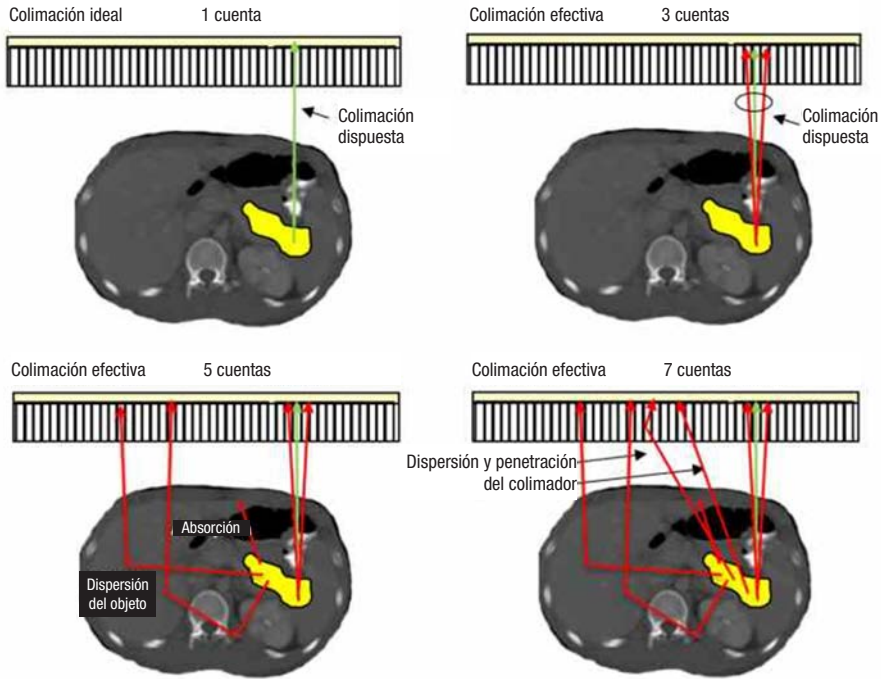


Fig. 4.5. Sucesos proyectados y factores de degradación de imagen. Las líneas de respuesta que muestran los sucesos proyectados deseados se presentan en color verde. Cortesía de M. Ljungberg.

4.2.3.2. El sistema de PET

La PET es un tipo de técnica de obtención de imágenes en la que se producen imágenes tomográficas de la distribución interna de radiofármacos marcados con radionucleidos que emiten positrones [4.8, 4.12, 4.15]. La energía de los positrones se disipa por medio de interacciones electromagnéticas con los electrones de los átomos del medio que atraviesan. A determinadas distancias del sitio de desintegración, que se define por el alcance del positrón, el positrón se conjugará por un instante con un electrón para formar un positronio y, debido a que el positrón es la antipartícula del electrón, ambas partículas se aniquilarán mutuamente. El resultado más habitual de esa interacción es que se producen dos fotones de aniquilación de 511 keV que viajan en direcciones exactamente opuestas (180°) cuando la aniquilación se produce en un positronio en reposo. Con mayor frecuencia, el positronio tiene un impulso que se conserva y transfiere al par de fotones, lo que produce fotones con trayectorias que no son colineales

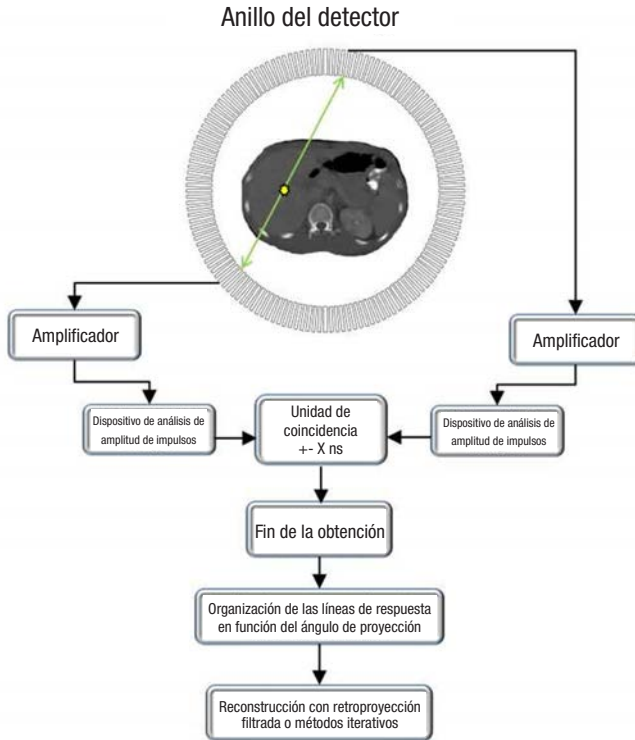


Fig. 4.6. Detección en coincidencia de fotones de aniquilación y diagrama de flujo en el que se muestran los distintos componentes de un sistema de PET. Un sistema de PET obtiene líneas de respuesta para todos los posibles ángulos de proyección de manera simultánea. Por ello, es necesario que haya una fase de reordenamiento para organizar las líneas de respuesta en función del ángulo antes de la fase de reconstrucción. FBP: retroproyección filtrada. Cortesía de M. Ljungberg.

y tienen algún grado de desviación de una línea recta. El carácter simultáneo y antiparalelo de la emisión de fotones de aniquilación hace posible aplicar la detección en coincidencia (fig. 4.6).

En la detección en coincidencia, los sucesos se registran solo si hay detección “simultánea” en dos detectores contrapuestos. En este sentido, el carácter simultáneo está limitado por las características de los detectores y los dispositivos electrónicos conexos, lo que produce una ventana temporal de coincidencia que es de alrededor de 5 nanosegundos para los sistemas de PET que en la actualidad están disponibles en el mercado. La detección en coincidencia produce “colimación electrónica” porque una fuente debe ubicarse en la envoltura que definen las dimensiones de la cara frontal del cristal detector

CUANTIFICACIÓN DE LA ACTIVIDAD

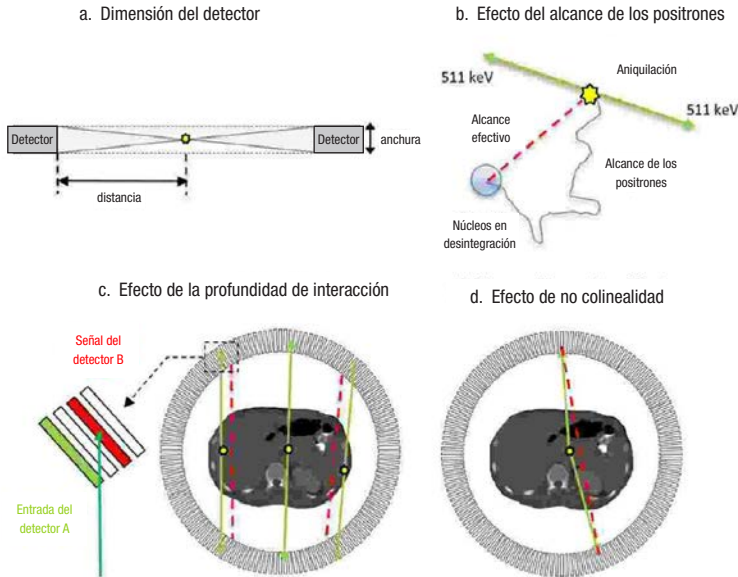


Fig. 4.7. Factores que degradan la resolución espacial de las PET: a) anchura de los elementos de detección independientes; b) efectos del alcance del positrón; c) efecto de la profundidad de interacción; y d) efecto de no colinealidad. Cortesía de M. Ljungberg.

contrapuesto (fig. 4.7 a)). Esta característica de la detección en coincidencia hace innecesaria la “colimación física” y produce sistemas que para una determinada resolución espacial tienen una sensibilidad considerablemente mayor (alrededor de entre 1 y 2 órdenes de magnitud) que los sistemas de SPECT que dependen de la detección de un único fotón. Se consigna un suceso coincidente cuando cualquier par de detectores del sistema detecta fotones de aniquilación dentro de la ventana temporal de coincidencia. La vía que conecta los dos detectores es la línea de respuesta para la PET (la línea verde en la fig. 4.6) y la intensidad de la señal en el detector es proporcional a la actividad total a lo largo de esa línea de respuesta. Dado que los sucesos coincidentes pueden ocurrir entre cualquier par de detectores contrapuestos, hay millones de líneas de respuesta que muestrean la distribución de la actividad en el paciente y proporcionan la información acerca de las proyecciones que se requieren para reconstruir las tomografías. Antes de los últimos años del decenio de 1990, se utilizaban tabiques de plomo para limitar las coincidencias en las líneas de respuesta dentro de un plano axial (PET bidimensional). Ese método permitía aplicar de manera directa algoritmos de reconstrucción y limitaba las coincidencias aleatorias y la radiación dispersa en detrimento de la sensibilidad del recuento. En los dos últimos decenios se han desarrollado nuevos algoritmos de reconstrucción que pueden utilizar de manera

eficaz la información redundante que proporciona el muestreo tridimensional en el que se incluyen las líneas de respuesta de todos los planos del detector. Además, se han desarrollado algoritmos avanzados para eliminar la radiación dispersa hasta el punto de que casi todos los tomógrafos por PET que se utilizan en la actualidad operan en modo tridimensional.

Los sistemas de PET consisten en un gran número de cristales de detección independientes que se configuran para que formen un túnel cilíndrico con una longitud que por lo general es de entre 15 y 25 cm y tiene un diámetro de aproximadamente 90 cm. Las dimensiones de cada detector independiente son distintas según los fabricantes, pero son de aproximadamente $5 \times 5 \times 20 \text{ mm}^3$. Con el fin de mejorar la resolución espacial, recientemente han aparecido sistemas en los que la anchura del detector se redujo hasta los 3 a 4 mm [4.15]. Debido a que la eficiencia intrínseca para la detección en coincidencia depende del producto de las eficiencias intrínsecas de los dos detectores implicados en el suceso, es fundamental que el material del detector tenga una elevada eficiencia intrínseca, en otras palabras, se requiere una elevada densidad y, más aún, un elevado número atómico. Los centelleadores son los aparatos que mejor cumplen esos requisitos.

En el cuadro 4.3 se muestran las propiedades que se asocian a los centelleadores de oxiortosilicato de lutecio (LSO) y oxiortosilicato de lutecio dopado con itrio (LYSO), que en la actualidad son los detectores que se prefiere utilizar en los sistemas de PET disponibles en el mercado (con fines de comparación, se muestran las propiedades del yoduro de sodio, que se utiliza en los sistemas de SPECT). Además de la eficiencia intrínseca, algunas otras características deseables son una respuesta de centelleo rápida y un flujo luminoso alto. En los sistemas de PET clásicos, al igual que en las gammacámaras, los cristales se acoplan con tubos fotomultiplicadores, sin embargo, en algunos nuevos sistemas los cristales se acoplan con fotomultiplicadores de silicio (SiPM) para lograr mayor resolución temporal [4.15]. Además de que mejoran la resolución temporal, los SiPM también son atractivos porque, a diferencia de los tubos fotomultiplicadores, los campos magnéticos no los afectan, por lo que son adecuados para los sistemas conjuntos de PET-RM.

Los sucesos que se detectan en los tomógrafos de PET se clasifican en tres categorías: coincidencias verdaderas, coincidencias aleatorias y coincidencias de dispersión. Una coincidencia verdadera es un suceso genuino que resulta de una única aniquilación positrónica y en el que la fuente se ubica a lo largo de la línea de respuesta (la línea verde de la fig. 4.6).

Una coincidencia aleatoria tiene lugar cuando dos fotones de aniquilación sin relación entre ellos procedentes de distintas fuentes chocan con detectores contrapuestos dentro de la ventana temporal de coincidencia. Ello produce una línea de respuesta falsa, que debe eliminarse de los datos obtenidos (fig. 4.8). Los

CUADRO 4.3. PROPIEDADES DE LOS CENTELLEADORES DE USO HABITUAL EN LOS SISTEMAS DE PET EN COMPARACIÓN CON LOS DE NaI(Tl) QUE SE UTILIZAN EN LOS SISTEMAS DE SPECT

(adaptado de [4.8]; cortesía de M. Ljungberg)

	LSO	LYSO	NaI(Tl)
Valor de Z efectivo	66	64	50
Densidad (g/cm ³)	7,4	7,1	3,67
Espesor (mm) necesario para lograr una eficiencia de 0,875	24	25	60
Producción de luz (% relativo)	75	75	100
Constante de desintegración (ns)	40	45	230

Nota: LSO: oxiortosilicato de lutecio; LYSO: oxiortosilicato de lutecio dopado con itrio; NaI(Tl): yoduro de sodio.

sucesos aleatorios se calculan a partir de las tasas de cuenta de sucesos sencillos en cada detector independiente o a partir de la ventana temporal de coincidencia que se desplaza desde el pico temporal de coincidencia verdadero (la ventana retrasada). La radiación dispersa es otro proceso que produce líneas de respuesta falsas. Tanto uno, como se muestra en la figura 4.8, como ambos fotones de aniquilación pueden ser objeto de dispersión Compton dentro del paciente. En la PET tridimensional, la fracción de dispersión puede ser mayor al 40 % y para corregirla es necesario recurrir a un algoritmo avanzado en el que se utilicen ecuaciones de transporte de fotones para calcular el componente de dispersión de cada proyección. Otra dificultad que se presenta en la PET en relación con los emisores de positrones, como el ¹²⁴I, es la coincidencia entre un fotón de aniquilación y el rayo gamma instantáneo que se asocia con la desintegración.

En las PET ordinarias no se contempla ubicar la posición de la fuente a lo largo de la línea de respuesta y, por ello, los datos de las proyecciones se retroproyectan en todo el volumen de reconstrucción. Sin embargo, el tiempo de subida de la señal de centelleo de los cristales de LSO y LYSO es lo suficientemente rápido para que la diferencia en los tiempos de llegada de las señales que se detectan y que están implicadas en la línea de respuesta puedan medirse en una ventana de 500 picosegundos o menos [4.16]. Esta información se utiliza en las PET mediante tiempo de vuelo y proporciona la ubicación

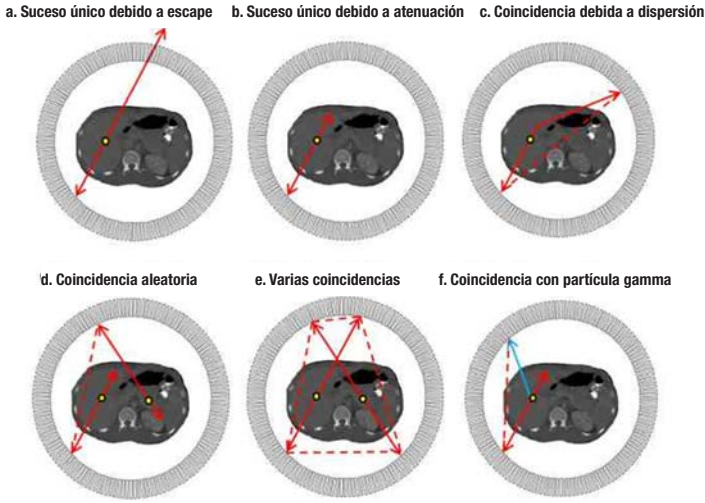


Fig. 4.8. Distintos tipos de sucesos no deseados que pueden presentarse en los sistemas de PET. Los fotones de aniquilación se señalan en rojo y los rayos gamma instantáneos se señalan en azul. Las líneas de respuesta de los sucesos coincidentes no deseados se señalan con líneas discontinuas rojas. Obsérvese que, en el ejemplo de varias coincidencias, pueden presentarse cuatro coincidencias falsas además de las dos coincidencias verdaderas y es posible que la cámara no distinga entre las coincidencias verdaderas y las falsas. Cortesía de M. Ljungberg.

aproximada de la fuente a lo largo de la línea de respuesta. La información del tiempo de vuelo puede utilizarse en la fase de reconstrucción para mejorar de manera considerable la relación señal/ruido. La mejora que supone la PET mediante tiempo de vuelo es más notoria cuando se utiliza para objetos de mayores dimensiones. La resolución espacial de un sistema de PET depende principalmente de la anchura de los elementos detectores independientes (fig. 4.7 a)) y la resolución (FWHM) equivale aproximadamente a la mitad de la anchura del detector. La mayor parte de las mejoras en la resolución espacial de los últimos dos decenios fueron producto del uso de detectores independientes más pequeños. La resolución espacial en los tomógrafos para PET de cuerpo entero por lo general es de una anchura a la mitad del máximo de entre 4 y 6 mm al centro del campo de visión. Entre los factores que degradan la resolución espacial se encuentran el paralaje del detector (efecto de la profundidad de interacción), la no colinealidad de los fotones de aniquilación y el alcance de los positrones (fig. 4.7). El problema del paralaje aumenta conforme la fuente se ubica hacia la periferia del campo de visión, en el que la línea de respuesta atraviesa de manera oblicua un conjunto de detectores. Debido a que se desconoce la profundidad de la interacción en los detectores que interactúan, se desconoce la ubicación

exacta de las líneas de respuesta. Aunque se ha consagrado una gran cantidad de investigación a obtener información acerca de la profundidad de las interacciones, los resultados no se han incorporado todavía en ningún sistema de uso extendido que esté disponible en el mercado. El efecto de no colinealidad alude al hecho de que los fotones de aniquilación por lo general no se emiten exactamente a 180° . La dispersión del ángulo de la trayectoria entre los fotones de aniquilación añade cerca de 2 mm de la anchura a la mitad del máximo a la resolución espacial de los sistemas para PET de cuerpo entero [4.8]. Otro factor de degradación que se asocia a las propiedades físicas de la aniquilación de fotones es la distancia que los positrones viajan antes de aniquilarse. Este efecto del alcance de los positrones depende de la energía del positrón emitido y tiene una repercusión mayor para los emisores de positrones de mayor energía, como el ^{82}Rb (3,4 MeV frente a 0,63 MeV para el ^{18}F).

Debería entenderse que las características de resolución espacial se pensaron para densidades de cuentas elevadas y que cabe esperar que en estudios reales la resolución espacial sea peor debido a que se aplica un suavizado para eliminar ruido en las imágenes reconstruidas. Debido a los efectos de volumen parcial, se observarán alteraciones en los resultados cuantitativos en los objetos que sean más pequeños que el doble de la resolución espacial (FWHM) del sistema de obtención de imágenes. Como se examinará en la sección 4.4.3, se puede recurrir a la corrección por resolución espacial y la aplicación de coeficientes de corrección para compensar ese efecto.

4.2.3.3. *Sistemas híbridos o integrados de obtención de imágenes*

El hecho de que en los establecimientos clínicos ya se cuente con sistemas híbridos (o integrados) de obtención de imágenes por medio de SPECT-TC y PET-TC, que hacen posible asociar información fisiológica y anatómica, ha aumentado la exactitud de la tomografía cuantitativa por emisiones. En especial, el equipo para obtener imágenes anatómicas facilita la creación de mapas de atenuación para aplicar correcciones y tener en cuenta la atenuación heterogénea. Puesto que ofrecen mayor resolución espacial y contraste, los mapas de atenuación basados en tomografía computarizada (TC) elaborados a partir de sistemas de SPECT-TC y PET-TC con tiempos de obtención insignificantes han sustituido los que anteriormente se creaban con tiempos de obtención prolongados y una fuente de transmisión. Además, la información anatómica puede utilizarse en algunos métodos de corrección para tener en cuenta la dispersión y el volumen parcial. La toma en secuencia durante una única sesión de obtención de imágenes con un sistema híbrido acaba con gran parte de los errores y las complicaciones asociados al registro convergente de las imágenes de las estructuras anatómicas y las funciones corporales con sistemas distintos.

Además de mejorar la obtención de imágenes cuantitativas en general, la disponibilidad de los sistemas híbridos ha facilitado las mediciones dosimétricas tridimensionales para pacientes concretos. Si con el fin de determinar características farmacocinéticas se hacen SPECT-TC o PET-TC en distintos momentos, pueden registrarse imágenes de TC-TC para registrar de manera convergente las imágenes de las emisiones. La TC también puede utilizarse para obtener el mapa de densidad acoplado con los mapas de actividad a partir de imágenes obtenidas por PET o SPECT de manera convergente; ese mapa es necesario para hacer mediciones dosimétricas individualizadas con técnicas como la determinación del transporte de radiaciones por método de Montecarlo. Además, la segmentación a partir de TC puede utilizarse para delimitar volúmenes de interés con el fin de calcular la dosis absorbida media o crear histogramas de dosis y volumen para la región blanco. Sin embargo, en algunos casos la segmentación puede resultar difícil, en especial en el caso de lesiones mal definidas, porque, a diferencia de la TC con fines de diagnóstico, en los sistemas híbridos las TC por lo general se hacen en modo de baja dosis y sin potenciación con medio de contraste. Se han hecho varios estudios acerca de mediciones dosimétricas clínicas en tratamientos con radionucleidos por medio de imágenes anteriores y posteriores a los tratamientos obtenidas mediante sistemas de SPECT-TC y PET-TC; pueden consultarse algunos ejemplos en los opúsculos núm. 24 y 26 del Comité sobre dosis médica de radiación interna [4.17, 4.18]. Cuando se obtienen imágenes por medio de SPECT-TC o PET-TC en varios momentos para utilizarlas en aplicaciones de dosimetría, resulta de especial importancia tener en cuenta la exposición a la radiación derivada del componente de TC del estudio. Si la TC se hace únicamente para producir mapas de densidad y atenuación, la corriente del tubo puede disminuirse de manera considerable sin que haya una pérdida de exactitud sustancial [4.19]. En caso de ser necesario, puede hacerse una TC de mayor calidad para segmentación en uno de los puntos temporales de obtención de imágenes con una TC a menor dosis para corregir la atenuación únicamente en los demás momentos.

A pesar de que la SPECT-RM aún se encuentra en fase de investigación, en el mercado ya hay sistemas de PET-RM disponibles. Por lo que se refiere a las técnicas de imagen cuantitativas, respecto de la PET-TC, la PET-RM tiene las ventajas de que ofrece mayor contraste en las partes blandas, permite obtener imágenes por medio de PET y RM de manera simultánea y ofrece la posibilidad de mejorar la corrección para tener en cuenta el movimiento [4.20]. Sin embargo, la obtención de mapas de corrección de atenuación exactos para pacientes concretos, uno de los principales requisitos para lograr una elevada exactitud en las técnicas cuantitativas, resulta problemática debido a que, a diferencia de la TC, las imágenes obtenidas por medio de resonancia magnética no pueden utilizarse para valorar de manera directa la densidad de los tejidos. Los métodos

para corregir la atenuación a partir de RM que incluyen los sistemas disponibles en el mercado y los que están en desarrollo por lo general requieren información acerca del objeto obtenida *a priori* [4.21]. De manera reciente, se ha suscitado considerable interés en métodos de aprendizaje profundo para resolver los problemas que conlleva la corrección de atenuación en las PET [4.22]. En algunos estudios se ha informado de redes neuronales convolucionales adiestradas para generar pseudoimágenes de TC a partir de imágenes de RM. Hasta la fecha, las investigaciones acerca del uso de PET-RM para mediciones dosimétricas clínicas en tratamientos con radionucleidos se han limitado a la radioembolización con ^{90}Y [4.23, 4.24].

4.3. RECONSTRUCCIÓN TOMOGRÁFICA DE IMÁGENES

4.3.1. Conceptos generales

Los sistemas de obtención de imágenes por medio de SPECT y PET que se trataron en la sección anterior producen proyecciones angulares bidimensionales medidas por detectores que rotan alrededor de los pacientes o que se disponen alrededor de los pacientes en forma de anillo. El desafío básico de la obtención de imágenes por medio de tomografías por emisiones es determinar la manera de hacer cálculos exactos de la distribución tridimensional interna de la concentración de radiofármacos en los pacientes a partir de esas mediciones externas. Este proceso, conocido como “reconstrucción tomográfica de imágenes”, puede llevarse a cabo si se recopilan los datos externos adecuados de un número suficiente de proyecciones angulares. Los datos que deben utilizarse son líneas de respuesta o integrales de línea. Las integrales de línea representan la suma lineal de la variable objeto de estudio (las cuentas medidas) a lo largo de una trayectoria concreta a través de la distribución interna (figs. 4.5 y 4.6). A los conjuntos de integrales de línea para una disposición espacial concreta (p. ej., haces en paralelo o en abanico) a un ángulo determinado se les denomina “proyecciones”. Para lograr reconstrucciones tomográficas exactas debe contarse con un conjunto completo de proyecciones que abarquen los ángulos de proyección hasta por lo menos 180° . En el caso de las imágenes obtenidas por medio de SPECT, las proyecciones por lo general (aunque no siempre) se obtienen en secuencia debido a que las gammacámaras rotan alrededor de los pacientes. La disposición espacial de la proyección está determinada por los colimadores, que casi siempre son paralelos. En las imágenes obtenidas por medio de PET, las proyecciones dependen de las coincidencias que se presenten en la línea de respuesta entre un detector concreto y todos los detectores contrapuestos que conforman un anillo. Aunque esas proyecciones proceden de haces dispuestos en forma de abanico,

los haces pueden reordenarse en disposición paralela. Si se simplifica y se da por sentado que no hay dispersión ni atenuación de fotones, las cuentas que se detectan en la línea de respuesta en una proyección son proporcionales a la suma de la actividad a lo largo de la línea de respuesta. Sin embargo, debido a que en realidad eso no ocurre, para obtener imágenes tomográficas exactas deben aplicarse factores físicos de compensación para tener en cuenta la degradación de las imágenes.

Por lo general los datos obtenidos por medio de PET y SPECT se reorganizan en conjuntos de datos denominados “sinogramas” (debido a la forma senoidal que forman los puntos de las proyecciones cuando se muestran de esta manera). Los sinogramas representan todos los datos obtenidos para una determinada posición axial en una imagen. Cada fila del sinograma corresponde a un ángulo de proyección concreto, y los valores que se encuentran en las filas representan la señal integrada para una determinada línea de respuesta para ese ángulo. Así pues, la primera y la última filas representan el primer y el último ángulos de proyección, respectivamente.

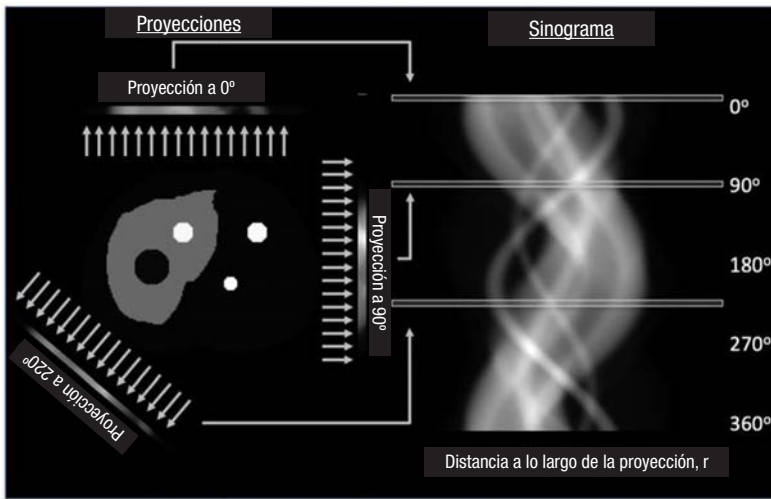


Fig. 4.9. Perfiles de proyección para un corte tomográfico de un objeto mostrados en forma de sinograma. El sinograma es un conjunto de proyecciones ordenadas por ángulo. El objeto es un hígado con una zona de hipercaptación y una de hipocaptación, y pueden observarse dos zonas de hipercaptación fuera del volumen hepático. Cortesía de M. Ljungberg.

En la figura 4.9 hay un ejemplo de sinograma para un corte tomográfico concreto. Los sinogramas pueden ser muy útiles para detectar movimientos que se producen durante la obtención de imágenes, ya que los movimientos imprevistos producen irregularidades que pueden detectarse con relativa facilidad en las formas que, de otro modo, serían regulares.

La explicación matemática de la reconstrucción tomográfica de imágenes obtenidas por medio de SPECT y PET rebasa el alcance de la presente publicación, pero puede consultarse en textos especializados en tomografía por emisiones [4.25, 4.26]. Los factores de corrección para tener en cuenta la atenuación y los demás factores que degradan la calidad de las imágenes de tomografía se examinarán después de que se presente la teoría general de reconstrucción de la imagen.

4.3.2. Los principios fundamentales de la retroproyección

Debido a que el número de cuentas en una matriz de proyección es un reflejo del número de sucesos detectados a partir de los fotones emitidos a lo largo de una línea de respuesta concreta para un ángulo determinado (sin tener en cuenta la atenuación), el método más sencillo para calcular la distribución de la fuente subyacente consiste en retroproyectar los sucesos detectados a lo largo de la misma trayectoria en la que se determinaron. Con lenguaje matemático, la retroproyección se expresa de la manera siguiente:

$$f(x,y) = \int_0^{\pi} p(r,\theta) d\theta \quad (4.1)$$

donde $f(x,y)$ es la distribución de la fuente calculada por tomografía, r es la posición horizontal de la matriz de la proyección y $p(r,\theta)$ representa la señal medida en r para el ángulo θ . Con una retroproyección simple no puede calcularse con exactitud la distribución de la fuente porque ese método consiste exclusivamente en hacer sumas y proyectar los datos a lo largo de líneas distribuidas de manera uniforme. Ello produce imágenes borrosas en las que el grado de borrosidad está determinado por el valor recíproco de la distancia entre el punto de obtención de la proyección y la auténtica ubicación de la fuente. En las imágenes de la hilera superior de la figura 4.10 pueden observarse ejemplos de ese efecto. En la figura se aprecia la retroproyección directa que se aplicó a estudios hechos con 8, 16, 32, 64 y 128 ángulos de proyección distribuidos de manera uniforme en una circunferencia de 360° a partir de datos de proyecciones obtenidos por simulaciones de Montecarlo que corresponden a un maniquí de hígado que tiene una zona de hipocaptación y lesiones.

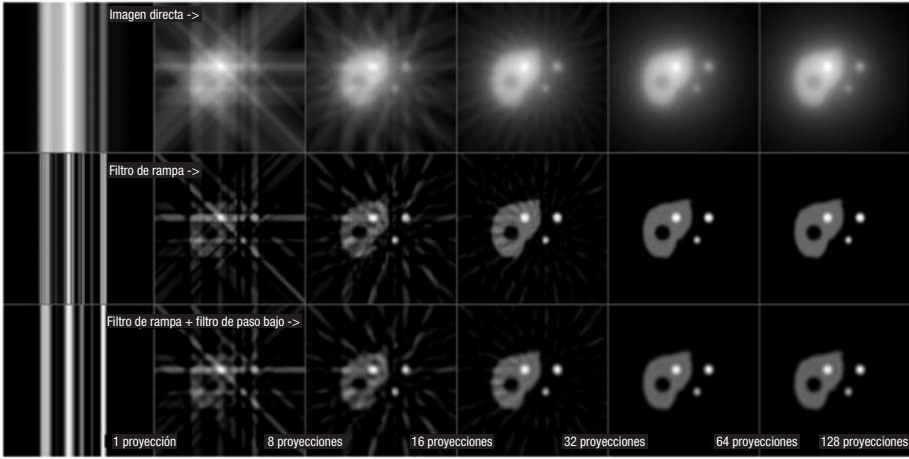


Fig. 4.10. Reconstrucción de imágenes obtenidas por medio de SPECT para estudios hechos con 8, 16, 32, 64 y 128 ángulos de proyección por medio de retroproyección directa (hilera superior), reconstrucción con filtro de tipo rampa (hilera del medio) y una reconstrucción a partir de combinar un filtro de tipo rampa y un filtro de tipo Butterworth de paso bajo (hilera inferior). Aunque el filtro disminuye el ruido, también degrada la resolución espacial. Las proyecciones se obtuvieron mediante el código SIMIND para simulaciones de Montecarlo y corresponden al objeto de la fig. 4.9 y ^{99m}Tc . Cortesía de M. Ljungberg.

Para resolver la cuestión de la intensa borrosidad que se produce con la retroproyección directa debe aplicarse a los datos de la proyección un filtro matemático que está constituido por la función inversa a la que produce la borrosidad. Para aplicar el filtro puede hacerse una convolución en el dominio espacial o una multiplicación en el dominio de Fourier. Al filtro correspondiente al dominio de Fourier se le llama “filtro de tipo rampa”, $|v|$ (donde v expresa frecuencia espacial), porque el valor de la amplitud del filtro aumenta de manera lineal en función de la frecuencia espacial. En el dominio espacial, el filtro equivalente está constituido por una función con forma de seno cardinal (fig. 4.11) que incluye valores negativos que disminuyen los valores de la imagen reconstruida que el algoritmo de retroproyección asigna de manera errónea.

Con lenguaje matemático, la retroproyección filtrada puede expresarse por medio de la ecuación siguiente:

$$f(x, y) = \int_0^\pi \mathcal{F}^{-1} \left[|v| \mathcal{F} \{ p(r, \theta) \} \right] d\theta \quad (4.2)$$

donde $\mathcal{F}$ y $\mathcal{F}^{-1}$ representan la transformada de Fourier y la transformada de Fourier inversa, respectivamente. Uno de los problemas de utilizar filtros de tipo

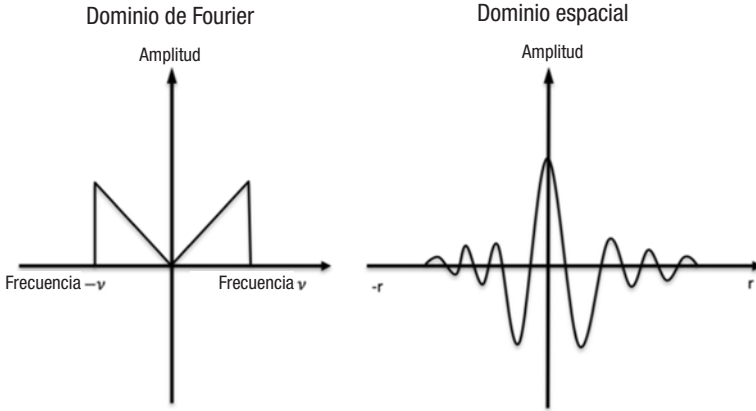


Fig. 4.11. El filtro de tipo rampa (izquierda) que se utiliza en el espacio frecuencial y el filtro correspondiente que se utiliza en el dominio espacial (derecha). Obsérvense los lóbulos negativos que disminuyen la borrosidad que causan los métodos de retroproyección. El efecto de reducción puede observarse en la hilera del medio de la fig. 4.10. Cortesía de M. Ljungberg.

rampa es que son filtros de paso alto que amplifican las señales de las frecuencias altas en los tramos en los que predominan las fluctuaciones estadísticas (ruido), lo que amplifica el ruido. Un método habitual para disminuir la amplificación del ruido es aplicar un filtro de paso bajo. En el dominio frecuencial, el filtro de paso bajo, $lp(v)$, puede aplicarse de manera directa al filtro de tipo rampa por medio de la multiplicación siguiente:

$$f(x,y)=\int_0^{\pi}\mathcal{F}^{-1}\left[lp(v)|v|\mathcal{F}\{p(r,\theta)\}\right]d\theta \tag{4.3}$$

El efecto del filtro de paso bajo puede observarse en la hilera inferior de la figura 4.10.

4.3.3. Limitaciones de la retroproyección filtrada

La retroproyección filtrada se ha utilizado de forma satisfactoria desde hace muchos años, en parte, debido a que es un proceso relativamente sencillo y rápido. No obstante, el método tiene varias limitaciones. El filtro de tipo rampa solo conseguirá eliminar el efecto de borrosidad si se utiliza un número infinito de ángulos de proyección. No obstante, en las aplicaciones de uso médico, debido a las limitaciones temporales que conlleva la atención de los pacientes, el número de ángulos de proyección y los tiempos de obtención de cada proyección están limitados, por lo que en la imagen final se obtienen artefactos en forma

de estrella cuando se aplica el filtro de tipo rampa. Aunque se cuenta con métodos aproximativos para corregir la atenuación y la resolución espacial, la retroproyección filtrada no sirve para compensar con exactitud los efectos físicos que degradan las imágenes, por ejemplo, la atenuación heterogénea, la dispersión o la borrosidad debida a la resolución del colimador.

En las PET tridimensionales es necesario aplicar un algoritmo de reconstrucción avanzado para poder utilizar todos los datos que se obtienen. Los sucesos coincidentes que se consignan en el plano de un único anillo detector se denominan “planos directos” y aportan información suficiente para proceder a la reconstrucción por medio de algoritmos ordinarios a ese efecto, parecidos a los que se utilizan en las SPECT. Además, en las PET tridimensionales también se detectan sucesos coincidentes entre anillos independientes que obtienen muestras del objeto de manera oblicua y aumentan la sensibilidad aproximadamente cuatro veces. Durante los primeros años tras el lanzamiento de la PET, fue difícil incorporar esa información en la reconstrucción de imágenes. Colsher [4.27] desarrolló un algoritmo de retroproyección filtrada tridimensional que está disponible como alternativa para hacer reconstrucciones en la mayor parte de los aparatos de PET. Aunque la retroproyección filtrada tridimensional es relativamente rápida, no está exenta de producir artefactos en forma de estrella y no es adecuada para hacer correcciones tales como la recuperación de resolución.

4.3.4. La reconstrucción iterativa

La reconstrucción iterativa constituye una alternativa a los métodos analíticos de reconstrucción de imágenes (tales como la retroproyección filtrada). A diferencia de la retroproyección filtrada, en los métodos iterativos puede tenerse en cuenta la estructura del ruido que se presenta al hacer mediciones y se incluyen modelos realistas de los procesos de emisión y detección. En la reconstrucción iterativa se parte de una aproximación inicial de la distribución de la fuente (por lo general, una distribución uniforme). El algoritmo genera proyecciones a partir de esa distribución de fuente por medio de modelización del sistema de obtención de imágenes. A este proceso se le llama “proyección directa” y constituye el tratamiento opuesto a la retroproyección que se presentó con anterioridad. En la modelización pueden incluirse todas las propiedades físicas del transporte de fotones y la disposición espacial del sistema de las que se tenga conocimiento. Las proyecciones que se generan por medio de este proceso se comparan con los datos de proyección que efectivamente se obtuvieron. Las relaciones entre las proyecciones en cada píxel se retroproyectan y la imagen que se genera se utiliza para obtener una aproximación actualizada. El proceso de comparar valores y actualizar la aproximación se repite (se itera) hasta que se obtenga una aproximación de la imagen reconstruida que converja con la

imagen auténtica. Desde el punto de vista informático, la reconstrucción iterativa consume muchos recursos porque, por lo común, es necesario llevar a cabo un gran número de iteraciones que incluyen etapas de proyección y retroproyección para obtener una imagen de calidad admisible.

En la reconstrucción iterativa, al modelo que caracteriza el proceso de emisión y detección que establece un vínculo entre la distribución de actividad del objeto y la determinación de las proyecciones se le denomina “matriz del sistema”. La matriz del sistema caracteriza la probabilidad de que los fotones que se emiten en vóxeles concretos de la distribución del objeto se detecten en determinados píxeles de las proyecciones. Además de tener en cuenta la disposición espacial del sistema, factores como la atenuación pueden incorporarse en el modelo del sistema de manera sencilla por medio de la ponderación de los elementos de la matriz. En comparación con los métodos analíticos, los métodos iterativos que modelizan de manera directa el sistema producen imágenes reconstruidas con menos ruido y datos de cuantificación más exactos, dos características fundamentales para la dosimetría tridimensional.

4.3.4.1. *Algoritmo de esperanza y maximización para estimación por máxima verosimilitud (ML-EM)*

La reconstrucción iterativa consiste en utilizar un criterio y un algoritmo iterativo para determinar la distribución de actividad en la que el criterio se optimice. En otras palabras, al optimizar el criterio se obtienen los valores aproximados de la distribución de la actividad que se ajustan mejor a los datos de la proyección obtenidos. El criterio que se utiliza con mayor frecuencia es el de máxima verosimilitud (ML), que busca determinar la distribución de actividad que aumente al máximo la probabilidad de que los datos de la proyección se ajusten a una distribución de Poisson. En los sistemas de obtención de imágenes en medicina nuclear disponibles en el mercado, la optimización iterativa de la máxima verosimilitud por lo general se hace a través del método de esperanza y maximización para estimación por máxima verosimilitud (ML-EM) propuesto por Shepp y Vardi [4.28] y el método estrechamente relacionado de esperanza y maximización para conjuntos ordenados (OS-EM) [4.29]. Por lo general, el algoritmo de ML-EM puede expresarse por medio de la siguiente ecuación iterativa:

$$f_j^{n+1} = \frac{f_j^n}{\sum_i a_{ij}} \sum_i a_{ij} \frac{p_i}{\sum_k a_{ik} f_k^n} \quad (4.4)$$

donde f_j^n and f_j^{n+1} son las aproximaciones actuales y las nuevas, respectivamente, de los valores de la imagen en el j -ésimo vóxel, p_i son los datos

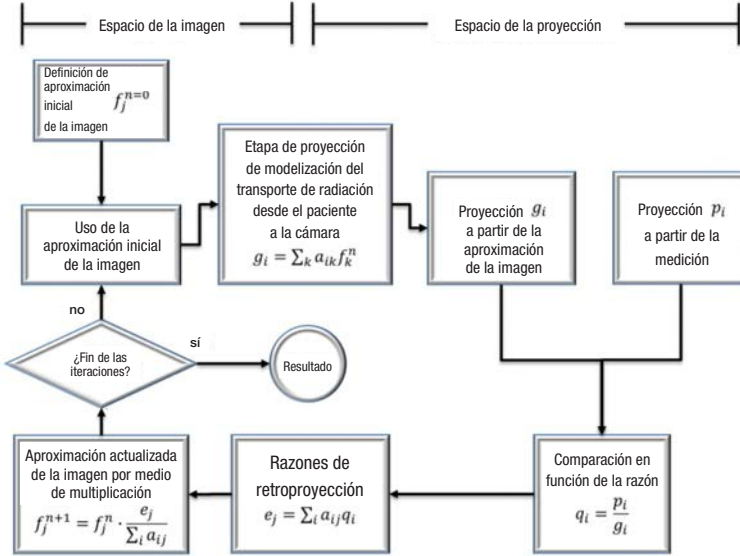


Fig. 4.12. Diagrama de flujo en el que se muestran las etapas principales del algoritmo de ML-EM. Cortesía de M. Ljungberg.

de la proyección determinados en el i -ésimo píxel y a_{ij} son los elementos de la matriz del sistema. En el diagrama de flujo de la figura 4.12 se observan las etapas del algoritmo de ML-EM.

En su forma más sencilla, dando por sentado que no hay atenuación de los fotones, no hay contribuciones a la dispersión y el colimador no produce borrosidad, a_{ij} tiene un valor equivalente a la unidad a lo largo del rayo de la vista de la proyección de interés. En su forma más general, en la matriz del sistema se tienen en cuenta todos los efectos físicos y de la disposición espacial que influyen sobre el suceso detectado. Por consiguiente, es preciso incluir la probabilidad de que los fotones se absorban o se dispersen a lo largo del trayecto y efectos tales como la penetración del colimador. En su conjunto, esas variables permiten obtener la probabilidad de que un fotón que parte de una ubicación concreta en el objeto se detecte en un píxel determinado. Esas probabilidades dependen del ángulo de proyección, de la disposición espacial del paciente y de la distribución de la fuente. Al hacer el cálculo previo de esas probabilidades se obtiene un gran conjunto de datos que aumenta en función del tamaño de la matriz de obtención y el número de ángulos de proyección.

Los componentes que se encuentran a la derecha en la ecuación (4.4) representan la razón entre las proyecciones determinadas y aproximadas que se retroproyecta para generar lo que se conoce como “imagen de error”. Tras

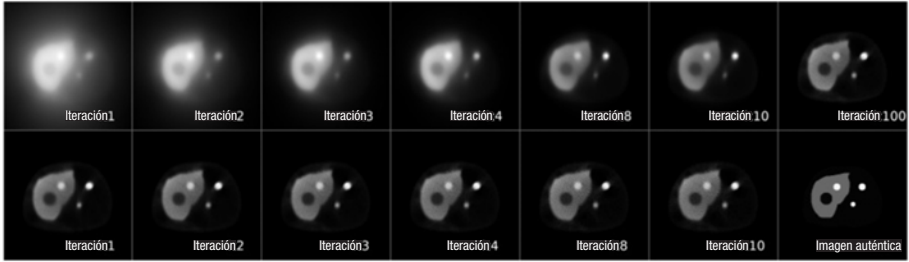


Fig. 4.13. Mejoras en las aproximaciones de la distribución de la fuente según el número de iteraciones con el ML-EM (hiler superior) y el OS-EM (hiler inferior) para el maniquí de la fig. 4.9. Obsérvese que la convergencia se produce con mayor rapidez con el OS-EM que con el ML-EM. En el algoritmo de OS-EM se utilizaron 8 ángulos por subconjunto y se hicieron 16 actualizaciones por iteración. Cortesía de M. Ljungberg.

normalizarla, la imagen de error se multiplica por la aproximación anterior de la imagen y el procedimiento se repite. Ese procedimiento iterativo converge en una imagen estable conforme la aproximación actualizada de la imagen se acerca a la auténtica distribución de la fuente (fig. 4.13), lo que permite obtener proyecciones aproximadas que se ajusten mejor a las proyecciones determinadas y, de manera ideal, la razón entre ambas proyecciones debería converger en la unidad. No obstante, si se prosigue con las iteraciones se aumentan los niveles de ruido en la imagen reconstruida.

4.3.4.2. Algoritmo de esperanza y maximización para conjuntos ordenados (OS-EM)

Al utilizar el algoritmo ML-EM se requiere un gran número de iteraciones para obtener convergencia; con anterioridad, esto suponía un problema que impedía que el método se utilizara en el ámbito médico. Sin embargo, en 1994, Hudson y Larkin propusieron un método para acelerar el proceso; lo llamaron “OS-EM” [4.29] y, desde entonces, varios fabricantes le han dado amplio uso. La diferencia principal entre el OS-EM y el ML-EM es que en el OS-EM únicamente se utiliza un subconjunto del conjunto de datos total para actualizar cada imagen. En las subiteraciones posteriores se utilizan distintos subconjuntos de los datos de la proyección hasta que se utilizan todas las proyecciones. En comparación con el ML-EM, esto acelera el proceso un número de veces que aproximadamente equivale al número de subconjuntos que se utilizan. En el caso de 128 proyecciones con un tamaño de subconjunto (número de proyecciones por subconjunto) de 8, habrá 16 subconjuntos ($8 \times 16 = 128$) y el proceso se acelerará 16 veces.

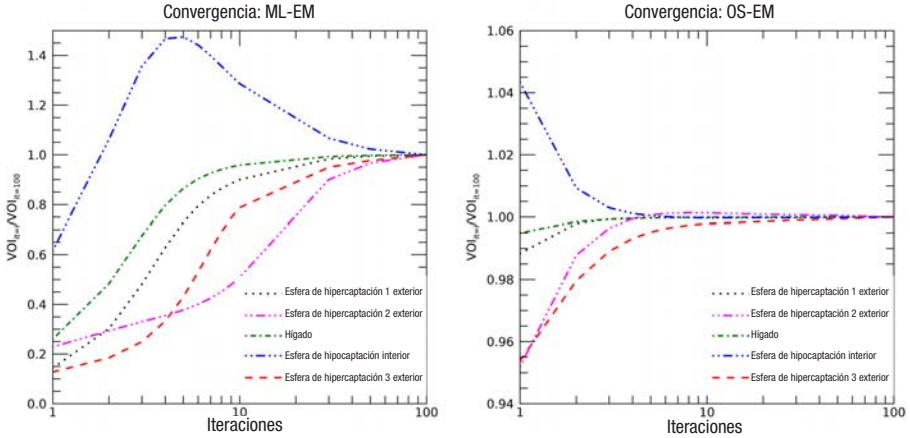


Fig. 4.14. La suma de las cuentas en los volúmenes de interés en relación con la convergencia (100 iteraciones), en función del número de iteraciones con el ML-EM (izquierda) y el OS-EM (derecha). Los resultados de cada iteración se normalizaron según el resultado para 100 iteraciones. Obsérvese que la escala en el eje de las ordenadas es distinta en ambas gráficas. En el algoritmo de OS-EM se utilizaron 8 ángulos por conjunto y se hicieron 16 actualizaciones por iteración. Cortesía de M. Ljungberg.

De la figura 4.13 se desprende que la forma de las imágenes se estabiliza conforme aumenta el número de iteraciones. Esto también ocurre con los niveles de cuentas de las imágenes. En la figura 4.14 se hace una comparación entre la convergencia de la suma de cuentas en cinco volúmenes de interés que corresponden a tres zonas de hipercaptación, la zona de hipocaptación y el hígado, en función del número de iteraciones. Los valores obtenidos para cada iteración se normalizaron según la suma de las cuentas correspondientes a la aplicación de 100 iteraciones. Con el OS-EM en todos los casos se llega a la convergencia con un menor número de iteraciones. Una propiedad fundamental que debe tenerse en cuenta es que la convergencia no es lineal. Como resulta claro a partir de la figura 4.14, en los objetos grandes se llega a la convergencia con mayor rapidez que en los pequeños. En general, es necesario hacer más iteraciones para llegar a la convergencia si el modelo del sistema incorpora factores físicos que degradan las imágenes.

4.3.4.3. Equilibrio entre la resolución y el ruido

Al reconstruir objetos a partir de datos de proyección con ruido, suele observarse mayores niveles de ruido y número de artefactos de pico conforme aumenta el número de iteraciones. La alternativa más sencilla para resolver este

problema es detener el proceso al cabo de unas pocas iteraciones; sin embargo, esto puede producir pérdidas de resolución espacial y exactitud cuantitativa. Otra posibilidad es que los datos de la proyección se traten con antelación con un filtro de paso bajo antes de la fase de reconstrucción, sin embargo, se perderá la propiedad de la que parten el ML-EM y el OS-EM, es decir, que el ruido se ajusta a una distribución de Poisson. Las imágenes reconstruidas con ruido también pueden filtrarse de manera posterior con un filtro tridimensional de suavizado, una opción que está ampliamente disponible en los programas informáticos del mercado. Sin embargo, los filtros de paso bajo siempre disminuyen los componentes de alta frecuencia, independientemente de si reflejan los auténticos detalles finos o los cambios locales debidos al ruido, lo que produce pérdida de resolución espacial y exactitud cuantitativa. Para determinar el número de iteraciones y la cantidad de suavizado deberían tenerse en cuenta las aplicaciones y el equilibrio entre la resolución y el ruido. Si la magnitud de interés es la media de la dosis absorbida en una región blanco, puede utilizarse un mayor número de iteraciones porque en un volumen de interés ello tenderá a disminuir los efectos del ruido y los artefactos de pico (ambos aumentan según el número de iteraciones). No obstante, si la magnitud de interés consiste en variables tridimensionales de dosis, como los histogramas de dosis y volumen, es posible que lo óptimo sea utilizar un pequeño número de iteraciones debido a la sensibilidad al ruido [4.30].

Una alternativa a la regularización del ruido mediante aplicación posterior de un filtro o disminución precoz de las iteraciones es utilizar algoritmos bayesianos que incorporen información previa respecto del ruido previsto. El algoritmo más utilizado es el de máxima verosimilitud (MAP) [4.31]. La ecuación del MAP es parecida a la del ML-EM (4.4), pero se añade un término (anterior) en el denominador que limita la diferencia entre los valores de cuenta en vóxeles colindantes, por lo que propicia la obtención de imágenes más suavizadas y con menos ruido. El algoritmo MAP-EM [4.32] se expresa como sigue:

$$f_j^{n+1} = \frac{f_j^n}{\sum_i a_{ij} + \beta \left. \frac{\partial U(\mathbf{F})}{\partial f_j} \right|_{\mathbf{F}=\mathbf{F}^n}} \sum_i a_{ij} \frac{p_i}{\sum_k a_{ik} f_k^n} \quad (4.5)$$

El término U , con frecuencia denominado “función de energía”, determina la probabilidad *a priori* de que se presente una distribución de fuente determinada. La constante β es una variable de regularización que determina el equilibrio de ponderación entre los datos determinados y los efectos del término U . En el procedimiento de aplazamiento de etapa (OSL) (ecuación (4.5)), el término derivado se calcula a partir de la aproximación de imagen precedente. Si se cuenta con información anatómica obtenida con registro convergente de

TC o RM de alta resolución, esas imágenes pueden proporcionar la información precedente para regular la pérdida de resolución debida a la regularización en las PET y SPECT. Por lo general, se utiliza información anatómica para limitar el suavizado a los límites de órganos definidos por los datos anatómicos.

4.4. COMPENSACIÓN DE LOS PRINCIPALES FACTORES QUE DEGRADAN LAS IMÁGENES

Debido al ruido y a factores físicos, como la atenuación y la dispersión, siempre hay incongruencias entre los datos de emisión determinados y la auténtica distribución de la fuente en el objeto. A continuación se examinan los principales factores que degradan las imágenes de emisiones y métodos para compensar esos efectos.

4.4.1. Atenuación de los fotones

La atenuación de los fotones se refiere a todas las interacciones que producen un cambio en la dirección o la energía de los fotones emitidos conforme atraviesan el cuerpo. Por ello, la atenuación de fotones influye sobre las cuentas previstas o la intensidad de los píxeles que se determinan por medio del detector. En el capítulo 2 (fig. 2.3) se trata la cuestión de la reducción prevista en las cuentas por la atenuación en material equivalente a tejido en función de la energía y el espesor del tejido. Las interacciones que producen atenuación pueden ser la absorción fotoeléctrica, que da pie a a que el fotón desaparezca, la dispersión Compton, que resulta en una modificación de la energía y la dirección, y la dispersión coherente, que solo produce un cambio en la dirección. En el caso de las energías de fotones mayores a 1,022 MeV, infrecuentes en el tratamiento con radionucleidos, también puede haber producción de pares. En un haz estrecho monoenergético de fotones de energía E y una intensidad de haz n_0 que incide sobre un material absorbente de espesor d compuesto de un elemento de número atómico Z , la fracción de fotones que atraviesa el material absorbente se determina por medio de la ecuación:

$$\frac{n(d)}{n_0} = e^{-\int_0^d \mu(Z,E) dx} \quad (4.6)$$

donde n es la intensidad de un haz estrecho transmitido y μ es el coeficiente de atenuación lineal, que es una medición de la atenuación de los fotones por unidad de distancia (cm^{-1} , por ejemplo) que depende de la energía y el tejido. En el caso de un medio uniforme, la integral de la ecuación (4.6) se sustituye por μd .

4.4.1.1. Corrección para tener en cuenta la atenuación planar

El método más habitual para corregir la atenuación en las imágenes planas es la técnica de la visión conjugada, que se basa en el uso de una gammacámara para hacer mediciones en dos proyecciones de imagen contrapuestas (por lo general, anterior y posterior). Si se utiliza la media geométrica de esas dos mediciones puede obtenerse una expresión para las cuentas corregidas por la atenuación, C_{corr} , que no dependa de la profundidad de la fuente [4.33]:

$$C_{\text{corr}} = \sqrt{\frac{C_{\text{Ant}} \cdot C_{\text{Post}}}{e^{-\mu t}}} \cdot \left[\frac{\frac{\mu d}{2}}{\sinh\left(\frac{\mu d}{2}\right)} \right] \quad (4.7)$$

donde C_{Ant} y C_{Post} son tasas de cuenta que corresponden a regiones de interés delimitadas en las proyecciones anteriores y posteriores brutas, t es el espesor del paciente en la ubicación de la fuente, y $e^{-\mu t}$ es la fracción de transmisión a través del espesor promedio t a lo largo de la región de interés definida si se da por sentado que la atenuación μ es homogénea. El término entre corchetes se refiere a la propia atenuación en la fuente de espesor d y tiene un valor de ~ 1 para los volúmenes de fuente pequeños. De ordinario, la fracción de transmisión se determina a partir de la razón entre las mediciones obtenidas con una fuente externa montada con y sin el paciente.

Para obtener la ecuación (4.7) se dio por sentado que el haz tenía forma estrecha y que la radiación dispersa no influía de manera sustancial. La corrección para tener en cuenta la radiación dispersa puede hacerse como se indica en el opúsculo núm. 16 del Comité sobre dosis médica de radiación interna [4.33]. Además, por lo general es necesario hacer correcciones de fondo debido a que la actividad en el tejido que se encuentra por encima o por debajo de las estructuras de interés aportará cuentas a las proyecciones anterior y posterior, por lo que producirá sobrestimaciones de la actividad.

4.4.1.2. Corrección para tener en cuenta la atenuación en SPECT y PET

En las referencias [4.34, 4.35] se trata la cuestión de la corrección para tener en cuenta la atenuación en las SPECT y PET. Los dos principales tipos de corrección para tener en cuenta la atenuación parten del uso de coeficientes de atenuación lineales homogéneos o heterogéneos. En el caso de la corrección homogénea, se da por sentado que el cuerpo tiene un contorno fijo o se obtiene un contorno aproximado a partir de los datos de emisión, y se da por sentado que el contorno tiene un coeficiente de atenuación lineal con un valor constante.

Debido a que los tejidos en el cuerpo se distribuyen de manera heterogénea y a que los pulmones, los tejidos blandos y el hueso tienen densidades distintas, de manera ideal, deberían hacerse mapas de atenuación heterogéneos para cada paciente concreto. Los mapas de atenuación representan la distribución de los coeficientes de atenuación lineales heterogéneos en el contorno del cuerpo. Tras determinar los coeficientes de atenuación, pueden incorporarse como factores de ponderación en la matriz del sistema a_{ij} para las etapas de proyección directa y retroproyección (ecuación (4.4)).

En el caso de la PET, el grado de atenuación no depende de la ubicación de la fuente y solo lo hace de la longitud total del trayecto de la línea de respuesta a lo largo del cuerpo. Esto se debe a que los dos fotones de aniquilación deben atravesar el espesor total del cuerpo en la línea de respuesta antes de que los detectores contrapuestos los detecten, independientemente de la ubicación en la que se haya producido la desintegración. Los factores para corregir la atenuación en PET pueden obtenerse de una medición de la transmisión hecha con una fuente de fotones externa orientada hacia el cuerpo a lo largo de cada línea de respuesta con y sin el paciente en el campo de visión. A diferencia de la PET, en la SPECT el grado de atenuación está en función de la ubicación de la fuente debido a que cuando se emite un único fotón la distancia que el fotón debe atravesar en el cuerpo antes de que se le detecte depende de la ubicación en la que se haya producido la desintegración. Por ello, a diferencia de la PET, las correcciones de atenuación en la SPECT no pueden hacerse simplemente con una multiplicación por los factores de transmisión. Los mapas de coeficientes de atenuación para SPECT se obtienen a partir de determinaciones de la transmisión seguidas de reconstrucción tomográfica de los datos de transmisión.

Una de las principales ventajas que tiene la reconstrucción iterativa sobre los métodos analíticos es que los efectos físicos de degradación de la imagen pueden incorporarse en el modelo del sistema, lo que en automático se convierte en un método de compensación para tener en cuenta ese efecto. Los factores físicos pueden incorporarse en el modelo del sistema como factores de multiplicación o de suma. Por ejemplo, de ordinario, la atenuación se incorpora como un factor de multiplicación en la matriz del sistema y, debido a que se consumirían muchos recursos informáticos si la dispersión se incluyera en la matriz del sistema, la dispersión se incorpora como un término de suma en el modelo del sistema. Por lo general, aunque los efectos de la atenuación y la disposición espacial se incorporan en el modelo del sistema tanto en la etapa de proyección directa como de retroproyección, por razones de eficiencia informática la dispersión solo se incorpora en la etapa de proyección directa.

4.4.1.3. *Factor de corrección para tener en cuenta la atenuación a partir de TC*

Con anterioridad, las fuentes de radionucleidos externas, como el ^{68}Ge para PET o el ^{153}Gd para SPECT, se utilizaron para obtener proyecciones de transmisión con el fin de crear mapas de atenuación heterogéneos. Con la llegada de los sistemas híbridos SPECT-TC y PET-TC, la TC con registro convergente se utiliza para producir mapas de atenuación de la imagen de la emisión para cada paciente concreto. Entre las ventajas de utilizar una fuente de rayos X en lugar de una de radionucleidos se encuentran las siguientes: hay una mejor resolución espacial, la razón entre la señal y el ruido tiene un valor alto, el radionucleido que se administra no produce interferencia, y las imágenes se obtienen con rapidez.

Los valores de la escala de atenuación de TC, también llamadas “unidades Hounsfield”, proceden directamente de los coeficientes de atenuación lineal a la energía efectiva del haz de rayos X polienergético. Es necesario utilizar una curva de calibración para convertir los valores de los coeficientes de atenuación lineales en las energías de rayos X efectivas a los valores correspondientes a las energías de rayos gamma de SPECT o a 511 keV en PET. Además, por lo general, al crear el mapa de atenuación a partir de TC, en las imágenes de TC los tamaños de las muestras tienen que reducirse al tamaño de matriz de las imágenes de SPECT o PET y a un espesor de corte que corresponda. Para convertir los valores de los coeficientes de atenuación de la energía efectiva de rayos X a la energía de fotones de la imagen de la emisión, de ordinario se obtiene una medición de la calibración por medio del barrido de un maniquí que contiene varios tubos de material equivalente a tejido cuya composición se conoce [4.34]. A continuación, para generar la curva de calibración se grafica el número de TC promedio que corresponda a cada tubo frente al coeficiente de atenuación conocido en el valor de energía de fotón de interés. A pesar de las ventajas y la sencillez de hacer correcciones de atenuación a partir de TC, es necesario tener en cuenta los artefactos que podrían producirse, incluidos los debidos al registro incorrecto entre la TC y el estudio de emisión, la truncación de la TC, los movimientos respiratorios y la presencia de piezas de metal o medio de contraste.

4.4.2. **Contribución a la dispersión**

La dispersión Compton y la dispersión coherente (que solo reviste interés en valores bajos de energía de fotones) producen pérdidas de contraste que pueden repercutir de manera considerable sobre la calidad visual de las imágenes y la exactitud cuantitativa de las SPECT y PET. Ello se debe a que los fotones que se producen a partir de las desintegraciones que tienen lugar a distancia de una línea de respuesta pueden dispersarse en la línea de respuesta y detectarse

en la misma celda de proyección como fotones ideales no dispersos (primarios) (figs. 4.5 y 4.8). Por lo general, los sucesos de dispersión constituyen entre el 30 y el 50 % de todos los sucesos que se producen en la SPECT en la ventana de energía, y entre el 40 y el 60 % en el caso de la PET tridimensional [4.36]. Aunque las cuentas de dispersión no son un reflejo de la auténtica procedencia de los fotones, no pueden evitarse porque los detectores tienen resolución energética finita. Debido a la baja resolución energética, es necesario utilizar una ventana de obtención relativamente amplia para evitar la pérdida de datos estadísticos de las cuentas. Los sistemas que tienen centelleadores de NaI(Tl) tienen una resolución energética de $\sim 10\%$ de la anchura a la mitad del máximo (FWHM), lo que en las SPECT produce configuraciones habituales para las ventanas energéticas de aproximadamente entre 15 y 20 %. En la figura 4.15 se observan dos distribuciones de energía/altura de impulso sin simulación de una resolución energética habitual para una gammacámara de cristal de NaI(Tl) (izquierda) y con simulación (derecha). Aunque en SPECT de menos de 200 keV el principal tipo de interacción en el medio de detección es la absorción fotoeléctrica, en PET es la dispersión Compton, debido a que los fotones de aniquilación tienen mayor

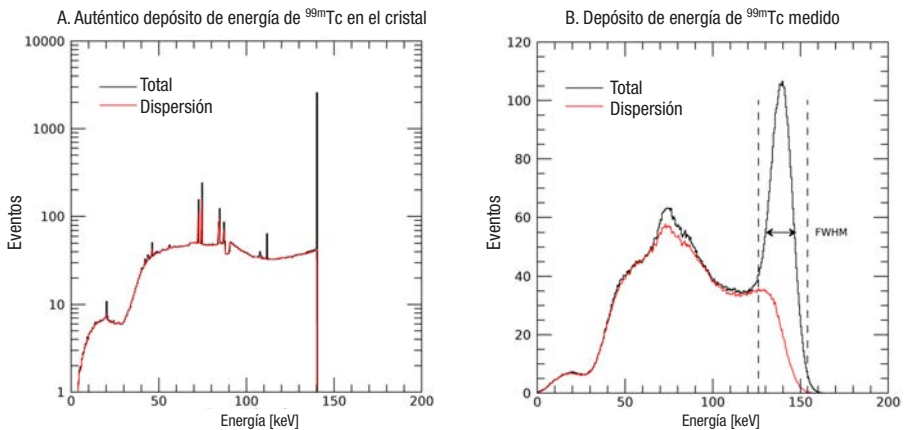


Fig. 4.15. Espectro de energía obtenido mediante simulaciones de Montecarlo de la auténtica energía de ^{99m}Tc depositada en el cristal de NaI(Tl) (izquierda). Debido al carácter estocástico de la conversión de la energía depositada en la luz de centelleo y la subsecuente conversión en señales eléctricas que tiene lugar en los tubos fotomultiplicadores, las incertidumbres en las mediciones de energía tendrán valores muy grandes, de alrededor del 9–10 % de la anchura a la mitad del máximo a 140 keV (derecha). Si se utiliza una ventana de energía ancha (por lo general, con una anchura de ~ 2 de la FWHM) para detectar cuentas (como se observa en la gráfica de la derecha), habrá una pequeña parte de los fotones dispersos en el paciente que también entrará en la ventana de energía. En este ejemplo concreto, alrededor de un 30 % de la dispersión entra en la ventana de energía. Cortesía de M. Ljungberg.

energía. Por ello, con el fin de aumentar la eficiencia de la detección para fotones que son objeto de dispersión en el cristal, la ventana de obtención que se utiliza en PET es considerablemente más ancha que la que se utiliza en SPECT. Fuera de la configuración de la resolución energética y la ventana de energía, la razón entre el número de sucesos de dispersión y el número total de sucesos que se producen en la ventana de energía (fracción de dispersión) depende de la composición material del objeto y de la ubicación de la fuente al interior del objeto.

4.4.2.1. Compensación de la dispersión en imágenes planas y de SPECT

A lo largo de los años se han desarrollado varios métodos para compensar la dispersión en la SPECT: puede consultarse un resumen en las referencias [4.37] y [4.38]. Para hacer una primera corrección a la dispersión puede sustituirse el coeficiente de atenuación del haz estrecho con un coeficiente de atenuación para haz ancho, pero en este método no se tiene en cuenta la distribución espacial de los sucesos de dispersión. En los entornos médicos los métodos que se utilizan con mayor frecuencia son los que parten de las ventanas de energía, en los que los datos obtenidos en otras ventanas de obtención se utilizan para calcular la dispersión en la ventana de fotopico principal. En el método de las dos ventanas de energía, propuesto por Jaszczak *et al.* [4.39], para compensar la dispersión en la ventana de energía principal se sustrajeron las cuentas obtenidas en una ventana de dispersión amplia tras la puesta en escala con un factor constante. Este método tenía limitaciones debido a que en las ventanas de menor energía se detectan más eventos de dispersión múltiple que tenían una distribución distinta de los eventos con ángulo de dispersión menor que se detectan en la ventana de fotopico (fig. 4.16). Ogawa *et al.* [4.40] propusieron una alternativa, llamada “método de las tres ventanas de energía”. En este método se utilizan dos ventanas de energía estrechas contiguas a la ventana principal (fig. 4.16) para calcular las cuentas de dispersión en la ventana principal. La aproximación de la dispersión en el método de las tres ventanas de energía en los píxeles se expresa como sigue:

$$g_i^{\text{scatt}} = \left[\frac{g_i^{\text{lower}}}{w_{\text{lower}}} + \frac{g_i^{\text{upper}}}{w_{\text{upper}}} \right] \cdot \frac{w_{\text{peak}}}{2} \quad (4.8)$$

donde g_i^{lower} y g_i^{upper} son las cuentas con ventanas de dispersión de energía menor y mayor, respectivamente, en el píxel i y w_{peak} , w_{lower} y w_{upper} son el fotopico y la anchura de la ventana de dispersión.

Si los fotones con energía mayor a la ventana del fotopico influyen poco o no influyen sobre la retrodispersión de pérdida, por lo general no se utiliza la ventana de energía superior (p. ej., en el caso del fotopico del $^{99\text{m}}\text{Tc}$ y el fotopico de 208 keV del ^{177}Lu). Aunque se ha observado que la corrección de

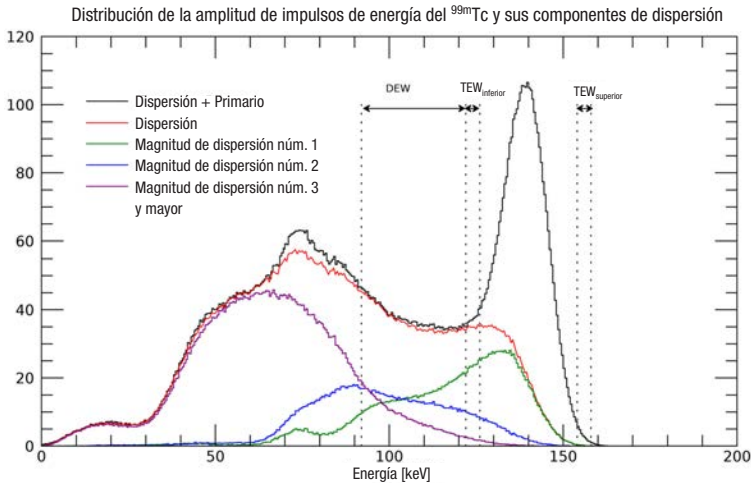


Fig. 4.16. Espectros de energía obtenidos por medio de simulaciones de Montecarlo en los que la distribución de dispersión se ha separado en forma de curvas para distintas magnitudes de dispersión. Las líneas verticales señalan configuraciones de ventanas de energía ordinarias para los métodos de las dos ventanas de energía y las tres ventanas de energía. Obsérvese que, en la configuración del método de las dos ventanas de energía, en la ventana de dispersión se detectan más sucesos que proceden de varias dispersiones en comparación con la ventana del fotopico de energía. Cortesía de M. Ljungberg.

la dispersión por el método de las tres ventanas de energía es muy exacta para diversas aplicaciones de los radionucleidos, entre ellas la dosimetría (véanse las refs. [4.41–4.43]), el método puede producir bastante ruido debido a las estrechas ventanas de dispersión.

En SPECT, los métodos que parten de modelos son una alternativa a las correcciones de dispersión basadas únicamente en ventanas de energía. Entre esos métodos se incluyen cálculos analíticos hechos con la fórmula de Klein–Nishina para la dispersión Compton [4.44] y el método de aproximación de la dispersión efectiva en la fuente [4.45], en el que se calcula un perfil de dispersión a partir de un mapa de atenuación del paciente y una primera reconstrucción en SPECT (sin corrección de la dispersión) de la distribución de la actividad. Para aplicar el método de aproximación de la dispersión efectiva en la fuente debe tenerse acceso a un programa informático de Montecarlo para calcular los núcleos de dispersión, ya que resulta difícil determinarlos por medios experimentales. En el método se da por sentado que puede obviarse la influencia de la dispersión de ángulo amplio. Otros métodos más avanzados para modelizar la dispersión, que cabe esperar que ofrezcan la mayor exactitud cuantitativa, incluyen los métodos que se basan en simulaciones de Montecarlo [4.46, 4.47]. Esos métodos

requieren muchos cálculos y se han utilizado principalmente en investigaciones. Sin embargo, conforme progresa la potencia informática, cabe esperar que en el futuro próximo se les dé un uso médico. Los métodos que parten de modelos ofrecen la ventaja de que no es necesario definir más ventanas de obtención de datos ni optimizar variables como la anchura de ventana ni los filtros. Además, los métodos que se basan en ventanas no son adecuados para determinar la radiación de frenado en SPECT porque la energía de los fotones sigue una distribución continua (que se examina en el siguiente capítulo), por lo que en ese caso se justifica hacer una corrección que parta de modelos. De manera reciente, se han analizado métodos basados en aprendizaje automático para calcular la dispersión en SPECT, entre ellos, redes neuronales convolucionales entrenadas para resolver los problemas de la dispersión de la radiación de frenado [4.48].

La contribución a la dispersión que se calcula a partir de distintos métodos puede restarse de las proyecciones de emisiones obtenidas antes de la etapa de reconstrucción. Sin embargo, tanto para la SPECT como para la PET, para mejorar las características del ruido, se recomienda incorporar la dispersión directamente en el proceso iterativo como un término de suma en la etapa de proyección directa en lugar de como un término de sustracción [4.38]. El valor aproximado de dispersión en el vóxel j , g_j^{scatt} , puede incorporarse en la ecuación de ML-EM descrita con anterioridad, de la manera siguiente:

$$f_j^{n+1} = \frac{f_j^n}{\sum_i a_{ij}} \sum_i a_{ij} \frac{p_i}{\sum_k a_{ik} f_k^n + g_i^{\text{scatt}}} \quad (4.9)$$

Todas las aproximaciones de dispersión (p. ej., a partir de ventanas de energía o de modelos) pueden incorporarse en la ecuación (4.9) de la misma manera. Además, en el caso de los métodos de corrección de la dispersión a partir de modelos, entre ellos los que se basan en métodos de Montecarlo, el término que representa la dispersión, g_i^{scatt} , puede actualizarse con mejores aproximaciones durante el proceso iterativo.

4.4.2.2. *Compensación de la dispersión en PET*

En las PET, uno o ambos fotones de aniquilación pueden ser objeto de interacciones Compton o coherentes y contribuir a la imagen. En la PET tridimensional, la parte de los fotones de dispersión puede ser mayor que en la SPECT porque se utiliza una ventana de energía más ancha por la baja resolución energética de los centelleadores de PET y para incorporar los eventos que son objeto de dispersión Compton en el cristal, que constituye el principal método de detección para los fotones de 511 keV. Zaidi y Montandon analizaron los métodos que se utilizan para compensar la dispersión en las PET [4.49]. En los aparatos

para PET bidimensional en los que la dispersión equivale a menos del 20 % de los sucesos, la magnitud de la radiación dispersa podría calcularse de manera adecuada si los eventos detectados se ajustaran en las proyecciones que se amplían más allá de los límites del cuerpo, ya que la ubicación de esos sucesos es errónea debido a la dispersión. En el caso de la PET tridimensional, por lo general se aplica un enfoque más avanzado que depende del uso de modelos de transporte de fotones de primer orden. En ese caso, la contribución de la dispersión a cada línea de respuesta se calcula a partir de la fórmula de Klein–Nishina para la dispersión Compton con información de una reconstrucción preliminar de los datos de emisión (sin corrección por la dispersión) que, junto con el mapa de atenuación elaborado a partir de TC, constituya un reflejo de la distribución de actividad. Por lo general, con el fin de simplificar las labores, se da por sentado que en la dispersión predominan los sucesos de dispersión únicos. Gracias a los últimos avances en los métodos de aprendizaje automático en la obtención de imágenes con fines médicos, también se examina la utilidad de utilizar en las PET los cálculos de dispersión basados en redes neuronales convolucionales [4.22].

4.4.3. Modelización de la resolución

La modelización de la resolución, también denominada “recuperación de la resolución” o “modelización de la función de dispersión de punto”, suele estar disponible siempre en los programas informáticos de reconstrucción iterativa de PET y SPECT disponibles en el mercado. En ese caso, los efectos de degradación de la resolución se modelizan dentro del propio algoritmo de reconstrucción. Aunque la recuperación de la resolución mejora la reconstrucción, no puede recuperar por completo toda la información que se haya perdido debido a los efectos de resolución; por ello, aunque se utilice recuperación de la resolución es habitual aplicar más correcciones para tener en cuenta efectos de volumen parcial (examinados en la sección 4.7.2). La recuperación de la resolución debería utilizarse con precaución porque en algunos estudios se ha observado que las mejoras en la resolución se producen a costa de aumentar la variabilidad y los artefactos de pico [4.50].

Como se examinó con anterioridad, en las SPECT el colimador es el principal factor que influye sobre la baja resolución espacial, y la degradación empeora cuando aumenta la distancia entre la fuente y el colimador. Además, la resolución intrínseca del detector (sin contar el colimador) también influye sobre la resolución espacial del sistema, por lo que el término “respuesta del sistema colimador-detector” se utiliza para designar las imágenes que corresponden a una fuente puntual. Los componentes de la respuesta del sistema colimador-detector son las respuestas intrínsecas, espaciales, de penetración del tabique y de dispersión en el tabique. Si la dispersión o la penetración del colimador

son insignificantes, la respuesta del sistema colimador-detector puede calcularse con una función de Gauss. Si la dispersión o la penetración de un colimador son considerables (p. ej., en el caso del ^{131}I y el ^{123}I , que emiten grandes cantidades de energía de rayos gamma), la respuesta del sistema colimador-detector para distintas distancias debería generarse por medio de simulaciones de Montecarlo. Otra posibilidad es que la respuesta del sistema colimador-detector que depende de la profundidad se determine de manera experimental con imágenes planas obtenidas de una fuente puntual colocada a distintas distancias del colimador.

En la figura 4.17 se observa la repercusión, incluida la respuesta del sistema colimador-detector y los efectos de atenuación y dispersión, en el modelo de un sistema de reconstrucción de SPECT por OS-EM.

En las PET, los efectos de resolución que por lo general se incorporan en la matriz del sistema del algoritmo de reconstrucción son los efectos relacionados con el detector y, en algunos casos, los efectos del alcance de los positrones para radionucleidos que emiten positrones de alta energía, como el ^{82}Rb . Se

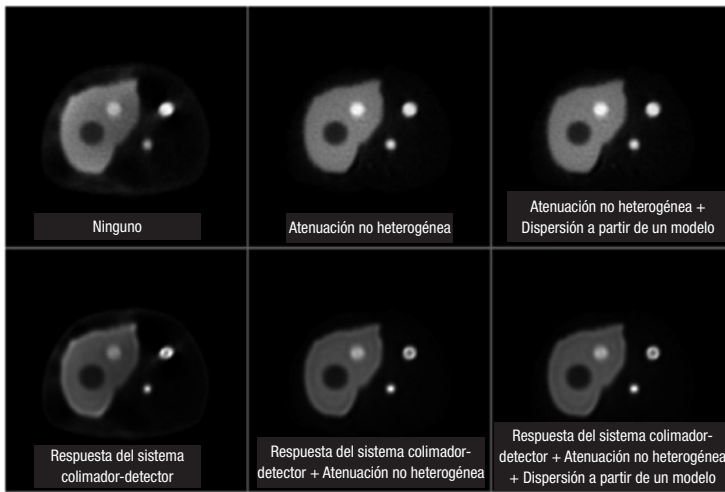


Fig. 4.17. Imágenes de SPECT con ^{99m}Tc obtenidas con tres factores físicos (atenuación heterogénea, dispersión a partir de un modelo y respuesta del sistema colimador-detector) incluidos en el modelo de reconstrucción por OS-EM (ocho iteraciones y ocho proyecciones y conjuntos). En este caso, el efecto de la compensación de la dispersión no puede apreciarse con facilidad (atenuación heterogénea frente a atenuación heterogénea con dispersión a partir de un modelo). Aunque se observa menos borrosidad, sírvase notar el aumento de las cuentas en los bordes hepáticos y el artefacto en el centro del tumor extrahepático de mayor volumen que se observa en las imágenes obtenidas con modelización por respuesta del sistema colimador-detector. La escala de grises de las imágenes se normalizó una por una, por lo que la diferencia de intensidad entre ellas no refleja diferencias en las cuentas. Cortesía de M. Ljungberg.

han propuesto tanto modelos de resolución que parten de imágenes como de espacios de proyección, como se analiza en un exhaustivo artículo de revisión sobre modelización de la resolución en PET [4.50]. Como en la SPECT, pueden hacerse aproximaciones a los modelos de resolución por medio de simulaciones de Gauss o pueden calcularse por medio de simulaciones de Montecarlo. El punto de mayor resolución espacial en un aparato de PET se encuentra en el centro del campo visual y esa resolución empeora conforme la ubicación de la fuente se desplaza del centro y hacia los bordes del campo visual. En la actualidad se cuenta con algoritmos que incorporan las funciones de dispersión de punto medidas en ubicaciones en el campo visual en el algoritmo de reconstrucción iterativa tridimensional. Este enfoque disminuye de manera considerable la variabilidad en la resolución espacial que deriva de la ubicación de la fuente y mejora la calidad de la imagen.

4.4.4. Corrección de las coincidencias aleatorias en las PET

Como se detalló en la sección 4.2.3.2, las coincidencias aleatorias aportan información falsa, que produce pérdida del contraste y de la exactitud cuantitativa. Al igual que en la corrección de la dispersión, es preferible que la corrección de las coincidencias aleatorias se haga como parte de la reconstrucción iterativa en lugar de por sustracción directa. En este caso, las coincidencias aleatorias se incluyen como un término de suma en el denominador de la ecuación de ML-EM (ecuación (4.9)).

Los dos métodos que por lo general se utilizan para hacer correcciones de las coincidencias aleatorias son el método de la ventana temporal retrasada y el de la tasa de cuenta única. En los espectros temporales de sucesos de coincidencia se observa un pico que corresponde a las coincidencias instantáneas, en las que se incluyen los sucesos auténticos deseados, los sucesos de dispersión y las coincidencias aleatorias. Ese pico se ubica en un marco que resulta de las coincidencias aleatorias. En el método de la ventana temporal retrasada, de amplio uso, se utiliza un segundo circuito de coincidencias que tiene un retraso que lo ubica lejos del auténtico pico de coincidencias, de tal manera que únicamente se obtienen muestras de la tasa de sucesos de coincidencia aleatorios. Debido a que la tasa de coincidencias aleatorias es relativamente independiente del tiempo, la información de la ventana retrasada puede utilizarse para calcular el aporte de las coincidencias aleatorias a las coincidencias instantáneas detectadas en la ventana que no se retrasó. El segundo método para corregir las coincidencias aleatorias parte de la relación entre la tasa de coincidencias aleatorias (R_{random}) y la tasa de sucesos sencillos ($R_1 \cdot R_2$) en un par de detectores:

$$R_{\text{random}} = \Delta T \cdot R_1 \cdot R_2 \quad (4.10)$$

donde ΔT es la ventana temporal de coincidencia. Siempre y cuando se conozcan las tasas de cuenta de cada par de detectores, la tasa de coincidencias aleatorias en cualquier línea de respuesta puede calcularse por medio de la ecuación (4.10) y eliminarse.

4.5. CORRECCIÓN DEL MOVIMIENTO

Los tres tipos de movimientos que repercuten sobre las imágenes cualitativas y cuantitativas de PET y SPECT pueden clasificarse como 1) movimientos del sujeto, 2) movimientos respiratorios, y 3) movimientos cardíacos. Por lo general se considera que los primeros son movimientos rígidos de todo el órgano, y los movimientos respiratorios y cardíacos se clasifican como movimientos no rígidos que se acompañan de deformación de los órganos. Aunque como resultado de los adelantos en las tecnologías de detección se ha aumentado la resolución espacial de los sistemas de obtención de imágenes en medicina nuclear, en los casos en los que la resolución espacial de una PET es <5 mm, en la práctica no pueden lograrse los máximos beneficios técnicos por el borramiento que resulta de los movimientos. En los sistemas híbridos de PET-TC y SPECT-TC, los movimientos influyen sobre la información que proviene de las TC y que constituye el fundamento para corregir las imágenes de la emisión. Esto se debe a que las imágenes de la emisión se obtienen en el transcurso de varios minutos y, por consiguiente, a lo largo de varios ciclos respiratorios y cardíacos, pero las TC en secuencia, que en ocasiones se obtienen en apnea respiratoria, se obtienen únicamente en uno o dos puntos temporales del ciclo. Ello produce incongruencias entre la obtención de imágenes de emisiones y el mapa de coeficientes de atenuación que se utiliza para corregir la atenuación y para algunos métodos de corrección de la dispersión. Además, los artefactos de movimiento repercuten sobre la exactitud del volumen de interés calculado a partir de la TC y que se utiliza para cuantificar la actividad y los mapas de densidad elaborados a partir de TC que se utilizan para mediciones dosimétricas individualizadas con métodos como el transporte de radiación determinado por simulaciones de Montecarlo. Aunque las TC deben hacerse antes o después de determinar las emisiones, en algunos sistemas de PET-RM más nuevos pueden obtenerse imágenes de manera simultánea con las dos técnicas, lo que reduce algunos de los problemas que se asocian a la alineación incorrecta de las imágenes anatómicas.

En los métodos más sencillos que se utilizan en los entornos médicos para disminuir los artefactos de movimiento debidos a los movimientos bruscos de

los pacientes, se utilizan aparatos que limitan los movimientos y, en el caso de las técnicas híbridas de obtención de imágenes, se registran las imágenes, lo que por lo general reduce la alineación incorrecta que se observa en la rigidez corporal. Los métodos que se emplean de manera más habitual en los entornos médicos para corregir los movimientos cardíacos y respiratorios se basan en la sincronización de los movimientos cardíacos y respiratorios con los datos en fotogramas que representan distintas fases. En los modelos ordinarios de sincronización, cada fotograma se reconstruye de manera independiente, lo que produce imágenes con ruido debido a la pérdida de valores estadísticos porque en cada reconstrucción se dispone de menos datos. Esto puede causar problemas de consideración cuando se obtienen imágenes en situaciones de bajos números de cuentas, como las que se observan en las imágenes de PET con ^{90}Y que se obtienen tras una radioembolización hepática [4.51]. En los algoritmos de corrección de movimientos más avanzados se utilizan todos los sucesos registrados para mejorar de manera considerable los datos estadísticos de las cuentas en comparación con las técnicas de sincronización ordinarias [4.52]. Los métodos de cálculo del movimiento a partir de datos o de programas informáticos que dependen únicamente del análisis de los datos de las emisiones son una opción atractiva para los aparatos de seguimiento externos de uso habitual porque resultan prácticos y puede haber poca concordancia entre el movimiento de órganos que se produce al interior del cuerpo y los movimientos que se registran al exterior [4.53, 4.54].

El maniquí informático tetradimensional ampliado de tronco y corazón diseñado a partir de *B-splines* racionales no uniformes (NURBS) es un instrumento que tiene utilidad para analizar los efectos que los movimientos tienen sobre las cuantificaciones y las mediciones dosimétricas de la actividad hechas a partir de PET y SPECT; dicho maniquí sirve para modelizar los cambios en los órganos internos que tienen lugar en el tiempo y en el espacio y que se asocian a los ciclos cardíaco y respiratorio. El maniquí tetradimensional ampliado se utilizó en un estudio en el que se analizaron los efectos de los movimientos respiratorios sobre mediciones dosimétricas de radiación interna [4.55]. El movimiento puede tener una repercusión especialmente grande en algunas aplicaciones relacionadas con las mediciones dosimétricas para tratamientos con radionucleidos, como los artefactos de movimientos respiratorios, que se presentan al cuantificar actividad en lesiones hepáticas en las inmediaciones de los pulmones. Esto reviste un gran interés en tratamientos como la radioembolización hepática y el tratamiento con radionucleidos dirigidos contra receptores peptídicos para tumores neuroendocrinos, en los que el hígado es el sitio en el que se producen metástasis con mayor frecuencia. Los movimientos respiratorios también tienen considerables repercusiones sobre las aproximaciones de cortocircuitos pulmonares que se hacen antes de un procedimiento de radioembolización [4.56].

4.6. CORRECCIONES DE TIEMPO MUERTO

En los sistemas de detección de radiación, el tiempo muerto guarda relación con el tiempo finito que se asocia al procesamiento de sucesos separados. Los sucesos que tienen lugar en el tiempo de resolución del detector no pueden registrarse como sucesos separados. Ello da pie a que se pierdan cuentas y, en el caso de los sistemas de obtención de imágenes, a que los sucesos se ubiquen de manera errónea. Pueden producirse distorsiones en el espectro de energía cuando las energías de dos fotones se suman y se registran como un único fotón de mayor energía y también en el dominio espacial, en donde la suma de fotones podría aumentar los niveles de cuentas en zonas que hay entre las regiones que contienen valores de actividad altos.

Los sistemas de detección se definen como “paralizables” cuando cada evento amplía el tiempo muerto o “no paralizables” cuando se ignoran sucesos subsiguientes que tengan lugar durante el tiempo muerto [4.8]. Los efectos de tiempo muerto adquieren importancia cuando las tasas de cuenta son altas, y revisten especial interés en los sistemas en los que hay una elevada eficiencia de detección. En los sistemas de obtención de imágenes por SPECT que se utilizan con fines de diagnóstico, los efectos de tiempo muerto son insignificantes debido a las bajas tasas de cuenta, pero pueden convertirse en un factor de consideración en las imágenes que se obtienen por SPECT tras una administración de fármaco con fines terapéuticos en la que se inyectaron actividades de más de 4 GBq. En las PET, la tasa de cuenta para sucesos únicos es mayor que para sucesos de coincidencia, y puede ser de magnitud considerable para efectos de tiempo muerto. En los sistemas de PET, los factores de corrección de tiempo muerto que compensan la pérdida de cuentas por lo general se aplican a los sucesos registrados en directo antes de la etapa de reconstrucción de imágenes. El modelo de tiempo muerto que se utiliza en la mayor parte de los sistemas de PET es empírico y se basa en mediciones (hechas por el fabricante) de la tasa de cuenta observada en función de la concentración de la actividad en una gama de objetos. En la obtención de imágenes por fotón único, por lo general no se cuenta en directo con esos factores de corrección de tiempo muerto, y los usuarios deben hacer mediciones para calcular los factores de corrección de tiempo muerto.

Uno de los métodos más sencillos para hacer correcciones de tiempo muerto se basa en la monitorización de las cuentas que corresponden a una fuente de referencia ubicada en el borde del campo visual de la cámara. El factor de corrección equivale a la razón de las cuentas que se registran en la región de interés para la fuente de referencia con y sin el paciente. A continuación, para calcular las auténticas cuentas corregidas por el tiempo muerto, se multiplican las cuentas medidas por el factor de corrección. Sin embargo, debido a la interferencia entre los fotones que emite el paciente y los que emite la fuente de

referencia, resulta difícil aplicar esa corrección. Por consiguiente, es preferible utilizar los métodos de corrección de tiempo muerto que se basan en modelos matemáticos y caracterizan el sistema como paralizables o no paralizables. Para utilizar esos métodos es necesario conocer de antemano el tiempo muerto del sistema, que puede medirse de manera experimental con métodos como el de las dos fuentes o el de la fuente en desintegración [4.8]. Una vez que se conocen el tiempo muerto del sistema y las cuentas medidas (observadas), las cuentas corregidas por el tiempo muerto (auténticas) pueden determinarse a partir de una expresión analítica si el sistema es no paralizables, o por métodos gráficos o numéricos si el sistema es paralizables.

En los sistemas no paralizables, la relación entre la auténtica tasa de cuentas (R_t) y la tasa de cuentas observada (R_o) se expresa de la manera siguiente:

$$R_o = \frac{R_t}{(1 - R_t \tau)} \quad (4.11)$$

donde τ es el tiempo muerto.

En los sistemas paralizables:

$$R_o = R_t e^{-R_t \tau} \quad (4.12)$$

Pueden hacerse mediciones de las tasas de cuentas observadas en un espectro de distintos niveles de actividad para determinar de manera empírica si un sistema de obtención de imágenes concreto funciona como un sistema paralizables o no paralizables. Si el sistema se parece más a un modelo no paralizables, la tasa de cuenta observada aumenta de forma asintótica hacia un valor máximo conforme la actividad aumenta, pero si se parece más a un modelo paralizables, la tasa llegará a un valor máximo y luego disminuirá.

4.7. CUANTIFICACIÓN DE LA ACTIVIDAD

Para calcular la dosis absorbida, las imágenes planas o tomográficas que representan la distribución del radiofármaco en el cuerpo del paciente deben expresarse en unidades de actividad absolutas. La sensibilidad de la cámara debe conocerse para poder convertir las cuentas de imagen en actividad. Al cuantificar actividades en regiones fuente que son pequeñas en relación con la resolución espacial del sistema, para hacer cuantificaciones exactas deben hacerse

correcciones para tener en cuenta el efecto de volumen parcial. A continuación se examina el proceso para hacer cuantificación absoluta de imágenes.

4.7.1. Conversión de cuentas en actividad

Sensibilidad de la cámara: Para darle carácter cuantitativo a una imagen (es decir, convertir los valores de los vóxeles en unidades de actividad), los valores de los vóxeles en la imagen reconstruida que se encuentran en unidades de cuentas (o “sucesos” registrados) deben ponerse en escala en función de la sensibilidad del sistema y el tiempo de obtención. La sensibilidad se expresa en unidades de tasa de cuenta por unidades de actividad (p. ej., cps/MBq). La sensibilidad puede determinarse por medio de mediciones hechas con una fuente de actividad conocida. La sensibilidad, S , guarda relación con la tasa de cuenta, C_j , en el vóxel j de la imagen reconstruida en función de la actividad, A_j , según:

$$A_j = \frac{C_j}{S} \quad (4.13)$$

En la mayor parte de los sistemas de SPECT, el usuario es quien mide la sensibilidad y la ecuación (4.13) se aplica por fuera para convertir las cuentas reconstruidas en actividad. En las cámaras de PET, el factor de sensibilidad determinado por el fabricante se incluye en el programa informático del sistema y las imágenes se presentan en unidades de concentración de la actividad (p. ej., Bq/mL). Estas se multiplican por el volumen de los vóxeles para obtener la actividad absoluta en el vóxel. Los usuarios deben comprobar de manera periódica que la sensibilidad no se desvíe de manera considerable (por lo general, <5 %) de los valores declarados por el fabricante. En el caso de las PET, esa medición por lo general se hace con una fuente extendida (un cilindro) rellena con una solución uniforme con concentración conocida de un radioisótopo que emita positrones (por lo general, ^{18}F o ^{68}Ga). En los radionucleidos para PET más recientes que no figuran como opción para elegir en los programas informáticos de obtención de imágenes por PET (p. ej., el ^{90}Y en algunos sistemas), es necesario elegir otro radionucleido de período largo adecuado de la lista disponible y corregir los valores de Bq/mL que se muestren para tener en cuenta las diferencias en la producción de positrones. En los radionucleidos de período largo (p. ej., el ^{22}Na), el requisito es que en el aparato durante la etapa de obtención de la imagen no se aplique ninguna corrección para tener en cuenta la desintegración, que sí se aplica en el caso de los radionucleidos de período corto para PET.

La sensibilidad de las gammacámaras debe medirse para cada radionucleido y su ventana de energía correspondiente con el colimador concreto que se

utilizará para obtener las imágenes de los pacientes. El método más sencillo para determinar la sensibilidad es con una medición planar con una fuente “puntual” de actividad conocida fijada en una configuración de mínima atenuación, si el sistema cuenta con ella, o ubicada en un medio de baja atenuación o baja dispersión, como el poliestireno expandido, a una distancia fija de la superficie del colimador. La fuente debe ser tan pequeña como sea posible para reducir al mínimo los efectos de dispersión y atenuación. Como se indica en el Informe sobre Salud Humana del OIEA núm. 9 [4.57], se considera que basta con utilizar una jeringa de entre 5y 10 mL y actividades de 10 a 40 MBq (para la mayoría de los radionucleidos). Otra disposición espacial que puede utilizarse para la fuente es colocar una capa de actividad fina en una caja de Petri, con arreglo a los procedimientos de garantía de la calidad de la Asociación Nacional de Fabricantes de Aparatos Eléctricos (NEMA) [4.58]. Con el fin de asegurar que la medición de la sensibilidad sea de gran exactitud, el tiempo de obtención recomendado debería ser tal que se obtengan un total de entre 10^5 y 10^6 cuentas. La tasa de cuenta medida debería corregirse según el fondo para determinar la tasa de cuenta neta de la actividad de la fuente. Aunque en el caso de las fuentes puntuales la dispersión de los objetos es insignificante, la dispersión puede influir de manera considerable en el colimador u otros componentes de la cámara. Por ello, las cuentas de dispersión, calculadas según el método de las dos ventanas de energía, por ejemplo, debería restarse de las cuentas de la ventana principal de la imagen planar obtenida. Si C_{ref} es la tasa de cuenta corregida para tener en cuenta la dispersión total y el fondo, y que corresponde a la proyección plana de la fuente de referencia y A_{ref} es la actividad de fuente conocida, la sensibilidad de la gammacámara (tasa de cuenta por unidad de actividad) se expresa de la manera siguiente:

$$S = \frac{C_{\text{ref}}}{A_{\text{ref}}} \cdot e^{\lambda \Delta t} \cdot \frac{\lambda t_{\text{acq}}}{1 - e^{-\lambda t_{\text{acq}}}} \quad (4.14)$$

donde los dos factores del final sirven para tener en cuenta la desintegración durante el período Δt entre el tiempo en que se mide la actividad auténtica y el inicio del tiempo de obtención de imagen, y para tener en cuenta la desintegración durante el tiempo de obtención t_{acq} , respectivamente.

La actividad que se utiliza en la medición de sensibilidad anterior debería determinarse con gran exactitud con un activímetro bien calibrado que tenga trazabilidad a un laboratorio primario de calibración dosimétrica para el isótopo concreto que se utilizará para obtener imágenes [4.59]. En la actualidad, algunos sistemas de SPECT-TC de última generación cuentan con un portafuentes integrado y una fuente con trazabilidad que proporciona el fabricante que pueden utilizarse para medir la sensibilidad en la cámara. En algunos sistemas, la

sensibilidad (determinada de manera periódica) puede guardarse en el programa informático, lo que hace posible obtener de manera directa la imagen en unidades de concentración de la actividad (p. ej., Bq/mL), como en los sistemas de PET-TC.

Factor de calibración de sistemas de SPECT para cuantificar la actividad en el volumen de interés: Al convertir a actividad las cuentas de un volumen de interés procedentes de imágenes de SPECT reconstruidas, aunque resulta práctico, no es óptimo utilizar un factor para tener en cuenta la sensibilidad basado en una imagen plana obtenida con una fuente puntual (explicada con anterioridad), debido al carácter imperfecto de las correcciones para tener en cuenta los factores de degradación de la imagen (p. ej., la dispersión y la atenuación). La repercusión de las correcciones imperfectas puede disminuirse si se hacen calibraciones a partir de maniquís con obtención de imágenes tomográficas de una disposición espacial de fuente y una distribución que, en lo posible, se parezcan a las del paciente. Por ejemplo, una esfera de gran tamaño (lo bastante para reducir al mínimo los efectos de volumen parcial) de actividad conocida en un maniquí “tibio” puede utilizarse para determinar el factor de calibración para cuantificar la actividad en lesiones. Otras disposiciones espaciales que pueden utilizarse para determinar los factores de calibración son un cilindro relleno con actividad uniforme o piezas colocadas en un maniquí de torso para simular órganos de interés, como los riñones o el hígado (es decir, factores de calibración para órganos concretos) [4.60]. El amplio acceso a tecnología de impresión tridimensional ha facilitado el uso de objetos no esféricos para hacer mediciones de calibración [4.60, 4.61]. Los mismos protocolos y procedimientos de obtención de imágenes y reconstrucción que se utilizan para delimitar los volúmenes de interés que se emplean en los estudios de los pacientes deberían utilizarse en los experimentos de calibración. La expresión anterior, que figura en la ecuación (4.14), para el factor de sensibilidad puede utilizarse para determinar el factor de calibración a partir de maniquí, pero en ese caso la tasa de cuenta de referencia corresponde a las cuentas del volumen de interés en la imagen reconstruida en lugar de las cuentas en la proyección plana. En condiciones ideales (corrección perfecta para efectos como la dispersión, la atenuación y la resolución), el factor de calibración obtenido a partir de maniquí será parecido al factor de sensibilidad de la cámara. El factor de calibración guarda una relación con la tasa de cuenta en el volumen de interés medida en el paciente, C_{VOI} , y la actividad del volumen de interés medida en el paciente, A_{VOI} , que se expresa como sigue:

$$A_{VOI} = \frac{C_{VOI}}{CF} \quad (4.15)$$

4.7.2. Corrección por el efecto de volumen parcial

Hasta cierto punto, los efectos de volumen parcial debidos a la resolución espacial finita del sistema se reducen tanto en la PET como en la SPECT por medio de la inclusión de la función de dispersión de punto en la matriz del sistema de la reconstrucción iterativa (recuperación de la resolución), como se detalla en la sección 4.4.3. Sin embargo, como resultado de ello no se obtiene una recuperación de cuenta completa, incluso cuando se utiliza un gran número de iteraciones. Al cuantificar objetos que son pequeños en comparación con la resolución espacial de los sistemas de obtención de imágenes (menos de 2 a 3 veces la anchura a la mitad del máximo de la resolución), para mejorar la exactitud de la cuantificación es necesario hacer correcciones para tener en cuenta el volumen parcial. Se han propuesto varios métodos de corrección para tener en cuenta el volumen parcial que sirven para corregir la actividad media y para hacer correcciones en los vóxeles [4.62–4.64]. Una de las correcciones para tener en cuenta el volumen parcial más prácticas y más utilizadas en las aplicaciones de mediciones dosimétricas para tratamiento con radionucleidos se basa en el uso de coeficientes de recuperación dependientes del volumen que corrigen la actividad media en un blanco. El coeficiente de recuperación se define como sigue:

$$RC = \frac{\text{actividad medida en el VOI del objeto}}{\text{actividad real en el VOI del objeto}} \quad (4.16)$$

A continuación, la actividad medida en el volumen de interés de la región fuente, A_{VOI} , (que procede de la ecuación (4.15)) puede ponerse en escala con el fin de obtener la actividad corregida para tener en cuenta el volumen parcial A'_{VOI} :

$$A'_{\text{VOI}} = \frac{A_{\text{VOI}}}{RC} \quad (4.17)$$

Además de la definición de amplio uso que figura en la ecuación (4.16), hay otras maneras de definir los coeficientes de recuperación. Gear *et al.* [4.65] definen el coeficiente de recuperación como la razón entre la tasa de cuenta medida en el volumen de interés del objeto y la tasa de cuenta total en la imagen. Independientemente de la definición, de manera ideal, los coeficientes de recuperación deberían determinarse a partir de estudios en maniquí hechos con el mismo sistema de obtención de imágenes que se utiliza en los estudios con pacientes [4.17, 4.66]. Si se cuenta con un código para simulaciones de Montecarlo que tenga validez para el sistema de obtención de imágenes concreto, los coeficientes también pueden determinarse por medio de simulaciones de Montecarlo. Los coeficientes de recuperación dependen sobre todo del volumen

y del número de iteraciones que se utilicen en la reconstrucción [4.30]. El método más utilizado consiste en obtener una función de ajuste para un coeficiente de recuperación frente a datos de volumen procedentes de estudios en maniquís hechos en condiciones parecidas a las de obtención de imágenes y reconstrucción, y en utilizar esa función para determinar los coeficientes de recuperación para los volúmenes de interés en las imágenes de los pacientes.

En la figura 4.18 se observan los coeficientes de recuperación para una SPECT con ^{131}I determinados en función de un volumen esférico y el número de iteraciones con volúmenes de interés que corresponden al tamaño físico (volumen interno) definido en la TC de una SPECT-TC. Obsérvese que, aunque al cabo de aproximadamente 35 iteraciones los objetos más grandes tienen un coeficiente de recuperación de ~ 1 , es necesario hacer más iteraciones para que se produzca convergencia en objetos más pequeños. En la figura también se observa la mejora sustancial en la recuperación con modelización por respuesta del sistema colimador-detector. La corrección para tener en cuenta el volumen parcial a partir de maniquís tiene limitaciones puesto que, en realidad, los coeficientes de recuperación no solo dependen del volumen del objeto y los valores para obtener y reconstruir las imágenes, sino también de otros factores como la forma del objeto y la razón entre el blanco y el fondo. Para disminuir la dependencia de la disposición espacial, se ha propuesto utilizar coeficientes de recuperación concretos para cada órgano, determinados a partir de mediciones en maniquís con piezas colocadas en forma de riñones, hígado y bazo, por ejemplo [4.67, 4.68]. Aunque resulta práctico, este método también tiene limitaciones porque entre los pacientes hay variabilidad por lo que se refiere al tamaño de los órganos, la disposición espacial y la captación en función del tejido de fondo. Por lo que se refiere a las lesiones, debido a que no resulta práctico hacer mediciones para el gran número de posibles disposiciones espaciales en las que se pueden encontrar, por lo general se considera que las formas esféricas son una buena representación, pero la corrección será menos exacta conforme el volumen de la lesión se parezca menos a una forma esférica. Se han hecho estudios acerca de la exactitud de la cuantificación que puede lograrse para objetos no esféricos con coeficientes de recuperación determinados en esferas; en el cuadro 4.4 se muestran los resultados de un estudio hecho para SPECT-TC con ^{177}Lu .

En primer lugar, para determinar la curva de coeficientes de recuperación y volumen, se hicieron mediciones con un maniquí diseñado a partir de varias esferas, y a continuación se hicieron mediciones complementarias con un maniquí al que se le colocaron piezas no esféricas para hacer pruebas de la exactitud de la cuantificación con y sin coeficientes de recuperación extrapolados de la curva de coeficientes elaborada a partir de esferas. Como se observa en los resultados del cuadro 4.4, aunque en general hay una mejora considerable en la exactitud de la cuantificación cuando se utilizan coeficientes de recuperación dependientes de

volumen, los valores de error pueden ser grandes (hasta el 25 % de subestimación para la pieza colocada con forma toroidal). En el cuadro 4.4 también se muestra la exactitud de la cuantificación que se logra con piezas con formas de órganos y coeficientes de recuperación obtenidos a partir de volúmenes y extrapolados de una curva generada para los mismos órganos, pero con distintas distribuciones de actividad. Debido a que las mediciones se hicieron con actividades de fondo baja o en zonas de hipocaptación, el estudio no evaluó la repercusión de la actividad de fondo sobre los coeficientes de recuperación.

CUADRO 4.4. EXACTITUD DE LA CUANTIFICACIÓN DE LA ACTIVIDAD EN LESIONES Y ÓRGANOS EN MEDICIONES EN MANIQUÍ DE ^{177}Lu SPECT-TC CON Y SIN CORRECCIONES PARA TENER EN CUENTA EL VOLUMEN PARCIAL CON COEFICIENTES DE RECUPERACIÓN DEPENDIENTES DE VOLUMEN.

(valores extraídos de la ref. [4.68]; cortesía de M. Ljungberg)

Maniquí	Forma y volumen	% de diferencia * entre la actividad cuantificada ** y la actividad auténtica con (y sin) correcciones para tener en cuenta el volumen parcial con *** coeficientes de recuperación
Maniquí geométrico que simula varias lesiones, de 6713 mL Todas las piezas que simulan las lesiones 1,53 MBq/mL, fondo de hipocaptación	Elipsoidal, 6 mL	-38 % (22 %)
	Elipsoidal, 15 mL	-18 % (15 %)
	Elipsoidal, 29 mL	-18 % (8 %)
	Toroidal, 3 mL	-78 % (-25 %)
	Toroidal, 10 mL	-45 % (-20 %)
	Tubo, 30 mL	-15 % (10 %)
	En forma de pera, 30 mL	-22 % (8 %)

CUADRO 4.4. EXACTITUD DE LA CUANTIFICACIÓN DE LA ACTIVIDAD EN LESIONES Y ÓRGANOS EN MEDICIONES EN MANIQUÍ DE ^{177}Lu SPECT-TC CON Y SIN CORRECCIONES PARA TENER EN CUENTA EL VOLUMEN PARCIAL CON COEFICIENTES DE RECUPERACIÓN DEPENDIENTES DE VOLUMEN.

(valores extraídos de la ref. [4.68]; cortesía de M. Ljungberg) (cont.)

Maniquí	Forma y volumen	% de diferencia * entre la actividad cuantificada ** y la actividad auténtica con (y sin) correcciones para tener en cuenta el volumen parcial con *** coeficientes de recuperación
Maniquí antropomorfo para varios órganos, 8153 mL	Páncreas, 92 mL	-36 % (5 %)
Órganos 0,53–1,1 MBq/mL, fondo	Riñón derecho, 142 mL	-22 % (-1 %)
0,03 MBq/mL	Riñón izquierdo, 142 mL	-23 % (-2 %)
	Bazo, 156 mL	-8 % (11 %)
	Hígado, 1470 mL	-3 % (3 %)

* Los % de diferencia negativos indican subestimación de la actividad en comparación con los valores auténticos.

** Cuantificación parecida al método de las ecuaciones (4.14) a (4.16) con el factor de calibración determinado para una medición con un maniquí cilíndrico de actividad uniforme. Los volúmenes de interés se definieron en la TC. Se utilizó reconstrucción iterativa (diez iteraciones, ocho conjuntos, filtro de Gauss de 4,8 mm) de la SPECT con corrección para tener en cuenta la atenuación, respuesta del sistema colimador-detector y corrección de la dispersión a partir de ventanas para los dos fotopicos de ^{177}Lu .

*** Los coeficientes de recuperación dependientes de volumen para las lesiones de forma no esférica se extrapolaron de una curva de coeficientes de recuperación determinados a partir de esferas. Los coeficientes de recuperación dependientes de volumen para los órganos se extrapolaron a partir de una curva de coeficientes de recuperación correspondiente a un estudio distinto del mismo maniquí con los mismos órganos pero con distintas concentraciones de actividad.

Las correcciones para tener en cuenta el volumen parcial hechas a partir de coeficientes de recuperación de la figura 4.18 son correcciones regionales para cuantificar la actividad media en un blanco, que pueden utilizarse al calcular la dosis absorbida media en una región blanco. Aunque también se cuenta con

otras técnicas más complicadas que requieren medir con exactitud la función de dispersión de punto del aparato y las regiones anatómicas segmentadas, no se han hecho investigaciones amplias acerca de la sensibilidad de esos métodos a los errores de segmentación y registro. Además de las correcciones para tener en cuenta el volumen parcial en las distintas regiones, se cuenta con métodos deconvolucionales que sirven para hacer correcciones entre los efectos de volumen parcial de los vóxeles, sin necesidad de segmentación [4.69]. Por lo que se refiere a las mediciones dosimétricas en el plano de los vóxeles, esas técnicas entre vóxeles aún no se han estudiado.

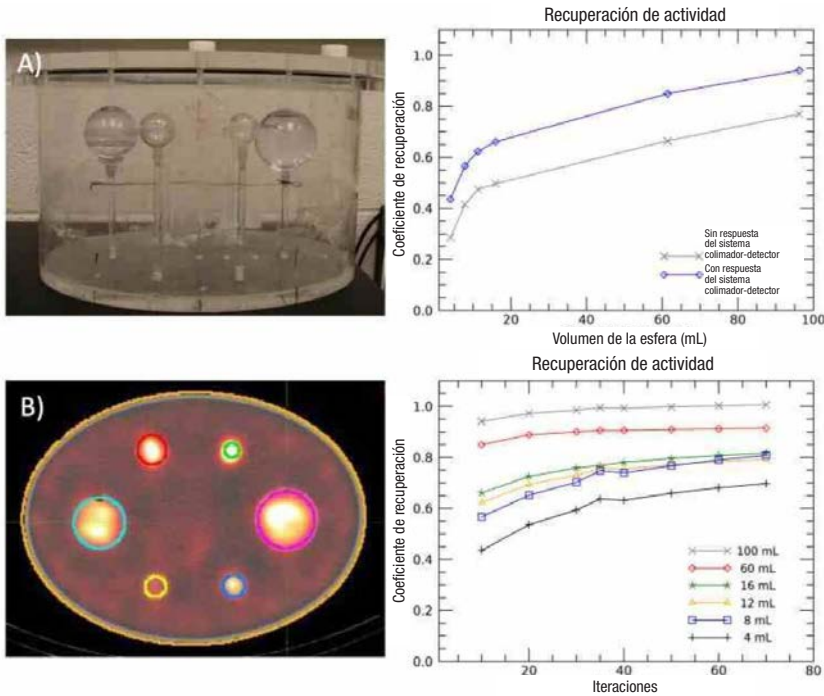


Fig. 4.18. Disposición de maniquí utilizada para determinar los coeficientes de recuperación para el ^{131}I y la correspondiente imagen de SPECT-TC (columna de la izquierda). Los coeficientes de recuperación en función del volumen y el número de iteraciones de OS-EM con seis conjuntos (columna de la derecha). La repercusión de la respuesta del sistema colimador-detector en los coeficientes de recuperación también se muestra (con 35 iteraciones). El factor de calibración partió de las cuentas en todo el maniquí. Cortesía de M. Ljungberg.

REFERENCIAS

- [4.1] BAKER, M., CHARI, K., JUDGE, S., MacMAHON, T., STROAK, A., A Review of Commercial Radionuclide Calibrators, NPL Report DQL-RN 003, NPL, Teddington, UK (2005).
- [4.2] OROPESA, P., WOODS, M.J., OLŠOVCOVÁ, V., DOS SANTOS, J.A., Radionuclide calibrator comparisons and quality improvement in nuclear medicine, *Appl. Radiat. Isot.* **66** 3 (2008) 353–361,
<https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2007.07.008>
- [4.3] WOOTEN, A.L., et al., Calibration setting numbers for dose calibrators for the PET isotopes ^{52}Mn , ^{64}Cu , ^{76}Br , ^{86}Y , ^{89}Zr , ^{124}I , *Appl. Radiat. Isot.* **113** (2016) 89–95,
<https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2016.04.025>
- [4.4] OLIVEIRA, P.A., SANTOS, J.A.M., Innovative methodology for intercomparison of radionuclide calibrators using short half-life in situ prepared radioactive sources, *Med. Phys.* **41** 7 (2014) 072507,
<https://doi.org/10.1118/1.4884035>
- [4.5] GALEA, R., GAMEIL, K., Renewing the radiopharmaceutical accuracy check service for Canadian radionuclide calibrators, *Appl. Radiat. Isot.* **109** (2016) 254–256,
<https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2015.11.068>
- [4.6] JANS, H.-S., Activity cross-calibration of unsealed radionuclides utilizing a portable ion chamber, *Med. Phys.* **43** 12 (2016) 6536,
<https://doi.org/10.1118/1.4967484>
- [4.7] AN34 Experiments in Nuclear Science, Experiment 3: Gamma-Ray Spectroscopy Using NaI(Tl), ORTEC,
<http://ortec-online.com/service-and-support/library/educational-experiments>
- [4.8] CHERRY, S.R., SORENSON, J.A., PHELPS, M.E., *Physics in Nuclear Medicine*, Elsevier Health Sciences, Philadelphia, PA (2012),
<https://doi.org/10.1016/B978-1-4160-5198-5.00001-0>
- [4.9] Photomultiplier Tubes Hamamatsu,
https://www.hamamatsu.com/resources/pdf/etd/PMT_TPMZ0002E.pdf
- [4.10] Introduction to Amplifiers, ORTEC,
<https://www.ortec-online.com/-/media/ametekortec/other/amplifier-introduction.pdf>
- [4.11] HÄNSCHEID, H., et al., EANM Dosimetry Committee series on standard operational procedures for pre-therapeutic dosimetry II. Dosimetry prior to radioiodine therapy of benign thyroid diseases, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **40** 7 (2013) 1126–1134,
<https://doi.org/10.1007/s00259-013-2387-x>
- [4.12] BAILEY, D.L., HUMM, J.L., TODD-POKROPEK, A., VAN ASWEGEN, A., Eds, *Nuclear Medicine Physics: A Handbook for Teachers and Students*, IAEA, Vienna (2014).

- [4.13] LIU, C.-J., CHENG, J.-S., CHEN, Y.-C., HUANG, Y.-H., YEN, R.-F., A performance comparison of novel cadmium-zinc-telluride camera and conventional SPECT/CT using anthropomorphic torso phantom and water bags to simulate soft tissue and breast attenuation, *Ann. Nucl. Med.* **29** 4 (2015) 342–350,
<https://doi.org/10.1007/s12149-015-0952-z>
- [4.14] GOSHEN, E., et al., Feasibility study of a novel general purpose CZT-based digital SPECT camera: Initial clinical results, *EJNMMI Phys.* **5** 1 (2018) 6,
<https://doi.org/10.1186/s40658-018-0205-z>
- [4.15] SLOMKA, P.J., PAN, T., GERMANO, G., Recent advances and future progress in PET instrumentation, *Semin. Nucl. Med.* **46** 1 (2016) 5–19,
<https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2015.09.006>
- [4.16] SURTI, S., KARP, J.S., Advances in time-of-flight PET, *Phys. Medica* **32** 1 (2016) 12–22,
<https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2015.12.007>
- [4.17] DEWARAJA, Y.K., LJUNGBERG, M., GREEN, A.J., ZANCONICO, P.B., FREY, E.C., MIRD Pamphlet No. 24: Guidelines for quantitative ^{131}I SPECT in dosimetry applications, *J. Nucl. Med.* **54** (2013) 2182–2188,
<https://doi.org/10.2967/jnumed.113.122390>
- [4.18] LJUNGBERG, M., et al., MIRD Pamphlet No. 26: Joint EANM/MIRD guidelines for quantitative ^{177}Lu SPECT applied for dosimetry of radiopharmaceutical therapy, *J. Nucl. Med.* **57** 1 (2016) 151–162,
<https://doi.org/10.2967/jnumed.115.159012>
- [4.19] BUCK, A.K., et al., SPECT/CT, *J. Nucl. Med.* **49** 8 (2008) 1305–1319,
<https://doi.org/10.2967/jnumed.107.050195>
- [4.20] EHMAN, E.C., et al., PET/MRI: Where might it replace PET/CT? *J. Magn. Reson. Imaging* **46** 5 (2017) 1247–1262,
<https://doi.org/10.1002/jmri.25711>
- [4.21] DELSO, G., NUYTS, J., “PET/MRI: Attenuation correction”, *PET/MRI in Oncology: Current Clinical Applications* (IGARU, A., HOPE, T., VEIT-HAIBACH, P., Eds), Springer, Cham, Switzerland (2018) 53–75,
https://doi.org/10.1007/978-3-319-68517-5_4
- [4.22] GONG, K., BERG, E., CHERRY, S.R., QI, J., Machine learning in PET: From photon detection to quantitative image reconstruction, *Proc. IEEE* **108** 1 (2020) 51–68,
<https://doi.org/10.1109/JPROC.2019.2936809>
- [4.23] FOWLER, K.J., et al., PET/MRI of hepatic ^{90}Y microsphere deposition determines individual tumor response, *Cardiovasc. Interv. Radiol.* **39** 6 (2016) 855–864,
<https://doi.org/10.1007/s00270-015-1285-y>
- [4.24] KNEŠAUREK, K., TULI, A., KIM, E., HEIBA, S., KOSTAKOGLU, L., Comparison of PET/CT and PET/MR imaging and dosimetry of yttrium-90 (^{90}Y) in patients with unresectable hepatic tumors who have received intra-arterial radioembolization therapy with ^{90}Y microspheres, *EJNMMI Phys.* **5** 1 (2018) 23,
<https://doi.org/10.1186/s40658-018-0222-y>

- [4.25] WERNICK, M., AARSVOLD, J. (Eds), Emission Tomography. The Fundamentals of PET and SPECT, Elsevier, Amsterdam (2004).
- [4.26] ZAIDI, H. (Ed.), Quantitative Analysis in Nuclear Medicine Imaging, Springer, New York (2006),
<https://doi.org/10.1007/b107410>
- [4.27] COLSHER, J.G., Fully three-dimensional positron emission tomography, *Phys. Med. Biol.* **25** 1 (1980) 103–115,
<https://doi.org/10.1088/0031-9155/25/1/010>
- [4.28] SHEPP, L.A., VARDI, Y., Maximum likelihood reconstruction for emission tomography, *IEEE Trans. Med. Imaging* **1** 2 (1982) 113–122,
<https://doi.org/10.1109/TMI.1982.4307558>
- [4.29] HUDSON, H.M., LARKIN, R.S., Accelerated image reconstruction using ordered subsets of projection data, *IEEE Trans. Med. Imaging* **13** 4 (1994) 601–609,
<https://doi.org/10.1109/42.363108>
- [4.30] DEWARAJA, Y.K., et al., MIRD Pamphlet No. 23: Quantitative SPECT for patient-specific 3-dimensional dosimetry in internal radionuclide therapy, *J. Nucl. Med.* **53** 8 (2012) 1310–1325,
<https://doi.org/10.2967/jnumed.111.100123>
- [4.31] BRUYANT, P.P., Analytic and iterative reconstruction algorithms in SPECT, *J. Nucl. Med.* **43** 10 (2002) 1343–1358.
- [4.32] GREEN, P.J., Bayesian reconstructions from emission tomography data using a modified EM algorithm, *IEEE Trans. Med. Imaging* **9** 1 (1990) 84–93,
<https://doi.org/10.1109/42.52985>
- [4.33] SIEGEL, J.A., et al., MIRD Pamphlet No. 16: Techniques for quantitative radiopharmaceutical biodistribution data acquisition and analysis for use in human radiation dose estimates, *J. Nucl. Med.* **40** 2 (1999) 37s–61s.
- [4.34] ZAIDI, H., MONTANDON, M.-L., ALAVI, A., Advances in attenuation correction techniques in PET, *PET Clin.* **2** 2 (2007) 191–217,
<https://doi.org/10.1016/j.cpet.2007.12.002>
- [4.35] PATTON, J.A., TURKINGTON, T.G., SPECT/CT physical principles and attenuation correction, *J. Nucl. Med. Technol.* **36** 1 (2008) 1–10,
<https://doi.org/10.2967/jnmt.107.046839>
- [4.36] RAHMIM, A., ZAIDI, H., PET versus SPECT: Strengths, limitations and challenges, *Nucl. Med. Commun.* **29** 3 (2008) 193–207,
<https://doi.org/10.1097/MNM.0b013e3282f3a515>
- [4.37] ZAIDI, H., KORAL, K.F., Scatter modelling and compensation in emission tomography, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **31** 5 (2004) 761–782,
<https://doi.org/10.1007/s00259-004-1495-z>
- [4.38] HUTTON, B.F., BUVAT, I., BEEKMAN, F.J., Review and current status of SPECT scatter correction, *Phys. Med. Biol.* **56** 14 (2011) R85–112,
<https://doi.org/10.1088/0031-9155/56/14/R01>
- [4.39] JASZCZAK, R.J., GREER, K.L., FLOYD, C.E., Jr., HARRIS, C.C., COLEMAN, R.E., Improved SPECT quantification using compensation for scattered photons, *J. Nucl. Med.* **25** 8 (1984) 893–900.

- [4.40] OGAWA, K., HARATA, Y., ICHIHARA, T., KUBO, A., HASHIMOTO, S., A practical method for position-dependent Compton-scatter correction in single photon emission CT, *IEEE Trans. Med. Imaging* **10** 3 (1991) 408–412,
<https://doi.org/10.1109/42.97591>
- [4.41] DEWARAJA, Y.K., LJUNGBERG, M., FESSLER, J.A., 3-D Monte Carlo-based scatter compensation in quantitative I-131 SPECT reconstruction, *IEEE Trans. Nucl. Sci.* **53** 1 (2006) 181–188,
<https://doi.org/10.1109/TNS.2005.862956>
- [4.42] DE NIJS, R., LAGERBURG, V., KLAUSEN, T.L., HOLM, S., Improving quantitative dosimetry in ^{177}Lu -DOTATATE SPECT by energy window-based scatter corrections, *Nucl. Med. Commun.* **35** 5 (2014) 522–533,
<https://doi.org/10.1097/MNM.0000000000000079>
- [4.43] URIBE, C.F., et al., Accuracy of ^{177}Lu activity quantification in SPECT imaging: A phantom study, *EJNMMI Phys.* **4** 1 (2017) 2,
<https://doi.org/10.1186/s40658-016-0170-3>
- [4.44] VANDERVOORT, E., et al., Implementation of an analytically based scatter correction in SPECT reconstructions, *IEEE Trans. Nucl. Sci.* **52** 3 (2005) 645–653,
<https://doi.org/10.1109/TNS.2005.851463>
- [4.45] FREY, E.C., TSUI, B.M.W., “A new method for modeling the spatially-variant, object-dependent scatter response function in SPECT”, *Proc. IEEE Nucl. Sci. Symp.*, Anaheim, 1996, IEEE (1996) 1082–1086.
- [4.46] BEEKMAN, F.J., DE JONG, H.W., VAN GELOVEN, S., Efficient fully 3-D iterative SPECT reconstruction with Monte Carlo-based scatter compensation, *IEEE Trans. Med. Imaging* **21** 8 (2002) 867–877,
<https://doi.org/10.1109/TMI.2002.803130>
- [4.47] DEWARAJA, Y.K., et al., Improved quantitative ^{90}Y bremsstrahlung SPECT/CT reconstruction with Monte Carlo scatter modeling, *Med. Phys.* **44** 12 (2017) 6364–6376,
<https://doi.org/10.1002/mp.12597>
- [4.48] XIANG, H., LIM, H., FESSLER, J.A., DEWARAJA, Y.K., A deep neural network for fast and accurate scatter estimation in quantitative SPECT/CT under challenging scatter conditions, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **47** 13 (2020) 2956–2967,
<https://doi.org/10.1007/s00259-020-04840-9>
- [4.49] ZAIDI, H., MONTANDON, M.-L., Scatter compensation techniques in PET, *PET Clin.* **2** 2 (2007) 219–234,
<https://doi.org/10.1016/j.cpet.2007.10.003>
- [4.50] RAHMIM, A., QI, J., SOSSI, V., Resolution modeling in PET imaging: Theory, practice, benefits, and pitfalls, *Med. Phys.* **40** 6 (2013) 064301,
<https://doi.org/10.1118/1.4800806>
- [4.51] OSBORNE, D.R., et al., ^{90}Y liver radioembolization imaging using amplitude-based gated PET/CT, *Clin. Nucl. Med.* **42** 5 (2017) 373–374,
<https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000001613>

- [4.52] RAHMIM, A., ROUSSET, O., ZAIDI, H., Strategies for motion tracking and correction in PET, *PET Clin.* **2** 2 (2007) 251–266,
<https://doi.org/10.1016/j.cpet.2007.08.002>
- [4.53] MUKHERJEE, J.M., HUTTON, B.F., JOHNSON, K.L., PRETORIUS, P.H., KING, M.A., An evaluation of data-driven motion estimation in comparison to the usage of external-surrogates in cardiac SPECT imaging, *Phys. Med. Biol.* **58** 21 (2013) 7625–7646,
<https://doi.org/10.1088/0031-9155/58/21/7625>
- [4.54] KESNER, A., SCHMIDTLEIN, C.R., KUNTNER, C., Real-time data-driven motion correction in PET, *EJNMMI Phys.* **6** 1 (2019) 3,
<https://doi.org/10.1186/s40658-018-0240-9>
- [4.55] XIE, T., ZAIDI, H., Effect of respiratory motion on internal radiation dosimetry, *Med. Phys.* **41** 11 (2014) 112506,
<https://doi.org/10.1118/1.4898118>
- [4.56] ALLRED, J.D., et al., The value of ^{99m}Tc -MAA SPECT/CT for lung shunt estimation in ^{90}Y radioembolization: A phantom and patient study, *EJNMMI Res.* **8** 1 (2018) 50,
<https://doi.org/10.1186/s13550-018-0402-8>
- [4.57] INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY, Quantitative Nuclear Medicine Imaging: Concepts, Requirements and Methods, IAEA Human Health Reports No. 9, IAEA, Vienna (2014).
- [4.58] NATIONAL ELECTRICAL MANUFACTURERS ASSOCIATION, NEMA Standards Publication NU 1-2012: Performance Measurements of Gamma Cameras, NEMA, Rosslyn, VA (2012).
- [4.59] INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY, Quality Assurance for Radioactivity Measurement in Nuclear Medicine, Technical Reports Series No. 454, IAEA, Vienna (2006).
- [4.60] PRICE, E., et al., Improving molecular radiotherapy dosimetry using anthropomorphic calibration, *Phys. Med.* **58** (2019) 40–46,
<https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2019.01.013>
- [4.61] TRAN-GIA, J., SCHLÖGL, S., LASSMANN, M., Design and fabrication of kidney phantoms for internal radiation dosimetry using 3D printing technology, *J. Nucl. Med.* **57** 12 (2016) 1998–2005,
<https://doi.org/10.2967/jnumed.116.178046>
- [4.62] SORET, M., BACHARACH, S.L., BUVAT, I., Partial-volume effect in PET tumor imaging, *J. Nucl. Med.* **48** 6 (2007) 932–945,
<https://doi.org/10.2967/jnumed.106.035774>
- [4.63] ROUSSET, O., RAHMIM, A., ALAVI, A., ZAIDI, H., Partial volume correction strategies in PET, *PET Clin.* **2** 2 (2007) 235–249,
<https://doi.org/10.1016/j.cpet.2007.10.005>

- [4.64] ERLANDSSON, K., BUVAT, I., PRETORIUS, P.H., THOMAS, B.A., HUTTON, B.F., A review of partial volume correction techniques for emission tomography and their applications in neurology, cardiology and oncology, *Phys. Med. Biol.* **57** 21 (2012) R119–159,
<https://doi.org/10.1088/0031-9155/57/21/R119>
- [4.65] GEAR, J.I., et al., EANM practical guidance on uncertainty analysis for molecular radiotherapy absorbed dose calculations, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **45** 13 (2018) 2456–2474,
<https://doi.org/10.1007/s00259-018-4136-7>
- [4.66] JENTZEN, W., Experimental investigation of factors affecting the absolute recovery coefficients in iodine-124 PET lesion imaging, *Phys. Med. Biol.* **55** 8 (2010) 2365–2398,
<https://doi.org/10.1088/0031-9155/55/8/016>
- [4.67] TRAN-GIA, J., LASSMANN, M., Optimizing image quantification for ^{177}Lu SPECT/CT based on a 3D printed 2-compartment kidney phantom, *J. Nucl. Med.* **59** 4 (2018) 616–624,
<https://doi.org/10.2967/jnumed.117.200170>
- [4.68] FINOCCHIARO, D., et al., Partial volume effect of SPECT images in PRRT with ^{177}Lu labelled somatostatin analogues: A practical solution, *Phys. Med.* **57** (2019) 153–159,
<https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2018.12.029>
- [4.69] THOMAS, B.A., et al., PETPVC: A toolbox for performing partial volume correction techniques in positron emission tomography, *Phys. Med. Biol.* **61** 22 (2016) 7975–7993,
<https://doi.org/10.1088/0031-9155/61/22/7975>

Capítulo 5

OBTENCIÓN DE IMÁGENES CUANTITATIVAS DE RADIONUCLEIDOS DE INTERÉS PARA EL TRATAMIENTO CON RADIOFÁRMACOS

Y. DEWARAJA, M. LJUNGBERG

5.1. GENERALIDADES

La obtención de imágenes planares con una gammacámara ha sido el método más utilizado tradicionalmente para cuantificar la actividad en el ámbito de la dosimetría interna. Sin embargo, las imágenes planares no pueden utilizarse para determinar la profundidad de la fuente ni para hacer correcciones fiables de las cuentas que proceden de la actividad en tejidos que se encuentran por encima o por debajo de las estructuras de interés. Aunque es bien sabido que para obtener imágenes cuantitativas las técnicas de obtención de imágenes tomográficas tridimensionales, como la SPECT (tomografía computarizada por emisión de fotón único) y la PET (tomografía por emisión de positrones) son mejores que las técnicas de obtención de imágenes planares bidimensionales [5.1–5.3], las imágenes planares siguen utilizándose porque tienen la ventaja de que se obtienen con rapidez, tienen buena cobertura axial y son de bajo costo por lo que se refiere al procesamiento de datos y el uso de recursos informáticos. De los dos tipos de estudios tomográficos de medicina nuclear, la principal ventaja de la PET respecto de la SPECT es que en la primera pueden detectarse y registrarse un mayor número de los fotones que se emiten [5.4]. La menor sensibilidad de la SPECT, alrededor de 2 a 3 órdenes de magnitud en comparación con la PET, es el resultado de la baja eficiencia de los colimadores físicos que se requieren para ubicar sucesos al obtener imágenes de emisión de fotón único (gammagrafía planar y SPECT), lo que no ocurre en la PET, como se analizó en el capítulo 4. La posibilidad de registrar las coincidencias también da pie a que las PET tengan mayor resolución espacial en comparación con las SPECT (4 a 6 mm de la anchura a la mitad del máximo en comparación a la anchura de 7 a 12 mm de la SPECT). A pesar de esas ventajas, en las aplicaciones de dosimetría las imágenes obtenidas por medio de SPECT se utilizan con mayor frecuencia que las obtenidas por medio de PET porque la mayor parte de los radionucleidos para tratamiento no emiten positrones sino rayos gamma adecuados para obtener imágenes por emisión de fotón único (cuadro 2.1 del capítulo 2). Por ejemplo, el

^{131}I , de amplio uso en el tratamiento con yodo radiactivo, produce rayos gamma de 364 keV que pueden observarse de manera directa con imágenes obtenidas por medio de SPECT, pero para poder observarlos con PET debe utilizarse un trazador sustitutivo que emita positrones, el ^{124}I .

Por lo común, para calcular dosis absorbidas deben obtenerse imágenes cuantitativas en serie en diversos puntos temporales con el fin de determinar la actividad integrada en el tiempo, puesto que los radiofármacos se redistribuyen con el paso del tiempo. A lo largo de la historia, se ha considerado que la inexactitud para calcular la actividad integrada en el tiempo a partir de imágenes cuantitativas obtenidas en serie es la mayor fuente de error en las determinaciones de dosis absorbidas. Tanto los procesos de obtención de imágenes cuantitativas como de ajuste de las curvas de actividad en el tiempo que caracterizan la captación y la depuración de los radiofármacos contribuyen a ese error. Por lo general resulta más difícil obtener imágenes cuantitativas exactas de los radionucleidos de interés para tratamiento que de los que se utilizan para diagnóstico, ya que estos últimos suelen tener propiedades que facilitan la obtención de imágenes. Por ejemplo, la obtención de imágenes por medio de SPECT de radioisótopos para tratamiento, como el ^{131}I y el ^{177}Lu , que tienen varios fotopicos, y el ^{90}Y , que tiene un espectro de energía con radiación de frenado ininterrumpida, resulta más difícil que de isótopos que se utilizan para diagnóstico, como el $^{99\text{m}}\text{Tc}$, que tiene un único fotopico a 140 keV. En el caso de los radionucleidos para tratamiento, es muy importante que al obtener imágenes se compensen la dispersión y la penetración del tabique del colimador porque hay una gran proporción de fotones de alta energía que presentarán retrodispersión de pérdida, contaminarán la señal del fotopico de baja energía y se sumarán a las colas de la respuesta del sistema colimador-detector. Esto se observa con claridad en el cuadro 5.1, en el que en las imágenes obtenidas con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ con un colimador para energía baja la proporción de sucesos primarios en la ventana de energía del fotopico es de ~70 %, pero para el ^{131}I es solo de ~40 %. Además, la reconstrucción iterativa con recuperación de la resolución (examinada en el capítulo 4), no siempre se utiliza con radionucleidos para diagnóstico y reviste gran interés debido a la baja resolución espacial que se asocia a los colimadores para energía media y alta que por lo general se utilizan para obtener imágenes por medio de SPECT de radionucleidos para tratamiento. Al igual que en la SPECT, la obtención de imágenes por medio de PET para tratamiento con radionucleidos (p. ej., PET con ^{90}Y , PET con ^{124}I y PET con ^{68}Ga) es más complicada que la obtención de imágenes ordinarias de PET con ^{18}F FDG. Esto se debe a la baja producción de positrones, los positrones de alta energía y los rayos gamma conexos o los fotones de radiación de frenado que se asocian a la desintegración de esos isótopos (cuadro 5.1).

CUADRO 5.1. COMPARACIÓN ENTRE LA TASA DE CUENTA POR UNIDAD DE ACTIVIDAD Y LA PROPORCIÓN DE FOTONES PRIMARIOS RESPECTO DE LOS TOTALES DE DISTINTOS RADIONUCLEIDOS DE INTERÉS PARA EL TRATAMIENTO CON RADIONUCLEIDOS

(También se incluyen los colimadores, los picos de energía y las anchuras de las ventanas de energía que se utilizaron en las simulaciones. La disposición de los maniquís y la cámara que se utilizaron en el modelo para simulación de Montecarlo se detallan al final de esta sección. Cortesía de M. Ljungberg)

Radionucleido	Colimador	Centro de la ventana de energía (keV) *	cps/MBq		Razón cuenta de fotones primarios/ totales (%)	
			Ventana del 15 %	Ventana del 20 %	Ventana del 15 %	Ventana del 20 %
^{99m} Tc	LEHR	140,5	37,0	40,7	75	72
¹⁷⁷ Lu	LEHR	208,4	32,8	34,8	41	40
	LEHR	113,0	4,7	5,7	3	34
	ME	208,4	6,1	6,5	78	75
	ME	113,0	5,3	6,2	53	48
	ME	245,4	51,3	54,3	76	73
¹¹¹ In	ME	171,3	67,6	75,7	66	61
	ME	364,5	167,8	186,7	28	26
¹³¹ I	HE		36,0	39,9	52	47
	LEHR	159,0	85,7	103,1	36	31
¹²³ I	ME		57,6	63,4	72	68
	ME	80,6	8,3	10,9	22	19
¹⁶⁶ Ho	HE		3,8	5,0	30	27

CUADRO 5.1. COMPARACIÓN ENTRE LA TASA DE CUENTA POR UNIDAD DE ACTIVIDAD Y LA PROPORCIÓN DE FOTONES PRIMARIOS RESPECTO DE LOS TOTALES DE DISTINTOS RADIONUCLEIDOS DE INTERÉS PARA EL TRATAMIENTO CON RADIONUCLEIDOS

(También se incluyen los colimadores, los picos de energía y las anchuras de las ventanas de energía que se utilizaron en las simulaciones. La disposición de los maniquís y la cámara que se utilizaron en el modelo para simulación de Montecarlo se detallan al final de esta sección. Cortesía de M. Ljungberg)
(cont.)

Radionucleido	Colimador	Centro de la ventana de energía (keV) *	cps/MBq		Razón cuenta de fotones primarios/ totales (%)	
			Ventana del 15 %	Ventana del 20 %	Ventana del 15 %	Ventana del 20 %
¹³³ Ba	HE	356	23,2	25,5	65	62
¹⁵³ Sm	LEHR	103	13,3	14,8	62	59
¹⁸⁸ Re	ME	155	24,8	29,7	31	27
	HE		12,1	13,9	48	43
²²³ Ra	LEHR	82	89,0	115,4	12	10
	ME		32,1	38,9	47	44
⁹⁰ Y	ME	150	1,4	5,4 (ventana del 60 %)	9	9 (ventana del 60 %)
	HE		0,5	2,1 (ventana del 60 %)	17	17 (ventana del 60 %)

* Valores habituales.

Nota: HE: para energía alta; LEHR: para energía baja, de resolución alta; ME: para energía media.

OBTENCIÓN DE IMÁGENES CUANTITATIVAS DE RADIONUCLEIDOS DE INTERÉS PARA EL TRATAMIENTO CON RADIOFÁRMACOS

A pesar de esas dificultades, al combinar las técnicas híbridas de obtención de imágenes (SPECT-TC o PET-TC) con reconstrucción iterativa que incorpore factores físicos de degradación de la imagen en el modelo del sistema, es factible lograr un buen nivel de exactitud en las cuantificaciones de actividad de la mayor parte de los radionucleidos para tratamiento cuando la actividad se cuantifique en estructuras grandes en relación con la resolución espacial del sistema. Una excepción es la obtención de imágenes por medio de SPECT de radionucleidos que se utilizan en tratamientos con emisores α , que se asocian a tasas de cuenta muy bajas, como el ^{223}Ra . En el cuadro 5.2 puede consultarse más información acerca de las propiedades físicas y las características de los radionucleidos que se utilizan para obtener imágenes por medio de PET, que resulta esencial para comprender la aplicación que se les da en el tratamiento con radionucleidos. En el cuadro 5.3 se hace un resumen de la exactitud de la cuantificación de que se tiene constancia para la obtención de imágenes por medio de SPECT y PET de

CUADRO 5.2. PROPIEDADES DE ALGUNOS RADIONUCLEIDOS UTILIZADOS PARA OBTENER IMÁGENES POR MEDIO DE PET QUE SON DE INTERÉS PARA EL TRATAMIENTO CON RADIONUCLEIDOS, INCLUIDO EL ^{18}F CON FINES DE COMPARACIÓN [5.5]

(Cortesía de M. Ljungberg)

Radionucleído	Semivida	Producción de positrones (%)	Energía media (MeV)	Energía máxima (MeV)	Alcance medio (mm)	Alcance máximo (mm)	Rayos γ / radiación de frenado (MeV)
^{18}F	110 m	96,9	0,250	0,634	0,6	2,4	
^{124}I	4,18 d	11,7 10,7	0,687 0,975	1,535 2,138	2,8 4,4	7,1 10,0	0,603 (63 %), 0,723 (10 %) 1,691 (11 %)
^{68}Ga	67,8 m	87,7 1,2	0,836 0,352	1,899 0,821	3,5 1,1	9,2 3,4	1,077 (3 %)
^{90}Y	2,67 d	0,0032	*	0,739	*	*	Fotones de radiación de frenado de hasta 2,279 MeV

* No se cuenta con datos publicados.

CUADRO 5.3. RESULTADOS DE ESTUDIOS DE LA EXACTITUD DE LA CUANTIFICACIÓN POR MEDIO DE SPECT Y PET DE RADIONUCLEIDOS DE INTERÉS PARA EL TRATAMIENTO RADIOISOTÓPICO

(Los datos corresponden a una selección de estudios en los que se hicieron mediciones en maniquís físicos; cortesía de M. Ljungberg)

Nucleido	Ref.	Tipo de aparato y de reconstrucción	Exactitud total de la cuantificación
^{99m}Tc	[5.6]	SPECT: OS-EM, CDR, TC-AC, EW-SC, PVC	<6,8 % de error en esferas de entre 0,5 y 16 mL
	[5.7]	SPECT: OS-EM, TC -AC, TR-SC, PVC	<2 % de error en maniquí cilíndrico; <4 % de error en las cavidades hepática y cardíaca
^{131}I	[5.8]	SPECT: OS-EM, CDR, TC -AC, MC-SC	<1 % de error de fondo en el maniquí de la NEMA; <83 % en esferas de 0,5 a 6 mL
	[5.9]	SPECT: OS-EM, CDR, TC -AC, EW-SC	<17 % de error en esferas de 8 a 95 mL; 31 % en una esfera de 4 mL
^{133}Ba	[5.10]	SPECT: OS-EM, TC -AC, TEW-SC	<2 % de error, en promedio, en volúmenes esféricos; 2 a 23 mL en maniquí de hipocaptación
^{177}Lu	[5.11]	SPECT: OS-CG, CDR, TC -AC, TEW-SC, PVC	<1,5 % de error en los compartimentos renales
	[5.12]	SPECT: OS-EM, CDR, TC -AC, MC-SC	Recuperación de la concentración de la actividad del 70, el 75 y el 85 % en esferas con volúmenes de 2, 6, 11,5 y 26,2 mL, respectivamente
	[5.13]	SPECT: OS-EM, CDR, TC -AC, ESSE-SC	<6 % de error en el hígado y los riñones
	[5.14]	SPECT: OS-EM, CDR, TC -AC, AN-SC	<18 % de error en objetos pequeños; <5 % en objetos >100 mL
	[5.15]	SPECT: OS-EM, CDR, TC -AC, EW-SC	<15 % en cilindros grandes

CUADRO 5.3. RESULTADOS DE ESTUDIOS DE LA EXACTITUD DE LA CUANTIFICACIÓN POR MEDIO DE SPECT Y PET DE RADIONUCLEIDOS DE INTERÉS PARA EL TRATAMIENTO RADIOISOTÓPICO

(Los datos corresponden a una selección de estudios en los que se hicieron mediciones en maniquís físicos; cortesía de M. Ljungberg) (cont.)

Nucleido	Ref.	Tipo de aparato y de reconstrucción	Exactitud total de la cuantificación
¹¹¹ In	[5.16]	SPECT: OS-EM, TC -AC, EW-SC, PVC	<20 % de error en órganos y esferas de entre 2 y 32 mL; 48 % de error en una esfera de 0,5 mL
	[5.3]	SPECT: OS-EM, CDR, TC -AC, ESSE-SC, PVC	<12 % de error en órganos; esferas de 8 a 23 mL
⁹⁰ Y	[5.17]	SPECT: OS-EM, CDR, TC -AC, ESSE-SC	<11 % de error en el hígado y una esfera de 100 mL
	[5.18]	SPECT: OS-EM, CDR, TC -AC, ESSE-SC	7 % en una esfera de 90 mL, 10 % en una esfera de 2 mL
	[5.19]	SPECT: OS-EM, CDR, TC -AC, MC-SC	5 % en el hígado y objetos de 14 a 31 mL
¹⁶⁶ Ho	[5.20]	SPECT: OS-EM, CDR, TC -AC, MC-SC	Error promedio del 16 % en botellas de 22 mL
¹⁸⁸ Re	[5.21]	SPECT: OS-EM, CDR, TC -AC, TEW-SC	<10 % de error en la concentración de fondo; objetos de 2 a 200 mL en un fondo de hipocaptación
⁹⁰ Y	[5.22]	PET: OS-EM, TOF, RR, TC -AC, SC	<20 % en esferas de 11 a 26 mL; <40 % en esferas de hasta 0,5 mL
	[5.23]	PET: OS-EM, TOF, RR, TC -AC, SC	<20 % en esferas de 11 a 26 mL; <50 % en esferas de hasta 0,5 mL
¹²⁴ I	[5.24]	PET: OS-EM, TC -AC, SC, PVC	<10 % de error en esferas de hasta 1 mL; <21 % de error en una esfera de 0,5 mL

CUADRO 5.3. RESULTADOS DE ESTUDIOS DE LA EXACTITUD DE LA CUANTIFICACIÓN POR MEDIO DE SPECT Y PET DE RADIONUCLEIDOS DE INTERÉS PARA EL TRATAMIENTO RADIOISOTÓPICO

(Los datos corresponden a una selección de estudios en los que se hicieron mediciones en maniquís físicos; cortesía de M. Ljungberg) (cont.)

Nucleido	Ref.	Tipo de aparato y de reconstrucción	Exactitud total de la cuantificación
Nota: AN-SC: corrección de la dispersión por métodos analíticos; CDR: respuesta del sistema colimador-detector; CT-AC: corrección de la atenuación a partir de TC; ESSE-SC: corrección de la dispersión a partir del cálculo de la dispersión efectiva en la fuente; EW-SC: corrección de la dispersión a partir de la ventana de energía; MC-SC: corrección de la dispersión a partir de métodos de Montecarlo; OS-CG: gradiente conjugado para conjuntos ordenados; OS-EM: esperanza y maximización para conjuntos ordenados; PVC: corrección para tener en cuenta el volumen parcial; RR: recuperación de la resolución; TEW-SC: corrección de la dispersión por el método de las tres ventanas de energía; TOF: tiempo de vuelo; TR-SC: corrección de la dispersión a partir de transmisión.			

radionucleidos de interés para tratamiento en una selección de estudios en los que se hicieron mediciones en maniquís. En esos estudios se muestra que pueden lograrse valores de exactitud de cuantificación mayores al 20 % en la mayor parte de los órganos y las lesiones grandes. En las estructuras más pequeñas (<2 a 3 veces la anchura a la mitad del máximo de la resolución del sistema), esos valores de exactitud pueden lograrse si se incluyen correcciones para tener en cuenta el volumen parcial, sin embargo, hacer cuantificaciones exactas en estructuras <4 mL con SPECT y <1 mL con PET resulta difícil por la gran cantidad de factores de corrección implicados. Cuando en el tejido circundante la actividad es pequeña o inexistente, puede utilizarse un mayor volumen de interés para englobar la región de captación entera, con el fin de aumentar la exactitud de la cuantificación al reducir al mínimo los efectos de volumen parcial.

En este capítulo se examina la obtención de imágenes *in vivo* por medio de gammacámara y PET de los radionucleidos para tratamiento y los isótopos sustitutivos para obtención de imágenes de uso más frecuente, haciendo hincapié en las aplicaciones para dosimetría. Con respecto a los radionucleidos que se presentan en el cuadro 5.3, salvo por el ^{124}I , para ejemplificar las características de interés para la obtención de imágenes por medio de una gammacámara se hicieron simulaciones de Montecarlo con el código SIMIND para simulaciones de Montecarlo. Gracias a este enfoque, los sucesos detectados se dividen en

dos grupos: los sucesos “primarios” y los “no primarios”. En este documento, el término “primario” se refiere a los fotones deseados que atravesaron la colimación dispuesta y que no penetraron el tabique del colimador ni fueron objeto de dispersión en el maniquí o el colimador. Todos los demás sucesos (“no primarios”) designan a los sucesos que degradan la calidad de la imagen o la capacidad de cuantificar la actividad con exactitud. El maniquí informático que se utilizó en las simulaciones es parecido al maniquí físico para PET de 2012 de la Asociación Nacional de Fabricantes de Aparatos Eléctricos (NEMA), e incluyó seis esferas y una pieza de hipocaptación pulmonar. La cámara se ubicó a una distancia de 2 cm de la superficie del maniquí. Los tamaños de las esferas se aumentaron para que fueran más pertinentes para el poder de resolución de la SPECT (1,7 cm³, 3,6 cm³, 7,5 cm³, 15,7 cm³, 27,5 cm³ y 104 cm³) y se determinó que las concentraciones de actividad relativas tendrían valores de 12, 10, 9, 8, 7 y 6, respectivamente, en las seis esferas, y de 1 en el fondo. En la cámara simulada se incluyó un cristal de NaI(Tl) de 5/8" que a 140 keV tenía una resolución energética de 9,3 % de la anchura a la mitad del máximo. Se simularon tres colimadores distintos, a saber, para energía baja, de resolución alta (LEHR), para energía media (ME) y para energía alta (HE) (véase el cuadro 4.1 para conocer los detalles) y se calcularon las tasas de cuenta previstas (cps/MBq) y la proporción de fotones primarios/totales para distintas configuraciones de ventanas energéticas. Los espectros de energía que se muestran en este capítulo son un promedio de las cuentas obtenidas para ocho proyecciones equidistantes en una órbita de rotación de 360°. Todos los espectros de energía se normalizaron a una actividad total en el maniquí de 1 MBq y un tiempo de obtención de 1 s. Las líneas verticales discontinuas del espectro señalan las configuraciones habituales para la ventana de energía.

5.2. OBTENCIÓN DE IMÁGENES CON ISÓTOPOS SUSTITUTIVOS

En los casos en los que el radionucleido que se utiliza para tratamiento no emite fotones que puedan utilizarse para obtener imágenes, puede utilizarse un isótopo análogo emisor de positrones o emisor gamma que tenga equivalencia química con el fin de obtener las imágenes anteriores al tratamiento y tomar decisiones sobre la administración del tratamiento. A esos dos isótopos, uno que se utiliza para tratamiento y otro para mediciones dosimétricas (obtención de imágenes diagnósticas) también se les denomina “binomio tratanóstico”. Por ejemplo, los anticuerpos y los péptidos marcados con ¹¹¹In, que tienen propiedades químicas análogas o parecidas a las del análogo marcado con ⁹⁰Y o ¹⁷⁷Lu, se desarrollaron en calidad de moléculas emisoras gamma sustitutivas para obtención de imágenes con fines de valoración farmacocinética en las mediciones

dosimétricas anteriores al tratamiento. La PET con ^{124}I o la SPECT con ^{123}I se utilizan como sustitutivos del ^{131}I en el tratamiento con yodo radiactivo. Otro ejemplo de uso de moléculas análogas son las partículas de macroagregado de albúmina (MAA) con $^{99\text{m}}\text{Tc}$, que en la radioembolización pueden sustituir a las microesferas marcadas con ^{90}Y . Si la molécula sustitutiva para la obtención de imágenes se utiliza para cuantificar distribuciones biológicas que varían en función del tiempo en el transcurso de varios días, dicha molécula debe tener una semivida de duración suficiente. Por ejemplo, los isótopos sustitutivos ^{111}In e ^{124}I tienen una semivida de 2,8 y 4,2 días, respectivamente. En el caso de la radioembolización, este requisito no interesa porque las microesferas permanecen retenidas de manera permanente y no hay redistribución de la actividad.

Cuando un isótopo sustitutivo se utiliza para obtener imágenes cuantitativas, se da por sentado que la semivida biológica del sustitutivo y el radionucleido para tratamiento son idénticas. A continuación, las diferencias en las semividas físicas pueden tenerse en cuenta por medio de un sencillo factor de puesta en escala calculado a partir de las constantes de desintegración de los dos radionucleidos. Si $A(t)'$ es la actividad medida del isótopo sustitutivo en el tiempo t tras la inyección, la actividad predicha del radionucleido para tratamiento se expresa de la manera siguiente:

$$A(t) = A(t)' \cdot \frac{A_0}{A_0'} \cdot \frac{e^{-\lambda t}}{e^{-\lambda' t}} \quad (5.1)$$

donde A_0 y A_0' son las actividades administradas y λ y λ' son las constantes de desintegración física del radionucleido para tratamiento y el sustitutivo, respectivamente. En la sección siguiente se analiza la obtención de imágenes con algunos marcadores sustitutivos de uso habitual.

5.2.1. Yodo 124

Los radionucleidos emisores de positrones que se utilizan con mayor frecuencia tienen semividas cortas, por lo que no son adecuados para utilizarse como isótopos sustitutivos para la obtención de imágenes para la cuantificación *in vivo* de distribuciones biológicas en el tiempo. El ^{124}I es el único isótopo del yodo emisor de positrones que tiene una semivida prolongada y se ha posicionado como una molécula sustitutiva para la obtención de imágenes para tratamientos con ^{131}I , que no tiene las características idóneas para obtener imágenes de manera directa con gammacámara debido a que los principales rayos gamma que produce tienen valores de energía relativamente altos. La PET con ^{124}I se ha utilizado como sustitutivo del uso de anticuerpos radiomarcados con ^{131}I , la metayodobencilguanidina marcada con ^{131}I (^{131}I -mIBG) y el radioyodo ^{131}I , en

casos en los que es necesario obtener imágenes cuantitativas durante varios días para determinar características biocinéticas para mediciones dosimétricas. La PET con ^{124}I reviste especial interés para las mediciones dosimétricas de lesiones anteriores al tratamiento con yodo radiactivo del cáncer tiroideo diferenciado debido a que, en comparación con la SPECT, la PET ofrece mayor resolución espacial y a que, si las imágenes anteriores al tratamiento se obtienen con ^{131}I , se podría producir el fenómeno de disfunción orgánica, lo que podría disminuir la captación de la molécula administrada para tratamiento. Sin embargo, la PET con ^{124}I no se utiliza de manera generalizada porque el ^{124}I no es un emisor de positrones puro y sigue un proceso de desintegración complejo que incluye la emisión de varios rayos gamma de alta energía. Además, el ^{124}I produce una baja cantidad de positrones (abundancia del 23 %) y una cantidad de energía relativamente alta, lo que aumenta el efecto del alcance de los positrones que se analizó en el capítulo 4.

Las dificultades de hacer cuantificación por medio de PET con ^{124}I se asocian a la cascada de rayos gamma, como puede observarse con claridad en el esquema de desintegración de la figura 5.1. A aproximadamente la mitad de los positrones les siguen rayos gamma de 603 keV que se emiten en la ventana temporal de coincidencia habitual del aparato de PET. La energía del rayo gamma primario o la energía del rayo tras ser objeto de dispersión a ángulos pequeños se encuentra en su mayoría en la ventana de energía de obtención ordinaria de los sistemas de PET (p. ej., entre 425 y 650 keV). Además, dos fotones de rayos gamma asociados a las dos transiciones gamma de la cascada pueden registrarse en coincidencia. Por consiguiente, en el caso de la PET con ^{124}I , la detección de una coincidencia (instantánea) comprende los sucesos

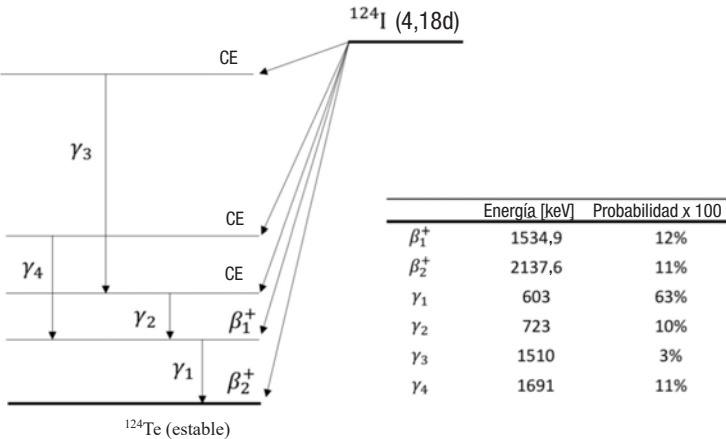


Fig. 5.1. Esquema de la desintegración del ^{124}I . Cortesía de M. Ljungberg.

siguientes: 1) coincidencias verdaderas entre un par de fotones de aniquilación (suceso deseado); 2) coincidencias verdaderas entre un fotón de aniquilación y el rayo gamma de 603 keV de la cascada, y 3) coincidencias verdaderas entre dos rayos gamma de la cascada.

Los sucesos en coincidencia no deseados no pueden distinguirse de las coincidencias que proceden de pares de fotones de aniquilación. Sin embargo, esos pares de fotones en coincidencia no se emitieron a 180° uno del otro, y, debido a esto, facilitan poca información acerca de su ubicación, aumentan las cuentas falsas en las imágenes de PET y se observarán como un fondo más o menos uniforme disperso en el campo de visión. Además, el aumento de la tasa de sucesos sencillos debido a los rayos gamma provoca que aumenten las coincidencias aleatorias. Las coincidencias aleatorias pueden corregirse con métodos ordinarios, como el de la ventana retrasada que se analizó en el capítulo 4.

A pesar de que el ^{124}I tiene un complicado modelo de desintegración, se han presentado resultados cuantitativos prometedores al utilizarlo para hacer PET con sistemas ordinarios y algoritmos de reconstrucción ordinarios de esperanza y maximización para conjuntos ordenados (OS-EM) con métodos de corrección para tener en cuenta la dispersión, la atenuación y la aleatoriedad, idénticos a los que se utilizan al obtener imágenes con ^{18}F [5.25]. Jentzen *et al.* [5.24] publicaron exactitudes de cuantificación con márgenes del 10 % en esferas $>12,6$ mm de diámetro. [5.24]. Se ha intentado disminuir los efectos de las coincidencias falsas que implican rayos gamma (que en ocasiones se denominan “fotones gamma instantáneos”) por medio del estrechamiento de la ventana de energía y con técnicas avanzadas como la sustracción del fondo. Últimamente se han logrado algunos avances con métodos para corregir los fotones gamma instantáneos diseñados para isótopos que no son emisores de positrones puros que se han incorporado en programas informáticos de reconstrucción para PET disponibles en el mercado [5.5].

En la figura 5.2 se observa una comparación entre la recuperación de actividad en función del diámetro de una esfera para PET con ^{124}I (con y sin corrección para tener en cuenta los fotones gamma instantáneos), con ^{18}F y con ^{68}Ga . Los coeficientes de recuperación para el ^{124}I tienen valores mayores que para el ^{68}Ga y, con la corrección para tener en cuenta los fotones gamma instantáneos, son parecidos a los del ^{18}F .

Además de las dificultades de las PET con ^{124}I , otro factor de trascendencia al utilizar este radionucleido para obtener imágenes cuantitativas se asocia a las mediciones con activímetro; debido a la gran cantidad de fotones de baja energía (abundancia del 58 % de rayos X en el espectro de 20 a 40 keV), al medir el ^{124}I en un calibrador de dosis se observa gran dependencia de la disposición espacial.

OBTENCIÓN DE IMÁGENES CUANTITATIVAS DE RADIONUCLEIDOS DE INTERÉS PARA EL TRATAMIENTO CON RADIOFÁRMACOS

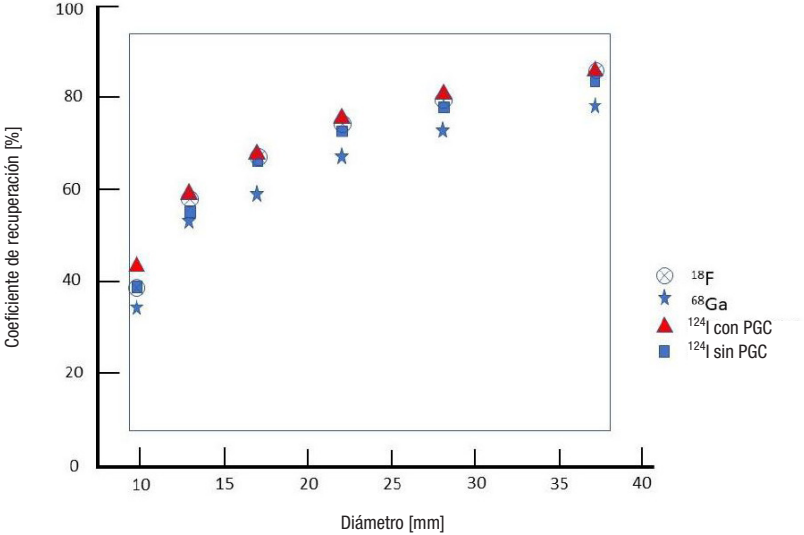


Fig. 5.2. Comparación entre los coeficientes de recuperación para PET con ^{18}F , ^{68}Ga y ^{124}I con y sin corrección para tener en cuenta los fotones gamma instantáneos (PGC) en una medición hecha en un maniquí esférico (razón esfera: fondo 10:1). La reconstrucción se hizo con métodos iterativos aunados a un filtro de Gauss con una anchura a la mitad del máximo de 2 mm aplicado de manera posterior. Adaptado de [5.27].

Para evitar este problema, se ha recomendado utilizar un filtro de cobre que absorba esos rayos X [5.26].

5.2.2. Galio 68

La obtención de imágenes anteriores al tratamiento por medio de PET con fármacos marcados con ^{68}Ga se utiliza para elegir a pacientes y tomar decisiones terapéuticas al administrar tratamientos con radionucleidos. Por ejemplo, si se pretende tratar tumores neuroendocrinos con péptidos marcados con ^{177}Lu y ^{90}Y dirigidos contra receptores, se obtienen imágenes por medio de PET con ^{68}Ga para detectar a los pacientes que expresan un mayor número de receptores somatostatinérgicos. En cuanto a la obtención de imágenes de tumores neuroendocrinos, resulta más ventajoso obtener imágenes por medio de PET con péptidos marcados con ^{68}Ga que hacer las gammagrafías ordinarias con péptidos marcados con ^{111}In , como la octreotida marcada con ^{111}In , debido a las ventajas inherentes a obtener imágenes por medio de PET. Aunque la PET con ^{68}Ga ($T_{1/2} = 68 \text{ min}$) no se utiliza para determinar características farmacocinéticas para mediciones dosimétricas debido a que, por lo general, en los órganos sanos los

péptidos radiomarcados tienen períodos de semidesintegración efectiva de >40 h, en un estudio se observó correlación entre el valor de captación normalizado anterior al tratamiento y las dosis absorbidas durante el tratamiento [5.28]. Además, se ha constatado que la captación de ^{68}Ga -DOTATATE en PET-TC podría utilizarse como factor pronóstico temprano de la reacción al tratamiento en los pacientes que presentan tumores neuroendocrinos y reciben tratamiento con péptidos marcados con radionucleidos y dirigidos contra receptores [5.29]. La obtención de imágenes anteriores al tratamiento por medio de PET con ^{68}Ga también puede utilizarse en el tratamiento del cáncer de próstata con el radioligando ^{177}Lu -PSMA (antígeno prostático específico de membrana).

En la desintegración del ^{68}Ga hay una ramificación únicamente de positrones, que tiene una abundancia del 87,7 %. Asimismo, hay una ramificación en la que se produce una baja cantidad de positrones (abundancia del 1,2 %) que lleva a un nivel excitado de ^{68}Zn , seguido por una emisión gamma de 1,08 MeV y la llegada al estado fundamental. Por consiguiente, es posible que los fotones de aniquilación coincidan con los rayos gamma instantáneos si se dispersan y caen en la ventana de energía en la que se toma la PET. Aunque los fotones gamma instantáneos aumentan las coincidencias en mucho menor medida que en el caso de la PET con ^{124}I , se recomienda hacer correcciones para tener en cuenta los fotones gamma instantáneos incluso si se trata de ^{68}Ga . Además, el alcance relativamente largo de los positrones del ^{68}Ga (cuadro 5.1) puede producir cierta pérdida de resolución espacial; no obstante, en los aparatos de PET de uso médico se ha observado que la diferencia de resolución es pequeña en comparación con la que se obtiene con ^{18}F [5.30].

5.2.3. Tecnecio 99m

La obtención de imágenes planares y por medio de SPECT-TC con macroagregado de albúmina marcado con tecnecio 99m ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA) se utiliza para calcular la fracción de cortocircuito pulmonar antes de radioembolizar cánceres hepáticos con microesferas marcadas con ^{90}Y , en el entendido de que las partículas de MAA imitan la distribución vascular de las microesferas. Aunque por lo general hoy en día no se incluyen en los protocolos asistenciales, las imágenes obtenidas por medio de SPECT-TC con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA también pueden utilizarse para prever la dosis absorbida que se administrará en un tratamiento con ^{90}Y a las lesiones y al hígado sano. A diferencia de la mayor parte de los demás tratamientos con radionucleidos, en los que es necesario obtener imágenes en varios puntos temporales para determinar las características biocinéticas para las mediciones dosimétricas, en la radioembolización la dosis absorbida se calcula solamente con una imagen obtenida en un único momento (de preferencia, poco después de la administración), porque las partículas de MAA y las microesferas

no se redistribuyen. Por consiguiente, la semivida relativamente corta del ^{99m}Tc no constituye una desventaja cuando este se utiliza como molécula sustitutiva para la obtención de imágenes en esa aplicación. Sin embargo, el MAA no es la molécula sustitutiva idónea si se toman en cuenta los estudios que han comunicado distintas distribuciones intrahepáticas, posiblemente debido a las diferencias que hay entre las partículas de MAA y las microesferas [5.31].

El ^{99m}Tc , que únicamente tiene una emisión de rayos gamma a 140 keV (fig. 5.3), tiene las características idóneas para hacer determinaciones cuantitativas por medio de SPECT con gammacámaras ordinarias optimizadas para ese espectro de energía. En esos casos, se utilizan colimadores para energía baja, de uso general (LEGP) y para energía baja, de resolución alta (LEHR). Debido a que no hay retrodispersión de pérdida de fotones de mayor energía, para calcular la dispersión a partir de la ventana de energía basta con colocar una única ventana de dispersión de baja energía al lado de la ventana del fotopico. Puesto que los fotones que penetran el tabique no influyen de manera considerable, la respuesta del sistema colimador-detector puede modelizarse con una sencilla función de Gauss. Si las imágenes obtenidas por medio de SPECT-TC se aúnan a la reconstrucción iterativa y se hacen las correcciones ordinarias, con este radionucleido pueden obtenerse con facilidad exactitudes cuantitativas

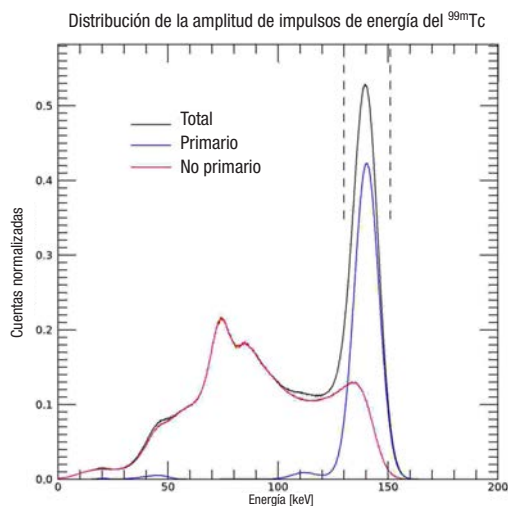


Fig. 5.3. Espectro de energía del ^{99m}Tc que se obtendría con una gammacámara provista de un colimador para energía baja, de resolución alta, obtenido por medio de simulaciones de Montecarlo. Las características del maniquí y la cámara se presentan en la sección 5.1. Cortesía de M. Ljungberg.

con márgenes de error del 10 %, como ha quedado claro con estudios hechos *in vivo* y en maniquí [5.32].

5.2.4. Yodo 123

Debido a que, en comparación con el ^{131}I , el ^{123}I tiene mejores características para obtener imágenes cuantitativas, el ^{123}I se utiliza para obtener imágenes planares y por medio de SPECT para diagnóstico antes de administrar tratamientos con ^{131}I , tanto si se trata de tratamiento con yodo radiactivo como con metayodobencilguanidina. El rayo gamma principal del ^{123}I es de menor energía (159 keV) que el del ^{131}I , por lo que los cristales pueden detectarlo de manera más eficiente y se logra mayor resolución espacial con un colimador para energía baja que con los colimadores para energía media o alta que se utilizan al obtener imágenes con ^{131}I . Además, hay menos cuestiones de seguridad radiológica que deben tenerse en cuenta si se utiliza ^{123}I en lugar de ^{131}I . Una de las limitaciones de los fármacos radiomarcados con ^{123}I es que, debido a que tienen una semivida física relativamente corta (13,2 h), únicamente tienen utilidad para hacer análisis de procesos metabólicos relativamente rápidos. A diferencia del ^{124}I , que tiene una semivida más larga, por lo común el ^{123}I no se utiliza para prever las dosis absorbidas antes de administrar tratamientos con ^{131}I .

En general, el ^{123}I se utiliza para hacer imágenes con una ventana de obtención de entre el 15 % y el 20 % centrada en el fotopico de 159 keV, que tiene una abundancia del 83 %. Aunque se producen varios rayos gamma con energías de más de 500 keV y abundancia baja (en total suman menos del 2 %), esos fotones penetran el tabique del colimador para energía baja y presentan retrodispersión de pérdida en la ventana de obtención. Para tratar la retrodispersión de pérdida puede corregirse la dispersión por el método de las tres ventanas de energía con ventanas de dispersión ubicadas por delante y por detrás de la ventana principal. Para obtener imágenes con ^{123}I pueden utilizarse colimadores para energía baja o media. Aunque la sensibilidad aumenta si se utiliza un colimador para energía baja, gran parte del aumento en la sensibilidad respecto del colimador para energía media proviene de las cuentas resultado de la retrodispersión de pérdida.

En la figura 5.4 se observa una comparación entre el espectro de energía del ^{123}I detectado por una gammacámara provista de un colimador para energía baja, de resolución alta, y uno para energía media. Aunque tengan una abundancia baja, los rayos gamma de alta energía se observan sobre todo en el espectro de energía que corresponde al colimador para energía baja, de resolución alta, y mucho menos en el espectro del colimador para energía media; esto se debe a que es menos probable que los fotones penetren un tabique más espeso (véase el cuadro 5.1).

OBTENCIÓN DE IMÁGENES CUANTITATIVAS DE RADIONUCLEIDOS DE INTERÉS PARA EL TRATAMIENTO CON RADIOFÁRMACOS

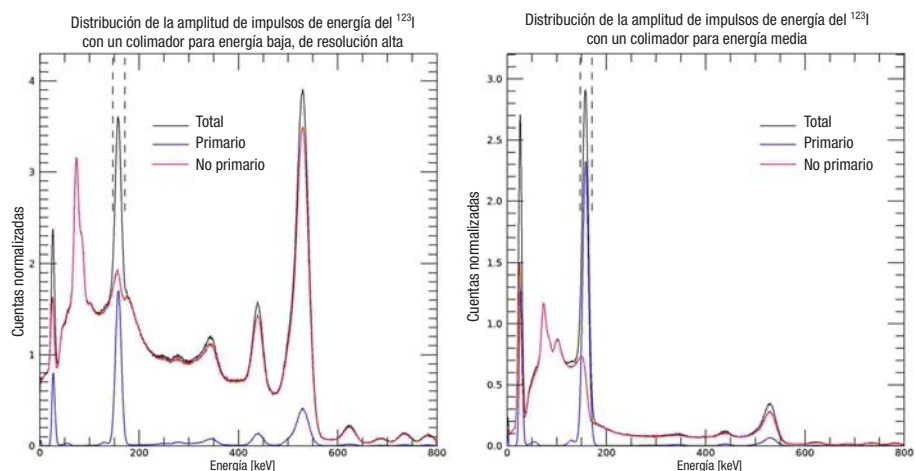


Fig. 5.4. Espectros de energía del ^{123}I que se obtendrían con una gammacámara provista de un colimador para energía baja, de resolución alta (LEHR) (izquierda) y uno para energía media (ME) (derecha), obtenidos por medio de simulaciones de Montecarlo. Las características del maniquí y la cámara se presentan en la sección 5.1. Cortesía de M. Ljungberg.

5.2.5. Indio 111

El ^{111}In se utiliza con frecuencia como molécula sustitutiva para la obtención de imágenes en tratamientos con ^{177}Lu e ^{90}Y . El ^{111}In tiene una semivida de 2,8 días, por lo que es idóneo para hacer valoraciones anteriores a los tratamientos de la biodistribución y las características farmacocinéticas para predecir las dosis absorbidas que se administran con tratamientos como los péptidos marcados con radionucleidos y dirigidos contra receptores o la radioinmunoterapia. Por ejemplo, el ^{111}In -DOTATOC/DOTATATE se ha utilizado para hacer mediciones dosimétricas renales y prever efectos tóxicos en el tratamiento de tumores neuroendocrinos con ^{90}Y -DOTATOC y ^{177}Lu -DOTATATE [5.33] y se han utilizado anticuerpos marcados con ^{111}In para hacer mediciones dosimétricas en médula ósea para prever los efectos tóxicos en la radioinmunoterapia con ^{90}Y [5.34, 5.35]. En algunos estudios se han observado diferencias entre las biodistribuciones de los fármacos y las de los análogos marcados con ^{111}In [5.36]. Debido a que, en comparación con la SPECT, la PET tiene mayor sensibilidad y resolución espacial, para la obtención anterior al tratamiento de imágenes de tumores neuroendocrinos va en aumento el uso de análogos de la somatostatina radiomarcados con ^{68}Ga en lugar de con ^{111}In ; sin embargo, a diferencia de lo que ocurre con el ^{68}Ga , con las imágenes obtenidas con ^{111}In también pueden calcularse dosis absorbidas.

En muchos aspectos, la obtención de imágenes por medio de gammacámara con ^{111}In es parecida a la obtención con ^{177}Lu , puesto que ambos isótopos emiten rayos gamma de energía baja y media. Sin embargo, los rayos gamma del ^{111}In tienen mucha mayor abundancia (un 91 % de 171 keV y un 94 % de 245 keV) que los rayos gamma del ^{177}Lu , por lo que el ^{111}In es adecuado para obtener imágenes con cantidades mínimas de radionucleido. Por lo general, se utiliza un colimador para energía media para reducir la penetración del tabique de los rayos gamma de 245 keV. Como se desprende de los espectros de la figura 5.5, una gran proporción de las cuentas de las ventanas de menor energía proviene de la retrodispersión de pérdida de los rayos gamma de 245 keV. La corrección para tener en cuenta la dispersión con el método de las tres ventanas de energía es adecuada para el pico de 171 keV, con el fin de incluir corrección por la retrodispersión de pérdida, aunque solo la ventana energética de menor energía es necesaria para el pico de 245 keV. Asimismo, se ha informado de valores de exactitud cuantitativa elevados en SPECT con ^{111}In con métodos de reconstrucción especializados que incluyen corrección de la dispersión a partir de modelos [5.3] y métodos de Montecarlo [5.37].

Los dos conjuntos de datos que corresponden a las ventanas de energía de 171 keV y 245 keV pueden registrarse en dos archivos de proyección distintos y reconstruirse en dos imágenes separadas, en las que en cada imagen

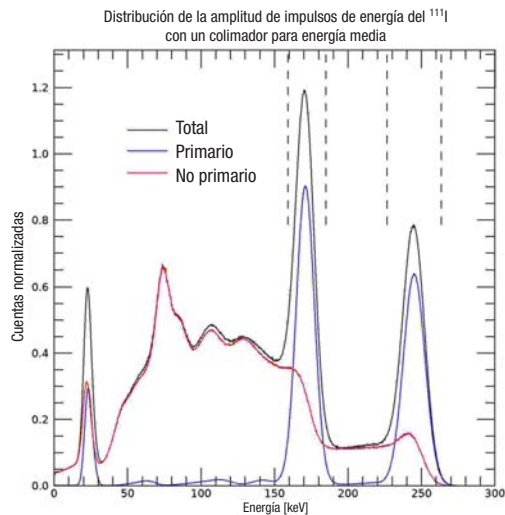


Fig. 5.5. Espectro de energía del ^{111}In que se obtendría con una gammacámara provista de un colimador para energía media (ME), obtenido por medio de simulaciones de Montecarlo. Las características del maniquí y la cámara se presentan en la sección 5.1. Cortesía de M. Ljungberg.

se compense por separado la atenuación dependiente de energía, la respuesta del sistema colimador-detector y la dispersión, y después se sumen. Otra posibilidad que se ha propuesto es reconstruir la SPECT con un método conjunto iterativo con varias ventanas para procesar de manera eficiente los datos de la proyección que correspondan a ambas ventanas [5.37].

5.2.6. Bario 133

Aunque no se utilice para obtener imágenes *in vivo*, este radionucleido tiene utilidad como isótopo sustitutivo de vida prolongada (semivida de 10,5 años) del ^{131}I , que tiene una vida relativamente corta (semivida de 8,02 días), en estudios en maniquí para analizar la capacidad de cuantificación de SPECT con ^{131}I y como patrón de calibración. Los rayos gamma que principalmente emite el ^{133}Ba son de energía e intensidad parecidos (356 keV, abundancia del 62 %) a los del ^{131}I (364 keV, abundancia del 81 %). Al igual que el ^{131}I , el ^{133}Ba se utiliza para obtener imágenes con un colimador para energía alta y un cristal más espeso debido a que el rayo gamma tiene una energía relativamente alta. Se recomienda hacer corrección de la dispersión para tres valores de energía, incluidas las ventanas de dispersión de mayor y menor valor, debido a la presencia de rayos gamma a 384 keV (abundancia del 9 %) que pueden presentar retrodispersión de pérdida y aumentar las cuentas de la ventana del fotopico de 356 keV. Sin embargo, al obtener imágenes con ^{133}Ba la retrodispersión de pérdida, la retrodispersión y la penetración del tabique influyen menor medida que al utilizar ^{131}I porque es mucho más probable que los rayos gamma de mayor energía que se asocian al ^{131}I (634 keV y 723 keV) penetren el tabique, incluso si se utiliza un colimador para energía alta, que en el caso del rayo gamma de 384 keV del ^{133}Ba . Ese fenómeno puede observarse en el cuadro 5.1, en el que la razón de fotones primarios/totales para una ventana de fotopico del 20 % es del 62 % para el ^{133}Ba pero solo del 47 % para el ^{131}I cuando se utiliza un colimador para energía alta. Ello también resulta claro cuando se hace una comparación entre el espectro del ^{133}Ba obtenido por medio de simulación (fig. 5.6) y el del ^{131}I que se presenta en la sección 5.3.1 (fig. 5.7). Debido a esas diferencias en la retrodispersión de pérdida y la penetración del tabique, el ^{133}Ba no es el isótopo sustitutivo idóneo para analizar exactitudes de cuantificación con ^{131}I , pero se ha utilizado en estudios multicéntricos de comparación entre maniquís debido a que su semivida relativamente corta hacía inviable fabricar y transportar fuentes de ^{131}I que tuvieran trazabilidad a un patrón único [5.38].

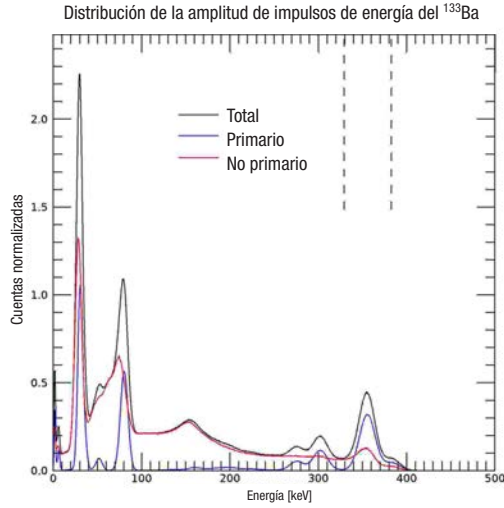


Fig. 5.6. Espectro de energía del ^{133}Ba que se obtendría con una gammacámara provista de un colimador para energía alta, obtenido por medio de simulaciones de Montecarlo. Obsérvese que no hay un número considerable de rayos gamma de alta energía que puedan contaminar la ventana de energía del fotopico principal por retrodispersión de pérdida, como ocurre en el caso del ^{131}I (fig. 5.7). Las características del maniquí y la cámara se presentan en la sección 5.1. Cortesía de M. Ljungberg.

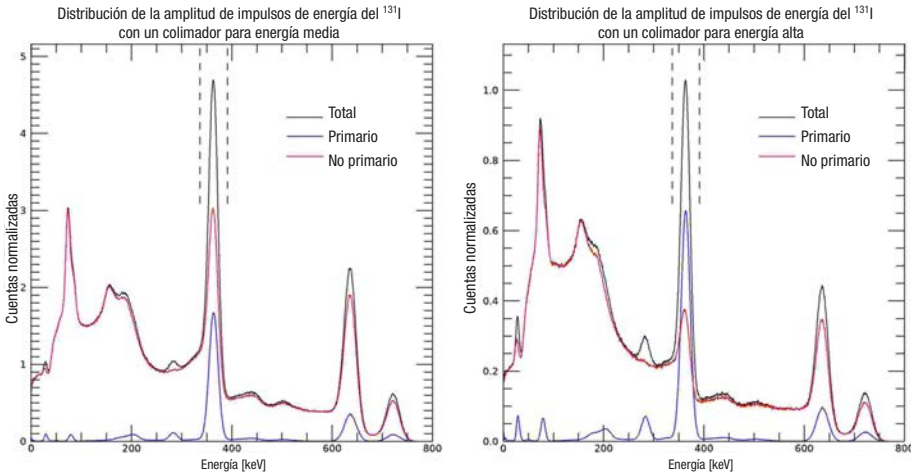


Fig. 5.7. Espectros de energía del ^{131}I que se obtendrían con una gammacámara provista de un colimador para energía media (ME) (izquierda) y uno para energía alta (HE) (derecha), obtenidos por medio de simulaciones de Montecarlo. Las características del maniquí y la cámara se presentan en la sección 5.1. Cortesía de M. Ljungberg.

5.3. OBTENCIÓN DE IMÁGENES CON RADIONUCLEIDOS PARA TRATAMIENTO

Con las imágenes obtenidas con anterioridad al tratamiento con moléculas análogas no siempre podría preverse con exactitud la biodistribución ni las características farmacocinéticas del fármaco que se administrará, por lo que es fundamental obtener imágenes directas después de la aplicación del tratamiento para comprobar que la actividad se administró al blanco de manera segura y con depósito de actividad mínimo en otros tejidos no previstos. Además, para valorar las relaciones de dosis y respuesta puede optarse por calcular con exactitud las dosis absorbidas a partir de imágenes cuantitativas obtenidas tras la aplicación del tratamiento en lugar de realizar cálculos a partir de valoraciones anteriores al tratamiento hechas con moléculas sustitutivas. Por ejemplo, las imágenes posteriores a la administración obtenidas de manera directa con ^{90}Y por medio de SPECT de radiación de frenado o de PET con ^{90}Y se utilizan para valorar el depósito extrahepático involuntario de microesferas tras un procedimiento de radioembolización y se ha utilizado en estudios de dosis y efecto [5.39, 5.40]. Es posible obtener imágenes posteriores al tratamiento con ^{90}Y debido a que los altos niveles de actividad que se administran para tratamiento mitigan los problemas asociados a la baja probabilidad de que se produzca radiación de frenado y a la baja abundancia de positrones que dificulta la obtención de imágenes tras administrar dosis mínimas de ^{90}Y . Asimismo, las altas actividades para tratamiento mitigan los problemas asociados con la baja abundancia de los rayos gamma del ^{177}Lu , por lo que pueden obtenerse imágenes directas tras cada ciclo de administración de tratamiento de péptido marcado con ^{177}Lu y dirigido contra receptor para planificar los ciclos siguientes. En la siguiente sección se analizan los métodos para obtener imágenes con algunos radionucleidos de uso habitual para tratamiento.

5.3.1. Yodo 131

El uso terapéutico del ^{131}I incluye la administración de yodo radiactivo para tratar el cáncer tiroideo y el hipertiroidismo, el tratamiento del neuroblastoma con ^{131}I -mIBG y la radioinmunoterapia con ^{131}I para tratar los linfomas no hodgkinianos. Se considera que el ^{131}I fue el primer agente tratadístico; es eficiente para uso en tratamiento (emite partículas β^- que tienen una energía máxima de 606 keV y un alcance máximo de 2,3 mm [5.41]) y es adecuado para obtener imágenes de fotón único con una gammacámara con fines de diagnóstico y de planificación de tratamientos. La obtención de imágenes cuantitativas por medio de SPECT con ^{131}I puede utilizarse con anterioridad, para prever las dosis que se absorberán como resultado de la administración del fármaco,

o con posterioridad al tratamiento, para determinar las dosis absorbidas que se administraron.

El ^{131}I no tiene las características idóneas para obtener imágenes con gammacámara debido a la energía relativamente elevada (364 keV, abundancia del 81 %) del rayo gamma predominante y la producción de emisiones de mayor energía a 637 keV (abundancia del 7 %) y 723 keV (abundancia del 2 %) que son de baja intensidad pero tienen una elevada probabilidad de penetrar el tabique del colimador, por lo que contribuyen de forma desproporcionada a las cuentas de las imágenes (fig. 5.7). En las imágenes con ^{131}I , la calidad y la cuantificación de la actividad se degradan debido a la baja resolución espacial que se asocia a los colimadores para energía alta, la penetración del tabique del colimador, la dispersión de los fotones de 364 keV y la retrodispersión de pérdida de los rayos gamma de mayor energía en la ventana de energía de 364 keV. Además, la energía relativamente alta del rayo gamma de 364 keV produce una menor eficiencia intrínseca del cristal de la gammacámara. A 364 keV, una gammacámara ordinaria con un cristal de espesor de 3/8" tiene una eficiencia menor al 30 % a la hora de convertir los rayos gamma incidentes en impulsos de fotopico. Al obtener imágenes tras la administración de dosis pequeñas, es preferible utilizar un sistema de gammacámara provisto de un cristal de NaI(Tl) de mayor espesor (p. ej., 5/8") en lugar del cristal ordinario (3/8") que suele utilizarse para obtener imágenes con $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Al hacerlo, puede casi duplicarse la eficiencia con la que se detectan los rayos gamma de 364 keV, con tan solo una pequeña pérdida de resolución espacial intrínseca. Sin embargo, los cristales menos espesos y con menor sensibilidad podrían ser más adecuados para obtener imágenes tras la administración de tratamientos con ^{131}I debido a los efectos de tiempo muerto que imposibilitan obtener imágenes tempranas con cámaras más sensibles.

Aunque la sensibilidad del sistema aumenta si se utiliza un colimador para energía media en lugar de uno para energía alta, la mayor parte de las cuentas añadidas se deben a los sucesos de dispersión del colimador y de penetración del tabique, que a continuación deben compensarse, por lo que se prefiere utilizar un colimador para energía alta. Esto resulta claro si se hace una comparación entre los espectros de energía obtenidos por medio de simulaciones de Montecarlo de colimadores para energía media y energía alta (fig. 5.7).

Obsérvese la mayor proporción de sucesos no primarios que corresponden al fotopico de 364 keV en el colimador para energía media, que también se aprecian en el cuadro 5.1. En los estudios clásicos en pacientes relativos a la obtención de imágenes con ^{131}I y un colimador para energía alta, la influencia de la dispersión y la penetración a las cuentas del fotopico es de alrededor del 50 %. La corrección de la dispersión por el método de las tres ventanas con ambas ventanas de dispersión puede utilizarse con el ^{131}I porque la ventana de dispersión de mayor energía sirve para tener en cuenta la retrodispersión de pérdida de

los rayos gamma de 637 y 723 keV en la ventana del fotopico. El cálculo de la retrodispersión de pérdida a partir de modelización o simulaciones de Montecarlo con programas informáticos especiales también se ha examinado con el fin de aumentar la exactitud cuantitativa [5.42, 5.43]. En la reconstrucción iterativa es importante modelizar la respuesta del sistema colimador-detector total debido a la alta probabilidad de dispersión del colimador y penetración del tabique, aunque en ocasiones únicamente se modelizan los componentes intrínseco y espacial de la respuesta del sistema colimador-detector. Para determinar la respuesta del sistema colimador-detector con ^{131}I pueden utilizarse mediciones obtenidas mediante experimentación o simulaciones de Montecarlo de una fuente puntual a distintas distancias [5.44].

A pesar de las dificultades que plantea la SPECT con ^{131}I , el hecho de que el mismo radionucleido pueda utilizarse tanto para tratamiento como para obtener imágenes lo convierte en un radionucleido atractivo para el tratánóstico. Como se desprende del cuadro 5.3, puede lograrse una exactitud cuantitativa razonable si las SPECT-TC se obtienen con los parámetros adecuados y se utiliza reconstrucción iterativa que incluya compensación por los factores que degradan la imagen que se comentaron con anterioridad.

5.3.2. Lutecio 177

Entre las principales aplicaciones terapéuticas del ^{177}Lu se encuentran el tratamiento de tumores neuroendocrinos con péptidos marcados con radionucleidos y dirigidos contra receptores, la radioinmunoterapia para los linfomas no hodgkinianos y el tratamiento del cáncer de próstata con radioligandos unidos a antígeno prostático específico de membrana. El ^{177}Lu es un emisor β^- (energía máxima de 498 keV, alcance máximo de 1,8 mm [5.41]) que también emite fotones de rayos gamma que pueden utilizarse para obtener imágenes. La calidad de las imágenes y las cuantificaciones de actividad obtenidas con ^{177}Lu se degradan por la intensidad relativamente baja de los rayos gamma principales, de 113 keV (abundancia del 6 %) y 208 keV (abundancia del 10 %), y la retrodispersión de pérdida que se asocia con la presencia de varios rayos gamma de alta energía. En condiciones habituales de obtención de imágenes, se calcula que la proporción de sucesos de dispersión en la ventana del fotopico centrada en 113 keV y 208 keV es de entre 0,5 y 0,6, y entre 0,2 y 0,3, respectivamente [5.45]. Ello también puede observarse en el cuadro 5.1. Debido a la baja producción de fotones de ^{177}Lu , cuando se cuenta con uno, conviene elegir un cristal de gammacámara de mayor espesor para aumentar la probabilidad de detección. Por ejemplo, en los cristales con espesor de 5/8", el número de fotones detectados en una ventana de energía del 20 % centrada en 208 keV aumenta

aproximadamente un 35 % en comparación con los que se detectan con un cristal con espesor de 3/8".

Dado que la retrodispersión de pérdida influye de manera considerable sobre la ventana de fotopico de 113 keV (fig. 5.8), si las tasas de cuenta son lo suficientemente altas, se recomienda utilizar únicamente el fotopico de 208 keV para obtener imágenes. En este caso, se recomienda utilizar una ventana de energía de entre el 15 % y el 20 %, un colimador para energía media y un sistema que cuente con un cristal de mayor espesor. Si preocupa obtener tasas de cuenta baja, para aumentar los datos estadísticos de cuentas puede utilizarse una segunda ventana de energía centrada en el fotopico de 113 keV. En este caso, los dos conjuntos de datos que corresponden a las dos ventanas de energía deberían obtenerse en archivos de proyección separados y reconstruirse en dos imágenes distintas en las que se compense por separado la atenuación y la dispersión. Si las imágenes obtenidas a partir de las dos ventanas tienen una calidad de imagen parecida, estas pueden sumarse para hacer más análisis. Si solo se cuenta con un colimador para energía baja, de resolución alta, para obtener imágenes únicamente debe utilizarse el fotopico de 113 keV debido a la elevada proporción de sucesos de penetración del tabique que se asocian a la ventana del fotopico de 208 keV (fig. 5.8). Dada la baja producción de rayos gamma que se emiten en la desintegración del ^{177}Lu y la insignificante influencia de la radiación de frenado, las pérdidas de cuentas debidas a los efectos de tiempo muerto son relativamente pequeñas, pero deberían tomarse en consideración si se obtienen imágenes poco tiempo después de la administración de un tratamiento [5.46].

En el caso del ^{177}Lu , se obtienen grados de exactitud relativamente buenos en la cuantificación si la corrección de la dispersión por el método de las tres ventanas se aplica en cada fotopico. Si se utiliza el colimador para energía media, la ventana de dispersión de alta energía que corresponde al fotopico de 208 keV puede obviarse, puesto que en esa ventana se observarán muy pocas cuentas, por lo que la dispersión podría calcularse con una aproximación triangular a partir únicamente de las cuentas en la ventana de dispersión de menor energía. Sin embargo, si se utiliza un colimador para energía baja, las cuentas en la ventana de dispersión de mayor energía serán mayores debido a la penetración y la retrodispersión de pérdida del fotopico con menor abundancia en 249,7 y 321,3 keV (fig. 5.8), por lo que deberían utilizarse ambas ventanas de dispersión. En el caso del fotopico de 113 keV, debido a la considerable influencia de la retrodispersión de pérdida de los fotones de 208 keV es necesario utilizar ambas ventanas de dispersión independientemente del colimador que se utilice. La anchura de las ventanas de dispersión debe elegirse con cuidado porque los fotones de rayos X podrían interferir en el caso del fotopico de 113 keV y la emisión de otros rayos gamma en el caso del fotopico de 208 keV. En un estudio en el que se analizaron ventanas de dispersión de 4 keV en comparación

OBTENCIÓN DE IMÁGENES CUANTITATIVAS DE RADIONUCLEIDOS DE INTERÉS PARA EL TRATAMIENTO CON RADIOFÁRMACOS

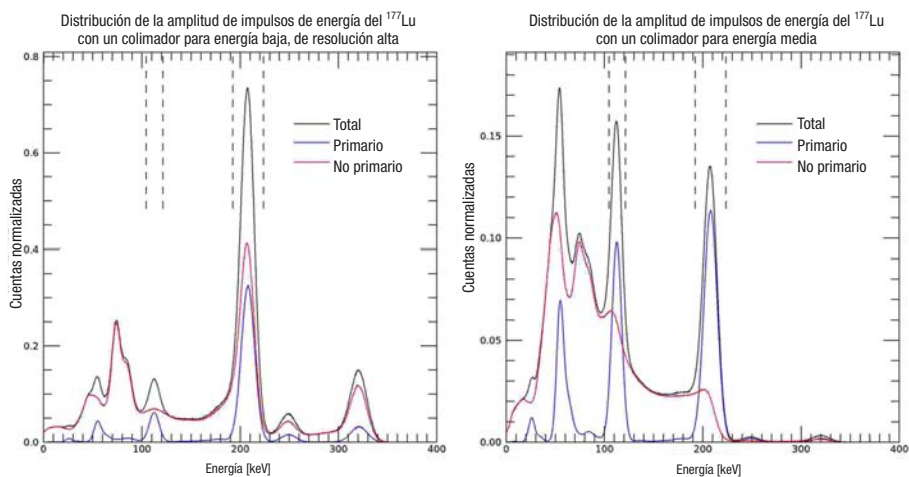


Fig. 5.8. Espectros de energía del ^{177}Lu que se obtendrían con una gammacámara provista de un colimador para energía baja, de resolución alta (LEHR) (izquierda) y uno para energía media (ME) (derecha), obtenidos por medio de simulaciones de Montecarlo. Las características del maniquí y la cámara se presentan en la sección 5.1. Cortesía de M. Ljungberg.

con ventanas de 10 keV para los fotopicos del ^{177}Lu de 113 keV y 208 keV se determinó que con ambos conjuntos de ventanas se obtenían resultados cuantitativos equiparables [5.47]. Para el ^{177}Lu también se han analizado otros métodos de cálculo de la dispersión, que en tasas de cuenta bajas podrían ser más adecuados que el de las tres ventanas, entre ellos, el cálculo de la dispersión efectiva de la fuente (ESSE) y el método analítico de la distribución de fotones por interpolación [5.47, 5.48].

5.3.3. Renio 188

El ^{188}Re se utiliza principalmente en el cuidado paliativo para las metástasis óseas y en la sinovectomía por radiación para tratar la inflamación de las membranas sinoviales. Además, las microesferas marcadas con ^{188}Re se utilizan como alternativa rentable a las microesferas marcadas con ^{90}Y en los tratamientos transarteriales de los cánceres hepáticos. Respecto del ^{90}Y , que prácticamente es un emisor β puro, el ^{188}Re tiene la ventaja de que es un emisor β que también emite un rayo gamma que puede utilizarse para obtener imágenes con gammacámara. Ahora bien, resulta difícil obtener imágenes por medio de gammacámara con ^{188}Re debido a la presencia de varios rayos gamma de alta energía por encima del rayo gamma principal de 155 keV que se utiliza para obtener imágenes (fig. 5.9). Aunque no abundan, los rayos gamma de alta energía que son objeto de dispersión

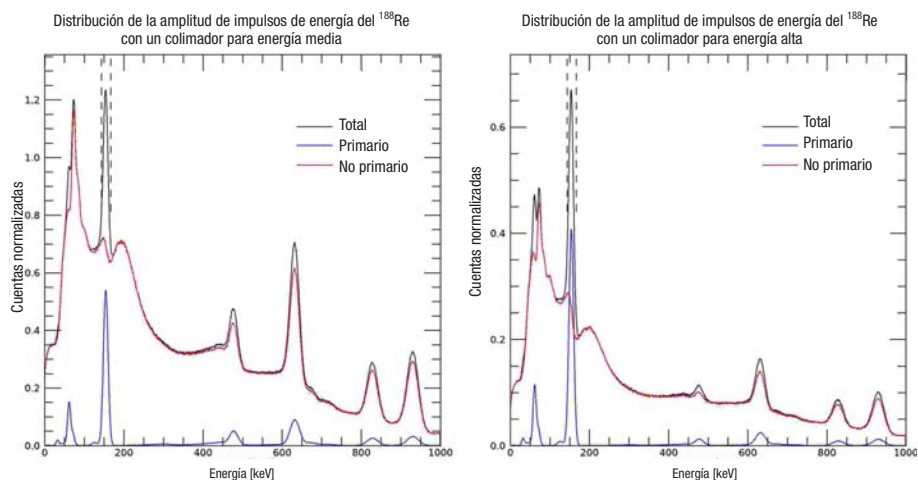


Fig. 5.9. Espectros de energía del ^{188}Re que se obtendrían con una gammacámara provista de un colimador para energía media (ME) (izquierda) y uno para energía alta (HE) (derecha), obtenidos por medio de simulaciones de Montecarlo. Las características del maniquí y la cámara se presentan en la sección 5.1. Cortesía de M. Ljungberg.

pueden penetrar el colimador y presentar retrodispersión de pérdida en la ventana de obtención del fotopico. Por consiguiente, aunque la energía del fotopico principal sea parecida a la del $^{99\text{m}}\text{Tc}$, en el caso del ^{188}Re se recomienda utilizar un colimador para energía media o alta. Debido a que el rayo gamma de 155 keV tiene una abundancia de únicamente el 15 %, la pérdida de sensibilidad derivada del uso de esos colimadores supone un problema, y los prolongados tiempos de obtención deben tenerse en cuenta. La corrección por la dispersión con el método de las tres ventanas puede utilizarse con el ^{188}Re , puesto que hace posible corregir la retrodispersión de pérdida. Las partículas β^- de alta energía que se asocian con la desintegración del ^{188}Re (energía máxima de 2,1 MeV, alcance máximo de 10,4 mm [5.41]) dan pie a la generación de fotones de radiación de frenado que también pueden interferir con la ventana de obtención del fotopico. Sin embargo, en estudios hechos por medio de simulación se ha observado que esa influencia es insignificante [5.14]. Se publicaron exactitudes de cuantificación con márgenes del 10 % para concentraciones de la actividad en un maniquí homogéneo y para objetos de hipercaptación (2 mL–200 mL) en un maniquí con fondo de hipocaptación en un estudio en el que se utilizó reconstrucción ordinaria con un algoritmo ordinario de esperanza y maximización para conjuntos ordenados con corrección de la atenuación a partir de TC, corrección de la dispersión por el método de las tres ventanas de energía y compensación para tener en cuenta la respuesta del sistema colimador-detector [5.21].

5.3.4. Holmio 66

Con el paso de los años se ha suscitado interés en el ^{166}Ho en calidad de radionucleido tratanóstico atractivo para aplicaciones terapéuticas [5.49]. Además de que emite partículas beta de gran energía útiles para tratamiento y un rayo gamma de 81 keV (abundancia del 7 %) idóneo para obtener imágenes por medio de SPECT, el ^{166}Ho tiene una gran sensibilidad magnética para obtener imágenes por medio de resonancia magnética. Se han hecho varios estudios con anticuerpos y péptidos marcados con ^{166}Ho y, recientemente, como alternativa a las microesferas marcadas con ^{90}Y , se han sacado al mercado microesferas marcadas con ^{166}Ho para radioembolización hepática intrarterial. En relación con el ^{90}Y , el ^{166}Ho tiene la ventaja de que las mismas microesferas pueden utilizarse para obtener imágenes diagnósticas anteriores al tratamiento y para dispensar el propio tratamiento. Las imágenes obtenidas con ^{166}Ho antes de un tratamiento pueden utilizarse para calcular cortocircuitos pulmonares y prever las dosis absorbidas que se administrarán al tumor y al tejido hepático sano como resultado del tratamiento.

Al igual que algunos de los demás radionucleidos para tratamiento, resulta difícil hacer SPECT cuantitativas con ^{166}Ho debido a varias emisiones de rayos gamma de baja intensidad con energías mayores a la del fotopico principal (fig. 5.10). Además, debido a la elevada energía de las partículas β^- del ^{166}Ho (energía máxima de 1,86 MeV, alcance máximo de 9 mm [5.41]) también debe tenerse en cuenta la influencia de los fotones de la radiación de frenado (que va desde los 0 MeV hasta los 1,86 MeV). Los rayos gamma y los fotones que penetran el tabique, la retrodispersión de pérdida y la retrodispersión de la cámara pueden añadirse a la imagen de la ventana del fotopico y degradar la exactitud de la cuantificación. Para reducir la repercusión de la penetración del tabique, debería utilizarse un colimador para energía media o alta. Aunque el método de las tres ventanas de energía puede utilizarse para corregir la dispersión, debe tenerse en cuenta la inclusión de rayos de Pb X característicos (74 keV) en la ventana de obtención principal a 81 keV y la ventana contigua de dispersión de menor energía. Con el fin de aumentar la exactitud cuantitativa de la SPECT con ^{166}Ho , se han hecho estudios acerca de técnicas para utilizar métodos de Montecarlo para compensar los factores que degradan las imágenes [5.50].

5.3.5. Samario 153

El ácido etilendiaminotetrametilen fosfónico marcado con ^{153}Sm (^{153}Sm -EDTMP) tiene afinidad por el tejido óseo y se utiliza para administrar radiación de manera selectiva a metástasis osteoblásticas y osteosarcomas. Aunque no se observó que el tratamiento con radionucleidos emisores beta prolongara la vida

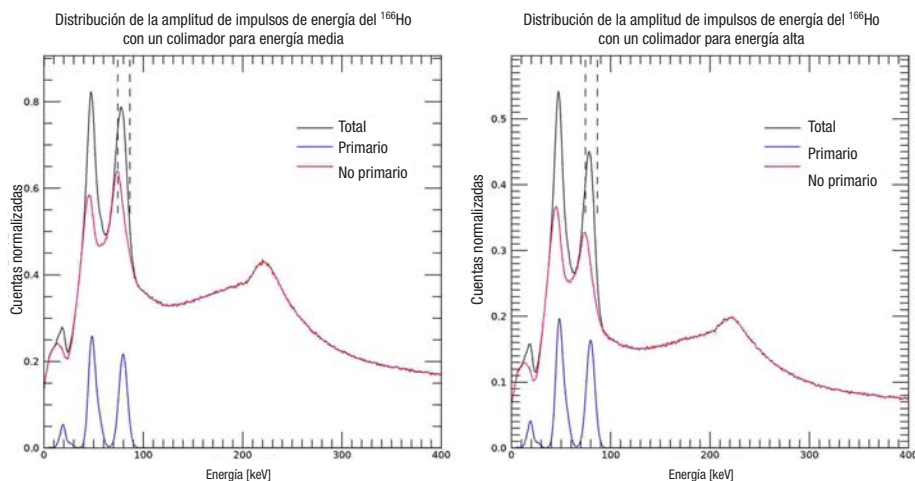


Fig. 5.10. Espectros de energía del ^{166}Ho que se obtendrían con una gammacámara provista de un colimador para energía media (ME) (izquierda) y uno para energía alta (HE) (derecha), obtenidos por medio de simulaciones de Montecarlo. Las características del maniquí y la cámara se presentan en la sección 5.1. Los picos en torno a 200 keV se deben a la retrodispersión del material detrás del cristal. El “fondo” de los sucesos no primarios se debe a la penetración del tabique en el colimador y a los subsecuentes depósitos de energía parcial de la dispersión Compton en el cristal procedentes de fotones de baja intensidad que tienen energías altas de hasta 1,83 MeV. Cortesía de M. Ljungberg.

de los pacientes que presentaban esas enfermedades, en un metanálisis se llegó a la conclusión de que una única administración de ^{153}Sm bastaba para aliviar el dolor al 70 % de los pacientes [5.51]. La mayor parte de los pacientes objeto de evaluación presentaban cáncer de próstata con metástasis óseas.

El ^{153}Sm es un emisor beta con una semivida de 1,93 días que también emite un rayo gamma de 103 keV (abundancia del 29 %) que puede utilizarse para obtener imágenes por medio de gammacámara (fig. 5.11). Debido a que los rayos beta tienen baja penetración tisular (la partícula β promedio tiene una energía de 233 keV y un alcance promedio de 1,7 mm en hueso) la exposición a la radiación de la médula ósea es escasa [5.52]. Las imágenes planares y por medio de SPECT se obtienen con colimadores para energía baja con una ventana de fotopico del 20 % y una ventana contigua de baja energía para corregir la dispersión. En un estudio en el que se examinó la administración de un tratamiento de dosis alta con 16,7 GBq de ^{153}Sm -EDTMP seguido de radioterapia externa, se hizo hincapié en que resultaba esencial hacer correcciones para tener en cuenta los efectos de saturación de la gammacámara [5.53]. En ese estudio, las imágenes por medio de SPECT-TC se obtuvieron 4 horas y 48 horas después de la administración de la infusión y las imágenes se reconstruyeron con un

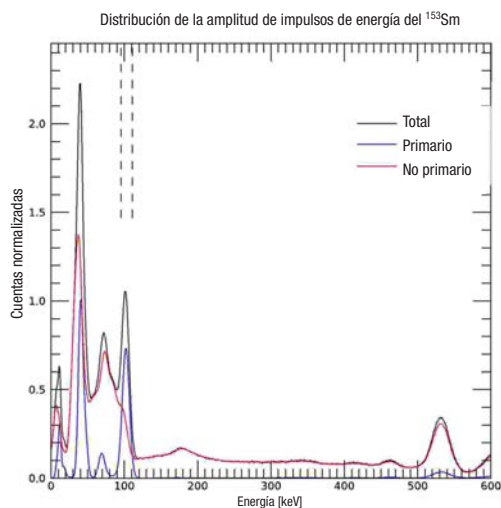


Fig. 5.11. Espectro de energía del ^{153}Sm que se obtendría con una gammacámara provista de un colimador para energía baja, de resolución alta, obtenido por medio de simulaciones de Montecarlo. Las características del maniquí y la cámara se presentan en la sección 5.1. Cortesía de M. Ljungberg.

algoritmo de esperanza y maximización para conjuntos ordenados que incluyó corrección de la dispersión a partir de modelización, corrección de la atenuación a partir de TC y modelización de la respuesta del sistema colimador-detector. El mapa de dosis en el plano de los vóxeles creado a partir de las imágenes de SPECT-TC se utilizó para planificar la radioterapia externa. En un estudio en el que se examinaron las características dosimétricas de un osteosarcoma y la reacción del tumor a la administración de ^{153}Sm -EDTMP se utilizó un protocolo parecido de obtención y reconstrucción de imágenes cuantitativas por medio de SPECT-TC [5.54].

5.3.6. Itrio 90

Novedosas aplicaciones para tratamiento con microesferas cargadas con ^{90}Y y anticuerpos y péptidos marcados con ^{90}Y han hecho que aumente el interés en la obtención de imágenes cuantitativas con ^{90}Y , un isótopo que prácticamente es un emisor de partículas β^- de alta energía (fig. 5.12). Los valores relativamente altos de energía y alcance en el tejido de las partículas β^- del ^{90}Y (energía máxima de 2,3 MeV, alcance máximo de 11,3 mm [5.41]) propician el depósito de dosis absorbidas altas y la erradicación de células tumorales que no son el blanco directo. Además, la semivida (64 horas) es adecuada para distintas aplicaciones

de tratamiento con radionucleidos. La ausencia de fotones gamma simplifica las medidas de radioprotección para los órganos y el personal circundantes, pero dificulta la obtención directa de imágenes con ^{90}Y ; debido a la ausencia de fotones gamma es necesario tomar SPECT por medio de fotones de radiación de frenado asociados a las partículas β^- o PET por medio de una emisión positrónica de muy baja abundancia que procede de la producción de pares interna.

Aunque ofrece la ventaja de que con su mayor resolución las lesiones pequeñas pueden cuantificarse con mayor exactitud, la PET tiene la desventaja del gran ruido que se asocia a la baja tasa de cuenta de coincidencias verdaderas que se observa cuando hay una elevada tasa de cuenta de coincidencias aleatorias debido a los fotones de radiación de frenado. Para obtener imágenes cuantitativas exactas con ^{90}Y por medio de SPECT o PET es necesario que haya concentraciones de actividad muy altas, como las que se producen en los tratamientos con radioembolización transarterial en los que se administran de manera dirigida a regiones hepáticas varios GBq de microesferas marcadas con ^{90}Y . Debido a la complejidad que se asocia a la obtención directa de imágenes con ^{90}Y , las partículas de macroagregado de albúmina marcadas con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ se utilizan como isótopo sustitutivo emisor gamma con anterioridad al tratamiento para prever los cortocircuitos pulmonares y las dosis que se absorberán en las lesiones y el tejido hepático sano como resultado de la radioembolización. De modo parecido, en el tratamiento con radionucleidos los anticuerpos y los péptidos marcados con ^{111}In , que tienen propiedades químicas análogas a las del análogo marcado con ^{90}Y , se desarrollaron en calidad de moléculas emisoras gamma sustitutivas para obtención de imágenes con fines de valoración farmacocinética en las mediciones dosimétricas anteriores al tratamiento. Sin embargo, con esos isótopos sustitutivos no siempre pueden obtenerse previsiones exactas de la biodistribución o las características farmacocinéticas del ^{90}Y a partir de la administración de un tratamiento, por lo que con frecuencia se obtienen imágenes directas con ^{90}Y tras el tratamiento.

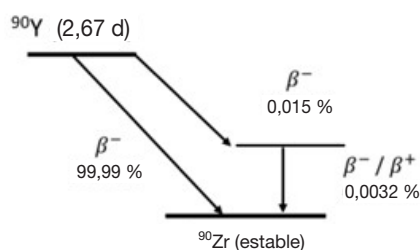


Fig. 5.12. Esquema de la desintegración del ^{90}Y . Cortesía de M. Ljungberg.

5.3.6.1. *Uso del ^{90}Y para obtener imágenes de radiación de frenado*

Las partículas β^- que se emiten como resultado de la desintegración del ^{90}Y pierden energía cinética y se frenan conforme interactúan con los átomos de los tejidos del entorno. Aunque la mayor parte de las interacciones se producen entre las partículas β^- y los electrones orbitales, en ocasiones la interacción se produce con los núcleos atómicos, lo que produce que se desvíen las partículas β^- y se generen fotones de radiación de frenado **externos** que pueden utilizarse para obtener imágenes con una gammacámara [5.55]. El espectro de energía de la radiación de frenado tiene carácter continuo y abarca desde casi cero, si en la partícula únicamente se observa una ligera desviación, hasta la energía total de la partícula β^- incidente (2,3 MeV, en el caso del ^{90}Y), en cuyo caso se detiene la partícula. Hay una segunda fuente de fotones de radiación de frenado, la radiación de frenado **interna**, que es la energía con carácter continuo de la radiación electromagnética que acompaña a la desintegración β^- y por captura electrónica [5.56]. Esos fotones se emiten junto con los fotones de radiación de frenado que se generan de manera externa. Al igual que el espectro de la radiación de frenado externa, el espectro de la radiación de frenado interna abarca desde el cero hasta el valor de la energía de la partícula β^- .

La producción de radiación de frenado constituye solo un pequeño porcentaje de la energía de las partículas β^- que se pierde, por lo que, de manera habitual, el ^{90}Y produce pocos fotones. La probabilidad de producir radiación de frenado aumenta según el número atómico del absorbente y la energía de la partícula β^- . En el caso del ^{90}Y , menos del 3 % de las interacciones de partículas β^- en agua producen fotones con valores de energía >50 keV [5.14]; por ello, obtener imágenes de la radiación de frenado con una gammacámara constituye un proceso ineficiente. Además, en los entornos médicos por lo general se cuenta con sistemas de gammacámara ordinarios y los algoritmos de reconstrucción correspondientes se diseñan para rayos gamma con valores de energía bien definidos y no para fotones que tienen espectros de energía continuos que lleguen hasta valores de energía elevados. Las dificultades asociadas a la obtención de imágenes con gammacámara con ^{90}Y se asocian principalmente a la penetración y a la retrodispersión de pérdida de los fotones de alta energía que aumentan las cuentas en la ventana de obtención de menor energía y al hecho de que las correcciones ordinarias de la dispersión a partir de ventanas de energía resultan insuficientes para espectros de energía continuos. El hecho de que el mapa de atenuación dependa de la energía también se aúna a la dificultad de obtener imágenes con fotones que tengan un espectro de energía continuo. Otro aspecto que debe tenerse en cuenta es la degradación que se produce en la resolución espacial debido a la distancia finita que hay entre la ubicación de la desintegración del ^{90}Y y la ubicación en la que se generan los fotones de radiación de frenado

externa, parecido a lo que ocurre con los efectos del alcance de los positrones en la PET. Otra dificultad es que la producción de radiación de frenado y el espectro de energía dependen del tejido [5.57], pero ese efecto es insignificante cuando se obtienen imágenes de tejidos homogéneos, como el hepático.

A pesar de las dificultades, las técnicas de obtención de imágenes de radiación de frenado y métodos de reconstrucción ordinarios han podido utilizarse con el fin de obtener imágenes de calidad suficiente para valorar distribuciones de ^{90}Y tras la administración de un tratamiento, especialmente con sistemas de SPECT-TC. Elegir los colimadores y las ventanas de energía adecuados es algo fácil de hacer que puede aumentar la calidad de las imágenes y la exactitud de la cuantificación. Si bien para obtener imágenes de la radiación de frenado con ^{90}Y se han utilizado colimadores para energía media y alta, los colimadores para energía alta disminuyen la influencia de la retrodispersión de pérdida y la penetración (fig. 5.13), por lo que mejoran el contraste de las imágenes. Si se utilizan colimadores para energía alta en lugar de para energía media se calcula que se pierde alrededor del 30 % de la sensibilidad si únicamente se toman en cuenta los sucesos primarios deseados (sin dispersión). Si se elige una ventana de energía relativamente baja, de entre 100 keV y 200 keV, se evitan los picos de rayos X de plomo al utilizar energías bajas y la rápida disminución en la proporción de fotones primarios que se observa con mayores energías, que

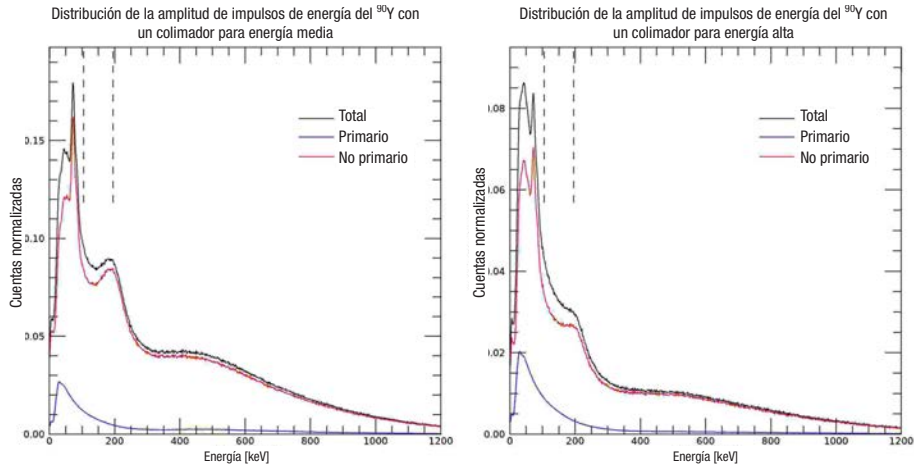


Fig. 5.13. Espectros de energía de la radiación de frenado del ^{90}Y que se obtendrían con una gammacámara provista de un colimador para energía media (ME) (izquierda) y uno para energía alta (HE) (derecha), obtenidos por medio de simulaciones de Montecarlo. El pico que se observa en torno a 200 keV es el conjunto de los sucesos de los fotones que se retrodispersan en el compartimento posterior al cristal de NaI(Tl). Las características del maniquí y la cámara se presentan en la sección 5.1. Cortesía de M. Ljungberg.

se presenta en la figura 5.13. Aunque para aumentar la sensibilidad puede desplazarse la ventana para que pasen fotones de menor energía, ello también aumentará la proporción de los sucesos de dispersión de varias magnitudes, lo que aumentará de manera considerable con valores de energía menores. Si las tasas de cuenta son lo bastante altas para que pueda utilizarse una única ventana estrecha, o si se utiliza un modelo de reconstrucción que incluya varias ventanas estrechas, pueden disminuirse las inexactitudes asociadas al uso de un único mapa de energías de coeficientes de atenuación y la respuesta del sistema colimador-detector en una ventana amplia. En algunos estudios, para tener en cuenta el hecho de que la producción de radiación de frenado depende de la energía, el mapa de coeficientes de atenuación y la respuesta del sistema colimador-detector se determinan a la energía principal de la ventana correspondiente. Para superar algunas de las limitaciones que impone el uso de reconstrucción ordinaria para SPECT para fotones de radiación de frenado, se han desarrollado métodos empíricos de corrección de la dispersión [5.58] y métodos especializados de reconstrucción que dependen de métodos de Montecarlo (fig. 5.14) o métodos para calcular la dispersión a partir de modelización [5.17, 5.19, 5.59, 5.60]. En algunos de esos métodos se utiliza un enfoque de modelización de varias ventanas durante la reconstrucción que hace posible obtener imágenes cuantitativas exactas con una ventana de energía amplia (p. ej., 100 keV a 500 keV), lo que reviste interés en aplicaciones como la radioinmunoterapia y los tratamientos con péptidos marcados con radionucleidos y dirigidos contra receptores, en los que la concentración de la captación en las lesiones y los órganos sanos puede ser considerablemente menor que en la radioembolización. De manera reciente, se publicó un método basado en aprendizaje profundo para corregir la dispersión en la SPECT de radiación de frenado, en el que se entrenó a una red neuronal convolucional para que pronosticara los cálculos de dispersión a partir de las proyecciones de emisiones medidas del ^{90}Y y las proyecciones de atenuación a partir de TC [5.61].

5.3.6.2. PET con itrio ^{90}

El ^{90}Y , prácticamente un emisor β^- “puro”, también tiene una ramificación de baja probabilidad al primer estado excitado del ^{90}Zr en el que puede producirse una transición por la producción interna de un par electrón-positrón (fig. 5.12). Aunque la probabilidad de que se emitan positrones es ínfima (cuadro 5.2), esas emisiones han llegado a utilizarse para obtener imágenes por medio de PET [5.22, 5.62]. Si bien se ha comunicado que la resolución espacial de las PET con ^{90}Y es parecida a la de las PET con ^{18}F [5.30], los coeficientes de recuperación que se publican suelen tener valores más bajos [5.22]. Las PET con ^{90}Y por lo general se hacen con tiempos de obtención más extensos en comparación con

las PET ordinarias (por lo común, de 20 a 30 min por ubicación en cama, frente a los 2 a 5 min por ubicación en cama que se utilizan en la PET o la TC con fluorodesoxiglucosa).

Resulta difícil obtener imágenes por medio de PET con ^{90}Y sobre todo porque hay una baja abundancia de positrones de los que deben obtenerse imágenes en presencia de un flujo alto de fotones de radiación de frenado producidos por las interacciones β^- . Aunque la radiación de frenado que se produce en los tejidos disminuye rápidamente en función de la energía, algunos fotones se encuentran en esa ventana de energía de obtención por lo que se refiere a los fotones de aniquilación de 511 keV. Como resultado, hay una tasa de cuenta de sucesos sencillos que rebasa de manera considerable la tasa de cuenta de coincidencias verdaderas de los fotones de aniquilación que proceden de las interacciones positrónicas. El elevado flujo de fotones de radiación de frenado produce una alta contribución de coincidencias aleatorias que puede tener lugar entre dos fotones de radiación de frenado o entre un fotón de frenado y uno de aniquilación. Hay una probabilidad bajísima de que esos sucesos tengan lugar en una coincidencia verdadera, por lo que las coincidencias verdaderas se producen de manera principal entre dos fotones de aniquilación. Otra dificultad que se presenta al obtener imágenes con valores muy bajos de tasas de cuenta de coincidencias verdaderas, algo que no suele ser motivo de preocupación a las tasas que se asocian con la PET con ^{18}F ordinaria, es la presencia de radiactividad natural en los cristales de oxiortosilicato de lutecio (LSO) y oxiortosilicato de lutecio dopado con itrio (LYSO) que suelen utilizarse como material para los centelleadores en los sistemas de PET. El lutecio tiene cantidades mínimas de ^{176}Lu , que se desintegra por medio de emisión β^- con una cascada de rayos gamma instantáneos que pueden producir tanto coincidencias aleatorias como verdaderas en los sistemas de PET. Como resultado de la radiación de fondo del ^{176}Lu y la presencia de fotones de radiación de fondo, las fracciones aleatorias que por lo general se asocian a las PET con ^{90}Y rebasan, por mucho, las de las PET con ^{18}F ordinarias (>80 % frente a valores de entre el 30 y el 50 %). Un aspecto importante que debe tenerse en cuenta al hacer PET con ^{90}Y es la manera en la que se hacen correcciones para tener en cuenta las coincidencias aleatorias. En cuanto al cálculo de las coincidencias aleatorias a partir de la obtención en una ventana retrasada, que se analizó en el capítulo 4, se ha observado que, si los sucesos de coincidencia retrasados se suavizan antes de hacer la corrección para tener en cuenta los sucesos aleatorios, se produce menos ruido y las cuantificaciones son mejores [5.22]. Otro aspecto que debe tenerse en cuenta al obtener imágenes cuantitativas con tasas de cuenta bajas (con mucho ruido) son las inexactitudes que pueden producirse al corregir la dispersión. Si se trabaja con datos que tienen mucho ruido y se aplican métodos de corrección de PET para tener en cuenta la dispersión que se hacen a partir de simulaciones o modelización de la dispersión

y se añan a una puesta en escala a partir de ajustes de cola, cabe esperar que se obtengan grandes sub o sobreestimaciones de la dispersión [5.23].

Debido al ruido en las imágenes, al hacer reconstrucciones con algoritmo ordinario de esperanza y maximización para conjuntos ordenados para PET con ^{90}Y se utiliza un número de iteraciones bajo en comparación con la PET ordinaria (en el caso del ^{90}Y lo habitual es hacer entre 1 y 2 iteraciones (21 a 24 conjuntos)). Si se incluye información acerca del tiempo de vuelo, se reduce la repercusión de la elevada proporción de sucesos aleatorios, y por medio de estudios se ha comprobado que en las PET mediante tiempo de vuelo aumenta la calidad de la imagen y la cuantificación en comparación con las PET ordinarias [5.22]. Si se eligen las variables de obtención de imágenes y reconstrucción adecuadas al trabajar con tasas de cuenta bajas, se ha comprobado que la PET-TC con ^{90}Y mediante tiempo de vuelo ofrece exactitud cuantitativa que hace posible utilizarla para mediciones dosimétricas en casos en los que haya focos de hipercaptación (fig. 5.14). En estudios en maniquís se han observado elevados valores de exactitud para la cuantificación de la actividad en zonas que tienen fondo homogéneo; sin embargo, en las esferas de hipercaptación se recupera menos contraste y actividad que en las PET con ^{18}F [5.22]. En el estudio multicéntrico

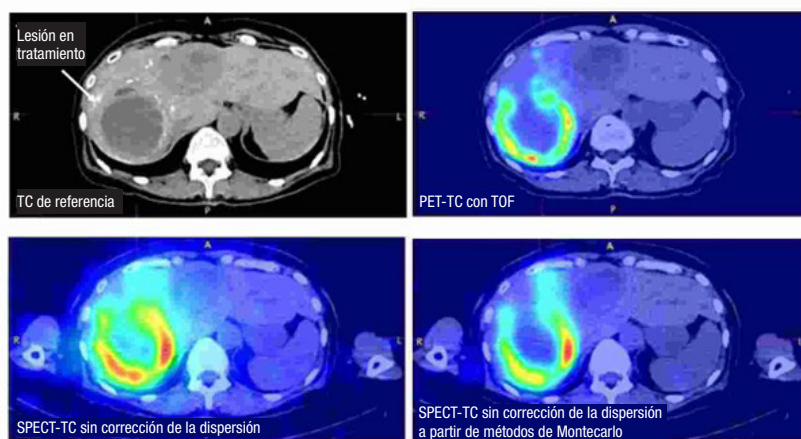


Fig. 5.14. Comparación entre las técnicas de SPECT-TC con ^{90}Y con y sin corrección de la dispersión a partir de métodos de Montecarlo y PET-TC mediante tiempo de vuelo con ^{90}Y . Las imágenes de SPECT-TC y PET-TC se obtuvieron en un plazo de 2 horas tras la radioembolización por medio de microesferas de vidrio (3,9 GBq). El tiempo de obtención fue de ~30 min para cada imagen. El gran tumor neuroendocrino que se señala en la TC de partida tiene un centro necrótico y un borde potenciado. El contraste entre el borde y el centro necrótico se aprecia de mejor manera en la SPECT-TC con corrección de la dispersión y en la PET-TC. Resulta obvio que la PET-TC tiene mejor resolución que la SPECT-TC. Cortesía de Y. Dewaraja.

con maniquís de Willowson *et al.* [5.22] se observó que, en la PET-TC mediante tiempo de vuelo con variables optimizadas para ^{90}Y , la concentración de la actividad se subestimó hasta un 20 % incluso en el caso de la esfera más grande, que tenía un diámetro de 37 mm. Una de las limitaciones de hacer mediciones cuantitativas por medio de PET con ^{90}Y es el sesgo que se asocia al hecho de que los métodos ordinarios de reconstrucción con un algoritmo ordinario de esperanza y maximización para conjuntos ordenados solo pueden utilizarse para valores no negativos, puesto que a los valores negativos en los sinogramas se les asigna un valor de cero tras hacer las correcciones para tener en cuenta los sucesos aleatorios. Aunque ese sesgo no repercute de manera considerable sobre la obtención de imágenes con radiotrazadores ordinarios, en los que hay poco ruido en las imágenes, el efecto es considerable en la PET con ^{90}Y . Para disminuir aún más el ruido de la imagen y aumentar la calidad de las imágenes cuantitativas de las PET con ^{90}Y es necesario utilizar métodos de reconstrucción especializados diseñados para entornos de cuentas bajas [5.63].

Los programas informáticos de obtención de algunas estaciones de trabajo de PET no cuentan con la opción de elegir el ^{90}Y como radionucleido. Por ello, es necesario añadir una etapa de puesta en escala para obtener la distribución de ^{90}Y en unidades de concentración de la actividad (p. ej., Bq/mL). Ello implica elegir un radionucleido sustitutivo de la lista de radionucleidos disponibles para obtener la imagen y, a continuación, poner en escala la imagen reconstruida de PET con ^{90}Y según el cociente de la probabilidad de emisión de positrones del ^{90}Y y la del radionucleido elegido. Para evitar que influya sobre la corrección por la desintegración que hace el aparato, el radionucleido elegido debería tener una semivida que sea mucho más larga que la duración de la obtención de la imagen (p. ej., ^{22}Na).

5.4. OBTENCIÓN DE IMÁGENES EN TRATAMIENTOS CON PARTÍCULAS ALFA

Los ensayos clínicos de tratamientos con radionucleidos con emisores α han mostrado resultados promisorios para el tratamiento de diversos cánceres. El bajo alcance (~6 diámetros celulares o de 50 a 100 μm en tejido) y la elevada transferencia lineal de energía que se asocia a las partículas α las hace una alternativa atractiva para administrar tratamientos en comparación con las partículas beta, en especial para el tratamiento de micrometástasis. Entre los emisores α que tienen características propicias para administrar tratamientos y con los que se cuenta en la actualidad se encuentran el ^{211}At , el ^{225}Ac , el ^{213}Bi , el ^{227}Th , el ^{212}Pb y el ^{223}Ra . Las imágenes cuantitativas exactas *in vivo* de la biodistribución y de las características farmacocinéticas de los radiofármacos

marcados con emisores alfa con fines de dosimetría son difíciles de obtener, pero resultan beneficiosas para los tratamientos. Esos radionucleidos se desintegran, principalmente, a través de la emisión de partículas α , pero algunos, como el ^{223}Ra , también producen rayos X y fotones de rayos gamma que podrían utilizarse para obtener imágenes con gammacámara de la biodistribución en los pacientes tras una administración de tratamiento. Sin embargo, en los tratamientos con partículas α se administran actividades muy bajas, por lo que resulta difícil obtener imágenes cuantitativas de esos fotones con poca abundancia por medio de programas informáticos y sistemas de gammacámara ordinarios. Además, la cuestión se complica aún más por las complejas cadenas de desintegración que se asocian a los emisores α , en las que los productos de la desintegración emiten fotones.

Gran parte de los trabajos que se han hecho acerca de la obtención de imágenes *in vivo* con los fotones de los emisores α se han centrado en el ^{223}Ra , un radionucleido con afinidad por el tejido óseo que en la actualidad se utiliza en la práctica clínica para tratar las metástasis óseas del cáncer de próstata. Aunque a los pacientes se les administre una actividad muy baja (por lo común 55 kBq por kg de peso corporal, es decir, <5 MBq), en varios estudios se ha comprobado que es viable obtener imágenes con gammacámara con ^{223}Ra , según se resume en un artículo de revisión [5.64]. En esos estudios, tanto los resultados en maniquí como en pacientes apuntaron a que era factible obtener imágenes semicuantitativas o cuantitativas para hacer mediciones dosimétricas. En ensayos clínicos, al comparar la captación de las lesiones y los cocientes entre la captación en las lesiones y el fondo, se ha comprobado que hay buena correlación entre las imágenes obtenidas con dicloruro de ^{223}Ra y con difosfonato de metileno marcado con $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Además, al estudiar pacientes de los que se han obtenido imágenes tras ciclos de tratamiento sucesivos, se ha observado que la reproducibilidad entre ciclos de las dosis absorbidas en lesiones es aceptable (margen de error de $\sim 20\%$).

A través de una serie de productos de desintegración de vida corta, el ^{223}Ra decae en el ^{207}Pb , un isótopo estable. En el cuadro 5.4 se muestran los principales rayos X y fotones que se asocian a la cadena de desintegración del ^{223}Ra y las probabilidades de que se produzca cada emisión. Algunos de esos fotones tienen energías demasiado bajas o altas para obtener imágenes con gammacámaras ordinarias que no estén diseñadas para trabajar con energías fuera del espectro de 50 a 500 keV. Se considera que los fotones más adecuados para obtener imágenes con gammacámara son los rayos X a 83,8 keV (abundancia del 25 %) y 81,1 keV (abundancia del 15 %). Si se coloca una ventana de energía centrada en torno a 82 keV pueden abarcarse ambos rayos X. En función de la anchura de la ventana de obtención, los rayos X de 94,6 keV del ^{223}Ra y los rayos X de 72,9 keV de su producto de desintegración, el ^{211}Bi , también podrían

CUADRO 5.4. PRINCIPALES RAYOS GAMMA Y CARACTERÍSTICAS DE LOS RAYOS X ASOCIADOS A LA DESINTEGRACIÓN DEL RADIO 223 QUE SON DE INTERÉS PARA OBTENER IMÁGENES CON GAMMACÁMARAS [5.68]

(Cortesía de M. Ljungberg)

Nucleido padre	Energía (keV)	Probabilidad de emisión por desintegración	Tipo de fotón
²²³ Ra	122,3	0,0130	rayos γ
	144,3	0,0351	rayos γ
	154,2	0,0608	rayos γ
	269,5	0,1324	rayos γ
	323,9	0,0363	rayos γ
	338,5	0,0259	rayos γ
	445,0	0,0122	rayos γ
	83,8	0,251	rayos X característicos
	81,1	0,152	rayos X característicos
	94,9	0,115	rayos X característicos
²¹⁹ Rn	271,2	0,1069	rayos γ
	401,8	0,0656	rayos γ
²¹¹ Pb	404,8	0,0401	rayos γ
	427,2	0,0189	rayos γ
	704,7	0,0050	rayos γ
	766,7	0,0069	rayos γ
	832,0	0,0348	rayos γ
²¹¹ Bi	351,0	0,1311	rayos γ
	72,9	0,0126	rayos X característicos

aumentar la cuenta obtenida en esa ventana. Además, los rayos X característicos del Pb que se generan en el tabique del colimador pueden detectarse en esa ventana de energía. Se ha demostrado que incluir esos rayos X del Pb aumenta la sensibilidad sin degradar el contraste de la imagen o la exactitud de la cuantificación [5.65, 5.66]. Además de esos rayos X de menor energía, los rayos gamma más adecuados para obtener imágenes son los de 154 keV (abundancia del 6 %) y 270 keV (abundancia del 13 %). Hindorf *et al.* valoraron tres ventanas de energía centradas en 82, 154 y 270 keV para la obtención de imágenes planares cuantitativas con ²²³Ra [5.65]. Sobre la base de la sensibilidad, la resolución espacial y los efectos de volumen parcial que se midieron en las tres distintas ventanas de energía, se recomendó utilizar la ventana de energía

de 82 keV. Según sus resultados, si se utiliza un colimador para energía media, con esa ventana en su sistema se obtuvieron una sensibilidad planar “en aire” y una resolución espacial de 69 cps/MBq y 10,7 mm de la anchura a la mitad del máximo, respectivamente (si el mismo sistema se utiliza con ^{99m}Tc se obtienen valores de 55 cps/MBq y 8,3 mm). Debido a que la corrección de la dispersión a partir de la ventana de energía no es útil para entornos de cuentas bajas, en sus estudios cuantitativos utilizaron un coeficiente de atenuación de la masa efectiva que tenía en cuenta los efectos de la dispersión. En la ventana de 82 keV, para imágenes de un volumen de 200 mL y uno de 0,5 mL obtenidas con tasas de cuenta de interés clínico, se comunicaron exactitudes cuantitativas con márgenes del 10 % y del 40 %, respectivamente. En estudios en pacientes se recomendó utilizar un tiempo de obtención planar estático de 30 min para una administración de 100 kBq/kg. Los distintos puntos temporales de obtención de imágenes para determinar las características farmacocinéticas con fines de mediciones dosimétricas deben elegirse teniendo en cuenta las tasas de cuenta bajas y la semivida relativamente larga (11,4 días) del ^{223}Ra . Conviene elegir un punto temporal tardío, pero podría no ser factible si hay cuentas bajas. En los estudios en los que se obtuvieron imágenes en varios puntos temporales se han utilizado entre 4 y 6 puntos temporales en los días 0, 1, entre el día 2 y el 4, entre el 4 y el 6 y entre el 7 y el 9 [5.65, 5.67].

Debido a las bajas tasas de cuenta, los colimadores y las ventanas de energía que se elijan para obtener imágenes con ^{223}Ra deben tener alta sensibilidad. Sin embargo, podría ocurrir que una gran proporción de las cuentas que se detectan en la ventana de obtención procedan de fotones de mayor energía asociados a la cadena de desintegración del ^{223}Ra que presentan retrodispersión de pérdida a las ventanas de menor energía. Ello incluye a los fotones que pudieran haber penetrado el tabique además de haberse dispersado. Para disminuir la proporción de sucesos de “contaminación”, es preferible utilizar un colimador para energía media o alta en lugar de uno para energía baja, incluso si se utiliza una ventana de obtención de 82 keV. En la figura 5.15 se hace una comparación entre los espectros de energía obtenidos con gammacámara por medio de simulaciones de Montecarlo que corresponden a colimadores para energía alta, media y baja. Como se muestra en la figura 5.15, el colimador para energía baja, de resolución alta, tiene la sensibilidad más alta, sin embargo, debido al aumento en los sucesos de penetración y retrodispersión de pérdida, la proporción de fotones primarios en la ventana de 82 keV es menor que con los colimadores para energía media y alta (véase, además, el cuadro 5.1). Para aumentar la sensibilidad en los estudios con SPECT a la vez que el tiempo de obtención se mantiene en 30 min, en un estudio anterior se propuso utilizar una ventana más ancha de lo habitual [5.66] y se obtuvieron razones contraste/ruido un 50 % mayores con una ventana del 40 % a 84 keV, frente a la ventana del 20 % a 82 keV. Con el maniquí y la cámara que

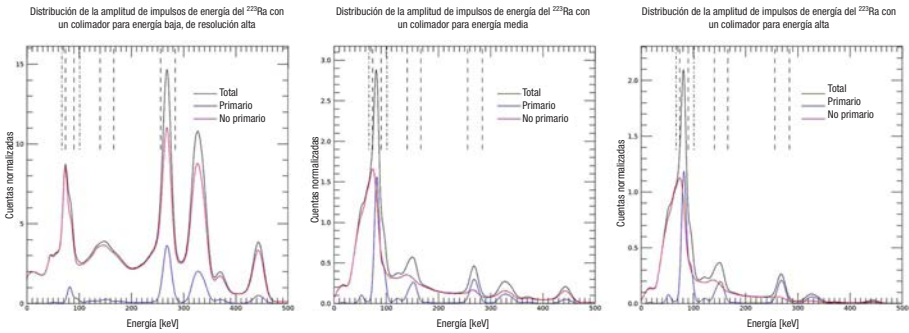


Fig. 5.15. Imagen del espectro de energía obtenido por medio de gammacámara con ^{223}Ra con colimadores para energía baja, de resolución alta (LEHR), para energía media (ME) y para energía alta (HE). Las características del maniquí y la cámara se presentan en la sección 5.1. Cortesía de M. Ljungberg.

se caracterizan en la sección 5.1 se hizo una comparación entre imágenes planares sin ruido simuladas y se llegó a la conclusión de que al utilizar ventanas más anchas no había pérdidas en la calidad ni en el contraste de la imagen (fig. 5.16). Por ello, para obtener imágenes de un único pico puede utilizarse una ventana del 40 % a 84 keV, pero, si se cuenta con la posibilidad de obtener imágenes en varios picos, también pueden utilizarse las ventanas de 154 y 270 keV para potenciar las cuentas, en especial para obtener SPECT.

La obtención de imágenes por medio de SPECT con reconstrucción iterativa resulta muy ventajosa respecto de la obtención de imágenes planares, en especial por lo que se refiere a los radionucleidos de los que no pueden obtenerse imágenes con facilidad. Los factores físicos que degradan la imagen pueden incorporarse en el modelo del sistema de la reconstrucción iterativa. Además, el hecho de que en las imágenes planares no puede distinguirse entre la actividad en el tejido que se encuentra por encima o por debajo de las estructuras plantea problemas en especial para el uso en cáncer de próstata, debido a que las metástasis se producen principalmente en las regiones pélvica y de la columna lumbar, y a que aumenta la motilidad intestinal debido a la excreción de ^{223}Ra . A causa de las muy bajas tasas de cuenta de fotones, en un principio, la obtención de imágenes cuantitativas con gammacámara con emisores α se centraba únicamente en las imágenes planares, y se pensaba que no era factible obtener imágenes por medio de SPECT. Sin embargo, en algunos estudios recientes se ha observado que, si se eligen con cuidado las variables para obtener las imágenes o se utiliza un programa informático especializado de reconstrucción, es viable obtener imágenes cuantitativas por medio de SPECT con ^{223}Ra y otros emisores α . En el estudio de Owaki *et al.* [5.66] centrado en la SPECT, se utilizó un maniquí

OBTENCIÓN DE IMÁGENES CUANTITATIVAS DE RADIONUCLEIDOS DE INTERÉS PARA EL TRATAMIENTO CON RADIOFÁRMACOS

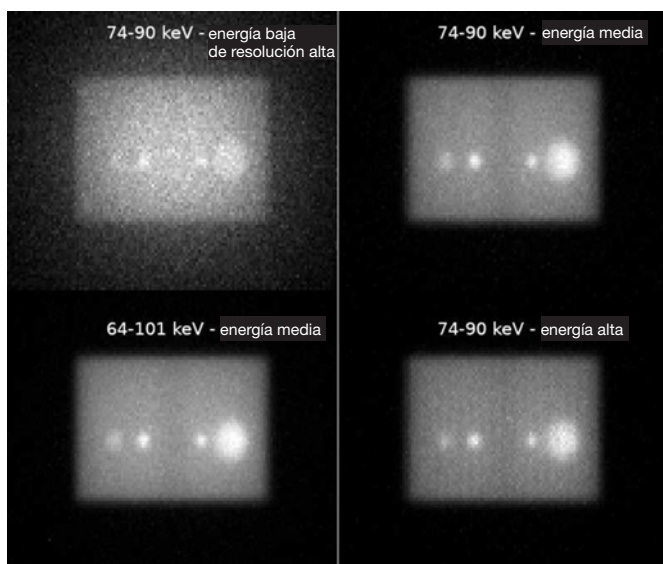


Fig. 5.16. Simulaciones sin ruido de imágenes planares obtenidas con ^{223}Ra que corresponden al maniquí esférico de la sección 5.1 para distintos colimadores y una ventana de energía al 20 % a 82 keV. En el caso del colimador para energía media (ME), también se muestra una imagen que corresponde a una ventana más ancha (un 40 % a 84 keV). La franja vertical oscura que cruza el centro corresponde a una pieza de hipocaptación pulmonar que se colocó en el centro del maniquí. Obsérvese que la franja no puede distinguirse si se utiliza un colimador para energía baja, de resolución alta, debido a la mayor proporción de dispersión y penetración del tabique. Cortesía de M. Ljungberg.

de cuerpo de alta fidelidad que simulaba actividad intestinal y metástasis de la columna vertebral con el fin de mostrar que, cuando hay actividad que se superpone, la SPECT tiene un mejor desempeño (semicuantitativo) que las imágenes planares. A partir de las valoraciones por medio de SPECT en maniquí y en pacientes, los autores recomendaron utilizar un colimador para energía alta y una ventana de energía ancha del 40 % a 84 keV para incluir distintos tipos de rayos X, entre ellos, los rayos X característicos del Pb que se observan en torno a ese valor de energía. Los autores utilizaron un programa informático ordinario de reconstrucción tridimensional con un algoritmo de esperanza y maximización para conjuntos ordenados, pero no tomaron en cuenta la dispersión ni la atenuación. Con esas variables y un tiempo de obtención de 30 min obtuvieron imágenes semicuantitativas por medio de SPECT de pacientes después de 2 horas de haber inyectado ^{223}Ra (55 kBq/kg). Al comparar las imágenes de los mismos pacientes obtenidas por medio de SPECT con difosfonato de metileno marcado con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ se observó que la SPECT con ^{223}Ra era menos sensible y que los cocientes

lesión/fondo tenían valores considerablemente menores, lo que se atribuyó a las diferencias en la resolución espacial y a la falta de compensación para tener en cuenta la dispersión, la atenuación y la respuesta del sistema colimador-detector en la reconstrucción con ^{223}Ra siendo que en la reconstrucción con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ sí se incluyó esa compensación. Sin embargo, la calidad visual de la imagen obtenida por medio de SPECT fue alentadora y pudo discernirse la captación en las metástasis óseas de la columna vertebral de la actividad intestinal elevada. Se observó una correlación aceptable entre los cocientes lesión/fondo en las SPECT obtenidas con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ y ^{223}Ra ($r = 0,67$ con el colimador para energía media y $0,69$ con el colimador para energía alta).

La obtención de imágenes por medio de SPECT con radionucleidos emisores α se encuentra en fase de desarrollo, y en el futuro puede ser fundamental contar con equipo y programas informáticos especializados en resolver ese desafío de imagenología. En comparación con los sistemas de gammacámara ordinarios que se basan en combinaciones de centelleadores y tubos fotomultiplicadores, los detectores de estado sólido que ofrecen mayores resoluciones energéticas y, por tanto, aumentan el rechazo a la dispersión pueden aumentar la calidad de la imagen y la exactitud de las cuantificaciones. El uso de métodos de reconstrucción iterativa que permiten hacer reconstrucción con varias ventanas con modelos de sistemas dependientes de energía, el uso de corrección de la dispersión a partir de modelos, y la plena modelización de la respuesta del sistema colimador-detector —incluidas las colas que produce la penetración del tabique y los rayos X característicos del Pb— pueden contribuir a aumentar la calidad de las imágenes y la exactitud de las cuantificaciones por encima de lo que se ha logrado con las técnicas de reconstrucción ordinarias. Aunque son prometedores los resultados preliminares que se han obtenido con algoritmos de reconstrucción especializados para imágenes obtenidas por medio de SPECT con ^{223}Ra , con ^{227}Th con corrección de la interferencia para la influencia de su producto de desintegración, el ^{223}Ra , esos métodos aún se encuentran en desarrollo [5.69]. Además, debido a que la resolución de las PET y las SPECT es insuficiente para obtener imágenes en el plano microscópico, hay en curso estudios en el ámbito de la microdosimetría de las partículas alfa, en los que datos obtenidos antes de los tratamientos se utilizan para los pacientes tras adaptarlos con modelos farmacocinéticos [5.70].

REFERENCIAS

- [5.1] SIEGEL, J.A., et al., MIRD Pamphlet No. 16: Techniques for quantitative radiopharmaceutical biodistribution data acquisition and analysis for use in human radiation dose estimates, *J. Nucl. Med.* **40** 2 (1999) 37s–61s.

- [5.2] FLUX, G., CHITTENDEN, S., SARAN, F., GAZE, M., Clinical applications of dosimetry for mIBG therapy, *Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **55** 2 (2011) 116–125.
- [5.3] HE, B., DU, Y., SONG, X., SEGARS, W.P., FREY, E.C., A Monte Carlo and physical phantom evaluation of quantitative In-111 SPECT, *Phys. Med. Biol.* **50** 17 (2005) 4169–4185,
<https://doi.org/10.1088/0031-9155/50/17/018>
- [5.4] RAHMIM, A., ZAIDI, H., PET versus SPECT: Strengths, limitations and challenges, *Nucl. Med. Commun.* **29** 3 (2008) 193–207,
<https://doi.org/10.1097/MNM.0b013e3282f3a515>
- [5.5] CONTI, M., ERIKSSON, L., Physics of pure and non-pure positron emitters for PET: A review and a discussion, *EJNMMI Phys.* **3** 1 (2016) 8,
<https://doi.org/10.1186/s40658-016-0144-5>
- [5.6] ZEINTL, J., VIJA, A.H., YAHIL, A., HORNEGGER, J., KUWERT, T., Quantitative accuracy of clinical ^{99m}Tc SPECT/CT using ordered-subset expectation maximization with 3-dimensional resolution recovery, attenuation, and scatter correction, *J. Nucl. Med.* **51** 6 (2010) 921–928,
<https://doi.org/10.2967/jnumed.109.071571>
- [5.7] WILLOWSON, K., BAILEY, D.L., BALDOCK, C., Quantitative SPECT reconstruction using CT-derived corrections, *Phys. Med. Biol.* **53** (2008) 3099–3112,
<https://doi.org/10.1088/0031-9155/53/12/002>
- [5.8] VAN GILS, C.A., BEIJST, C., VAN ROOIJ, R., DE JONG, H.W., Impact of reconstruction parameters on quantitative I-131 SPECT, *Phys. Med. Biol.* **61** 14 (2016) 5166–5182,
<https://doi.org/10.1088/0031-9155/61/14/5166>
- [5.9] DEWARAJA, Y.K., et al., ¹³¹I-tositumomab radioimmunotherapy: Initial tumor dose–response results using 3-dimensional dosimetry including radiobiologic modeling, *J. Nucl. Med.* **51** 7 (2010) 1155–1162,
<https://doi.org/10.2967/jnumed.110.075176>
- [5.10] ZIMMERMAN, B.E., et al., Multi-centre evaluation of accuracy and reproducibility of planar and SPECT image quantification: An IAEA phantom study, *Z. Med. Phys.* **27** (2017) 98–112,
<https://doi.org/10.1016/j.zemedi.2016.03.008>
- [5.11] TRAN-GIA, J., LASSMANN, M., Optimizing image quantification for ¹⁷⁷Lu SPECT/CT based on a 3D printed 2-compartment kidney phantom, *J. Nucl. Med.* **59** 4 (2018) 616–624,
<https://doi.org/10.2967/jnumed.117.200170>
- [5.12] HIPPELÄINEN, E., TENHUNEN, M., MÄENPÄÄ, H., SOHLBERG, A., Quantitative accuracy of ¹⁷⁷Lu SPECT reconstruction using different compensation methods: Phantom and patient studies, *EJNMMI Res.* **6** 1 (2016) 16,
<https://doi.org/10.1186/s13550-016-0172-0>

- [5.13] GUSTAFSSON, J., et al., Uncertainty propagation for SPECT/CT-based renal dosimetry in ^{177}Lu peptide receptor radionuclide therapy, *Phys. Med. Biol.* **60** 21 (2015) 8329–8346,
<https://doi.org/10.1088/0031-9155/60/21/8329>
- [5.14] URIBE, C.F., ESQUINAS, P.L., GONZALEZ, M., CELLER, A., Characteristics of Bremsstrahlung emissions of ^{177}Lu , ^{188}Re , and ^{90}Y for SPECT/CT quantification in radionuclide therapy, *Phys. Med.* **32** 5 (2016) 691–700,
<https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2016.04.014>
- [5.15] BEAUREGARD, J.M., HOFMAN, M.S., PEREIRA, J.M., EU, P., HICKS, R.J., Quantitative ^{177}Lu SPECT (QSPECT) imaging using a commercially available SPECT/CT system, *Cancer Imaging* **11** (2011) 56–66,
<https://doi.org/10.1102/1470-7330.2011.0012>
- [5.16] ASSIÉ, K., GARDIN, I., VÉRA, P., BUVAT, I., Validation of the Monte Carlo simulator GATE for indium-111 imaging, *Phys. Med. Biol.* **50** 13 (2005) 3113–3125,
<https://doi.org/10.1088/0031-9155/50/13/010>
- [5.17] MINARIK, D., SJÖGREEN GLEISNER, K., LJUNGBERG, M., Evaluation of quantitative ^{90}Y SPECT based on experimental phantom studies, *Phys. Med. Biol.* **53** (2008) 5689–5703,
<https://doi.org/10.1088/0031-9155/53/20/008>
- [5.18] RONG, X., DU, Y., LJUNGBERG, M., FREY, E., Experimental evaluation of quantitative accuracy of activity estimates from a new Y-90 Bremsstrahlung SPECT method, *J. Nucl. Med.* **52** Suppl. 1 (2011) 2019.
- [5.19] DEWARAJA, Y.K., et al., Improved quantitative ^{90}Y bremsstrahlung SPECT/CT reconstruction with Monte Carlo scatter modeling, *Med. Phys.* **44** 12 (2017) 6364–6376,
<https://doi.org/10.1002/mp.12597>
- [5.20] DE WIT, T.C., et al., Hybrid scatter correction applied to quantitative holmium-166 SPECT, *Phys. Med. Biol.* **51** 19 (2006) 4773–4787,
<https://doi.org/10.1088/0031-9155/51/19/004>
- [5.21] ESQUINAS, P.L., et al., Accuracy of Rhenium-188 SPECT/CT activity quantification for applications in radionuclide therapy using clinical reconstruction methods, *Phys. Med. Biol.* **62** 16 (2017) 6379–6396,
<https://doi.org/10.1088/1361-6560/aa7926>
- [5.22] WILLOWSON, K.P., TAPNER, M., TEAM, Q.I., BAILEY, D.L., A multicentre comparison of quantitative ^{90}Y PET/CT for dosimetric purposes after radioembolization with resin microspheres: The QUEST Phantom Study, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **42** 8 (2015) 1202–1222,
<https://doi.org/10.1007/s00259-015-3059-9>
- [5.23] CARLIER, T., et al., ^{90}Y -PET imaging: Exploring limitations and accuracy under conditions of low counts and high random fraction, *Med. Phys.* **42** 7 (2015) 4295–4309,
<https://doi.org/10.1118/1.4922685>

- [5.24] JENTZEN, W., et al., Iodine-124 PET dosimetry in differentiated thyroid cancer: Recovery coefficient in 2D and 3D modes for PET/(CT) systems, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **35** 3 (2008) 611–623,
<https://doi.org/10.1007/s00259-007-0554-7>
- [5.25] LUBBERINK, M., HERZOG, H., Quantitative imaging of ^{124}I and ^{86}Y with PET, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **38** Suppl. 1 (2011) S10–18,
<https://doi.org/10.1007/s00259-011-1768-2>
- [5.26] BEATTIE, B.J., PENTLOW, K.S., O'DONOGHUE, J., HUMM, J.L., A recommendation for revised dose calibrator measurement procedures for ^{89}Zr and ^{124}I , *PLoS One* **9** 9 (2014) e106868,
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0106868>
- [5.27] PREYLOWSKI, V., et al., Is the image quality of I-124-PET impaired by an automatic correction of prompt gammas? *PLoS One* **8** 8 (2013) e71729,
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0071729>
- [5.28] EZZIDDIN, S., et al., Does the pretherapeutic tumor SUV in ^{68}Ga DOTATOC PET predict the absorbed dose of ^{177}Lu octreotate? *Clin. Nucl. Med.* **37** 6 (2012) e141–147,
<https://doi.org/10.1097/RLU.0b013e31823926e5>
- [5.29] HAUG, A.R., et al., ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT for the early prediction of response to somatostatin receptor-mediated radionuclide therapy in patients with well-differentiated neuroendocrine tumors, *J. Nucl. Med.* **51** 9 (2010) 1349–1356,
<https://doi.org/10.2967/jnumed.110.075002>
- [5.30] SODERLUND, A.T., et al., Beyond ^{18}F -FDG: Characterization of PET/CT and PET/MR scanners for a comprehensive set of positron emitters of growing application— ^{18}F , ^{11}C , ^{89}Zr , ^{124}I , ^{68}Ga , and ^{90}Y , *J. Nucl. Med.* **56** 8 (2015) 1285–1291,
<https://doi.org/10.2967/jnumed.115.156711>
- [5.31] CREMONESI, M., et al., Radioembolization of hepatic lesions from a radiobiology and dosimetric perspective, *Front. Oncol.* **4** (2014) 210,
<https://doi.org/10.3389/fonc.2014.00210>
- [5.32] BAILEY, D.L., WILLOWSON, K.P., An evidence-based review of quantitative SPECT imaging and potential clinical applications, *J. Nucl. Med.* **54** 1 (2013) 83–89,
<https://doi.org/10.2967/jnumed.112.111476>
- [5.33] CREMONESI, M., FERRARI, M., BODEI, L., TOSI, G., PAGANELLI, G., Dosimetry in peptide radionuclide receptor therapy: A review, *J. Nucl. Med.* **47** 9 (2006) 1467–1475.
- [5.34] FERRER, L., et al., Three methods assessing red marrow dosimetry in lymphoma patients treated with radioimmunotherapy, *Cancer* **116** Suppl. 4 (2010) 1093–1100,
<https://doi.org/10.1002/cncr.24797>

- [5.35] WISEMAN, G.A., et al., Radiation dosimetry results for Zevalin radioimmunotherapy of rituximab-refractory non-Hodgkin lymphoma, *Cancer* **94** Suppl. 4 (2002) 1349–1357,
<https://doi.org/10.1002/cncr.10305>
- [5.36] CARRASQUILLO, J.A., et al., Similarities and differences in ^{111}In - and ^{90}Y -labeled 1B4M-DTPA antiTac monoclonal antibody distribution, *J. Nucl. Med.* **40** 2 (1999) 268–276.
- [5.37] MOORE, S.C., OUYANG, J., PARK, M.A., EL FAKHRI, G., Monte Carlo-based compensation for patient scatter, detector scatter, and crosstalk contamination in In-111 SPECT imaging, *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. Sect. A* **569** 2 (2006) 472–476,
<https://doi.org/10.1016/j.nima.2006.08.079>
- [5.38] ZIMMERMAN, B.E., et al., Calibration of traceable solid mock ^{131}I phantoms used in an international SPECT image quantification comparison, *J. Res. Natl. Inst. Stand. Technol.* **118** (2013) 359–374,
<https://doi.org/10.6028/jres.118.017>
- [5.39] DEWARAJA, Y.K., et al., Prediction of tumor control in ^{90}Y radioembolization by logit models with PET/CT-based dose metrics, *J. Nucl. Med.* **61** 1 (2020) 104–111,
<https://doi.org/10.2967/jnumed.119.226472>
- [5.40] KAPPADATH, S.C., et al., Hepatocellular carcinoma tumor dose response after ^{90}Y -radioembolization with glass microspheres using ^{90}Y -SPECT/CT-based voxel dosimetry, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **102** 2 (2018) 451–461,
<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2018.05.062>
- [5.41] KASSIS, A.I., Therapeutic radionuclides: Biophysical and radiobiologic principles, *Semin. Nucl. Med.* **38** 5 (2008) 358–366,
<https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2008.05.002>
- [5.42] SONG, N., DU, Y., HE, B., FREY, E.C., Development and evaluation of a model-based downscatter compensation method for quantitative I-131 SPECT, *Med. Phys.* **38** 6 (2011) 3193–3204,
<https://doi.org/10.1118/1.3590382>
- [5.43] DEWARAJA, Y.K., LJUNGBERG, M., FESSLER, J.A., 3-D Monte Carlo-based scatter compensation in quantitative I-131 SPECT reconstruction, *IEEE Trans. Nucl. Sci.* **53** 1 (2006) 181–188,
<https://doi.org/10.1109/TNS.2005.862956>
- [5.44] DEWARAJA, Y.K., et al., MIRD Pamphlet No. 23: Quantitative SPECT for patient-specific 3-dimensional dosimetry in internal radionuclide therapy, *J. Nucl. Med.* **53** 8 (2012) 1310–1325,
<https://doi.org/10.2967/jnumed.111.100123>
- [5.45] LJUNGBERG, M., et al., MIRD Pamphlet No. 26: Joint EANM/MIRD guidelines for quantitative ^{177}Lu SPECT applied for dosimetry of radiopharmaceutical therapy, *J. Nucl. Med.* **57** 1 (2016) 151–162,
<https://doi.org/10.2967/jnumed.115.159012>

- [5.46] URIBE, C.F., et al., Deadtime effects in quantification of ^{177}Lu activity for radionuclide therapy, *EJNMMI Phys.* **5** 1 (2018) 2,
<https://doi.org/10.1186/s40658-017-0202-7>
- [5.47] DE NIJS, R., LAGERBURG, V., KLAUSEN, T.L., HOLM, S., Improving quantitative dosimetry in ^{177}Lu -DOTATATE SPECT by energy window-based scatter corrections, *Nucl. Med. Commun.* **35** 5 (2014) 522–533,
<https://doi.org/10.1097/MNM.000000000000079>
- [5.48] SHCHERBININ, S., PIWOWARSKA-BILSKA, H., CELLER, A., BIRKENFELD, B., Quantitative SPECT/CT reconstruction for ^{177}Lu and $^{177}\text{Lu}/^{90}\text{Y}$ targeted radionuclide therapies, *Phys. Med. Biol.* **57** 18 (2012) 5733–5747,
<https://doi.org/10.1088/0031-9155/57/18/5733>
- [5.49] KLAASSEN, N.J.M., ARNTZ, M.J., GIL ARRANJA, A., ROOSEN, J., NIJSEN, J.F.W., The various therapeutic applications of the medical isotope holmium-166: A narrative review, *EJNMMI Radiopharm. Chem.* **4** 1 (2019) 19,
<https://doi.org/10.1186/s41181-019-0066-3>
- [5.50] ELSCHOT, M., et al., Quantitative Monte Carlo-based holmium-166 SPECT reconstruction, *Med. Phys.* **40** 11 (2013) 112502,
<https://doi.org/10.1118/1.4823788>
- [5.51] HANDKIEWICZ-JUNAK, D., et al., EANM guidelines for radionuclide therapy of bone metastases with beta-emitting radionuclides, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **45** 5 (2018) 846–859,
<https://doi.org/10.1007/s00259-018-3947-x>
- [5.52] PARLAK, Y., GUMUSER, G., SAYIT, E., Samarium-153 therapy for prostate cancer: The evaluation of urine activity, staff exposure and dose rate from patients, *Radiat. Prot. Dosim.* **163** 4 (2015) 468–472,
<https://doi.org/10.1093/rpd/ncu237>
- [5.53] HOBBS, R.F., et al., A treatment planning method for sequentially combining radiopharmaceutical therapy (RPT) and external radiation therapy (XRT), *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **80** 4 (2011) 1256–1262,
<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.08.022>
- [5.54] SENTHAMIZHCHELVAN, S., et al., Tumor dosimetry and response for ^{153}Sm -ethylenediamine tetramethylene phosphonic acid therapy of high-risk osteosarcoma, *J. Nucl. Med.* **53** 2 (2012) 215–224,
<https://doi.org/10.2967/jnumed.111.096677>
- [5.55] CHERRY, S.R., SORENSON, J.A., PHELPS, M.E., *Physics in Nuclear Medicine*, Elsevier Health Sciences, Philadelphia, PA (2012),
<https://doi.org/10.1016/B978-1-4160-5198-5.00001-0>
- [5.56] CENGIZ, A., ALMAZ, E., Internal bremsstrahlung spectra of beta(-) particle emitters using the Monte Carlo method, *Radiat. Phys. Chem.* **70** 6 (2004) 661–668,
<https://doi.org/10.1016/j.radphyschem.2004.03.008>

- [5.57] LIM, H., FESSLER, J.A., WILDERMAN, S.J., BROOKS, A.F., DEWARAJA, Y.K., Y-90 SPECT ML image reconstruction with a new model for tissue-dependent bremsstrahlung production using CT information: A proof-of-concept study, *Phys. Med. Biol.* **63** 11 (2018) 115001, <https://doi.org/10.1088/1361-6560/aac1ad>
- [5.58] SIMAN, W., MIKELL, J.K., KAPPADATH, S.C., Practical reconstruction protocol for quantitative ^{90}Y bremsstrahlung SPECT/CT, *Med. Phys.* **43** 9 (2016) 5093, <https://doi.org/10.1118/1.4960629>
- [5.59] ELSCHOT, M., LAM, M.G., VAN DEN BOSCH, M.A., VIERGEVER, M.A., DE JONG, H.W., Quantitative Monte Carlo-based ^{90}Y SPECT reconstruction, *J. Nucl. Med.* **54** 9 (2013) 1557–1563, <https://doi.org/10.2967/jnumed.112.119131>
- [5.60] RONG, X., et al., Development and evaluation of an improved quantitative ^{90}Y bremsstrahlung SPECT method, *Med. Phys.* **39** 5 (2012) 2346–2358, <https://doi.org/10.1118/1.3700174>
- [5.61] XIANG, H., LIM, H., FESSLER, J.A., DEWARAJA, Y.K., A deep neural network for fast and accurate scatter estimation in quantitative SPECT/CT under challenging scatter conditions, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **47** 13 (2020) 2956–2967, <https://doi.org/10.1007/s00259-020-04840-9>
- [5.62] D'ARIENZO, M., FILIPPI, L., BAGNI, O., “Quantitative postradioembolization imaging using PET/CT”, *Handbook of Radioembolization: Physics, Biology, Nuclear Medicine, and Imaging* (PASCIAK, A.S., McKINNEY, J.M., BRADLEY, Y.C., Eds), CRC, Boca Raton, FL (2017).
- [5.63] LIM, H., DEWARAJA, Y.K., FESSLER, J.A., A PET reconstruction formulation that enforces non-negativity in projection space for bias reduction in Y-90 imaging, *Phys. Med. Biol.* **63** 3 (2018) 035042, <https://doi.org/10.1088/1361-6560/aaa71b>
- [5.64] FLUX, G.D., Imaging and dosimetry for radium-223: The potential for personalized treatment, *Br. J. Radiol.* **90** 1077 (2017) 20160748, <https://doi.org/10.1259/bjr.20160748>
- [5.65] HINDORF, C., CHITTENDEN, S., AKSNES, A.-K., PARKER, C., FLUX, G.D., Quantitative imaging of ^{223}Ra -chloride (Alpharadin) for targeted alpha-emitting radionuclide therapy of bone metastases, *Nucl. Med. Commun.* **33** 7 (2012) 726–732, <https://doi.org/10.1097/MNM.0b013e328353bb6e>
- [5.66] OWAKI, Y., et al., Ra-223 SPECT for semi-quantitative analysis in comparison with Tc-99m HMDP SPECT: Phantom study and initial clinical experience, *EJNMMI Res.* **7** 1 (2017) 81, <https://doi.org/10.1186/s13550-017-0330-z>
- [5.67] PACILIO, M., et al., A case report of image-based dosimetry of bone metastases with Alpharadin (^{223}Ra -dichloride) therapy: Inter-fraction variability of absorbed dose and follow-up, *Ann. Nucl. Med.* **30** 2 (2016) 163–168, <https://doi.org/10.1007/s12149-015-1044-9>

- [5.68] PIBIDA, L., et al., Determination of photon emission probabilities for the main gamma-rays of ^{223}Ra in equilibrium with its progeny, *Appl. Radiat. Isot.* **101** (2015) 15–19,
<https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2015.03.011>
- [5.69] GHALY, M., DU, Y., THOREK, D., SGOUROS, G., FREY, E., Quantitative SPECT imaging of the alpha-emitter Th-227 with Ra-223 crosstalk correction, *J. Nucl. Med.* **59** Suppl. 1 (2018) 578.
- [5.70] SGOUROS, G., HOBBS, R.F., SONG, H., Modelling and dosimetry for alpha-particle therapy, *Curr. Radiopharm.* **4** 3 (2011) 261–265,
<https://doi.org/10.2174/1874471011104030261>

Capítulo 6

ANÁLISIS DE DATOS QUE PRESENTAN VARIABILIDAD EN EL TIEMPO

A. CELLER, K. SJÖGREEN-GLEISNER

6.1. VARIABILIDAD EN EL TIEMPO DE LAS DISTRIBUCIONES DE LA ACTIVIDAD

“Farmacocinética” es un término de carácter general que se refiere a la captación, el metabolismo y la eliminación de las sustancias que se le administran a un organismo vivo. La cabal caracterización de las características farmacocinéticas de un fármaco puede llegar a ser muy compleja e incluir una gran cantidad de procesos físicos, químicos y biológicos.

A diferencia de lo que ocurre en la mayor parte de los tratamientos con fármacos, gracias a las emisiones radiactivas de los radiofármacos y a que las semividas físicas de los radionucleidos que se utilizan son relativamente largas, el tratamiento con radiofármacos a menudo ofrece la posibilidad de hacer un seguimiento de la evolución de los cambios en la distribución de la sustancia que tienen lugar en el cuerpo de los pacientes conforme pasa el tiempo. Si se obtienen imágenes de esas emisiones, puede obtenerse información acerca de las características farmacocinéticas del radiofármaco, que son esenciales para hacer cálculos dosimétricos individualizados.

Los radiofármacos para tratamiento por lo general se administran por vía intravenosa, aunque también pueden utilizarse las vías oral, intracavitaria e intrarterial. Tras entrar al torrente sanguíneo, los radiofármacos atraviesan el endotelio del sistema capilar principalmente por medio de procesos pasivos como la convección y la difusión. La velocidad de transporte varía entre tejidos y depende de la permeabilidad de los capilares y de otros factores, por ejemplo, las presiones hidrostática y oncótica [6.1]. La captación de los radiofármacos en las células tumorales por lo general se asocia a procesos activos regulados por proteínas de membrana, como los cotransportadores unidireccionales, los receptores o los antígenos que se encuentran en la superficie de las células [6.2].

En varios estudios se ha comprobado que hay una gran variabilidad entre los pacientes por lo que se refiere a la captación, la depuración y los períodos de semidesintegración efectiva de los radiofármacos [6.3–6.7] en los órganos sanos y los tumores [6.8]. Además, se ha observado que en cada paciente hay gran

variabilidad en la captación tumoral de los fármacos [6.8]. Esas conclusiones constituyen argumentos sólidos para abogar por mediciones dosimétricas individualizadas, ya que resulta evidente que es necesario determinar las características farmacocinéticas de cada paciente y cada órgano y región de interés antes de administrar un tratamiento con radiofármacos (capítulo 1, figs. 1.3 y 1.4). Las constantes de velocidad también podrían ser de interés, puesto que aportan información acerca del metabolismo de los radiofármacos en los tejidos.

Para hacer cálculos dosimétricos en el tratamiento con radiofármacos debe determinarse el número total de desintegraciones que tienen lugar en distintas regiones corporales desde el momento que se administra el radiofármaco hasta el infinito. Este número total de desintegraciones por actividad inyectada, o “coeficiente de la actividad integrada en el tiempo”, corresponde a la integral del área bajo la curva de actividad en el tiempo dividida entre la actividad inyectada. La curva de actividad en el tiempo sirve para caracterizar los efectos conjugados de la farmacocinética de los radiofármacos (velocidades de absorción, distribución y eliminación) en distintos tejidos y la desintegración física del radioisótopo y permite determinar la dosis absorbida total en cualquier tejido (de un órgano o del tumor). Además, en muchas circunstancias, podría tener utilidad determinar la velocidad de la administración de la dosis absorbida.

La variabilidad en el tiempo de las distribuciones de la actividad en los órganos o tejidos de interés, caracterizada por la curva correspondiente de actividad en el tiempo, puede determinarse a partir de una serie temporal de mediciones cuantitativas de esa actividad. La cuantificación de la actividad en regiones fuente se analiza en los capítulos 4 y 5. Las curvas de actividad en el tiempo pueden determinarse de varias formas, según el tipo y la calidad de los datos obtenidos. Además, también puede resultar de interés asociar los datos obtenidos por medio de mediciones con los obtenidos por medio de modelos, por ejemplo, modelos dosimétricos a pequeña escala o modelos compartimentales, con el fin de extrapolar los datos dosimétricos a tejidos respecto de los cuales no pueden determinarse con facilidad las dosis absorbidas [6.9–6.14].

Esos métodos, que pueden utilizarse para determinar la actividad en distintas regiones del cuerpo de los pacientes, pueden clasificarse como se muestra a continuación.

Determinación de la actividad total en el cuerpo de los pacientes por medio de métodos distintos a la obtención de imágenes. Con este método, la forma de la variabilidad en el tiempo de la actividad en todo el cuerpo del paciente se determina a partir de una serie de cuentas en todo el cuerpo (por medio de, por ejemplo, un detector de sonda de captación tiroidea o un contador Geiger-Mueller). Sin embargo, debe observarse que con este método no se recopila información acerca de la distribución de la actividad. Al hacer varias

mediciones en el transcurso del tiempo, debe prestarse atención para asegurar que la disposición espacial se mantenga constante en todas las mediciones (en especial, debe mantenerse constante la distancia entre el paciente y el detector); sin embargo, no es necesario someter los datos a tratamiento complementario (por ejemplo, el registro o la segmentación de las imágenes).

Obtención exclusiva de imágenes planares. Este método puede utilizarse para determinar la forma de la curva de actividad en el tiempo en el caso de los órganos y los tumores que no se superpongan demasiado con otros tejidos en los que haya gran acumulación de actividad. Por lo general, se obtiene una serie de imágenes planares de todo el cuerpo a lo largo del tiempo, con frecuencia en días distintos. Para determinar la curva de actividad en el tiempo, se determina la actividad en todo el órgano o el tumor a partir de las imágenes obtenidas en los distintos puntos temporales por medio del trazado de las regiones de interés (segmentación de la imagen). Esas regiones de interés deben localizarse en la misma ubicación anatómica en cada imagen y abarcar el mismo número de píxeles. Esto puede lograrse de dos maneras: 1) definiendo la región de interés en la imagen obtenida en un punto temporal (imagen de referencia) y extrapolándola a todos los demás puntos temporales tras registrar las imágenes de manera convergente; o 2) definiendo las regiones de interés por separado en las imágenes que correspondan a cada punto temporal (sin registro convergente). A la tasa de cuenta obtenida a partir de las imágenes se le pueden aplicar factores de corrección para tener en cuenta la atenuación y la dispersión. Además, es necesario corregir el fondo para tener en cuenta la superposición de actividades. Sin embargo, debe hacerse notar que, debido al carácter bidimensional de la obtención de imágenes planares, es consabido que esta técnica tiene limitaciones intrínsecas por lo que se refiere a su capacidad para cuantificar la actividad, en especial en estructuras más pequeñas, como tumores, o cuando hay actividad que se superpone en el tejido que se encuentra por encima o por debajo de la región de interés.

Obtención exclusiva de imágenes tomográficas. Se obtienen una serie temporal de imágenes tomográficas (por lo general, por una tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) y una tomografía computarizada (TC), pero también puede utilizarse una tomografía por emisión de positrones (PET) y una TC). A continuación se hacen reconstrucciones plenamente cuantitativas que incluyan los factores de corrección para tener en cuenta la atenuación y la dispersión, lo que permite que el usuario obtenga la información cuantitativa tridimensional más exacta acerca de la distribución de la actividad y sus variaciones en el cuerpo del paciente [6.15]. Con el fin de crear curvas de actividad en el tiempo para todos los órganos o tumores, es necesaria la segmentación tridimensional de las imágenes (es decir, delinear los volúmenes de interés) de los órganos y los tumores. Cuando sea posible, pueden registrarse las imágenes tomográficas con reconstrucción cuantitativa, lo que hace posible

utilizar los mismos volúmenes de interés para la serie entera de imágenes tridimensionales y también permite calcular la dosis absorbida en cada vóxel. Sin embargo, debe observarse que la incertidumbre asociada a los cálculos en el plano de los vóxeles puede ser considerablemente mayor que la incertidumbre del valor medio en un volumen de interés mayor.

Método híbrido: obtención de imágenes planares y tomográficas.

Para aumentar la exactitud de la cuantificación de la actividad hecha a partir de imágenes planares, puede obtenerse una serie temporal de imágenes planares y asociarse con una obtención (o más) de imágenes tomográficas [6.16]. Las imágenes tomográficas deberían obtenerse en el período entre la primera y la última imagen planar, y deberían abarcar toda la región en la que se ubiquen los órganos y los tumores de los que se pretende determinar las dosis absorbidas. Para determinar las curvas de actividad en el tiempo de los órganos y los tumores es necesario segmentar las imágenes planares (de manera parecida al proceso del inciso b)). A continuación, cada curva de actividad en el tiempo (expresada en unidades relativas) debe volver a normalizarse en unidades de actividad (fig. 6.1) a partir de la SPECT cuantitativa. Para hacerlo, deben segmentarse las imágenes tomográficas reconstruidas de manera cuantitativa de los mismos órganos y tumores que se analizaron en las imágenes planares. Si entre la obtención de las imágenes planares y de SPECT transcurre un período breve, puede darse por sentado que la actividad en las regiones fuente es equivalente en los puntos temporales que se observen en la SPECT y las imágenes estáticas. De no ser el caso, si hay una diferencia temporal entre las imágenes, el valor de la curva de actividad en el tiempo obtenida a partir de imágenes planares debe calcularse por interpolación (por medio de un ajuste de curva, por ejemplo) al tiempo que corresponda a la imagen obtenida por medio de SPECT. Por ello, la actividad en los datos obtenidos por medio de imágenes planares en cualquier punto temporal j puede calcularse por medio de una puesta en escala conforme a la expresión:

$$A_j = \frac{A_{\text{SPECT},i}}{C_{\text{planar},i}} \cdot C_{\text{planar},j} \quad (6.1)$$

donde $A_{\text{SPECT},i}$ es la actividad en la región fuente medida por medio de imágenes cuantitativas de SPECT en el punto temporal i ; $C_{\text{planar},i}$ es el valor obtenido a partir de imágenes planares en el mismo punto temporal i , y $C_{\text{planar},j}$ es el valor correspondiente en otros puntos temporales j .

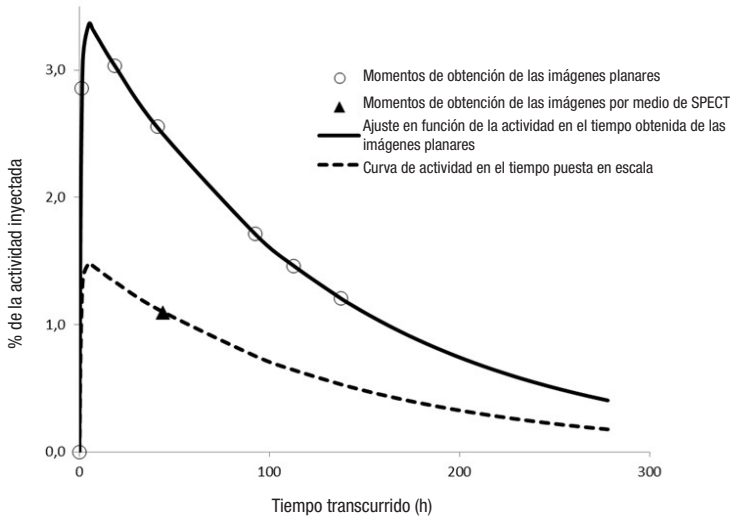


Fig. 6.1. Curva de actividad en el tiempo correspondiente al tumor de un paciente sometido a un protocolo híbrido para la obtención de imágenes planares y por medio de SPECT (Koral et al. 2003 [6.17]) tras la administración de tositumomab marcado con ^{131}I . La curva de la parte superior es el ajuste multiexponencial a seis puntos de datos obtenidos a partir de mediciones planares y la curva de la parte inferior es la misma curva puesta en escala tras la normalización en función del punto temporal de la SPECT cuantitativa. Cortesía de Y. Dewaraja.

6.2. EL REGISTRO DE IMÁGENES PARA DETERMINAR LA CURVA DE ACTIVIDAD EN EL TIEMPO

Como se mencionó, para determinar las características farmacocinéticas de cada paciente es necesario obtener una serie de imágenes (planares o tomográficas) en el período que sigue a la administración del radiofármaco. Para analizar la manera en que la actividad en los órganos y los tumores varía en función del tiempo, es necesario registrar las imágenes de manera convergente (con frecuencia obtenidas en distintos días). El registro convergente de esas imágenes puede resultar complicado, habida cuenta de que entre las imágenes obtenidas en momentos distintos tras la aplicación de la inyección puede haber variabilidad no solo en la concentración y la distribución de la actividad, sino también en la colocación de los pacientes y en las formas y los tamaños de los órganos y los tumores.

Hay numerosos paquetes de programas informáticos que pueden utilizarse para registrar las imágenes con fines de medición dosimétrica para el tratamiento con radiofármacos [6.18, 6.19]. En general, el objetivo del registro de imágenes

es hacer coincidir las ubicaciones anatómicas correspondientes en dos o más imágenes. Por lo común, el registro de imágenes conlleva utilizar una serie de transformaciones geométricas para alinear las imágenes. Para determinar la matriz que se utilizará para hacer esas transformaciones por lo general se reduce al mínimo la función de costo, también llamada “variable de similitud”, que mide el grado de alineación incorrecta que hay entre las imágenes (fig. 6.2).

Con frecuencia es necesario añadir un término de regularización para restringir el espacio de las transformaciones que pueden hacerse. En la regularización pueden incluirse características de las imágenes tales como la rigidez local (en el tejido óseo), la incompresibilidad o la homogeneidad de los tejidos. Las variables de similitud pueden clasificarse en función de las características (sobre la base de la correspondencia entre puntos de referencia, marcadores de referencia externos o límites de órganos o regiones) o en función de la intensidad (análisis de las intensidades de las imágenes o de las características extraídas de las intensidades de las imágenes, entre ellas la entropía o el análisis de información mutua).

Los modelos de transformación que se utilizan para caracterizar las deformaciones que se emplean en los registros pueden clasificarse en transformaciones rígidas y no rígidas (o “elásticas”). Las rígidas son transformaciones lineales que tienen un número fijo de grados de libertad en los que las imágenes pueden trasladarse, rotarse, ponerse en escala y deformarse. Por

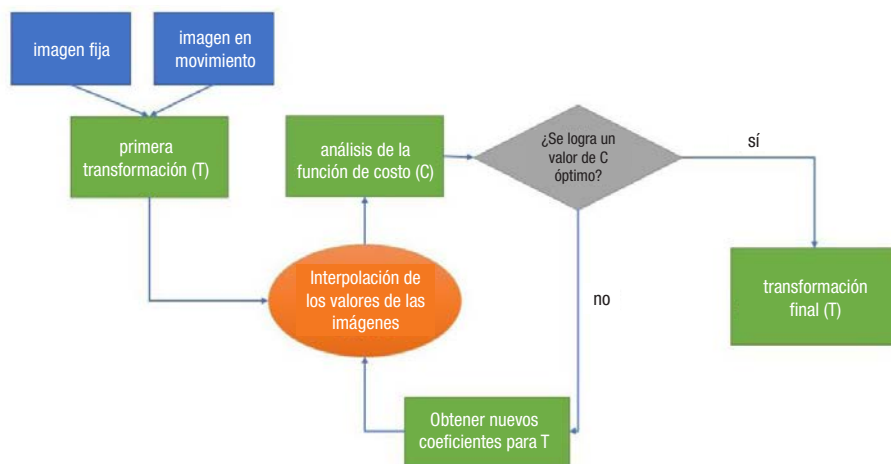


Fig. 6.2. Ejemplo de diagrama de flujo del proceso de registro. El problema que debe resolverse es el cálculo de las variables para la transformación geométrica, T , tales que haya alineación geométrica entre la imagen en movimiento y la imagen fija. La función de costo (variable de similitud) se utiliza para cuantificar el grado de no correspondencia y se reduce al mínimo durante el registro de las imágenes por medio de optimización iterativa.

otra parte, las transformaciones no rígidas (o “elásticas”) pueden caracterizarse con un campo de desplazamiento vectorial en el que se ubican un conjunto de puntos de control, que en un caso límite pueden corresponderse con cada uno de los elementos de las imágenes (píxeles o vóxeles), los cuales pueden moverse de manera independiente según los vectores de desplazamiento de las inmediateces, lo que otorga mayor flexibilidad local que la que se obtendría si se utilizaran registros rígidos. Por ello, la interpolación del campo de desplazamiento entre los puntos de control cobra importancia. Las transformaciones no rígidas y la interpolación pueden hacerse con *B-splines* o *thin plate splines*, o con modelos físicos y difeomórficos.

Aunque la elasticidad del cuerpo humano justifica, hasta cierto punto, el uso de transformaciones no rígidas, si las variables se eligen con demasiada libertad podrían obtenerse formas corporales poco realistas o imágenes de órganos en ubicaciones distintas y erróneas. Por ello, al utilizar transformaciones no rígidas debe ponerse mucho cuidado para que en las imágenes que se obtengan (y, por consiguiente, en las distribuciones de la actividad) no haya modificaciones considerables en las formas de las regiones y órganos del cuerpo.

Los estudios para diseñar nuevos algoritmos para el registro de imágenes médicas, y mejorar los que ya existen, constituyen un ámbito de investigación muy dinámico. Sin embargo, la mayor parte de los estudios se centra en el registro de imágenes de las estructuras anatómicas (obtenidas por medio de resonancia magnética (RM) y TC), puesto que se considera que resulta más difícil registrar imágenes de las funciones corporales (obtenidas por medio de SPECT y PET). Esto se debe a que las imágenes de las funciones tienen mucha menos resolución que las de la RM y la TC. Pueden presentarse más problemas si no hay correspondencia entre la distribución del radiotrazador que se utiliza para obtener las imágenes y las formas anatómicas de los órganos u otros puntos de referencia, o si la distribución se modifica con el paso del tiempo.

Por esos motivos, se ha propuesto que, en los casos en que se registren las imágenes de una serie de estudios obtenidas con una cámara híbrida (SPECT-TC, PET-TC o PET-RM), el registro se haga primero con el componente de TC o RM de cada estudio [6.20]. A continuación, tras haber aplicado la transformación necesaria para registrar las imágenes de TC, esa misma transformación puede aplicarse a las imágenes de las funciones corporales (obtenidas por medio de SPECT o PET). En este método se da por sentado que las imágenes de las estructuras anatómicas y las funciones corporales, que se obtuvieron con la misma cámara (pero, en la práctica, se obtuvieron en secuencia), ya fueron objeto de registro y que el paciente no se movió entre las tomas.

Incluso si se obtienen imágenes morfofuncionales con técnicas híbridas, debido a las diferencias que provocan la colocación del paciente, el ciclo respiratorio y otros factores, cabe la posibilidad de que la ubicación relativa de

los órganos en la primera imagen sea distinta de la que se observe en la segunda. En esos casos, el registro podría facilitarse si únicamente se toma en cuenta una parte de la imagen (p. ej., si el registro se hace solo en las regiones que contengan tejido hepático o pulmonar).

Resulta especialmente complicado aplicar técnicas para determinar por separado la evolución de los cambios en la actividad en cada vóxel, de tal manera que se obtengan series de curvas de actividad en el tiempo, una para cada vóxel [6.20–6.23]. Para lograrlo sería necesario contar con un procedimiento fiable para hacer coincidir cada vóxel en una serie temporal de imágenes cada vez más borrosas que representan distribuciones de la actividad que van en descenso. Las principales dificultades serían el elevado ruido estadístico en las imágenes de medicina nuclear ordinarias y los efectos de volumen parcial, que provocarían que la actividad de cada vóxel se propagara a los vóxeles contiguos. Por esos motivos, los registros a partir de vóxeles deberían hacerse con mucha precaución [6.21]. Otra posibilidad sería determinar las curvas de actividad en el tiempo para volúmenes de interés que abarquen regiones de un órgano con el fin de hacer mediciones dosimétricas en el plano suborgánico.

6.3. CUANTIFICACIÓN EN ÓRGANOS O TUMORES PARA DETERMINAR LAS CURVAS DE ACTIVIDAD EN EL TIEMPO

La dosis absorbida se define como la energía que se imparte por medio de radiación en los tejidos por unidad de masa. Por consiguiente, para calcular la dosis absorbida no basta con disponer de información acerca de la actividad que contiene un órgano o un tumor, sino que también debe conocerse la masa del órgano, el tumor o los tejidos implicados.

Puesto que la actividad varía con el paso del tiempo, la información sobre ella debe obtenerse a partir de cada imagen de la serie temporal de imágenes registradas. Esto es imprescindible para determinar la forma de la curva de actividad en el tiempo que caracteriza el modelo biocinético del fármaco objeto de estudio y, como se mencionó, para ello suele ser necesario segmentar las imágenes. Sin embargo, en la mayor parte de los casos, el volumen del órgano o el tumor al que se administra el tratamiento no se modifica con rapidez, por lo que suele bastar con hacer una sola determinación del volumen al obtener los datos para trazar la curva de actividad en el tiempo. Sin embargo, se han dado casos en los que el volumen tumoral se ha reducido tras un único ciclo de tratamiento [6.24]. En esos casos sería necesario medir los volúmenes en varias ocasiones.

Aunque con frecuencia resulta difícil determinar los límites físicos de un órgano o un tumor en las imágenes de estructuras anatómicas (obtenidas por medio de TC y RM), resulta mucho más complicado segmentar órganos y tumores

en las imágenes de medicina nuclear. De hecho, debido a las limitaciones en la resolución espacial de las imágenes se produce efecto de volumen parcial que da como resultado que una parte de la actividad “se fugue al exterior” y aparezca fuera de los límites físicos de la región objeto de análisis, y que la actividad del fondo “se fugue al interior” de la estructura (véase el capítulo 4).

Se han diseñado varios métodos para compensar el efecto de volumen parcial [6.25]. Sin embargo, ninguno de ellos puede restaurar por completo el tamaño y la forma auténticos del objeto en la imagen reconstruida. En los métodos más sencillos se procura hacer correcciones para tener en cuenta las pérdidas de actividad debidas a los efectos de fuga al exterior por medio de coeficientes de recuperación de los valores medios, que se examinan en el capítulo 4 [6.26–6.28]. Las curvas, que representan que los coeficientes de recuperación dependen del tamaño de los objetos, por lo general se determinan de manera experimental por medio de estudios de imagen en maniquís con piezas de hipercaptación de distintos tamaños (que pretenden simular los órganos y los tumores de los pacientes) ubicados en fondos de captación media (para simular los tejidos del fondo). Esas imágenes deberían reconstruirse con el mismo método que se utiliza para reconstruir los estudios de los pacientes y debería aplicarse el mismo método para segmentar los órganos y los tumores. A continuación, pueden obtenerse las curvas que representan las razones entre las actividades de los objetos determinadas a partir de las imágenes y las actividades auténticas de objetos de distintos tamaños. Debido a que, por lo general, puede darse por sentado que el tamaño de la lesión o el órgano no varía en los distintos puntos temporales de obtención de las curvas de actividad en el tiempo, un único coeficiente de recuperación que corresponda al tamaño del blanco en el primer punto temporal puede utilizarse para los puntos temporales siguientes.

6.4. SEGMENTACIÓN DE IMÁGENES PARA DETERMINAR LA ACTIVIDAD EN EL TIEMPO EN ÓRGANOS Y TUMORES

La segmentación de imágenes (es decir, la definición de los contornos de los órganos y los tumores en las imágenes) es un proceso necesario para calcular la actividad en las regiones fuente y la masa de esas regiones. Debido a los efectos de la limitación en la resolución, puede ocurrir que en las imágenes la distribución de la actividad trascienda el contorno de los órganos físicos, por lo que el volumen que sería necesario para englobar toda la actividad del órgano rebasaría las dimensiones físicas del órgano. Por otra parte, la masa del órgano es directamente proporcional al volumen, así que puede determinarse por medio de imágenes de las estructuras anatómicas (obtenidas por TC o RM). Por este motivo, en la segmentación que se utiliza para hacer cálculos dosimétricos exactos puede

recurrirse a dos volúmenes distintos, uno (el mayor) para determinar la actividad y otro (el menor) para determinar la masa [6.29].

En los últimos años se han hecho muchos estudios de distintas técnicas de segmentación. Aunque los estudios de la segmentación de imágenes obtenidas con TC y RM siguen siendo mucho más numerosos que los de imágenes obtenidas con PET, sobre todo con SPECT, se ha observado un aumento considerable del interés en la segmentación de imágenes de medicina nuclear [6.30, 6.31]. En el marco del tratamiento con radionucleidos, la segmentación automatizada de imágenes planares sigue siendo un ámbito que no se ha investigado en profundidad [6.32], aunque la técnica se utiliza desde hace varios años.

En general, los métodos de segmentación que se han utilizado para analizar imágenes de medicina nuclear pueden agruparse en las categorías siguientes.

- **Métodos de segmentación manual.** Por lo general se considera que la segmentación manual es el método más sencillo, aunque en las imágenes planares puede resultar muy difícil definir los contornos de los órganos cuando se superponen distintos órganos o tumores, y el método puede tomar mucho tiempo cuando la segmentación debe hacerse de manera manual en cada corte que conforma el volumen tridimensional. Además, los resultados que se obtienen con la segmentación manual suelen ser muy subjetivos, ya que con frecuencia distintos usuarios delimitarán contornos distintos en la misma región. De manera ideal, debería encargarse de la segmentación manual un médico nuclear, un radiólogo u otra persona que tenga la capacitación adecuada. Esto tiene especial importancia cuando se segmentan lesiones. Para asistir la segmentación manual de imágenes de medicina nuclear pueden utilizarse imágenes de estructuras anatómicas de mayor resolución obtenidas por medio de TC (p. ej., SPECT-TC o PET-TC) si los contornos del tumor o la región se observan en esas imágenes. Sin embargo, debido al efecto de volumen parcial en las imágenes de medicina nuclear, los volúmenes anatómicos que se determinan por medio de imágenes de TC o RM siempre serán demasiado pequeños como para obtener una medición auténtica de la actividad total en los órganos o los tumores.
- **Métodos basados en umbrales.** Otro método relativamente sencillo es utilizar umbrales fijos. Aunque se ha comunicado el uso de valores que van desde el 25 % hasta el 70 % del valor máximo de las cuentas en la región objeto de análisis, en los estudios clínicos se utilizan con mayor frecuencia los umbrales fijados en torno al 40 % [6.31]. Sin embargo, el método del umbral fijo proporciona resultados muy poco fiables, ya que estos dependen de manera considerable de la razón entre la señal y el fondo, y del ruido. Para resolver algunos de esos problemas se ha propuesto el uso de varios

métodos de definición de umbrales adaptativos o iterativos [6.33, 6.34]. De manera general, en las técnicas de definición de umbrales adaptativos para ajustar los umbrales de la segmentación se utiliza la información disponible acerca del tamaño de las lesiones (p. ej., obtenida de una TC) y el cálculo de la razón entre la señal y las concentraciones de actividad en el fondo (en algunas ocasiones en conjunción con otras variables, como la resolución de la imagen o correcciones para tener en cuenta los artefactos de movimiento). Por otra parte, en los métodos de definición de umbrales iterativos, los umbrales se calculan por medio de métodos iterativos sin tener en cuenta la información acerca del tamaño de la lesión; en lugar de ello, se utilizan curvas de calibración calculadas a partir de experimentos en maniquís. Esos dos métodos también pueden asociarse [6.35]. Por desgracia, todos los métodos de definición de umbrales son muy sensibles al ruido de las imágenes, no dan buenos resultados al segmentar regiones pequeñas, y tienden a subestimar los volúmenes cuando la actividad en las lesiones no es homogénea (es decir, incluye regiones de hipercaptación o regiones necróticas de hipercaptación).

- **Métodos basados en contornos.** En los métodos de esta categoría se procura utilizar información acerca de los contornos de una lesión para determinar los bordes de esta, labor que puede resultar muy difícil si se toma en cuenta que las imágenes de medicina nuclear suelen tener una resolución relativamente baja y mucho ruido [6.31]. Para aplicar los métodos basados en contornos (p. ej., fijar niveles, trazar contornos activos, o detectar bordes a partir de gradientes), en principio desarrollados para segmentar imágenes de estructuras anatómicas (TC y RM), es necesario que los usuarios definan la región de interés de partida en la que el algoritmo buscará de manera activa los contornos del objeto [6.36]. Pueden utilizarse filtros digitales para eliminar el ruido o potenciar el contraste. Se ha demostrado que pueden obtenerse buenos resultados con la detección de bordes a partir de gradientes, incluso cuando la distribución de la actividad dentro y fuera del contorno blanco es heterogénea, lo que constituye una ventaja respecto de los métodos que se basan en la definición de umbrales [6.37, 6.38].
- **Métodos estocásticos y basados en aprendizaje automático.** La última categoría comprende una gran variedad de métodos computarizados avanzados que con frecuencia conllevan análisis estadístico de las texturas y otras características de las imágenes, utilizan lógica difusa y algoritmos de aprendizaje automático (p. ej., redes neuronales artificiales) y otras técnicas. Con frecuencia, esos métodos pueden potenciarse aún más si en los algoritmos de segmentación se incorpora información ya conocida; por ejemplo, si se combina información de imágenes de medicina nuclear de las estructuras anatómicas y las funciones corporales. En el análisis pueden

definirse y analizarse grandes conjuntos de variables obtenidas a partir de las imágenes, con el fin de que se utilicen como datos de partida de los modelos de redes neuronales de aprendizaje profundo que harán las labores de segmentación. Este es un ámbito de rápido desarrollo que pretende automatizar a cabalidad el análisis de las imágenes médicas. En la revisión de Hatt *et al.* se examina la aplicación de la segmentación basada en algoritmos de aprendizaje a imágenes obtenidas por medio de PET [6.31].

6.5. CÁLCULOS DE DOSIS ABSORBIDAS EN VOLÚMENES PEQUEÑOS

Como la determinación de la actividad en un órgano completo a partir de la segmentación de imágenes de medicina nuclear es complicada y puede dar pie a errores, se ha propuesto utilizar un método simplificado en el caso de los volúmenes pequeños [6.39]. En este método se da por sentado que, en los órganos en que el radiofármaco se capta de manera relativamente uniforme, para calcular la dosis absorbida puede utilizarse la concentración de la actividad determinada únicamente a partir de un volumen pequeño definido dentro del órgano. El método para volúmenes pequeños se ha utilizado para hacer cálculos dosimétricos renales en el tratamiento con radiofármacos con ^{177}Lu -DOTATATE [6.40, 6.41].

6.6. TÉCNICAS QUE SE UTILIZAN PARA DETERMINAR LA ACTIVIDAD INTEGRADA EN EL TIEMPO

Una vez que se lleva a cabo el registro de las imágenes obtenidas en distintos puntos temporales y se determina la actividad en una región de tejido, puede generarse una curva de actividad en el tiempo para esa región. Como ya se mencionó, el área bajo cada curva de actividad en el tiempo, integrada en el tiempo, desde el momento en que se administra la actividad (tiempo cero; t_0) hasta el infinito, corresponde a la actividad integrada en el tiempo (o, si se utiliza el término más antiguo, “actividad acumulada”), $\tilde{A}$, de esa región en concreto. $\tilde{A}$ representa el número total de desintegraciones radiactivas que tienen lugar en una región fuente desde el t_0 hasta el infinito (véase el capítulo 2). Se han propuesto varios métodos distintos para calcular $\tilde{A}$ [6.42, 6.43].

El supuesto más sencillo es el de la administración local, por ejemplo, en los procedimientos de radioembolización en que se inyectan microesferas marcadas con un radioisótopo con fines de tratamiento. En esos casos, las microesferas dan pie a que la actividad permanezca retenida en el cuerpo (por lo general, en el hígado) y para calcular $\tilde{A}$ solo hay que tener en cuenta la desintegración física

del radioisótopo. La sinovectomía es otro procedimiento en el que las moléculas se administran de manera local. Sin embargo, en el caso de los tratamientos con radiofármacos que no se administran de manera local, la actividad se redistribuye con el paso del tiempo y está determinada por las características farmacocinéticas del trazador, por lo que es necesario determinar e integrar la curva de actividad en el tiempo.

Un método relativamente sencillo y directo para calcular la actividad integrada en el tiempo es aplicar un método trapezoidal desde el tiempo t_0 hasta el último punto temporal de obtención de imagen. Sin embargo, al utilizar ese método deben darse por sentados algunos aspectos referentes a la modificación de la actividad entre ese último punto y el infinito. Una posibilidad es no tener en cuenta la eliminación biológica y dar por sentado que la forma de la curva de actividad en el tiempo será muy parecida a la desintegración física del radionucleido (semivida física; $T_{1/2}^{\text{phys}}$). Con ese método por lo general se sobrestiman los valores de $\tilde{A}$ y, según el alcance del área bajo la curva que quede comprendida más allá del último punto de datos, la extrapolación podría dar lugar a errores cuantiosos. Otra posibilidad sería utilizar la suma de trapezoides hasta el último punto de datos y, a continuación, desde el último punto hasta el infinito, emplear una curva monoexponencial ajustada a los dos últimos puntos de datos. En este método se tiene en cuenta el componente biológico de la depuración y, por lo general, con él se obtienen determinaciones de $\tilde{A}$ más exactas.

Un método preferible, aunque resulte más complicado, es ajustar una curva a los datos sobre la actividad en el tiempo. Las formas de curva que se usan con más frecuencia son las sumas de funciones exponenciales con distintas constantes y amplitudes de velocidad, en las que el número de términos que se incluyen por lo general está limitado por el número de puntos de datos disponibles [6.44]. Debido a que por lo común no se cuenta con más de tres puntos de datos, para ajustar los datos se utiliza una curva monoexponencial. Otra posibilidad sería utilizar una asociación del método trapezoidal (para aplicarlo entre los dos primeros puntos de datos) y el ajuste monoexponencial a los puntos de datos 2 y 3. El fundamento de este método es que, en etapas tempranas, las características farmacocinéticas del trazador podrían estar determinadas por procesos simultáneos de captación y depuración, mientras que en etapas posteriores únicamente hay depuración. En esos casos, la curva monoexponencial no reproduciría de manera adecuada la forma de la curva de actividad en el tiempo correspondiente a los primeros datos.

Por último, debido a que es necesario contar con al menos dos puntos de datos para cada componente exponencial, cuando se realizan varios estudios (y, por consiguiente, se recopilan varios puntos de datos) puede hacerse un ajuste biexponencial para englobar las etapas de captación y eliminación. Las funciones multiexponenciales son especialmente útiles en el caso de las lesiones en que la etapa de captación puede extenderse a lo largo de varios días. En la

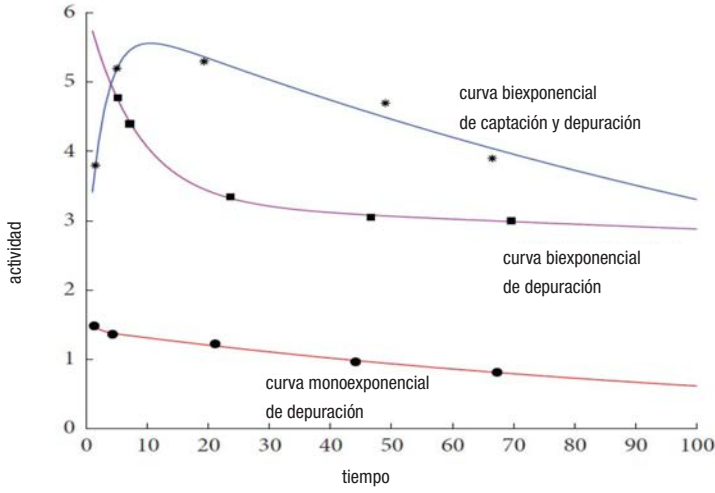


Fig. 6.3. Ejemplos de curvas de actividad en el tiempo monoexponenciales y biexponenciales ajustadas a cinco puntos de datos.

figura 6.3 pueden observarse ejemplos de curvas de actividad en el tiempo mono y biexponenciales ajustadas a cinco puntos de datos.

A partir de las variables de las curvas ajustadas, la actividad integrada en el tiempo se determina por integración analítica de la función que caracteriza la curva. Por ejemplo, la curva de actividad en el tiempo de una región fuente, r_s , en la que se observa una actividad que disminuye de manera monoexponencial en función del tiempo, $A(t)$, se caracteriza como sigue:

$$A(t) = A_0 \cdot a(r_s, 0) \cdot \exp(-\lambda_{\text{eff}} \cdot t) \quad (6.2)$$

donde A_0 es la actividad que se administra al paciente, $a(r_s, 0)$ es la proporción de la actividad administrada en la región fuente r_s extrapolada al tiempo cero, y λ_{eff} es la constante de velocidad efectiva, a partir de la que se determina el período de semidesintegración efectiva por medio de $T_{\text{eff}} = \ln(2) / \lambda_{\text{eff}}$. En este caso, las variables de la curva, determinadas por el ajuste de la curva, son $a(r_s, 0)$ y λ_{eff} . Al integrar desde el tiempo cero hasta el infinito se obtiene la actividad integrada en el tiempo, $\tilde{A}(r_s, \infty)$, según la expresión:

$$\tilde{A}(r_s, \infty) = \frac{A_0 \cdot a(r_s, 0)}{\lambda_{\text{eff}}} \quad (6.3)$$

Aunque la constante de desintegración efectiva refleja que la actividad desaparece a partir de r_s debido a la desintegración radiactiva y a la depuración biológica, por lo general es pertinente analizar por separado la semivida biológica del radiofármaco respecto del tejido concreto. A partir del período de semidesintegración efectiva, la semivida biológica se calcula por medio de la ecuación:

$$\lambda_{\text{eff}} = \lambda_{\text{phys}} + \lambda_{\text{biol}} \Leftrightarrow T_{\text{biol}} = \frac{T_{\text{phys}} \cdot T_{\text{eff}}}{T_{\text{phys}} - T_{\text{eff}}} \quad (6.4)$$

6.7. MÉTODOS PARA AJUSTAR CURVAS EN CONJUNTOS DE FUNCIONES EXPONENCIALES

En general, una función continua de la actividad según el tiempo, $A(t)$, puede expresarse como sigue:

$$A(t) = A_0 \sum_{k=1}^M a_k \cdot \exp\left(-\frac{\ln(2)}{T_k} \cdot t\right) \quad (6.5)$$

donde a_k es el valor de $a(r_s, 0)$ que corresponde a cada fase k (es decir, la proporción de la actividad administrada en la región fuente extrapolada al tiempo cero) y $T_{\text{eff},k}$ es el período de semidesintegración efectiva de la fase k con un total de M fases.

La finalidad del ajuste de la curva es calcular las variables desconocidas, a_k y T_k , de tal modo que la curva caracterice la evolución temporal de los puntos de datos medidos. El método que se utiliza de manera más habitual es el cálculo de mínimos cuadrados, en el que los valores óptimos de las variables se determinan por medio de la reducción al mínimo del resultado de la suma de los cuadrados de los residuos:

$$RSS = \sum_{i=1}^N (A_i - A(t_i))^2 \quad (6.6)$$

donde N es el número de puntos temporales, A_i ($i = 1$ a N) son los datos de la actividad obtenidos en los tiempos t_i y $A(t_i)$ es el valor modelo de la actividad en cada uno de esos tiempos, calculado según la ecuación (6.5). Para hacer el ajuste propiamente dicho por lo general se utiliza algún método de optimización, con el que se reduce al mínimo el resultado de la suma de la ecuación (6.6). Hay métodos de optimización disponibles en distintos paquetes de programas

informáticos y los métodos pueden ejecutarse, por ejemplo, con el instrumento de resolución de problemas de Excel.

Cuando los datos A_i tienen distintos valores de incertidumbre (varianza), podría ocurrir que no se obtengan resultados óptimos si se utiliza la ecuación (6.6). Este suele ser el caso de los datos en tratamientos con radiofármacos en que la actividad disminuye, por lo que el ruido en la imagen aumenta en función del tiempo. En esos casos, debe incorporarse un factor de ponderación de los datos en la ecuación (6.6), en la que, en teoría, los factores de ponderación óptimos que deben elegirse, w_i , equivalen al inverso de la varianza de los datos [6.45]. Así, la suma que debe reducirse al mínimo se expresa como sigue:

$$RSS = \sum_{i=1}^N w_i (A_i - A(t_i))^2 \quad (6.7)$$

Al hacer el ajuste de la curva, deben elegirse con precaución los valores de partida que se utilicen para las variables, puesto que el optimizador podría encontrar distintas soluciones en función de esos valores iniciales y podrían obtenerse distintas a_k y T_k . De preferencia, debería utilizarse la misma estrategia para todos los pacientes, y una posibilidad sería utilizar un método basado en datos. Por ejemplo, puede darse por sentado que el valor de partida del período de semidesintegración efectiva es idéntico al tiempo en el que la fase concreta llega a la mitad de su valor máximo, y las relaciones entre las distintas amplitudes, a_k , pueden calcularse a partir de las intersecciones de las fases con el eje de las ordenadas.

También tiene interés elegir el modelo adecuado, como los que figuran en las ecuaciones (6.2) y (6.5). Un método útil para analizar si los modelos tienen validez por lo que se refiere a las características farmacocinéticas subyacentes es graficar las diferencias entre la actividad medida y la actividad calculada por medio de la aplicación de la ecuación del modelo con los valores de las variables ajustados. De manera ideal, los residuos deberían dispersarse de manera aleatoria en torno al cero. Si en la gráfica los residuos se organizan en una forma concreta, es posible que deba emplearse una curva de forma distinta. Los distintos tipos de curvas también pueden someterse a pruebas estadísticas; para ello, se aplican de manera sistemática distintas curvas para hacer ajustes y, a continuación, se utiliza un criterio, como el de Akaike o la prueba de la F, para determinar el modelo con el que se obtiene el mejor ajuste [6.46].

De preferencia, por medio del procedimiento de ajuste de curvas deberían obtenerse las incertidumbres de los valores de la variable objeto de ajuste. A continuación, las incertidumbres de las variables pueden generalizarse para calcular la incertidumbre en la actividad acumulada y la dosis absorbida, como se explica en el capítulo 9 [6.47].

6.8. EL MOMENTO OPORTUNO PARA LA OBTENCIÓN DE DATOS

Para determinar con exactitud la actividad integrada en el tiempo es necesario hacer varios estudios en un período de varias horas o varios días tras administrar la radioterapia. Por lo general, al decidir el número de estudios y el momento de obtener los datos se procura alcanzar un equilibrio entre el objetivo de determinar la curva de actividad en el tiempo con gran exactitud, para lo que resulta beneficioso contar con varios puntos de datos, y el aumento de la carga para el paciente y el personal médico que se deriva de los agotadores protocolos de obtención de varias imágenes.

Por consiguiente, se han hecho investigaciones para determinar la relación que hay entre el menor número posible de estudios, el momento óptimo para hacerlos y las exactitudes que se logran [6.42]. Otro aliciente es que, si existieran protocolos simplificados de ese tipo, podría aumentarse el número de centros que ofrecen mediciones dosimétricas para tratamiento con radiofármacos.

En concreto, se ha propuesto que en la determinación de $\tilde{A}$ pueden lograrse valores de exactitud relativamente altos si se utilizan datos obtenidos en un único momento [6.48–6.50]. Sin embargo, para elegir el momento óptimo para hacer ese estudio único deben conocerse con antelación las características farmacocinéticas de la molécula de radioterapia. En el caso del ^{177}Lu -DOTATATE, se ha observado que los márgenes de error se mantienen por debajo del 10 % si se elige un tiempo de muestreo en el intervalo de entre 0,75 y 2,25 veces el período de semidesintegración efectiva del radiotrazador en un órgano determinado. Por ello, en la práctica, antes de utilizar este método debe determinarse el período de semidesintegración efectiva del binomio radiotrazador-órgano a partir de la media de una serie de estudios hechos en un subgrupo de pacientes concretos.

Otra posibilidad que se ha propuesto, en caso de que se hayan obtenido datos insuficientes de un paciente concreto, pero se cuente con datos de otros pacientes a los que se haya administrado el mismo radiofármaco, o si se cuenta con datos con mucho ruido, es aplicar un método interesante que parte de técnicas bayesianas [6.51]. En ese estudio se utilizó un modelo híbrido no lineal, en el que efectos fijos y aleatorios se asociaron para analizar los datos de un paciente, y los datos de los pacientes anteriores se utilizaron como orientación. Para poner a prueba ese método, los autores hicieron una comparación entre las previsiones anteriores al tratamiento y los datos obtenidos durante el tratamiento, y se observó que entre ellos había un buen grado de correlación.

6.9. MODELIZACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS

Para comprender mejor la distribución del radiofármaco en el cuerpo puede aplicarse un modelo farmacocinético a los datos del paciente. Este método tiene especial utilidad para elegir la forma de la curva más adecuada para los análisis descriptivos posteriores de los datos sobre la actividad en el tiempo con fines de extrapolación a otros pacientes cuando solo se cuenta con datos limitados, para hacer extrapolaciones entre la administración de un fármaco con fines de diagnóstico y antes del tratamiento con el mismo radiofármaco o un análogo químico, y para hacer extrapolaciones entre especies distintas. En un contexto de dosimetría, la modelización farmacocinética puede aplicarse para distinguir la actividad en un órgano en distintos compartimentos, que a continuación pueden utilizarse por separado en modelos dosimétricos. El método también puede ampliarse a la obtención de imágenes paramétricas, con modelización de compartimentos en cada vóxel de una imagen. A continuación, puede obtenerse un mapa de la distribución del radiofármaco en distintos compartimentos en una escala que no procede directamente de la imagen. Este método podría potenciar el contraste y facilitar la detección de tumores [6.52, 6.53].

Los mecanismos que regulan la distribución de un radiofármaco en el cuerpo pueden ser muy complejos y, en el caso de las aplicaciones de modelización, por lo general es necesario hacer simplificaciones. Puede optarse por compartimentos para representar órganos o tejidos o fluidos concretos con características similares en los que el radiofármaco se distribuya de forma parecida. Si se cuenta con datos de todo el cuerpo y del volumen plasmático, el cuerpo del paciente puede entenderse como un sistema cerrado en el que hay funciones de entrada (la curva de concentración plasmática) y de salida (eliminación) bien definidas. De este modo, pueden obtenerse soluciones muy estables. Los modelos farmacocinéticos que parten de principios fisiológicos son una ampliación del método de modelización de compartimentos, en el que las variables que representan procesos reales del cuerpo tienen un significado físico auténtico, como el flujo o la permeabilidad, o la tasa de unión a las estructuras moleculares diana de las células tumorales. Por lo común, para que el sistema pueda resolverse, en esos modelos es necesario añadir más valores de partida obtenidos de datos de referencia.

Si se desea conocer algunos ejemplos de estudios de tratamiento con radiofármacos en los que se trató de utilizar métodos de modelización de compartimentos para orientar la planificación o la optimización de los tratamientos, pueden consultarse, por ejemplo, las referencias [6.54–6.59].

REFERENCIAS

- [6.1] RIPPE, B., HARALDSSON, B., Transport of macromolecules across microvascular walls: The two-pore theory, *Physiol. Rev.* **74** 1 (1994) 163–219,
<https://doi.org/10.1152/physrev.1994.74.1.163>
- [6.2] CARLSSON, J., FORSSELL-ARONSSON, E., HIETALA, S.O., STIGBRAND, T., TENNVALL, J., Tumour therapy with radionuclides: Assessment of progress and problems, *Radiother. Oncol.* **66** 2 (2003) 107–117,
[https://doi.org/10.1016/S0167-8140\(02\)00374-2](https://doi.org/10.1016/S0167-8140(02)00374-2)
- [6.3] SUNDLÖV, A., et al., Individualised ^{177}Lu -DOTATATE treatment of neuroendocrine tumours based on kidney dosimetry, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **44** 9 (2017) 1480–1489,
<https://doi.org/10.1007/s00259-017-3678-4>
- [6.4] SANDSTRÖM, M., et al., Individualized dosimetry of kidney and bone marrow in patients undergoing ^{177}Lu -DOTA-octreotate treatment, *J. Nucl. Med.* **54** 1 (2013) 33–41,
<https://doi.org/10.2967/jnumed.112.107524>
- [6.5] DENIS-BACELAR, A.M., et al., Phase I/II trials of ^{186}Re -HEDP in metastatic castration-resistant prostate cancer: Post-hoc analysis of the impact of administered activity and dosimetry on survival, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **44** 4 (2017) 620–629,
<https://doi.org/10.1007/s00259-016-3543-x>
- [6.6] JENTZEN, W., et al., Pre-therapeutic ^{124}I PET/(CT) dosimetry confirms low average absorbed doses per administered ^{131}I activity to the salivary glands in radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **37** 5 (2010) 884–895,
<https://doi.org/10.1007/s00259-009-1351-2>
- [6.7] MÍNGUEZ, P., et al., Whole-remnant and maximum-voxel SPECT/CT dosimetry in ^{131}I -NaI treatments of differentiated thyroid cancer, *Med. Phys.* **43** 10 (2016) 5279–5287,
<https://doi.org/10.1118/1.4961742>
- [6.8] HINDORF, C., et al., Dosimetry for ^{90}Y -DOTATOC therapies in patients with neuroendocrine tumors, *Cancer Biother. Radiopharm.* **22** 1 (2007) 130–135,
<https://doi.org/10.1089/cbr.2007.306>
- [6.9] MEERKHAN, S.A., SJÖGREEN-GLEISNER, K., LARSSON, E., STRAND, S.-E., JÖNSSON, B.-A., Testis dosimetry in individual patients by combining a small-scale dosimetry model and pharmacokinetic modeling-application of ^{111}In -Ibritumomab Tiuxetan (Zevalin®), *Phys. Med. Biol.* **59** 24 (2014) 7889–7904,
<https://doi.org/10.1088/0031-9155/59/24/7889>
- [6.10] HOBBS, R.F., et al., Arterial wall dosimetry for non-Hodgkin lymphoma patients treated with radioimmunotherapy, *J. Nucl. Med.* **51** 3 (2010) 368–375,
<https://doi.org/10.2967/jnumed.109.069575>

- [6.11] HOBBS, R.F., et al., A bone marrow toxicity model for ^{223}Ra alpha-emitter radiopharmaceutical therapy, *Phys. Med. Biol.* **57** 10 (2012) 3207–3222, <https://doi.org/10.1088/0031-9155/57/10/3207>
- [6.12] SHAH, A.P., BOLCH, W.E., RAJON, D.A., PATTON, P.W., JOKISCH, D.W., A paired-image radiation transport model for skeletal dosimetry, *J. Nucl. Med.* **46** 2 (2005) 344–353.
- [6.13] KLETTING, P., MAAß, C., RESKE, S., BEER, A.J., GLATTING, G., Physiologically based pharmacokinetic modeling is essential in ^{90}Y -labeled anti-CD66 radioimmunotherapy, *PLoS One* **10** 5 (2015) e0127934, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127934>
- [6.14] HARDIANSYAH, D., GUO, W., KLETTING, P., MOTTAGHY, F.M., GLATTING, G., Time-integrated activity coefficient estimation for radionuclide therapy using PET and a pharmacokinetic model: A simulation study on the effect of sampling schedule and noise, *Med. Phys.* **43** 9 (2016) 5145–5154, <https://doi.org/10.1118/1.4961012>
- [6.15] DEWARAJA, Y.K., et al., MIRD Pamphlet No. 23: Quantitative SPECT for patient-specific 3-dimensional dosimetry in internal radionuclide therapy, *J. Nucl. Med.* **53** 8 (2012) 1310–1325, <https://doi.org/10.2967/jnumed.111.100123>
- [6.16] GRIMES, J., et al., Patient-specific radiation dosimetry of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-Tyr3-octreotide in neuroendocrine tumors, *J. Nucl. Med.* **52** 9 (2011) 1474–1481, <https://doi.org/10.2967/jnumed.111.088203>
- [6.17] KORAL, K.F., et al., Update on hybrid conjugate-view SPECT tumor dosimetry and response in ^{131}I -tositumomab therapy of previously untreated lymphoma patients, *J. Nucl. Med.* **44** 3 (2003) 457–464.
- [6.18] OLIVEIRA, F.P., TAVARES, J.M.R., Medical image registration: A review, *Comput. Methods Biomech. Biomed. Eng.* **17** 2 (2014) 73–93, <https://doi.org/10.1080/10255842.2012.670855>
- [6.19] HAJNAL, J.V., HILL, D.L.G. (Eds), *Medical Image Registration*, CRC Press, Boca Raton, FL (2001), <https://doi.org/10.1201/9781420042474>
- [6.20] SJÖGREEN-GLEISNER, K., RUECKERT, D., LJUNGBERG, M., Registration of serial SPECT/CT images for three-dimensional dosimetry in radionuclide therapy, *Phys. Med. Biol.* **54** 20 (2009) 6181–6200, <https://doi.org/10.1088/0031-9155/54/20/010>
- [6.21] SARRUT, D., HALTY, A., BADEL, J.-N., FERRER, L., BARDIÈS, M., Voxel-based multimodel fitting method for modeling time activity curves in SPECT images, *Med. Phys.* **44** 12 (2017) 6280–6288, <https://doi.org/10.1002/mp.12586>
- [6.22] JACKSON, P.A., et al., An automated voxelized dosimetry tool for radionuclide therapy based on serial quantitative SPECT/CT imaging, *Med. Phys.* **40** 11 (2013) 112503, <https://doi.org/10.1118/1.4824318>

- [6.23] SGOUROS, G., et al., Patient-specific dosimetry for ^{131}I thyroid cancer therapy using ^{124}I PET and 3-dimensional-internal dosimetry (3D-ID) software, *J. Nucl. Med.* **45** 8 (2004) 1366–1372.
- [6.24] DEWARAJA, Y.K., et al., ^{131}I -tositumomab radioimmunotherapy: Initial tumor dose–response results using 3-dimensional dosimetry including radiobiologic modeling, *J. Nucl. Med.* **51** 7 (2010) 1155–1162,
<https://doi.org/10.2967/jnumed.110.075176>
- [6.25] ERLANDSSON, K., BUVAT, I., PRETORIUS, P.H., THOMAS, B.A., HUTTON, B.F., A review of partial volume correction techniques for emission tomography and their applications in neurology, cardiology and oncology, *Phys. Med. Biol.* **57** 21 (2012) R119–159,
<https://doi.org/10.1088/0031-9155/57/21/R119>
- [6.26] KORAL, K.F., DEWARAJA, Y., I-131 SPECT activity recovery coefficients with implicit or triple-energy-window scatter correction, *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res., Sect. A* **422** 1–3 (1999) 688–692,
[https://doi.org/10.1016/S0168-9002\(98\)01018-3](https://doi.org/10.1016/S0168-9002(98)01018-3)
- [6.27] ZINGERMAN, Y., GOLAN, H., MOALEM, A., Spatial linear recovery coefficients for quantitative evaluations in SPECT, *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res., Sect. A* **602** 2 (2009) 607–613,
<https://doi.org/10.1016/j.nima.2009.01.015>
- [6.28] JENTZEN, W., et al., Iodine-124 PET dosimetry in differentiated thyroid cancer: Recovery coefficient in 2D and 3D modes for PET/(CT) systems, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **35** 3 (2008) 611–623,
<https://doi.org/10.1007/s00259-007-0554-7>
- [6.29] SHCHERBININ, S., CELLER, A., BELHOCINE, T., VANDERWERF, R., DRIEDGER, A., Accuracy of quantitative reconstructions in SPECT/CT imaging, *Phys. Med. Biol.* **53** 17 (2008) 4595–4604,
<https://doi.org/10.1088/0031-9155/53/17/009>
- [6.30] FOSTER, B., BAGCI, U., MANSOOR, A., XU, Z., MOLLURA, D.J., A review on segmentation of positron emission tomography images, *Comput. Biol. Med.* **50** (2014) 76–96,
<https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2014.04.014>
- [6.31] HATT, M., et al., Classification and evaluation strategies of auto-segmentation approaches for PET: Report of AAPM task group No. 211, *Med. Phys.* **44** 6 (2017) e1–e42,
<https://doi.org/10.1002/mp.12124>
- [6.32] ROTH, D., GUSTAFSSON, J., SUNDLÖV, A., SJÖGREEN GLEISNER, K., A method for tumor dosimetry based on hybrid planar-SPECT/CT images and semiautomatic segmentation, *Med. Phys.* **45** 11 (2018) 5004–5018,
<https://doi.org/10.1002/mp.13178>
- [6.33] MORTELMANS, L., et al., A new thresholding method for volume determination by SPECT, *Eur. J. Nucl. Med.* **12** 5–6 (1986) 284–290,
<https://doi.org/10.1007/BF00251989>

- [6.34] OTSU, N., A threshold selection method from gray-level histograms, *IEEE Trans. Syst. Man Cybern.* **9** 1 (1979) 62–66,
<https://doi.org/10.1109/TSMC.1979.4310076>
- [6.35] GRIMES, J., CELLER, A., SHCHERBININ, S., PIWOWARSKA-BILSKA, H., BIRKENFELD, B., The accuracy and reproducibility of SPECT target volumes and activities estimated using an iterative adaptive thresholding technique, *Nucl. Med. Commun.* **33** 12 (2012) 1254–1266,
<https://doi.org/10.1097/MNM.0b013e3283598395>
- [6.36] GUSTAFSSON, J., SUNDLÖV, A., SJÖGREEN GLEISNER, K., SPECT image segmentation for estimation of tumour volume and activity concentration in ^{177}Lu -DOTATATE radionuclide therapy, *EJNMMI Res.* **7** 1 (2017) 18,
<https://doi.org/10.1186/s13550-017-0262-7>
- [6.37] MIKELL, J.K., et al., Impact of ^{90}Y PET gradient-based tumor segmentation on voxel-level dosimetry in liver radioembolization, *EJNMMI Phys.* **5** 1 (2018) 31,
<https://doi.org/10.1186/s40658-018-0230-y>
- [6.38] GEETS, X., LEE, J.A., BOL, A., LONNEUX, M., GRÉGOIRE, V., A gradient-based method for segmenting FDG-PET images: Methodology and validation, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **34** 9 (2007) 1427–1438,
<https://doi.org/10.1007/s00259-006-0363-4>
- [6.39] SANDSTRÖM, M., GARSKE, U., GRANBERG, D., SUNDIN, A., LUNDQVIST, H., Individualized dosimetry in patients undergoing therapy with ^{177}Lu -DOTA-D-Phe¹-Tyr³-octreotate, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **37** 2 (2010) 212–225,
<https://doi.org/10.1007/s00259-009-1216-8>
- [6.40] HEIKKONEN, J., MÄENPÄÄ, H., HIPPELÄINEN, E., REIJONEN, V., TENHUNEN, M., Effect of calculation method on kidney dosimetry in ^{177}Lu -octreotate treatment, *Acta Oncol.* **55** 9–10 (2016) 1069–1076,
<https://doi.org/10.1080/0284186X.2016.1182642>
- [6.41] DEL PRETE, M., BUTEAU, F.-A., BEAUREGARD, J.-M., Personalized ^{177}Lu -octreotate peptide receptor radionuclide therapy of neuroendocrine tumours: A simulation study, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **44** 9 (2017) 1490–1500,
<https://doi.org/10.1007/s00259-017-3688-2>
- [6.42] GUERRIERO, F., et al., Kidney dosimetry in ^{177}Lu and ^{90}Y peptide receptor radionuclide therapy: Influence of image timing, time-activity integration method, and risk factors, *Biomed. Res. Int.* **2013** (2013) 12,
<https://doi.org/10.1155/2013/935351>
- [6.43] KLETTING, P., et al., Molecular radiotherapy: The NUKFIT software for calculating the time-integrated activity coefficient, *Med. Phys.* **40** 10 (2013) 102504,
<https://doi.org/10.1118/1.4820367>
- [6.44] SIEGEL, J.A., et al., MIRD Pamphlet No. 16: Techniques for quantitative radiopharmaceutical biodistribution data acquisition and analysis for use in human radiation dose estimates, *J. Nucl. Med.* **40** 2 (1999) 37s–61s.

- [6.45] CARSON, R.E., “Tracer kinetic modeling in PET”, Positron Emission Tomography: Basic Sciences (BAILEY, D.L., TOWNSEND, D.W., VALK, P.E., MAISEY, M.N., Eds), Springer, London (2005) 127–159,
https://doi.org/10.1007/1-84628-007-9_6
- [6.46] KLETTING, P., GLATTING, G., Model selection for time-activity curves: The corrected Akaike information criterion and the F-test, *Z. Med. Phys.* **19** 3 (2009) 200–206,
<https://doi.org/10.1016/j.zemedi.2009.05.003>
- [6.47] COX, M.G., “Modelling clinical decay data using exponential functions”, Approximation Algorithms for Complex Systems, Vol 3 (GEORGOULIS, E.H., ISKE, A., LEVESLEY, J., Eds), Springer, Berlin (2011) 183–203,
https://doi.org/10.1007/978-3-642-16876-5_8
- [6.48] MADSEN, M.T., MENDA, Y., O’DORISIO, T.M., O’DORISIO, M.S., Technical note: Single time point dose estimate for exponential clearance, *Med. Phys.* **45** 5 (2018) 2318–2324,
<https://doi.org/10.1002/mp.12886>
- [6.49] HÄNSCHEID, H., LAPA, C., BUCK, A.K., LASSMANN, M., WERNER, R.A., Dose mapping after endoradiotherapy with ^{177}Lu -DOTATATE/DOTATOC by a single measurement after 4 days, *J. Nucl. Med.* **59** 1 (2018) 75–81,
<https://doi.org/10.2967/jnumed.117.193706>
- [6.50] MADSEN, M., Single time point dose estimate for bi-exponential clearance, *J. Nucl. Med.* **58** Suppl. 1 (2017) 834.
- [6.51] SCHIPPER, M.J., KORAL, K.F., AVRAM, A.M., KAMINSKI, M.S., DEWARAJA, Y.K., Prediction of therapy tumor-absorbed dose estimates in I-131 radioimmunotherapy using tracer data via a mixed-model fit to time activity, *Cancer Biother. Radiopharm.* **27** 7 (2012) 403–411,
<https://doi.org/10.1089/cbr.2011.1053>
- [6.52] SJÖGREEN GLEISNER, K., et al., Parametric images of antibody pharmacokinetics based on serial quantitative whole-body imaging and blood sampling, *J. Nucl. Med.* **48** 8 (2007) 1369–1378,
<https://doi.org/10.2967/jnumed.107.039503>
- [6.53] ILAN, E., et al., Parametric net influx rate images of ^{68}Ga -DOTATOC and ^{68}Ga -DOTATATE: Quantitative accuracy and improved image contrast, *J. Nucl. Med.* **58** 5 (2017) 744–749,
<https://doi.org/10.2967/jnumed.116.180380>
- [6.54] NICKEL, M., et al., Development and evaluation of a pharmacokinetic model for prediction of radioimmunotherapy based on pretherapy data, *Cancer Biother. Radiopharm.* **24** 1 (2009) 111–122,
<https://doi.org/10.1089/cbr.2008.0530>
- [6.55] BUFFA, F.M., et al., A model-based method for the prediction of whole-body absorbed dose and bone marrow toxicity for ^{186}Re -HEDP treatment of skeletal metastases from prostate cancer, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **30** 8 (2003) 1114–1124,
<https://doi.org/10.1007/s00259-003-1197-y>

- [6.56] KLETTING, P., et al., Differences in predicted and actually absorbed doses in peptide receptor radionuclide therapy, *Med. Phys.* **39** 9 (2012) 5708–5717, <https://doi.org/10.1118/1.4747266>
- [6.57] KLETTING, P., KIRYAKOS, H., RESKE, S.N., GLATTING, G., Analysing saturable antibody binding based on serum data and pharmacokinetic modelling, *Phys. Med. Biol.* **56** 1 (2011) 73–86, <https://doi.org/10.1088/0031-9155/56/1/005>
- [6.58] KLETTING, P., et al., Radioimmunotherapy with anti-CD66 antibody: Improving the biodistribution using a physiologically based pharmacokinetic model, *J. Nucl. Med.* **51** 3 (2010) 484–491, <https://doi.org/10.2967/jnumed.109.067546>
- [6.59] KLETTING, P., MEYER, C., RESKE, S.N., GLATTING, G., Potential of optimal preloading in anti-CD20 antibody radioimmunotherapy: An investigation based on pharmacokinetic modeling, *Cancer Biother. Radiopharm.* **25** 3 (2010) 279–287, <https://doi.org/10.1089/cbr.2009.0746>

Capítulo 7

CÁLCULO DE LA DOSIS ABSORBIDA

M. BARDIÈS, A. VERGARA GIL

7.1. INTRODUCCIÓN

La medición dosimétrica para fines médicos es un procedimiento que consta de varias etapas. Como se explicó en el capítulo 2, para hacer mediciones dosimétricas es necesario determinar:

- 1) la distribución de la actividad en el espacio (capítulo 4);
- 2) la distribución y la integración de la actividad en el tiempo (capítulo 6), y
- 3) la manera en que la energía que emiten las fuentes radiactivas se absorbe en los órganos y los tejidos de interés.

En el presente capítulo se aborda este último aspecto del procedimiento de medición dosimétrica.

En el primer apartado, se examinará la relación que hay entre el alcance de la radiación y la disposición espacial o la muestra de las regiones blanco. Esas características determinan la elección del método para calcular la dosis absorbida. En el segundo apartado, se analizarán distintos algoritmos que se utilizan para calcular las dosis absorbidas a partir de distribuciones de la actividad integrada en el tiempo en distintos medios. Para ello, se da por sentado que las distribuciones de actividad integrada en el tiempo están definidas a la perfección, lo que permite centrarse en el proceso de cálculo de la dosis absorbida (es decir, el transporte de radiación y la transferencia de energía). En el tercer apartado se abordan las categorías amplias de métodos para calcular las dosis absorbidas en la práctica clínica. Se presentan y examinan los casos de mediciones dosimétricas en modelos y en pacientes concretos (incluidas las mediciones intermedias ajustadas a partir de modelos).

7.2. EL ALCANCE DE LA RADIACIÓN FRENTE A LA DISPOSICIÓN ESPACIAL: RADIACIÓN PENETRANTE Y NO PENETRANTE

Las partículas alfa que se utilizan en el tratamiento con radiofármacos por lo general tienen un alcance de aproximadamente entre 50 μm y 80 μm en agua (partes blandas). En ese tenor, el alcance máximo del emisor beta de mayor energía que se ha propuesto para uso en tratamiento con radiofármacos (^{90}Y) es de alrededor de 1 cm en partes blandas (véase el cuadro 2.2). El resultado es que, siempre y cuando la variable de interés sea la dosis absorbida **media en el plano orgánico o tisular**, esas radiaciones pueden denominarse **no penetrantes** por lo que se refiere a los volúmenes objeto de interés.

En condiciones de radiación no penetrante resulta sencillo calcular la dosis absorbida, puesto que, si se conoce la energía que se emite (una característica física de los isótopos que por lo general es consabida), la energía absorbida puede obtenerse de manera directa si se da por sentado que hay transferencia de energía en el plano local. En ese supuesto, no es necesario recurrir al transporte de radiación para calcular la dosis absorbida. De hecho, el carácter no penetrante de la radiación es una característica fundamental para el tratamiento con radiofármacos: el vector biológico debe elegirse para que sea compatible con radiación de corto alcance a fin de que la estructura blanco (el tumor) sea objeto de irradiación local.

En el caso de las mediciones dosimétricas clínicas, para hacer dosimetría en los planos orgánico o tisular, por lo general se da por sentado que los electrones y las partículas alfa cumplen las condiciones de radiación no penetrante. En el caso de los fotones, nunca se cumplen las condiciones de radiación no penetrante. De hecho, debido a la producción de fotones que resulta de las interacciones entre los electrones y la materia (radiación de frenado), podría argumentarse que, en sentido estricto, en ningún momento se cumplen las condiciones de radiación no penetrante, ni siquiera en el caso de los electrones, las partículas beta o las partículas alfa.

Desde un punto de vista **práctico**, las condiciones de radiación no penetrante se cumplen cuando, para el caso de un binomio formado por un tipo de radiación determinado y una disposición espacial concreta, se tiene la certeza de que puede obviarse la proporción de la energía que se fuga del volumen de la fuente. En este contexto, “certeza” se refiere a que la proporción de energía que se fuga de la región fuente tiene un valor menor al que configuró el usuario, habida cuenta de todas las variables y las incertidumbres que influyen sobre la determinación de la dosis absorbida.

El carácter penetrante o no penetrante de la radiación depende del tipo de radiación y de la energía con respecto a la amplitud espacial de la disposición que se haya tenido en cuenta.

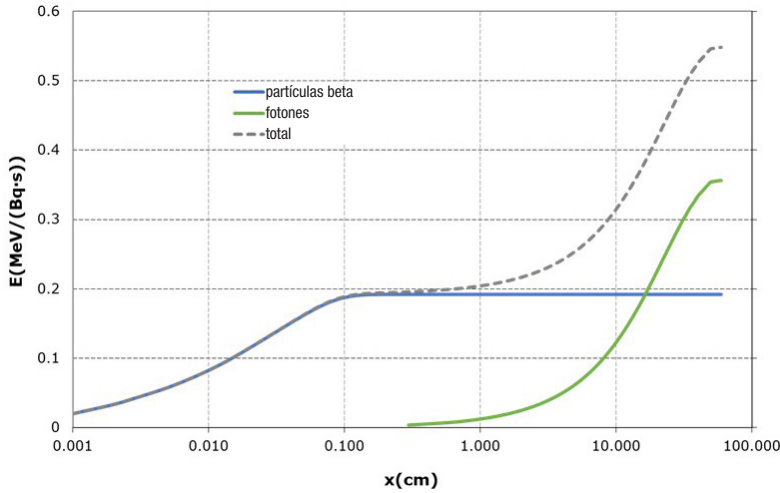


Fig. 7.1. Energía absorbida total por desintegración ($\text{MeV} \cdot \text{Bq}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$) en una esfera de agua en función del radio x desde una fuente puntual de ^{131}I , ubicada en el centro de la esfera. La energía media de las emisiones de electrones (monoenergéticas α y β) y fotones es de 0,192 y 0,375 $\text{MeV} \cdot \text{Bq}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$, respectivamente. Cortesía de M. Bardiès.

En la figura 7.1 se muestra la energía acumulada por desintegración ($\text{MeV} \cdot \text{Bq}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$) absorbida en función de la distancia de una fuente puntual de ^{131}I en agua. Como puede observarse, por un lado, los electrones (partículas beta) transfieren su energía en los primeros milímetros y, por el otro, la energía absorbida que procede de los fotones únicamente se vuelve considerable tras rebasar 1 cm.

Por ello, las emisiones beta del ^{131}I deben considerarse radiación **penetrante** en las esferas que tengan radios menores a 1 mm. A esa escala, la proporción de rayos gamma que integra la energía absorbida puede obviarse. Entre los valores de 0,1 cm y 1 cm, puede considerarse que la radiación beta es **no penetrante**, y la proporción de rayos gamma que integra la energía absorbida sigue siendo muy pequeña. En valores mayores a 1 cm, la proporción de rayos gamma que integran la energía absorbida ya no puede obviarse.

En los isótopos, la disposición espacial y el muestreo espacial determinan el algoritmo de cálculo de la dosis absorbida que debe elegirse.

En el tratamiento con radiofármacos, cuando puede considerarse que un volumen es una fuente de radiación, la irradiación **en ese volumen** (autoirradiación) procede, en su mayoría, de radiación de corto alcance (partículas alfa, partículas beta y electrones monoenergéticos). Ello aplica para órganos y tejidos humanos, e incluso en el plano de los vóxeles para el muestreo

espacial ordinario de las tomografías computarizadas por emisión de fotón único (SPECT) y las tomografías por emisión de positrones (PET).

Bolch *et al.* propusieron utilizar los valores de S en los vóxeles [7.1] para poder calcular dosis absorbidas en imágenes tridimensionales digitales. Con los valores de S en los vóxeles se obtiene la dosis absorbida a una distancia de un vóxel en el centro de la fuente. Es una variable análoga a los valores de S en las disposiciones espaciales muestreadas y, por ello, se expresa en $\text{Gy}\cdot\text{Bq}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$ (o una magnitud equivalente).

Puede encontrarse un ejemplo interesante en la base de datos de valores de S en los vóxeles que presentan Lanconelli *et al.* [7.2], con los datos de ejemplo que se reproducen en el cuadro 7.1.

En el caso del ^{131}I , y de tamaños de vóxeles (4,42 mm) propios de las imágenes para uso médico obtenidas por medio de SPECT, la dosis absorbida en el primer vóxel contiguo tiene un valor de únicamente el 2 % de la que se absorbe en el vóxel fuente, tomando en cuenta tanto las proporciones de electrones como las de fotones. La irradiación cruzada de electrones entre vóxeles puede ignorarse en la mayor parte de los casos, y con certeza puede considerarse que los electrones y las partículas beta que emite el ^{131}I son radiación no penetrante, incluso en el plano de los vóxeles.

No obstante, en el caso del emisor beta de mayor energía que se utiliza en el tratamiento con radiofármacos (el ^{90}Y), entre los valores de S en el vóxel fuente y en el primer vóxel contiguo hay una variabilidad de aproximadamente el 14 %. En ese caso, es posible que no deba considerarse que los electrones y las partículas beta son radiación no penetrante. Sin embargo, en un marco

CUADRO 7.1. DOSIS ABSORBIDA POR 10^6 DESINTEGRACIONES ADMINISTRADAS AL VÓXEL DE LAS COORDENADAS i, j, k CON ^{90}Y E ^{131}I Y VÓXELES CÚBICOS DE 4,42 mm

(© Instituto de Física e Ingeniería Médicas. Reproducido con la autorización de IOP Publishing. Todos los derechos reservados).

i	j	k	Valor de S en el vóxel ($\text{mGy}\cdot\text{MBq}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$)	
			^{90}Y	^{131}I
0	0	0	$6,89 \times 10^{-1}$	$3,00 \times 10^{-1}$
0	0	1	$9,73 \times 10^{-2}$	$7,33 \times 10^{-3}$
0	0	2	$2,10 \times 10^{-4}$	$2,15 \times 10^{-4}$

de radioterapia interna selectiva con microesferas marcadas con ^{90}Y , algunos autores recomiendan utilizar la transferencia de energía local para calcular las distribuciones de dosis absorbida en función de los vóxeles, ya que la exactitud de las cuantificaciones de actividad en el plano de los vóxeles se ven menoscabadas por la limitada resolución espacial de las imágenes obtenidas por medio de SPECT y PET, que ya producen distribuciones de actividad borrosas.

Por supuesto, lo que tiene validez en las mediciones dosimétricas hechas a partir de vóxeles por lo general tiene validez en el plano orgánico. Sin embargo, debe tenerse en mente que la proporción de **fotones** que contribuyen a la autoirradiación aumentará en función del tamaño del volumen y podría ser considerable en volúmenes grandes. Por ejemplo, la dosis autoabsorbida de ^{131}I en el hígado que calculó la Comisión Internacional de Protección Radiológica (ICRP) en 110 varones adultos por medio de IDAC V2.1 [7.3] es de $1,25 \times 10^{-1}$ mGy/MBq para un hipotético coeficiente de actividad integrada en el tiempo (antes llamado “tiempo de residencia”) de 2 horas. Ese valor es la suma de la proporción de partículas beta ($9,30 \times 10^{-2}$ mGy/MBq) y gamma ($3,18 \times 10^{-2}$ mGy/MBq), que no puede obviarse en esas circunstancias (el 25 % de la dosis absorbida total por actividad administrada). Ello significa que el cálculo de la dosis absorbida puede dividirse para tener en cuenta dos componentes por separado (la radiación penetrante y la no penetrante), es decir, pueden utilizarse algoritmos de cálculo diferentes para distintos tipos de radiación del mismo radiofármaco.

Lo que se ha presentado hasta este momento tiene interés para la dosis absorbida de una sola fuente. En ese marco, puede darse por sentado con certeza que la mayor parte de la irradiación en una región fuente determinada proviene de la radiación no penetrante que se emite en la región fuente. Otro aspecto que debe tenerse presente es la influencia de la **irradiación cruzada** (es decir, la proporción de la dosis absorbida que procede de una región fuente distinta de la región blanco). En el caso de que haya varias fuentes, según la concentración de actividad en las distintas regiones fuente, puede ocurrir que la dosis cruzada tenga un valor considerable en comparación con la autodosis.

Por ejemplo, siempre que se trata del ^{131}I , los valores de S calculados con OLINDA V1 respecto de un varón adulto [7.4] son:

$$S_{(\text{Hígado} \leftarrow \text{Hígado})} = 2,15 \times 10^{-5} \text{ mGy MBq}^{-1} \text{ s}^{-1} \quad (7.1)$$

$$S_{(\text{Riñón} \leftarrow \text{Riñón})} = 1.18 \times 10^{-4} \text{ mGy MBq}^{-1} \text{ s}^{-1} \quad (7.2)$$

$$S_{(\text{Riñón} \leftarrow \text{Hígado})} = S_{(\text{Hígado} \leftarrow \text{Riñones})} = 8.19 \times 10^{-7} \text{ mGy MBq}^{-1} \text{ s}^{-1} \quad (7.3)$$

Ello significa que, si las actividades integradas en el tiempo en el hígado y los riñones son idénticas, la dosis absorbida en el hígado procedente de la actividad que reciba el propio tejido hepático (la dosis autoabsorbida) es 26 veces mayor que la dosis absorbida cruzada derivada de la actividad en los riñones. Del mismo modo, la dosis absorbida cruzada en los riñones, procedente de la actividad en el hígado, es 144 veces menor que la dosis autoabsorbida derivada de la actividad en los riñones.

Por lo que se refiere a volúmenes “que únicamente son blanco” (es decir, volúmenes en los que **no hay radiofármaco**), la radiación proviene de las regiones fuente contiguas y, por lo tanto, es transferida principalmente por los fotones que se encuentran a cierta distancia del punto de emisión. En esta situación, la exposición se debe a la radiación penetrante, por lo que siempre deben utilizarse algoritmos de transporte de radiación.

En las mediciones dosimétricas clínicas se tienen en cuenta varios binomios de regiones fuente y regiones blanco. Según el radionucleido (el tipo y la abundancia de emisiones) y la disposición espacial del blanco fuente, pueden observarse las diversas situaciones que se refirieron con anterioridad.

En el ejemplo que se expone a continuación se tendrán en cuenta los cálculos de la dosis absorbida hechos en el plano de los vóxeles con modelos dosimétricos recientes (de conformidad con la propuesta que figura en la publicación 110 de la ICRP, o con los modelos de los Recursos de Determinación de Dosis de Radiación (RADAR) disponibles en OLINDA V2), pero se dará por sentado que en las regiones fuente hay concentraciones de actividad constantes. En el cuadro 7.2 se muestran las dosis absorbidas por unidad de actividad administrada calculadas a partir de un modelo voxelizado de mujer adulta en que el ^{177}Lu se distribuye de manera uniforme en el hígado, los riñones y el bazo.

De manera general, las dosis absorbidas totales administradas a las regiones **fuentes** (en el ejemplo, el hígado, los riñones y el bazo) son siempre un orden de magnitud mayores que las que se administran a las regiones **que únicamente son blancos**:

- a) En el caso de las regiones **fuentes**, las partículas beta y los electrones siempre constituyen la mayor proporción de la dosis absorbida.
- b) En el caso de las regiones **que únicamente son blancos**, los fotones constituyen la mayor proporción de la dosis absorbida, con una diferencia de órdenes de magnitud, y la proporción que constituyen las partículas beta (que pueden calcularse para modelos voxelizados en los que vóxeles contiguos pueden pertenecer a órganos o tejidos distintos) por lo general es baja (con la excepción de la irradiación renal de las glándulas suprarrenales,

en cuyo caso las partículas beta pueden constituir hasta el 20 % de la dosis, y la irradiación hepática de los pulmones).

De este ejemplo en concreto pueden extraerse conclusiones bastante generales, y no cabe duda de que pueden ajustarse en función de la actividad integrada en el tiempo relativa que haya en las fuentes y de las características del isótopo (abundancia y valor de energía de los distintos tipos de radiación).

CUADRO 7.2. DOSIS ABSORBIDA POR UNIDAD DE ACTIVIDAD ADMINISTRADA (COEFICIENTES DE DOSIS ABSORBIDA) DETERMINADA EN UN MODELO VOXELIZADO DE MUJER ADULTA, EN EL QUE SE DA POR SENTADO QUE EL ^{177}Lu SE DISTRIBUYE DE MANERA UNIFORME EN TRES REGIONES FUENTE (HÍGADO, RIÑONES Y BAZO), OBTENIDA POR MEDIO DE OLINDA V2

(cortesía de M. Bardiès)

Órgano blanco	Beta (mGy/MBq)	Gamma (mGy/MBq)	Total (mGy/MBq)	Razón (%) beta/total	Razón (%) gamma/total
Glándulas suprarrenales	1,20E-02	4,73E-02	5,93E-02	20	80
Cerebro	1,06E-07	1,28E-04	1,28E-04	0	100
Mamas	0,00E+00	4,58E-03	4,58E-03	0	100
Esófago	3,05E-05	2,10E-02	2,10E-02	0	100
Ojos	0,00E+00	1,59E-04	1,59E-04	0	100
Pared de la vesícula biliar	2,26E-04	4,04E-02	4,06E-02	1	99
Hemicolon izquierdo	2,67E-06	6,90E-03	6,90E-03	0	100
Intestino delgado	1,28E-05	8,25E-03	8,26E-03	0	100
Pared del estómago	3,88E-04	1,36E-02	1,40E-02	3	97
Hemicolon derecho	5,85E-04	1,22E-02	1,28E-02	5	95

CUADRO 7.2. DOSIS ABSORBIDA POR UNIDAD DE ACTIVIDAD ADMINISTRADA (COEFICIENTES DE DOSIS ABSORBIDA) DETERMINADA EN UN MODELO VOXELIZADO DE MUJER ADULTA, EN EL QUE SE DA POR SENTADO QUE EL ^{177}Lu SE DISTRIBUYE DE MANERA UNIFORME EN TRES REGIONES FUENTE (HÍGADO, RIÑONES Y BAZO), OBTENIDA POR MEDIO DE OLINDA V2

(cortesía de M. Bardiès) (cont.)

Órgano blanco	Beta (mGy/MBq)	Gamma (mGy/MBq)	Total (mGy/MBq)	Razón (%) beta/total	Razón (%) gamma/total
Recto	7,63E-11	9,16E-04	9,16E-04	0	100
Pared del corazón	2,06E-05	1,15E-02	1,15E-02	0	100
Riñones	4,99E-01	3,24E-02	5,31E-01	94	6
Hígado	2,34E+00	9,55E-02	2,44E+00	96	4
Pulmones	2,77E-03	1,39E-02	1,67E-02	17	83
Ovarios	2,36E-11	1,79E-03	1,79E-03	0	100
Páncreas	3,02E-03	3,44E-02	3,74E-02	8	92
Glándulas salivales	6,93E-13	4,31E-04	4,31E-04	0	100
Médula roja	0,00E+00	5,88E-03	5,88E-03	0	100
Células osteógenas	0,00E+00	7,60E-03	7,60E-03	0	100
Bazo	4,85E-01	1,74E-02	5,02E 01	97	3
Timo	4,54E-12	7,10E-03	7,10E-03	0	100
Glándula tiroidea	2,73E-06	2,51E-03	2,51E-03	0	100
Pared de la vejiga urinaria	1,05E-11	7,62E-04	7,62E-04	0	100
Útero	4,14E-07	1,45E-03	1,45E-03	0	100

Nota: Hay distribución de actividad de ^{177}Lu en el hígado, los riñones y el bazo.

7.3. ALGORITMOS PARA CALCULAR LA DOSIS ABSORBIDA

Los algoritmos para calcular la dosis absorbida pueden agruparse en tres grandes categorías que se presentan a continuación de menor a mayor grado de complejidad. Los algoritmos son distintos por lo que se refiere a la exactitud de los cálculos y el tiempo de procesamiento.

En la figura 7.2 se muestra de forma cualitativa que, por ejemplo, se cuenta con algoritmos muy veloces pero que parten de supuestos simplificados que deben comprobarse. Sin embargo, cabe observar que hay circunstancias en que la transferencia de energía local es, a la vez, rápida y exacta, por ejemplo, cuando predomina la dosis autoabsorbida.

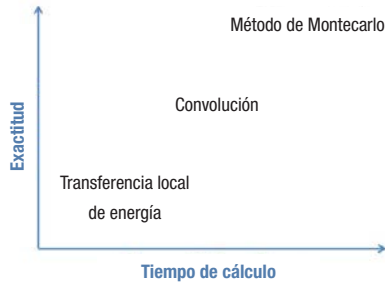


Fig. 7.2. Algoritmos para calcular la dosis absorbida. El equilibrio entre exactitud y velocidad que se presenta en la figura únicamente tiene carácter cualitativo. Cortesía de M. Bardies.

7.3.1. Transferencia de energía local

En la transferencia de energía local se da por sentado que las radiaciones que se emiten son no penetrantes (np) (es decir, que toda la energía que se emite se absorbe de manera local). En ese marco, la fracción absorbida de la energía que procede de la región fuente r_s y llega a la región blanco r_T es [7.5, 7.6]:

$$\phi_{np}(r_T \leftarrow r_s) = 1 \text{ en el caso de que región fuente} = \text{región blanco} \quad (7.4)$$

$$\phi_{np}(r_T \leftarrow r_s) = 0 \text{ en el caso de que región fuente} \neq \text{región blanco} \quad (7.5)$$

$$S(r_T \leftarrow r_s) = \frac{1}{M(r_T)} \sum_i \Delta_i \cdot \phi_{np}(r_T \leftarrow r_s, E_i) \quad (7.6)$$

donde Δ es la energía que se emite por desintegración ($\text{J} \cdot \text{Bq}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$) respecto de cada emisión de partículas del radionucleido (según se explica en el capítulo 2, ecuación (2.7)).

Si la notación se simplifica y el signo de sumatorio se sustituye por Δ para representar la energía total que se emite por desintegración, se obtiene:

$$S(r_T \leftarrow r_s) = \frac{\Delta}{M(r_T)} \text{ en el caso de que región fuente = región blanco} \quad (7.7)$$

$$S(r_T \leftarrow r_s) = 0 \text{ en el caso de que región fuente} \neq \text{región blanco} \quad (7.8)$$

En este punto la dosis absorbida puede calcularse de manera sencilla y rápida si se multiplican $S(r_T \leftarrow r_s)$ y la actividad integrada en el tiempo en la región fuente $\tilde{A}(r_s)$:

$$D(r_T) = \tilde{A}(r_s) \cdot S(r_T \leftarrow r_s) \quad (7.9)$$

Por consiguiente:

$$D(r_T) = \tilde{A}(r_s) \frac{\Delta}{M(r_T)} \text{ en el caso de que región fuente = región blanco} \quad (7.10)$$

$$D(r_T) = 0 \text{ en el caso de que región fuente} \neq \text{región blanco} \quad (7.11)$$

Este proceso puede hacerse en el plano orgánico, o en el plano de los vóxeles si la radiación tiene un alcance bajo en comparación con las dimensiones de los vóxeles. El algoritmo de transferencia de energía local es una opción muy rápida y atractiva, siempre y cuando pueda comprobarse que, para determinada disposición espacial, se cumplan las condiciones de radiación no penetrante.

7.3.2. Cálculo de la dosis absorbida por convolución con núcleos puntuales

Si la radiación se propaga en un medio homogéneo, la transferencia de energía a una distancia r de una fuente puntual está en función de la distancia a la fuente y puede representarse por el núcleo puntual de dosis absorbida en escala $F(r/r_0)$:

$$F(r/r_0) = \frac{\delta E(r)/E_0}{\delta r/r_0} \quad (7.12)$$

donde δr es el espesor de la corteza esférica, $\delta E(r)$ es la energía que se deposita en la corteza (entre r y $r + \delta r$), E_0 es la energía cinética de partida del electrón y r_0 es el alcance de la aproximación de frenado continuo (véase el capítulo 2). La integración de la energía depositada en cortezas concéntricas con radios de valor creciente es una buena estrategia para eliminar la influencia de la ley de la inversa de los cuadrados que impide obtener resultados cuando $r = 0$ (fig. 7.3).

Además, debido a que puede considerarse que una región fuente ampliada es un conjunto de fuentes puntuales independientes, determinar la variabilidad de la dosis absorbida a una distancia de una fuente puntual es el primer paso para determinar la dosis absorbida a partir de fuentes ubicadas en cualquier disposición espacial. Esto constituye el fundamento de los métodos centrados en núcleos puntuales de dosis absorbida [7.7].

Los núcleos puntuales de dosis absorbida, también llamados “núcleos puntuales de dosis”, pueden obtenerse de manera analítica, por medio de experimentación o a través de la modelización del transporte de radiación por métodos de Montecarlo. La mayor parte de los núcleos de dosis puntual que de manera reciente se han publicado en la literatura científica se obtuvieron por medio de modelización del transporte de radiación por métodos de Montecarlo. Las diferencias entre los núcleos de dosis puntual obtenidos por medio de códigos para simulaciones de Montecarlo suelen ser pequeñas, y hoy en día puede considerarse que generar núcleos de dosis puntual es un método para comprobar que un código para simulaciones de Montecarlo se ejecute de manera correcta o que la versión se haya actualizado como corresponde (fig. 7.3), al menos por lo que respecta a los valores de energía y los tipos de radiación que se utilizan en las mediciones dosimétricas de medicina nuclear [7.8].

En un principio, se propuso utilizar los núcleos de dosis puntual sobre todo para electrones monoenergéticos (a pequeña escala) o para fotones monoenergéticos.

A continuación, los núcleos puntuales en escala de partículas beta se generaron a partir de la integración de los núcleos de dosis puntual en los espectros de emisión de los radionucleidos [7.9]. En este caso, E_0 en la ecuación (7.12) se sustituye por $E_{\beta_{\text{mean}}}$, la energía promedio en el espectro de las partículas beta, y el alcance de la aproximación de frenado continuo se sustituye por r_{90} , la distancia en la que se absorbe el 90 % de la energía que se emite:

$$F(r / X_{90}) = \frac{\delta E(r) / E_{\beta_{\text{mean}}}}{\delta r / X_{90}} \quad (7.13)$$

También pueden generarse núcleos puntuales para radionucleidos en los que se tengan en cuenta todos los tipos de emisiones. En la figura 7.4 se observa la variabilidad de las dosis absorbidas que se administran por medio de una fuente

CÁLCULO DE LA DOSIS ABSORBIDA

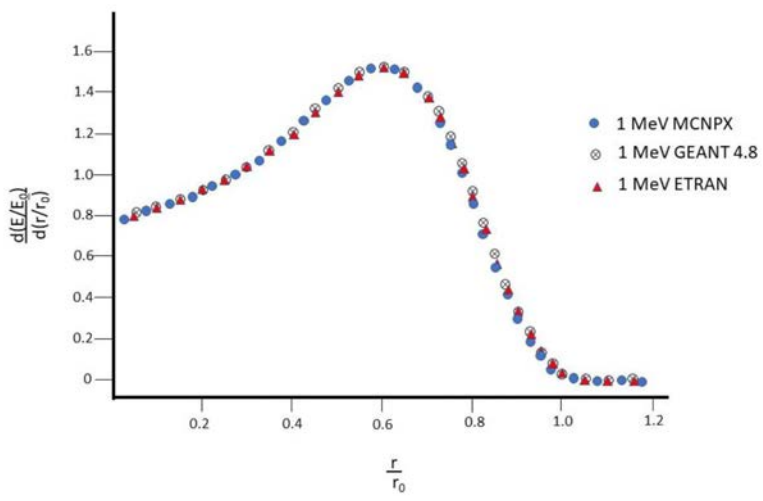


Fig. 7.3. Núcleos puntuales de dosis absorbida de 1 MeV en agua a escala del electrón, $F(r/r_0)$. El factor de puesta en escala r_0 es el alcance de la aproximación de frenado continuo de los electrones en el agua. Adaptado de la referencia [7.8].

Núcleos de dosis puntual

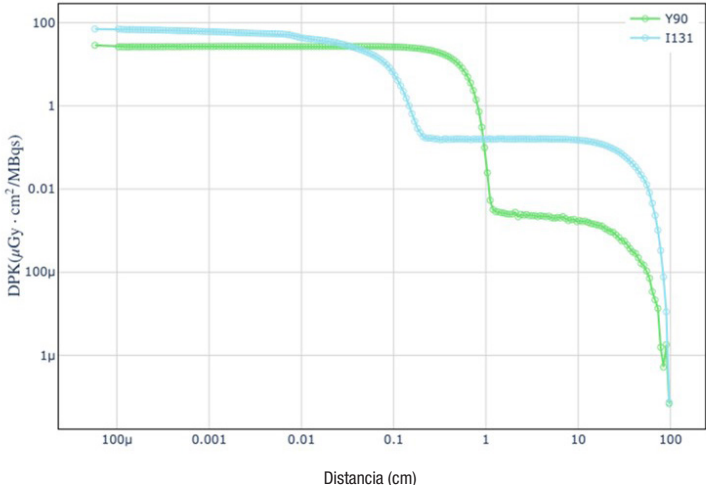


Fig. 7.4. Núcleos puntuales de dosis absorbida ($\mu Gy \cdot cm^2 \cdot Bq^{-1} \cdot s^{-1}$) en agua (distancia radial en cm) de una fuente puntual de ^{131}I y una de ^{90}Y . En el caso del ^{131}I , la proporción de electrones (β) desaparece al rebasar aproximadamente 2 mm y, en el caso del ^{90}Y , al rebasar 11 mm, aunque la proporción de fotones (partículas gamma y radiación de frenado) perdura hasta una distancia de 1 m. Cortesía de A. Vergara Gil.

puntual de ^{90}Y y una de ^{131}I . En el caso del ^{131}I , la proporción de electrones (β) desaparece al rebasar aproximadamente 2 mm y, en el caso del ^{90}Y , al rebasar 11 mm, aunque la proporción de fotones perdura hasta una distancia de 1 m. En las figuras 7.1 y 7.4 se presenta la energía que se transfiere en función de la distancia de una fuente puntual de ^{131}I .

En disposiciones espaciales más complejas (pero en las que el medio siga siendo homogéneo), los núcleos de dosis puntual pueden utilizarse si se integran de manera analítica siempre que sea posible, o si se convolucionan con la actividad o las distribuciones de actividad acumulada.

La dosis absorbida media $D(\vec{r})$, expresada en Gy, en cualquier punto $\vec{r}$ puede obtenerse si se utilizan el núcleo de convolución $K_D(\vec{r})$ y la actividad integrada en el tiempo $\tilde{A}(r_s, \vec{r})$ expresada en Bq·s, como sigue:

$$D(\vec{r}) = K_D(\vec{r}) \otimes \tilde{A}(r_s, \vec{r}) \quad (7.14)$$

Esta fórmula también funciona si se expresa como:

$$\dot{D}(\vec{r}) = K_D(\vec{r}) \otimes A(r_s, \vec{r}) \quad (7.15)$$

donde $\dot{D}(\vec{r})$ es la tasa de dosis absorbida media ($\text{Gy} \times \text{s}^{-1} \times \text{s}^{-1}$) y $A(r_s, \vec{r})$ es la actividad (expresada en Bq) en un momento determinado en una ubicación $\vec{r}$ alejada de la fuente puntual.

O, si se utiliza la transformada de Fourier en una disposición espacial de fuente muestreada con vóxeles:

$$D = \mathcal{F}^{-1} \{ \mathcal{F}[K_D] \cdot \mathcal{F}[\tilde{A}(r_s)] \} \quad (7.16)$$

o:

$$\dot{D} = \mathcal{F}^{-1} \{ \mathcal{F}[K_D] \cdot \mathcal{F}[A(r_s)] \} \quad (7.17)$$

donde $\mathcal{F}^{-1}$ y $\mathcal{F}$ son los operadores de la transformada de Fourier discreta que representan la transformada de Fourier inversa y la transformada de Fourier, respectivamente.

Además, $K_D(i, j, k)$, $A_{\text{Source}}(l, m, n)$ y $\tilde{A}_{\text{Source}}(l, m, n)$ son la representación tridimensional en el plano de los vóxeles del núcleo de convolución, la actividad y la actividad acumulada, respectivamente.

Si a partir de imágenes cuantitativas puede obtenerse la actividad en una disposición espacial muestreada (vóxeles), la convolución discreta de núcleos de dosis puntual es una opción atractiva para obtener distribuciones de tasas de dosis absorbida en el plano de los vóxeles (fig. 7.5) [7.10].

Para llevar a cabo el proceso de convolución es necesario generar los valores de S en los vóxeles muestreados en la escala de la actividad (actividad acumulada) [7.1]. Hay una base de datos gratuita de esos valores que puede utilizarse para hacer mediciones dosimétricas en el tratamiento con radiofármacos [7.2]. Otros autores propusieron un método para generar valores de S en los vóxeles para cualquier tamaño a partir de valores de S en vóxeles en muestras delgadas [7.11, 7.12]. En función del autor, puede considerarse que la fuente puntual se ubica en el centro de los vóxeles de la fuente voxelizada, o que en la fuente voxelizada hay una distribución de actividad homogénea. También se han publicado propuestas para adaptar el método de convolución a medios heterogéneos [7.13].

La convolución de los valores de S en los vóxeles es un método relativamente sencillo y rápido para hacer mediciones dosimétricas en el tratamiento con radiofármacos, lo que explica por qué con frecuencia se ofrece como algoritmo para calcular la dosis absorbida en varios paquetes de trabajo para uso universitario o comercial [7.14–7.16]. Con el método de convolución

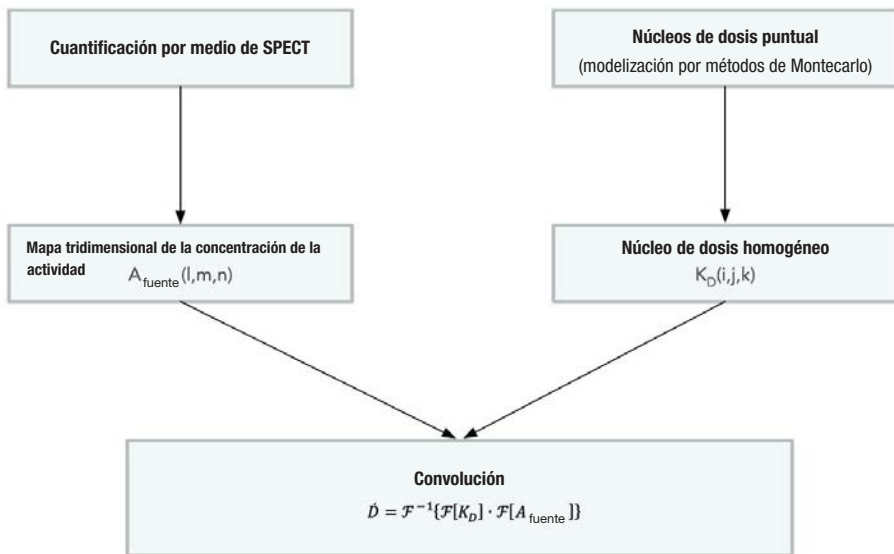


Fig. 7.5. Diagrama de flujo del método de convolución de núcleos de dosis puntual. © Instituto de Física e Ingeniería Médicas. Reproducido con la autorización de IOP Publishing. Todos los derechos reservados.

pueden obtenerse las distribuciones de la(s) tasa(s) de dosis absorbida en el plano de los vóxeles, lo que hace posible representar los resultados en forma de histogramas de dosis absorbida y volumen, o calcular índices dosimétricos finos tales como la dosis uniforme equivalente.

7.3.3. Modelización del transporte de radiación por métodos de Montecarlo

La modelización explícita del transporte de radiación por medio de simulaciones de Montecarlo es el método más avanzado y fino con el que se cuenta, si bien conlleva un costo por lo que se refiere al tiempo de cálculo. En principio, tiene la capacidad de lidiar con cualquier situación en la que haya transporte de radiación, incluidos los casos en los que no resulte adecuado optar por un método simplificado (energía local, convolución, transferencia o convolución). En especial, la modelización del transporte de radiación por métodos de Montecarlo puede llevarse a cabo en medios heterogéneos (los huesos, los pulmones o los tejidos blandos), incluso a pequeña escala (por ejemplo, en la compleja estructura que tiene la médula ósea en el plano microscópico).

Las simulaciones de Montecarlo pueden utilizarse para obtener valores de S (para órganos, tejidos o vóxeles), o para calcular de manera directa las tasas de dosis absorbida (o la dosis absorbida) si la disposición espacial (la densidad) y las distribuciones de la actividad (integrada en el tiempo) están bien caracterizadas.

Los códigos para simulaciones de Montecarlo que se utilizan para hacer mediciones dosimétricas proceden, sobre todo, de los códigos que se han desarrollado en centros de investigación de física nuclear o de partículas [7.17]. De manera paulatina, esos códigos se han puesto a disposición de la comunidad científica, y los algoritmos y secciones eficaces se han adaptado y validado para los alcances de las energías que se observan en medicina nuclear (es decir, de keV a algunos MeV).

En esta publicación no se examinará la disponibilidad ni la exactitud de los códigos para simulaciones de Montecarlo para energías menores a unas pocas decenas de keV, ya que esa gama no tiene interés para las mediciones dosimétricas en pacientes (incluso si se voxelizan). Por ejemplo, un electrón de 10 keV en agua tendrá un alcance de aproximación de frenado continuo de aproximadamente 2,5 μm , y el 90 % de su energía (X_{90}) se absorberá en los primeros 2 μm .

Cronológicamente, ETRAN fue el primer código para simulaciones de Montecarlo que se utilizó para hacer mediciones dosimétricas en medicina nuclear [7.18]. Algunos de los factores S que el Comité sobre dosis médica de radiación interna publicó en su opúsculo núm. 11 [7.19] se obtuvieron con un código para simulaciones de Montecarlo (ALGAM) que después se adaptó

para varios modelos de cálculo que se utilizaron en las series del Laboratorio Nacional de Oak Ridge [7.20–7.26]. La aplicación amplia de códigos para simulaciones de Montecarlo a las mediciones dosimétricas de radionucleidos es más reciente [7.27].

En la actualidad pueden conseguirse con facilidad los principales códigos para simulaciones de Montecarlo: MCNP(X) [7.28], EGS5 [7.29], EGS_{NRC} [7.30], GEANT/GATE [7.31, 7.32], FLUKA [7.33] y PENELOPE [7.34]. Esos códigos pueden utilizarse para calcular las dosis absorbidas en (casi) cualquier situación que pudiera presentarse en el tratamiento con radiofármacos, al menos en los planos orgánico y tisular. Algunos de esos códigos también pueden utilizarse para modelizar la obtención de imágenes de medicina nuclear (incluidos aparatos capaces de utilizar técnicas híbridas de obtención de imágenes). Es posible que GATE [7.35] sea el código que se utiliza con más frecuencia con esos fines, ya que se diseñó especialmente para el ámbito de las técnicas de imagen médica y las mediciones dosimétricas.

7.3.4. Elección del algoritmo para calcular la dosis absorbida

En la sección 7.3.3 se comentaron los tres principales algoritmos diseñados para calcular la dosis absorbida. Tal como se muestra en la figura 7.6, en función de la situación (es decir, del tipo y la energía de la radiación respecto del muestreo espacial de la disposición) puede elegirse el algoritmo más apropiado.

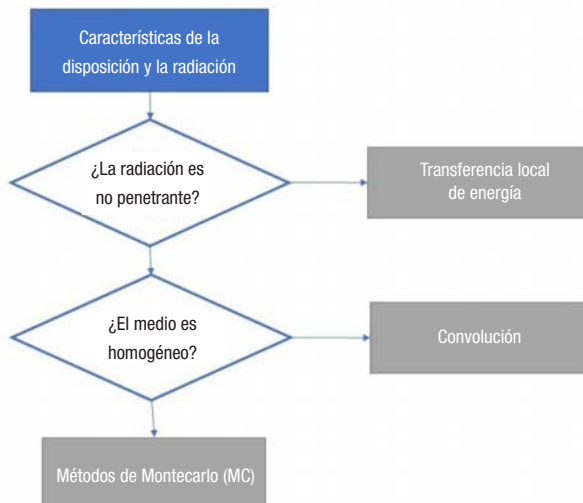


Fig. 7.6. Elección del algoritmo de medición dosimétrica.

El árbol de decisión que se presenta tiene utilidad en todas las escalas, incluida la microscópica, si llegara a necesitarse, pero únicamente en el caso de problemas de transporte de radiación en que la determinación de la actividad y el medio se definieron a la perfección. En otras palabras, en las mediciones dosimétricas clínicas, en el proceso de elección del algoritmo debería tenerse en cuenta todo el contexto: la manera de caracterizar la fuente y el medio (las incertidumbres conexas), y también los fundamentos y los objetivos del método de medición dosimétrica, para por último decidir cuál es el algoritmo de transporte de radiación que más conviene utilizar. Esta cuestión se trata en la sección 7.4.

7.4. MÉTODOS DE MEDICIÓN DOSIMÉTRICA

Hay dos grandes tipos de métodos de medición dosimétrica, **en modelos o en pacientes concretos**.

Las mediciones dosimétricas en modelos con frecuencia (pero no exclusivamente) se utilizan para dosimetría de referencia, por ejemplo, durante la fase de desarrollo de un nuevo radiofármaco para diagnóstico. La dosis absorbida no se calcula respecto de una persona, sino de un modelo de dosimetría de referencia, como los que publica la ICRP [7.36]. **Las mediciones dosimétricas en modelos** surgen de la necesidad de contar con valores de referencia que hagan posible comparar la irradiación que se administra a los pacientes por medio de radiofármacos en el marco de un procedimiento diagnóstico. El método dosimétrico está en conformidad con las recomendaciones de la ICRP. Por consiguiente, los valores de S se obtienen a partir de un modelo de referencia que se ha estudiado a cabalidad y que tiene trazabilidad. Algunos de los modelos más conocidos son el modelo matemático de adulto que se utilizó para obtener los valores de S que figuran en el opúsculo núm. 11 del Comité sobre dosis médica de radiación interna [7.19], los modelos para la serie de estudios matemáticos en pediatría de Cristy y Eckerman [7.20–7.26] y los modelos de Stabin de mujeres en distintas etapas del embarazo. Esos modelos se han utilizado ampliamente y los valores de S se han integrado en códigos como MIRDose [7.37] y OLINDA (V1) [7.4].

Los valores de S se calculan con los algoritmos que se mencionan en la sección 7.3.4. Naturalmente, en la dosimetría de referencia por lo general se busca lograr la mayor exactitud posible y en la actualidad los códigos para simulaciones de Montecarlo son los que más se utilizan para calcular valores de S [7.38]. Sin embargo, en principio, nada impide que se utilicen otros algoritmos de cálculo de dosis absorbidas (transferencia local de la energía o convolución) para determinar valores de S , si tiene sentido dadas las circunstancias (es decir, si esos

algoritmos más veloces ofrecen el mismo grado de exactitud que los métodos de Montecarlo).

En el ámbito de la dosimetría de referencia, la actividad integrada en el tiempo y los coeficientes de actividad integrada en el tiempo se determinan respecto de un grupo de pacientes, o de voluntarios sanos, o se extrapolan a partir de experimentación en animales para obtener características farmacocinéticas “de referencia”. Por consiguiente, las dosis absorbidas (y los índices derivados, como las dosis efectivas) se calculan para un modelo y no deberían utilizarse para pacientes concretos. Los resultados de mediciones dosimétricas suelen presentarse en informes de cálculos de dosis del Comité sobre dosis médica de radiación interna e integrarse en los informes de la ICRP. En la figura 7.7 se presenta la evolución de los modelos de dosimetría en el tiempo [7.39].

Si se pasa de fines de diagnóstico a fines de tratamiento es necesario buscar más exactitud. Ello justifica hacer **mediciones dosimétricas en pacientes concretos**.

El primer paso por lo general es obtener variables farmacocinéticas específicas para cada paciente. Desde hace mucho tiempo se reconoce que ese es un requisito para hacer **mediciones dosimétricas en pacientes concretos**. Sin embargo, durante mucho tiempo fue imposible calcular la irradiación que se administraba a los pacientes (es decir, en función de la disposición espacial de cada paciente), lo cual aún constituye un desafío para la mayor parte de los departamentos médicos. Por ello, las labores que tenían por objeto individualizar

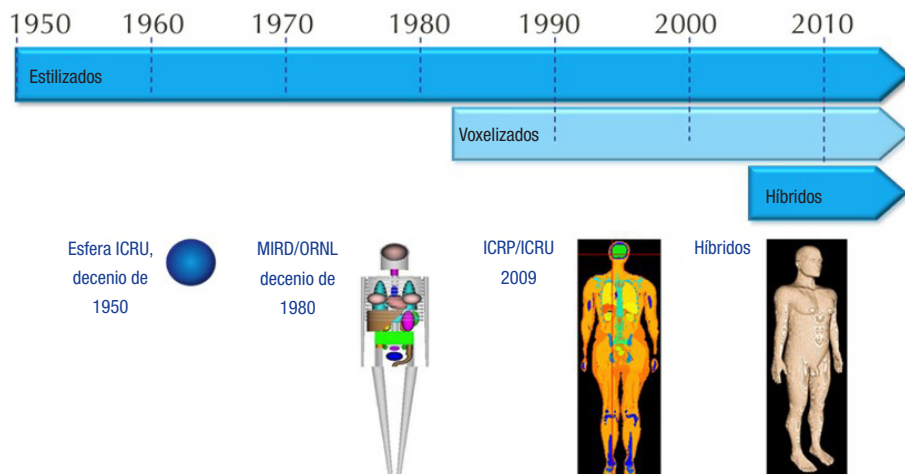


Fig. 7.7. Modelos de cálculo diseñados para hacer mediciones dosimétricas de radiofármacos [7.40]. Reproducido con la autorización de la Oficina de Publicaciones del CORDIS.

las mediciones dosimétricas clínicas implicaban adaptar el modelo que parte de valores de S para tener en cuenta la auténtica disposición espacial de cada paciente.

Esto pudo conseguirse (al menos en el plano orgánico y tisular) por medio de ajustes de los valores de S . Puede observarse que, por lo que se refiere a la dosis autoabsorbida ($r_T = r_S$), si el valor de referencia de S se ajusta en función de la relación de masa que hay entre la masa de referencia y la masa de la región blanco en el paciente concreto (p. ej., un órgano), puede obtenerse un valor aproximado adecuado del valor de S del paciente concreto por medio de:

$$S(r_T \leftarrow r_s)_{\text{pat}} = S(r_T \leftarrow r_s)_{\text{ref}} \times \frac{M_{\text{ref}}(r_T)}{M_{\text{pat}}(r_T)} \quad (7.18)$$

En sentido estricto, ese supuesto solo tiene validez en condiciones de radiación no penetrante y si la masa del órgano no se modifica al tiempo que se administra la dosis absorbida.

En el ejemplo siguiente, extraído de Divoli *et al.* [7.41], los valores de S de nueve pacientes con características morfológicas distintas se obtuvieron por medio de simulaciones de Montecarlo (MCNPX 2.5.0). Las variaciones de talla y peso se modificaron en torno a la talla y el peso de referencia del modelo de varón que incluye OLINDA (1,74 m y 70 kg), como se presenta en la figura 7.8.

En el caso del ^{131}I , los valores de S de los riñones (dosis autoabsorbida) se presentan en la figura 7.9. Los valores de S normalizados se obtuvieron de OLINDA (V1) y no se hicieron ajustes en función de la masa (es decir, los valores de S de todos los pacientes son idénticos, independientemente del volumen y la masa renales). Los valores de S de los pacientes concretos se obtuvieron con MCNPX tras segmentar los riñones en cada paciente. Como puede observarse, hay diferencias considerables (en ocasiones de más del doble) entre los valores de S normalizados y los calculados para los pacientes concretos. Si se hacen ajustes en función de la masa, los valores normalizados ajustados apenas difieren unos pocos puntos porcentuales de los valores de S de los pacientes concretos.

Desde un punto de vista práctico, ajustar los valores de S es un método excelente para individualizar las mediciones dosimétricas, puesto que por lo general las masas de los órganos y los tejidos de los pacientes concretos pueden obtenerse a partir de imágenes de TC. Por otra parte, por lo que se refiere a las mediciones dosimétricas en pacientes concretos (p. ej., con fines de tratamiento), debería proscribirse el uso de valores de S únicos, sin haber hecho ajustes en función de la masa. El ajuste en función de la masa es una de las funciones que ofrecen OLINDA (V1 y V2) e IDAC (V2.1).

En sentido estricto, en las mediciones dosimétricas en pacientes concretos es necesario que todos los pasos que se lleven a cabo para obtener la dosis absorbida sean específicos para el paciente, desde la determinación de las

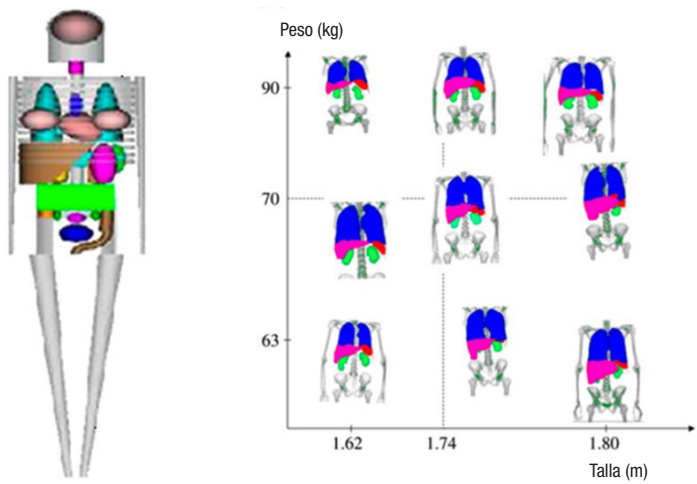


Fig. 7.8. Distribución de la talla y el peso de los nueve pacientes, extraída de Divoli et al., 2009 [7.41]. Reproducido con la autorización de la editorial del Journal of Nuclear Medicine.

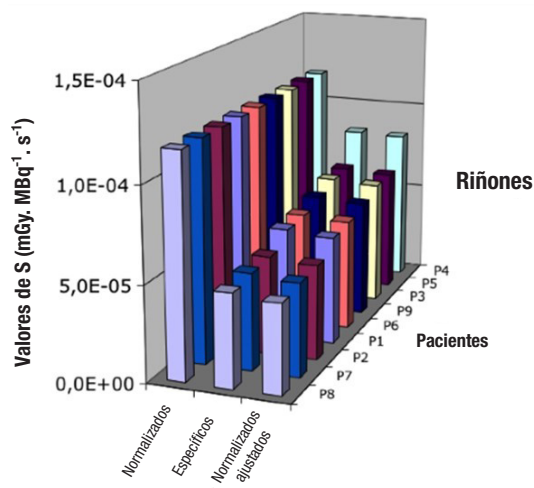


Fig. 7.9. Valores de S normalizados, específicos y ajustados de los riñones ($\text{mGy} \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$) en el caso del ^{131}I en nueve modelos de pacientes (P1 a P9). Reproducido con la autorización de la editorial del Journal of Nuclear Medicine.

características farmacocinéticas ($\tilde{A}$) hasta el propio cálculo de la dosis absorbida. De manera ideal, ello significa que la disposición espacial (la densidad) de los órganos y los tejidos de interés debería conocerse a la perfección. De ser el caso, no tiene sentido calcular de manera explícita los valores de S , y puede calcularse directamente la dosis absorbida o la tasa de dosis absorbida correspondiente al paciente. Los resultados pueden presentarse en función de la dosis absorbida promedio en los volúmenes de interés, pero, de ser necesario, también pueden obtenerse histogramas de dosis y volumen con la dosis absorbida. Evidentemente, como ocurre en todos los métodos dosimétricos en los que se recurre a la voxelización, ello plantea la disyuntiva de la viabilidad de determinar la actividad (o la actividad integrada en el tiempo) con voxelización.

En la literatura científica pueden encontrarse varios ejemplos de códigos para calcular la dosis absorbida. Aunque en los códigos más antiguos por lo general se utilizan cálculos a partir de convolución (y, por consiguiente, en medios homogéneos) [7.15, 7.16, 7.42], en la mayor parte de los códigos que se han propuesto de manera reciente se incluye la modelización explícita del transporte de radiación y la transferencia de energía (es decir, modelización por métodos de Montecarlo). Por ejemplo, Raydose [7.43] es un código basado en Geant4 para calcular las tasas de dosis absorbida en el marco de mediciones dosimétricas clínicas. La disposición espacial de los pacientes se calcula a partir de sistemas de obtención de imágenes de TC que observan las disposiciones de DICOM, y la actividad se obtiene en el plano de los vóxeles por medio de gammagrafías (por medio de PET o SPECT). Pueden trazarse mapas tridimensionales de la dosis absorbida por medio de la integración de mapas de tasas de dosis absorbida y la generación de histogramas de dosis absorbida y volumen (fig. 7.10). El código VIDA, que Kost *et al.* presentaron en 2015 [7.44], es otro código dosimétrico basado en Geant4 para dosimetría de referencia (cálculo de valores de S) o para uso médico.

En el cuadro 7.3 se resumen los distintos métodos generales para hacer mediciones dosimétricas de radiofármacos.

El cálculo de la dosis absorbida es una etapa de la cadena de mediciones dosimétricas. Como tal, no puede disociarse del marco ni de la finalidad del cálculo (para diagnóstico o para tratamiento). Las demás etapas de interés, como la determinación de la actividad, también deben tenerse en cuenta, ya que condicionan el grado de minuciosidad que puede o debe utilizarse para calcular la dosis absorbida, y las incertidumbres que se asocian al proceso. Tras fijar el marco para hacer las determinaciones ya puede elegirse el algoritmo más adecuado para calcular la dosis absorbida.

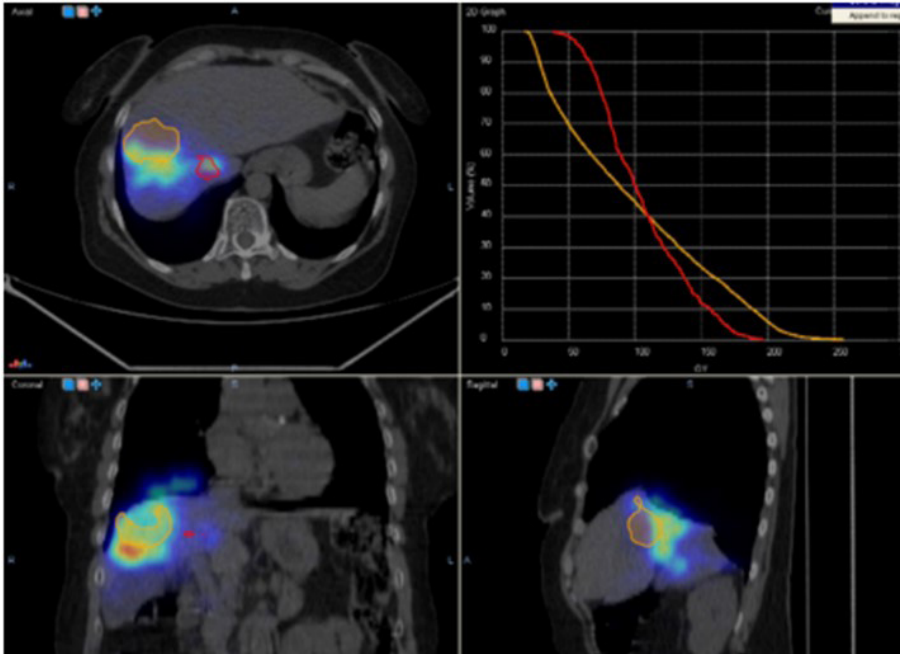


Fig. 7.10. Ilustración de un histograma de dosis absorbida y volumen obtenido con Raydose [7.43]. Cortesía de E. Spezi.

CUADRO 7.3. RESUMEN DE LOS MÉTODOS PARA HACER MEDICIONES DOSIMÉTRICAS DE RADIOFÁRMACOS

(cortesía de M. Bardiès)

Marco	Determinación de las características farmacocinéticas ($\tilde{A}$)	Cálculo de la dosis absorbida (S)	Finalidad
Diagnóstico	Grupo que representa una población	En modelos	Dosimetría de referencia en modelos: informes de cálculos de dosis de la ICRP o del Comité sobre dosis médica de radiación interna
Tratamiento 1)	En pacientes concretos	En modelos $\pm$ ajustados en función de la masa de los órganos	Mediciones dosimétricas “ajustadas” a partir de modelos

CUADRO 7.3. RESUMEN DE LOS MÉTODOS PARA HACER MEDICIONES DOSIMÉTRICAS DE RADIOFÁRMACOS

(cortesía de M. Bardiès) (cont.)

Marco	Determinación de las características farmacocinéticas ($\hat{A}$)	Cálculo de la dosis absorbida (S)	Finalidad
Tratamiento 2)	En pacientes concretos	En pacientes concretos	Exclusivamente mediciones dosimétricas en pacientes concretos

7.5. RESUMEN DE LOS MÉTODOS PARA CALCULAR LA DOSIS ABSORBIDA

El cálculo de la dosis absorbida solo es una de las etapas del proceso de medición dosimétrica. En los últimos decenios se han hecho impresionantes avances en este ámbito. En la actualidad puede calcularse la dosis absorbida en cualquier disposición espacial y respecto de diversas densidades, y los resultados pueden presentarse no solo como dosis absorbidas medias en volúmenes, órganos o tejidos macroscópicos, sino también como histogramas de dosis absorbida y volumen, respecto de los volúmenes de interés definidos por los usuarios.

Es necesario hacer estudios acerca de la relación que hay entre el alcance de la radiación y el muestreo de la disposición espacial. La determinación voxelizada de la disposición espacial no ofrece necesariamente garantías de exactitud [7.45]. Puede ser necesario afinar la caracterización de la disposición espacial para adaptarla al entorno: cabe esperar que no se obtengan resultados de medición dosimétrica satisfactorios si se utiliza una descripción demasiado general de la disposición [7.46], incluso si está voxelizada.

Sin embargo, la exactitud que se asocia al cálculo de la dosis absorbida (independientemente de la incertidumbre de la cuantificación de la actividad) ha mejorado notoriamente, en especial debido a la cada vez mayor disponibilidad de códigos para simulaciones de Montecarlo adaptados a la dosimetría en medicina nuclear. Ese patente aumento de la exactitud no debe ocultar el hecho de que el proceso de cálculo de las dosis absorbidas depende de otras etapas de la cadena de mediciones dosimétricas: es posible que los valores de incertidumbre asociados a la determinación de la magnitud y la ubicación de las fuentes radiactivas menoscaben la exactitud global de las mediciones dosimétricas con fines médicos.

Además, el método dosimétrico que se utilice depende de si el objetivo que se busca es médico o científico: cabe esperar que al obtener valores de dosimetría de **referencia** sea necesario emplear un mayor grado de minuciosidad y tratar de lograr la mayor exactitud posible.

Dicho lo anterior, se cuenta con algoritmos de cálculo de la dosis absorbida que pueden utilizarse en los diversos entornos en los que se hace dosimetría en medicina nuclear. También se cuenta con recursos para calcular la dosis absorbida [7.47, 7.48]. En los últimos años, la comparación entre los distintos métodos ha conformado un ámbito de interés [7.49, 7.50]. Debido a que cada vez hay más paquetes disponibles en el mercado, el estudio de los algoritmos con los que cuenta cada programa informático es de actualidad y debe hacerse en el marco de otros aspectos propios del método de dosimetría clínica. El cálculo de la dosis absorbida es apenas una de las etapas del método de dosimetría clínica, y la incertidumbre que conlleva debe tenerse en cuenta en el marco de los demás elementos que contribuyen a la incertidumbre global, como se examina en el capítulo 9.

REFERENCIAS

- [7.1] BOLCH, W.E., et al., MIRD Pamphlet No. 17: The dosimetry of nonuniform activity distributions — radionuclide S values at the voxel level, *J. Nucl. Med.* **40** 1 (1999) 11S–36S.
- [7.2] LANCONELLI, N., et al., A free database of radionuclide voxel S values for the dosimetry of nonuniform activity distributions, *Phys. Med. Biol.* **57** 2 (2012) 517–533,
<https://doi.org/10.1088/0031-9155/57/2/517>
- [7.3] ANDERSSON, M., JOHANSSON, L., ECKERMAN, K., MATTSSON, S., IDAC-Dose 2.1, an internal dosimetry program for diagnostic nuclear medicine based on the ICRP adult reference voxel phantoms, *EJNMMI Res.* **7** 1 (2017) 88,
<https://doi.org/10.1186/s13550-017-0339-3>
- [7.4] STABIN, M.G., SPARKS, R.B., CROWE, E., OLINDA/EXM: The second-generation personal computer software for internal dose assessment in nuclear medicine, *J. Nucl. Med.* **46** 6 (2005) 1023–1027.
- [7.5] LOEVINGER, R., BUDINGER, T., WATSON, E., MIRD Primer for Absorbed Dose Calculations, The Society of Nuclear Medicine, New York (1991).
- [7.6] BARDIÈS, M., “Small-scale dosimetry and microdosimetry”, Dosimetry for Radionuclide Therapy, Report 104, IPEM, York, UK (2011).

- [7.7] BARDIÈS, M., KWOK, C., SGOUROS, G., “Dose point-kernels for radionuclide dosimetry”, *Therapeutic Applications of Monte Carlo Calculations in Nuclear Medicine* (ZAIDI, H., SGOUROS, G., Eds), CRC Press, Boca Raton, FL (2002),
<https://doi.org/10.1201/9781420033250-7>
- [7.8] FERRER, L., CHOUIN, N., BITAR, A., LISBONA, A., BARDIÈS, M., Implementing dosimetry in GATE: Dose-point kernel validation with GEANT4 4.8. 1, *Cancer Biother. Radiopharm.* **22** 1 (2007) 125–129,
<https://doi.org/10.1089/cbr.2007.304>
- [7.9] BOTTA, F., et al., Calculation of electron and isotopes dose point kernels with FLUKA Monte Carlo code for dosimetry in nuclear medicine therapy, *Med. Phys.* **38** 7 (2011) 3944–3954,
<https://doi.org/10.1118/1.3586038>
- [7.10] GIAP, H.B., MACEY, D.J., BAYOUTH, J.E., BOYER, A.L., Validation of a dose-point kernel convolution technique for internal dosimetry, *Phys. Med. Biol.* **40** 3 (1995) 365–381,
<https://doi.org/10.1088/0031-9155/40/3/003>
- [7.11] DIEUDONNÉ, A., HOBBS, R.F., BOLCH, W.E., SGOUROS, G., GARDIN, I., Fine-resolution voxel S values for constructing absorbed dose distributions at variable voxel size, *J. Nucl. Med.* **51** 10 (2010) 1600–1607,
<https://doi.org/10.2967/jnumed.110.077149>
- [7.12] FERNÁNDEZ, M., et al., A fast method for rescaling voxel S values for arbitrary voxel sizes in targeted radionuclide therapy from a single Monte Carlo calculation, *Med. Phys.* **40** 8 (2013) 082502,
<https://doi.org/10.1118/1.4812684>
- [7.13] SANCHEZ-GARCIA, M., GARDIN, I., LEBTAHI, R., DIEUDONNÉ, A., A new approach for dose calculation in targeted radionuclide therapy (TRT) based on collapsed cone superposition: Validation with (90)Y, *Phys. Med. Biol.* **59** 17 (2014) 4769–4784,
<https://doi.org/10.1088/0031-9155/59/17/4769>
- [7.14] KOLBERT, K.S., et al., Implementation and evaluation of patient-specific three-dimensional internal dosimetry, *J. Nucl. Med.* **38** 2 (1997) 301–308.
- [7.15] GUY, M.J., FLUX, G.D., PAPAVALSILEIOU, P., FLOWER, M.A., OTT, R.J., RMDP: A dedicated package for ¹³¹I SPECT quantification, registration and patient-specific dosimetry, *Cancer Biother. Radiopharm.* **18** 1 (2003) 61–69,
<https://doi.org/10.1089/108497803321269331>
- [7.16] GARDIN, I., et al., Voxeldose: A computer program for 3-D dose calculation in therapeutic nuclear medicine, *Cancer Biother. Radiopharm.* **18** 1 (2003) 109–115,
<https://doi.org/10.1089/108497803321269386>
- [7.17] BARDIÈS, M., LJUNGBERG, M., “Monte Carlo codes in radionuclide dosimetry”, *Dosimetry for Radionuclide Therapy*, Report 104, IPEM, York, UK (2011).

- [7.18] BERGER, M.J., “Monte Carlo calculation of the penetration and diffusion of fast charged particles”, *Methods in Computational Physics*, Vol. 1 (ALDER, B., FERNBACH, S., ROTENBERG, M., Eds), Academic Press, New York (1963).
- [7.19] SNYDER, W., FORD, M., WARNER, G., WATSON, S., MIRD Pamphlet No. 11: S, absorbed dose per unit cumulated activity for selected radionuclides and organs, Society of Nuclear Medicine, New York (1975).
- [7.20] CRISTY, M., ECKERMAN, K.F., Specific Absorbed Fractions of Energy at Various Ages from Internal Photon Sources: 1, Methods, Rep. ORNL/TM-8381/V1, Oak Ridge Natl Lab., Oak Ridge, TN (1987),
<https://doi.org/10.2172/6233735>
- [7.21] CRISTY, M., ECKERMAN, K.F., Specific Absorbed Fractions of Energy at Various Ages from Internal Photon Sources: 2, One-year-old, Rep. ORNL/TM-8381/V2, Oak Ridge Natl Lab., Oak Ridge, TN (1987),
<https://doi.org/10.2172/6203023>
- [7.22] CRISTY, M., ECKERMAN, K.F., Specific Absorbed Fractions of Energy at Various Ages from Internal Photon Sources: 3, Five-year-old, Rep. ORNL/TM-8381/V3, Oak Ridge Natl Lab., Oak Ridge, TN (1987),
<https://doi.org/10.2172/6263443>
- [7.23] CRISTY, M., ECKERMAN, K.F., Specific Absorbed Fractions of Energy at Various Ages from Internal Photon Sources: 4, Ten-year-old, Rep. ORNL/TM-8381/V4, Oak Ridge Natl Lab., Oak Ridge, TN (1987),
<https://doi.org/10.2172/6233673>
- [7.24] CRISTY, M., ECKERMAN, K.F., Specific Absorbed Fractions of Energy at Various Ages from Internal Photon Sources: 5, Fifteen-year-old Male and Adult Female, Rep. ORNL/TM-8381/V5, Oak Ridge Natl Lab., Oak Ridge, TN (1987),
<https://doi.org/10.2172/6263426>
- [7.25] CRISTY, M., ECKERMAN, K.K., Specific Absorbed Fractions of Energy at Various Ages from Internal Photon Sources: 6, Newborn, Rep. ORNL/TM-8381/V6, Oak Ridge Natl Lab., Oak Ridge, TN (1987),
<https://doi.org/10.2172/6202949>
- [7.26] CRISTY, M., ECKERMAN, K.F., Specific Absorbed Fractions of Energy at Various Ages from Internal Photon Sources: 7, Adult Male, Rep. ORNL/TM-8381/V7, Oak Ridge Natl Lab., Oak Ridge, TN (1987),
<https://doi.org/10.2172/6233638>
- [7.27] ZAIDI, H., SGOUROS, G., *Therapeutic Applications of Monte Carlo Calculations in Nuclear Medicine*, CRC Press, Boca Raton, FL (2002),
<https://doi.org/10.1201/9781420033250>
- [7.28] BROWN, F., MCNP — A General Monte-Carlo N-Particle Transport Code, Los Alamos National Laboratory, Los Alamos, NM (2003).
- [7.29] HIRAYAMA, H., NAMITO, Y., NELSON, W.R., BIELAJEW, A.F., WILDERMAN, S.J., *The EGS5 Code System*, Technical Report, SLAC Natl Accelerator Lab., Menlo Park, CA (2005),
<https://doi.org/10.2172/877459>

- [7.30] KAWRAKOW, I., ROGERS, D., The EGSnrc Code System: Monte Carlo Simulation of Electron and Photon Transport, NRC Report PIRS-701, NRC, Ottawa (2000).
- [7.31] GEANT4 COLLABORATION, Book for Application Developers (2017).
- [7.32] JAN, S., et al., GATE: A simulation toolkit for PET and SPECT, *Phys. Med. Biol.* **49** 19 (2004) 4543–4561.
- [7.33] FERRARI, A., SALA, P.R., FASSO, A., RANFT, J., FLUKA: A Multi-Particle Transport Code, CERN-2005-010, SLAC, Stanford, CA (2005),
<https://doi.org/10.2172/877507>
- [7.34] ORGANISATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT, PENELOPE: A Code System for Monte Carlo Simulation of Electron and Photon Transport, Workshop Proc. Issy-les-Moulineaux, NEA/OECD, Paris (2003).
- [7.35] SARRUT, D., et al., A review of the use and potential of the GATE Monte Carlo simulation code for radiation therapy and dosimetry applications, *Med. Phys.* **41** 6 Part 1 (2014) 064301,
<https://doi.org/10.1118/1.4871617>
- [7.36] MENZEL, H.-G., CLEMENT, C., DeLUCA, P., Realistic reference phantoms: An ICRP/ICRU joint effort. A report of adult reference computational phantoms, ICRP Publication 110, *Ann. ICRP* **39** 2 (2009) 1–64,
<https://doi.org/10.1016/j.icrp.2009.09.001>
- [7.37] STABIN, M.G., MIRDOSE: Personal computer software for internal dose assessment in nuclear medicine, *J. Nucl. Med.* **37** 3 (1996) 538–546.
- [7.38] VILLOING, D., MARCATILI, S., GARCIA, M.-P., BARDIÈS, M., Internal dosimetry with the Monte Carlo code GATE: Validation using the ICRP/ICRU female reference computational model, *Phys. Med. Biol.* **62** 5 (2017) 1885–1904,
<https://doi.org/10.1088/1361-6560/62/5/1885>
- [7.39] EBERLEIN, U., et al., Biokinetics and dosimetry of commonly used radiopharmaceuticals in diagnostic nuclear medicine — a review, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **38** 12 (2011) 2269–2281,
<https://doi.org/10.1007/s00259-011-1904-z>
- [7.40] PedDose.net, Dosimetry and Health Effects of Diagnostic Applications of Radiopharmaceuticals with particular emphasis on the use in children and adolescents | PEDDOSE.NET | Project | News & Multimedia | FP7 | CORDIS | European Commission (europa.eu)
- [7.41] DIVOLI, A., et al., Effect of patient morphology on dosimetric calculations for internal irradiation as assessed by comparisons of Monte Carlo versus conventional methodologies, *J. Nucl. Med.* **50** 2 (2009) 316–323,
<https://doi.org/10.2967/jnumed.108.056705>
- [7.42] SGOUROS, G., KOLBERT, K.S., “The three-dimensional internal dosimetry software package, 3D-ID”, *Therapeutic Applications of Monte Carlo Calculations in Nuclear Medicine* (ZAIDI, H., SGOUROS, G., Eds), CRC Press, Boca Raton, FL (2002),
<https://doi.org/10.1201/9781420033250-11>

- [7.43] MARCATILI, S., et al., Development and validation of RAYDOSE: A Geant4-based application for molecular radiotherapy, *Phys. Med. Biol.* **58** 8 (2013) 2491–2508,
<https://doi.org/10.1088/0031-9155/58/8/2491>
- [7.44] KOST, S.D., DEWARAJA, Y.K., ABRAMSON, R.G., STABIN, M.G., VIDA: A voxel-based dosimetry method for targeted radionuclide therapy using Geant4, *Cancer Biother. Radiopharm.* **30** 1 (2015) 16–26,
<https://doi.org/10.1089/cbr.2014.1713>
- [7.45] PETER, J., TORNAL, M.P., JASZCZEK, R.J., Analytical versus voxelized phantom representation for Monte Carlo simulation in radiological imaging, *IEEE Trans. Med. Imaging* **19** 5 (2000) 556–564,
<https://doi.org/10.1109/42.870266>
- [7.46] MARCATILI, S., VILLOING, D., GARCIA, M.P., BARDIÈS, M., Multi-scale hybrid models for radiopharmaceutical dosimetry with Geant4, *Phys. Med. Biol.* **59** 24 (2014) 7625–7641,
<https://doi.org/10.1088/0031-9155/59/24/7625>
- [7.47] OpenDose,
<https://opendose.org>
- [7.48] S values for voxel dosimetry,
http://www.medphys.it/down_svoxel.htm
- [7.49] GRIMES, J., CELLER, A., Comparison of internal dose estimates obtained using organ-level, voxel S value, and Monte Carlo techniques, *Med. Phys.* **41** 9 (2014) 092501,
<https://doi.org/10.1118/1.4892606>
- [7.50] MARCATILI, S., VILLOING, D., MAUXION, T., McPARLAND, B.J., BARDIÈS, M., Model-based versus specific dosimetry in diagnostic context: Comparison of three dosimetric approaches, *Med. Phys.* **42** 3 (2015) 1288–1296,
<https://doi.org/10.1118/1.4907957>

Capítulo 8

MODELIZACIÓN DE ASPECTOS MÉDICOS Y RADIOBIOLÓGICOS DE INTERÉS EN EL TRATAMIENTO CON RADIOFÁRMACOS

G. SGOUROS, M. KONIJNENBERG

8.1. INTRODUCCIÓN

En el tratamiento con radiofármacos, las mediciones dosimétricas tienen por objeto conocer o prever los efectos biológicos que cabe esperar que se produzcan tras administrar un radiofármaco a un paciente. En la medicina nuclear con fines de diagnóstico, el efecto biológico de interés es el riesgo de detrimento por la radiación, que, en los niveles de dosis absorbida que se manejan, principalmente es el riesgo de que ocurran efectos de presentación tardía, como el cáncer. En el tratamiento con radiofármacos, los eventos biológicos de interés son la presentación de efectos tóxicos y la eficacia del tratamiento. En ambos casos, se han creado modelos radiobiológicos para convertir la magnitud física, a saber, la dosis absorbida, en la probabilidad de que se presente una respuesta biológica. En el modelo radiobiológico que se utiliza para evaluar el riesgo de que se presenten efectos estocásticos tardíos (provocar cáncer) se incluyen factores de ponderación de la radiación y los tejidos, w_R y w_T , respectivamente [8.1, 8.2]. Esos factores se asocian a un “ser humano de referencia” y se utilizan junto con las dosis absorbidas en los órganos para calcular la dosis efectiva, E . Esa magnitud puede utilizarse para contrastar el riesgo de cáncer que se asocia al uso de radiofármacos con fines diagnósticos por medio de cuadros del riesgo atribuible durante toda la vida [8.3]. Los factores de ponderación y los valores del riesgo atribuible durante toda la vida pueden entenderse como variables en un modelo que sirve para convertir la dosis absorbida, expresada en Gy, en el riesgo de presentar cáncer. En el caso de la hipótesis de uso con fines de diagnóstico, el “modelo” radiobiológico se ha normalizado como resultado de las labores de organismos internacionales de reglamentación y de asociaciones de profesionales [8.4] y, en general, se aplica sistemáticamente en todo el mundo con fines de protección radiológica. En el caso del tratamiento con radiofármacos, aún no se ha llevado a cabo tal normalización de los modelos de dosis y efecto. Cada vez se aplican más tratamientos con radiofármacos, y los esfuerzos centrados en optimizar esos tratamientos con sistemas de planificación que partan de mediciones dosimétricas [8.5] exigirán el uso de métodos normalizados de dosimetría y

modelos radiobiológicos normalizados o “de referencia” que, en cierto modo, son análogos al concepto de “ser humano de referencia” que se utiliza para valorar el riesgo de cáncer. Si se prosigue la analogía, los modelos radiobiológicos de referencia no servirán para prever la eficacia del tratamiento ni la presentación de efectos tóxicos en pacientes concretos, sino que posibilitarán la optimización de los tratamientos a partir de fundamentos biológicos y las comparaciones entre fármacos y estrategias terapéuticas. La asociación de modelos radiobiológicos de referencia y los valores de las variables de referencia correspondientes para distintos órganos y tipos de tumores puede entenderse como un “ser humano radiobiológico de referencia” análogo al “ser humano de referencia” de la Comisión Internacional de Protección Radiológica (ICRP) [8.6, 8.7]. El hecho de que un tratamiento pueda tener éxito en un paciente concreto sin que se presenten efectos tóxicos manifiestos puede preverse si se asocian mediciones dosimétricas individualizadas y modelos radiobiológicos.

Habida cuenta de que se trata de un ámbito de investigación dinámico que está en rápida evolución y que los modelos radiobiológicos que se analizan en este capítulo son un esbozo del estado actual de la cuestión, presentamos varios modelos radiobiológicos básicos que pueden utilizarse en el tratamiento con radiofármacos. Se abordan de manera breve la finalidad de cada modelo, las situaciones en las que puede utilizarse y las limitaciones que presenta. Por lo que se refiere a los ámbitos de la radioterapia externa y la braquiterapia, en los informes de la iniciativa para el Análisis Cuantitativo de los Efectos sobre el Tejido Sano en el Ámbito Médico (QUANTEC) hay información exhaustiva acerca de los efectos de dosis y volumen que se observan en los tejidos sanos tras administrar radiación [8.8, 8.9]. Hay una diferencia considerable tanto en las tasas de dosis absorbida como en las distribuciones de la dosis absorbida entre los campos de radiación para radioterapia externa y braquiterapia y la situación en el tratamiento con radiofármacos. Por lo común, las tasas de dosis máximas que se obtienen son de 1 a 10 Gy/min en la radioterapia externa, de 1 a 30 mGy/min en la braquiterapia de baja tasa de dosis y de 1 a 10 mGy/min en el tratamiento con radiofármacos. En el tratamiento con radiofármacos emisores alfa esos valores pueden ser considerablemente menores. Ello apunta a que las tasas de dosis más altas son prácticamente 10 000 veces mayores que las tasas de dosis más bajas.

8.2. MODELO LINEAL CUADRÁTICO

Para utilizar en el ámbito del tratamiento con radiofármacos las relaciones de dosis y efecto propias de la radioterapia externa y la braquiterapia, es necesario recurrir a un modelo para hacer correcciones y tener en cuenta las marcadas diferencias que hay entre las tasas de dosis. Los modelos que se utilizan con más

frecuencia para ese fin parten de la fórmula lineal cuadrática de la proporción de células supervivientes, SF , en función de la dosis absorbida, D [8.10, 8.11]:

$$SF = e^{-(\alpha D + \beta D^2)} \quad (8.1)$$

donde α y β son variables especiales del modelo lineal cuadrático que representan el tejido y el evento de interés y que corresponden a la forma de la curva de supervivencia celular, y la variable G se aborda más adelante. La ecuación (8.1) caracteriza la proporción de células que sobreviven tras administrar una dosis absorbida, D . En la figura 8.1 se muestran las curvas de supervivencia celular características de la radioterapia externa con radiación de alta y baja transferencia lineal de energía (TLE).

El elemento G es el factor de tiempo de Lea-Catcheside que se obtiene por medio de:

$$G(T) = \frac{2}{D^2} \int_0^T \dot{D}(t) \left[\int_0^t \dot{D}(w) e^{-\mu(t-w)} dw \right] dt \quad (8.2)$$

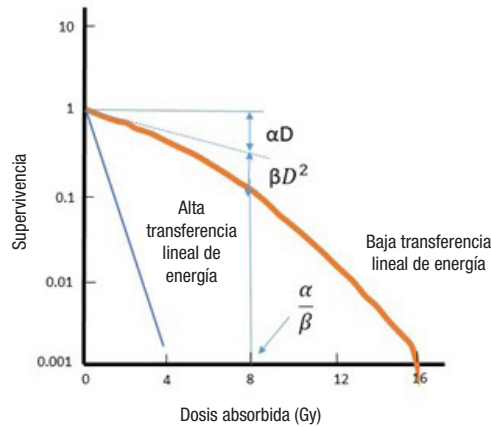


Fig. 8.1. Ilustración esquemática de las curvas de supervivencia celular correspondientes a la radiación de alta transferencia lineal de energía (muy ionizante) y a la radiación de baja transferencia lineal de energía (poco ionizante). Se señalan los componentes de la curva de supervivencia celular que se caracterizan por medio de las variables α y β del modelo lineal cuadrático, así como el cociente α / β , que representa la dosis que se absorbe cuando hay idéntica supervivencia celular como resultado de ambos componentes.

De manera clásica, ese factor se utiliza para tener en cuenta la reparación del daño en el ácido desoxirribonucleico (ADN) que tiene lugar durante la administración prolongada de radiación en un tiempo de irradiación T con una tasa de dosis absorbida $\dot{D}(t)$. Puede interpretarse que la ecuación (8.1) caracteriza la destrucción de células que se produce ya sea debido a un evento único (elemento logarítmico y lineal, $(e^{-\alpha D})$) o a dos eventos muy próximos en el tiempo y en el espacio por lo que se refiere a los procesos de reparación del daño al ADN ($e^{-\beta D^2}$). Para obtener la ecuación (8.2) se da por sentado que las características citocinéticas de la reparación siguen un modelo monoexponencial en el que μ es la constante de la tasa de reparación. La reparación cabal y fiel de las lesiones letales tiene lugar cuando $G = 0$. Cuando $0 < G < 1$, aumenta la destrucción de células debido a la reparación incorrecta de las fracturas del ADN bicatenario que se producen durante la administración prolongada de radiación. Cuando $G = 1$, la radiación se administra en una dosis única.

La dosis biológica equivalente (DBE) es un concepto que se utiliza para calcular las distintas dosis absorbidas que se requieren para que haya la misma probabilidad de que se produzca un determinado evento biológico de interés cuando las dosis absorbidas se administran con distintas pautas de fraccionamiento o tasas de dosis absorbida. Por medio de las ecuaciones (8.1) y (8.2), y observando las modificaciones que propusieron Barendsen, Fowler y Dale [8.12–8.14], se obtiene la siguiente expresión de la dosis biológica equivalente cuando se integra en el infinito:

$$BED = D \left(1 + \frac{G(\infty)D}{\alpha/\beta} \right) \quad (8.3)$$

Si se da por sentado que hay una tasa de dosis que depende del tiempo y que disminuye de manera exponencial con una constante de velocidad λ , como la que se utiliza en los tratamientos con microesferas marcadas con ^{90}Y :

$$\dot{D}(t) = \dot{D}_0 e^{-\lambda t} \quad (8.4)$$

y se resuelve la ecuación (8.2), se obtendrá la expresión de la dosis biológica equivalente [8.15]:

$$BED = D \left(1 + \frac{D}{\alpha/\beta} \cdot \frac{\lambda}{\lambda + \mu} \right) \quad (8.5)$$

El proceso de reparación del daño subletal se refleja con la constante de reparación μ y tiene lugar durante la propia administración de la dosis absorbida

por medio del tratamiento con radiofármacos. Al expresar las dosis absorbidas en función de la dosis biológica equivalente es más fácil tener en cuenta los efectos biológicos de la administración de dosis con arreglo a distintas pautas temporales (es decir, las tasas de dosis). En el tratamiento con radiofármacos reviste gran interés tener en cuenta las diferencias en las tasas de dosis [8.16, 8.17], en especial al hacer comparaciones entre las dosis absorbidas procedentes de radiofármacos de bajo y de alto peso molecular [8.18], de radiofármacos con semividas cortas y largas [8.19–8.21] o para diseñar pautas de fraccionamiento para el tratamiento con radiofármacos [8.22].

Se han publicado trabajos [8.20, 8.23] acerca de formas farmacéuticas de dosis biológica equivalente con las que pueden obtenerse perfiles de tasa de dosis más generales que los que se caracterizan por medio de la ecuación (8.4). El método general de convolución puede utilizarse para tener en cuenta procesos más complejos de reparación del daño subletal y de administración de tasas de dosis en el tiempo [8.24].

Como resulta claro a partir de la ecuación (8.5), la diferencia entre la dosis biológica equivalente y la dosis absorbida depende de la dosis absorbida, las características farmacocinéticas y el tiempo medio de reparación. Por ejemplo, en el caso de las mediciones dosimétricas renales en el tratamiento con péptidos radiomarcados con ^{177}Lu dirigidos contra receptores se ha llegado a la conclusión de que entre la dosis biológica equivalente y la dosis absorbida solo hay una diferencia de cerca del +10 % [8.25, 8.26], mientras que en los tratamientos con microesferas marcadas con ^{90}Y la diferencia es considerablemente mayor [8.27].

La Comisión Internacional de Unidades y Medidas Radiológicas (ICRU) ha publicado un informe inicial acerca de un marco amplio para modelizar efectos biológicos y plantear conceptos relativos a la dosis equieficaz (EQD) en el ámbito de la radioncología. En ese documento se recomienda utilizar una fórmula general en que las distintas pautas de administración de dosis se asocien a una pauta de referencia de administración de la dosis [8.28]. En ese tenor, la dosis equieficaz, expresada en Gy, se adoptó en calidad de magnitud recomendada. Para llevar esa magnitud a la práctica médica en la radioterapia externa, en la que la dosis absorbida total, D , suele administrarse en el tiempo en fracciones de 2 Gy pero se mantiene flexibilidad para hacer ajustes según otras pautas de fraccionamiento, la ICRU recomendó que en la nomenclatura y el símbolo de la dosis equieficaz se incluya una alusión al fraccionamiento de la dosis y también a la razón α/β . Habida cuenta de lo anterior, la magnitud que se recomienda utilizar se denomina $\text{EQD}X_{\alpha/\beta}$, donde X representa la dosis absorbida por fracción. Cuando $X = 0$, la magnitud es idéntica a la dosis biológica equivalente, con arreglo a las definiciones de las ecuaciones para tratamiento con radiofármacos (8.3) y (8.5) (para el caso de tasas de dosis que presentan disminución exponencial). En cuanto a la radioterapia externa homogénea fraccionada, $\text{BED} = nd \left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right)$, donde

d es la dosis por fracción (por lo común, $d = 2$ Gy) y n es el número total de fracciones. En el caso de un ciclo único de tratamiento con radiofármacos, ($n = 1$, $d = D$) y, tras sustituir en la ecuación (8.5):

$$EQD2_{\alpha/\beta} = \frac{D \left(\alpha/\beta + D \frac{\lambda}{\lambda + \mu} \right)}{(\alpha/\beta + 2)} \quad (8.6)$$

En las ecuaciones (8.5) y (8.6) se tienen en cuenta las diferencias en las tasas de dosis suponiendo que la tasa de dosis es uniforme en todo el volumen de tejido elegido. Si, por ejemplo, en algunas regiones de un órgano la depuración es más rápida que en otras, la dosis biológica equivalente en el volumen total no reflejará la influencia biológica de las diferencias en la tasa de dosis. A partir de la ecuación (8.5) puede obtenerse una fórmula voxelizada o para subregiones si se indexa la dosis en cada variable en función de su variación en el plano de los vóxeles o las subregiones.

Dependiendo del peso molecular del radiofármaco, de las propiedades de penetración tisular y del alcance de las partículas emitidas en el tejido, y del tamaño, las características de la irrigación y la afinidad de los receptores del tumor, cabe esperar que la distribución espacial de la dosis absorbida en un tumor no sea uniforme. En esas circunstancias, es improbable que la dosis absorbida promedio en un volumen tumoral aporte información acerca de la remisión tumoral. Por ejemplo, si a la mitad de un tumor se le administra una dosis absorbida de 100 Gy y la otra mitad recibe una dosis absorbida muy baja (casi de cero), el promedio en el volumen será de alrededor de 50 Gy, pero, debido a que una región del tumor recibió una dosis absorbida muy baja o de cero, no se logrará control tumoral, incluso si la dosis absorbida promedio es alta. La dosis uniforme equivalente consta de un valor único que se pondera de tal manera que se tiene en cuenta la probabilidad de control tumoral según la distribución espacial de la dosis absorbida en el volumen tumoral. La dosis uniforme equivalente se define como la distribución espacial de las dosis absorbidas (o los valores de dosis biológica equivalente) que, si se administran de manera uniforme al tumor, producirían una proporción de células que sobreviven idéntica a la que se obtendría con la distribución auténtica. Con arreglo a las modificaciones de Hobbs, Niemierko y O'Donoghue [8.23, 8.29, 8.30], la ecuación de la dosis uniforme equivalente es:

$$EUD = -\frac{1}{\alpha} \ln \left(\frac{\sum_{i=1}^N e^{-\alpha BED_i}}{N} \right) \quad (8.7)$$

Por medio de la ecuación (8.7) se obtiene la dosis uniforme equivalente correspondiente a un tumor único con una distribución determinada de N valores de BED_i ; cada BED_i podría corresponder a una de las N subregiones de un tumor o a la dosis biológica equivalente voxelizada (o los valores de dosis absorbida). Debido a que en el formalismo se da por sentado que todas las células que reciben una dosis biológica equivalente son clonogénicas y tienen una radiosensibilidad determinada por la variable α , el concepto de dosis uniforme equivalente no se aplica a los órganos sanos ni a los tumores grandes y heterogéneos [8.31]. En ese concepto tampoco se caracteriza de manera adecuada la heterogeneidad de dimensiones menores a los vóxeles.

La variable de sensibilidad a la radiación α no siempre se conoce del todo, y hay una manera más pragmática de definir la dosis biológica equivalente uniforme generalizada que puede aplicarse en las mediciones dosimétricas tanto en tumores como en órganos sanos:

$$gEUD = \left(\frac{\sum_{i=1}^N BED_i^a}{N} \right)^{1/a} \quad (8.8)$$

donde a indica una variable determinada de manera empírica correspondiente a la sensibilidad del tejido en respuesta a la administración de dosis no uniformes. Cuando la variable a tiene valores grandes, los valores más grandes de BED_i son los que constituyen la mayor parte de la $gEUD$. Por otra parte, los valores menores de a solo influyen sobre la $gEUD$ cuando se rebasa un volumen crítico [8.32]. El tipo de respuesta depende del evento de daño de interés y de la manera en la que se estructure la función del órgano. En el caso de los órganos que tienen subunidades funcionales organizadas en serie, las dosis absorbidas que rebasen el umbral únicamente en una pequeña región del órgano producirán daños, lo que corresponde a una situación en la que a tiene un valor grande. La médula espinal y el recto son ejemplos de órganos que funcionan en serie. En los órganos que tienen subunidades que funcionan en paralelo hay volúmenes más pequeños que pueden influir de manera relativamente independiente a la función total del órgano, lo que corresponde a valores de a pequeños. Cuando $a = 1$, la $gEUD$ equivale a la dosis biológica equivalente media. Los pulmones, el hígado y los riñones son ejemplos de órganos que funcionan en paralelo, aunque las propias nefronas estén parcialmente organizadas en serie [8.33].

La relación de dosis y efecto correspondiente a los eventos de radiación en los tejidos sanos y tumorales por lo general se caracteriza con una distribución estadística de Poisson. Por ejemplo, tras administrar una dosis absorbida, D (o una dosis uniforme equivalente en el caso de que la distribución de dosis no

sea uniforme), la probabilidad de control tumoral de un tumor que consta de un número inicial N_0 de células clonogénicas con una sensibilidad a la radiación α se determina mediante:

$$TCP = \exp(-N_0 SF) = \exp(-N_0 \exp(-\alpha D)) \quad (8.9)$$

Para que un tratamiento sea exitoso, es necesario administrar una dosis absorbida o una dosis uniforme equivalente que tenga la capacidad de destruir suficientes células clonogénicas para lograr una alta probabilidad de control tumoral. En los tumores de crecimiento rápido, la probabilidad de control tumoral debe ajustarse para incorporar el aumento del volumen tumoral en el tiempo por medio de la duplicación del valor del tiempo, T_{doubling} :

$$TCP = \exp\left(-N_0 \left[\exp(-\alpha D) + \ln 2 \frac{t}{T_{\text{doubling}}} \right]\right) \quad (8.10)$$

Por debajo de un valor clave de tasa de dosis absorbida, la velocidad de proliferación de las células tumorales restantes sobrepasará la velocidad con que se destruyen las células como resultado de la radiación.

La incidencia de efectos tóxicos en órganos sanos se caracteriza por medio de las curvas de probabilidad de daño del tejido sano, que se han trazado para varios órganos y eventos de interés referentes a los efectos tóxicos. El modelo de probabilidad de daño del tejido sano que se utiliza con más frecuencia es el de Lyman–Kutcher–Berman [8.34, 8.35]:

$$NTCP(D, D_{50}, m) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^t \exp\left(-\frac{u^2}{2}\right) du, \text{ with } t = \frac{D - D_{50}}{mD_{50}} \quad (8.11)$$

donde D_{50} es la dosis absorbida que corresponde a una probabilidad del 50 % de que se presente el evento de interés que constituye un daño y m es una variable del modelo según el tejido y el evento de interés concretos. No se conocen con detalle los valores exactos de las variables radiobiológicas de diversos órganos y tumores que deben utilizarse en la mayor parte de casos de tratamiento con radiofármacos. En el cuadro 8.1 se muestran alcances y valores recomendados sobre la base de revisiones bibliográficas hechas en el marco de la iniciativa QUANTEC [8.8].

Las magnitudes “dosis biológica equivalente” y “dosis uniforme equivalente” tienen en cuenta diferencias en la tasa de dosis y la uniformidad de las dosis, respectivamente. La evolución de la transferencia de energía en el tejido también influye sobre el efecto biológico de una dosis absorbida determinada. En

CAPÍTULO 8

CUADRO 8.1. RESUMEN DE LOS VALORES DE VARIABLES RADIOBIOLÓGICAS QUE GUARDAN RELACIÓN CON LOS EFECTOS DE LAS TASAS DE DOSIS [8.8]

Órgano	Evento de interés referente a los efectos tóxicos	Dosis absorbida media o variables referentes a la dosis o el volumen	α/β (Gy)	Vida media de reparación (h)
Riñones	Nefritis de presentación tardía	D_5 : 15–18 Gy D_{50} : 28 Gy $V_{23} < 30$ %	2,6	2.8 [8.36] (1,3–5,0) ^a
Hígado	Hepatopatía secundaria a radiación	D_5 : 30 Gy D_{50} : 42 Gy	(2,5–12,5)	2,5 [8.37]
Glándulas salivales	Disminución de la actividad salival a <25 %	D_{20} : 25 Gy D_{50} : 39 Gy	Efectos tardíos: 0,8 (0,6–2,5) Efectos tempranos: 20	0,3–4
Vejiga urinaria	Presentación tardía de características del grado ≥ 3 del RTOG	$D_{\max}$ <65 Gy $V_{65} < 50$ % $V_{80} < 15$ %	(5–10)	
Pulmón	Neumonitis sintomática	D_5 : 7 Gy D_{40} : 27 Gy $V_{20} < 30$ %	4.0 (2,2–5,8)	0,4 + 4,0 ^b
Médula ósea	Disminución del recuento de trombocitos	2 Gy [8.38]	10	0.3

Notas: D_x representa la dosis absorbida que produce un riesgo del x % de que se presente el evento de interés referente a los efectos tóxicos. V_y es el porcentaje del volumen del órgano tal que, cuando el órgano se irradia con y Gy, se produce un riesgo determinado de que se presente el evento de interés referente a los efectos tóxicos [8.8]. AD: dosis absorbida; RILD: Hepatopatía secundaria a radiación; RTOG: Grupo de Tratamientos de Radioncología.

^a Indica valores procedentes de animales de experimentación [8.39].

^b Dos elementos de reparación con distinta vida media.

el tratamiento con radiofármacos, los emisores de partículas alfa y de electrones Auger constituyen dos ejemplos de tipos de radiación que administran una densidad de depósito de energía considerablemente mayor que los emisores de fotones y de partículas beta. Esas emisiones de alta transferencia lineal de energía se asocian a efectos biológicos más potentes. La magnitud “eficacia biológica relativa” se ha utilizado para tener en cuenta el efecto biológico potenciado de las emisiones de alta transferencia lineal de energía. La eficacia biológica relativa se define de la siguiente manera:

$$RBE(X) = \frac{D_{\text{ref}}}{D_{\text{test}}}\bigg|_X \quad (8.12)$$

Como se muestra en la ecuación (8.12), la eficacia biológica relativa depende del evento biológico de interés, X , y de las radiaciones de referencia y de prueba que se hayan elegido. Para obtener un valor de eficacia biológica relativa fiable, el método de medición dosimétrica que se utilice debe proporcionar con exactitud la dosis absorbida en la subregión de tejido o en la población celular que determine el evento biológico de interés por el que se haya optado. Por lo general, los fotones que provienen de una fuente formada por un haz externo constituyen la radiación de referencia de baja transferencia lineal de energía. Sin embargo, en los informes publicados que contienen valores de eficacia biológica relativa se han utilizado distintas radiaciones de referencia y métodos para calcular las dosis absorbidas (que se resumen en la publicación monográfica del Comité sobre dosis médica de radiación interna acerca de las mediciones dosimétricas con emisores alfa [8.40]), lo que ha dado como resultado que haya una gama muy amplia de valores de eficacia biológica relativa correspondientes a distintos agentes emisores alfa y tipos de tejido.

8.3. ANÁLISIS

En el ámbito de la protección radiológica, se ha determinado que la dosis efectiva, E , es la magnitud más adecuada para comprender las repercusiones biológicas (es decir, el riesgo de que se presenten daños secundarios a la radiación) de una exposición radiológica baja (es decir, con fines de diagnóstico). Esta magnitud se calcula por medio de un modelo implícito que incluye las dimensiones anatómicas y las características de un ser humano de referencia y factores de ponderación para la radiación y los tejidos. La dosis efectiva y el modelo y los valores de variables conexos (acordados en el plano internacional) han hecho posible hacer comparaciones entre distintos radiofármacos y procedimientos de diagnóstico por la imagen. Los órganos reguladores también

han utilizado ese marco para definir umbrales de exposición a la radiación que pueden utilizarse en el diagnóstico por la imagen.

En este capítulo se presentó un resumen de los modelos radiobiológicos que pueden utilizarse en el tratamiento con radiofármacos. Los modelos que se analizaron parten del bien consolidado formalismo lineal cuadrático. Se ha tomado nota de ampliaciones del modelo lineal cuadrático desarrolladas con anterioridad en las que se tienen en cuenta diferencias en las tasas de dosis, la distribución espacial y el tipo de radiación. Se reconoce ampliamente que esas diferencias en la administración de dosis absorbidas en el tratamiento con radiofármacos influyen de manera considerable sobre la eficacia y la presentación de efectos tóxicos. Los modelos que se presentaron no necesariamente representan los más modernos avances en modelización radiobiológica; sin embargo, esos modelos gozan de una amplia aceptación y se considera que son adecuados para ofrecer orientación acerca de cómo convertir datos de dosis absorbidas, tasas de dosis y distribución espacial para hacer comparaciones entre distintos fármacos y pautas de tratamiento por lo que respecta a la eficacia y los efectos tóxicos que cabría esperar.

REFERENCIAS

- [8.1] INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIOLOGICAL PROTECTION, 1990 Recommendations of the ICRP, ICRP Publication 60, Ann. ICRP 21 1–3, Pergamon, Oxford (1991),
[https://doi.org/10.1016/0146-6453\(91\)90066-P](https://doi.org/10.1016/0146-6453(91)90066-P)
- [8.2] INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIOLOGICAL PROTECTION, The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection, ICRP Publication 103, Ann. ICRP 37 2–4 (2007).
- [8.3] NATIONAL RESEARCH COUNCIL, Health risks from exposure to low levels of ionizing radiation: BEIR VII Phase 2, The National Academies Press, Washington, DC (2005).
- [8.4] BOLCH, W.E., ECKERMAN, K.F., SGOUROS, G., THOMAS, S.R., MIRD Pamphlet No. 21: A generalized schema for radiopharmaceutical dosimetry — standardization of nomenclature, J. Nucl. Med. **50** 3 (2009) 477–484,
<https://doi.org/10.2967/jnumed.108.056036>
- [8.5] SGOUROS, G., GOLDENBERG, D.M., Radiopharmaceutical therapy in the era of precision medicine, Eur. J. Cancer **50** 13 (2014) 2360–2363,
<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.04.025>
- [8.6] INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIOLOGICAL PROTECTION, Report of the Task Group on Reference Man, ICRP23, Pergamon, Oxford (1975).

- [8.7] INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIOLOGICAL PROTECTION, Basic anatomical and physiological data for use in radiological protection: Reference values, ICRP Publication 89, Ann. ICRP **32** 3–4 (2002) 5–265,
[https://doi.org/10.1016/S0146-6453\(03\)00002-2](https://doi.org/10.1016/S0146-6453(03)00002-2)
- [8.8] BENTZEN, S.M., et al., Quantitative analyses of normal tissue effects in the clinic (QUANTEC): An introduction to the scientific issues, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. **76** 3 Suppl. (2010) S3–S9,
<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.09.040>
- [8.9] DEASY, J.O., et al., Improving normal tissue complication probability models: The need to adopt a “data-pooling” culture, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. **76** 3 Suppl. (2010) S151–154,
<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.06.094>
- [8.10] BRENNER, D.J., HLATKY, L.R., HAHNFELDT, P.J., HUANG, Y., SACHS, R.K., The linear-quadratic model and most other common radiobiological models result in similar predictions of time-dose relationships, Radiat. Res. **150** 1 (1998) 83–91,
<https://doi.org/10.2307/3579648>
- [8.11] BROWN, J.M., CARLSON, D.J., BRENNER, D.J., The tumor radiobiology of SRS and SBRT: Are more than the 5 Rs involved? Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. **88** 2 (2014) 254–262,
<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.07.022>
- [8.12] BARENDSSEN, G.W., Dose fractionation, dose rate and iso-effect relationships for normal tissue responses, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. **8** 11 (1982) 1981–1997,
[https://doi.org/10.1016/0360-3016\(82\)90459-X](https://doi.org/10.1016/0360-3016(82)90459-X)
- [8.13] FOWLER, J.F., Radiobiological aspects of low dose rates in radioimmunotherapy, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. **18** 5 (1990) 1261–1269,
[https://doi.org/10.1016/0360-3016\(90\)90467-X](https://doi.org/10.1016/0360-3016(90)90467-X)
- [8.14] DALE, R.G., Dose-rate effects in targeted radiotherapy, Phys. Med. Biol. **41** 10 (1996) 1871–1884,
<https://doi.org/10.1088/0031-9155/41/10/001>
- [8.15] DALE, R.G., The application of the linear-quadratic dose-effect equation to fractionated and protracted radiotherapy, Br. J. Radiol. **58** 690 (1985) 515–528,
<https://doi.org/10.1259/0007-1285-58-690-515>
- [8.16] O'DONOGHUE, J., Relevance of external beam dose-response relationships to kidney toxicity associated with radionuclide therapy, Cancer Biother. Radiopharm. **19** 3 (2004) 378–387,
<https://doi.org/10.1089/1084978041425025>
- [8.17] WHELDON, T.E., O'DONOGHUE, J.A., The radiobiology of targeted radiotherapy, Int. J. Radiat. Biol. **58** 1 (1990) 1–21,
<https://doi.org/10.1080/09553009014551401>
- [8.18] SGOUROS, G., Introduction to kidney dose-response for radionuclide therapy, Cancer Biother. Radiopharm. **19** 3 (2004) 357–358,
<https://doi.org/10.1089/1084978041425061>

- [8.19] RAO, D.V., HOWELL, R.W., Time-dose-fractionation in radioimmunotherapy: Implications for selecting radionuclides, *J. Nucl. Med.* **34** 10 (1993) 1801–1810.
- [8.20] HOWELL, R.W., GODDU, S.M., RAO, D.V., Application of the linear-quadratic model to radioimmunotherapy: Further support for the advantage of longer-lived radionuclides, *J. Nucl. Med.* **35** 11 (1994) 1861–1869.
- [8.21] HOWELL, R.W., GODDU, S.M., RAO, D.V., Proliferation and the advantage of longer-lived radionuclides in radioimmunotherapy, *Med. Phys.* **25** 1 (1998) 37–42,
<https://doi.org/10.1118/1.598171>
- [8.22] BAECHLER, S., et al., Three-dimensional radiobiological dosimetry of kidneys for treatment planning in peptide receptor radionuclide therapy, *Med. Phys.* **39** 10 (2012) 6118–6128,
<https://doi.org/10.1118/1.4752213>
- [8.23] HOBBS, R.F., SGOUROS, G., Calculation of the biological effective dose for piecewise defined dose-rate fits, *Med. Phys.* **36** 3 (2009) 904–907,
<https://doi.org/10.1118/1.3070587>
- [8.24] GUSTAFSSON, J., NILSSON, P., SJÖGREEN-GLEISNER, K.S., On the biologically effective dose (BED) — using convolution for calculating the effects of repair: I. Analytical considerations, *Phys. Med. Biol.* **58** 5 (2013) 1507–1527,
<https://doi.org/10.1088/0031-9155/58/5/1507>
- [8.25] SUNDLÖV, A., et al., Individualised ^{177}Lu -DOTATATE treatment of neuroendocrine tumours based on kidney dosimetry, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **44** 9 (2017) 1480–1489,
<https://doi.org/10.1007/s00259-017-3678-4>
- [8.26] SANDSTROM, M., et al., Kidney dosimetry during ^{177}Lu -DOTATATE therapy in patients with neuroendocrine tumors: Aspects on calculation and tolerance, *Acta Oncol.* **57** 4 (2018) 516–521,
<https://doi.org/10.1080/0284186X.2017.1378431>
- [8.27] DEWARAJA, Y.K., et al., Prediction of tumor control in ^{90}Y radioembolization by logit models with PET/CT-based dose metrics, *J. Nucl. Med.* **61** 1 (2020) 104–111,
<https://doi.org/10.2967/jnumed.119.226472>
- [8.28] BENTZEN, S.M., et al., Bioeffect modeling and equieffective dose concepts in radiation oncology — terminology, quantities and units, *Radiother. Oncol.* **105** 2 (2012) 266–268,
<https://doi.org/10.1016/j.radonc.2012.10.006>
- [8.29] NIEMIÉRO, A., Reporting and analyzing dose distributions: A concept of equivalent uniform dose, *Med. Phys.* **24** 1 (1997) 103–110,
<https://doi.org/10.1118/1.598063>
- [8.30] O'DONOGHUE, J.A., Implications of nonuniform tumor doses for radioimmunotherapy, *J. Nucl. Med.* **40** 8 (1999) 1337–1341.
- [8.31] JONES, L.C., HOBAN, P.W., Treatment plan comparison using equivalent uniform biologically effective dose (EUBED), *Phys. Med. Biol.* **45** 1 (2000) 159–170,
<https://doi.org/10.1088/0031-9155/45/1/311>

**MODELIZACIÓN DE ASPECTOS MÉDICOS Y RADIOBIOLÓGICOS DE INTERÉS EN EL
TRATAMIENTO CON RADIOFÁRMACOS**

- [8.32] MARKS, L.B., et al., Radiation dose–volume effects in the lung, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **76** 3 Suppl. (2010) S70–S76.
- [8.33] KÄLLMAN, P., ÅGREN, A., BRAHME, A., Tumour and normal tissue responses to fractionated non-uniform dose delivery, *Int. J. Radiat. Biol.* **62** 2 (1992) 249–262,
<https://doi.org/10.1080/09553009214552071>
- [8.34] LYMAN, J.T., Complication probability as assessed from dose-volume histograms, *Radiat. Res. Suppl.* **8** (1985) S13–19,
<https://doi.org/10.2307/3583506>
- [8.35] KUTCHER, G.J., BURMAN, C., Calculation of complication probability factors for non-uniform normal tissue irradiation: The effective volume method, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **16** 6 (1989) 1623–1630,
[https://doi.org/10.1016/0360-3016\(89\)90972-3](https://doi.org/10.1016/0360-3016(89)90972-3)
- [8.36] THAMES, H.D., ANG, K.K., STEWART, F.A., VAN DER SCHUEREN, E., Does incomplete repair explain the apparent failure of the basic LQ model to predict spinal cord and kidney responses to low doses per fraction? *Int. J. Radiat. Biol.* **54** 1 (1988) 13–19,
<https://doi.org/10.1080/09553008814551461>
- [8.37] STRIGARI, L., et al., Dosimetry in nuclear medicine therapy: Radiobiology application and results, *Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **55** 2 (2011) 205–221.
- [8.38] O'DONOGHUE, J.A., et al., Hematologic toxicity in radioimmunotherapy: Dose-response relationships for I-131 labeled antibody therapy, *Cancer Biother. Radiopharm.* **17** 4 (2002) 435–443,
<https://doi.org/10.1089/108497802760363222>
- [8.39] JOINER, M.C., VAN DER KOGEL, A.J. (Eds), *Basic Clinical Radiobiology*, CRC Press, Boca Raton, FL (2018),
<https://doi.org/10.1201/9780429490606>
- [8.40] SGOUROS, G. (Ed.), *MIRD Monograph: Radiobiology and Dosimetry for Radiopharmaceutical Therapy with Alpha-Particle Emitters*, SNMMI, Reston, VA (2015).

Capítulo 9

ANÁLISIS DE LA INCERTIDUMBRE

K. SJÖGREEN-GLEISNER, Y. DEWARAJA, J. GEAR, M. COX

9.1. INTRODUCCIÓN

Para poder calcular los riesgos o las probabilidades de que se produzcan los efectos radiobiológicos que se asocian a la administración de dosis absorbidas es fundamental conocer la fiabilidad de los valores de dosis absorbida que se calculan (es decir, cuantificar la incertidumbre que se asocia al cálculo de las dosis absorbidas). Conocer esos valores de incertidumbre también resulta esencial para fines de comunicación, tanto en los entornos clínicos, en los que los médicos toman decisiones acerca del tratamiento de los pacientes, como en los entornos de investigación, para poder comparar resultados de mediciones dosimétricas procedentes de distintos establecimientos.

La incertidumbre en las mediciones guarda estrecha relación con la trazabilidad metrológica, que, de conformidad con el Vocabulario Internacional de Metrología (VIM), se define de la manera siguiente [9.1, 9.2]: “propiedad de un resultado de medida por la cual el resultado puede relacionarse con una referencia mediante una cadena ininterrumpida y documentada de calibraciones, cada una de las cuales contribuye a la incertidumbre de medida”.

Aún hay pocos estudios centrados en el análisis de incertidumbre en las mediciones dosimétricas para tratamiento con radiofármacos, si bien en los últimos años se ha hecho más hincapié en ese ámbito y ha aumentado el interés al respecto. Los valores de incertidumbre que provienen de la calibración de sistemas de tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) para hacer mediciones dosimétricas a partir de técnicas de imagen ya se han abordado en varios estudios [9.3–9.7]. He *et al.* hicieron estudios por medio de simulaciones de Montecarlo para analizar la influencia de la incertidumbre asociada a la definición del volumen de interés [9.8] y a los cálculos hechos a partir de imágenes del tiempo de permanencia en un grupo de maniquís informáticos antropomorfos [9.9]. Flux *et al.* utilizaron un método analítico y se centraron en la propagación de errores aleatorios en la dosimetría de cuerpo entero [9.10]. Gustafsson *et al.* utilizaron un método de Montecarlo para propagar en toda la cadena de dosimetría la incertidumbre de cálculos de dosis absorbidas renales hechos a partir de imágenes [9.11]. En 2018 se publicaron las orientaciones de

la Asociación Europea de Medicina Nuclear (EANM) acerca del análisis de incertidumbre en el tratamiento con radiofármacos, incluida la propagación en la cadena de dosimetría [9.12].

El objetivo del presente capítulo es proporcionar un panorama general de los métodos con los que se cuenta para propagar la incertidumbre en la cadena de dosimetría y esbozar las fuentes de incertidumbre que podrían abordarse en los métodos de medición dosimétrica que se utilizan en distintos tipos de tratamientos con radiofármacos. Para redactar esta visión panorámica se utilizaron principios y procedimientos para valorar incertidumbres que gozan de reconocimiento internacional y figuran en la publicación titulada “*Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement*” (*GUM*) [9.13, 9.14]. Esa publicación y los documentos conexos cuentan con el aval del Comité Conjunto para las Guías en Metrología y sus organizaciones miembro: la Oficina Internacional de Pesas y Medidas (BIPM), la IEC, la IFCC, la ILAC, la ISO, la IUPAC, la IUPAP y la OIML. En este capítulo no se tratan a detalle los principios matemáticos de la propagación de incertidumbres; en su lugar, se alienta al lector a que consulte las referencias [9.12, 9.13].

9.2. TERMINOLOGÍA

Según el VIM, **medición** es el proceso que consiste en determinar una magnitud por medio de experimentación. La magnitud que se pretende medir se denomina **mensurando** y, en principio, la finalidad de todas las mediciones es determinar el auténtico valor de un mensurando. En el tratamiento con radiofármacos el mensurando puede ser, por ejemplo, la dosis absorbida que se administra a un órgano o a un tumor. En el VIM también se define en qué consiste un **procedimiento de medida**, que, además de proporcionar la descripción detallada de una medición, también incluye los cálculos necesarios para obtener un resultado de medida. Por ello, en el tratamiento con radiofármacos las mediciones dosimétricas se clasifican como un procedimiento de medida, ya que incluyen toda una cadena de eventos que abarca la medición de la actividad que se administra, las medidas que se toman en pacientes y los cálculos para obtener el valor aproximado de la dosis absorbida en un órgano o un tejido (el mensurando).

De manera general, las determinaciones de dosis absorbidas no son perfectas y sobre ellas influyen varias fuentes de **error**. Los errores suelen constar de un componente aleatorio (imprecisión) y uno sistemático (sesgo). Por un lado, los errores aleatorios son los que se deben a variaciones impredecibles o estocásticas y, por el otro, los errores sistemáticos deberían corregirse siempre que sea posible (aunque, en todo caso, forman parte del error global). Incluso si se hacen esfuerzos para reducir al mínimo la magnitud de esos errores por medio de la optimización

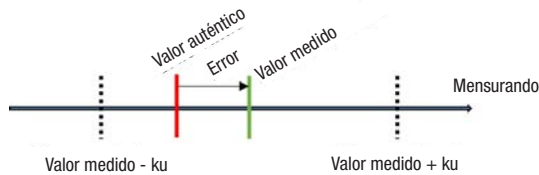


Fig. 9.1. Relación que hay entre el valor medido (es decir, el valor aproximado del mensurando) y el valor auténtico. El intervalo de cobertura corresponde al valor medido $\pm ku$, y representa el intervalo en el que se encuentra el valor auténtico según la probabilidad que se haya enunciado. Cortesía de K. Sjögren-Gleisner.

de los procedimientos de medición y de cálculo, el resultado no será más que una **aproximación** del auténtico valor del mensurando, que seguirá sin conocerse. Un **error** es la diferencia entre el valor medido y el valor auténtico. En cuanto al valor auténtico, el error es un concepto idealizado y, en la práctica, se desconoce el valor que tiene. El análisis de incertidumbre tiene por objeto determinar un intervalo en torno al valor medido en el que, con determinada probabilidad, se ubique el auténtico valor del mensurando. La incertidumbre puede acompañarse del llamado **factor de cobertura**, k , que corresponde al nivel de probabilidad de que el valor auténtico se encuentre dentro del intervalo de cobertura. Cuando el factor de cobertura equivale a la unidad, la mitad del valor del intervalo se denomina **incertidumbre típica**, que es análoga a la desviación típica de la estadística clásica [9.13]. Si se opta por $k = 2$ se obtiene una probabilidad de cobertura del 95 % si la probabilidad subyacente tiene una distribución normal. En la figura 9.1 se ilustran algunos de esos conceptos.

9.3. PROPAGACIÓN DE LA INCERTIDUMBRE

La propagación de la incertidumbre se presenta a detalle en la GUM y sus suplementos, no obstante, se resume de manera breve a continuación.

Para una magnitud resultante, $y = f(x_1, x_2, \dots, x_n)$, que a su vez depende de determinadas magnitudes de partida, $(x_1, x_2, \dots, x_n)$, la incertidumbre típica combinada de y depende de las incertidumbres típicas de cada valor $(x_1, x_2, \dots, x_n)$. Por ejemplo, si la dosis absorbida es la magnitud resultante, y , su valor de incertidumbre depende de la incertidumbre de la actividad integrada en el tiempo (que corresponde a x_1), del valor de S (x_2), y de la masa del tejido en el que se absorbe la energía de la radiación (que corresponde a x_3); véase la sección 2.5 del capítulo 2. El principal mecanismo que figura en la GUM para

propagar incertidumbres se denomina “ley de propagación de la incertidumbre”. En su forma más sencilla, la ley se expresa como sigue:

$$u_c^2(y) = \sum_{i=1}^n \left(\frac{\partial f}{\partial x_i} \right)^2 u^2(x_i) \quad (9.1)$$

donde $u_c(y)$ es la incertidumbre típica combinada resultante de y , y $u(x_i)$ es la incertidumbre típica de x_i . Las derivadas parciales $\partial f / \partial x_i$ de la función f respecto de x_i reciben el nombre de “coeficientes de sensibilidad”.

Por ello, en la cadena de cálculos que conllevan las mediciones dosimétricas para tratamiento con radiofármacos, si se conocen los valores de incertidumbre de los eslabones anteriores (las magnitudes de partida), los mecanismos que figuran en la GUM pueden utilizarse para propagar la incertidumbre al siguiente eslabón de la cadena (magnitudes resultantes), al tiempo que se tienen en cuenta otras incertidumbres que se hayan podido incorporar en el eslabón en que se encuentre el proceso en ese momento. Para propagar valores de incertidumbre debe plantearse la función de medición, f , que vincula las magnitudes de partida de un eslabón de la cadena y las magnitudes resultantes de ese eslabón. Ese modelo puede tener carácter matemático o algorítmico.

Las magnitudes resultantes de un eslabón pueden utilizarse para hacer correlaciones porque dependen de las mismas magnitudes de partida. En este caso, deben tenerse en cuenta las correlaciones, y debería utilizarse la forma de la ley de propagación de la incertidumbre que contempla la posibilidad de añadir correlaciones [9.13], que figura a continuación:

$$u_c^2(y) = \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n \frac{\partial f}{\partial x_i} \frac{\partial f}{\partial x_j} u(x_i, x_j) \equiv \sum_{i=1}^n \left(\frac{\partial f}{\partial x_i} \right)^2 u^2(x_i) + 2 \sum_{i=1}^{n-1} \sum_{j=i+1}^n \frac{\partial f}{\partial x_i} \frac{\partial f}{\partial x_j} u(x_i, x_j) \quad (9.2)$$

Por lo general, las funciones que conlleva la cuantificación de la actividad y la conversión de la actividad en dosis absorbida tienen forma de multiplicación. En este caso, conviene utilizar la incertidumbre típica relativa en lugar de la incertidumbre típica absoluta. En el caso de que f sea una función multiplicativa respecto de dos magnitudes de partida (x_1, x_2), las incertidumbres de x_1 y x_2 se propagarán según:

$$y = x_1 x_2 \Rightarrow \left(\frac{u_c(y)}{y} \right)^2 = \left(\frac{u(x_1)}{x_1} \right)^2 + \left(\frac{u(x_2)}{x_2} \right)^2 + 2 \frac{u(x_1, x_2)}{x_1 x_2} \quad (9.3)$$

Del mismo modo, cuando f se representa con un cociente entre las dos magnitudes de partida (x_1, x_2), la incertidumbre combinada se determina de la siguiente manera:

$$y = \frac{x_1}{x_2} \Rightarrow \left(\frac{u_c(y)}{y} \right)^2 = \left(\frac{u(x_1)}{x_1} \right)^2 + \left(\frac{u(x_2)}{x_2} \right)^2 - 2 \frac{u(x_1, x_2)}{x_1 x_2} \quad (9.4)$$

El término que se encuentra en el extremo de la derecha en las ecuaciones (9.3) y (9.4) se refiere a la contribución de la covarianza relativa o correlación entre x_1 y x_2 . Por consiguiente, tiene un valor de cero si se considera que x_1 y x_2 son mediciones independientes (sin correlación entre ellas) y la ley vuelve a tener su forma más sencilla (ecuación (9.1)). Farrance y Frenkel [9.15] facilitan ejemplos de expresiones de incertidumbre típica e incertidumbre típica relativa para otras funciones habituales.

El método más sencillo y el primero por el que se debe optar es utilizar la ley de propagación de la incertidumbre sin tener en cuenta las correlaciones, pero, si se procede de esta manera, pueden llegar a obtenerse valores de incertidumbre muy bajos y optimistas, o valores enormes si hay una correlación negativa entre las magnitudes de partida o f es un cociente entre las dos magnitudes de partida. La ley suele funcionar de manera adecuada cuando se tienen en cuenta las correlaciones, pero el funcionamiento se deteriora si el modelo de medición no es lineal. Dada esa situación, puede resultar más adecuado optar por un método de Montecarlo que propague distribuciones de probabilidad en lugar de incertidumbres [9.16].

9.4. FUENTES DE INCERTIDUMBRE EN LAS MEDICIONES DOSIMÉTRICAS PARA TRATAMIENTO CON RADIOFÁRMACOS

La técnica de medición que se utiliza para calcular las mediciones dosimétricas depende del tipo de tratamiento con radiofármacos de interés. Por consiguiente, la técnica debe elegirse especialmente en función de los órganos que estén en riesgo de presentar reacciones tisulares deterministas y de la viabilidad de obtener imágenes. Sin embargo, independientemente de la técnica de medición que se utilice, los pasos principales que deben seguirse y las magnitudes que deben calcularse son los mismos. En la figura 9.2 se ilustran las magnitudes que deben determinarse para calcular la dosis absorbida media a partir de una fuente radiactiva con distribución interna y los principales elementos que pueden influir sobre la incertidumbre de ese cálculo.

Para determinar la actividad de una fuente a) se utiliza un activímetro que cuente con configuración por marcación validada. El factor de calibración b) para el sistema de detección que se utiliza para hacer mediciones en pacientes se aplica para convertir la salida del detector en actividad, y para determinarlo se mide una fuente cuya actividad sea bien conocida. La salida (que por lo general se expresa en cuentas) se normaliza según el tiempo de obtención, por lo que para expresar el

factor de calibración se utiliza la unidad cuentas/segundo/MBq. A continuación, se obtienen las imágenes de los pacientes o se hacen las mediciones con el detector en distintos puntos temporales tras la administración y, a continuación, la actividad en las regiones anatómicas en las que hay captación del radionucleido c) se cuantifica en ese conjunto de imágenes. Los pasos que deben seguirse para convertir el número de cuentas detectadas en actividad en una región fuente dependen de la técnica de detección que se utilice (véase el capítulo 4). Los datos de actividad en el tiempo que se obtengan se integran en el tiempo d) para obtener un valor aproximado de la actividad integrada en el tiempo (o actividad acumulada). A continuación, se cuantifican las masas del tejido de interés para la medición dosimétrica e) y, por último, se calcula la dosis absorbida f) por medio de uno de los métodos que figuran en el capítulo 7. El orden de ejecución de los pasos a) a f) puede ser distinto en función de las técnicas de medición que se utilicen y de los métodos dosimétricos con los que se cuente.

A continuación se presentan de manera general las fuentes de error intrínsecas en las técnicas dosimétricas de uso más frecuente y se proponen métodos para calcular los componentes de incertidumbre asociados. Posteriormente, esas incertidumbres deberían propagarse con algunas de las ecuaciones que se mencionaron con anterioridad para cuantificar la incertidumbre que se asocia a la dosis absorbida estimada. Algunos de los pasos de la figura 9.2 son parecidos respecto de todas las técnicas de medición que se analizaron, aunque otros guardan estrecha relación con técnicas concretas. Por principio de cuentas se presentan los pasos en común (secciones 4.1 y 4.2), y después se desarrollan ejemplos de dosimetría a partir de mediciones hechas con un detector

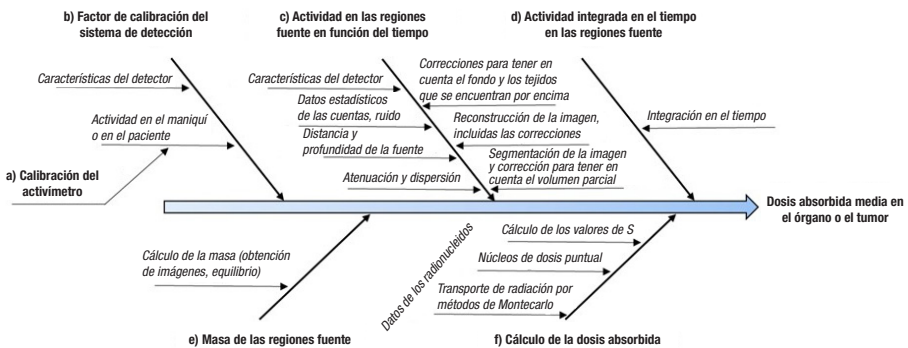


Fig. 9.2. En negrita se muestran las magnitudes principales a) a f) que deben determinarse al calcular la dosis absorbida media en todo el cuerpo, en un órgano o en un tumor. Con cursiva se indican los elementos que pueden aumentar el valor de incertidumbre al calcular una magnitud determinada, según la técnica de dosimetría que se utilice. Cortesía de K. Sjögren-Gleisner.

de sonda (sección 4.3) y de mediciones dosimétricas a partir de técnicas de imagen (sección 4.4).

9.5. LOS ACTIVÍMETROS

Un requisito fundamental de todos los tipos de medición dosimétrica es que deben tener la capacidad de medir con exactitud la actividad del radionucleido que se utilice (tanto antes como después de administrarlo a los pacientes) y, de ser el caso, de la fuente que se haya utilizado para calibrar el sistema de detección para hacer mediciones en pacientes. Por lo común, la actividad se mide con un activímetro. Por consiguiente, en principio, el activímetro es el instrumento que constituye la base de toda la cadena de dosimetría.

Las salidas que dan los activímetros (es decir, la corriente inducida en la cámara de ionización por unidad de actividad en la fuente) dependen de determinados elementos, por ejemplo, las emisiones del radionucleido, el carácter lineal del detector, el contenedor de la solución activa (p. ej., un frasco o una jeringa) y el volumen de la actividad en el contenedor [9.17]. En particular, las configuraciones por marcación de los activímetros que proporcionan los fabricantes para los radionucleidos que se utilizan en el tratamiento con radiofármacos por lo general no están tan bien definidas como lo están para el ^{99m}Tc , por ejemplo, por lo que tienen que validarse con cuidado y, en algunas ocasiones, volver a ajustarse en el hospital local. Por ejemplo, en el caso del ^{223}Ra se informó de que en la configuración por marcación había una desviación que producía errores de actividad del 10 % [9.18]. En el caso de las microesferas de resina marcadas con ^{90}Y , al hacer mediciones en una disposición espacial concreta antes de administrar a un paciente el radiofármaco (contenido en un frasco de policarbonato con forma de V) se observó que había desviaciones de actividad del 20 % [9.19].

Para determinar las configuraciones por marcación adecuadas para el activímetro, es necesario contar con una solución radiactiva que contenga el radionucleido concreto y que se acompañe de un certificado en el que se indiquen la actividad de la fuente y la trazabilidad de la declaración [9.20]. Si esa solución que contiene la fuente de referencia se mide en las mismas condiciones (p. ej., con idéntico contenedor y volumen) que después se utilizarán para medir la actividad, pueden ajustarse las configuraciones por marcación para que la lectura del activímetro refleje de manera correcta la actividad de la fuente de referencia. A continuación, tras haber hecho varias mediciones en el tiempo con el mismo radionucleido y en las mismas condiciones, puede determinarse la incertidumbre típica asociada a la lectura del activímetro. Una vez que se han definido las configuraciones por marcación adecuadas, en la mayor parte de los

radionucleidos los valores de incertidumbre serán pequeños (aproximadamente de entre el 1 % y el 2 %) [9.21].

Para cuantificar la actividad en distintos órganos y tejidos es necesario determinar un factor de calibración para el sistema de detección del paciente, que, según la técnica de dosimetría que se haya utilizado, puede determinarse i) antes de que el fármaco se administre al paciente, por medio de mediciones de calibración independientes, o ii) tras haber administrado el fármaco, si se conoce la cantidad de actividad total que se encuentra en el paciente, determinada a partir de la actividad administrada. En cualquiera de los métodos, la incertidumbre de la lectura del activímetro se propaga a una incertidumbre del cálculo de la actividad en el paciente, y puede propagarse con la forma básica de la ley de propagación de la incertidumbre (ecuación (9.1)).

9.6. ACTIVIDAD INTEGRADA EN EL TIEMPO

En la mayoría de las técnicas de dosimetría, se calcula la actividad integrada en el tiempo (la actividad acumulada) en el tejido de interés a partir de mediciones en varios puntos temporales y de cuantificaciones de la actividad. En algunas técnicas de dosimetría, los cálculos se hacen en un orden distinto al que se ilustra en la figura 9.2: primero se determina la tasa de dosis absorbida en cada punto temporal y a continuación se procede a la integración en el tiempo. Independientemente del orden de los cálculos, la integración es un paso indispensable para pasar de datos de tiempo cuantitativos a un valor aproximado del área bajo la curva. En el capítulo 6 se presentan algunos métodos para llevar a cabo esa integración.

La incertidumbre de la actividad integrada en el tiempo está determinada por la incertidumbre que se asocia a cada punto de datos, el número de puntos temporales que se miden y la manera en que esos puntos se distribuyen respecto de las características farmacocinéticas subyacentes de los órganos y los tejidos. Además, también podría influir el método que se utilice para la integración, incluido el ajuste de curvas. En las mediciones dosimétricas hechas a partir de técnicas de imagen, los flujos de trabajo prácticos y organizativos suelen poner límites al número de puntos temporales que pueden obtenerse, lo que limita la ejecución de los procesos de captación y depuración de los que el radiofármaco es objeto. A este respecto, los detectores de sonda (sección 4.2.2) ofrecen la ventaja de que pueden obtenerse más puntos temporales (es decir, puede aumentarse la frecuencia de muestras obtenidas en el tiempo).

Los errores en los datos de medición de la actividad en el tiempo pueden tener carácter aleatorio o sistemático. En general, se considera que los errores sistemáticos influyen en mayor medida sobre la incertidumbre de la actividad integrada en el tiempo, ya que afectan fundamentalmente a la amplitud de toda la curva. La influencia de los errores aleatorios guarda estrecha relación con el número de puntos de datos disponibles. Cuando hay numerosos puntos de datos, la influencia de los errores aleatorios tiende a disminuir y la incertidumbre relativa de la actividad integrada en el tiempo puede llegar a ser sustancialmente menor que la incertidumbre relativa de cada punto de datos. Por ello, la integración puede entenderse como si fuera un procedimiento de suavizado. En el cuadro 9.1 se resumen los métodos que pueden utilizarse para evaluar la incertidumbre de la actividad integrada en el tiempo. Sin embargo, debe observarse que el hecho de que esos métodos puedan utilizarse para tratamientos con radiofármacos concretos está íntimamente ligado al método de dosimetría que se utilice y al número de puntos de datos con que se cuente.

CUADRO 9.1. EVALUACIÓN DE LA INCERTIDUMBRE EN LA ACTIVIDAD INTEGRADA EN EL TIEMPO ($\bar{A}$)

(Cortesía de K. Sjögren-Gleisner y Y. Dewaraja)

-
- i) Con el fin de hacer una primera comprobación de la verosimilitud del período de semidesintegración efectiva, el coeficiente de la actividad integrada en el tiempo y las dosis absorbidas por unidad de actividad administrada, puede hacerse una comparación entre los valores calculados en el establecimiento concreto y los datos que se encuentran publicados en la literatura científica. Cabe esperar que los valores calculados sean parecidos a los publicados para el mismo radiofármaco y en un grupo de pacientes de características parecidas.

 - ii) Gear *et al.* [9.12] presentaron un método analítico para determinar la incertidumbre de la actividad integrada en el tiempo al utilizar técnicas, por ejemplo, el ajuste de curvas. En ese método, los residuos de los datos de actividad en el tiempo en torno a la curva ajustada se utilizaron para calcular la incertidumbre aleatoria de la actividad integrada en el tiempo a partir de la variable χ^2 . Para calcular el componente sistemático de la incertidumbre se dio por sentado que la incertidumbre relativa de la actividad integrada en el tiempo era idéntica a la incertidumbre relativa de los datos de la actividad. A continuación, los componentes aleatorio y sistemático se sumaron en cuadratura para obtener el valor aproximado de la varianza combinada.
-

CUADRO 9.1. EVALUACIÓN DE LA INCERTIDUMBRE EN LA ACTIVIDAD INTEGRADA EN EL TIEMPO ($\tilde{A}$)

(Cortesía de K. Sjögren-Gleisner y Y. Dewaraja) (cont.)

-
- iii) Otro método para ajustar curvas es utilizar datos de la literatura científica para trazar conjuntos hipotéticos de curvas de actividad en el tiempo saturadas de muestras para las que pueden calcularse y utilizarse como referencia las correspondientes actividades integradas en el tiempo ($\tilde{A}_{\text{ref}}$). Para comprobar si puede reproducirse el valor de $\tilde{A}_{\text{ref}}$ de esas curvas pueden extraerse datos en los puntos temporales que correspondan a los momentos en que se toman las mediciones en los pacientes. A partir de esos conjuntos de datos obtenidos por muestreo disperso se lleva a cabo la integración según el método habitual dado el valor de $\tilde{A}_{\text{test}}$. La diferencia absoluta entre $\tilde{A}_{\text{test}}$ y $\tilde{A}_{\text{ref}}$ constituirá un indicio del valor aproximado de la incertidumbre de la actividad integrada en el tiempo.
- iv) Podría avanzarse otro poco si se añadieran valores de error a cada uno de los puntos de datos del conjunto de datos de actividad en el tiempo obtenidos por muestreo disperso. De preferencia, la magnitud de los errores debería ser congruente con los valores de incertidumbre de los datos de actividad en el tiempo e incluir tanto el componente sistemático como el aleatorio. Si el procedimiento anterior se repite (es decir, si $\tilde{A}_{\text{test}}$ se determina en varias ocasiones para los distintos cálculos de errores aleatorios), se obtendrán valoraciones de incertidumbre complementarias. De hecho, si el procedimiento se repite un gran número de veces y de las distribuciones de probabilidad se extraen valores de error fiables de los puntos de datos de actividad en el tiempo, el procedimiento se convierte en una técnica que parte de métodos de Montecarlo para propagar la incertidumbre [9.16].
- v) Revisten especial interés los intervalos de tiempo en los que **no** se obtienen datos y respecto de los cuales debe utilizarse algún método de extrapolación. Se trata del primer segmento de la curva (desde la administración hasta el primer punto en el que se toman datos) durante la etapa de captación del radiofármaco, y del período (infinito) que hay más allá del último punto temporal en que se obtienen datos. Debido a que la actividad integrada en el tiempo en esos intervalos de tiempo debe calcularse por extrapolación, hay motivos para hacer análisis exhaustivos de la incertidumbre que podría haberse añadido. Una manera de hacerlo es extrapolar a partir de distintos supuestos. A continuación, la expresión de la incertidumbre puede partir de una reflexión sobre qué formas de curva se consideran realistas. Además, tiene interés analizar la proporción de la actividad total integrada en el tiempo que se asocia al intervalo de tiempo extrapolado debido a que, si la proporción es elevada, la consiguiente incertidumbre de la actividad integrada en el tiempo podría justificar que se pensara en modificar los puntos temporales de obtención de datos.
-

9.7. DOSIMETRÍA A PARTIR DE MEDICIONES HECHAS CON DETECTORES DE Sonda

9.7.1. Dosimetría de cuerpo entero

Al tratar neuroblastomas con metayodobencilguanidina (mIBG) marcada con ^{131}I [9.22, 9.23], la dosis absorbida media en el cuerpo entero suele utilizarse como variable sustitutiva de la dosis absorbida en la médula ósea. La actividad integrada en el tiempo en todo el cuerpo se obtiene a partir de las mediciones de actividad hechas con un detector de sonda colocado a una distancia del paciente definida con antelación (p. ej., 1 m). Por lo común, para determinar el factor de calibración del detector ε (es decir, el factor necesario para convertir la salida del detector en actividad) la primera medición debe hacerse cerca del tiempo de administración de la actividad, antes de que el paciente haya evacuado. A continuación, el factor de calibración se determina según se muestra a continuación:

$$\varepsilon = \frac{C(t_1)}{A_{\text{inj}}} \quad (9.5)$$

donde A_{inj} es la actividad administrada conforme a la medición del activímetro, y $C(t_1)$ es la tasa de cuenta detectada (u otra salida del detector) en el tiempo t_1 próximo a la administración. Por consiguiente, este factor de calibración es propio del paciente, y para determinar la actividad en tiempos distintos de t_1 se divide la tasa de cuenta detectada entre el mismo factor de calibración. Debido a ello, se da por sentado de manera tácita que la profundidad efectiva de la fuente y las condiciones de atenuación y dispersión permanecen constantes desde que se toma la primera medición y en todos los puntos temporales después de que el fármaco se administra al paciente. Tras integrar la curva de actividad en el tiempo, para calcular la dosis absorbida se multiplica la actividad integrada en el tiempo por el valor de S que corresponda al peso del paciente. Debido a que el peso por lo general se determina por medio de una báscula, cuya incertidumbre se considera que puede obviarse en este marco, la mayor parte de la incertidumbre de este último paso del cálculo se refiere al grado en que el valor de S , obtenido a partir de un maniquí de referencia, se adecúa al paciente concreto. Ese componente de incertidumbre guarda relación con la disposición espacial concreta y el código para simulaciones de Montecarlo que se hayan utilizado para calcular el transporte de energía radiante, como se mencionó en el capítulo 7. En el cuadro 9.2 figuran las fuentes de error que pueden resolverse y propuestas para determinar el componente de incertidumbre que constituyen. Todas esas fuentes guardan relación con la cuantificación de la actividad en todo

el cuerpo y deberían aunarse a los componentes de incertidumbre de A_{inj} que se midieron con el activímetro (sección 9.5), y a la actividad integrada en el tiempo (sección 9.6), para obtener el valor aproximado de la incertidumbre combinada que se asocia al cálculo de la dosis absorbida en todo el cuerpo.

CUADRO 9.2. DOSIMETRÍA DE CUERPO ENTERO A PARTIR DE MEDICIONES HECHAS CON DETECTOR DE Sonda: FUENTES DE ERROR EN EL PASO DE CUANTIFICACIÓN DE LA ACTIVIDAD Y PROPUESTAS PARA EVALUAR LOS COMPONENTES DE INCERTIDUMBRE QUE INFLUYEN EN LA DOSIS ABSORBIDA EN TODO EL CUERPO

(cortesía de K. Sjögren-Gleisner y Y. Dewaraja)

Fuente del error	Hipótesis de fondo	Método para determinar la incertidumbre típica que resulta de las desviaciones de la hipótesis
Las características del detector	El factor de calibración para tener en cuenta el sistema del detector se caracteriza con exactitud (es decir, la respuesta del detector es constante en el tiempo y pueden tenerse en cuenta los efectos de tiempo muerto que podrían presentarse y que varían entre los puntos temporales de obtención de datos).	De conformidad con los procedimientos definidos, analizar si la respuesta del detector se mantiene constante en el tiempo y los efectos de tiempo muerto y apilamiento de impulsos que podrían presentarse. Deducir el valor de incertidumbre asociado al factor de calibración a partir de las variaciones que podrían ocurrir en esas características en la gama de tasas de cuenta que podrían medirse en los pacientes.
Los datos estadísticos de las cuentas	El tiempo de obtención es lo bastante largo para que la influencia del ruido pueda obviarse.	Analizar, por medio de varias mediciones en maniquí en condiciones constantes, la respuesta del detector y las características del ruido en los tiempos de obtención ordinarios y las gamas de actividad que habitualmente se usan con los pacientes. Deducir el valor de la incertidumbre en las cuentas detectadas que se debe al ruido (desviación típica de las obtenciones de imagen), que por lo general sigue las características estadísticas de una distribución de Poisson.

CUADRO 9.2. DOSIMETRÍA DE CUERPO ENTERO A PARTIR DE MEDICIONES HECHAS CON DETECTOR DE Sonda: FUENTES DE ERROR EN EL PASO DE CUANTIFICACIÓN DE LA ACTIVIDAD Y PROPUESTAS PARA EVALUAR LOS COMPONENTES DE INCERTIDUMBRE QUE INFLUYEN EN LA DOSIS ABSORBIDA EN TODO EL CUERPO

(cortesía de K. Sjögren-Gleisner y Y. Dewaraja) (cont.)

Fuente del error	Hipótesis de fondo	Método para determinar la incertidumbre típica que resulta de las desviaciones de la hipótesis
La distancia paciente-detector	La distancia entre el paciente y el detector se caracteriza a la perfección en todas las mediciones.	Analizar la sensibilidad de la tasa de cuenta a la gama de distancias que podrían utilizarse en la práctica y obtener una primera aproximación por medio de la aplicación de la ley de la inversa de los cuadrados.
La profundidad de la fuente	La fuente se ubica a una profundidad idéntica en todos los puntos temporales.	Estos aspectos son difíciles de valorar de manera simple debido a que los radiofármacos se redistribuyen desde el plasma circulante (es decir, desde el cuerpo entero) hacia unas pocas regiones de captación. Sin embargo, como punto de partida, puede calcularse el alcance de los valores de profundidad de fuente que pueden observarse en los pacientes. La incertidumbre en la tasa de cuenta que se debe a la variación en las profundidades de fuente entre puntos temporales puede analizarse si se utiliza la ley de la inversa de los cuadrados. Es posible analizar el componente de incertidumbre que procede de la variabilidad en las condiciones de atenuación y dispersión (p. ej., si mediante experimentación se obtienen mediciones de una fuente ubicada por debajo de Perspex de distinto espesor).
La atenuación y la dispersión de los fotones	Las condiciones de atenuación y dispersión son idénticas en todos los puntos temporales y sobre ellas no influye la redistribución de actividad en el cuerpo.	
La contaminación en la habitación	En la habitación en la que se hacen las mediciones no hay contaminación al tomar ninguna de las medidas.	Calcular la posibilidad de que se pueda producir contaminación en algunos puntos temporales de medición a partir de las observaciones extraídas de vigilar la habitación.

9.7.2. Dosimetría de la glándula tiroidea

El cálculo de las dosis absorbidas en la glándula tiroidea se hace cuando se administra NaI radiomarcado con ^{131}I para tratar enfermedades tiroideas benignas [9.24]. En algunos países las mediciones dosimétricas se hacen con calidad de estudio preparatorio y se utilizan como fundamento para calcular la actividad que se administrará en el tratamiento subsecuente [9.25]. La actividad integrada en el tiempo en la glándula tiroidea se calcula a partir de mediciones de la actividad hechas con un detector de sonda de espectrometría que se ubica sobre el cuello del paciente a una distancia definida con antelación. El factor de calibración del detector, ε , se determina a partir de mediciones hechas en una botella pequeña rellena con una solución de ^{131}I ubicada en un maniquí diseñado para imitar el cuello de un paciente. A continuación, para obtener el factor de calibración se calcula el cociente entre la tasa de cuenta detectada y el valor conocido de la actividad del ^{131}I que se encuentra en la botella. En los pacientes, se obtienen datos en determinados puntos temporales (por lo general uno o dos) y los detectores se colocan a la misma distancia que se utilizó en el caso de las mediciones en maniquí; para determinar la actividad tiroidea se divide la tasa de cuenta detectada entre el factor de calibración. Por ello, se da por sentado de manera tácita que la forma del maniquí es una representación adecuada del espesor, la forma y la profundidad de la glándula tiroidea. La actividad integrada en el tiempo se calcula a partir de los datos de actividad en el tiempo que se obtengan. Por lo general, el valor aproximado de la masa de la glándula tiroidea se determina por medio de ecografía, gammagrafía con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ o palpación. La dosis absorbida se calcula a partir de la determinación de esas magnitudes con arreglo a las expresiones que figuran en la referencia [9.24].

En el cuadro 9.3 se muestran las fuentes de error que influyen sobre el cálculo de dosis absorbida en la glándula tiroidea. Se reitera que, para obtener un valor aproximado de la incertidumbre combinada de la dosis absorbida en la glándula tiroidea, a esos cálculos se les deben añadir los componentes de incertidumbre que proceden de la actividad del ^{131}I de la botella que se midió con el activímetro (sección 9.5) y de la actividad integrada en el tiempo (sección 9.6).

CUADRO 9.3. DOSIMETRÍA DE LA GLÁNDULA TIROIDEA A PARTIR DE MEDICIONES HECHAS CON DETECTOR DE Sonda: FUENTES DE ERROR Y PROPUESTAS PARA EVALUAR LOS COMPONENTES DE INCERTIDUMBRE QUE INFLUYEN EN EL CÁLCULO DE LA DOSIS ABSORBIDA EN LA GLÁNDULA TIROIDEA

(cortesía de K. Sjögren-Gleisner y Y. Dewaraja)

Fuente del error	Hipótesis de fondo	Método para determinar la incertidumbre típica que resulta de las desviaciones de la hipótesis
Las características del detector	Idéntica a la del cuadro 9.2	Idéntico al del cuadro 9.2
Los datos estadísticos de las cuentas	Idéntica a la del cuadro 9.2	Idéntico al del cuadro 9.2
Las distancias paciente-detector y maniquí-detector	La distancia entre el paciente y el detector es idéntica a la distancia entre el maniquí y el detector.	Analizar la sensibilidad de la tasa de cuenta a la gama de distancias que podrían utilizarse en la práctica por medio de la aplicación de la ley de la inversa de los cuadrados.
La profundidad a la que se ubica la glándula tiroidea	La profundidad efectiva a la que se encuentra la glándula tiroidea es idéntica a la profundidad a la que se ubica la botella en el maniquí.	La incertidumbre en la tasa de cuenta que se debe a la gama de profundidades a las que se ubica la glándula tiroidea en la práctica puede analizarse por medio de la ley de la inversa de los cuadrados.
La atenuación y la dispersión de los fotones	Las condiciones de atenuación y dispersión dadas por la disposición espacial del maniquí son idénticas a las dadas por la disposición espacial del paciente, independientemente de la forma y el espesor de la glándula tiroidea, y de la profundidad a la que se ubique.	El componente de incertidumbre derivado de la variabilidad en las condiciones de atenuación y dispersión puede analizarse a través de mediciones obtenidas mediante experimentación de la tasa de cuenta de una fuente ubicada debajo de Perspex de distinto espesor. Para obtener una primera aproximación, las diferencias de atenuación entre el maniquí y el paciente pueden calcularse a partir de datos de referencia de los coeficientes de atenuación lineales.

CUADRO 9.3. DOSIMETRÍA DE LA GLÁNDULA TIROIDEA A PARTIR DE MEDICIONES HECHAS CON DETECTOR DE Sonda: FUENTES DE ERROR Y PROPUESTAS PARA EVALUAR LOS COMPONENTES DE INCERTIDUMBRE QUE INFLUYEN EN EL CÁLCULO DE LA DOSIS ABSORBIDA EN LA GLÁNDULA TIROIDEA

(cortesía de K. Sjögren-Gleisner y Y. Dewaraja) (cont.)

Fuente del error	Hipótesis de fondo	Método para determinar la incertidumbre típica que resulta de las desviaciones de la hipótesis
La masa de la glándula tiroidea	Para determinar con exactitud la masa de la glándula tiroidea puede recurrirse a la volumetría.	Si se obtienen imágenes para determinar el volumen, para analizar los componentes de incertidumbre pueden obtenerse imágenes de distintos maniquís con forma de glándula tiroidea y hacerse comparaciones entre los auténticos volúmenes de los maniquís y los calculados por medio del mismo procedimiento que se utiliza con los pacientes. Si el procedimiento incluye pasos que dependan de personal, como trazar contornos de regiones, para analizar la influencia del personal puede pedirse a varios profesionales que tracen el contorno de la región a partir del mismo conjunto de datos.

9.8. DOSIMETRÍA A PARTIR DE IMÁGENES

En la referencia [9.12] se presentan las expresiones analíticas necesarias para propagar la incertidumbre desde cálculos de la actividad hechos a partir de la obtención en serie de imágenes por medio de SPECT o tomografía computarizada (TC) hasta llegar a un valor de incertidumbre de la dosis absorbida. Los párrafos que figuran a continuación tienen por objeto complementar ese análisis de incertidumbre con dos ejemplos concretos: por un lado, la dosimetría a partir de un método híbrido de obtención de imágenes planares y por medio de SPECT-TC para el tratamiento con péptidos radiomarcados dirigidos contra receptores y, por el otro, el uso de SPECT-TC para el tratamiento de lesiones hepáticas con microesferas marcadas con ⁹⁰Y. Esas aplicaciones tienen en común que es necesario evaluar la incertidumbre en la actividad que se cuantifica a partir de imágenes de tomografía.

9.8.1. Cuantificación de la actividad a partir de imágenes de tomografía

Como se detalla en el capítulo 4, la ecuación básica para calcular la actividad en una región fuente a partir de imágenes de tomografía se expresa como sigue:

$$A = \frac{1}{RC(v)} \frac{C_{\text{VOI}}}{CF} \quad (9.6)$$

donde $RC(v)$ es el coeficiente de recuperación dependiente del volumen, C_{VOI} es la tasa de cuenta total determinada en el volumen de interés delimitado en torno a la región fuente en la imagen reconstruida y CF es el factor de calibración que se utiliza para convertir la tasa de cuenta en actividad (que, en el caso de los detectores de sonda mencionados con anterioridad, corresponde al factor ε).

De manera ideal, la tasa de cuenta en cada vóxel de una imagen reconstruida obtenida por medio de SPECT o tomografía por emisión de positrones (PET) es perfectamente lineal respecto de la actividad de la fuente e independiente de la cantidad de actividad en la distribución, la forma y la ubicación de la fuente que se utiliza para la imagen y de las características físicas del medio en el que se ubique la fuente. De igual manera, en un sistema de obtención de imágenes idóneo, la ubicación de las cuentas es exacta en cuanto a que las cuentas de cada vóxel reflejan con fidelidad la actividad de la ubicación correspondiente en el paciente.

En la práctica, hay varios procesos físicos que influyen sobre los datos que se obtienen de la proyección, que en la etapa de reconstrucción tomográfica deben ser objeto de modelización y compensación para poder obtener una imagen cuantitativa de SPECT o PET (véase el capítulo 4). Incluso si se utilizan las correcciones, los resultados nunca son perfectos porque dependen de variables de partida constituidas por modelos o datos obtenidos por medio de experimentación. Por ello, el nivel y la distribución de cuentas generales, y, por consiguiente, C_{VOI} y CF , están influidos por correcciones imperfectas para tener en cuenta la atenuación, la dispersión y la penetración del tabique. Otras fuentes de error guardan relación con la tasa de cuenta durante la obtención de imágenes, que puede ser baja (y producir ruido en las imágenes reconstruidas) o alta (y producir efectos de apilamiento y tiempo muerto, lo que resulta en una relación no lineal entre la actividad y la tasa de cuenta detectada). La compensación imperfecta de la respuesta del colimador (la llamada “recuperación de la resolución”) y la convergencia insuficiente o heterogénea de la reconstrucción iterativa son otras fuentes de error que, en conjunto, influyen sobre la resolución espacial, posiblemente de manera heterogénea en el campo visual de las imágenes de SPECT reconstruidas. Por otra parte, los efectos de resolución producen

las llamadas “fugas al interior” y “fugas al exterior” de cuentas respecto de un volumen de interés, que influyen tanto en el C_{VOI} como en el $RC(v)$.

9.8.1.1. Factor de calibración

El factor de calibración CF se utiliza para poner en escala el nivel general de los valores de los vóxeles de la imagen reconstruida en actividad. El factor de calibración por lo general suele guardar relación con la sensibilidad del sistema de la cámara, por lo que es característico para el sistema de cámara concreto (incluido el colimador, en el caso de los aparatos de SPECT). De manera ideal, el CF debería ser constante entre los pacientes, los campos visuales de los sistemas de SPECT o PET y los distintos objetos, sin importar las diferencias de tamaño, forma, niveles de actividad o concentraciones de actividad de fondo ni las características físicas del propio objeto y los tejidos circundantes. Cuando CF tiene un valor de incertidumbre bajo, constituye una aproximación exacta de la actividad total que contiene la región del paciente de la que se toma la imagen, $A_{\text{tot,pat}}$, que se determina según:

$$A_{\text{tot,pat}} = \frac{C_{\text{tot,pat}}}{CF} \quad (9.7)$$

donde $C_{\text{tot,pat}}$ es la tasa de cuenta total en un volumen de interés ampliado delimitado en todos los cortes axiales y en el contorno del paciente, con la posibilidad de dejar un margen para incluir también las cuentas que se fugan al exterior debido a los efectos de resolución espacial.

Por lo general, para determinar el factor de calibración se obtienen imágenes de una fuente de actividad conocida ubicada en un maniquí y se calcula el cociente entre la tasa de cuenta detectada y la actividad ($CF = C_{\text{tot,ph}}/A_{\text{tot,ph}}$). Como se menciona en el capítulo 4, en la actualidad existen distintas disposiciones espaciales y métodos de calibración, entre los que se encuentran la obtención de imágenes planares de una fuente puntual o una fuente uniforme plana (una caja de Petri), la obtención de imágenes de tomografía de un objeto grande (como un maniquí cilíndrico) que tenga una concentración de actividad uniforme [9.26], o el método de la actividad “conocida” en el hígado de un paciente, como en el caso de las mediciones dosimétricas para tratamiento con microesferas marcadas con ^{90}Y . Independientemente del método que se utilice, es importante que no haya efectos de volumen parcial cuando se determine la tasa de cuenta $C_{\text{tot,ph}}$. Por ello, el volumen de interés que se programe para obtener la imagen del maniquí de calibración tiene que ser lo bastante grande para incluir todas las cuentas que procedan de la fuente radiactiva. Otra posibilidad, en el caso de los maniquís uniformes de superficie amplia, es utilizar varios volúmenes de interés

más pequeños de tamaño idéntico para determinar la concentración de la tasa de cuenta (cps/vóxel o cps/mL) y, a continuación, normalizar según la concentración de la actividad (MBq/vóxel o MBq/mL). También es importante que la medición para calibración se haga con un número de cuentas suficiente, de tal manera que pueda obviarse la influencia del ruido sobre la incertidumbre.

La elección de la disposición espacial para calibración depende en gran medida del método con el que se cuente para reconstruir las imágenes tomográficas de los pacientes. Los métodos de calibración que parten de imágenes planares funcionan a partir del supuesto de que, cuando la reconstrucción se normaliza de forma adecuada según el número de ángulos de proyección y el tiempo por proyección y se incluyen factores de corrección exactos para tener en cuenta la atenuación, la dispersión y la penetración del tabique, los datos de la proyección (es decir, las imágenes planares) o la imagen reconstruida pueden normalizarse por medio de un CF determinado en aire. Los métodos de calibración que parten de imágenes reconstruidas funcionan a partir del supuesto de que los errores que pudieran darse al hacer las correcciones mencionadas con anterioridad se eliminarán cuando la medición para calibración se haga en condiciones parecidas a las que se utilizan para obtener imágenes de pacientes (es decir, $C_{\text{tot,ph}}$ se determina en condiciones equivalentes a C_{VOI} en la ecuación (9.6)). Por ello, ambos métodos de calibración dependen de supuestos (correcciones exactas en el caso de las técnicas que parten de imágenes planares y condiciones de medición idénticas a las de trabajo con pacientes en el caso de las técnicas que parten de imágenes reconstruidas).

La incertidumbre de CF , $u(CF)$, se debe a la incertidumbre de la lectura de $A_{\text{tot,ph}}$ que procede del activímetro (sección 9.5), y a la determinación de $C_{\text{tot,ph}}$. En el caso de esta última, puede haber incertidumbre debido a la variabilidad de los aparatos, al ruido en las cuentas detectadas y a la incertidumbre en la región de interés (métodos de calibración que parten de imágenes planares) o el volumen de interés (métodos que parten de imágenes tomográficas) delimitados que se utilicen para determinar $C_{\text{tot,ph}}$. Para cuantificar esas contribuciones a $u(CF)$ pueden tomarse varias mediciones de calibración en la gama de tasas de cuenta que se observa en la práctica médica, incluidos los efectos de tiempo muerto y de apilamiento del factor de calibración. Además, el valor de CF no debería variar entre las distintas disposiciones espaciales de fuente ni con diferentes condiciones de dispersión y atenuación. Para analizar esa influencia sobre $u(CF)$ puede utilizarse una gama de maniquís de formas distintas. Se calcula el promedio de todas las mediciones que se hayan hecho y la desviación típica se utiliza como valor aproximado de $u(CF)$ que podría presentarse en la práctica médica.

En general, como se menciona en el capítulo 4, el factor de calibración de la gammacámara de las ecuaciones (9.6) y (9.7) puede determinarse con gran exactitud porque las imágenes en maniquí o fuente pueden obtenerse en períodos

relativamente largos para conseguir una gran cantidad de datos estadísticos de cuentas y los volúmenes de interés pueden delimitarse de manera adecuada por medio de TC de alta calidad. Además, se observa poca variabilidad en los resultados que dan los aparatos de imagen y los activímetros modernos [9.4].

9.8.1.2. Tasa de cuenta en un volumen de interés

El factor C_{VOI} en la ecuación (9.6) tiene por objeto representar la tasa de cuenta total que procede de la actividad ubicada en una región fuente concreta, como un órgano o un tumor, y la incertidumbre de la actividad A será el resultado de la incapacidad de incluir a la perfección esa tasa de cuenta en el volumen de interés delimitado. Además, se da por sentado que la **distribución** de las cuentas en la imagen reconstruida refleja con fidelidad la distribución de actividad subyacente, y que la reconstrucción tomográfica, incluidas las correcciones (para tener en cuenta la atenuación, la dispersión, etc.) y el número de iteraciones que se haya elegido, consigue ubicar las cuentas de manera adecuada. Por ello, la influencia adicional a la incertidumbre en C_{VOI} se debe a correcciones imperfectas o a una convergencia insuficiente durante la reconstrucción tomográfica.

Los efectos que tiene sobre C_{VOI} la delimitación del volumen de interés pueden determinarse con la expresión analítica que proporcionan Gear *et al.* [9.12]. Según el método, el cambio en la tasa de cuenta total en un volumen de interés se modeliza en función del volumen del volumen de interés. Sin embargo, en ese modelo se da por sentado que la distribución de la tasa de cuenta puede expresarse de manera apropiada como una distribución esférica homogénea convolucionada con una función de Gauss. Otro método práctico consiste en hacer un análisis de sensibilidad para el conjunto de datos en cuestión. Con ese método, el volumen de interés delimitado se modifica de manera progresiva, y se producen aumentos y disminuciones en todas las dimensiones (fig. 9.3).

A continuación, C_{VOI} se calcula y se grafica en función del volumen del volumen de interés, el coeficiente de sensibilidad se obtiene a partir de la pendiente de la curva en el volumen adecuado, y dicho coeficiente se utiliza junto con la incertidumbre del volumen de interés para propagar un valor calculado de incertidumbre típica, $u(C_{\text{VOI}})$.

Para analizar la incertidumbre de C_{VOI} que procede de correcciones imperfectas o de una convergencia insuficiente durante la reconstrucción tomográfica, pueden utilizarse varios objetos y maniquís de distintas formas, y puede hacerse reconstrucción con diferentes números de iteraciones. Si se determina C_{VOI} para los análisis anteriores, la desviación típica observada puede utilizarse como el valor aproximado que esos componentes aportan a $u(C_{\text{VOI}})$.

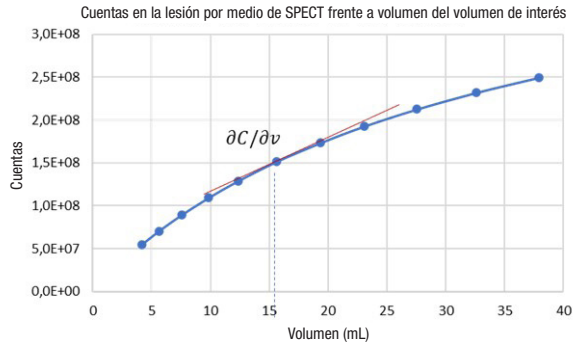
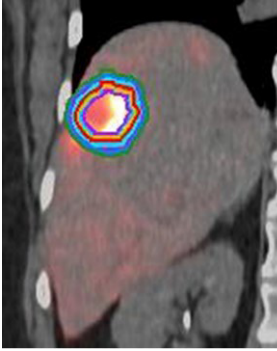


Fig. 9.3. En el ejemplo se muestra un método gráfico para determinar el efecto que tiene delimitar el volumen de interés sobre las cuentas totales en un volumen de interés. El contorno de la lesión hepática que definió el radiólogo (15,7 mL) corresponde a la silueta roja que se observa en la imagen de SPECT-TC. Para generar la curva las dimensiones de ese contorno se aumentaron y disminuyeron en todas las direcciones, como se muestra en la imagen. Cortesía de Y. Dewaraja.

9.8.1.3. Coeficiente de recuperación

El coeficiente de recuperación (RC) se define como el cociente entre la actividad medida y la actividad auténtica, o se mide respecto de la auténtica concentración de la actividad en un objeto, y, de manera ideal, se calcula a partir de mediciones de objetos que se considere que representan el órgano o el tejido del que se pretende cuantificar la actividad. El valor del coeficiente de recuperación está estrechamente ligado a la estrategia que se utilice para segmentar la imagen con el fin de determinar C_{VOI} en la ecuación (9.6); por ejemplo, una estrategia podría consistir en segmentar la imagen según los contornos del objeto físico.

Los coeficientes de recuperación por lo general se determinan por medio de experimentación. En aras de la sencillez, se suelen utilizar piezas esféricas con concentración de actividad uniforme y el RC se caracteriza como variable en función de un volumen esférico, lo que permite trazar una curva del coeficiente de recuperación. Cuando se utiliza en la ecuación (9.6), el volumen de la región fuente v puede determinarse a partir de un volumen de interés delimitado en imágenes anatómicas, como una TC o una resonancia magnética (RM), o a partir del volumen de interés delimitado en la imagen de medicina nuclear que se utilice para determinar la actividad. Por ello, la incertidumbre típica del RC , $u(RC)$, guarda relación con la incertidumbre del volumen aproximado. Otro tipo de incertidumbres se producen cuando la disposición espacial utilizada para determinar la curva del coeficiente de recuperación es distinta de la que tiene la región fuente que se cuantificará, además de los efectos que producen

las diferencias en la forma de los objetos, las concentraciones de actividad en el fondo en relación con el objeto que producen fuga de cuentas al exterior y al interior, y toda la variabilidad en las concentraciones de actividad en la región fuente objeto de cuantificación. De manera ideal, el valor del RC definirá con exactitud la razón entre la actividad auténtica y la medida, y no se verá influido por ninguna de las fuentes de error mencionadas. Para analizar la incertidumbre conexas en una imagen de paciente para uso médico pueden obtenerse imágenes de objetos que tengan formas distintas y pueden utilizarse contrastes de imagen distintos de los que se utilizaron para determinar la curva del coeficiente de recuperación, y la desviación típica observada puede utilizarse como un valor aproximado de la $u(RC)$ que podría presentarse en la práctica médica.

9.8.1.4. *El volumen y la delimitación del volumen de interés*

Los valores de incertidumbre del volumen calculados a partir de la delimitación del volumen de interés influyen sobre las incertidumbres asociadas a la tasa de cuenta y el coeficiente de recuperación. Por lo general, el volumen de interés se delimita de manera manual o semiautomática con cierta participación de un profesional. Para calcular la influencia del personal puede pedirse a varios profesionales que segmenten la misma imagen. Sin embargo, no resulta práctico repetir ese método con todos los pacientes. Otra posibilidad es calcular la incertidumbre del volumen a partir de un estudio con varios profesionales hecho con antelación en una cohorte parecida. La incertidumbre en la delimitación del volumen también puede calcularse por medio de métodos analíticos, como explican Gear *et al.* [9.12].

9.8.1.5. *Propagación de la incertidumbre*

Para obtener una primera aproximación, puede considerarse que el factor CF de la ecuación (9.6) es independiente de C_{vol} y de RC . Podría objetarse que en la definición del RC se incluye el factor de calibración CF , de tal manera que:

$$RC(v) = \frac{C_{obj,ph} / CF}{A_{obj,ph}} \quad (9.8)$$

donde $C_{obj,ph}$ es la tasa de cuenta reconstruida en un volumen de interés delimitado a lo largo del contorno del objeto físico, y $A_{obj,ph}$ es la actividad que contiene el objeto. Sin embargo, si se utiliza un objeto único ubicado en un fondo de hipocaptación, RC también puede expresarse como sigue:

$$RC(v) = \frac{C_{\text{obj,ph}} / CF}{C_{\text{tot,ph}} / CF} = \frac{C_{\text{obj,ph}}}{C_{\text{tot,ph}}} \quad (9.9)$$

Por consiguiente, en esa disposición espacial el CF se cancela, y RC se determina a partir del cociente entre la tasa de cuenta del objeto y las cuentas totales detectadas en todo el maniquí. Por comodidad, al propagar la incertidumbre se da por sentado que RC es independiente de CF , y para propagar $u(CF)$ a $u(A)$ se puede utilizar la ecuación (9.1). En caso de que el maniquí que se utilice para determinar RC incluya varios objetos, o si en el maniquí hay actividad de fondo, ya no puede utilizarse la ecuación (9.9) y es necesario que en el cálculo se incluya la covarianza entre CF y RC ; sin embargo, esa explicación rebasa el alcance del presente capítulo. Los factores C_{VOI} y RC están correlacionados porque ambos dependen del volumen del volumen de interés y, por lo tanto, de la delimitación del volumen de interés. Por lo que respecta a la propagación de las incertidumbres $u(C_{\text{VOI}})$ y $u(RC)$ a $u(A)$, es necesario incluir un término de covarianza entre C_{VOI} y RC , $u(C_{\text{VOI}}, RC)$, además de las incertidumbres que se propagaron por separado, según la ecuación (9.4) [9.12].

9.8.2. Dosimetría de riñones y lesiones en el tratamiento de tumores neuroendocrinos con ^{177}Lu -DOTATATE a partir de sistemas híbridos de obtención de imágenes planares y por medio de SPECT-TC

Las dosis que se absorben en las lesiones y los órganos sanos tras administrar tratamientos con ^{177}Lu -DOTATATE pueden determinarse con una combinación de imágenes cuantitativas obtenidas por medio de SPECT e imágenes planares no cuantitativas seriadas [9.27, 9.28]. En este caso, se traza una región de interés en el órgano de interés en las imágenes planares seriadas y se utiliza la tasa de cuenta de la región de interés para obtener una curva de tasa de cuenta y tiempo. De la imagen obtenida por medio de SPECT puede extraerse información cuantitativa en un único punto temporal para convertir los datos seriados de la tasa de cuenta en actividad (véase la fig. 6.1). En los datos de la curva de actividad en el tiempo puede haber errores aleatorios (procedentes de los datos de las imágenes planares) y sistemáticos (derivados de los datos de la SPECT).

La incertidumbre de los datos de la tasa de cuenta que proceden de las imágenes planares dependerá, en gran medida, de la capacidad de delimitar y reproducir las regiones de interés dentro del órgano en cada imagen planar. En el caso de las fuentes uniformes, la distribución de las cuentas dentro de los píxeles de una región de interés puede caracterizarse por medio de una distribución de Poisson. Por consiguiente, una incertidumbre típica en el valor total de cuentas de la región de interés puede caracterizarse como $u(N_i) = \sqrt{N_i}$, donde N_i es el número

de cuentas totales dentro de una región de interés determinada en el i -ésimo punto temporal. Por consiguiente, la incertidumbre típica en la tasa de cuenta C_i , $u(C_i)$, se expresa como:

$$u(C_i) = \sqrt{N_i} / T_i \quad (9.10)$$

donde T_i es el intervalo de tiempo de obtención en el i -ésimo punto temporal. De ahí se desprende que la incertidumbre relativa en la tasa de cuenta que se debe a los datos estadísticos de las cuentas puede disminuirse si se aumenta el periodo de obtención.

Una fuente secundaria de errores aleatorios puede aparecer debido a la ubicación errónea de la región de interés en imágenes subsecuentes. La magnitud de ese error dependerá en gran medida de la distribución heterogénea de la actividad en la región de interés y puede examinarse si se trazan varias regiones de interés dentro del órgano y se consigna la desviación típica del total de cuentas en todas las regiones de interés (fig. 9.4).

Las cuentas en las regiones de interés de imágenes estáticas también pueden verse influidas por las cuentas que procedan de las estructuras que se encuentren por encima de los tejidos de interés. En principio, si las semividas efectivas de la actividad en los dos órganos son parecidas, la influencia de los órganos que se encuentren por encima (o del fondo) puede obviarse (puesto que la variación relativa en la tasa de cuenta se mantiene sin cambios). Sin embargo, si hay diferencias considerables y de las estructuras que se encuentran por encima procede una proporción significativa de las cuentas de la región

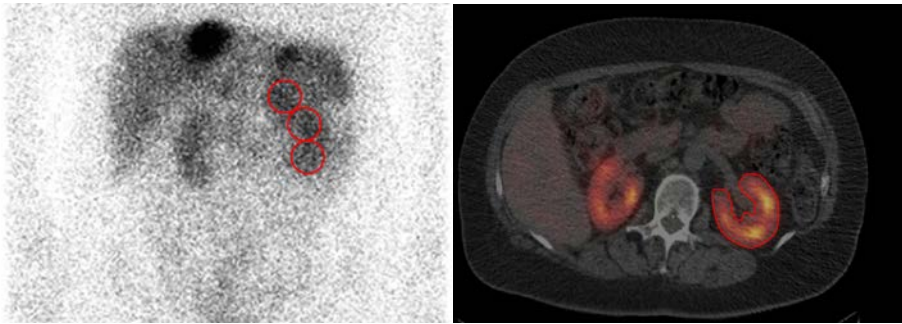


Fig. 9.4. Imágenes obtenidas durante el tratamiento de tumores neuroendocrinos con ^{177}Lu -DOTATATE. Izquierda: imagen planar en que los círculos indican las regiones de interés determinadas en distintas ubicaciones en el riñón izquierdo. Derecha: imagen reconstruida obtenida por medio de SPECT-TC en que se delimita el volumen de interés en el mismo riñón. Cortesía de K. Sjögren-Gleisner.

de interés, debería aplicarse una corrección para tener en cuenta el fondo. En ese caso, debería hacerse una sustracción con una región de interés secundaria contigua al órgano de interés que tenga el mismo tamaño que la región de interés del objeto y que se ubique en la estructura que se encuentra por encima. Así, la incertidumbre típica de la tasa de cuenta sustraída del fondo $C_{\text{corr},i}$, $u(C_{\text{corr},i})$ se calculará como sigue:

$$u^2(C_{\text{corr},i}) = C_i + C_{\text{BG},i} \quad (9.11)$$

donde $C_{\text{BG},i}$ es la tasa de cuenta en la región de interés del fondo. Del mismo modo, tanto la región de interés del órgano como la del fondo también podrían ser sensibles a la ubicación, y podría ser necesario aplicar un procedimiento parecido con varias regiones de interés.

Para convertir la tasa de cuenta del fondo corregida, $C_{\text{corr},j}$, en actividad, es necesario poner en escala con un factor de conversión que se determina con una imagen cuantitativa obtenida por medio de SPECT poco tiempo antes o después de obtener la imagen estática (fig. 6.1). En ese caso, con frecuencia resulta práctico dar por sentado que la diferencia de tiempo puede obviarse y que, por lo tanto, hay equivalencia entre las actividades en la región fuente en los puntos temporales en que se obtuvieron la imagen por medio de SPECT y la imagen estática. Por consiguiente, la actividad, A_j , puede calcularse de la manera siguiente:

$$A_j = A_i \cdot \frac{C_{\text{corr},j}}{C_{\text{corr},i}} \quad (9.12)$$

donde A_j es la actividad en el órgano de interés cuantificada por medio del conjunto de datos de SPECT en el punto temporal i que corresponde al tiempo $C_{\text{corr},i}$ de la imagen planar, y $C_{\text{corr},j}$ es la tasa de cuenta del fondo corregida a partir de otro punto temporal j . Si hay una diferencia considerable de tiempo entre la imagen planar y la obtenida por medio de SPECT, debería hacerse una corrección para tener en cuenta la semivida efectiva. La incertidumbre relativa de A_j cuando $i \neq j$ se expresa como sigue:

$$\left(\frac{u(A_j)}{A_j} \right)^2 = \left(\frac{u(A_i)}{A_i} \right)^2 + \left(\frac{u(C_{\text{corr},i})}{C_{\text{corr},i}} \right)^2 + \left(\frac{u(C_{\text{corr},j})}{C_{\text{corr},j}} \right)^2 \quad (9.13)$$

cuando $i = j$, entonces $u(A_j) = u(A_i)$.

Como se explica en la sección 9.6 y la referencia [9.12], la incertidumbre de la actividad integrada en el tiempo puede expresarse como la suma de los efectos aleatorios, r , y sistemáticos, s , según la expresión:

$$u^2(\tilde{A}) = u_r^2(\tilde{A}) + u_s^2(\tilde{A}) \quad (9.14)$$

Debido a que $u(A_i)$ y $u(C_{\text{corr},i})$ están presentes en todos los valores de A_j , puede considerarse que son incertidumbres sistemáticas y pueden sumarse a la incertidumbre total de la actividad integrada en el tiempo. Los métodos para determinar la incertidumbre de A_{SPECT} se resumen en la sección 9.8.1 y se examinan a detalle en la referencia [9.12]. Debido a que $u(C_{\text{corr},i})$ varía en distintos puntos temporales, puede tratarse como un efecto aleatorio. Para propagar $u(C_{\text{corr},i})$ en la actividad integrada en el tiempo será necesario diseñar una matriz de covarianza que se utilizará para determinar la incertidumbre típica en las variables de ajuste. En el caso de una única función exponencial, la matriz será de la forma siguiente:

$$\begin{bmatrix} u^2(A_0) & u(A_0, \lambda) \\ u(A_0, \lambda) & u^2(\lambda) \end{bmatrix} = \mathbf{J}_p^\top \begin{bmatrix} \frac{A_{\text{SPECT}}}{C_{\text{SPECT}}} \end{bmatrix}^2 \begin{bmatrix} u^2(C_{\text{corr},1}) & 0 & 0 \\ 0 & \ddots & 0 \\ 0 & 0 & u^2(C_{\text{corr},i}) \end{bmatrix} \mathbf{J}_p \quad (9.15)$$

donde $\mathbf{J}_p$ es la matriz de las derivadas parciales de primer orden del modelo de curva de actividad en el tiempo respecto de las variables de ajuste, que se sustituye en cada medición de actividad:

$$\mathbf{J}_p = \begin{bmatrix} \frac{\partial A_1}{\partial A_0} & \frac{\partial A_1}{\partial \lambda} \\ \vdots & \vdots \\ \frac{\partial A_n}{\partial A_0} & \frac{\partial A_n}{\partial \lambda} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} e^{-\lambda t_1} & -A_0 t_1 e^{-\lambda t_1} \\ \vdots & \vdots \\ e^{-\lambda t_n} & -A_0 t_n e^{-\lambda t_n} \end{bmatrix} \quad (9.16)$$

Así, la incertidumbre de la actividad integrada en el tiempo se calcula como sigue:

$$\left(\frac{u(\tilde{A})}{\tilde{A}} \right)^2 = \left(\frac{u(A_0)}{A_0} \right)^2 + \left(\frac{u(\lambda)}{\lambda} \right)^2 - 2 \frac{u(A_0, \lambda)}{A_0 \lambda} + \left(\frac{u(C_{\text{SPECT}})}{C_{\text{SPECT}}} \right)^2 + \left(\frac{u(A_{\text{SPECT}})}{A_{\text{SPECT}}} \right)^2 \quad (9.17)$$

En el cuadro 9.4 se muestran las fuentes de error que pueden influir sobre las dosis absorbidas calculadas a partir de un método híbrido de obtención de imágenes planares y por medio de SPECT-TC.

CUADRO 9.4. DOSIMETRÍA DE RIÑONES Y LESIONES EN EL TRATAMIENTO DE TUMORES NEUROENDOCRINOS CON ^{177}Lu -DOTATATE A PARTIR DE SISTEMAS HÍBRIDOS DE OBTENCIÓN DE IMÁGENES PLANARES Y POR MEDIO DE SPECT-TC: FUENTES DE ERROR Y PROPUESTAS PARA EVALUAR LOS COMPONENTES DE INCERTIDUMBRE QUE INFLUYEN EN EL CÁLCULO DE LA DOSIS ABSORBIDA EN EL ÓRGANO

(cortesía de K. Sjögren-Gleisner y Y. Dewaraja)

Fuente del error	Hipótesis de fondo	Método para determinar la incertidumbre típica que resulta de las desviaciones de la hipótesis
Las cuentas en la región de interés delimitada en las imágenes planares	Los cambios en la tasa de cuenta de la región de interés que se observan en imágenes en secuencia se deben únicamente a modificaciones en la actividad en el órgano.	Dar por sentado que las cuentas siguen una distribución de Poisson. Determinar la sensibilidad en la ubicación de regiones de interés por medio del trazado de varias regiones de interés en cada órgano.
Las variables para la curva de tasa de cuenta y tiempo	La curva ajustada constituye una representación exacta de las características farmacocinéticas del órgano o la lesión.	Véase la sección 9.6.
La masa del órgano	La masa del órgano o la lesión puede cuantificarse con exactitud por medio de la delimitación del volumen de interés y mediciones volumétricas en una imagen obtenida por medio de SPECT o TC.	En el caso de que este procedimiento implique etapas que dependan de profesionales, por ejemplo, la delimitación de regiones o el inicio de la segmentación, para analizar la influencia del personal puede pedirse a varios profesionales que delimiten el volumen de interés en el mismo conjunto de datos. Para complementar el método puede recurrirse a estudios en maniquís planificados con minuciosidad.

CUADRO 9.4. DOSIMETRÍA DE RIÑONES Y LESIONES EN EL TRATAMIENTO DE TUMORES NEUROENDOCRINOS CON ¹⁷⁷Lu-DOTATATE A PARTIR DE SISTEMAS HÍBRIDOS DE OBTENCIÓN DE IMÁGENES PLANARES Y POR MEDIO DE SPECT-TC: FUENTES DE ERROR Y PROPUESTAS PARA EVALUAR LOS COMPONENTES DE INCERTIDUMBRE QUE INFLUYEN EN EL CÁLCULO DE LA DOSIS ABSORBIDA EN EL ÓRGANO

(cortesía de K. Sjögren-Gleisner y Y. Dewaraja) (cont.)

Fuente del error	Hipótesis de fondo	Método para determinar la incertidumbre típica que resulta de las desviaciones de la hipótesis
Las características de la cámara	El factor de calibración del sistema de detección se caracteriza con exactitud (es decir, la respuesta del detector se mantiene constante en el tiempo y se pueden tener en cuenta los efectos que podrían ocurrir y corresponder a diferencias entre la calibración del sistema y la obtención de imágenes de pacientes).	Repetir las mediciones de calibración de manera periódica como parte del control de calidad y utilizar la desviación típica como valor aproximado de la incertidumbre de la calibración. Véase la sección 9.8.1.
La medición de la actividad en el volumen de interés	La actividad medida en el volumen de interés delimitado en la imagen obtenida por medio de SPECT-TC refleja con fidelidad la actividad total en el órgano o la lesión.	Propagar la incertidumbre a través del método que figura en la referencia [9.12], o calcular las actividades en los órganos a partir de distintos contornos de volúmenes de interés y hacer un análisis de sensibilidad de la actividad en el volumen del volumen de interés. Véase la sección 9.8.1.
La atenuación y la dispersión de los fotones	Los valores aproximados de la atenuación y la dispersión que se incluyen en el algoritmo de reconstrucción están corregidos para tener en cuenta la influencia de esos efectos.	Para analizar los componentes de incertidumbre que proceden de la variabilidad en la atenuación y la dispersión puede recurrirse a mediciones obtenidas mediante experimentación de la tasa de cuenta reconstruida a partir de una fuente ubicada en maniquís de agua de distintos tamaños. Véase la sección 9.8.1.

CUADRO 9.4. DOSIMETRÍA DE RIÑONES Y LESIONES EN EL TRATAMIENTO DE TUMORES NEUROENDOCRINOS CON ^{177}Lu -DOTATATE A PARTIR DE SISTEMAS HÍBRIDOS DE OBTENCIÓN DE IMÁGENES PLANARES Y POR MEDIO DE SPECT-TC: FUENTES DE ERROR Y PROPUESTAS PARA EVALUAR LOS COMPONENTES DE INCERTIDUMBRE QUE INFLUYEN EN EL CÁLCULO DE LA DOSIS ABSORBIDA EN EL ÓRGANO

(cortesía de K. Sjögren-Gleisner y Y. Dewaraja) (cont.)

Fuente del error	Hipótesis de fondo	Método para determinar la incertidumbre típica que resulta de las desviaciones de la hipótesis
El valor de S	La masa del órgano o la lesión se conoce a la perfección y la diferencia en la disposición espacial entre el modelo y el cuerpo del paciente puede obviarse.	La incertidumbre típica relativa en el valor de S es idéntica a la incertidumbre típica relativa del volumen de la fuente [9.12]. Siempre que sea posible, pueden calcularse por medio de métodos de Montecarlo los valores de S para una gama de maniqués de órganos con el fin de hacer un análisis de la sensibilidad del valor de S según la forma y el volumen de los órganos.

Si se da por sentado que puede obviarse la diferencia de disposición espacial que hay entre el modelo y el cuerpo del paciente, la incertidumbre típica relativa del valor de S es idéntica a la incertidumbre típica relativa del volumen de la fuente [9.12]. A partir de la ecuación (9.4), la incertidumbre de la dosis absorbida puede expresarse como se muestra a continuación:

$$\left(\frac{u(\bar{D})}{\bar{D}}\right)^2 = \left(\frac{u(\tilde{A})}{\tilde{A}}\right)^2 + \left(\frac{u(M)}{M}\right)^2 - 2\frac{u(A_{\text{SPECT}}, M)}{A_{\text{SPECT}}M} \quad (9.18)$$

Hay un término que corresponde a la covarianza, $u(A_{\text{SPECT}}, M)$, puesto que el cálculo del volumen influye tanto sobre el valor de S como sobre la actividad de la SPECT. Los métodos para calcular el término se detallan en la referencia [9.12] y en la sección 9.8.3, que se encuentra a continuación.

9.8.3. Dosimetría pronóstica a partir de imágenes obtenidas por medio de SPECT-TC con MAA marcado con tecnecio ^{99m}Tc en la administración de tratamientos de radioembolización con microesferas marcadas con ^{90}Y

Con el fin de aumentar la eficacia y la seguridad de la radioembolización, en la planificación de tratamientos guiados por dosimetría reviste interés pronosticar con anterioridad a la administración la dosis que se absorberá en el tejido hepático sano y en las lesiones. La dosimetría pronóstica a partir de imágenes obtenidas con macroagregado de albúmina (MAA) marcado con ^{99m}Tc por lo general parte de los supuestos siguientes:

- 1) Las microesferas y las partículas de MAA permanecen retenidas de manera permanente en los capilares microscópicos y no se redistribuyen.
- 2) Las microesferas marcadas con ^{90}Y y las partículas de ^{99m}Tc -MAA se distribuyen en el cuerpo de manera idéntica; por ello, para convertir las cuentas en actividad se utiliza una calibración relativa al paciente (sin utilizar la sensibilidad de la cámara o un factor de calibración obtenido a partir de mediciones externas).
- 3) Al hacer las mediciones dosimétricas se da por sentado que las partículas beta que proceden del volumen de interés o del vóxel de una fuente transfieren toda su energía a ese volumen de interés o vóxel (transferencia local de energía).

En el caso de las microesferas y las partículas de MAA, el primer supuesto tiene lógica si las imágenes se obtienen de manera temprana antes de que se haya producido una disociación considerable del ^{99m}Tc [9.29]. La actividad integrada en el tiempo se determina en un único punto temporal de obtención de imágenes y solo teniendo en cuenta la desintegración física. Aunque al utilizar un único punto temporal se simplifican de manera considerable las mediciones dosimétricas, aumenta mucho la sensibilidad de la actividad y la dosis absorbida calculadas a los efectos aleatorios, como los que se derivan del registro incorrecto.

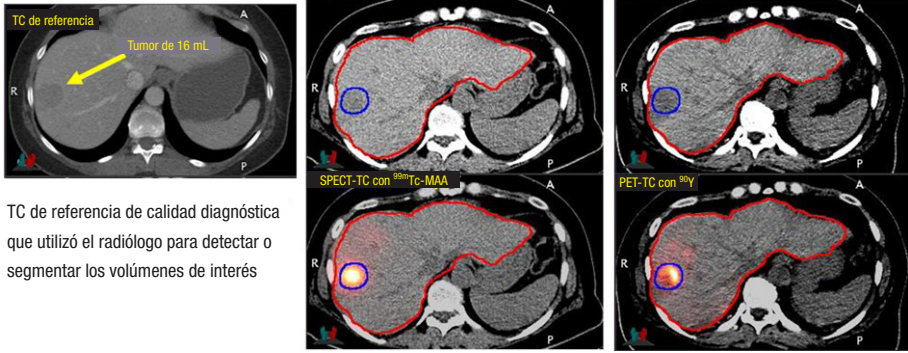
El segundo supuesto también simplifica el proceso de medición dosimétrica porque, a través de un método de calibración relativo al (hígado del) paciente, hace posible convertir las cuentas en un volumen de interés obtenidas a partir de imágenes con ^{99m}Tc en la actividad del ^{90}Y . Por ello, la actividad y la dosis absorbida correspondientes pueden calcularse sin tener en cuenta las incertidumbres asociadas a la medición de la sensibilidad de la cámara. Sin embargo, si hay autocalibración de por medio, debe incorporarse en los cálculos la actividad del ^{90}Y que se administra al paciente. Por consiguiente, adquieren importancia la incertidumbre asociada al análisis del frasco que se hace con

el activímetro antes de la administración y la medición de los residuos tras la administración. En el caso del ^{90}Y , debido a que la generación de fotones de radiación de frenado depende de la disposición espacial, la medición minuciosa de la actividad (y la subsecuente determinación de las incertidumbres conexas) debe hacerse con la configuración que se recomienda para el activímetro [9.30, 9.31]. Al utilizar la configuración del activímetro que recomienda el fabricante, podría ocurrir que pequeñas variaciones en la disposición espacial del frasco de administración y el volumen de las microesferas influyan de manera considerable sobre la incertidumbre. Además, en la medición de los residuos de radioembolización pueden obtenerse valores de incertidumbre grandes debido a que podría haber actividad sobrante en los tubos que no pueda medirse con facilidad con un activímetro y que en ocasiones tiene que calcularse de forma aproximada con lecturas de un detector de radiación portátil.

El tercer supuesto conlleva que los componentes de dosis absorbida cruzada pueden obviarse, lo que resulta lógico en el caso del ^{90}Y si se toma en cuenta la resolución espacial de los sistemas de obtención de imágenes y el alcance de las partículas beta del ^{90}Y , que prácticamente es un emisor beta puro. Por ello, la dosis absorbida que se calcula respecto de un volumen de interés o un vóxel puede determinarse simplemente a partir de la actividad y la masa que se obtienen de ese volumen de interés o vóxel y de un factor de puesta en escala que sirve para tener en cuenta las constantes físicas. Las constantes físicas, la semivida y la energía beta media por desintegración, tienen valores de incertidumbre pequeños que pueden extraerse de publicaciones [9.32, 9.33]. Por ejemplo, en un informe de la BIPM [9.32] se indica que la semivida física del ^{90}Y es de 2,6684 días y que la incertidumbre típica relativa conexas es del 0,049 %.

Las incertidumbres asociadas a la actividad y la masa dependen del valor de la incertidumbre de la delimitación del volumen de interés, que puede ser considerable. La delimitación de la lesión o el hígado se hace de manera directa en 1) la SPECT con $^{99\text{m}}\text{Tc}$, 2) las TC o RM de calidad diagnóstica que se toman para definir puntos de referencia, y 3) el componente de TC de la SPECT-TC con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (fig. 9.5).

Para delimitar el hígado sano por lo general se sustrae el volumen de interés de la lesión del volumen de interés hepático. Aunque la delimitación del volumen de interés en imágenes anatómicas de alta calidad puede disminuir la incertidumbre del propio proceso de segmentación, hay incertidumbre asociada al registro incorrecto entre la imagen de referencia y la SPECT-TC. Incluso si la segmentación se hace en el componente de TC de una SPECT-TC, hay incertidumbre asociada al registro incorrecto entre la SPECT y la TC. La incertidumbre en las cuentas en los volúmenes de interés que se debe al registro incorrecto de las imágenes obtenidas por medio de SPECT y TC, en especial debido a los movimientos respiratorios, tiene importancia especial



TC de referencia de calidad diagnóstica que utilizó el radiólogo para detectar o segmentar los volúmenes de interés

Fig. 9.5. Imágenes que corresponden a un paciente que se sometió a radioembolización con microesferas de vidrio marcadas con ^{90}Y . En el ejemplo, la segmentación de la lesión y del hígado se hizo directamente en el componente de TC de la SPECT-TC y la PET-TC. Cortesía de Y. Dewaraja.

en la radioembolización debido a que la cúpula hepática se ubica muy cerca de los pulmones. En datos estadísticos publicados acerca del movimiento de la cúpula hepática obtenidos a partir de un gran conjunto de datos de TC cuatridimensional se observa que hay un desplazamiento promedio de 1,56 cm con una amplitud intercuartílica de entre 1,17 y 1,85 cm [9.34]. La sensibilidad al registro incorrecto de las cuentas en el hígado y en la lesión puede calcularse si al contorno segmentado se le incorporan desplazamientos realistas.

9.8.3.1. Dosis absorbida

A partir del esquema del Comité sobre dosis médica de radiación interna (capítulo 2), en el marco de los supuestos 1) y 3), mencionados con anterioridad, la dosis absorbida media, D , del ^{90}Y que se deposita de manera interna en un tejido de masa M por lo general puede expresarse como sigue:

$$D = k \frac{A}{M} \quad (9.19)$$

donde A es la actividad de partida del ^{90}Y en el tejido y k es una constante para tener en cuenta la semivida física y la energía de las partículas beta que se emiten. Cuando D se expresa en Gy, A en GBq y M en kg, $k = 49,38 \text{ J/GBq}$ [9.30]. Es admisible dar por sentado que el valor de k se conoce con exactitud. Los factores A y M están correlacionados porque ambos dependen de la delimitación del volumen de interés. Por ello, a partir de la ecuación (9.4), la incertidumbre típica relativa de la dosis absorbida es:

$$\left(\frac{u(D)}{D}\right)^2 = \left(\frac{u(A)}{A}\right)^2 + \left(\frac{u(M)}{M}\right)^2 - 2\left(\frac{u(A, M)}{AM}\right) \quad (9.20)$$

A continuación se explica el método para determinar cada uno de los términos que se incluyen en la ecuación anterior de cálculo de la incertidumbre de las dosis absorbidas en las lesiones y en el hígado sano.

9.8.3.2. *Factor de calibración para tener en cuenta la actividad y la calibración de la imagen*

Al hacer dosimetría pronóstica por lo general se da por sentado que las microesferas marcadas con ^{90}Y y las partículas de $^{99\text{m}}\text{Tc-MAA}$ se distribuyen de manera idéntica. Por ello, si se ignoran los efectos de volumen parcial (que ocurren en regiones amplias):

$$A = \frac{C_{\text{VOI}}}{CF} = C_{\text{VOI}} \frac{A_L}{C_L} \quad (9.21)$$

donde A_L es la actividad del ^{90}Y en el hígado y C_{VOI} y C_L son las cuentas reconstruidas por medio de SPECT con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ o la tasa de cuenta en los volúmenes de interés en la región de tejido concreta y en todo el hígado, respectivamente. Se considera que el factor de conversión de cuentas en actividad, $CF = C_L/A_L$, es un factor de calibración que está en función del paciente o del hígado, puesto que puede cuantificarse sin un factor de calibración obtenido a partir de mediciones externas y se actúa en el marco del supuesto 2) que se mencionó con anterioridad.

La actividad en el hígado es igual a la actividad administrada, A_{admin} , menos los depósitos extrahepáticos de microesferas, que por lo general son pequeños y se limitan a los pulmones. Para calcular el valor de incertidumbre, sin tener en cuenta los depósitos extrahepáticos, puede darse por sentado que la actividad en el hígado es igual a la diferencia entre la medición del frasco de actividad hecha con el activímetro, A_{assay} , y la actividad residual, A_{residual} , que queda en el frasco y en el tubo tras la administración. Así pues, la incertidumbre típica de la actividad administrada (y también de la actividad en el hígado) pueden calcularse como sigue:

$$u^2(A_L) = u^2(A_{\text{admin}}) = u^2(A_{\text{assay}}) + u^2(A_{\text{residual}}) \quad (9.22)$$

La incertidumbre típica de la actividad medida puede determinarse por medio de mediciones repetidas del frasco de dosis hechas en el transcurso de varios días entre la administración y el tratamiento. Debido a que los tubos no

caben en el portafuentes del activímetro, la actividad residual no siempre se mide, o se mide con un detector de radiación portátil. Para calcular la incertidumbre típica pueden hacerse mediciones repetidas de los residuos con el detector de radiación portátil.

En el caso de que la región de tejido sea un tumor (T), entonces, debido a que C_T , C_L y A_L son mediciones independientes, la incertidumbre típica relativa de la actividad del volumen de interés puede calcularse por medio de la ecuación (9.4), si a los términos de la covarianza se les asigna un valor de cero, de la manera siguiente:

$$\left(\frac{u(A_T)}{A_T}\right)^2 = \left(\frac{u(A_L)}{A_L}\right)^2 + \left(\frac{u(C_T)}{C_T}\right)^2 + \left(\frac{u(C_L)}{C_L}\right)^2 \quad (9.23)$$

Para determinar el contorno del hígado sano por lo general el volumen de interés de la lesión se sustrae del volumen de interés del hígado. En ese caso, según la ecuación (9.21), la actividad en el hígado sano puede expresarse como sigue:

$$A_{NL} = (C_L - C_T) \cdot \frac{A_L}{C_L} \quad (9.24)$$

Así pues, dado que C_T , C_L y A_L son independientes, la incertidumbre típica de la actividad del hígado sano puede calcularse por medio de la ecuación (9.1), de la manera siguiente:

$$u^2(A_{NL}) = \left(\frac{\partial A_{NL}}{\partial A_L}\right)^2 u^2(A_L) + \left(\frac{\partial A_{NL}}{\partial C_L}\right)^2 u^2(C_L) + \left(\frac{\partial A_{NL}}{\partial C_T}\right)^2 u^2(C_T) \quad (9.25)$$

donde las derivadas parciales pueden calcularse a partir de la definición anterior de A_{NL} . Obsérvese que en las ecuaciones anteriores se da por sentado que no se hace corrección para tener en cuenta el volumen parcial con el fin de recuperar cuentas, lo que es un supuesto lógico en el caso de grandes volúmenes de interés, como los del hígado y algunas lesiones. Si se utiliza un coeficiente de recuperación, deberían utilizarse los procedimientos que figuran en la sección 9.8.1.

9.8.3.3. Volumen y masa

Por lo común, la segmentación de las lesiones y el hígado para dosimetría pronóstica se hace en imágenes anatómicas de referencia (obtenidas por medio de TC o RM), en el componente de TC de la SPECT-TC por medio de ^{99m}Tc -MAA o en imágenes de SPECT, y los volúmenes se determinan a partir de los volúmenes de interés que se obtienen. La incertidumbre del volumen de los tumores y el

hígado que se deriva de la incertidumbre de la delimitación del volumen de interés puede determinarse si se analizan los trabajos que varios profesionales hayan hecho con anterioridad. En el caso de la delimitación de volúmenes de interés a partir de umbrales definidos por medio de PET o SPECT, la incertidumbre del volumen también puede determinarse por medio de métodos analíticos en los que se tenga en cuenta la resolución espacial del sistema de obtención de imágenes (anchura a la mitad del máximo, FWHM) y el tamaño de los vóxeles, como se explica en Gear *et al.* [9.12]. Si ese método analítico se utiliza para delimitar volúmenes de interés de manera manual a partir de TC o RM, puede subestimarse de manera considerable el componente de incertidumbre de los volúmenes, debido a que hay una mayor resolución espacial, y la incertidumbre podría depender principalmente de otros elementos que no figuran en el cálculo, como el registro incorrecto y la influencia del contraste.

Un aspecto especial de la dosimetría de microesferas es que, para calcular el volumen del hígado sano, V_{NL} , se sustrae el volumen del tumor, V_T , del volumen total del hígado, V_L , por lo que la incertidumbre típica se expresa como sigue:

$$u^2(V_{NL}) = u^2(V_L) + u^2(V_T) \quad (9.26)$$

En el caso de que haya varios tumores, deberían incluirse en la ecuación anterior los valores de incertidumbre típica que se asocian a cada volumen. Para determinar la masa del compartimento correspondiente se multiplica el volumen por la densidad del tejido. Si se da por sentado que la densidad se conoce con exactitud, la incertidumbre típica relativa de la masa M y el volumen V son idénticas (es decir, $u(M) / M = u(V) / V$).

9.8.3.4. Cuentas

La SPECT-TC con ^{99m}Tc -MAA que se hace con una administración normalizada de 185 MBq y un tiempo de obtención de entre 10 y 30 minutos produce una gran cantidad de datos estadísticos de cuentas; por ello, la incertidumbre de las cuentas del volumen de interés del tumor y el hígado depende principalmente de la incertidumbre de la delimitación del volumen de interés. Algunos métodos para calcular la incertidumbre de las cuentas por medio de una expresión analítica de las cuentas en función del volumen o por medio de un método gráfico con un análisis de sensibilidad de las cuentas en volumen se analizaron en la sección 9.8.1 y se detallan en Gear *et al.* [9.12]. En el caso de las cuentas en el hígado sano, C_{NL} , la incertidumbre típica puede calcularse como sigue:

$$u^2(C_{NL}) = u^2(C_L) + u^2(C_T) \quad (9.27)$$

9.8.3.5. Covarianza entre la actividad y la masa

Debido a que en la ecuación (9.9) A y M , expresados como términos generales respecto de todas las regiones que se abordan (todo el hígado, el hígado sano y el tumor), dependen de la delimitación del volumen de interés, el término de la covarianza de la ecuación (9.20) se expresa como sigue:

$$u(A, M) = \frac{\partial A}{\partial V} \frac{\partial M}{\partial V} u^2(V) \quad (9.28)$$

A partir de la ecuación (9.21), el término del gradiente que se asocia a la actividad es:

$$\frac{\partial A}{\partial V} = \frac{\partial C_{vol}}{\partial V} \frac{A_L}{C_L} \quad (9.29)$$

donde la derivada parcial de las cuentas respecto del volumen puede determinarse por medio del método gráfico que se mencionó con anterioridad o de la expresión analítica que figura en la referencia [9.12].

El término del gradiente que se asocia a la masa equivale a la densidad del tejido, ρ :

$$\frac{\partial M}{\partial V} = \rho \quad (9.30)$$

En el cuadro 9.5 se muestran las fuentes de error y métodos para calcular los componentes que aportan a la incertidumbre combinada de la dosis absorbida.

CUADRO 9.5. DOSIMETRÍA PRONÓSTICA DE HÍGADO Y LESIONES EN LA ADMINISTRACIÓN DE TRATAMIENTOS CON MICROESFERAS MARCADAS CON ^{90}Y A PARTIR DE IMÁGENES OBTENIDAS POR MEDIO DE SPECT-TC CON $^{99\text{m}}\text{TC}$ -MAA: FUENTES DE ERROR Y PROPUESTAS PARA EVALUAR LOS COMPONENTES DE INCERTIDUMBRE QUE INFLUYEN EN EL CÁLCULO DE LA DOSIS ABSORBIDA EN EL ÓRGANO O LA LESIÓN

(Cortesía de K. Sjögren-Gleisner y Y. Dewaraja)

Fuente del error	Hipótesis de fondo	Método para determinar la incertidumbre típica que resulta de las desviaciones de la hipótesis
Los datos estadísticos de las cuentas	Se obtiene una cantidad de datos lo bastante grande para que pueda obviarse el ruido que se asocia a la distribución de Poisson de las cuentas.	Utilizar actividades de Tc-99m y tiempos de obtención de interés médico para obtener varias imágenes en maniquí. Determinar la incertidumbre de las cuentas que se debe al ruido de obtener varias imágenes. Si se cuenta con un código que se haya validado adecuadamente, también pueden hacerse varias simulaciones de Montecarlo.
Las cuentas en el volumen de interés	El número de cuentas medido en el volumen de interés delimitado en la SPECT-TC refleja con fidelidad la actividad en todo el órgano o la lesión.	Hacer un análisis de sensibilidad, para lo cual deben repetirse las mediciones de cuentas de distintos bordes de volúmenes de interés segmentados por varios profesionales o generados para distintos niveles umbrales de SPECT. Hacer un análisis de sensibilidad para evaluar la repercusión del movimiento o el registro incorrecto, para lo cual deben repetirse las mediciones de cuentas con los bordes de los volúmenes de interés del hígado o la lesión desplazados en todas las direcciones según una gama de valores que simulen los efectos de movimiento reales y con la aplicación de valores aproximados de registro incorrecto.

CUADRO 9.5. DOSIMETRÍA PRONÓSTICA DE HÍGADO Y LESIONES EN LA ADMINISTRACIÓN DE TRATAMIENTOS CON MICROESFERAS MARCADAS CON ⁹⁰Y A PARTIR DE IMÁGENES OBTENIDAS POR MEDIO DE SPECT-TC CON ^{99m}TC-MAA: FUENTES DE ERROR Y PROPUESTAS PARA EVALUAR LOS COMPONENTES DE INCERTIDUMBRE QUE INFLUYEN EN EL CÁLCULO DE LA DOSIS ABSORBIDA EN EL ÓRGANO O LA LESIÓN

(Cortesía de K. Sjögren-Gleisner y Y. Dewaraja) (cont.)

Fuente del error	Hipótesis de fondo	Método para determinar la incertidumbre típica que resulta de las desviaciones de la hipótesis
La masa del órgano	La masa del órgano puede cuantificarse con exactitud si se multiplican las mediciones volumétricas obtenidas por medio de SPECT o TC por una constante de densidad del tejido hepático de 1,03 g/cm ³ .	Analizar los valores de densidad obtenidos a partir de TC para vóxeles de hígado en distintos pacientes.
La medición de la actividad en el volumen de interés	La actividad medida en el volumen de interés delimitado en la imagen obtenida por medio de SPECT-TC refleja con fidelidad la actividad total en el órgano o la lesión. La actividad en el hígado equivale a la actividad administrada menos la actividad en los pulmones. La actividad en el hígado se conoce con exactitud a partir de la medición del cortocircuito pulmonar, la actividad en el frasco y el análisis de residuos.	Analizar las cuentas en la imagen para calcular la proporción de actividad extrahepática (en regiones distintas de los pulmones). Determinar la incertidumbre asociada al cálculo del cortocircuito pulmonar por medio de distintos volúmenes de interés o regiones de interés en el hígado o los pulmones en la imagen obtenida con Tc-99m-MAA. Determinar la incertidumbre asociada a la actividad en el frasco, para lo cual las mediciones deben repetirse en varias ocasiones entre el momento de la administración del fármaco y la ejecución del procedimiento de radioembolización. También deben repetirse las mediciones para determinar la incertidumbre asociada a la medición de residuos.

CUADRO 9.5. DOSIMETRÍA PRONÓSTICA DE HÍGADO Y LESIONES EN LA ADMINISTRACIÓN DE TRATAMIENTOS CON MICROESFERAS MARCADAS CON ⁹⁰Y A PARTIR DE IMÁGENES OBTENIDAS POR MEDIO DE SPECT-TC CON ^{99m}TC-MAA: FUENTES DE ERROR Y PROPUESTAS PARA EVALUAR LOS COMPONENTES DE INCERTIDUMBRE QUE INFLUYEN EN EL CÁLCULO DE LA DOSIS ABSORBIDA EN EL ÓRGANO O LA LESIÓN

(Cortesía de K. Sjögren-Gleisner y Y. Dewaraja) (cont.)

Fuente del error	Hipótesis de fondo	Método para determinar la incertidumbre típica que resulta de las desviaciones de la hipótesis
La atenuación y la dispersión de los fotones	Los cálculos de la atenuación y la dispersión que se incluyen en los algoritmos de reconstrucción son exactos y corrigen la influencia de esos efectos.	Idéntico al del cuadro 9.3.
La dosimetría: transferencia local de energía	La energía de las partículas beta se deposita por completo en el volumen de interés (o el vóxel, en el caso de la dosimetría voxelizada). Se conocen con exactitud la energía media de las partículas beta emitidas en cada desintegración del ⁹⁰ Y y la semivida física del ⁹⁰ Y que se utilizan para determinar el factor de la ecuación (9.18).	Hacer los cálculos para distintas disposiciones espaciales mediante convolución de núcleos puntuales de dosis o modelización del transporte de radiación por métodos de Montecarlo y hacer una comparación con los resultados del supuesto de transferencia local de energía. Tener en cuenta los valores publicados de las incertidumbres estadísticas de las constantes físicas.

9.8.4. Dosimetría a partir de imágenes obtenidas por medio de PET-TC con ⁹⁰Y o SPECT-TC con radiación de frenado tras administrar un tratamiento de radioembolización

Para cuantificar la actividad total por medio de imágenes tras administrar un tratamiento de radioembolización se utiliza la calibración de imágenes relativa (al hígado), examinada en el caso de la obtención de imágenes por medio de

SPECT con ^{99m}Tc -MAA con anterioridad al tratamiento, o bien una medición independiente del factor de calibración. En el segundo caso, la actividad se determina por medio de la ecuación (9.6), en lugar de la ecuación (9.21), con las incertidumbres conexas y la propagación que se detallan en la sección 9.8.1. Aunque, en el caso de las PET, el fabricante mide el factor de calibración y lo incluye en el programa informático del sistema, la medición suele hacerse con ^{18}F . Por ello, en el caso del ^{90}Y , para determinar el factor de calibración correspondiente se debe multiplicar el factor de calibración del ^{18}F por un factor de puesta en escala que equivale a la razón de ramificación de positrones del ^{90}Y dividida entre la razón de ramificación de positrones del ^{18}F . En la mayor parte de los sistemas de PET de vanguardia, el ^{90}Y es un radionucleido que puede utilizarse para hacer PET que se elige al momento de tomar la imagen y cuya puesta en escala se procesa de manera interna. Sin embargo, debido a que se ha observado que la exactitud de la medición es relativamente pequeña para la muy pequeña razón de ramificación de positrones del ^{90}Y ($(3,186 \pm 0,047) \cdot 10^{-5}$ por desintegración beta [9.35]), esa puesta en escala constituye otra fuente de incertidumbre en las PET cuantitativas con ^{90}Y en los casos en que los valores de Bq/mL de la imagen se utilicen directamente. Debido a que la variabilidad de la eficiencia de los aparatos por lo general se determina como parte del control de la calidad diario con una fuente de semivida prolongada, como un maniquí sólido de ^{68}Ge , la incertidumbre del factor de calibración que se debe a la variabilidad de la cámara puede calcularse a partir de los registros diarios de control de la calidad. Además, en el caso del ^{90}Y , en las PET puede haber una incertidumbre considerable asociada a la distribución de Poisson de las cuentas debido a que las tasas de cuenta son muy bajas y a que la incertidumbre asociada a la corrección de la dispersión en la SPECT de radiación de frenado puede ser mayor que la que se hace en el caso de los emisores de rayos gamma ordinarios (debido a que la fracción de dispersión es considerablemente mayor).

Independientemente del procedimiento de calibración, la expresión de la dosis absorbida figura en la ecuación (9.19), y, por lo tanto, las incertidumbres conexas y su propagación se calculan de la misma forma que en el caso de las mediciones dosimétricas que se hacen con anterioridad al tratamiento y que ya se presentaron.

REFERENCIAS

- [9.1] JOINT COMMITTEE FOR GUIDES IN METROLOGY, International vocabulary of metrology – Basic and general concepts and associated terms (VIM), Bureau International des Poids et Mesures, Sèvres (2012).

- [9.2] International Vocabulary on Metrology,
<https://www.bipm.org/en/publications/guides/vim.html>
- [9.3] D'ARIENZO, M., COX, M., Uncertainty analysis in the calibration of an emission tomography system for quantitative imaging, *Comput. Math Methods Med.* **2017** (2017) 9830386,
<https://doi.org/10.1155/2017/9830386>
- [9.4] ANIZAN, N., et al., Factors affecting the stability and repeatability of gamma camera calibration for quantitative imaging applications based on a retrospective review of clinical data, *EJNMMI Res.* **4** 1 (2014) 67,
<https://doi.org/10.1186/s13550-014-0067-x>
- [9.5] ANIZAN, N., WANG, H., ZHOU, X.C., WAHL, R.L., FREY, E.C., Factors affecting the repeatability of gamma camera calibration for quantitative imaging applications using a sealed source, *Phys. Med. Biol.* **60** 3 (2015) 1325–1337,
<https://doi.org/10.1088/0031-9155/60/3/1325>
- [9.6] ZHAO, W., et al., Determination of gamma camera calibration factors for quantitation of therapeutic radioisotopes, *EJNMMI Phys.* **5** 1 (2018) 8,
<https://doi.org/10.1186/s40658-018-0208-9>
- [9.7] MARIN, G., et al., Accuracy and precision assessment for activity quantification in individualized dosimetry of ^{177}Lu -DOTATATE therapy, *EJNMMI Phys.* **4** 1 (2017) 7,
<https://doi.org/10.1186/s40658-017-0174-7>
- [9.8] HE, B., FREY, E.C., The impact of 3D volume of interest definition on accuracy and precision of activity estimation in quantitative SPECT and planar processing methods, *Phys. Med. Biol.* **55** 12 (2010) 3535–3544,
<https://doi.org/10.1088/0031-9155/55/12/017>
- [9.9] HE, B., et al., Evaluation of quantitative imaging methods for organ activity and residence time estimation using a population of phantoms having realistic variations in anatomy and uptake, *Med. Phys.* **36** 2 (2009) 612–619,
<https://doi.org/10.1118/1.3063156>
- [9.10] FLUX, G.D., GUY, M.J., BEDDOWS, R., PRYOR, M., FLOWER, M.A., Estimation and implications of random errors in whole-body dosimetry for targeted radionuclide therapy, *Phys. Med. Biol.* **47** 17 (2002) 3211–3223,
<https://doi.org/10.1088/0031-9155/47/17/311>
- [9.11] GUSTAFSSON, J., et al., Uncertainty propagation for SPECT/CT-based renal dosimetry in (^{177}Lu) peptide receptor radionuclide therapy, *Phys. Med. Biol.* **60** 21 (2015) 8329–8346,
<https://doi.org/10.1088/0031-9155/60/21/8329>
- [9.12] GEAR, J.I., et al., EANM practical guidance on uncertainty analysis for molecular radiotherapy absorbed dose calculations, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **45** 13 (2018) 2456–2474,
<https://doi.org/10.1007/s00259-018-4136-7>
- [9.13] JOINT COMMITTEE ON GUIDES IN METROLOGY, Evaluation of measurement data — guide to the expression of uncertainty in measurement, Bureau International des Poids et Mesures, Sèvres (2008).

- [9.14] Guide to the expression of uncertainty in measurement, <https://www.bipm.org/en/publications/guides/#gum>
- [9.15] FARRANCE, I., FRENKEL, R., Uncertainty of measurement: A review of the rules for calculating uncertainty components through functional relationships, *Clin. Biochem. Rev.* **33** 2 (2012) 49–75.
- [9.16] JOINT COMMITTEE ON GUIDES IN METROLOGY, Evaluation of measurement data — supplement 1 to the “Guide to the expression of uncertainty in measurement” — propagation of distributions using a Monte Carlo method, Bureau International des Poids et Mesures, Sèvres (2008).
- [9.17] GADD, R., et al., Measurement Good Practice Guide No. 93: Protocol for Establishing and Maintaining the Calibration of Medical Radionuclide Calibrators and Their Quality Control, National Physical Laboratory, Teddington, UK (2006).
- [9.18] BERGERON, D.E., CESSNA, J.T., ZIMMERMAN, B.E., Secondary standards for ^{223}Ra revised, *Appl. Radiat. Isot.* **101** (2015) 10–14, <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2015.03.008>
- [9.19] DEZARN, W.A., KENNEDY, A.S., Resin ^{90}Y microsphere activity measurements for liver brachytherapy, *Med. Phys.* **34** 6 (2007) 1896–1900, <https://doi.org/10.1118/1.2731034>
- [9.20] ZIMMERMAN, B.E., CESSNA, J.T., Experimental determinations of commercial ‘dose calibrator’ settings for nuclides used in nuclear medicine, *Appl. Radiat. Isot.* **52** 3 (2000) 615–619, [https://doi.org/10.1016/S0969-8043\(99\)00219-5](https://doi.org/10.1016/S0969-8043(99)00219-5)
- [9.21] AMERICAN ASSOCIATION OF PHYSICISTS IN MEDICINE, The Selection, Use, Calibration, and Quality Assurance of Radionuclide Calibrators Used in Nuclear Medicine, AAPM Report No. 181, AAPM, College Park, MD (2012).
- [9.22] BUCKLEY, S.E., CHITTENDEN, S.J., SARAN, F.H., MELLER, S.T., FLUX, G.D., Whole-body dosimetry for individualized treatment planning of ^{131}I -MIBG radionuclide therapy for neuroblastoma, *J. Nucl. Med.* **50** 9 (2009) 1518–1524, <https://doi.org/10.2967/jnumed.109.064469>
- [9.23] MINGUEZ, P., et al., Dosimetric results in treatments of neuroblastoma and neuroendocrine tumors with ^{131}I -metaiodobenzylguanidine with implications for the activity to administer, *Med. Phys.* **42** 7 (2015) 3969–3978, <https://doi.org/10.1118/1.4921807>
- [9.24] HÄNSCHEID, H., et al., EANM Dosimetry Committee series on standard operational procedures for pre-therapeutic dosimetry II. Dosimetry prior to radioiodine therapy of benign thyroid diseases, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **40** 7 (2013) 1126–1134, <https://doi.org/10.1007/s00259-013-2387-x>
- [9.25] SJÖGREEN-GLEISNER, K., et al., Variations in the practice of molecular radiotherapy and implementation of dosimetry: Results from a European survey, *EJNMMI Phys.* **4** 1 (2017) 28, <https://doi.org/10.1186/s40658-017-0193-4>

- [9.26] DEWARAJA, Y.K., et al., MIRD Pamphlet No. 23: Quantitative SPECT for patient-specific 3-dimensional dosimetry in internal radionuclide therapy, *J. Nucl. Med.* **53** 8 (2012) 1310–1325,
<https://doi.org/10.2967/jnumed.111.100123>
- [9.27] SUNDLÖV, A., et al., Individualised ^{177}Lu -DOTATATE treatment of neuroendocrine tumours based on kidney dosimetry, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **44** 9 (2017) 1480–1489,
<https://doi.org/10.1007/s00259-017-3678-4>
- [9.28] ROTH, D., GUSTAFSSON, J., SUNDLÖV, A., SJÖGREEN-GLEISNER, K., A method for tumor dosimetry based on hybrid planar-SPECT/CT images and semiautomatic segmentation, *Med. Phys.* **45** 11 (2018) 5004–5018,
<https://doi.org/10.1002/mp.13178>
- [9.29] BAILEY, J.J., DEWARAJA, Y., HUBERS, D., SRINIVASA, R.N., FREY, K.A., Biodistribution of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA on SPECT/CT performed for ^{90}Y radioembolization therapy planning: A pictorial review, *Clin. Transl. Imaging* **5** 5 (2017) 473–485,
<https://doi.org/10.1007/s40336-017-0245-8>
- [9.30] DEZARN, W.A., et al., Recommendations of the American Association of Physicists in Medicine on dosimetry, imaging, and quality assurance procedures for ^{90}Y microsphere brachytherapy in the treatment of hepatic malignancies, *Med. Phys.* **38** 8 (2011) 4824–4845,
<https://doi.org/10.1118/1.3608909>
- [9.31] COURSEY, B.M., CALHOUN, J.M., CESSNA, J.T., Radioassays of yttrium-90 used in nuclear medicine, *Nucl. Med. Biol.* **20** 5 (1993) 693–699,
[https://doi.org/10.1016/0969-8051\(93\)90040-2](https://doi.org/10.1016/0969-8051(93)90040-2)
- [9.32] BÉ, M.M., et al., Table of Radionuclides, Bureau International des Poids et Mesures, Sèvres (2006).
- [9.33] NATIONAL NUCLEAR DATA CENTER (NNDC), The National Nuclear Data Center,
<https://www.nndc.bnl.gov/>
- [9.34] SIVA, S., et al., An analysis of respiratory induced kidney motion on four-dimensional computed tomography and its implications for stereotactic kidney radiotherapy, *Radiat. Oncol.* **8** (2013) 248,
<https://doi.org/10.1186/1748-717X-8-248>
- [9.35] SELWYN, R.G., NICKLES, R.J., THOMADSEN, B.R., DeWERD, L.A., MICKA, J.A., A new internal pair production branching ratio of ^{90}Y : The development of a non-destructive assay for ^{90}Y and ^{90}Sr , *Appl. Radiat. Isot.* **65** 3 (2007) 318–327,
<https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2006.08.009>

Capítulo 10

TIPOS DE TRATAMIENTOS CON RADIOFÁRMACOS

F.A. VERBURG, Y.K. DEWARAJA, M. LASSMANN

10.1. GENERALIDADES

Desde que se administró el primer tratamiento con radiofármacos, a finales del decenio de 1930 y a principios del decenio de 1940, se han creado varios tipos de tratamientos con radionucleidos y otros han caído en desuso. En el cuadro 10.1 se muestra una vista general de los radionucleidos de uso habitual en tratamientos dirigidos que, en el momento de redactar esta publicación, cuentan con autorización de comercialización en América del Norte y Europa (a excepción del ^{177}Lu -PSMA); los distintos radionucleidos y sus usos se examinarán por separado. En absoluto se trata de una lista exhaustiva: en el mundo se utilizan muchos otros tratamientos en los que se recurren a distintos ligandos y radionucleidos.

10.2. YODO ^{131}I

10.2.1. Yoduro de sodio marcado con ^{131}I

Cuando se utiliza para tratar enfermedades tiroideas, el ^{131}I se administra en forma de yoduro de sodio. Desde el punto de vista químico, el ^{131}I es idéntico al ^{127}I estable; en cuanto a las características fisiológicas, el cotransportador unidireccional de yoduro de sodio capta el ^{131}I y lo incorpora en el proceso de producción de hormonas tiroideas. En el capítulo 2 puede consultarse más información acerca del modelo de desintegración, las energías de los fotones y el alcance de las partículas cargadas del radionucleido.

10.2.2. El ^{131}I y las enfermedades tiroideas benignas

En 1937, tras utilizar ^{128}I para estudiar el funcionamiento de la glándula tiroidea en conejos, Hertz, Roberts y Evans utilizaron ^{130}I para tratar la enfermedad de Graves y otras tiroidopatías. Los investigadores administraron actividades de ^{130}I que habrían tenido un carácter meramente diagnóstico si,

CUADRO 10.1. VISTA GENERAL DE LOS RADIONUCLEIDOS QUE SE UTILIZAN EN EL TRATAMIENTO CON RADIOFÁRMACOS, EL TRAZADOR ASOCIADO, EL BLANCO IMPLICADO Y LAS INDICACIONES CLÍNICAS

(cortesía de E. Verburg y M. Lassmann)

Radionucleido	Radiofármaco	Blanco	Indicación clínica
¹³¹ I	Yoduro de sodio marcado con ¹³¹ I	Cotransportador unidireccional de yoduro de sodio	Enfermedad tiroidea benigna y maligna
	¹³¹ I-mIBG	Transporte activo al interior de las células de estirpe neuroendocrina	Feocromocitoma maligno, tumor carcinoide, paraganglioma, neuroblastoma
¹⁷⁷ Lu	Análogos de la somatostatina marcados con ¹⁷⁷ Lu	Receptor somatostatinérgico	Tumores neuroendocrinos
	¹⁷⁷ Lu-PSMA	Antígeno prostático específico de membrana	Cáncer de próstata metastatizante hormonorresistente
²²³ Ra	Dicloruro de ²²³ Ra	Actividad de los osteoblastos: metabolismo del calcio	Cáncer de próstata metastatizante hormonorresistente
⁹⁰ Y	Microesferas marcadas con ⁹⁰ Y	Tumores hepáticos	Cánceres hepáticos primarios y secundarios

como se sospecha, el 10 % de la preparación no se hubiera contaminado con ¹³¹I. Sin embargo, en 1938 Livingood y Seaborg sintetizaron ¹³¹I en calidad de isótopo independiente. Pocos años después, en 1941, el tratamiento con yodo radiactivo con ¹³¹I se utilizó por primera vez en enfermedades tiroideas benignas en el Hospital General de Massachusetts (Boston) [10.1], si bien su uso no se generalizó hasta después de la Segunda Guerra Mundial.

El tratamiento con ¹³¹I es una de las muchas alternativas con las que se cuenta para tratar las enfermedades tiroideas benignas. Las alternativas al tratamiento con yodo radiactivo son la resección quirúrgica, es decir, la

hemitiroidectomía o la tiroidectomía total, y el uso de fármacos antitiroideos, como el tiamazol o el propiltiouracilo [10.2].

Los objetivos exactos y, por consiguiente, los procedimientos de tratamiento son distintos en función de la enfermedad concreta para la que se recete el tratamiento con yodo radiactivo y del criterio y la experiencia del médico responsable (p. ej., un objetivo de tratamiento podría ser que, tras administrar un tratamiento con yodo radiactivo para la enfermedad de Graves, en el paciente se constata normofunción tiroidea en lugar de hipofunción tiroidea).

10.2.2.1. Indicaciones y contraindicaciones

Las indicaciones para el tratamiento con ^{131}I son:

- a) Hipertiroidismo subclínico o sintomático secundario a:
 - i) enfermedad de Graves;
 - ii) bocio tóxico difuso, y
 - iii) tiroidopatía tóxica uninodular o multinodular.
- b) Bocio normotiroideo sintomático en el que se constata captación suficiente tras hacer una gammagrafía con pertecnetato.

En todos los tipos de enfermedades tiroideas nodulares, antes de administrar un tratamiento con yodo radiactivo debería descartarse que haya malignidad. Además, en el caso del bocio obstructivo con síntomas intensos de dificultad respiratoria, independientemente de que sea tóxico o normotiroideo, debe considerarse que la cirugía es el tipo de tratamiento más adecuado puesto que su eficacia es inmediata.

10.2.2.2. Procedimiento

Preparación del paciente

Antes de administrar el tratamiento con yodo radiactivo debería evitarse o suspenderse todo consumo adicional de yodo. En la práctica, esto implica que en los tres meses previos al tratamiento con yodo radiactivo no deberían administrarse medios de contraste yodados para hacer estudios radiológicos. Además, debería evitarse el consumo de fármacos yodados, como la amiodarona. En caso de duda, la presencia de yodo en los pacientes debería comprobarse por medio de una determinación de la eliminación de yodo por vía urinaria.

En caso de que un paciente se encuentre tomando fármacos antitiroideos antes de que se le administre el tratamiento con yodo radiactivo, de preferencia, los fármacos deberían suspenderse por lo menos tres días antes de que se

administre el radioyodo, ya que obstaculizan la organificación del yodo y podrían disminuir la eficacia del tratamiento con radioyodo [10.2–10.4]. Los fármacos antitiroideos deberían suspenderse tres días antes de hacer mediciones dosimétricas anteriores a un tratamiento. En caso de que, desde el punto de vista médico, no sea viable suspender los fármacos antitiroideos durante un período mayor (p. ej., si hubiera alguna cardiopatía concomitante), los fármacos deberían tomarse durante las mediciones dosimétricas y durante el tratamiento con el fin de que en ambos procedimientos las tasas de captación y depuración del yodo tengan características farmacocinéticas parecidas.

Prescripción de actividades con fines de tratamiento

La estrategia de dosificación óptima para tratar enfermedades tiroideas benignas con ^{131}I ha sido objeto de debate desde que comenzaron a prescribirse tratamientos con ^{131}I , en el decenio de 1940. En el caso del bocio tóxico y la enfermedad de Graves, se han propuesto distintas estrategias, como la administración de actividades fijas en cantidades distintas, el uso de gamas de actividad en las que el médico puede elegir según su criterio y diversas estrategias en las que se toman en cuenta el tamaño de la glándula tiroidea, la captación del ^{131}I , las características farmacocinéticas del ^{131}I o una combinación de estos factores [10.2, 10.3, 10.5–10.14]. Sin embargo, en la literatura científica aún no hay opinión mayoritaria acerca de la variable objetivo que debe utilizarse al definir las dosis de ^{131}I para tratar enfermedades tiroideas benignas con yodo radiactivo. En las orientaciones vigentes en materia de prescripción de actividades figuran recomendaciones contradictorias. La Asociación Europea de Medicina Nuclear (EANM) [10.3] recomienda, por un lado, que el objetivo sea que en la glándula tiroidea se absorba una dosis de radiación total de entre 100 Gy y 150 Gy en el caso del bocio tóxico, o de entre 200 Gy y 300 Gy si se pretende conseguir la ablación del funcionamiento de la glándula, como en el caso de la enfermedad de Graves, y, por el otro lado, se propone administrar actividades fijas de entre 200 MBq y 800 MBq. En las orientaciones de los Estados Unidos [10.2, 10.7] se propone utilizar actividades fijas, o recetar en función de la masa de la glándula tiroidea y de los resultados de una determinación de la captación en un período de 24 h para calcular la cantidad de ^{131}I que se debe administrar a fin de lograr que en la glándula tiroidea haya una concentración de yodo radiactivo de entre 3 MBq/g y 8 MBq/g. Con el segundo método, el objetivo es administrar una tasa de dosis absorbida máxima en lugar de una dosis absorbida total, lo que podría resultar más eficaz [10.15], puesto que la tasa de dosis absorbida es proporcional a la actividad por unidad de masa multiplicada por un factor que representa la dosis absorbida por desintegración por unidad de masa ($0,1177 \text{ Gy} \cdot \text{g} \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ en una glándula tiroidea que tenga una masa de 30 g).

Función de las mediciones dosimétricas

El grado máximo de individualización, que debe lograrse de conformidad con la normativa de protección radiológica de algunos países, conlleva hacer mediciones dosimétricas anteriores al tratamiento en las que se determinen el tamaño de la glándula tiroidea y los nódulos, la captación del fármaco y la semivida efectiva del radionucleido con el fin de calcular la actividad necesaria para administrar la dosis absorbida deseada al tejido blanco [10.4].

El objetivo de las mediciones dosimétricas anteriores a los tratamientos es administrar tratamientos que sean eficaces y en los que se utilice la menor actividad posible de ^{131}I , y que aun así se administren dosis absorbidas terapéuticas eficaces a la glándula tiroidea, de modo que se reduzca al mínimo la exposición innecesaria a la radiación. Por lo general, si el objetivo es que en el paciente se constate normofunción tiroidea, para tratar el hipertiroidismo se recomienda administrar entre 100 Gy y 150 Gy al volumen blanco; sin embargo, se recomiendan dosis de entre 200 Gy y 300 Gy si lo que se busca es la ablación del funcionamiento del volumen blanco (lo que produciría, p. ej., hipotiroidismo posterior al tratamiento de la enfermedad de Graves o la disminución del funcionamiento de un nódulo tóxico).

El procedimiento es relativamente sencillo [10.4]: se administra una actividad de ^{131}I pequeña sin valor terapéutico y, a continuación, se determina la captación de la actividad en la glándula en uno o más puntos temporales tras la administración. De conformidad con los procedimientos operacionales normalizados de la EANM, la actividad A_a que debe administrarse para lograr una dosis absorbida concreta D en la masa blanco M se expresa como sigue:

$$A_a = \frac{1}{\bar{E}} \cdot \frac{M \cdot D}{\int_0^\infty RIU(t) dt} \quad (10.1)$$

La captación de yodo radiactivo, $RIU(t)$, es la proporción residual de la actividad administrada A_a en la región de captación de la glándula tiroidea que tiene una masa M en el tiempo t tras la administración:

$$RIU(t) = \frac{A_T(t)}{A_a} \quad (10.2)$$

El valor constante de la energía media, $\bar{E}$, que se deposita en el tejido blanco por cada desintegración del ^{131}I es $\bar{E} = 2,808 \text{ Gy} \cdot \text{g} \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ en las glándulas tiroideas en que $M = 20 \text{ g}$ [10.4]. En el suplemento de los procedimientos operacionales normalizados de la EANM [10.4] se proporciona

una expresión sencilla en que se utiliza la masa para calcular el factor $1/\bar{E}$, que puede utilizarse para aumentar la exactitud de los cálculos en bocios grandes. En los procedimientos operacionales normalizados de la EANM pueden consultarse más detalles acerca de las distintas pautas de obtención de datos que se proponen [10.4].

Cabría esperar que, si se aplicara un método de medición dosimétrica para calcular la actividad que se administra, se obtendrían los mejores resultados posibles del tratamiento. Sin embargo, hasta el momento no hay datos científicos concluyentes acerca de si las mediciones dosimétricas son mejores que los métodos empíricos en los que se administran actividades fijas o que los métodos semidosimétricos en los que únicamente se parte del volumen o de un porcentaje de captación.

10.2.2.3. Reacciones adversas y complicaciones

Reacciones adversas a muy corto plazo

Las reacciones adversas a muy corto plazo del tratamiento con yodo radiactivo son relativamente infrecuentes y por lo general se limitan a la glándula tiroidea. Puede ocurrir que en los primeros días tras la administración de ^{131}I los pacientes presenten tiroiditis inducida por la radiación, que puede cursar con síntomas locales como sensación de aumento de volumen o dolor tiroideo. Por lo general esos síntomas son leves y se consigue aliviar a los pacientes con la aplicación de bolsas de hielo o la administración de analgésicos como el paracetamol o el ibuprofeno. El caso de los pacientes que presentan bocios masivos y compresión de la tráquea es el único en que deberían adoptarse medidas para impedir que se presente tiroiditis sintomática inducida por la radiación, especialmente si cursa con edema de la glándula tiroidea, a fin de evitar que se presente una emergencia médica extrema debida a la obstrucción total de la tráquea. En esos pacientes, por lo general se obtiene protección de sobra con un tratamiento breve con corticoesteroides anterior a la administración de yodo.

Reacciones adversas a largo plazo

La principal reacción adversa que se presenta al utilizar ^{131}I para tratar las enfermedades tiroideas benignas es que, a largo plazo, los pacientes pueden llegar a presentar hipotiroidismo, incluso si como objetivo inicial se planteó que presentarían normofunción tiroidea y eso se logró. El riesgo de presentar hipotiroidismo tras recibir ^{131}I con fines terapéuticos perdura mucho después de haber administrado el tratamiento. Por consiguiente, durante diez años o más tras la administración de tratamiento con yodo radiactivo es necesario

examinar los niveles de TSH con regularidad (p. ej., al principio una vez al año y posteriormente cada dos años).

Aunque, el ^{131}I se lleva utilizando para tratar enfermedades tiroideas benignas durante más de 70 años, en una revisión bibliográfica amplia [10.16] no se encontraron estudios que cumplieran los criterios habituales para determinar si hay un aumento en la incidencia de cáncer de carácter radiógeno en los pacientes que se exponen a ^{131}I para tratar una enfermedad tiroidea benigna. Por consiguiente, si se toma en cuenta que en los siete últimos decenios se han administrado tratamientos para enfermedades tiroideas a millones de pacientes y no se ha demostrado de manera concluyente que haya un aumento en el riesgo de cáncer debido al uso del ^{131}I para tratar enfermedades tiroideas benignas, es muy poco probable que el tratamiento de las tiroidopatías benignas con yodo radiactivo se asocie a un aumento en el riesgo a largo plazo de presentar cánceres.

10.2.3. El ^{131}I y los cánceres tiroideos

En 1942, Samuel M. Seidlin, del Hospital Montefiore de Nueva York, trató a un paciente que se había sometido a tiroidectomía por un “adenoma maligno” que se había diagnosticado dos decenios antes por medio de estudios histológicos. El paciente se encontraba en mal estado y presentaba hipertiroidismo, delgadez y dolor. El paciente recibió yodo radiactivo, que apenas comenzaba a utilizarse, reaccionó favorablemente y se le administraron varios ciclos de tratamiento más. En la actualidad, para tratar el cáncer tiroideo bien diferenciado por lo general se asocian la cirugía, el tratamiento con yodo radiactivo y el tratamiento de reposición tiroidea con el fin de que, según el estadio de la enfermedad, la TSH se mantenga en niveles bajos o normales o se inhiba del todo [10.17–10.20].

La eficacia del tratamiento con yodo radiactivo

En 1994, Mazzaferri y Jhiang publicaron un estudio acerca de 1500 pacientes que fueron objeto de seguimiento a lo largo de varios decenios. En el estudio se observó con claridad que las tasas de recidiva y mortalidad del cáncer tiroideo bien diferenciado eran mucho menores en los pacientes que habían recibido tratamiento con radioyodo después de someterse a cirugía que en los pacientes que no habían recibido ese tratamiento [10.21]. Hoy en día, el ^{131}I forma parte del tratamiento ordinario del cáncer tiroideo bien diferenciado, y los pacientes que no presentan invasión amplia del cuello ni metástasis a distancia tienen la misma esperanza de vida que las personas sanas [10.22].

El buen pronóstico del cáncer tiroideo bien diferenciado se asocia al uso del ^{131}I como agente para ablación y para tratamiento. El ^{131}I -NaI prácticamente es el fármaco anticanceroso ideal, ya que las células de la glándula tiroidea funcionan

como el reservorio primario de yodo del cuerpo y expresan el cotransportador unidireccional de yoduro de sodio [10.23]. Por ello, el yodo radiactivo tiene afinidad casi exclusiva por las células cancerosas y produce relativamente pocas reacciones adversas. Además, ese isótopo emite radiación beta (que se utiliza con fines de tratamiento) y rayos gamma (útiles para la obtención de imágenes).

La ablación de los restos de la glándula tiroidea con ^{131}I

En la mayor parte de las orientaciones vigentes se recomienda que, tras la cirugía correspondiente se aplique una actividad elevada de ^{131}I (“dosis de ablación”) en calidad de tratamiento complementario para el cáncer tiroideo bien diferenciado en (casi todos) los pacientes que se hayan sometido a una tiroidectomía total [10.17–10.20].

En la práctica médica, al hacer una ablación con ^{131}I se buscan tres objetivos [10.24]:

- Destruir pequeños focos ocultos de cáncer tiroideo bien diferenciado para disminuir el riesgo de que a largo plazo se presenten recidivas [10.21, 10.25–10.28].
- Eliminar todos los restos de tejido de la glándula tiroidea sana para aumentar la especificidad de las detecciones de tiroglobulina sérica y de las zonas de hipercaptación en imágenes de cuerpo entero para que puedan utilizarse como marcadores de cáncer tiroideo bien diferenciado persistente o recidivante [10.24, 10.26, 10.29]. Además, la ablación podría eliminar una región en la que podría producirse una nueva malignización [10.30], habida cuenta del carácter multiclonal de varios casos de cáncer tiroideo bien diferenciado [10.31].
- Unos pocos días después de un procedimiento de ablación en el que se administraran actividades altas de ^{131}I , pueden obtenerse imágenes sensibles de cuerpo entero con el fin de detectar focos cancerosos locales o regionales persistentes o metástasis que se desconocían con anterioridad [10.32, 10.33]. En determinados casos, las gammagrafías que se hacen tras la ablación también hacen posible que los focos cancerosos que se detecten puedan eliminarse con precisión por medio de cirugía o de sonda [10.34].

Si se consiguen esos objetivos, disminuirían las tasas de persistencia y recidiva, los casos de cáncer persistente o recidivante que ocurrieran se diagnosticarían de manera más oportuna y, lo que es más importante, aumentaría la supervivencia específica por el tumor en los pacientes que presentan cáncer tiroideo bien diferenciado y se someten a tiroidectomía [10.21, 10.28, 10.35]. Sin embargo, esos efectos de la ablación con ^{131}I podrían depender, en parte, de

la técnica quirúrgica en el caso concreto: si un cirujano altamente cualificado extirpa un cáncer tiroideo bien diferenciado, puede ser innecesario someter al paciente a ablación, por lo menos en los casos de bajo riesgo [10.36].

En los pacientes de bajo riesgo (TNM estadio T1-2N0M0) aún no se ha definido si la ablación aumenta la supervivencia, y se han publicado resultados diversos por lo que se refiere a la prevención de recidivas [10.37, 10.38]. En los estudios publicados no se ha constatado que, por lo que se refiere a un tumor primario no invasor que tiene un diámetro menor a 2 cm, haya una diferencia considerable en las tasas de remisión o mortalidad entre los pacientes que se sometieron a ablación con ^{131}I y los que no [10.39]. Sin embargo, parece ser que hay más posibilidades de que se observen beneficios considerables de la ablación con ^{131}I en los estudios en que hay tiempos de seguimiento más prolongados [10.37, 10.40]. En un metanálisis de Sawka *et al.* (2008) se llegó a la conclusión de que, en el caso de los tumores que tenían un diámetro >1 cm, los pacientes que se sometieron a ablación con ^{131}I tuvieron un riesgo significativamente menor de presentar metástasis a distancia [10.40]. Ello apunta a que la ablación con ^{131}I resulta muy útil, incluso en los pacientes que de manera clásica se consideran de bajo riesgo. Los efectos benéficos de administrar un primer tratamiento con ^{131}I se han comprobado en pacientes de alto riesgo y en casos en que se han hecho cirugías no radicales [10.21, 10.41–10.43].

El tratamiento con ^{131}I de cánceres en estadios avanzados

El ^{131}I es un tratamiento eficaz no solo para cánceres incipientes en los que ya se hizo cirugía, sino también para proseguir el tratamiento de pacientes que presentan cáncer tiroideo bien diferenciado metastatizante o recidivante. En ese tenor, los pacientes que presentan metástasis en las que se acumula yodo radiactivo tienen mucho mejor pronóstico que los que presentan metástasis en las que no hay captación de ^{131}I [10.44]. Por otra parte, sobre todo en los pacientes más jóvenes, pueden lograrse remisiones completas duraderas si se administra ^{131}I a quienes presentan metástasis amplias [10.45–10.48], incluso años después de que se haya suspendido el propio tratamiento con ^{131}I [10.49]. Sin embargo, algo que resulta sorprendente en el caso de un tipo de tratamiento que se ha utilizado durante casi 70 años sin que haya otra opción es que la mayor parte de las intervenciones terapéuticas tienen un carácter netamente empírico: no hay opinión mayoritaria acerca de la cronología exacta de los ciclos de tratamiento con ^{131}I , la actividad que se debe administrar a los distintos pacientes, si deben hacerse mediciones dosimétricas [10.50, 10.51] ni el momento en que debe suspenderse el tratamiento con ^{131}I . La mayor parte de las recomendaciones se basan únicamente en la opinión de expertos y, hasta la fecha, no se han publicado

ensayos aleatorizados acerca del uso del ^{131}I en pacientes que presentan cánceres en estadios avanzados [10.17].

Las actividades normalizadas frente a las mediciones dosimétricas individualizadas

Sesenta y cinco años [10.52] después de que el cáncer tiroideo bien diferenciado comenzó a tratarse mediante la administración por vía general de yodo radiactivo, aún no hay una pauta posológica de aceptación universal para asegurar que los tratamientos serán óptimos para todas las personas. La opinión mayoritaria es que el objetivo principal del tratamiento con yodo radiactivo (por un lado, la ablación de los restos de la glándula tiroidea en calidad de complemento tras una tiroidectomía y, por el otro, el cuidado paliativo de tumores locales y metástasis a distancia) debería influir sobre la actividad del tratamiento [10.18, 10.20, 10.53, 10.54].

El método más frecuente de tratamiento con yodo radiactivo es la administración de una actividad normalizada de ^{131}I , y la técnica más sencilla para optimizar el tratamiento es ajustar esa dosis de actividad fija a partir de la experiencia. Doi *et al.* [10.55] informaron acerca de 19 estudios en los que se hizo una comparación entre la eficacia de actividades altas y bajas para ablación, y reunieron los datos de 11 de esos estudios en un metanálisis en el que incluyeron los datos de su propio estudio de cohortes. Llegaron a la conclusión de que la ablación de restos de la glándula tiroidea, especialmente tras una tiroidectomía parcial, es considerablemente más eficaz si en el tratamiento se utilizan actividades de ^{131}I más altas. En una revisión sistemática más reciente, Hackshaw *et al.* [10.56] hicieron un metanálisis en el que se incluyeron datos extraídos de 41 casos publicados, 12 estudios prospectivos y 6 ensayos aleatorizados publicados entre los años 1966 y 2006, y determinaron que los datos científicos disponibles hasta la fecha no eran concluyentes y que los datos publicados no bastaban para determinar con fiabilidad si las tasas de éxito de la ablación eran parecidas si para la ablación se utilizaban actividades de 1,1 GBq o de 3,7 GBq. Sin embargo, tras volver a analizar los mismos datos que se utilizaron en la referencia [10.56], Doi *et al.* [10.55] obtuvieron resultados contrarios y concluyeron que había una diferencia significativa por lo que se refiere a la eficacia de ambas pautas.

En el caso de la ablación de restos de la glándula tiroidea como tratamiento único, que por lo general ya no se recomienda, en ensayos aleatorizados se ha observado que es posible que las dosis de 1,1 GBq sean igual de eficaces que las de 3,7 GBq. Sin embargo, esos estudios únicamente se han centrado en la eficacia del tratamiento a corto plazo. Aún no se cuenta con resultados a largo plazo de esas cohortes de pacientes, que podrían servir para hacer comparaciones entre

el uso de actividades bajas y altas en calidad de tratamiento complementario. Sin embargo, los datos retrospectivos parecen apuntar a que, a largo plazo, las actividades más altas podrían ser mejores por lo que se refiere a la supervivencia específica por cáncer tiroideo bien diferenciado [10.57].

Ese tema sigue siendo controvertido, y en las orientaciones vigentes se deja a criterio del médico responsable la elección de actividades de yodo radiactivo en el intervalo de entre 1,1 GBq y 3,7 GBq para la ablación de los restos de la glándula tiroidea tras una cirugía o de hasta 5,5 GBq para la administración de tratamiento complementario [10.53].

Las mediciones dosimétricas en el caso de los cánceres en estadios avanzados

Se ha informado del uso de numerosas pautas en las que se administran de manera reiterada actividades fijas de entre 3,7 GBq [10.58] y 11,1 GBq [10.59] como tratamiento para cánceres locorregionales o metastásicos. Van Nostrand [10.60] hace una buena recopilación de los resultados que se han observado. No hay ensayos aleatorizados en los que se demuestre que alguna de esas estrategias es más eficaz. En las orientaciones se recomienda administrar de manera reiterada entre 3,7 GBq y 7,4 GBq de ^{131}I sin hacer mediciones dosimétricas (actividades respecto de las cuales se ha observado de manera empírica que son seguras y no producen reacciones adversas graves a los pacientes), o hacer mediciones dosimétricas individualizadas en determinados casos en los que se considere que resultaría beneficioso utilizar actividades más altas.

Se ha informado [10.61, 10.62] de que, si se administran varias dosis de actividades más pequeñas en una pauta de tratamiento “fraccionado”, podrían modificarse las características biocinéticas del tumor o la lesión. En esos estudios se propone que la repetición de los tratamientos disminuye de manera considerable la captación del fármaco en la lesión, lo que disminuye la eficacia terapéutica de las administraciones siguientes. También hay datos clínicos que apuntan a que el pronóstico empeora paulatinamente conforme aumenta el número de ciclos de tratamiento, pero no si aumentan las actividades acumuladas [10.63].

La variabilidad biológica: la individualización del tratamiento con ^{131}I

Al tratar un cáncer tiroideo bien diferenciado con yodo radiactivo, hay distintas variables que tienen igual importancia, o incluso más, que la actividad

que se administra para que en el tejido blanco se absorba una dosis de radiación. Entre ellas cabe mencionar:

- a) la afinidad por el yodo, que depende de la estimulación y la diferenciación de las células;
- b) el coeficiente de la actividad integrada en el tiempo del yodo radiactivo por volumen de plasma sanguíneo, que representa la biodisponibilidad del ^{131}I ;
- c) la semivida efectiva en el volumen blanco, y
- d) la energía media que se deposita por cada desintegración, que principalmente está determinada por el tamaño y la forma de la masa de acumulación [10.64].

Debido a que las variables anteriores pueden ser muy diferentes entre una persona y otra [10.64], cabe preguntarse si resulta útil y práctico buscar una actividad fija para tratamiento que sea “óptima”.

Para superar la incertidumbre de las características biocinéticas individuales, Benua y Maxon propusieron sendos métodos que parten de mediciones dosimétricas. Ya en 1962, Benua *et al.* [10.65] utilizaron la dosis absorbida en sangre, que puede medirse con facilidad, como variable sustitutiva de la dosis absorbida en el órgano de riesgo, la médula roja.

Benua *et al.* fijaron un límite prudente de 2 Gy en sangre para determinar la actividad más alta que puede administrarse con seguridad a los pacientes sin causar daños graves al sistema hematopoyético. Ese límite de dosis absorbida se basa únicamente en algunos casos de pacientes que presentaron mielodepresión grave [10.65] y por medio de datos científicos se ha comprobado que el límite de 2 Gy tal vez sea demasiado cauto [10.66–10.68].

La dosis absorbida en sangre refleja la cantidad de ^{131}I que tiene a su disposición el tejido blanco [10.69] y, en el caso de la ablación de los restos de la glándula tiroidea, parece ser que se correlaciona mejor con el éxito terapéutico que la actividad administrada [10.70, 10.71]. En las referencias [10.51, 10.72] pueden consultarse más detalles acerca de la elección de actividad a partir de mediciones dosimétricas.

Maxon *et al.* [10.73, 10.74] también buscaron definir dosis absorbidas concretas para los tejidos blanco: 300 Gy para los restos de la glándula tiroidea y 80 Gy para las metástasis en ganglios linfáticos cervicales. Aunque esos valores de Maxon se citan y se utilizan con frecuencia, no se han comprobado por medio de ensayos independientes. El principal problema del método de medición dosimétrica de lesiones de Maxon es que los valores que se recomiendan carecen de incertidumbres en la determinación de la masa blanco y no se detalla la cantidad de energía que se imparte al tejido contiguo. En una publicación de Jentzen *et al.*, que parte de mediciones en PET-TC hechas con ^{124}I , se apoya

la hipótesis de que el resultado del tratamiento se correlaciona con la dosis absorbida que se administra al tejido blanco [10.75].

El principal argumento en contra del método de Maxon parte del hecho de que puede haber variaciones considerables en las dosis absorbidas entre distintas lesiones en el mismo paciente, y que podría ocurrir que en un tumor la dosis absorbida se distribuya de manera heterogénea [10.62, 10.76]. Como resultado de ello podrían darse tratamientos insuficientes a lesiones que no se hayan incluido en la evaluación dosimétrica o administrarse dosis absorbidas presuntamente suficientes, pero cuya distribución de la actividad sea heterogénea. Queda pendiente que por medio de estudios prospectivos se aclare si, como resultado de contar con mejores técnicas de medición dosimétrica y del uso de formalismos para calcular la dosis biológica eficaz o la dosis uniforme equivalente [10.77, 10.78], habrá recomendaciones específicas y fiables acerca de las mediciones dosimétricas de lesiones en el cáncer tiroideo bien diferenciado.

Reacciones adversas y complicaciones

No se ha determinado si el uso de tratamientos con ^{131}I aumenta el riesgo de cáncer en los pacientes que presentan cáncer tiroideo bien diferenciado. Además, podrían presentarse reacciones adversas como xerostomía (intervalo de prevalencia del 16 % al 54 %), disfunción lagrimal (prevalencia del 11 %) o disfunción gonadal transitoria masculina y femenina [10.79]. Parece ser que la gravedad y la prevalencia de las reacciones adversas se asocia a la acumulación de actividad de ^{131}I , lo que puede tener grandes repercusiones sobre la calidad de vida [10.79].

Como ya se constató en algunos de los primeros pacientes que presentaban cáncer tiroideo bien diferenciado y recibieron tratamiento con ^{131}I [10.80], las actividades altas de ^{131}I pueden provocar leucemia mieloide aguda. Ello se ha confirmado en múltiples informes de caso que se publicaron con posterioridad. En esos informes se incluye a pacientes que recibieron tratamiento con actividades bajas o varios tratamientos en un período breve. La exposición a radiación con mayor frecuencia o la exposición a mayores actividades acumuladas aumenta el riesgo de que se produzcan complicaciones. Además, se ha informado de que el riesgo de que se presente un segundo tumor sólido primario podría aumentar tras la administración del tratamiento [10.81], pero también antes [10.82]. Hay *et al.* [10.48] publicaron que, entre tres y cinco decenios tras haber recibido el primer diagnóstico, en los supervivientes de cáncer tiroideo papilar pediátrico se presentaba un exceso de mortalidad estadísticamente significativo debido a cánceres no tiroideos. Sin embargo, el exceso de mortalidad también puede deberse a otras causas (p. ej., genéticas).

A diferencia de esos resultados negativos, Reiners *et al.* [10.83] estudiaron el tratamiento de niños que tenían un mayor riesgo de cáncer tiroideo papilar inducido por radiación tras el accidente de fusión del reactor de Chornóbil. La mayor parte de esos niños recibió varios ciclos de tratamiento con dosis de 100 MBq/kg. No se informó de cánceres secundarios en una mediana de 11,3 años de seguimiento tras administrar la última dosis de tratamiento con yodo radiactivo.

El riesgo de presentar tumores secundarios durante toda la vida no puede obviarse en los pacientes pediátricos que presentan cáncer tiroideo papilar, ya que tienen una larga esperanza de vida restante. Ello guarda relación con la actividad acumulada de ^{131}I que se administra a un paciente a lo largo de toda la vida y con otros factores que podrían predisponerlo a un cáncer. Una complicación infrecuente, pero que puede ser letal, es el riesgo de fibrosis pulmonar que tienen los pacientes que presentan metástasis pulmonares amplias y que también se asocia a la acumulación de exposición a la radiación. Habida cuenta de los datos científicos [10.49] que apuntan a que el pronóstico a largo plazo de los pacientes en los que tarde o temprano deja de haber indicios de recidiva no mejora de manera considerable tras administrar más de cuatro ciclos de tratamiento con ^{131}I o una actividad de ^{131}I acumulada durante toda la vida de 22 GBq en comparación con los que sí presentan indicios de recidiva, tal vez las reacciones adversas a largo plazo sean mayores que los beneficios. Por ello, en el futuro puede ser recomendable que, en el caso de los pacientes pediátricos que presentan cáncer tiroideo papilar, se piense en la posibilidad de suspender los ciclos de tratamiento complementarios con ^{131}I si el cáncer no ha remitido por completo tras administrar 3 o 4 ciclos de tratamiento con ^{131}I .

10.2.4. ^{131}I -mIBG

10.2.4.1. *Antecedentes*

La metayodobencilguanidina (mIBG) es un análogo de la noradrenalina que se capta en las células que proceden de la cresta neural primitiva y las células de otros tejidos que tienen abundante inervación adrenérgica. La mIBG se capta tanto por medio de difusión pasiva como por el mecanismo neuronal de captación del yodo y, a continuación, se almacena en gránulos neurosecretores, al igual que ocurre con la adrenalina. Sin embargo, a diferencia de esta, la mIBG no se metaboliza y se secreta sin que la molécula se haya modificado [10.84]. Si se marca con ^{131}I , la mIBG es un fármaco que puede utilizarse para tratar con radionucleidos los tumores que proceden de la cresta neural primitiva. No obstante, en la actualidad suele preferirse tratar la mayor parte de esos tumores con análogos de la somatostatina marcados con ^{177}Lu (véase la sección 10.3).

10.2.4.2. Indicaciones y contraindicaciones

Entre los tumores que pueden tratarse con ^{131}I -mIBG se encuentran los tumores irresecables que derivan de la cresta neural primitiva. Algunos de ellos son los feocromocitomas, los paragangliomas, los tumores carcinoides, los neuroblastomas y, con menor frecuencia, el cáncer tiroideo medular [10.85]. Una circunstancia indispensable es que en un estudio de imagen con ^{123}I -mIBG anterior al tratamiento se constate que en las lesiones blanco haya suficiente captación del trazador.

- a) Contraindicaciones absolutas [10.85]:
 - i) Embarazo o lactancia materna.
- b) Contraindicaciones relativas:
 - i) esperanza de vida <3 meses; en ese caso, solo debería considerarse la administración con fines paliativos;
 - ii) velocidad de filtración glomerular <30 mL/min;
 - iii) recuento de leucocitos <3,0 $10^9/\text{L}$, y
 - iv) recuento de trombocitos <100 $10^9/\text{L}$.

En el caso de las contraindicaciones ii) a iv), podría optarse por disminuir la actividad que se administra.

10.2.4.3. Actividad administrada

La actividad que se administra en el tratamiento con ^{131}I no está normalizada. En las orientaciones de la EANM [10.85] se informa de intervalos de entre 3,7 GBq y 11,2 GBq para ciclos de tratamiento único (en los pacientes pediátricos esa dosis corresponde aproximadamente a entre 50 y 150 MBq/kg de peso corporal). Los ciclos pueden repetirse, pero no hay consenso mayoritario acerca de los intervalos periódicos en los que deben darse los ciclos posteriores y tampoco hay un límite en cuanto al número de ciclos. Para individualizar el tratamiento deben tenerse en cuenta variables médicas, como la biometría hemática, el estado clínico y la reacción al tratamiento.

10.2.4.4. Mediciones dosimétricas

Al igual que ocurre en el tratamiento con ^{131}I -NaI, en el tratamiento con ^{131}I -mIBG la médula ósea es el órgano limitante de la dosis absorbida. Se ha constatado que la dosis absorbida en todo el cuerpo es una buena medida sustitutiva de la dosis absorbida en la médula ósea, y se ha demostrado que hay correlaciones significativas entre la dosis absorbida en todo el cuerpo

y la mielotoxicidad [10.86–10.88]. En general, para evitar que se presente mielotoxicidad se recomienda que la dosis absorbida en todo el cuerpo no rebase los 2 Gy. El método para hacer mediciones dosimétricas de cuerpo entero se explica con detalle en el artículo de Buckley *et al.* [10.87].

10.2.4.5. Reacciones adversas

Al igual que ocurre en la mayor parte de los tratamientos con radionucleidos, el ^{131}I -mIBG puede producir náuseas y vómitos, que pueden abolirse con fármacos antieméticos.

Además, el tratamiento con ^{131}I -mIBG también aumenta los niveles de ^{131}I circulante en sangre, lo cual podría dañar la glándula tiroidea. Por consiguiente, con anterioridad al tratamiento, los pacientes deben recibir protección tiroidea adecuada en forma de la administración de yodo estable o perclorato de yodo.

En el caso de los tumores secretores de catecolaminas, el tratamiento con ^{131}I -mIBG podría producir una crisis hipertensiva; para evitarla, al costado del paciente debería haber alfabloqueantes o betabloqueantes intravenosos de vida corta.

Una de las reacciones adversas a largo plazo es la mielosupresión, que se presenta entre 4 y 6 semanas después del tratamiento. Esa reacción se observa con frecuencia en los pacientes pediátricos que reciben ^{131}I -mIBG para tratar un neuroblastoma. Hay un mayor riesgo de que esos pacientes presenten complicaciones hemáticas si antes del tratamiento con ^{131}I -mIBG se les administró quimioterapia mielotóxica.

10.3. LUTECIO 177

10.3.1. El lutecio 177

En el capítulo 2 puede consultarse más información acerca del modelo de desintegración del ^{177}Lu , las energías de los fotones correspondientes y los alcances de las partículas cargadas del radionucleido. Al igual que en el caso del ^{131}I , el espectro de emisiones del ^{177}Lu lo convierte en un radiofármaco que puede utilizarse con fines de tratamiento y también para obtener imágenes de la distribución. Sin embargo, a diferencia del ^{131}I , el carácter metálico del ^{177}Lu hace necesario utilizar un quelante para ligar el trazador y el radioisótopo.

10.3.2. Análogos de la somatostatina marcados con ^{177}Lu

En la membrana de las células de los tumores neuroendocrinos hay abundante expresión de receptores somatostatinérgicos, en especial de los subtipos 2 y 5. Usando la hormona somatostatina como modelo, con el tiempo se han desarrollado diversos trazadores que tienen afinidad por esos receptores. En un principio, el análogo de la somatostatina llamado octreotida, que estaba disponible en calidad de tratamiento farmacológico anticanceroso, se hizo radiactivo por medio de la marcación con ^{111}I . Con el paso de los años se añadieron distintos análogos que incluían un quelante y se marcaron con distintos radionucleidos que emitían positrones o partículas beta. Los dos análogos que se utilizan con mayor frecuencia en los tratamientos con péptidos marcados con radionucleidos y dirigidos contra receptores son [DOTA0,Tyr3]-octreotida (DOTATOC) y [DOTA0,Tyr3,Thr8]-octreotato (DOTATATE), que tienen una afinidad muy alta por el subtipo 2a del receptor somatostatinérgico [10.89]. Aunque con anterioridad las sustancias para tratamiento se marcaban principalmente con ^{90}Y , en la actualidad el ^{177}Lu es el radionucleido de uso habitual porque tiene una eficacia parecida, pero mejores características por lo que se refiere a las reacciones adversas [10.90].

10.3.2.1. Información básica

Numerosos tumores se caracterizan por expresar una gran cantidad de receptores somatostatinérgicos. Entre ellos se incluyen principalmente los que se agrupan en los llamados “tumores neuroendocrinos” (por ejemplo, los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos y los tumores carcinoides), pero también los feocromocitomas o los paragangliomas, los neuroblastomas, el cáncer medular de la glándula tiroidea o los carcinomas de células de Merkel. La cantidad de receptores somatostatinérgicos que se expresa es distinta en función del tipo de tumor y del grado de diferenciación de la neoplasia. Ese tipo de tumores bien diferenciados debe estudiarse por separado de los carcinomas neuroendocrinos, que están mucho menos diferenciados, son más invasores y, en su mayoría, expresan muy pocos receptores somatostatinérgicos o ninguno.

En la actualidad, los tumores neuroendocrinos que expresan receptores somatostatinérgicos se tratan principalmente por medio de inyecciones de octreotida (sin marcado isotópico), un análogo de la somatostatina. Con frecuencia, la enfermedad se estabiliza durante muchos años en los pacientes que reciben ese tratamiento. Si la enfermedad empeora a pesar del tratamiento con octreotida, los pacientes tienen menos opciones debido a que los tumores neuroendocrinos no proliferativos no suelen remitir ante la administración de

quimioterapia. En esos pacientes, está indicado el tratamiento con análogos de la somatostatina marcados con ^{177}Lu .

10.3.2.2. Indicaciones y contraindicaciones

En 2018, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) aprobó el ^{177}Lu DOTATATE (Lutathera) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) le otorgó autorización de comercialización como tratamiento para tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos que expresan receptores somatostatinérgicos, incluidos los tumores neuroendocrinos del intestino primitivo proximal, medio y distal en adultos. En un ensayo clínico aleatorizado con ^{177}Lu DOTATATE se observó que produce efectos clínicos evidentes en el 50 % de los pacientes [10.91].

Por lo general, el tratamiento con péptidos marcados con radionucleidos y dirigidos contra receptores está indicado en casos de tumores neuroendocrinos irresecables que expresan receptores somatostatinérgicos (comprobado por medio de una gammagrafía con ^{111}In -octreotida o una PET-TC con ^{68}Ga -DOTATOC/DOTATATE) y no remiten ante el tratamiento de primera línea. Se han publicado casos en los que el tratamiento se ha utilizado con eficacia esporádica para indicaciones muy concretas, por ejemplo, meningiomas y cánceres de glándula tiroidea medulares y diferenciados.

- a) Contraindicaciones absolutas [10.92]:
 - i) tumores que no cursan con hiperexpresión de receptores somatostatinérgicos, y
 - ii) embarazo.
- b) Contraindicaciones relativas [10.92]:
 - i) tumores que tienen altas tasas de proliferación (índice de Ki-67 >20 %);
 - ii) intervalo de tiempo <6 semanas desde el último ciclo de quimioterapia mielotóxica;
 - iii) baja capacidad funcional (es decir, escala de Karnofsky <50 % o escala del ECOG >2);
 - iv) esperanza de vida prevista <3 meses;
 - v) recuento de trombocitos <80 $10^9/\text{L}$;
 - vi) recuento de leucocitos <2,0 $10^9/\text{L}$;
 - vii) velocidad de filtración glomerular determinada en una muestra de orina de 24 h < 50 mL/min, y
 - viii) lactancia materna (debe suspenderse antes de comenzar el tratamiento).

10.3.2.3. *Actividad para tratamiento*

El tratamiento con péptidos marcados con radionucleidos y dirigidos contra receptores se administra como tratamiento con radionucleidos fraccionado. Se administran ciclos en intervalos de entre 10 y 12 semanas para que la médula ósea pueda restablecerse. En la actualidad, la pauta habitual de administración de tratamiento con péptidos marcados con radionucleidos y dirigidos contra receptores consta de entre 3 y 5 ciclos de entre 5,5 GBq y 7,4 GBq con ^{177}Lu -DOTATOC/DOTATATE, con la posibilidad de hacer modificaciones individualizadas.

10.3.2.4. *Mediciones dosimétricas*

En el tratamiento con péptidos marcados con radionucleidos y dirigidos contra receptores, los órganos de riesgo son, principalmente, los riñones y, en mucha menor medida, la médula ósea. En el artículo de Eberlein *et al.* [10.93] se resumen los valores de dosis absorbida en esos órganos de riesgo publicados por varios grupos de investigación. Según esa revisión, los coeficientes de dosis absorbida media en los riñones se ubicaron entre 0,6 y 1,0 Gy/GBq, muy posiblemente debido a diferencias en los métodos de medición dosimétrica que se utilizaron y a si se administró o no renoprotección con una infusión de solución de aminoácidos con lisina o arginina antes del tratamiento con radionucleidos o durante el tratamiento [10.94]. Sin embargo, la exposición renal varía de manera considerable de una persona a otra, y también podría haber variabilidad en la reacción de los riñones al tratamiento con péptidos marcados con radionucleidos y dirigidos contra receptores, especialmente según la función renal anterior al tratamiento [10.95]. En algunos pacientes se observa buena tolerancia a actividades acumuladas considerablemente mayores y en otros puede ser necesario suspender el tratamiento tras administrar actividades mucho menores.

En las mediciones dosimétricas en sangre que se hicieron para analizar las dosis absorbidas en la médula roja y los efectos hematotóxicos se observaron dosis absorbidas menores a 0,1 Gy/GBq [10.93]. Por consiguiente, en los pacientes no se ha observado hematotoxicidad de alto grado, sino leucopenia y trombocitopenia de grado 3, principalmente.

10.3.2.5. *Reacciones adversas*

Las reacciones adversas más frecuentes del tratamiento con péptidos marcados con radionucleidos y dirigidos contra receptores son las náuseas (hasta en el 25 % de los pacientes) y los vómitos, que se deben sobre todo a la infusión de aminoácidos. En hasta un 15 % de los pacientes se observan alteraciones

transitorias o permanentes en la biometría hemática, que se producen de 4 a 12 semanas después de cada ciclo de tratamiento con péptidos marcados con radionucleidos y dirigidos contra receptores. En la mayor parte de los pacientes, las biometrías hemáticas se normalizan; sin embargo, menos del 1 % de los pacientes presentan un síndrome mielodisplásico. Además, hay riesgo de que los pacientes presenten daño renal a pesar de las medidas de renoprotección; los pacientes que antes del tratamiento tienen una menor función renal están especialmente en riesgo de presentar esta reacción adversa grave.

Los pacientes que tienen tumores que secretan hormonas podrían presentar crisis endocrinas durante la infusión del tratamiento con péptidos marcados con radionucleidos y dirigidos contra receptores, que podrían intensificarse hasta el punto de que se justifique el internamiento en una unidad de cuidados intensivos.

10.3.3. ^{177}Lu -PSMA

En el cáncer de próstata, el tratamiento con radionucleidos dirigido contra el antígeno prostático específico de membrana (PSMA) ha sido objeto de investigación durante varios años. En los primeros intentos, en los que se utilizó el anticuerpo radiomarcado J591, no se obtuvieron resultados médicos convincentes [10.96, 10.97]. Sin embargo, en los últimos años, el tratamiento con radionucleidos dirigido contra el PSMA en el que se utilizan ligandos antagonistas del PSMA ha pasado de ser una posibilidad a ser una alternativa real para los pacientes. Aunque los primeros estudios en los que se utilizó MIP-1095 marcado con ^{131}I parecían prometedores [10.98], el desarrollo de esa molécula no prosiguió. En cambio, se han observado rápidos avances en cuanto a varios ligandos antagonistas del PSMA marcados con ^{177}Lu , los cuales se utilizan en la actualidad en varios ensayos clínicos. Cada vez se cuenta con más datos acerca de este último grupo de radiofármacos para tratamiento [10.99–10.103]. En la actualidad, los datos publicados acerca del tratamiento con radionucleidos dirigido contra el PSMA, incluidos los datos de mediciones dosimétricas, la cifra total de remisiones y las reacciones adversas y las complicaciones a largo plazo que podrían presentarse, aún tienen carácter preliminar y ningún ensayo clínico formal ha finalizado.

Hoy en día se cuenta con dos compuestos parecidos, pero que tienen estructuras químicas distintas, y hasta el momento parecieran tener una eficacia clínica y un perfil de reacciones adversas más o menos parecidos.

- el PSMA-DOTA (también denominado “PSMA-617”) [10.102, 10.103], y
- el Y el PSMA-DOTAGA (también conocido como “fármaco para obtener imágenes y administrar tratamientos por medio del PSMA (PSMA-I&T)”) [10.101].

10.3.3.1. Información básica

El PSMA se expresa en la membrana celular de las células prostáticas. En el cáncer de próstata, el PSMA se expresa con mucha mayor intensidad que en las células prostáticas normales, por lo que constituye una diana relativamente específica en los pacientes que presentan cáncer de próstata [10.104, 10.105].

Sin embargo, debe recordarse que, de hecho, “PSMA” es un nombre engañoso. El PSMA, también llamado “glutamato carboxipeptidasa II” o “folato hidrolasa I”, se expresa en diversos tejidos sanos. Además, el PSMA se expresa con intensidad en distintos tipos de neovascularización [10.106], por ejemplo, la retinopatía diabética [10.104], y en el epitelio de los vasos que se forman en la mayor parte de las neoplasias sólidas. Asimismo, parece ser que las células de otras neoplasias pueden expresar el PSMA de manera endógena [10.107].

Los pequeños antagonistas del PSMA marcados con ^{177}Lu han suscitado un interés casi sin precedentes, en especial si se toma en cuenta que aún no se han hecho ensayos clínicos aleatorizados. El interés se debe a que en los pacientes que presentan cáncer de próstata que expresa PSMA se han conseguido altas tasas de remisión, y en algunos casos de cáncer de próstata con metástasis a distancia extensas el tejido maligno desapareció por completo tanto en estudios de imagen como en indicadores bioquímicos [10.108]. Sin embargo, aún debe determinarse si ese éxito manifiesto mejora la supervivencia específica por el tumor o la supervivencia general.

10.3.3.2. Indicaciones y contraindicaciones

En el momento de redactar esta publicación, no hay indicaciones oficiales acerca del tratamiento con radiofármacos dirigido contra el PSMA, y únicamente se han hecho algunos ensayos en casos de cáncer de próstata metastatizante, incoercible o sintomático comprobado por medio de pruebas histológicas.

Aún debe considerarse que el tratamiento con radiofármacos marcados con ^{177}Lu dirigidos contra el PSMA tiene un carácter netamente experimental. Aunque no cabe duda de que los resultados tan prometedores que se han obtenido en el cáncer de próstata metastatizante podrían tentar a los médicos y a los pacientes a recurrir a ese procedimiento en las primeras etapas del tratamiento de la enfermedad, aún se desconoce la eficacia clínica exacta, así como la tolerabilidad a corto plazo y, sobre todo, a largo plazo. Por consiguiente, al margen de los ensayos propiamente dichos, el tratamiento por lo general se reserva para pacientes que ya han recibido todas las demás alternativas terapéuticas aceptadas o autorizadas. En el caso de los cánceres locales debería darse preferencia a la cirugía, la radioterapia u otros tipos de tratamiento de ablación local. En cuanto a los cánceres que se hayan diseminado más allá del alcance de las alternativas

de tratamiento locales y por vía general, incluidos múltiples tipos de fármacos antagonistas hormonales clásicos y novedosos, antes de recurrir al tratamiento con radiofármacos dirigido contra el PSMA debería pensarse en administrar quimioterapia con docetaxel o cabazitaxel y tratamiento con radiofármacos con dicloruro de ^{223}Ra . Naturalmente, puede haber casos en que el tratamiento con radiofármacos dirigido contra el PSMA se administre antes de que se hayan agotado todas las demás alternativas médicas. Entre ellos se incluyen, sin ánimo de exhaustividad, que un paciente se niegue a someterse a determinados tratamientos, como la quimioterapia, o que el urólogo o el oncólogo responsable determine, según su criterio clínico, que en un paciente concreto cabe esperar que el tratamiento con radiofármacos dirigido contra el PSMA sea más eficaz que otros tratamientos administrados por vía general.

Debido a que en la literatura científica se informa de que hay entre un 10 % y un 15 % de casos de cáncer de próstata en los que no se expresa PSMA [10.109], a los pacientes únicamente se les debería administrar un tratamiento con radiofármacos dirigido contra el PSMA tras haber comprobado en estudios *in vivo* que las células del cáncer de próstata expresan el PSMA. El mejor modo de hacerlo es por medio de PET-TC con ^{68}Ga dirigido contra el PSMA; para obtener resultados óptimos desde un punto de vista tratanóstico, es posible que la mejor opción sea utilizar el mismo fármaco que se utiliza para el tratamiento. No puede enunciarse un criterio cuantitativo para elegir a los pacientes, ya que en los pocos estudios que se han hecho hasta el momento no se ha podido definir si hay una relación entre el valor de captación normalizado en una PET-TC con ^{68}Ga dirigido contra el PSMA y la reacción al tratamiento.

Debido a que el tratamiento con radiofármacos dirigido contra el PSMA tiene carácter experimental, aún es necesario definir con claridad las contraindicaciones exactas.

En la actualidad, en la práctica médica se utilizan las contraindicaciones modificadas del tratamiento con péptidos marcados con radionucleidos y dirigidos contra receptores (consúltase el apartado anterior) que se muestran a continuación:

- a) Contraindicaciones absolutas:
 - i) esperanza de vida prevista <3 meses, y
 - ii) administración de un tratamiento que pudiera ser mielotóxico con radionucleidos (p. ej., ^{223}Ra) o con un tipo de fármaco antineoplásico (p. ej., docetaxel) en las 6 semanas previas a la aplicación del tratamiento con radiofármacos dirigido contra el PSMA.
- b) Contraindicaciones relativas:
 - i) recuento de trombocitos $<75 \times 10^9/\text{L}$;
 - ii) recuento de leucocitos $<2,0 \times 10^9/\text{L}$;

- iii) niveles de creatinina $>1,8$ mg/dL o de más del doble del límite superior del intervalo de referencia, y
- iv) daño preexistente en las glándulas salivales (p. ej., debido a radioterapia anterior en la cabeza o el cuello o a síndrome de Sjögren).

10.3.3.3. Actividad para tratamiento

El tratamiento con radiofármacos dirigido contra el PSMA se administra según una pauta fraccionada, de manera parecida al tratamiento con péptidos marcados con radionucleidos y dirigidos contra receptores. Los ciclos de tratamiento se administran en intervalos de por lo menos 8 semanas para que la médula ósea pueda restablecerse. En la actualidad, la pauta habitual de tratamiento con radiofármacos dirigido contra el PSMA consta de 3 ciclos. Sin embargo, pueden hacerse modificaciones de una persona a otra. En análisis teóricos se ha observado que a la mayor parte de los pacientes se les pueden administrar actividades acumuladas de alrededor de 37 GBq; sin embargo, aún se carece de experiencia al respecto.

El PSMA-DKFZ-617, el compuesto que se utiliza con más frecuencia, por lo general se administra en actividades de 6 GBq/ciclo, con buena tolerancia. En el caso del segundo compuesto disponible, el PSMA-I&T, se han publicado casos de administración segura de actividades de hasta 7,4 GBq/ciclo. Sin embargo, aún no se cuenta con datos suficientes para recetar una actividad determinada por ciclo; las únicas limitaciones que se han reconocido son los límites de dosis absorbida en los órganos de riesgo (véase la sección 10.3.3.4). Según el compuesto que se utilice y la actividad que se administre por ciclo, antes de que se llegue al límite de dosis acumulada de riesgo pueden administrarse 4 ciclos de PSMA-I&T de 7,4 GBq/ciclo o 6 ciclos consecutivos de PSMA-DKFZ-617 de 6 GBq/ciclo.

10.3.3.4. Mediciones dosimétricas

En el tratamiento con radiofármacos dirigido contra el PSMA, se expondrá a varios órganos a una dosis absorbida considerable, no solo a las lesiones del cáncer de próstata. Esos órganos son las glándulas salivales y lagrimales, el hígado, el bazo y los riñones [10.103]. En el cuadro 10.2 se muestra una vista general de lo que se sabe en la actualidad acerca de las dosis absorbidas concretas del ^{177}Lu -PSMA-617 y el ^{177}Lu -PSMA-I&T en los riñones y las glándulas salivales. En el cuadro figuran únicamente los resultados de publicaciones que incluían correcciones para tener en cuenta la masa de los órganos de cada paciente. No se observaron diferencias entre los dos ligandos de uso clínico.

CUADRO 10.2. COEFICIENTES DE DOSIS ABSORBIDA PARA LOS RIÑONES Y LAS GLÁNDULAS SALIVALES

(cortesía de E. Verburg y M. Lassmann)

Ligando	Riñones	Glándulas salivales	Referencia
	Gy/GBq $\pm$ DT	Gy/GBq $\pm$ DT	
^{177}Lu -PSMA-617	0,6 $\pm$ 0,2	1,0 $\pm$ 0,6	[10.103, 10.115]
^{177}Lu -PSMA-617	0,8 $\pm$ 0,3	1,9 $\pm$ 1,2	[10.116]
^{177}Lu -PSMA-617	0,6 $\pm$ 0,4	0,6 $\pm$ 0,3	[10.117]
^{177}Lu -PSMA-I&T	0,7 $\pm$ 0,2	0,6 $\pm$ 0,4	[10.118]
^{177}Lu -PSMA-617	0,4 $\pm$ 0,2	0,6 $\pm$ 0,4	[10.119]

Hasta el momento de redactar la presente publicación, los datos de dosis absorbidas en la médula ósea que se han publicado no son concluyentes. Por supuesto, la dosis en la médula ósea es difícil de calcular en los pacientes que presentan cáncer de próstata con metástasis óseas amplias porque la médula roja no solo recibirá dosis debido a la actividad circulante, sino también por la actividad que captarán las metástasis que se encuentren en las inmediaciones o incluso en la propia médula roja. Sin embargo, ese efecto varía mucho en función de la ubicación de las distintas regiones de médula ósea y no puede cuantificarse de manera sencilla.

Los límites de tolerancia que se han fijado son: 2 Gy en el caso de la médula roja (exposición única) [10.110], entre 28 Gy y 40 Gy en el caso de los riñones (en función de los factores de riesgo; se considera que los datos de tratamiento con péptidos marcados con radionucleidos y dirigidos contra receptores con ^{177}Lu son más adecuados que los de radioterapia externa extraídos de la literatura científica) [10.111, 10.112], y 35 Gy en el caso de las glándulas salivales [10.113, 10.114].

Aunque las glándulas lagrimales y salivales tienen un riesgo más alto de presentar disfunción secundaria a radiación, no se cuenta con límites de tolerabilidad a dosis validados que permitan fijar un umbral. Además, en el caso de los cánceres que pueden ser letales, y a diferencia de lo que ocurre en el cáncer de próstata metastatizante, el funcionamiento de las glándulas salivales y lagrimales no repercute de inmediato sobre la mortalidad, a pesar de la evidente disminución en la calidad de vida. Por ello, parece ser que los riñones son los

órganos limitantes de la dosis. Si se utiliza la pauta habitual de tres ciclos de tratamiento, en los órganos de riesgo deberían absorberse dosis críticas de manera muy infrecuente, por no decir nunca. Sin embargo, debería actuarse con precaución si se piensa en administrar más de cuatro ciclos de tratamiento; por ejemplo, podrían hacerse mediciones dosimétricas en los órganos de riesgo.

10.3.3.5. Reacciones adversas

Habida cuenta de que el tratamiento con radiofármacos dirigido contra el PSMA es nuevo y aún no ha sido objeto de una evaluación estructurada en un ensayo formal, debe pensarse que la información acerca de las presuntas reacciones adversas tiene carácter preliminar. En la serie más grande de estudios multicéntricos que se ha publicado hasta la fecha, los resultados y las reacciones adversas de 248 ciclos de tratamiento con ^{177}Lu -PSMA-617 en 145 pacientes se examinaron por medio de un seguimiento de hasta 30 semanas tras la finalización del tratamiento (mediana de 16 semanas) [10.102]. En la serie no se presentó ninguna muerte que pudiera atribuirse al tratamiento dirigido contra el PSMA.

La reacción adversa que se comunicó con más frecuencia en la serie, por lo que se refiere a los efectos colaterales del tratamiento, fue astenia (el 12 % de los pacientes), seguida de xerostomía constatada en una exploración médica (el 8 %). Los demás efectos colaterales de los que se informó y que se presentaron en más de un paciente son las náuseas (el 6 %), la disgeusia (el 4 %), el dolor secundario al tratamiento (el 3 %), la ascitis (el 1 %) y el edema periférico (el 1 %). Pareciera que la mielotoxicidad es infrecuente, puesto que el 2 % de los pacientes presentó trombocitopenia de grado 4 (según la versión 4.03 de los CTCAE) y en los recuentos de leucocitos y los niveles de hemoglobina no se presentaron cambios de interés. No se observó nefrotoxicidad considerable.

En la mayor serie publicada en la que se utilizó PSMA-I&T, el perfil de reacciones adversas en 22 pacientes fue muy parecido, aunque se informó de xerostomía con más frecuencia (el 37 %). No se observaron reacciones hematotóxicas graves (de grado 3 o 4).

10.3.3.6. Resultados del tratamiento

Con el tratamiento con radiofármacos dirigido contra el PSMA se han obtenido algunos resultados impresionantes, pues en casos aislados se ha comunicado remisión completa tras la administración [10.99]. Sin embargo, en la mayor parte de los pacientes el tratamiento con radiofármacos dirigido contra el PSMA no elimina por completo el cáncer. En la misma serie de pacientes que se examinó en el apartado de reacciones adversas se hizo seguimiento para determinar la eficacia en 99 de los 145 pacientes (el 68 %). Durante el

seguimiento, en el 45 % de esos pacientes se observó una cantidad mínima de antígeno prostático específico menor al 50 % del nivel de referencia (en dos de esos pacientes se determinó remisión completa según criterios bioquímicos). En general, tras el tratamiento, los antígenos prostáticos específicos disminuyeron en el 60 % de los pacientes. La presencia de metástasis viscerales y niveles muy elevados de fosfatasa alcalina fueron indicadores de mal pronóstico por lo que se refiere a la posibilidad de remisión tras el tratamiento. La administración de un mayor número de ciclos de tratamiento se asoció a una mayor tasa de remisión tras el tratamiento.

En el caso del PSMA-I&T, en la serie a la que se hizo alusión en el apartado de reacciones adversas, se observó una disminución máxima del antígeno prostático específico del 30 % o más en el 56 % de los pacientes, del 50 % o más en el 33 %, y del 90 % o más en el 11 %. En el 5 % de los pacientes (un paciente) se observó remisión completa según criterios de imagen. Además, en la serie se observó disminución de los síntomas en el 58 % de los varones que dijeron presentar dolor óseo antes del tratamiento.

10.4. RADIO 223

En el capítulo 2 puede consultarse más información acerca del modelo de desintegración del ^{223}Ra .

10.4.1. Dicloruro de radio 223

10.4.1.1. Información básica

El cáncer de próstata (al igual que otros cánceres) con frecuencia metastatiza a los huesos. Las metástasis producen un aumento en la actividad de los osteoblastos. Esos focos de aumento patológico de la actividad de los osteoblastos pueden constatarse por medio de radiofármacos que se acumulen en la matriz ósea en función de la actividad de los osteoblastos, por ejemplo, los bifosfonatos, los fluoruros o los análogos del calcio. Con anterioridad se comercializaron distintos radiofármacos que aliviaban el dolor secundario a metástasis óseas a través de la reducción de la actividad de los osteoblastos. Entre esos fármacos se encontraba el ácido etilendiaminotetrametilen fosfónico (EDTMP) marcado con ^{89}Sr o ^{153}Sm . Hace poco tiempo salió al mercado el ^{223}Ra , un emisor alfa que actúa como análogo del calcio. Se ha observado que ese fármaco, además de aliviar el dolor, aumenta la supervivencia de manera estadísticamente significativa [10.120].

10.4.1.2. Indicaciones y contraindicaciones

En la actualidad, el dicloruro de radio 223 únicamente está autorizado para tratar el cáncer de próstata hormonorresistente sintomático con metástasis óseas (pero no viscerales).

10.4.1.3. Actividad para tratamiento

Por lo general, el dicloruro de radio 223 se administra según una actividad de 55 kBq/kg de peso corporal por ciclo. Se administra en 6 ciclos con períodos de al menos 4 semanas entre ciclos.

10.4.1.4. Mediciones dosimétricas

En dos estudios se analizaron la depuración sanguínea y las vías de eliminación del ^{223}Ra [10.121, 10.122]. En ambos estudios se observó depuración sanguínea rápida y se confirmó que la principal vía de excreción es la fecal, lo que no es habitual en el caso de la mayor parte de los radiofármacos para tratamiento que se marcan con emisores beta (la mayor parte se elimina por vía renal y a través del aparato urinario).

En un estudio de las dosis absorbidas en los órganos y los tejidos sanos hecho a partir de modelización farmacocinética se observó que el endostio recibe las dosis absorbidas más altas, de $7,5 \times 10^{-7}$ Gy/Bq en el caso de los emisores alfa y de $1,1 \times 10^{-8}$ Gy/Bq en el caso de los emisores beta y gamma, y que las dosis absorbidas en la médula roja son de $7,2 \times 10^{-8}$ Gy/Bq y de $5,5 \times 10^{-8}$ Gy/Bq, respectivamente. Un cálculo dosimétrico hecho a partir de modelización de compartimentos [10.123] arrojó una dosis absorbida debida a partículas alfa de aproximadamente 17 Gy en el endostio tras una serie de seis tratamientos administrados a un ser humano de referencia de 70 kg, con una actividad total administrada de 23 MBq de ^{223}Ra . Se calcula que la dosis absorbida correspondiente en la médula roja fue de 1,7 Gy. Pacilio *et al.* [10.124] informaron de que la dosis absorbida media en las lesiones óseas tras la primera inyección era de 0,7 Gy (intervalo de entre 0,2 y 1,9 Gy).

10.4.1.5. Reacciones adversas

Las principales reacciones adversas del dicloruro de radio 223 son alteraciones en las biometrías hemáticas, aunque no está claro hasta qué punto los cambios pueden atribuirse al radiofármaco o a la progresión de las metástasis invasoras de hueso y médula ósea. Otra reacción adversa de consideración es la captación en el aparato digestivo, que puede producir diarrea y náuseas.

10.5. ITRIO 90

En el capítulo 2 puede consultarse más información acerca del modelo de desintegración del ^{90}Y , las energías de los fotones correspondientes y los alcances de las partículas cargadas del radionucleído. Aunque con anterioridad se utilizó con bastante frecuencia en el tratamiento con péptidos marcados con radionucleídos y dirigidos contra receptores (véase también la sección 10.3.1), el ^{90}Y prácticamente ha dejado de utilizarse en tratamientos por vía general porque tiene un peor perfil de reacciones adversas que el ^{177}Lu . En la actualidad, la principal aplicación del ^{90}Y es la fabricación de microesferas de vidrio o resina que se cargan con ^{90}Y y se utilizan para radioembolizar cánceres hepáticos primarios y secundarios [10.125–10.127].

10.5.1. Microesferas marcadas con ^{90}Y

10.5.1.1. Información básica

El carcinoma hepatocelular es una de las principales causas de mortalidad por cáncer en el mundo. El hígado también es un órgano en el que se producen metástasis con frecuencia. La radioembolización es una alternativa de tratamiento de eficacia comprobada para los cánceres hepáticos que son resistentes a la quimioterapia e irresecables. En la radioembolización, se saca provecho de las características anatómicas singulares de la doble vasculatura del hígado para administrar e implantar de manera selectiva microesferas radiactivas en los tumores hepáticos [10.128]. El procedimiento, que por lo general está a cargo de un radiólogo intervencionista, incluye cateterismo transfemoral a fin de inyectar las microesferas en los vasos arteriales hepáticos. Las microesferas se retienen de manera permanente en las arteriolas terminales del tumor, y las partículas beta del ^{90}Y irradian las células tumorales. Debido a que las partículas beta del ^{90}Y tienen un alcance relativamente largo (cuadro 2.2), pueden erradicarse las células tumorales que no son el blanco principal. Sin embargo, en los órganos de las inmediaciones se observan muy pocas reacciones cruzadas porque la emisión de fotones del ^{90}Y puede obviarse. Antes de administrar el tratamiento, la distribución de las microesferas en el cortocircuito pulmonar se analiza por medio de imágenes con la molécula sustitutiva $^{99\text{m}}\text{Tc-MAA}$, que se entiende que tiene una distribución idéntica a la de las microesferas. Los cálculos hechos a partir de imágenes obtenidas por medio de SPECT-TC con $^{99\text{m}}\text{Tc-MAA}$ en ocasiones se utilizan para prever las dosis absorbidas que se harán llegar al tumor y a los hepatocitos sanos mediante la administración de ^{90}Y .

Hoy en día se comercializan dos productos distintos: microesferas fabricadas con vidrio o con resina. Aunque el proceso de administración intrarterial es

parecido, hay varias diferencias entre ambos productos. La más importante es la actividad específica (la actividad que contiene cada esfera), que es mucho mayor si las esferas son de vidrio (~2500 Bq) que si son de resina (~50 Bq), por lo que el número de microesferas de vidrio que se requieren para el tratamiento es menor. Las repercusiones dosimétricas de esas diferencias se analizan en un artículo de revisión de Cremonesi *et al.* [10.129]. Hasta el momento, no hay ensayos aleatorizados en los que se muestre de manera inequívoca que, en comparación con otros tipos de tratamiento, la radioembolización es mejor por lo que se refiere a la supervivencia de los pacientes [10.125–10.127].

10.5.1.2. Indicaciones y contraindicaciones

Resulta difícil administrar radiación externa al carcinoma hepatocelular multifocal y las metástasis hepáticas debido a que los rayos atraviesan los hepatocitos sanos y los dañan, y a que es necesario tener en cuenta la incertidumbre debida a los movimientos que se producen al administrar la radiación. Aunque en determinados tumores hepáticos irresecables puede pensarse en utilizar tratamientos de ablación no radiactivos y radioterapia estereotáctica corporal, se considera que la radioembolización es el tratamiento habitual para los pacientes que presentan cánceres hepáticos irresecables que cursan con más de tres tumores o que se ubican en regiones de difícil acceso [10.128]. En la actualidad está autorizado el uso de microesferas de resina marcadas con ^{90}Y [10.130] para tratar los tumores hepáticos metastásicos irresecables secundarios a cáncer colorrectal primario junto con quimioterapia complementaria administrada a través de la arteria hepática. Se ha autorizado el uso de microesferas de vidrio marcadas con ^{90}Y [10.131] como radioterapia o como tratamiento anterior a una cirugía o un trasplante en pacientes que presentan carcinoma hepatocelular irresecable y cuentan con catéteres en la arteria hepática ubicados de manera conveniente. Las microesferas de vidrio también están indicadas en los pacientes que presentan carcinoma hepatocelular que cursa con oclusión o trombosis parcial o de las ramificaciones de la vena porta en los casos en los que el tratamiento se justifique con un examen médico.

Entre las contraindicaciones se encuentran la ascitis abdominal, la hipertensión portal grave, haber recibido radioterapia externa con anterioridad y una fracción de cortocircuito pulmonar >20 %. Algunas de las contraindicaciones absolutas son descompensación del funcionamiento hepático, presentar encefalopatía hepática, tener reservas funcionales hepáticas <700 cc, presentar un embarazo y presentar un cortocircuito hepático gastrointestinal o pulmonar que no pueda corregirse [10.128].

10.5.1.3. *Actividad para tratamiento*

En el caso de la radioembolización con ^{90}Y , suponiendo que toda la energía de las partículas beta se deposita en el tejido blanco y que las microesferas se implantan de manera permanente (es decir, que no se redistribuyen), el formalismo del Comité sobre dosis médica de radiación interna para hacer mediciones dosimétricas en órganos según modelización de compartimento único se expresa como sigue [10.132]:

$$A = D \cdot M / 49.38 \quad (10.3)$$

donde A es la actividad que se administra (GBq), M es la masa de interés (kg) y D es la dosis absorbida que se tiene previsto administrar.

En cuanto a las microesferas de vidrio, la expresión anterior se utiliza para calcular la actividad que se administrará para impartir de 80 Gy a 150 Gy al volumen hepático perfundido, a criterio del médico, al tiempo que la dosis pulmonar se mantiene por debajo del límite de <30 Gy. La fracción de cortocircuito pulmonar (que se define como las cuentas pulmonares divididas entre las cuentas pulmonares más las hepáticas) se calcula a partir de imágenes obtenidas con anterioridad al tratamiento, ya sea planares por medio de gammacámara o imágenes obtenidas por medio de SPECT con $^{99\text{m}}\text{Tc-MAA}$. A continuación se calcula la dosis absorbida en los pulmones, para lo cual por lo general se da por sentado que los pulmones tienen una masa de 1 kg, y para determinar de forma aproximada la actividad en los pulmones la fracción de cortocircuito pulmonar se multiplica por la actividad administrada. En este modelo de planificación no se toma en cuenta la dosis absorbida en el tumor.

En el caso de las microesferas de resina, hay tres métodos distintos para determinar la actividad que se administrará [10.132]: i) el método empírico, ii) el método de la superficie corporal, y iii) el método de la modelización por partes. En el método empírico se utilizan tres niveles de actividad normalizados (2, 2,5 y 3 GBq), en función de si el tumor abarca <25 %, entre el 25 % y el 50 % o >50 % del hígado. Se incluyen otros factores variables que dependen del lóbulo objeto de tratamiento y de la fracción de cortocircuito pulmonar medida (se recomienda no proseguir si tiene un valor de >20 %). Este método ya no se recomienda debido a que suscita preocupaciones de seguridad, puesto que no se toman en cuenta el volumen hepático ni la dosis absorbida en el hígado. En un estudio retrospectivo de varios establecimientos en el que se analizaron los efectos tóxicos tras la radioembolización con microesferas de resina, se informó de que con el método de la superficie corporal se aumentaba la seguridad de los pacientes en comparación con el método empírico [10.133]. En el estudio se diagnosticó hepatopatía secundaria a la radiación en 21 de los 28 casos de un

establecimiento en que se utilizó el método empírico. Además, en el método de la superficie corporal no se tienen en cuenta las dosis absorbidas al calcular la actividad que se administrará, pero sí los volúmenes del tumor y el hígado, lo que da como resultado que el método sea más individualizado. La actividad A (GBq) que se administra en el tratamiento se determina como sigue:

$$A = BSA - 0,2 + (\text{volumen tumoral}) / (\text{volumen hepático}) \quad (10.4)$$

y los intervalos por lo general se encuentran entre 1,0 GBq y 2,5 GBq.

En el método de la modelización por partes, la actividad que se administra se determina a partir de límites de las dosis absorbidas que se administran al tejido hepático no tumoral y a los pulmones calculados a partir del formalismo del Comité sobre dosis médica de radiación interna para hacer mediciones dosimétricas en órganos. Aunque es muy conveniente que en el método de la modelización por partes la actividad se planifique a partir de las dosis absorbidas, puede resultar difícil segmentar el tumor y los volúmenes hepáticos no tumorales y calcular la razón de captación tumor/tejido sano, lo cual debe hacerse, especialmente en el caso de los cánceres difusos. Por lo general, se utilizan imágenes obtenidas con anterioridad al tratamiento por medio de SPECT con ^{99m}Tc -MAA para determinar la razón de captación tumor/tejido sano, y métodos que parten de imágenes anatómicas u obtenidas por medio de SPECT para segmentar el tumor y el hígado sano.

10.5.1.4. Mediciones dosimétricas

Debido a que, en esencia, las microesferas permanecen retenidas en el lecho capilar del hígado, la dosis absorbida en otros órganos puede obviarse, al menos en teoría. Sin embargo, en el caso de los cortocircuitos (es decir, el flujo sanguíneo que va de las arterias a las venas sin pasar por el lecho capilar), puede haber variaciones entre unas personas y otras, lo cual debería valorarse antes de los tratamientos. En determinados casos, la dosis absorbida en los hepatocitos sanos puede ser tan alta como la que se administra a los cánceres, lo que produce las reacciones adversas que se mencionan a continuación.

En algunos estudios se ha observado que los cálculos anteriores al tratamiento hechos a partir de imágenes obtenidas con ^{99m}Tc -MAA tienen un gran valor pronóstico por lo que se refiere a la remisión y la supervivencia en el carcinoma hepatocelular [10.134, 10.135], y en otros se ha observado que la molécula ^{99m}Tc -MAA es un isótopo sustitutivo menos fiable con respecto a la distribución de las microesferas y a las dosis absorbidas que se administran [10.136, 10.137]. Puesto que las partículas de MAA y las microesferas pueden distribuirse de distintas maneras debido a diversos factores, cabe esperar que

los cálculos de las dosis absorbidas a partir de imágenes obtenidas por medio de PET con ^{90}Y o SPECT de radiación de frenado (capítulo 5) sean más fiables para hacer estudios de reacción ante dosis absorbidas. En general, hay datos científicos considerables que apuntan a que en la radioembolización con ^{90}Y hay una relación entre la dosis absorbida y el efecto que se observa, como se resume en los artículos de revisión [10.129, 10.138]. Sin embargo, en esos estudios hay amplia variabilidad en los umbrales publicados de dosis absorbidas que producen complicaciones hepáticas (~50 Gy a 100 Gy en los hepatocitos) y control tumoral (~50 Gy a 500 Gy en el tumor), la cual podría deberse a diferencias en factores como el tipo de microesferas (resina frente a vidrio), los criterios de valoración de la reacción, y el tipo de imagen y las variables de obtención que se utilizaron para calcular la dosis absorbida.

10.5.1.5. *Reacciones adversas*

Las reacciones adversas de la radioembolización con ^{90}Y [10.133] por lo general son manifestaciones gastrointestinales leves que se limitan a los primeros 7 a 14 días posteriores al tratamiento. Sin embargo, hay varias complicaciones infrecuentes que podrían presentarse. La hepatotoxicidad de grado 3 o 4, confirmada por medio de una determinación de enzimas y metabolitos hepáticos, suele observarse en menos del 10 % de los pacientes que reciben el tratamiento. La complicación más grave es la hepatopatía secundaria a radiación, que conlleva que la radiación ha dañado los hepatocitos funcionales restantes hasta el punto de que el hígado no puede llevar a cabo sus funciones vitales. Además, la acumulación extrahepática de actividad en el estómago o el duodeno puede producir úlceras y perforaciones. Esas complicaciones, aunque infrecuentes, pueden ser letales; por ello, todos los pacientes a los que se administre radioembolización deberían recibir tratamiento posterior adecuado y minucioso para detectar las complicaciones de manera oportuna.

REFERENCIAS

- [10.1] HERTZ, S., ROBERTS, A., Application of radioactive iodine in Graves disease, J. Clin. Invest **21** 5 (1942) 624,
<https://doi.org/10.1172/JCI101275>
- [10.2] ROSS, D.S., et al., 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis, Thyroid **26** 10 (2016) 1343–1421,
<https://doi.org/10.1089/thy.2016.0229>

- [10.3] STOKKEL, M.P., HANDKIEWICZ JUNAK, D., LASSMANN, M., DIETLEIN, M., LUSTER, M., EANM procedure guidelines for therapy of benign thyroid disease, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **37** 11 (2010) 2218–2228, <https://doi.org/10.1007/s00259-010-1536-8>
- [10.4] HÄNSCHEID, H., et al., EANM Dosimetry Committee series on standard operational procedures for pre-therapeutic dosimetry II. Dosimetry prior to radioiodine therapy of benign thyroid diseases, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **40** 7 (2013) 1126–1134, <https://doi.org/10.1007/s00259-013-2387-x>
- [10.5] ORSINI, F., et al., Personalization of radioiodine treatment for Graves' disease: A prospective, randomized study with a novel method for calculating the optimal ¹³¹I-iodide activity based on target reduction of thyroid mass, *Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **56** 6 (2012) 496–502.
- [10.6] GOOLDEN, A.W., FRASER, T.R., Treatment of thyrotoxicosis with low doses of radioactive iodine, *Br. Med. J.* **3** 5668 (1969) 442–443, <https://doi.org/10.1136/bmj.3.5668.442>
- [10.7] SILBERSTEIN, E.B., et al., The SNMMI practice guideline for therapy of thyroid disease with ¹³¹I 3.0, *J. Nucl. Med.* **53** 10 (2012) 1633–1651, <https://doi.org/10.2967/jnumed.112.105148>
- [10.8] ALEXANDER, E.K., LARSEN, P.R., High dose of ¹³¹I therapy for the treatment of hyperthyroidism caused by Graves' disease, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **87** 3 (2002) 1073–1077, <https://doi.org/10.1210/jc.87.3.1073>
- [10.9] PETERS, H., FISCHER, C., BOGNER, U., REINERS, C., SCHLEUSENER, H., Radioiodine therapy of Graves' hyperthyroidism: Standard vs. calculated ¹³¹iodine activity. Results from a prospective, randomized, multicentre study, *Eur. J. Clin. Invest.* **25** 3 (1995) 186–193, <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.1995.tb01547.x>
- [10.10] DE JONG, J.A., VERKOOIJEN, H.M., VALK, G.D., ZELISSEN, P.M., DE KEIZER, B., High failure rates after ¹³¹I therapy in Graves hyperthyroidism patients with large thyroid volumes, high iodine uptake, and high iodine turnover, *Clin. Nucl. Med.* **38** 6 (2013) 401–406, <https://doi.org/10.1097/RLU.0b013e3182817c78>
- [10.11] KOBÉ, C., et al., Graves' disease and radioiodine therapy. Is success of ablation dependent on the achieved dose above 200 Gy? *Nuklearmed.* **47** 1 (2008) 13–17, <https://doi.org/10.3413/nukmed-0087>
- [10.12] VAN ISSELT, J.W., BROEKHUIZEN-DE GAST, H.S., The radioiodine turnover rate as a determinant of radioiodine treatment outcome in Graves' disease, *Hell. J. Nucl. Med.* **13** 1 (2010) 2–5.
- [10.13] AKTAY, R., REZAI, K., SEABOLD, J.E., BAR, R.S., KIRCHNER, P.T., Four- to twenty-four-hour uptake ratio: An index of rapid iodine-131 turnover in hyperthyroidism, *J. Nucl. Med.* **37** 11 (1996) 1815–1819.

- [10.14] LESLIE, W.D., et al., A randomized comparison of radioiodine doses in Graves' hyperthyroidism, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **88** 3 (2003) 978–983,
<https://doi.org/10.1210/jc.2002-020805>
- [10.15] KROHN, T., et al., Maximum dose rate is a determinant of hypothyroidism after ¹³¹I therapy of Graves' disease but the total thyroid absorbed dose is not, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **99** 11 (2014) 4109–4115,
<https://doi.org/10.1210/jc.2014-1347>
- [10.16] VERBURG, F.A., LUSTER, M., LASSMANN, M., REINERS, C., ¹³¹I therapy in patients with benign thyroid disease does not conclusively lead to a higher risk of subsequent malignancies, *Nuklearmed.* **50** 3 (2011) 93–99,
<https://doi.org/10.3413/Nukmed-0341-10-08>
- [10.17] COOPER, D.S., et al., Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer, *Thyroid* **19** 11 (2009) 1167–1214,
<https://doi.org/10.1089/thy.2009.0110>
- [10.18] PACINI, F., et al., European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium, *Eur. J. Endocrinol.* **154** 6 (2006) 787–803,
<https://doi.org/10.1530/eje.1.02158>
- [10.19] PACINI, F., CASTAGNA, M.G., BRILLI, L., PENTHEROUDAKIS, G., Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Ann. Oncol.* **21** Suppl. 5 (2010) v214–v219,
<https://doi.org/10.1093/annonc/mdq190>
- [10.20] LUSTER, M., et al., Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **35** 10 (2008) 1941–1959,
<https://doi.org/10.1007/s00259-008-0883-1>
- [10.21] MAZZAFERRI, E.L., JHIANG, S.M., Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer, *Am. J. Med.* **97** 5 (1994) 418–428,
[https://doi.org/10.1016/0002-9343\(94\)90321-2](https://doi.org/10.1016/0002-9343(94)90321-2)
- [10.22] VERBURG, F.A., et al., Life expectancy is reduced in differentiated thyroid cancer patients ≥ 45 years old with extensive local tumor invasion, lateral lymph node, or distant metastases at diagnosis and normal in all other DTC patients, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **98** 1 (2013) 172–180,
<https://doi.org/10.1210/jc.2012-2458>
- [10.23] ESKANDARI, S., et al., Thyroid Na⁺/I⁻ symporter. Mechanism, stoichiometry, and specificity, *J. Biol. Chem.* **272** 43 (1997) 27230–27238,
<https://doi.org/10.1074/jbc.272.43.27230>
- [10.24] SCHLUMBERGER, M.J., Papillary and follicular thyroid carcinoma, *N. Engl. J. Med.* **338** 5 (1998) 297–306,
<https://doi.org/10.1056/NEJM199801293380506>

- [10.25] VERBURG, F.A., DE KEIZER, B., LIPS, C.J., ZELISSEN, P.M., DE KLERK, J.M., Prognostic significance of successful ablation with radioiodine of differentiated thyroid cancer patients, *Eur. J. Endocrinol.* **152** 1 (2005) 33–37, <https://doi.org/10.1530/eje.1.01819>
- [10.26] MAZZAFERRI, E.L., KLOOS, R.T., Clinical review 128: Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **86** 4 (2001) 1447–1463, <https://doi.org/10.1210/jcem.86.4.7407>
- [10.27] TUBIANA, M., et al., Long-term results and prognostic factors in patients with differentiated thyroid carcinoma, *Cancer* **55** 4 (1985) 794–804, [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19850215\)55:4%3C794::AID-CNCR2820550418%3E3.0.CO;2-Z](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19850215)55:4%3C794::AID-CNCR2820550418%3E3.0.CO;2-Z)
- [10.28] SIMPSON, W.J., PANZARELLA, T., CARRUTHERS, J.S., GOSPODAROWICZ, M.K., SUTCLIFFE, S.B., Papillary and follicular thyroid cancer: Impact of treatment in 1578 patients, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **14** 6 (1988) 1063–1075, [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(88\)90381-1](https://doi.org/10.1016/0360-3016(88)90381-1)
- [10.29] UTIGER, R.D., Follow-up of patients with thyroid carcinoma, *N. Engl. J. Med.* **337** 13 (1997) 928–931, <https://doi.org/10.1056/NEJM199709253371311>
- [10.30] VERBURG, F.A., DIETLEIN, M., LASSMANN, M., LUSTER, M., REINERS, C., Why radioiodine remnant ablation is right for most patients with differentiated thyroid carcinoma, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **36** 3 (2009) 343–346, <https://doi.org/10.1007/s00259-008-0997-5>
- [10.31] SHATTUCK, T.M., WESTRA, W.H., LADENSON, P.W., ARNOLD, A., Independent clonal origins of distinct tumor foci in multifocal papillary thyroid carcinoma, *N. Engl. J. Med.* **352** 23 (2005) 2406–2412, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa044190>
- [10.32] SHERMAN, S.I., TIELENS, E.T., SOSTRE, S., WHARAM, M.D., Jr., LADENSON, P.W., Clinical utility of posttreatment radioiodine scans in the management of patients with thyroid carcinoma, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **78** 3 (1994) 629–634, <https://doi.org/10.1210/jcem.78.3.8126134>
- [10.33] TENENBAUM, F., CORONE, C., SCHLUMBERGER, M., PARMENTIER, C., Thyroglobulin measurement and postablative iodine-131 total body scan after total thyroidectomy for differentiated thyroid carcinoma in patients with no evidence of disease, *Eur. J. Cancer* **32A** 7 (1996) 1262, [https://doi.org/10.1016/0959-8049\(96\)00020-2](https://doi.org/10.1016/0959-8049(96)00020-2)
- [10.34] TRAVAGLI, J.P., et al., Combination of radioiodine (131)I and probe-guided surgery for persistent or recurrent thyroid carcinoma, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **83** 8 (1998) 2675–2680, <https://doi.org/10.1210/jcem.83.8.5014>

- [10.35] TAYLOR, T., et al., Outcome after treatment of high-risk papillary and non-Hürthle-cell follicular thyroid carcinoma, *Ann. Intern. Med.* **129** 8 (1998) 622–627,
<https://doi.org/10.7326/0003-4819-129-8-199810150-00007>
- [10.36] HAY, I.D., et al., Papillary thyroid carcinoma managed at the Mayo Clinic during six decades (1940–1999): Temporal trends in initial therapy and long-term outcome in 2444 consecutively treated patients, *World J. Surg.* **26** 8 (2002) 879–885,
<https://doi.org/10.1007/s00268-002-6612-1>
- [10.37] SAWKA, A.M., et al., Clinical review 170: A systematic review and metaanalysis of the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation for well-differentiated thyroid cancer, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **89** 3 (2004) 3668–3676,
<https://doi.org/10.1210/jc.2003-031167>
- [10.38] PACINI, F., et al., Post-surgical use of radioiodine ¹³¹I in patients with papillary and follicular thyroid cancer and the issue of remnant ablation: A consensus report, *Eur. J. Endocrinol.* **153** 5 (2005) 651–659,
<https://doi.org/10.1530/eje.1.02014>
- [10.39] ROSÁRIO, P.W., et al., Is adjuvant therapy useful in patients with papillary carcinoma smaller than 2 cm? *Thyroid* **17** 12 (2007) 1225–1228,
<https://doi.org/10.1089/thy.2006.0254>
- [10.40] SAWKA, A.M., et al., An updated systematic review and commentary examining the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation in well-differentiated thyroid cancer, *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* **37** 2 (2008) 457–480,
<https://doi.org/10.1016/j.ecl.2008.02.007>
- [10.41] DeGROOT, L.J., KAPLAN, E.L., SHUKLA, M.S., SALT, G., STRAUS, F.H., Morbidity and mortality in follicular thyroid cancer, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **80** 10 (1995) 2946–2953,
<https://doi.org/10.1210/jcem.80.10.7559879>
- [10.42] MAZZAFERRI, E.L., Thyroid remnant ¹³¹I ablation for papillary and follicular thyroid carcinoma, *Thyroid* **7** 2 (1997) 265–271,
<https://doi.org/10.1089/thy.1997.7.265>
- [10.43] SAMAN, N.A., et al., The results of various modalities of treatment of well differentiated thyroid carcinomas: A retrospective review of 1599 patients, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **75** 3 (1992) 714–720,
<https://doi.org/10.1210/jc.75.3.714>
- [10.44] ROBBINS, R.J., et al., Real-time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on 2-[¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography scanning, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **91** 2 (2006) 498–505,
<https://doi.org/10.1210/jc.2005-1534>
- [10.45] DEMIDCHIK, Y.E., et al., Comprehensive clinical assessment of 740 cases of surgically treated thyroid cancer in children of Belarus, *Ann. Surg.* **243** 4 (2006) 525–532,
<https://doi.org/10.1097/01.sla.0000205977.74806.0b>
- [10.46] REINERS, C., DEMIDCHIK, Y.E., DROZD, V.M., BIKO, J., Thyroid cancer in infants and adolescents after Chernobyl, *Minerva Endocrinol.* **33** 4 (2008) 381–395.

- [10.47] DOTTORINI, M.E., LOMUSCIO, G., MAZZUCCHELLI, L., VIGNATI, A., COLOMBO, L., Assessment of female fertility and carcinogenesis after iodine-131 therapy for differentiated thyroid carcinoma, *J. Nucl. Med.* **36** 1 (1995) 21–27.
- [10.48] HAY, I.D., et al., Long-term outcome in 215 children and adolescents with papillary thyroid cancer treated during 1940 through 2008, *World J. Surg.* **34** 6 (2010) 1192–1202,
<https://doi.org/10.1007/s00268-009-0364-0>
- [10.49] BIKO, J., et al., Favourable course of disease after incomplete remission on ¹³¹I therapy in children with pulmonary metastases of papillary thyroid carcinoma: 10 years follow-up, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **38** 4 (2011) 651–655,
<https://doi.org/10.1007/s00259-010-1669-9>
- [10.50] VERBURG, F.A., et al., Dosimetry-guided high-activity ¹³¹I therapy in patients with advanced differentiated thyroid carcinoma: Initial experience, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **37** 5 (2010) 896–903,
<https://doi.org/10.1007/s00259-009-1303-x>
- [10.51] LASSMANN, M., REINERS, C., LUSTER, M., Dosimetry and thyroid cancer: The individual dosage of radioiodine, *Endocr. Relat. Cancer* **17** 3 (2010) R161–R172,
<https://doi.org/10.1677/ERC-10-0071>
- [10.52] SEIDLIN, S.M., MARINELLI, L.D., OSHRY, E., Radioactive iodine therapy: Effect on functioning metastases of adenocarcinoma of the thyroid, *J. Am. Med. Assoc.* **132** 14 (1946) 838–847,
<https://doi.org/10.1001/jama.1946.02870490016004>
- [10.53] HAUGEN, B.R., et al., 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer, *Thyroid* **26** 1 (2016) 1–133,
<https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020>
- [10.54] TUTTLE, R.M., et al., Thyroid carcinoma, *J. Natl. Compr. Cancer Netw.* **8** 11 (2010) 1228–1274,
<https://doi.org/10.6004/jnccn.2010.0093>
- [10.55] DOI, S.A., WOODHOUSE, N.J., THALIB, L., ONITILO, A., Ablation of the thyroid remnant and I-131 dose in differentiated thyroid cancer: A meta-analysis revisited, *Clin. Med. Res.* **5** 2 (2007) 87–90,
<https://doi.org/10.3121/cmr.2007.763>
- [10.56] HACKSHAW, A., HARMER, C., MALLICK, U., HAQ, M., FRANKLYN, J.A., ¹³¹I activity for remnant ablation in patients with differentiated thyroid cancer: A systematic review, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **92** 1 (2007) 28–38,
<https://doi.org/10.1210/jc.2006-1345>
- [10.57] VERBURG, F.A., MÄDER, U., REINERS, C., HÄNSCHEID, H., Long-term survival in differentiated thyroid cancer is worse after low-activity initial post-surgical ¹³¹I therapy in both high- and low-risk patients, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **99** 12 (2014) 4487–4496,
<https://doi.org/10.1210/jc.2014-1631>

- [10.58] SCHLUMBERGER, M., et al., Radioactive iodine treatment and external radiotherapy for lung and bone metastases from thyroid carcinoma, *J. Nucl. Med.* **37** 4 (1996) 598–605.
- [10.59] MENZEL, C., et al., “High-dose” radioiodine therapy in advanced differentiated thyroid carcinoma, *J. Nucl. Med.* **37** 9 (1996) 1496–1503.
- [10.60] VAN NOSTRAND, D., “Radioiodine treatment of distant metastases”, *Thyroid Cancer: A Comprehensive Guide to Clinical Management* (WARTOFSKY, L., Ed.), Humana Press, Totowa, NJ (2006) 411–425,
https://doi.org/10.1007/978-1-59259-995-0_47
- [10.61] SAMUEL, A.M., RAJASHEKHARRAO, B., SHAH, D.H., Pulmonary metastases in children and adolescents with well-differentiated thyroid cancer, *J. Nucl. Med.* **39** 9 (1998) 1531–1536.
- [10.62] CHIESA, C., et al., Individualized dosimetry in the management of metastatic differentiated thyroid cancer, *Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **53** 5 (2009) 546–561.
- [10.63] THIES, E.-D., et al., The number of ^{131}I therapy courses needed to achieve complete remission is an indicator of prognosis in patients with differentiated thyroid carcinoma, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **41** 12 (2014) 2281–2290,
<https://doi.org/10.1007/s00259-014-2851-2>
- [10.64] HÄNSCHEID, H., et al., Iodine biokinetics and dosimetry in radioiodine therapy of thyroid cancer: Procedures and results of a prospective international controlled study of ablation after rhTSH or hormone withdrawal, *J. Nucl. Med.* **47** 4 (2006) 648–654.
- [10.65] BENUA, R.S., CICALÉ, N.R., SONENBERG, M., RAWSON, R.W., The relation of radioiodine dosimetry to results and complications in the treatment of metastatic thyroid cancer, *Am. J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med.* **87** (1962) 171–182.
- [10.66] DORN, R., et al., Dosimetry-guided radioactive iodine treatment in patients with metastatic differentiated thyroid cancer: Largest safe dose using a risk-adapted approach, *J. Nucl. Med.* **44** 3 (2003) 451–456.
- [10.67] TUTTLE, R.M., et al., Empiric radioactive iodine dosing regimens frequently exceed maximum tolerated activity levels in elderly patients with thyroid cancer, *J. Nucl. Med.* **47** 10 (2006) 1587–1591.
- [10.68] KULKARNI, K., et al., The relative frequency in which empiric dosages of radioiodine would potentially overtreat or undertreat patients who have metastatic well-differentiated thyroid cancer, *Thyroid* **16** 10 (2006) 1019–1023,
<https://doi.org/10.1089/thy.2006.16.1019>
- [10.69] HÄNSCHEID, H., LASSMANN, M., LUSTER, M., KLOOS, R., REINERS, C., Blood dosimetry from a single measurement of the whole body radioiodine retention in patients with differentiated thyroid carcinoma, *Endocr. Relat. Cancer* **16** 4 (2009) 1283–1289,
<https://doi.org/10.1677/ERC-09-0076>
- [10.70] HÄNSCHEID, H., et al., Success of the postoperative ^{131}I therapy in young Belarusian patients with differentiated thyroid cancer after Chernobyl depends on the radiation absorbed dose to the blood and the thyroglobulin level, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **38** 7 (2011) 1296–1302,
<https://doi.org/10.1007/s00259-011-1788-y>

- [10.71] VERBURG, F.A., et al., The absorbed dose to the blood is a better predictor of ablation success than the administered ¹³¹I activity in thyroid cancer patients, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **38** 4 (2011) 673–680,
<https://doi.org/10.1007/s00259-010-1689-5>
- [10.72] VAN NOSTRAND, D., et al., Dosimetrically determined doses of radioiodine for the treatment of metastatic thyroid carcinoma, *Thyroid* **12** 2 (2002) 121–134,
<https://doi.org/10.1089/105072502753522356>
- [10.73] MAXON, H.R., et al., Relation between effective radiation dose and outcome of radioiodine therapy for thyroid cancer, *N. Engl. J. Med.* **309** 16 (1983) 937–941,
<https://doi.org/10.1056/NEJM198310203091601>
- [10.74] MAXON, H.R., III, et al., Radioiodine-131 therapy for well-differentiated thyroid cancer—a quantitative radiation dosimetric approach: Outcome and validation in 85 patients, *J. Nucl. Med.* **33** 6 (1992) 1132–1136.
- [10.75] JENTZEN, W., et al., ¹²⁴I PET assessment of response of bone metastases to initial radioiodine treatment of differentiated thyroid cancer, *J. Nucl. Med.* **57** 10 (2016) 1499–1504,
<https://doi.org/10.2967/jnumed.115.170571>
- [10.76] SGOUROS, G., et al., Patient-specific dosimetry for ¹³¹I thyroid cancer therapy using ¹²⁴I PET and 3-dimensional-internal dosimetry (3D-ID) software, *J. Nucl. Med.* **45** 8 (2004) 1366–1372.
- [10.77] BOLCH, W.E., ECKERMAN, K.F., SGOUROS, G., THOMAS, S.R., MIRD Pamphlet No. 21: A generalized schema for radiopharmaceutical dosimetry — standardization of nomenclature, *J. Nucl. Med.* **50** 3 (2009) 477–484,
<https://doi.org/10.2967/jnumed.108.056036>
- [10.78] PRIDEAUX, A.R., et al., Three-dimensional radiobiologic dosimetry: Application of radiobiologic modeling to patient-specific 3-dimensional imaging-based internal dosimetry, *J. Nucl. Med.* **48** 6 (2007) 1008–1016,
<https://doi.org/10.2967/jnumed.106.038000>
- [10.79] CLEMENT, S.C., et al., Intermediate and long-term adverse effects of radioiodine therapy for differentiated thyroid carcinoma — a systematic review, *Cancer Treat. Rev.* **41** 10 (2015) 925–934,
<https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2015.09.001>
- [10.80] SEIDLIN, S.M., SIEGAL, E., YALOW, A.A., MELAMED, S., Acute myeloid leukemia following prolonged iodine-131 therapy for metastatic thyroid carcinoma, *Science* **123** 3201 (1956) 800–801,
<https://doi.org/10.1126/science.123.3201.800>
- [10.81] IYER, N.G., MORRIS, L.G., TUTTLE, R.M., SHAHA, A.R., GANLY, I., Rising incidence of second cancers in patients with low-risk (T1N0) thyroid cancer who receive radioactive iodine therapy, *Cancer* **117** 19 (2011) 4439–4446,
<https://doi.org/10.1002/cncr.26070>

- [10.82] VERKOOIJEN, R.B., SMIT, J.W., ROMIJN, J.A., STOKKEL, M.P., The incidence of second primary tumors in thyroid cancer patients is increased, but not related to treatment of thyroid cancer, *Eur. J. Endocrinol.* **155** 6 (2006) 801–806, <https://doi.org/10.1530/eje.1.02300>
- [10.83] REINERS, C., et al., Twenty-five years after Chernobyl: Outcome of radioiodine treatment in children and adolescents with very high-risk radiation-induced differentiated thyroid carcinoma, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **98** 7 (2013) 3039–3048, <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1059>
- [10.84] WAFELMAN, A.R., HOEFNAGEL, C.A., MAES, R.A., BEIJNEN, J.H., Radioiodinated metaiodobenzylguanidine: A review of its biodistribution and pharmacokinetics, drug interactions, cytotoxicity and dosimetry, *Eur. J. Nucl. Med.* **21** 6 (1994) 545–559, <https://doi.org/10.1007/BF00173043>
- [10.85] GIAMMARILE, F., CHITI, A., LASSMANN, M., BRANS, B., FLUX, G., EANM procedure guidelines for ^{131}I -meta-iodobenzylguanidine (^{131}I -mIBG) therapy, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **35** 5 (2008) 1039–1047, <https://doi.org/10.1007/s00259-008-0715-3>
- [10.86] FLUX, G., CHITTENDEN, S., SARAN, F., GAZE, M., Clinical applications of dosimetry for mIBG therapy, *Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **55** 2 (2011) 116–125.
- [10.87] BUCKLEY, S.E., CHITTENDEN, S.J., SARAN, F.H., MELLER, S.T., FLUX, G.D., Whole-body dosimetry for individualized treatment planning of ^{131}I -MIBG radionuclide therapy for neuroblastoma, *J. Nucl. Med.* **50** 9 (2009) 1518–1524, <https://doi.org/10.2967/jnumed.109.064469>
- [10.88] CHIESA, C., CASTELLANI, R., MIRA, M., LORENZONI, A., FLUX, G., Dosimetry in ^{131}I -mIBG therapy: Moving toward personalized medicine, *Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **57** 2 (2013) 161–170.
- [10.89] REUBI, J.C., et al., Affinity profiles for human somatostatin receptor subtypes SST1–SST5 of somatostatin radiotracers selected for scintigraphic and radiotherapeutic use, *Eur. J. Nucl. Med.* **27** 3 (2000) 273–282, <https://doi.org/10.1007/s002590050034>
- [10.90] BODEI, L., et al., Long-term tolerability of PRRT in 807 patients with neuroendocrine tumours: The value and limitations of clinical factors, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **42** 1 (2015) 5–19, <https://doi.org/10.1007/s00259-014-2893-5>
- [10.91] STROSBERG, J., et al., Phase 3 trial of ^{177}Lu -Dotatate for midgut neuroendocrine tumors, *N. Engl. J. Med.* **376** 2 (2017) 125–135, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607427>
- [10.92] KWEKKEBOOM, D.J., et al., ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: Peptide receptor radionuclide therapy with radiolabeled somatostatin analogs, *Neuroendocrinology* **90** 2 (2009) 220–226, <https://doi.org/10.1159/000225951>

- [10.93] EBERLEIN, U., CREMONESI, M., LASSMANN, M., Individualized dosimetry for theranostics: necessary, nice to have, or counterproductive? *J. Nucl. Med.* **58** Suppl. 2 (2017) 97S–103S,
<https://doi.org/10.2967/jnumed.116.186841>
- [10.94] KWEKKEBOOM, D.J., et al., [¹⁷⁷Lu-DOTAOTyr3]octreotate: Comparison with [¹¹¹In-DTPAo]octreotide in patients, *Eur. J. Nucl. Med.* **28** 9 (2001) 1319–1325,
<https://doi.org/10.1007/s002590100574>
- [10.95] WERNER, R.A., et al., The impact of ¹⁷⁷Lu-octreotide therapy on ^{99m}Tc-MAG3 clearance is not predictive for late nephropathy, *Oncotarget.* **7** 27 (2016) 41233–41241,
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.9775>
- [10.96] OSBORNE, J.R., et al., A prospective pilot study of ⁹⁸Zr-J591/prostate specific membrane antigen positron emission tomography in men with localized prostate cancer undergoing radical prostatectomy, *J. Urol.* **191** 5 (2014) 1439–1445,
<https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.10.041>
- [10.97] TAGAWA, S.T., et al., Phase II study of Lutetium-177-labeled anti-prostate-specific membrane antigen monoclonal antibody J591 for metastatic castration-resistant prostate cancer, *Clin. Cancer Res.* **19** 18 (2013) 5182–5191,
<https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-0231>
- [10.98] ZECHMANN, C.M., et al., Radiation dosimetry and first therapy results with a (124)I/(131)I-labeled small molecule (MIP-1095) targeting PSMA for prostate cancer therapy, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **41** 7 (2014) 1280–1292,
<https://doi.org/10.1007/s00259-014-2713-y>
- [10.99] KRATOCHWIL, C., et al., [¹⁷⁷Lu]Lutetium-labelled PSMA ligand-induced remission in a patient with metastatic prostate cancer, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **42** 6 (2015) 987–988,
<https://doi.org/10.1007/s00259-014-2978-1>
- [10.100] WEINEISEN, M., SIMECEK, J., SCHOTTELIUS, M., SCHWAIGER, M., WESTER, H.-J., Synthesis and preclinical evaluation of DOTAGA-conjugated PSMA ligands for functional imaging and endoradiotherapy of prostate cancer, *EJNMMI. Res.* **4** 1 (2014) 63,
<https://doi.org/10.1186/s13550-014-0063-1>
- [10.101] WEINEISEN, M., et al., ⁶⁸Ga- and ¹⁷⁷Lu-labeled PSMA I&T: Optimization of a PSMA-targeted theranostic concept and first proof-of-concept human studies, *J. Nucl. Med.* **56** 8 (2015) 1169–1176,
<https://doi.org/10.2967/jnumed.115.158550>
- [10.102] AHMADZADEHFAR, H., et al., Early side effects and first results of radioligand therapy with ¹⁷⁷Lu-DKFZ-617 PSMA of castrate-resistant metastatic prostate cancer: A two-centre study, *EJNMMI. Res.* **5** 1 (2015) 114,
<https://doi.org/10.1186/s13550-015-0114-2>

- [10.103] DELKER, A., et al., Dosimetry for ^{177}Lu -DKFZ-PSMA-617: A new radiopharmaceutical for the treatment of metastatic prostate cancer, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **43** 1 (2016) 42–51,
<https://doi.org/10.1007/s00259-015-3174-7>
- [10.104] GHOSH, A., HESTON, W.D., Tumor target prostate specific membrane antigen (PSMA) and its regulation in prostate cancer, *J. Cell. Biochem.* **91** 3 (2004) 528–539,
<https://doi.org/10.1002/jcb.10661>
- [10.105] MARCHAL, C., et al., Expression of prostate specific membrane antigen (PSMA) in prostatic adenocarcinoma and prostatic intraepithelial neoplasia, *Histol. Histopathol.* **19** 3 (2004) 715–718.
- [10.106] CHANG, S.S., et al., Five different anti-prostate-specific membrane antigen (PSMA) antibodies confirm PSMA expression in tumor-associated neovasculature, *Cancer Res.* **59** 13 (1999) 3192–3198.
- [10.107] VERBURG, F.A., KROHN, T., HEINZEL, A., MOTTAGHY, F.M., BEHRENDT, F.F., First evidence of PSMA expression in differentiated thyroid cancer using [^{68}Ga]PSMA-HBED-CC PET/CT, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **42** 10 (2015) 1622–1623,
<https://doi.org/10.1007/s00259-015-3065-y>
- [10.108] KRATOCHWIL, C., et al., ^{225}Ac -PSMA-617 for PSMA-targeted alpha-radiation therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer, *J. Nucl. Med.* **57** 12 (2016) 1941–1944,
<https://doi.org/10.2967/jnumed.116.178673>
- [10.109] SILVER, D.A., PELLICER, I., FAIR, W.R., HESTON, W.D., CORDON-CARDO, C., Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues, *Clin. Cancer Res.* **3** 1 (1997) 81–85.
- [10.110] EMAMI, B., et al., Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **21** 1 (1991) 109–122,
[https://doi.org/10.1016/0360-3016\(91\)90171-Y](https://doi.org/10.1016/0360-3016(91)90171-Y)
- [10.111] BODEI, L., et al., Long-term evaluation of renal toxicity after peptide receptor radionuclide therapy with ^{90}Y -DOTATOC and ^{177}Lu -DOTATATE: The role of associated risk factors, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **35** 10 (2008) 1847–1856,
<https://doi.org/10.1007/s00259-008-0778-1>
- [10.112] CREMONESI, M., et al., Correlation of dose with toxicity and tumour response to ^{90}Y - and ^{177}Lu -PRRT provides the basis for optimization through individualized treatment planning, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **45** 13 (2018) 2426–2441,
<https://doi.org/10.1007/s00259-018-4044-x>
- [10.113] HEY, J., et al., Parotid gland-recovery after radiotherapy in the head and neck region — 36 months follow-up of a prospective clinical study, *Radiat. Oncol.* **6** 1 (2011) 125,
<https://doi.org/10.1186/1748-717X-6-125>

- [10.114] DEASY, J.O., et al., Radiotherapy dose–volume effects on salivary gland function, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **76** 3 Suppl. 3 (2010) S58–S63, <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.06.090>
- [10.115] FENDLER, W.P., et al., Preliminary experience with dosimetry, response and patient reported outcome after ^{177}Lu -PSMA-617 therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer, *Oncotarget* **8** 2 (2017) 3581–3590, <https://doi.org/10.18632/oncotarget.12240>
- [10.116] KABASAKAL, L., et al., Lu-177-PSMA-617 prostate-specific membrane antigen inhibitor therapy in patients with castration-resistant prostate cancer: Stability, bio-distribution and dosimetry, *Mol. Imaging Radionucl. Ther.* **26** 2 (2017) 62–68, <https://doi.org/10.4274/mirt.08760>
- [10.117] SCARPA, L., et al., The $^{68}\text{Ga}/^{177}\text{Lu}$ theragnostic concept in PSMA targeting of castration-resistant prostate cancer: Correlation of SUV_{max} values and absorbed dose estimates, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **44** 5 (2017) 788–800, <https://doi.org/10.1007/s00259-016-3609-9>
- [10.118] OKAMOTO, S., et al., Radiation dosimetry for ^{177}Lu -PSMA I&T in metastatic castration-resistant prostate cancer: Absorbed dose in normal organs and tumor lesions, *J. Nucl. Med.* **58** 3 (2017) 445–450, <https://doi.org/10.2967/jnumed.116.178483>
- [10.119] VIOLET, J., et al., Dosimetry of ^{177}Lu -PSMA-617 in metastatic castration-resistant prostate cancer: Correlations between pretherapeutic imaging and whole-body tumor dosimetry with treatment outcomes, *J. Nucl. Med.* **60** 4 (2019) 517–523, <https://doi.org/10.2967/jnumed.118.219352>
- [10.120] PARKER, C., et al., Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer, *N. Engl. J. Med.* **369** 3 (2013) 213–223, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1213755>
- [10.121] CHITTENDEN, S.J., et al., A phase 1, open-label study of the biodistribution, pharmacokinetics, and dosimetry of ^{223}Ra -dichloride in patients with hormone-refractory prostate cancer and skeletal metastases, *J. Nucl. Med.* **56** 9 (2015) 1304–1309, <https://doi.org/10.2967/jnumed.115.157123>
- [10.122] CARRASQUILLO, J.A., et al., Phase I pharmacokinetic and biodistribution study with escalating doses of ^{223}Ra -dichloride in men with castration-resistant metastatic prostate cancer, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **40** 9 (2013) 1384–1393, <https://doi.org/10.1007/s00259-013-2427-6>
- [10.123] LASSMANN, M., NOSSKE, D., Dosimetry of ^{223}Ra -chloride: Dose to normal organs and tissues, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **40** 2 (2013) 207–212, <https://doi.org/10.1007/s00259-012-2265-y>
- [10.124] PACILIO, M., et al., Dosimetry of bone metastases in targeted radionuclide therapy with alpha-emitting ^{223}Ra -dichloride, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **43** 1 (2016) 21–33, <https://doi.org/10.1007/s00259-015-3150-2>

- [10.125] VAN HAZEL, G.A., et al., SIRFLOX: Randomized phase III trial comparing first-line mFOLFOX6 (plus or minus bevacizumab) versus mFOLFOX6 (plus or minus bevacizumab) plus selective internal radiation therapy in patients with metastatic colorectal cancer, *J. Clin. Oncol.* **34** 15 (2016) 1723–1731, <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.66.1181>
- [10.126] WASAN, H.S., et al., First-line selective internal radiotherapy plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with liver metastases from colorectal cancer (FOXFIRE, SIRFLOX, and FOXFIRE-Global): A combined analysis of three multicentre, randomised, phase 3 trials, *Lancet Oncol.* **18** 9 (2017) 1159–1171.
- [10.127] VILGRAIN, V., et al., Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): An open-label randomised controlled phase 3 trial, *Lancet Oncol.* **18** 12 (2017) 1624–1636.
- [10.128] KENNEDY, A., Radioembolization of hepatic tumors, *J. Gastrointest. Oncol.* **5** 3 (2014) 178–189.
- [10.129] CREMONESI, M., et al., Radioembolization of hepatic lesions from a radiobiology and dosimetric perspective, *Front. Oncol.* **4** (2014) 210, <https://doi.org/10.3389/fonc.2014.00210>
- [10.130] SIRTIX MEDICAL LIMITED, SIR-Spheres® Y-90 resin microspheres (Yttrium-90 microspheres) (2017) 1–3, <https://www.sirtex.com/media/55rpxv2/ssl-us-14-sir-spheres-microspheres-ifu-us.pdf>
- [10.131] BOSTON SCIENTIFIC, TheraSphere® Yttrium-90 Glass Microspheres (2014), 1–32, https://www.bostonscientific.com/content/dam/elabeling/pi/OTT-00221_Rev1_TheraSphere_en_s.pdf
- [10.132] DEZARN, W.A., et al., Recommendations of the American Association of Physicists in Medicine on dosimetry, imaging, and quality assurance procedures for ^{90}Y microsphere brachytherapy in the treatment of hepatic malignancies, *Med. Phys.* **38** 8 (2011) 4824–4845, <https://doi.org/10.1118/1.3608909>
- [10.133] KENNEDY, A.S., et al., Treatment parameters and outcome in 680 treatments of internal radiation with resin ^{90}Y -microspheres for unresectable hepatic tumors, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **74** 5 (2009) 1494–1500, <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.10.005>
- [10.134] CHIESA, C., et al., Radioembolization of hepatocarcinoma with ^{90}Y glass microspheres: Development of an individualized treatment planning strategy based on dosimetry and radiobiology, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **42** 11 (2015) 1718–1738, <https://doi.org/10.1007/s00259-015-3068-8>
- [10.135] GARIN, E., et al., Dosimetry based on $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -macroaggregated albumin SPECT/CT accurately predicts tumor response and survival in hepatocellular carcinoma patients treated with ^{90}Y -loaded glass microspheres: Preliminary results, *J. Nucl. Med.* **53** 2 (2012) 255–263, <https://doi.org/10.2967/jnumed.111.094235>

- [10.136] MIKELL, J.K., MAJDALANY, B.S., OWEN, D., PARADIS, K.C., DEWARAJA, Y.K., Assessing spatial concordance between theranostic pairs using phantom and patient-specific acceptance criteria: Application to ^{99m}Tc -MAA SPECT/ ^{90}Y -microsphere PET, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **104** 5 (2019) 1133–1140,
<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.04.012>
- [10.137] WONDERGEM, M., et al., ^{99m}Tc -macroaggregated albumin poorly predicts the intrahepatic distribution of ^{90}Y resin microspheres in hepatic radioembolization, *J. Nucl. Med.* **54** 8 (2013) 1294–1301,
<https://doi.org/10.2967/jnumed.112.117614>
- [10.138] BASTIAANNET, R., et al., The physics of radioembolization, *EJNMMI Phys.* **5** 1 (2018) 22,
<https://doi.org/10.1186/s40658-018-0221-z>

Capítulo 11

PUESTA EN FUNCIONAMIENTO DE SISTEMAS DE MEDICIÓN DOSIMÉTRICA EN LOS ENTORNOS MÉDICOS

M. BARDIÈS, E. MORA RAMIREZ, G. SGOUROS, M. KONIJNENBERG

La dosimetría clínica es un procedimiento que consta de varias etapas (véase la fig. 11.1); cada etapa es fundamental para calcular con exactitud la dosis absorbida que se administra a uno o más tumores o tejidos sanos.

La primera etapa del flujo de trabajo de la dosimetría clínica es el procedimiento de calibración (etapa 1). Es un requisito previo para determinar la actividad y puede conllevar obtener imágenes en maniquís con actividades conocidas que, de manera ideal, deberían tener trazabilidad a un laboratorio de calibración. En el capítulo 4 se presentaron los procedimientos que deben seguirse para obtener información cuantitativa acerca de la actividad o la concentración de la actividad a partir de imágenes, entre los que se incluye la determinación de la sensibilidad y podrían incluirse correcciones para tener en cuenta el volumen parcial y el tiempo muerto. El procedimiento de calibración es una etapa fundamental para determinar con exactitud la distribución de actividad. La etapa de calibración y la de obtención de imágenes o datos de los pacientes (etapa 2) están vinculadas; para obtener las imágenes de todos los pacientes debería utilizarse la misma configuración de cámara que se haya utilizado en el procedimiento de calibración para la obtención de imágenes cuantitativas.

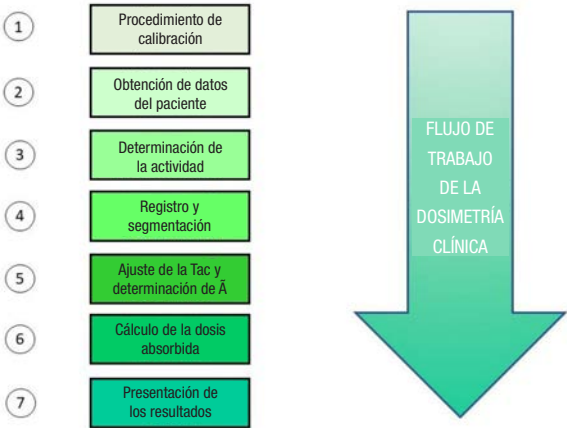


Fig. 11.1. Flujo de trabajo de la dosimetría clínica.

En el caso de las imágenes cuantitativas obtenidas a partir de tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT), ello puede implicar que el tamaño de la matriz de obtención, el tipo de colimador o el número y la posición de las ventanas de energía deberían mantenerse constantes entre la calibración en maniquí y las imágenes de pacientes. La calibración debería repetirse si en el aparato de obtención de datos (el contador o la gammacámara) se producen cambios que pudieran repercutir sobre su funcionamiento (p. ej., actualizaciones de equipos o programas informáticos).

Los procedimientos de las etapas 1 y 2 difieren de manera considerable entre distintos establecimientos y posiblemente entre moléculas para tratamiento con radiofármacos. Para poder hacer comparaciones entre los valores de dosis absorbida obtenidos en distintos establecimientos y respecto de distintas moléculas, es fundamental contar con protocolos de normalización surgidos de opiniones mayoritarias [11.1–11.7].

En la fase de determinación de la actividad (etapa 3) se pasa de las cuentas o los valores en vóxeles brutos obtenidos a la actividad. En función de la etapa 2, la etapa 3 podría llevarse a cabo en procedimientos en los que no se obtengan imágenes o en imágenes bidimensionales (con píxeles) o tridimensionales (con vóxeles). En esta etapa se lleva a cabo la reconstrucción (SPECT) y se aplican los factores de corrección para tener en cuenta los distintos efectos que limitan la información cuantitativa que puede extraerse de las imágenes, como se explicó en el capítulo 4. Aunque los valores finales de los vóxeles puedan expresarse en cuentas (como los de una imagen de SPECT reconstruida ordinaria) y no en unidades de actividad, hacia el final de esta etapa debería poder extraerse la actividad en los vóxeles (p. ej., por medio de un factor de calibración).

En cuanto a las dos primeras etapas que se muestran en la figura 11.1, es importante que se utilicen las mismas variables de procesamiento y reconstrucción durante la calibración y al obtener las imágenes de los pacientes. La etapa 4 únicamente tiene interés en el caso de las mediciones dosimétricas hechas a partir de imágenes. Gracias a la etapa 4, puede determinarse la actividad en las regiones o los volúmenes de interés por medio de la segmentación y el registro de imágenes obtenidas en distintos puntos temporales. Es una etapa fundamental para extraer curvas de actividad en el tiempo, como se explica en el capítulo 6. En algunos programas informáticos del mercado, una de las primeras etapas es el registro convergente, porque en el caso de las imágenes en secuencia es preferible que todas las imágenes se representen en un marco coordinado único, de modo que se utilice un mismo conjunto de volúmenes de interés para todas las imágenes. En función de los algoritmos que se utilicen, como resultado de las cuatro etapas puede caracterizarse la actividad del paciente en diversos órganos, regiones o tejidos de interés (o en las ubicaciones que representan las posiciones de los vóxeles) en distintos puntos temporales.

Para calcular la actividad integrada en el tiempo (antes denominada “actividad acumulada”) en una región fuente r_s , $\tilde{A}(r_s)$, o el coeficiente de actividad integrada en el tiempo (antes llamado “tiempo de residencia”) $\tilde{a}(r_s)$ (etapa 5), se integran las curvas de actividad en el tiempo obtenidas a partir de las mediciones en secuencia de la actividad (sondas) o de distintos volúmenes de interés en imágenes obtenidas de pacientes. Hay varios métodos para analizar la actividad integrada en el tiempo, en función de cómo se haga la integración entre los puntos temporales y de cómo se trate la extrapolación antes del primer punto temporal y después del último. Según el programa informático, el análisis puede hacerse en volúmenes de interés o en el plano de los vóxeles. En la mayor parte de las situaciones se utiliza el mismo conjunto de volúmenes de interés para todas las imágenes de los puntos temporales y se da por sentado que la masa no cambia durante el período de obtención de imágenes. Sin embargo, si se delimitan los volúmenes de interés para cada punto temporal de obtención de imágenes, todos los cambios que ocurran en la masa y la forma de los órganos pueden tenerse en cuenta para los cálculos dosimétricos.

El cálculo de la dosis absorbida (etapa 6) puede hacerse de distintas maneras, como se explica en el capítulo 7, por medio de valores calculados con antelación (valores de S) o a través del uso de distintos algoritmos (transferencia local de energía, convolución en medios homogéneos o heterogéneos, modelización del transporte de radiación por métodos de Montecarlo). La etapa de cálculo de la dosis absorbida puede dar resultados distintos, que van desde las dosis absorbidas medias hasta mapas de dosis absorbida en el plano de los vóxeles. Al postprocesar los resultados dosimétricos (etapa 7) pueden obtenerse nuevos índices dosimétricos, por ejemplo, magnitudes extraídas de histogramas de dosis absorbida y volumen o tasas de dosis absorbida en el plano de los vóxeles o los órganos. También reviste interés la posibilidad de calcular índices radiobiológicos, como la dosis biológica equivalente (DBE) o la dosis uniforme equivalente, como se muestra en el capítulo 8.

La incertidumbre global del cálculo de la dosis absorbida depende del componente de incertidumbre que añada cada etapa (capítulo 9). Debido a que es posible que no todos los establecimientos médicos cuenten con recursos para optimizar todas las etapas que integran el procedimiento, es posible que tengan que buscarse soluciones intermedias que repercutan sobre la exactitud de los cálculos dosimétricos.

En la figura 11.1 se muestra un flujo de trabajo de dosimetría clínica de carácter **general**. Sin embargo, el procedimiento de medición dosimétrica siempre depende del objetivo clínico y, por consiguiente, no puede disociarse de los fundamentos que llevan a hacer el estudio dosimétrico.

Como se aprecia en el capítulo 10, pueden utilizarse distintos protocolos de medición dosimétrica en función del evento clínico de interés que se

busque, aunque las características dosimétricas no siempre se tienen en cuenta al planificar tratamientos con radiofármacos. Dependiendo del **momento** del proceso de tratamiento en que se lleven a cabo las mediciones dosimétricas, tal vez no tengan repercusiones inmediatas sobre la gestión del tratamiento de los pacientes, pero podrían utilizarse con fines de comprobación.

11.1. SITUACIÓN ACTUAL DE LA DOSIMETRÍA EN LA PRÁCTICA MÉDICA

La función y la importancia de la dosimetría en la práctica clínica son aún objeto de debate [11.8–11.10]. En la actualidad, en la mayoría de los casos el tratamiento con radiofármacos se considera “**quimioterapia radiactiva**”. Por lo común, se administran actividades fijas (universales) o ponderadas en función de la masa o de la superficie corporal del paciente. La actividad máxima tolerable (la dosis máxima tolerable, DMT, en la que “dosis” se refiere a la cantidad del fármaco que se administra) se determina en ensayos clínicos en los que se incluye a pacientes que con frecuencia ya han recibido tratamientos con anterioridad y que, por consiguiente, son más susceptibles a presentar efectos tóxicos, con el fin de definir límites de actividad o dosis administradas para todos los grupos demográficos. En la mayor parte de los casos, el período de observación entre puntos subsecuentes de aumento de dosis (actividad) se limita a uno o dos meses y el seguimiento total a un año, con el fin de que los ensayos clínicos se mantengan en un marco cronológico aceptable. Por ello, dado que la actividad o la dosis máximas tolerables partirán sobre todo de la determinación de eventos de interés referentes a efectos tóxicos tempranos, sería fácil que se pasaran por alto los eventos de interés referentes a efectos tóxicos tardíos, como el daño renal secundario a radiación.

En este planteamiento de la **quimioterapia radiactiva** se obvia la variabilidad de las características farmacocinéticas entre pacientes. Además, frente a la quimioterapia, el tratamiento con radiofármacos tiene la ventaja de que, por lo general, el fármaco radiactivo que se administra puede ser objeto de seguimiento por medio de gammagrafías, biometrías hemáticas u otros medios, por lo que es posible valorar las dosis absorbidas que se administran a los tumores y que absorben los tejidos limitantes de las dosis de los pacientes. El hecho de que puedan hacerse mediciones dosimétricas constituye un fundamento para argumentar que el tratamiento con radiofármacos es un tipo de **radioterapia**. Ello conlleva que el seguimiento de la dosis absorbida que se administra (dosimetría clínica) es importante para individualizar y optimizar los tratamientos.

En 2007, Stabin y Brill lo enunciaron de la manera siguiente [11.11]:

“los pacientes que reciben tratamientos con radiofármacos merecen que se les preste atención individualizada y que se optimice la radioterapia que se les administra como se hace en el caso de los pacientes que reciben tratamiento con fuentes externas de radiación, ámbito que lleva decenios perfeccionándose ininterrumpidamente”.

Ese paralelismo con la radioterapia externa es, a la vez, atractivo y engañoso. Por un lado, en el tratamiento con radiofármacos deberían extraerse enseñanzas de los decenios de experiencia en radioterapia externa, en los que se han hecho investigaciones acerca de la relación entre las dosis absorbidas y los efectos biológicos y se han puesto en práctica de manera sistemática las mediciones dosimétricas y la planificación de tratamientos. Por el otro lado, han de tenerse en cuenta las diferencias entre ambos tipos de tratamientos, por ejemplo, las distribuciones heterogéneas de dosis absorbida que se observan en el tratamiento con radiofármacos, especialmente en el plano microscópico, y las grandes diferencias en las tasas de dosis absorbidas, que, en el caso del tratamiento con radiofármacos, también están en función del tiempo. Además, en el caso del tratamiento con radiofármacos aún no abunda la información acerca de las relaciones de dosis y efecto, por lo que hay limitaciones para planificar la obtención de un determinado efecto terapéutico. El motivo de la falta de información es que en la actualidad no hay estudios clínicos de tratamiento con radiofármacos que incluyan mediciones dosimétricas.

11.2. RELACIÓN ENTRE LAS DOSIS ABSORBIDAS Y LOS EFECTOS BIOLÓGICOS

Uno de los argumentos que se esgrimen para **no** hacer mediciones dosimétricas clínicas es que, por sí sola, la dosis absorbida podría no ser un buen factor pronóstico de los efectos biológicos que se observarán tras un tratamiento con radiofármacos. En realidad, de ello se desprende la necesidad de que los físicos médicos no se limiten a calcular las dosis absorbidas y tomen en cuenta los eventos clínicos de interés. En 2007, Sgouros hizo hincapié en ello [11.12]: “En el tratamiento dirigido con radionucleidos, el objetivo de las mediciones dosimétricas es obtener información que contribuya a mejorar la atención que se presta a los pacientes. Con ese objetivo en mente, el cálculo de la dosis absorbida tiene utilidad en la medida en que guarda relación con las reacciones que se observan”. Teniendo eso presente, uno de los objetivos principales de los

estudios de dosimetría clínica en curso es demostrar que hay una **relación entre las dosis absorbidas y los efectos biológicos**.

En 2004, el Comité de Tratamiento con Radionucleidos de la Asociación Europea de Medicina Nuclear (EANM) publicó un artículo titulado *Clinical radionuclide therapy dosimetry: The quest for the 'Holy Gray'* [11.13]. Los autores concluyeron que “en la literatura científica hay muy pocos datos que pongan de relieve que la dosimetría puede evitar que se administren dosis insuficientes o excesivas e impulsar la normalización de los métodos de tratamiento con radionucleidos en el plano internacional”.

A continuación, el Comité de Dosimetría de la EANM hizo una búsqueda bibliográfica acerca del uso de la dosimetría clínica y los resultados obtenidos con ella por lo que se refiere a la relación entre las dosis absorbidas y los efectos biológicos observados [11.14]. El Comité llegó a la conclusión de que “los datos científicos apuntan con firmeza a que hay una correlación entre las dosis absorbidas que se administran y la reacción al tratamiento y los efectos tóxicos que se presentan, lo que denota que, si los tratamientos se individualizan a partir de mediciones dosimétricas, podrían obtenerse mejores resultados y podría aumentar la supervivencia de los pacientes”.

Ello denota una evolución considerable en el transcurso de un decenio y también hace hincapié en los desafíos que aún deben superarse para que se reconozca que la dosimetría clínica es una práctica que debe acompañar al tratamiento con radiofármacos.

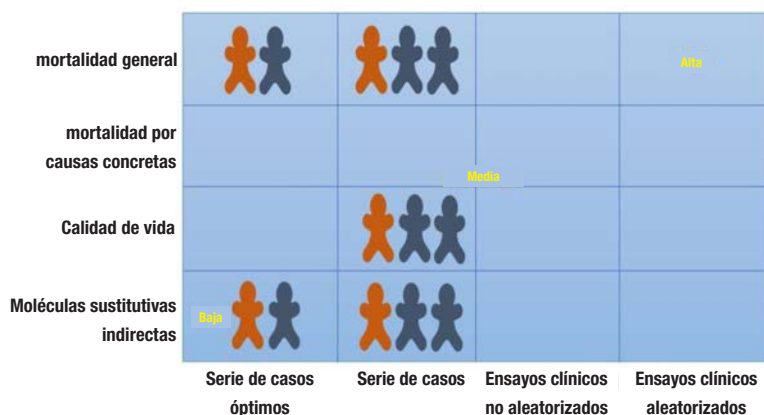


Fig. 11.2. Pertinencia clínica (expresada según una escala de bajo, medio o alto) conforme a las orientaciones para estudios de dosis absorbidas y efectos biológicos del Instituto Nacional del Cáncer (Estados Unidos de América) que se resumen en la ref. [11.14]. Adaptado de la ref. [11.14]. Las definiciones pueden consultarse en la ref. [11.15], también del Instituto.

Los físicos médicos llevan decenios centrados en mejorar la dosimetría clínica. Ello se traduce en mejorar y normalizar la cuantificación de la actividad, evaluar la actividad integrada en el tiempo y calcular el transporte de radiación. Sin embargo, uno de los principales aspectos de la determinación de las dosis y los efectos guarda relación con la definición y la evaluación de los efectos clínicos.

Strigari *et al.* [11.14] hicieron notar que numerosos estudios en los que se informó que había relaciones entre las dosis absorbidas y los efectos tenían una pertinencia clínica entre baja y media (fig. 11.2).

11.3. EVENTOS CLÍNICOS DE INTERÉS: EFICACIA Y EFECTOS TÓXICOS

Los tratamientos guiados por dosimetría en los que se busca aumentar la eficacia dependen de que se defina un blanco que esté bien delimitado, como en el caso de la radioterapia externa. Sin embargo, en el tratamiento con radiofármacos con frecuencia hay varios blancos difusos que tienen distinta captación: en ese marco resulta complicado recetar una dosis absorbida única (¿qué blanco se considera que es el representativo?). Además, se ha observado (p. ej., en la radioinmunoterapia y en otros tratamientos) que la captación del radiofármaco tiene una importancia relativamente mayor en los cánceres pequeños y residuales, inclusive en las metástasis subclínicas y diseminadas, cuyo volumen se desconoce (y en cuyo caso, por consiguiente, no pueden hacerse cálculos de dosis absorbidas). En comparación con la radioterapia externa, en el tratamiento con radiofármacos resulta más difícil caracterizar un tratamiento a partir de la eficacia (es decir, ponderar la actividad que se aplica para administrar al tumor una dosis absorbida determinada). Sin embargo, se ha tratado de hacer en algunos estudios clínicos, por ejemplo, un tratamiento con microesferas marcadas con ^{90}Y en el que se buscó administrar a la lesión una dosis absorbida de $>205\text{ Gy}$, al tiempo que se respetaban las limitaciones de dosis absorbida del hígado sano [11.16]. En un caso de varias metástasis en un cáncer de próstata en estadio terminal, se llegó a la conclusión de que la remisión según criterios bioquímicos guardaba una mejor correlación con la dosis tumoral media en el cuerpo entero que con las mediciones dosimétricas ordinarias para definir índices a partir de las lesiones [11.17]. El volumen tumoral en el cuerpo entero, según Violet *et al.* [11.17], se define como todos los vóxeles en los que haya una dosis absorbida $>5\text{ Gy}$, sin tener en cuenta los vóxeles de las regiones en las que se produce captación mediante mecanismos fisiológicos.

La segunda alternativa es que la administración de actividad parta de la dosis absorbida que se hace llegar al órgano o el tejido de mayor riesgo, y que se administre una actividad que sea “tan alta como lo permita la seguridad”

(AHASA) [11.18]. Sin embargo, si el tratamiento únicamente se basa en evitar que se presenten efectos tóxicos, surgen otros problemas. Por ejemplo, hay pocos datos acerca de los perfiles de reacciones adversas, fundamentalmente porque los ensayos clínicos se diseñan para evitar que se presenten efectos tóxicos en la mayor medida posible. La mayor parte de los datos de reacciones adversas (es decir, los umbrales de efectos tóxicos expresados en Gy) se obtienen a partir de la radioterapia externa y es posible que no puedan aplicarse por completo al tratamiento con radiofármacos. En el caso de los tratamientos que se administran a cánceres en estadio terminal, los efectos tóxicos tardíos no serán el principal motivo de preocupación, si bien, en el caso de los pacientes que tienen mayor esperanza de vida, tendrán que administrarse tratamientos con mayor cautela. El objetivo de los cuidados paliativos será evitar que se presenten efectos tóxicos tempranos, al tiempo que se disminuye la carga cancerosa por medio de la reducción del volumen o del alivio de los síntomas.

La conclusión es que los protocolos de medición dosimétrica deben elegirse en función del objetivo clínico que se busque.

11.4. EJEMPLOS

En esta sección no se pretende hacer un análisis bibliográfico exhaustivo de ejemplos de dosimetría clínica, sino que se pretenden señalar a la atención aspectos concretos de la dosimetría clínica que deberían tenerse en cuenta cuando se elabora un protocolo nuevo. En los tres ejemplos que se presentan se destaca que para definir los protocolos de dosimetría clínica habrán de tenerse en cuenta los eventos clínicos de interés, por lo que no hay un protocolo de dosimetría clínica único y de carácter general.

11.4.1. Pueden utilizarse distintos protocolos para cánceres o eventos clínicos de interés idénticos

Para tratar el cáncer tiroideo bien diferenciado, en dos estudios [11.19, 11.20] se propusieron distintos métodos para establecer una relación entre las dosis absorbidas y la probabilidad de éxito de la ablación y se utilizó un mismo evento clínico de interés (la eficacia).

Para diferenciar entre la posibilidad de fracaso o éxito de la ablación de los restos de la glándula tiroidea, Verburg *et al.* [11.19] utilizaron la dosis absorbida en sangre. Cuando las dosis absorbidas en sangre eran >350 mGy (144 pacientes), se observó una tasa de éxito de la ablación del 63,9 %, mientras que, cuando las dosis absorbidas en sangre eran <350 mGy (305 pacientes), la tasa de éxito de la ablación fue del 3,1 %, un valor estadísticamente distinto ($p = 0,03$).

Para evaluar la posibilidad de obtener el mismo resultado biológico, Flux *et al.* [11.20] hicieron cálculos voxelizados de las dosis absorbidas en los restos de tejido y, a continuación, utilizaron las dosis absorbidas máximas que se administraron a los restos (es decir, al vóxel al que se administró la dosis absorbida más alta). Para ello fue necesario obtener imágenes cuantitativas tridimensionales por medio de SPECT (en 3 o 4 puntos temporales). La conclusión (tras analizar 23 pacientes) fue que la respuesta estaba en función de la dosis absorbida máxima en los restos de tejido: cuando las dosis absorbidas máximas en los restos de tejido eran de 99 ± 128 Gy, se observó ablación total; cuando las dosis eran de 25 ± 17 Gy, la ablación de los restos fracasó (diferencia significativa, $p = 0,03$).

11.4.2. En ocasiones, con protocolos muy sencillos puede influirse de manera considerable sobre el tratamiento de los pacientes

Para tratar casos de neuroblastoma con ^{131}I -mIBG, Buckley *et al.* [11.21] utilizaron un protocolo muy sencillo para calcular la denominada “dosis absorbida en el cuerpo entero”. La tasa de cuenta en el cuerpo entero se determinó con una sonda externa fijada al techo, 2 m por encima de la cama del paciente. Con ese sencillo diseño pudieron obtenerse hasta 60 lecturas en cada administración. Se dio por sentado que la actividad integrada en el tiempo, que se calculó mediante la integración de las curvas de actividad en el tiempo obtenidas en todo el tiempo, se distribuía de manera uniforme en el cuerpo del paciente. Con esos datos de entrada fue posible calcular las dosis absorbidas en el cuerpo entero, mediante el ajuste de los valores de S del Comité sobre dosis médica de radiación interna según la masa concreta del paciente. Con ese método relativamente sencillo pudo obtenerse una correlación entre las dosis absorbidas y los efectos tóxicos: se observó que, al cabo del tratamiento, los pacientes que presentaban neutropenia de grado 4 habían recibido una dosis absorbida media en todo el cuerpo considerablemente mayor que los que presentaban neutropenia de grado 1 (1,63 frente a 0,90 Gy; $P < 0,05$). Además, ese método tan sencillo hizo posible individualizar el tratamiento a partir de la administración de actividades que oscilaron entre 1,8 GBq y 32,9 GBq.

11.4.3. Es posible que el cálculo de las dosis absorbidas medias no baste para explicar las relaciones entre las dosis absorbidas y los efectos biológicos

En el caso del tratamiento del cáncer hepático con microesferas marcadas con ^{90}Y , tanto Chiesa *et al.* [11.22] como Strigari *et al.* [11.23] presentaron la probabilidad de daño del tejido sano en comparación con las relaciones entre

las dosis absorbidas y la hepatotoxicidad. En el estudio de Chiesa *et al.*, se determinó que había un punto de inflexión aproximadamente a los 100 Gy y, en el estudio de Strigari *et al.*, el valor de dosis absorbida correspondiente fue de 50 Gy. La aparente falta de concordancia en los resultados podría explicarse por los distintos tipos de microesferas que se utilizaron en ambos estudios. En el estudio de Chiesa se utilizaron microesferas de vidrio que tenían una actividad específica mayor (2500 Bq/esfera), por lo que fue necesario administrar un menor número de esferas y se obtuvo una distribución relativamente más heterogénea en el plano microscópico. Por su parte, Strigari *et al.* utilizaron microesferas de resina (50 Bq/esfera), fue necesario administrar un mayor número de esferas y se obtuvo una distribución más homogénea en el plano microscópico. Una de las conclusiones podría ser que, si se utilizan microesferas de vidrio, tendrían que administrarse dosis absorbidas medias más altas para compensar los gradientes de dosis absorbidas que se producen en el plano microscópico [11.24, 11.25].

11.5. INFLUENCIA DE LOS PROTOCOLOS DE DOSIMETRÍA SOBRE LAS CONCLUSIONES DE LAS RELACIONES ENTRE LAS DOSIS Y LOS EFECTOS

Cuando se analiza un mismo evento clínico de interés, se obtienen distintas conclusiones en función del protocolo de dosimetría que se utilice. En el artículo de Barone *et al.* [11.26] figura un ejemplo muy interesante en el marco del tratamiento con péptidos marcados con radionucleidos y dirigidos contra receptores. En el estudio se analizó un subconjunto de 18 pacientes que presentaban tumores neuroendocrinos y que participaban en un estudio multicéntrico de fase I que tenía por objeto determinar las “dosis” máximas tolerables de ^{90}Y -DOTATOC en pacientes con tumores metastásicos que expresan receptores somatostatinérgicos. Con anterioridad al tratamiento, las dosis absorbidas que se administraron a los riñones se evaluaron por medio de la administración de ^{86}Y -DOTATOC e imágenes obtenidas por medio de PET-TC en 3 puntos temporales [11.27]. El tratamiento se administró en una serie de entre 2 y 5 ciclos, y la actividad terapéutica se ponderó para que ningún paciente recibiera más de 27 Gy en los riñones. En ese subconjunto de pacientes, para determinar la nefrotoxicidad se vigiló la función renal (creatinina sérica y depuración de creatinina) en un período mayor a un año, conforme a las disposiciones del estudio de fase I [11.28, 11.29].

En la figura 11.3 se observan las relaciones entre las dosis y los efectos que se obtuvieron con tres métodos distintos de medición dosimétrica. Al principio, las dosis absorbidas se calcularon por medio de MIRDose 3.1, para lo cual se dio por sentado que todos los pacientes tenían el mismo volumen renal

y se distinguió entre varones y mujeres (fig. 11.3A). En un segundo estudio (retrospectivo), se tomó en cuenta el auténtico volumen renal de cada paciente y se pusieron en escala los valores de S extraídos del opúsculo núm. 19 del Comité sobre dosis médica de radiación interna [11.30] para obtener un valor de S para cada paciente concreto. Además, la dosis absorbida que se tomó en cuenta fue la de la corteza renal, en lugar de la del riñón entero (fig. 11.3B). En un tercer método, se incluyeron variables radiobiológicas (extraídas del ámbito de la radioterapia externa) para calcular la dosis biológica equivalente que se administró a la corteza renal (fig. 11.3C).

La correlación que se informó que había entre la pérdida del funcionamiento renal (efecto tóxico) y la dosis absorbida en los riñones o la dosis biológica equivalente demuestra con claridad la manera en que el protocolo de dosimetría influye sobre las relaciones entre las dosis absorbidas y los efectos. Además, desde el punto de vista de las mediciones dosimétricas, esa correlación también resalta la manera en la que distintos aspectos de la cadena de dosimetría cumplen una función para determinar una relación entre las dosis y los efectos: incluso si se utiliza un método muy sofisticado para cuantificar la actividad (en este caso, a partir de la obtención de imágenes cuantitativas por medio de PET con $^{86}\text{Y-DOTATOC}$), podría ocurrir que ese método no baste para determinar la relación entre las dosis y los efectos si para todos los pacientes se utiliza el mismo valor de S de referencia.

En paralelo a ese estudio, se hicieron ensayos de fase II con la actividad máxima tolerable de 13,3 GBq (administrada en 3 ciclos de 4,4 GBq) y se determinó que la actividad era segura sobre la base de un seguimiento que se limitó a un año. La administración reiterada de ciclos de $^{90}\text{Y-DOTATOC}$ de 3,7 GBq/m² de superficie corporal a la postre produjo una incidencia del 9 % (103 de 1109 pacientes) de nefrotoxicidad grave permanente o incluso letal [11.31]. Ese fatídico resultado se produjo porque la actividad que se administró se recetó en función de la superficie corporal. Incluso sin recurrir a mediciones dosimétricas, si se hubieran hecho análisis radiobiológicos se habría llegado a la conclusión de que con algunas de las recetas, de hasta 6,5 GBq en 2 ciclos (para un paciente con una superficie corporal de 1,75 m²), se habría obtenido una mayor dosis biológica equivalente que con la actividad máxima tolerable de 3 ciclos de 4,4 GBq.

Hay otros ejemplos con distintas situaciones clínicas que ponen de relieve la manera en que el uso de la dosimetría clínica puede influir sobre las relaciones entre las dosis absorbidas y los efectos [11.32–11.34].

PUESTA EN FUNCIONAMIENTO DE SISTEMAS DE MEDICIÓN DOSIMÉTRICA EN LOS ENTORNOS MÉDICOS

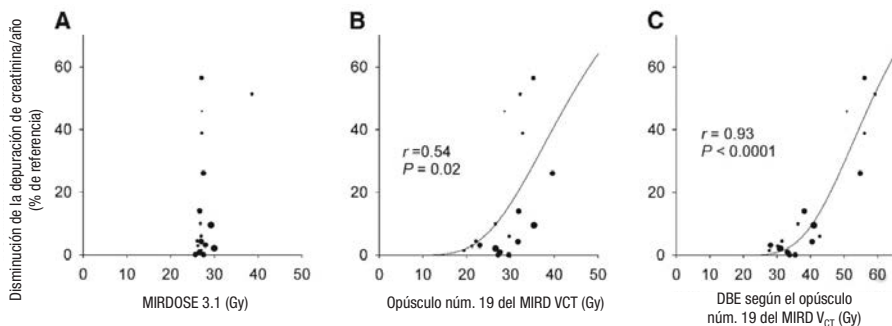


Fig. 11.3. Evolución de la relación entre las dosis y los efectos en función del protocolo de dosimetría clínica (adaptado de Barone et al. [11.26]). Reproducido con la autorización de la editorial del Journal of Nuclear Medicine.

11.6. ¿LAS MEDICIONES DOSIMÉTRICAS SE UTILIZAN PARA PLANIFICAR LOS TRATAMIENTOS O PARA COMPROBAR LOS RESULTADOS TERAPÉUTICOS?

En un marco de tratamiento, la dosimetría clínica puede hacerse con distintos fines, que condicionan la manera y el momento en que debe aplicarse el protocolo de dosimetría:

11.6.1. Mediciones dosimétricas para planificar los tratamientos

Si se han definido relaciones entre las dosis absorbidas y los efectos de un tratamiento determinado, esos resultados pueden utilizarse para optimizar el tratamiento que se recetará.

La primera situación en la que puede planificarse un tratamiento pasa por tener en cuenta mediciones dosimétricas hechas con anterioridad al tratamiento. Una de las razones de hacer mediciones dosimétricas con anterioridad a un tratamiento es definir un punto de control para administrar el tratamiento o no hacerlo (es decir, determinar si el tratamiento beneficiará al paciente o si debe pensarse en recurrir a un procedimiento distinto). Además, pueden hacerse **mediciones dosimétricas anteriores al tratamiento** con el fin de determinar la actividad terapéutica que se administrará al paciente. Para ello, deben conocerse con anterioridad los umbrales de dosis absorbidas de la eficacia y los efectos tóxicos. Para hacer mediciones dosimétricas con anterioridad a un tratamiento, antes de que comience el tratamiento propiamente dicho se administra un trazador (de actividad baja) del mismo fármaco, o uno sustitutivo. Uno de los principales supuestos es que la captación aumentará de manera lineal en función de la

actividad administrada y que la administración del trazador no modificará las características farmacocinéticas del radiofármaco durante el tratamiento (p. ej., disfunción orgánica por la administración de ^{131}I en las tiroidopatías, inducción de anticuerpos humanos antimurinos en la radioinmunoterapia o diferencias en la biodistribución debidas a distintas proporciones de péptidos radiomarcados y sin marcar) [11.35].

Las mediciones dosimétricas anteriores a tratamientos podrían facilitar la ponderación de la administración y, por consiguiente, pueden considerarse planificación del tratamiento, es decir, facilitan a los médicos información que puede ayudarles a determinar y recetar una actividad administrada teniendo en cuenta variables de cada paciente concreto. Sin embargo, para hacer mediciones dosimétricas anteriores a tratamientos es necesario administrar otro radiofármaco (aunque sea una actividad menor), obtener imágenes complementarias y hacer que el paciente acuda al establecimiento médico en más ocasiones, entre otras cosas. A veces, se considera que todo ello supone una carga excesiva (tanto para los pacientes como para los establecimientos) y no necesariamente se lleva a cabo en la práctica clínica ordinaria.

La segunda situación es aquella en que el tratamiento se administra en secuencia. Este método relativamente reciente se utiliza en un marco de administración reiterada de tratamientos (es decir, cuando el radiofármaco se administra en ciclos entre los que transcurren varias semanas, como se hace en la quimioterapia). En ese caso, la primera administración por lo general se basa en una actividad fija (o una actividad ponderada en función del peso del paciente, la superficie corporal o factores clínicos como la función renal). A continuación, se hacen mediciones dosimétricas para calcular la dosis absorbida a partir de la primera fracción que se administra a varios tejidos de interés (órganos o tejidos de riesgo o tumores), con el fin de individualizar aún más los tratamientos que se administran. El método se basa en conocer con anterioridad los umbrales de dosis absorbidas (o índices dosimétricos calculados a partir de las dosis absorbidas) para orientar las decisiones de los médicos. Si la dosis absorbida de un radiofármaco para tratamiento se administra en varias fracciones, ello podría modificar el perfil de reacciones adversas de la sustancia debido a los efectos radiobiológicos del fraccionamiento, de manera similar a lo que ocurre en la radioterapia externa.

Otro supuesto que debe darse por sentado es que las características biocinéticas del radiofármaco en los órganos o los tejidos del paciente no se modificarán entre ciclos. Un buen ejemplo de ese método es el tratamiento del neuroblastoma con ^{131}I -mIBG en el que se pondera la segunda administración del fármaco para que la dosis absorbida en el cuerpo entero se mantenga por debajo de entre 2 Gy y 4 Gy [11.21].

Otro ejemplo en el que se ha llevado a la práctica ese concepto es el tratamiento con péptidos marcados con radionucleidos y dirigidos contra receptores. De manera habitual, el tratamiento se administra en 4 fracciones de actividad fija (7,4 GBq). Sin embargo, Sundlöv *et al.* [11.36] demostraron que, sobre la base de la dosis biológica equivalente que se administra a los riñones, podría haber diferencias de hasta 3 veces en la actividad que se administra (de 3 a 8 ciclos). El estudio aporta conocimientos muy útiles acerca de la variabilidad de las características farmacocinéticas en un mismo paciente y entre un paciente y otro.

Los tratamientos que constan de varios ciclos y que parten de mediciones dosimétricas ofrecen la posibilidad de disminuir la carga de trabajo adicional que se asocia a las mediciones dosimétricas anteriores al tratamiento, ya que no es necesario administrar nuevas dosis del radiofármaco ni hacer mediciones complementarias y se conserva la posibilidad de ponderar el tratamiento que se recetó.

11.6.2. Mediciones dosimétricas para comprobar los resultados terapéuticos

Después de administrar un tratamiento pueden hacerse mediciones dosimétricas para comprobar las dosis absorbidas y dejar constancia del tratamiento que se administró. En ese marco, el método contribuye a evaluar los umbrales de eficacia o efectos tóxicos a partir de datos obtenidos después de administrar un tratamiento. En algunos casos, las mediciones dosimétricas hechas tras la administración de un tratamiento con radiofármacos podrían verse afectadas por problemas de seguridad radiológica, lo que podría limitar la obtención de datos (imágenes) a los momentos en que los pacientes puedan volver para hacerse nuevos estudios sin que el personal médico tenga que exponerse de manera excesiva. Además, el tiempo muerto de las gammacámaras podría suponer un problema que limitaría el acceso a los primeros puntos temporales. Este método por lo general se utiliza en los casos en que no es posible o no está previsto administrar un nuevo tratamiento, o en los casos en que la siguiente administración de un tratamiento se producirá al cabo de seis meses o más. Por ejemplo, en el caso del tratamiento del cáncer tiroideo, al planificar se prevé que el yodo se administre cada seis meses o cada año (según el criterio del médico), por lo que puede considerarse que cada administración es nueva y podría ocurrir que el estado clínico del paciente sea distinto entre un tratamiento y otro. En otras palabras, las mediciones dosimétricas no se utilizan para valorar las actividades que se administran a los pacientes. Podría argumentarse que las mediciones dosimétricas posteriores a los tratamientos no conllevan beneficios directos para los pacientes. Sin embargo, en un marco en el que se da por sentado que el daño secundario a radiación aumenta conforme

transcurre la vida del paciente, dejar constancia del procedimiento es un medio para que, en caso de que sea necesario, puedan administrarse nuevas dosis de radiación (es decir, radioterapia externa o un nuevo tratamiento con radiofármacos mucho tiempo después de finalizados los primeros ciclos, como puede ocurrir en el tratamiento del cáncer tiroideo bien diferenciado). La utilidad de este método es cada vez mayor a medida que aumenta la supervivencia de los pacientes.

CUADRO 11.1. DISTINTAS CARACTERÍSTICAS DE LAS MEDICIONES DOSIMÉTRICAS PARA TRATAMIENTO
(cortesía de M. Bardiès)

	Planificación del tratamiento		Comprobación de los resultados terapéuticos
	Mediciones dosimétricas anteriores al tratamiento Situación 1	Mediciones dosimétricas para la administración reiterada de ciclos de tratamiento Situación 2	Mediciones dosimétricas posteriores al tratamiento
Es necesario determinar la actividad del trazador y hacer mediciones complementarias	SÍ	NO	NO
Puede haber influencia de valores de actividad altos en los primeros puntos temporales	NO	SÍ	SÍ
Los tratamientos deben administrarse en ciclos	NO	SÍ	NO
Es necesario conocer con anterioridad determinados valores dosimétricos o índices radiobiológicos	SÍ	SÍ	NO
Ofrece la posibilidad de estratificar los tratamientos	SÍ	SÍ	NO
Puede haber discrepancias debido a modificaciones en las características biocinéticas	SÍ	SÍ	NO

En el cuadro 11.1 se resumen las principales características de los distintos métodos.

11.7. ENSAYOS CLÍNICOS

Es posible que la mayor necesidad de hacer mediciones dosimétricas rigurosas, congruentes, bien comprobadas y exactas se presente en el marco de las fases tempranas de ensayos clínicos para evaluar nuevos radiofármacos para tratamiento. Ese también es el marco en el que es más probable que los desarrolladores de fármacos incorporen eventos de interés con carácter exploratorio (secundarios) en el diseño de los ensayos. En diseños de ensayo recientes, los eventos de interés exploratorios por lo general guardan relación con estudios de la expresión de biomarcadores y genes que pueden facilitar la detección, *a priori*, del grupo de pacientes que cabe esperar que se beneficie del fármaco en desarrollo. En gran medida, en el tratamiento con radiofármacos las mediciones dosimétricas de radionucleidos cumplen la misma finalidad, es decir, detectar a los pacientes que cabe esperar que presenten efectos tóxicos o demostrar cifras totales de remisiones tumorales. Debido a que los resultados que se obtienen en esta etapa influyen sobre la manera en que se utiliza la dosimetría en estudios subsecuentes, es especialmente importante que las mediciones dosimétricas se comprueben de manera adecuada y sean exactas. Aunque la normalización siempre es importante, lo es sobre todo en el caso de los ensayos que se llevan a cabo en varios establecimientos. Prácticamente todos los debates acerca de la manera de incorporar mediciones dosimétricas parten de una negociación: el investigador principal del ensayo desea reducir al mínimo la carga organizativa y los gastos que se asocian a la obtención de imágenes complementarias y otros procedimientos dosimétricos conexos, y el físico médico se centra en obtener un conjunto de datos del que puedan extraerse las mediciones dosimétricas más exactas posibles. Los acuerdos que estén demasiado sesgados hacia los intereses de alguna de las dos partes darán resultados que, a largo plazo, no tendrán utilidad para ninguna. Por ejemplo, si se definen muy pocos puntos temporales de obtención de imágenes o se utilizan cuantificaciones de actividad que sean apropiadas, pero que no se hayan validado de forma correcta, se obtendrán cálculos dosimétricos inexactos y no se valorará de manera adecuada la posible utilidad de las mediciones dosimétricas. A largo plazo, ello impedirá que la dosimetría se incorpore a los procesos de detección de pacientes que cabe esperar que se beneficien de un tratamiento y a los de optimización de tratamientos para que se beneficie al mayor número de pacientes posible. En ese tenor, en los procedimientos que exijan demasiada implicación o supongan una carga excesiva se observará menor adherencia y participación

de los pacientes. En general, los datos dosimétricos y farmacocinéticos que se recopilen durante la evaluación de un nuevo fármaco en ensayos de fase temprana deberían bastar para que sea posible evaluar opciones más sencillas que puedan llevarse a la práctica de manera habitual.

11.8. CONCLUSIONES

No hay un solo método para aplicar la dosimetría clínica, y puede haber variabilidad en los aparatos e instrumentos con los que debe contarse. Además, es posible que la dosis absorbida, por sí sola, no baste para caracterizar una respuesta biológica determinada y que sea necesario contar con datos de partida de carácter radiobiológico.

Por consiguiente, no es realista ni viable diseñar un protocolo de dosimetría clínica “de referencia” o “de carácter general” que se adapte a todas las circunstancias. Hay circunstancias en que la dosimetría clínica puede utilizarse de manera sencilla para influir sobre el tratamiento de los pacientes. En otros casos, es necesario recurrir a métodos muy sofisticados. En este punto, es fundamental dejar constancia del método de medición dosimétrica con tanta minuciosidad como sea posible, con el fin de aumentar la reproductibilidad y la solidez de los resultados que se obtengan [11.2].

Hay cuantiosos datos científicos que apuntan a que las mediciones dosimétricas pueden utilizarse como “biomarcadores de la respuesta a un tratamiento”. Ha sido posible obtener relaciones entre las dosis absorbidas y los efectos de un tratamiento en muchos casos en los que se utilizó un método adecuado que no solo tomaba en cuenta la dosis absorbida, sino también las valoraciones de los eventos biológicos y clínicos de interés.

REFERENCIAS

- [11.1] GEAR, J.I., et al., EANM practical guidance on uncertainty analysis for molecular radiotherapy absorbed dose calculations, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **45** 13 (2018) 2456–2474,
<https://doi.org/10.1007/s00259-018-4136-7>
- [11.2] LASSMANN, M., CHIESA, C., FLUX, G., BARDIÈS, M., EANM DOSIMETRY COMMITTEE, EANM Dosimetry Committee guidance document: Good practice of clinical dosimetry reporting, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **38** 1 (2011) 192–200,
<https://doi.org/10.1007/s00259-010-1549-3>

- [11.3] LJUNGBERG, M., et al., MIRD Pamphlet No. 26: Joint EANM/MIRD guidelines for quantitative ^{177}Lu SPECT applied for dosimetry of radiopharmaceutical therapy, *J. Nucl. Med.* **57** 1 (2016) 151–162,
<https://doi.org/10.2967/jnumed.115.159012>
- [11.4] DEWARAJA, Y.K., LJUNGBERG, M., GREEN, A.J., ZANCONICO, P.B., FREY, E.C., MIRD Pamphlet No. 24: Guidelines for quantitative ^{131}I SPECT in dosimetry applications, *J. Nucl. Med.* **54** 12 (2013) 2182–2188,
<https://doi.org/10.2967/jnumed.113.122390>
- [11.5] DEWARAJA, Y.K., et al., MIRD Pamphlet No. 23: Quantitative SPECT for patient-specific 3-dimensional dosimetry in internal radionuclide therapy, *J. Nucl. Med.* **53** 8 (2012) 1310–1325,
<https://doi.org/10.2967/jnumed.111.100123>
- [11.6] LASSMANN, M., et al., EANM Dosimetry Committee series on standard operational procedures for pre-therapeutic dosimetry I: Blood and bone marrow dosimetry in differentiated thyroid cancer therapy, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **35** 7 (2008) 1405–1412,
<https://doi.org/10.1007/s00259-008-0761-x>
- [11.7] HÄNSCHEID, H., et al., EANM Dosimetry Committee series on standard operational procedures for pre-therapeutic dosimetry II. Dosimetry prior to radioiodine therapy of benign thyroid diseases, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **40** 7 (2013) 1126–1134,
<https://doi.org/10.1007/s00259-013-2387-x>
- [11.8] CHIESA, C., et al., The conflict between treatment optimization and registration of radiopharmaceuticals with fixed activity posology in oncological nuclear medicine therapy, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **44** 11 (2017) 1783–1786,
<https://doi.org/10.1007/s00259-017-3707-3>
- [11.9] GIAMMARILE, F., et al., Dosimetry in clinical radionuclide therapy: The devil is in the detail, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **44** 12 (2017) 2137–2139,
<https://doi.org/10.1007/s00259-017-3820-3>
- [11.10] FLUX, G.D., et al., From fixed activities to personalized treatments in radionuclide therapy: Lost in translation? *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **45** 1 (2018) 152–154,
<https://doi.org/10.1007/s00259-017-3859-1>
- [11.11] STABIN, M., BRILL, A.B., Physics applications in nuclear medicine: Carpe photon, *J. Nucl. Med.* **48** 2 (2007) 35N–38N.
- [11.12] SGOUROS, G., Toward patient-friendly cell-level dosimetry, *J. Nucl. Med.* **48** 4 (2007) 496–497,
<https://doi.org/10.2967/jnumed.106.036749>
- [11.13] BRANS, B., et al., Clinical radionuclide therapy dosimetry: The quest for the “Holy Gray”, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **34** 5 (2007) 772–786,
<https://doi.org/10.1007/s00259-006-0338-5>

- [11.14] STRIGARI, L., et al., The evidence base for the use of internal dosimetry in the clinical practice of molecular radiotherapy, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **41** 10 (2014) 1976–1988,
<https://doi.org/10.1007/s00259-014-2824-5>
- [11.15] NATIONAL CANCER INSTITUTE, Levels of Evidence for Human Studies of Integrative, Alternative, and Complementary Therapies (PDQ®)–Health Professional Version,
<https://www.cancer.gov/publications/pdq/levels-evidence/cam>
- [11.16] GARIN, E., et al., Boosted selective internal radiation therapy with ^{90}Y -loaded glass microspheres (B-SIRT) for hepatocellular carcinoma patients: A new personalized promising concept, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **40** 7 (2013) 1057–1068,
<https://doi.org/10.1007/s00259-013-2395-x>
- [11.17] VIOLET, J., et al., Dosimetry of ^{177}Lu -PSMA-617 in metastatic castration-resistant prostate cancer: Correlations between pretherapeutic imaging and whole-body tumor dosimetry with treatment outcomes, *J. Nucl. Med.* **60** 4 (2019) 517–523,
<https://doi.org/10.2967/jnumed.118.219352>
- [11.18] VERBURG, F.A., et al., The “reset button” revisited: Why high activity ^{131}I therapy of advanced differentiated thyroid cancer after dosimetry is advantageous for patients, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **44** 6 (2017) 915–917,
<https://doi.org/10.1007/s00259-017-3649-9>
- [11.19] VERBURG, F.A., et al., The absorbed dose to the blood is a better predictor of ablation success than the administered ^{131}I activity in thyroid cancer patients, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **38** 4 (2011) 673–680,
<https://doi.org/10.1007/s00259-010-1689-5>
- [11.20] FLUX, G.D., et al., A dose-effect correlation for radioiodine ablation in differentiated thyroid cancer, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **37** 2 (2010) 270–275,
<https://doi.org/10.1007/s00259-009-1261-3>
- [11.21] BUCKLEY, S.E., CHITTENDEN, S.J., SARAN, F.H., MELLER, S.T., FLUX, G.D., Whole-body dosimetry for individualized treatment planning of ^{131}I -MIBG radionuclide therapy for neuroblastoma, *J. Nucl. Med.* **50** 9 (2009) 1518–1524,
<https://doi.org/10.2967/jnumed.109.064469>
- [11.22] CHIESA, C., et al., Radioembolization of hepatocarcinoma with ^{90}Y glass microspheres: Development of an individualized treatment planning strategy based on dosimetry and radiobiology, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **42** 11 (2015) 1718–1738,
<https://doi.org/10.1007/s00259-015-3068-8>
- [11.23] STRIGARI, L., et al., Efficacy and toxicity related to treatment of hepatocellular carcinoma with ^{90}Y -SIR spheres: Radiobiologic considerations, *J. Nucl. Med.* **51** 9 (2010) 1377–1385,
<https://doi.org/10.2967/jnumed.110.075861>

- [11.24] D'ABADIE, P., HESSE, M., JAMAR, F., LHOMMEL, R., WALRAND, S., ⁹⁰Y TOF-PET based EUD reunifies patient survival prediction in resin and glass microspheres radioembolization of HCC tumours, *Phys. Med. Biol.* **63** 24 (2018) 245010,
<https://doi.org/10.1088/1361-6560/aaf205>
- [11.25] WALRAND, S., HESSE, M., CHIESA, C., LHOMMEL, R., JAMAR, F., The low hepatic toxicity per Gray of ⁹⁰y glass microspheres is linked to their transport in the arterial tree favoring a nonuniform trapping as observed in posttherapy PET imaging, *J. Nucl. Med.* **55** 1 (2014) 135–140,
<https://doi.org/10.2967/jnumed.113.126839>
- [11.26] BARONE, R., et al., Patient-specific dosimetry in predicting renal toxicity with ⁹⁰Y-DOTATOC: Relevance of kidney volume and dose rate in finding a dose-effect relationship, *J. Nucl. Med.* **46** Suppl. 1 (2005) 99S–106S.
- [11.27] WALRAND, S., et al., Quantitation in PET using isotopes emitting prompt single gammas: Application to yttrium-86, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **30** 3 (2003) 354–361,
<https://doi.org/10.1007/s00259-002-1068-y>
- [11.28] JAMAR, F., et al., ⁸⁶Y-DOTA0)-D-Phe1-Tyr3-octreotide (SMT487) — a phase 1 clinical study: Pharmacokinetics, biodistribution and renal protective effect of different regimens of amino acid co-infusion, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **30** 4 (2003) 510–518,
<https://doi.org/10.1007/s00259-003-1117-1>
- [11.29] BUSHNELL, D., et al., Assessment of hepatic toxicity from treatment with ⁹⁰Y-SMT 487 (OctreoTher(TM)) in patients with diffuse somatostatin receptor positive liver metastases, *Cancer Biother. Radiopharm.* **18** 4 (2003) 581–588,
<https://doi.org/10.1089/108497803322287664>
- [11.30] BOUCHET, L.G., et al., MIRD Pamphlet No 19: Absorbed fractions and radionuclide S values for six age-dependent multiregion models of the kidney, *J. Nucl. Med.* **44** 7 (2003) 1113–1147.
- [11.31] IMHOF, A., et al., Response, survival, and long-term toxicity after therapy with the radiolabeled somatostatin analogue [⁹⁰Y-DOTA]-TOC in metastasized neuroendocrine cancers, *J. Clin. Oncol.* **29** 17 (2011) 2416–2423,
<https://doi.org/10.1200/JCO.2010.33.7873>
- [11.32] FERRER, L., et al., Comparisons of dosimetric approaches for fractionated radioimmunotherapy of non-Hodgkin lymphoma, *Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **56** 6 (2012) 529–537.
- [11.33] FERRER, L., et al., Three methods assessing red marrow dosimetry in lymphoma patients treated with radioimmunotherapy, *Cancer* **116** Suppl. 4 (2010) 1093–1100,
<https://doi.org/10.1002/cncr.24797>
- [11.34] DEWARAJA, Y.K., et al., ¹³¹I-tositumomab radioimmunotherapy: Initial tumor dose–response results using 3-dimensional dosimetry including radiobiologic modeling, *J. Nucl. Med.* **51** 7 (2010) 1155–1162,
<https://doi.org/10.2967/jnumed.110.075176>

CAPÍTULO 11

- [11.35] KLETTING, P., et al., Investigating the effect of ligand amount and injected therapeutic activity: A simulation study for ^{177}Lu -labeled PSMA-targeting peptides, PLoS One **11** 9 (2016) e0162303,
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0162303>
- [11.36] SUNDLÖV, A., et al., Individualised ^{177}Lu -DOTATATE treatment of neuroendocrine tumours based on kidney dosimetry, Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging **44** 9 (2017) 1480–1489,
<https://doi.org/10.1007/s00259-017-3678-4>

DEFINICIONES

Es posible que las definiciones que se proporcionan a continuación no coincidan con las que se enuncian en otras fuentes para uso en el plano internacional.

“efectos deterministas”, también denominados “reacciones tisulares”. Lesión que se produce en una población celular y se caracteriza por un umbral de dosis absorbida por encima del cual aumenta la intensidad de la reacción.

medición dosimétrica. Proceso mediante el cual se determina la dosis absorbida en un órgano o tejido de interés por medio de una o varias mediciones aunadas a los cálculos adecuados.

características farmacocinéticas. Procesos que tienen lugar al interior de un organismo vivo y de los que son objeto las sustancias externas que se le administran.

tratamiento con radiofármacos. De manera general, se define como el uso de radionucleidos no sellados para administrar dosis de radiación letales a células tumorales. Varios tratamientos con radiofármacos se administran por vía general, aunque también pueden emplearse las vías oral, intracavitaria e intrarterial (p. ej., por medio de microesferas). También se denomina “tratamiento con radionucleidos”, “radioterapia molecular”, “radioterapia sistémica”, “tratamiento de medicina nuclear”, “tratamiento interno con emisores”, “radioinmunoterapia”, “tratamiento dirigido con radionucleidos” y “tratamiento dirigido con emisores alfa”.

efectos estocásticos. Producción de cánceres o efectos hereditarios respecto de los cuales se considera, a efectos de protección radiológica, que la probabilidad de ocurrencia (pero no la gravedad) aumenta en función de la dosis absorbida, sin que haya un valor liminar.

curva de actividad en el tiempo. Función matemática en forma de variable que caracteriza la actividad en el tejido de interés en función del tiempo. Con frecuencia, para calcular las variables se utiliza un método numérico para ajustar los datos de actividad a un modelo de curva.

datos de actividad en el tiempo. Los datos de actividad en el tiempo consisten en una secuencia en el tiempo de valores de actividad que deben utilizarse para

calcular una dosis absorbida. Los datos en secuencia pueden presentarse como imágenes de un aparato de obtención de imágenes o como valores escalares (p. ej., las mediciones de actividad de una sonda de detección).

LISTA DE ABREVIATURAS

DBE	dosis biológica equivalente
BIPM	Oficina Internacional de Pesas y Medidas
CDR	respuesta del sistema colimador-detector
TC	tomografía computarizada
EANM	Asociación Europea de Medicina Nuclear
ESSE-SC	corrección de la dispersión a partir del cálculo de la dispersión efectiva en la fuente
FWHM	anchura a la mitad del máximo
HE	colimador para energía alta
ICRP	Comisión Internacional de Protección Radiológica
ICRU	Comisión Internacional de Unidades y Medidas Radiológicas
LEHR	colimador para energía baja, de resolución alta
TLE	transferencia lineal de energía
LYSO	oxiortosilicato de lutecio dopado con itrio
MAA	macroagregado de albúmina
MC-SC	corrección de la dispersión a partir de métodos de Montecarlo
ME	colimador para energía media
mIBG	metayodobencilguanidina
MIRD	Comité sobre dosis médica de radiación interna
ML-EM	esperanza y maximización para estimación por máxima verosimilitud
RM	resonancia magnética
DMT	dosis máxima tolerable
OS-EM	esperanza y maximización para conjuntos ordenados
PET	tomografía por emisión de positrones
PSMA	antígeno prostático específico de membrana
EBR	eficacia biológica relativa
SPECT	tomografía computarizada por emisión de fotón único
TEW	método de las tres ventanas de energía
TEW-SC	corrección de la dispersión por el método de las tres ventanas de energía
TOF	tiempo de vuelo

COLABORACIONES EN LA REDACCIÓN Y LA REVISIÓN

Bardiès, M.	Instituto de Investigaciones Oncológicas de Montpellier (Francia)
Celler, A.	Universidad de la Columbia Británica (Canadá)
Cox, M.	Laboratorio Nacional de Física (Reino Unido)
Dewaraja, Y.	Universidad de Michigan (Estados Unidos de América)
Gear, J.	Hospital Royal Marsden e Instituto de Investigaciones Oncológicas (Reino Unido)
Hänscheid, H.	Universidad de Würzburg (Alemania)
Knoll, P.	Organismo Internacional de Energía Atómica
Konijnenberg, M.	Centro Médico Universitario Erasmus (Países Bajos)
Lassmann, M.	Universidad de Würzburg (Alemania)
Ljungberg, M.	Universidad de Lund (Suecia)
Madsen, M.	Universidad de Iowa (Estados Unidos de América)
Mora Ramírez, E.	Instituto de Investigaciones Médicas y en Salud (Francia)
Poli, G.L.	Organismo Internacional de Energía Atómica
Sgouros, G.	Universidad Johns Hopkins (Estados Unidos de América)
Sjögreen-Gleisner, K.	Universidad de Lund (Suecia)
Smyth, V.	Laboratorio Nacional de Física (Reino Unido)
Verburg, F.A.	Universidad de Würzburg (Alemania)
Vergara Gil, A.	Instituto de Investigaciones Médicas y en Salud (Francia)

Zimmerman, B.

Instituto Nacional de Estándares y Tecnologías
(Estados Unidos de América)

Reuniones de consultoría

Viena (Austria): del 3 al 6 de noviembre de 2015; del 21 al 25 de agosto de 2017; del 26 al 30 de noviembre de 2018

