

Fernando Mañeru Cámara

Desarrollo de un método de
cálculo de dosis en tres
dimensiones en tratamientos de
radioembolización con
microesferas de itrio-90

Departamento
Pediatría, Radiología y Medicina Física

Director/es
Abós Olivares, María Dolores
Hernández Vitoria, Araceli

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>

© Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

DESARROLLO DE UN MÉTODO DE CÁLCULO DE DOSIS EN TRES DIMENSIONES EN TRATAMIENTOS DE RADIOEMBOLIZACIÓN CON MICROESFERAS DE ITRIO-90

Autor

Fernando Mañeru Cámara

Director/es

Abós Olivares, María Dolores
Hernández Vitoria, Araceli

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

Pediatría, Radiología y Medicina Física

2016



Universidad
Zaragoza

Facultad de Medicina

Departamento de Radiología, Pediatría y Medicina Física

**DESARROLLO DE UN MÉTODO DE CÁLCULO
DE DOSIS EN TRES DIMENSIONES EN
TRATAMIENTOS DE RADIOEMBOLIZACIÓN
HEPÁTICA CON MICROESFERAS DE ITRIO-90**

Fernando Mañeru Cámara

TESIS DOCTORAL

Zaragoza, 2015

Doña María Dolores Abós Olivares y Doña Araceli Hernández Vitoria,
Profesoras Titulares del Departamento de Pediatría, Radiología y Medicina
Física de la Universidad de Zaragoza

Certifican:

Que D. Fernando Mañeru Cámara, licenciado en Ciencias Físicas, ha realizado bajo su dirección y en el Departamento de Pediatría, Radiología y Medicina Física de la Universidad de Zaragoza el trabajo "Desarrollo de un método de cálculo de dosis en tres dimensiones en tratamientos de radioembolización hepática con microsferas de itrio-90", que se recoge en esta memoria y constituye su Tesis Doctoral para optar al grado de Doctor por la Universidad de Zaragoza.

Y para que así conste, de acuerdo con la legislación vigente, firman el presente certificado.

Zaragoza, 9 de noviembre de 2015


Fdo. M^a Dolores Abós Olivares


Departamento de
Pediatría, Radiología
y Medicina Física
Universidad Zaragoza


Fdo. Araceli Hernández Vitoria

Agradecimientos

En primer lugar, a las directoras Araceli y Lola, por vuestra confianza desde el primer momento, incluso en los momentos de duda, y vuestra constante orientación desde el planteamiento hasta los pequeños detalles.

A mis compañeros del Complejo Hospitalario de Navarra, porque el trabajo en equipo es el que de verdad merece la pena. En particular, por supuesto, a los del servicio de Radiofísica y Protección Radiológica, por aguantarme día a día y conseguir que los lunes no sean una mala noticia. En especial a Santiago, que siempre estás ahí, y a Antonio, que me enseñaste a volar con *Python*. También al equipo de tratamiento de radioembolización del hospital que, tanto con vuestra participación en el proceso como ayudándome directamente en esta tesis, habéis contribuido.

A mi amigo Walter y familia, por vuestra ayuda con el inglés.

A mis padres y hermanos, porque siempre dejáis una lucecita encendida.

A Inés, Alonso e Ismael, por darme el placer de oíros reír y veros crecer sintiéndome tan orgulloso. No hay nada mejor que dejar de trabajar para haceros caso.

Y por encima de todo a ti, Sara. Porque fuiste la que me animó a empezar y a seguir, y la que has hecho la verdadera labor en estos meses encargándote de todo. Por toda la ilusión que hemos vivido y viviremos juntos, y porque consigues que me levante cada mañana siendo un hombre feliz.

Resumen

La radioembolización hepática con microesferas de ^{90}Y consiste en la administración, a través de la arteria hepática, de un radiofármaco compuesto de pequeñas esferas con una cantidad de ese isótopo, emisor de radiación beta, en su interior. Las características del flujo vascular hepático y de la radiación emitida por las esferas permiten depositar una dosis absorbida alta en los focos tumorales y baja en las zonas de hígado sano, siendo despreciable en el resto de tejidos y órganos próximos. Antes del tratamiento se realiza una dosimetría previa, a partir de imágenes radiológicas y gammagráficas. Estas últimas se obtienen tras la administración de macroagregados de albúmina marcados con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ en un estudio angiográfico, análogo al que se realiza posteriormente para el tratamiento.

El esquema de cálculo de la dosis absorbida empleado en tratamientos con isótopos radiactivos no encapsulados es el descrito por el comité MIRD. Su adaptación usual al tratamiento con microesferas se denomina método de partición. Este método calcula las dosis absorbidas promedio en el tumor y en el parénquima hepático sano mediante la relación de captación entre ambos. No siempre es posible aplicarlo, en gran medida por dificultades en la delimitación del tumor. Incluso en los casos válidos es poco reproducible, al depender de un proceso manual de estimación de la relación de captación tumor-tejido sobre la imagen de gammagrafía. Otra opción la constituyen los métodos de cálculo tridimensional, que permiten estimar la dosis absorbida promedio en cada vóxel de la imagen gammagráfica, ofreciendo más información dosimétrica. Su uso no está tan extendido, debido a la complejidad y a la ausencia de herramientas informáticas en los centros donde se emplea la técnica. Actualmente, en la mayor parte de los tratamientos con radioembolización, el cálculo de la actividad a administrar se realiza a partir de métodos no personalizados. Las limitaciones de la dosimetría repercuten en la prescripción de actividad, e impiden la mejora del conocimiento de las relaciones dosis-efecto, al no poderse cuantificar la dosis absorbida como sería deseable. Todo ello se agrava con la ausencia de métodos de cálculo personalizados y estandarizados, que no permite el intercambio de información entre los profesionales.

El primer objetivo de este trabajo ha sido presentar una modificación del método de partición, mediante la estimación de la relación de captación tumor-tejido a partir de la matriz numérica obtenida en la imagen gammagráfica de simulación. La delimitación de las regiones de tejido sano y enfermo ha sido obtenida mediante el uso de umbrales de

captación en la imagen de gammagrafía. La elección de los umbrales se hizo de tal manera que los volúmenes resultantes coincidiesen con los de la volumetría previa al tratamiento. Para estudiar la validez del método propuesto, se ha planteado como segundo objetivo su comparación con una dosimetría paralela, tomada como referencia. El método de referencia elegido ha sido la dosimetría tridimensional al nivel del vóxel, basada en la convolución de un núcleo de deposición de dosis con la distribución de actividad acumulada obtenida en la imagen de gammagrafía. El desarrollo de ese método de cálculo tridimensional ha sido considerado como un objetivo previo. Para el desarrollo de ambos métodos se han empleado herramientas accesibles: aplicaciones informáticas gratuitas o habitualmente disponibles en unidades de radioterapia y medicina nuclear, junto con programas propios elaborados con lenguaje de libre disposición.

Se han aplicado los dos métodos, de forma retrospectiva, en una muestra de pacientes reales tratados con radioembolización. Los valores de la relación de captación tumor-tejido y la dosis media absorbida en el tumor y el hígado sano han resultado muy similares. También se han estimado esos parámetros con los métodos usualmente empleados en la práctica clínica, señalando las diferencias encontradas. Se ha evaluado la influencia en la prescripción de actividad del método de partición modificado, obteniendo un buen compromiso entre sencillez, exactitud y reproducibilidad. Se han analizado las limitaciones de la dosimetría pre-tratamiento como consecuencia de la tecnología de imagen.

Ambos métodos permiten un cálculo fiable de la dosis absorbida promedio en el tumor y el hígado sano. El método de partición modificado propuesto permite una estimación de dosis a partir de la información completa de la gammagrafía. Es rápido y fácilmente adaptable a otros escenarios, como la dosimetría post-tratamiento. El uso de umbrales basados en la volumetría lo hace muy reproducible, por lo que se reduce la subjetividad del método de partición y podrían aumentar los casos potencialmente candidatos a un cálculo de dosis personalizado. El método de dosimetría tridimensional al nivel de vóxel desarrollado de forma previa es compatible con la segmentación basada en umbrales de captación o el contorneo de órganos sobre la imagen radiológica. Además, ofrece información espacial, como distribuciones de dosis, histogramas dosis-volumen o parámetros diferentes de la dosis media.

Abstract

Hepatic radioembolization with ^{90}Y microspheres is a radiation therapy during which little particles, loaded with this beta-emitter radioisotope, are implanted via the hepatic artery. Liver vascular anatomy and radiation characteristics allow the delivery of a high absorbed dose on tumor, while a low dose on healthy liver tissue and a negligible level on surrounding organs. Dosimetry calculations are performed before treatment through the information of radiological and scintigraphic images. These are obtained after the administration of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -macroaggregated albumin during an angiographic procedure, analogous to the posterior real treatment.

The methodology used for dose calculations from radiopharmaceutical is the schema developed by the MIRD Committee. The application of this schema for radioembolization procedure is the so-called Partition Method, which uses the tumor-to-liver activity uptake ratio as the main parameter to obtain the mean dose in tumor and normal liver. Problems in tumor burden delimitation frequently prevent the use of the Partition Method. Even in the few cases where it can be applied, the method is poorly reproducible, because of the strong dependence on manual estimation of tumor-to-liver activity ratio from scintigraphic images. Other option is the use of three-dimensional dosimetry calculation methods. These offer more dosimetric information, providing the mean dose at the voxel level in scintigraphic images. Three-dimensional dosimetry is not so widely used, mainly due to complexity and also to the lack of available software in medical centers using this technique. At present, the target activity for radioembolization treatment is commonly obtained from non-personalized methods. Such dosimetric limitations imply a sub-optimal prescription, and prevent an improvement of dose-effects correlations, because of the impossibility of suitable absorbed dose quantification. The lack of personalized and standardized calculation tools and methodologies aggravates this situation, resulting in a deficient exchange of clinical information between professionals.

The first objective of this work was to present a modification of the Partition Method, through the estimation of the tumor-to-liver activity uptake obtained from the scintigraphy-derived numeric matrix. Segmentation of affected and normal parenchyma regions was obtained applying uptake thresholds to the gammagraphic study matrix. Thresholds were chosen by adjusting the resultant estimated volumes with the previous

liver volumetry values. The second objective was to validate the proposed method, by comparison with a parallel dosimetry, accepted as a reference. The chosen reference method was three-dimensional voxel dosimetry, based on a convolution between a dose deposition kernel and the time-integrated activity distribution derived from scintigraphy. Development of this three-dimensional method was an ancillary objective of this work. Both methods were developed using accessible tools: free software applications, software that is widely available in radiotherapy and nuclear medicine departments, and software developed for the purpose of this work using an open-source programming language.

Both methods were applied retrospectively to a sample of real patients treated with radioembolization. The obtained values for tumor-to-liver ratio, tumor mean dose and healthy liver mean dose were similar. The same parameters were estimated with the methods widely used in clinical practice, showing the differences. The influence of the proposed modification of the Partition Method in activity prescription was also evaluated. A good balance between simplicity, accuracy and reproducibility was obtained. Limitations on pre-therapy dosimetry caused by technical image characteristics were noted.

Both methods are a reliable option to calculate mean absorbed dose in tumor and normal liver. The proposed modification of the Partition method allows an estimation of dose from the whole activity distribution obtained in the scintigraphy. The process is fast and easily adaptable to other situations, like post-treatment dosimetry. Volumetry-based use of thresholds makes it very reproducible, and so partially reduces the inherent subjectivity of the Partition Method. It could improve the number of potential candidates for personalized dose calculation. The developed three-dimensional voxel dosimetry method is compatible with threshold segmentation or organ contouring over radiological images. It also offers spatial information, like dose distribution, dose-volume histograms and other dose parameters, besides mean dose.

Siglas y acrónimos empleados en el texto

3D	Tridimensional
AAPM	<i>American Association of Physicist in Medicine</i> , asociación norteamericana de física médica
BED	Dosis biológica efectiva, del inglés <i>biologically effective dose</i>
BSA	Método de la superficie corporal, del inglés <i>body surface area</i>
CT	Radiología computarizada, del inglés <i>computed tomography</i>
DICOM	<i>Digital Imaging and Communication in Medicine</i> , estándar Internacional de intercambio y almacenamiento de imagen médica
DVH	Histogramas dosis-volumen, del inglés <i>dose-volume histogram</i>
EANM	Asociación Europea de Medicina Nuclear, del inglés <i>European Association of Nuclear Medicine</i>
EUD	Dosis uniforme equivalente, del inglés <i>equivalent uniform dose</i>
FFT	Transformada rápida de Fourier, del inglés <i>fast Fourier transform</i>
FHT	Transformada rápida de Hartley, del inglés <i>fast Hartley transform</i>
ICRP	Comisión Internacional de Protección Radiológica, del inglés <i>International Commission on Radiological Protection</i>
ICRU	Comisión Internacional de Medidas y Unidades de Radiación, del inglés <i>International Commission on Radiation Units & Measurements</i>
L	Fracción de fugas o <i>shunt</i> pulmonar
LEHR	Colimadores de baja energía y resolución, del inglés <i>low energy high resolution</i>
MAA	Macroagregados de albúmina
MIRD	<i>Medical Internal Radiation Dose</i> , comité emisor de Recomendaciones sobre dosimetría interna por radiofármacos
NIST	<i>National Institute of Standards and Technology</i> , laboratorio primario de calibración
NTCP	Probabilidad de complicaciones en tejidos sanos, del inglés <i>normal tissue complication probability</i>
OSEM	Método de reconstrucción iterativa por convergencia acelerada, del inglés <i>optimization of ordered subset expectation maximization reconstruction</i>
PET	Tomografía por emisión de positrones, del inglés <i>positron emission tomography</i>
PET-CT	Tomografía por emisión de positrones fusionada con imagen radiológica, del inglés <i>positron emission tomography-computed tomography</i>
QUANTEC	<i>Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic</i> , comité de estudio de los efectos adversos de la radioterapia externa
RBE	Eficacia biológica relativa, del inglés <i>relative biological effectiveness</i>
RE	Radioembolización
RILD	Enfermedad hepática radioinducida, del inglés <i>radiation-induced liver disease</i>
ROI	Región de interés, del inglés <i>region of interest</i>
SBRT	Radioterapia esterotáxica estra-craneal, del inglés <i>stereotactic body radiation therapy</i>

SIRT	Radioterapia interna selectiva, del inglés <i>selective internal radiation therapy</i>
SNMMI; SNM	<i>Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging</i> , antes llamada <i>Society of Nuclear Medicine</i> , sociedad norteamericana de medicina nuclear
SPECT	Imagen tomogammagráfica, del inglés <i>single photon emission computed tomography</i>
SPECT-CT	Imagen tomogammagráfica fusionada con imagen radiológica, del inglés <i>single photon emission computed tomography-computed tomography</i>
T/N	Relación de captación de actividad tumor-tejido
TARE	Radioembolización transarterial, del inglés <i>transarterial radioembolization</i>
TCP	Probabilidad de control tumoral, TCP, del inglés <i>tumor control probability</i>
VOD	Enfermedad veno-oclusiva hepática del inglés <i>veno-occlusive disease</i>
VOI	Volumen de interés, del inglés <i>volume of interest</i>
VSV	Método de dosimetría basado en la convolución de un núcleo con la matriz de actividad voxelizada, del inglés <i>voxel S value approach</i>

ÍNDICE

Agradecimientos.....	v
Resumen.....	vii
Abstract.....	ix
Siglas y acrónimos empleados en el texto.....	xi
ÍNDICE.....	xiii
1 LA RADIOEMBOLIZACIÓN EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER...1	
1.1 El cáncer hepático.....	1
1.2 Tratamiento de tumores de hígado con radiación ionizante.....	2
1.3 Radioembolización con microesferas de ⁹⁰ Y.....	4
2 CÁLCULO DE DOSIS EN MEDICINA NUCLEAR.....9	
2.1 Evolución del cálculo de dosis en tratamientos con radiaciones ionizantes...9	
2.2 Problemas generales de dosis a pacientes en medicina nuclear.....11	
2.3 Búsqueda de soluciones.....13	
2.4 El esquema MIRD.....16	
2.5 Aplicación al nivel de vóxel: aproximación VSV.....23	
2.6 Aplicación del modelo MIRD en tratamiento con microesferas.....26	
2.7 Aplicación del método VSV en tratamientos de RE hepática.....30	
3 PRESCRIPCIONES EN TERAPIA DE MEDICINA NUCLEAR: EL CASO DE LA RADIOEMBOLIZACIÓN.....33	
3.1 Prescripción actual en medicina nuclear en general: estandarizada y no personalizada.....33	
3.2 Prescripción en radioembolización hepática con microesferas.....34	

3.3	Simulación previa con ^{99m}Tc -MAA.....	36
3.4	Método empírico.....	42
3.5	Método de la superficie corporal (BSA).....	43
3.6	Ecuaciones MIRD al nivel del órgano: modelo monocompartmental.....	44
3.7	Ecuaciones MIRD al nivel del órgano: método de partición.....	45
3.8	Prescripción basada en dosimetría tridimensional.....	49
3.9	Limitaciones de dosis.....	50
4	ESTADO DE LA CUESTIÓN.....	55
4.1	Conocimiento microscópico de los efectos de la RE.....	55
4.2	Estándar metrológico de actividad.....	56
4.3	Validez de la simulación con MAA.....	56
4.4	Segmentación de lesiones y órganos de interés.....	59
4.5	Determinación de la relación T/N	62
4.6	Implantación de dosimetría tridimensional y modelos radiobiológicos.....	64
4.7	Evidencias de datos dosis-efecto.....	64
4.8	Situación clínica actual.....	65
5	OBJETIVOS.....	67
6	MATERIAL Y MÉTODOS.....	69
6.1	La Relación T/N tridimensional.....	69
6.2	El proceso de RE en los casos analizados.....	73
6.3	Cálculos por el método de partición.....	78
6.4	Cálculos por dosimetría vóxel (VSV).....	80

6.5	Validación de T/N_{3D} con maniquí.....	86
6.6	Validación de la relación T/N_{3D} por comparación entre métodos.....	89
7	RESULTADOS.....	95
7.1	Comprobación dosimétrica con maniquí.....	95
7.2	Validación del cálculo de la relación T/N_{3D}	98
7.3	Resultados dosimétricos: comparación entre métodos MIRD.....	105
7.4	Influencia en la prescripción.....	110
7.5	La relación T/N_{3D} en el caso de metástasis.....	117
8	DISCUSIÓN.....	119
8.1	Validez conceptual del método.....	119
8.2	Segmentación basada en umbrales.....	121
8.3	Valoración de la comparación con maniquí.....	124
8.4	Validación del cálculo de T/N_{3D}	125
8.5	Validación clínica del cálculo de dosis.....	125
8.6	Actividad y prescripción.....	127
8.7	Aplicación en metástasis.....	128
8.8	Metodología general para el uso del T/N_{3D}	130
9	CONCLUSIONES.....	133
9.1	Conclusiones.....	133
9.2	Desarrollos futuros.....	135
	ANEXO.....	137
	REFERENCIAS.....	139

1 LA RADIOEMBOLIZACIÓN EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER

1.1 El cáncer hepático

El cáncer de hígado es uno de los de mayor incidencia en el mundo, siendo el quinto más común en hombres (7.5 % del total) y el noveno en mujeres (3.4 % del total)¹. Debido, en gran parte, a una elevada presencia en los países menos desarrollados, es la segunda causa de muerte por cáncer en el mundo, estimándose en 745 000 el número de muertes por esta causa en el año 2012 (un 9.1 % del total)¹. Sólo en España, país donde la incidencia del cáncer hepático es intermedia, se producen al año 5522 casos (2.6 % del total de personas diagnosticadas de cáncer, más del 70 % de ellos en hombres) y 4536 muertes (4.4 % del total de muertes por cáncer)². Posee una baja tasa de supervivencia: incluso en los países más desarrollados, la relación total entre mortalidad e incidencia es superior al 90 %¹.

El tipo más habitual es el hepatocarcinoma (80-90 % de los casos, seguido de lejos por el colangiocarcinoma, el angiosarcoma y el hepatoblastoma), muy relacionado con la cirrosis. Con más de 700 000 casos al año diagnosticados en el mundo, se considera uno de los tumores malignos más frecuentes^{3,4}.

El hígado es uno de los órganos más frecuentemente afectados por metástasis provenientes de tumores primarios localizados en otras partes del cuerpo. La afectación de procedencia gastrointestinal a través de la vena porta es la más común, aunque también son habituales las metástasis procedentes de pulmón, mama y otras localizaciones.

Existe una gran variedad de estrategias terapéuticas frente a las neoplasias hepáticas, varias de ellas objeto de investigación en la actualidad. La cirugía se emplea en estadios poco avanzados, a menudo con intención curativa, tanto para la resección tumoral como para el trasplante de hígado. También es útil en el caso de metástasis de pequeño tamaño, aunque pocos pacientes son candidatos a la resección quirúrgica⁵. Existen otras opciones de tratamiento local, tanto de propósito curativo como paliativo: la ablación por radiofrecuencia, la crioterapia, la inyección percutánea de etanol o ácido acético, la

quimioembolización, la ablación por microondas, la electroporación irreversible, la terapia con láser o el uso de radiaciones ionizantes (entre ellas la radioembolización con microesferas de ^{90}Y)⁶. En cuanto a la terapia sistémica, se emplea quimioterapia como tratamiento paliativo, usualmente con el fármaco sorafenib, de administración oral⁷. La inmunoterapia es otra posible vía de tratamiento, continuo objeto de investigación. Dependiendo del estadio de la enfermedad y del estado del paciente, se emplea uno u otro método terapéutico. A menudo los pacientes de cáncer hepático precisan de varias líneas a medida que progresa la enfermedad. Entre ellas está la terapia con radiaciones ionizantes, que dispone de varias modalidades.

1.2 Tratamiento de tumores de hígado con radiación ionizante

La ubicación del hígado en el abdomen superior, región objetivo de numerosos tratamientos de radioterapia externa, provoca a menudo su irradiación como órgano de riesgo. Se trata de un órgano vital con numerosas funciones, por lo que efectos de la radiación ionizante sobre él son objeto de estudio desde hace décadas⁸⁻¹⁰. Los efectos agudos, denominados así por aparecer durante o poco después del tratamiento, pueden manifestarse como inflamación, aumento de las transaminasas o efectos hematológicos. Los efectos tardíos, denominados así por su aparición semanas o meses después del tratamiento, consisten en fibrosis, incremento del nivel de enzimas, ascitis, ictericia, y en algunos casos enfermedad veno-oclusiva hepática (VOD, del inglés *veno-occlusive disease*) o enfermedad hepática radioinducida (RILD del inglés *radiation-induced liver disease*). Las posibilidades de tratamiento de la RILD son limitadas, pudiendo causar la pérdida de la función hepática o incluso la muerte.

Existe un riesgo significativo de RILD al recibir todo el hígado una dosis absorbida a partir de 30-35 Gy con fraccionamiento estándar de radioterapia externa (1.8-2 Gy al día)¹⁰. La irradiación parcial del órgano permite una mayor dosis absorbida en algunas zonas, existiendo evidencia de la relación entre RILD y el volumen que recibe más de 30 Gy, aunque la dosis media a todo el hígado es, en cualquier caso, un buen indicador del riesgo¹⁰. Estos valores hacen que el uso de la radioterapia externa convencional no suela recomendarse para los tumores hepáticos por un riesgo excesivo de toxicidad. El desarrollo de otras técnicas ha permitido abordar su tratamiento con el uso de

radiaciones ionizantes. Existen algunos intentos de emplear braquiterapia con fuentes encapsuladas¹¹, y también está la posibilidad del uso de terapia con protones o iones pesados, pero las alternativas más extendidas son la radioterapia estereotáxica extracraneal (SBRT, del inglés *stereotactic body radiation therapy*) y la radioembolización (RE)¹².

El tratamiento por SBRT imparte la dosis de forma localizada, en lesiones de pequeño tamaño, y en pocas sesiones¹³. El fraccionamiento clásico de la radioterapia se modifica por esquemas nuevos en los que cada sesión deposita del orden de 10 Gy o más en la zona tumoral. Una distribución muy amplia de las entradas de los haces de radiación permite incrementar mucho la dosis absorbida en el tumor sin superar los límites de toxicidad, que serán ahora diferentes a los usados en radioterapia convencional. El hecho de que se trate de una técnica que imparte la dosis en pocas sesiones (entre una y cinco), ha permitido el uso de los resultados de respuesta y toxicidad en SBRT para buscar las relaciones dosis-respuesta equivalentes en la radioembolización, que se realiza en una única sesión^{14, 15}.

La radioembolización hepática es una terapia que aprovecha la asimétrica contribución de los vasos sanguíneos que alimentan al hígado, para poder depositar una gran cantidad de dosis en el tumor sin dañar el parénquima sano. La vena porta es la responsable de más del 80 % del flujo al tejido hepático sano, siendo el 20 % restante procedente de la arteria hepática. En cambio, la principal vía de perfusión en los tumores de hígado es arterial, entre el 80 y el 100 % en las lesiones de diámetro mayor de 3mm¹⁶. Eso permite la introducción de un isótopo radiactivo a través de la arteria hepática que, en caso de quedar atrapado en los capilares que irrigan las lesiones, depositen la energía de forma muy local, sin apenas impartir dosis en el tejido sano circundante. Para poder aplicar ese ingenioso procedimiento, es necesario disponer de un radiofármaco que, además de presentar una estructura susceptible de embolizar los vasos capilares (pequeñas esferas de diámetro similar al de éstos), emita radiación de corto alcance (pocos milímetros). Se han planteado para ello varios isótopos, como el ¹⁶⁶Ho, el ¹⁴²Pr o el ¹⁷⁷Lu, entre otros¹⁷⁻¹⁹, aunque el más extendido actualmente es el ⁹⁰Y, sobre el que se centra el presente trabajo.

1.3 Radioembolización con microesferas de ^{90}Y

La radioembolización con microesferas de ^{90}Y (RE), también denominada radioembolización transarterial (TARE, del inglés *transarterial radioembolization*), radioterapia interna selectiva (SIRT, del inglés *selective internal radiation therapy*) o braquiterapia con microesferas, se justifica en las características del flujo vascular hepático que se han expuesto más arriba. Consiste en la administración por vía arterial, guiada por angiografía, de un radiofármaco compuesto por pequeñas esferas (de varias micras de diámetro), de resina o de vidrio, que portan una actividad de ^{90}Y , emisor de radiación beta. En la tabla 1.1 se muestran las propiedades físicas de ese isótopo. El tamaño de las esferas, es suficientemente pequeño como para alcanzar los capilares que irrigan la zona tumoral, pero no tanto como para no ser atrapados allí, sin llegar al sistema cardiopulmonar. Así, se produce el doble efecto deseado: por un lado, la embolización de esos vasos, y por el otro, el depósito de dosis absorbida en esa zona, entorno de las lesiones objetivo. El hecho de que al introducir las microesferas por la arteria con un micro-catéter, éstas se depositen preferentemente en el área tumoral y no en el resto del órgano, ha sido ampliamente verificado²⁰⁻²².

Un aspecto crucial del tratamiento es que el ^{90}Y es un emisor beta puro. Esto significa que el alcance de la radiación es muy corto, por lo que la mayor parte de la energía se transfiere a la zona más próxima a las microesferas, es decir, al tejido tumoral (tabla 1.1). Cálculos de microdosimetría sobre muestras reales demuestran los altos gradientes de dosis alcanzados^{20, 23}.

La RE es una terapia aceptada y empleada para diferentes patologías en la Unión Europea, Asia, Estados Unidos y otros muchos países. Hasta la fecha se han realizado más de 40 000 tratamientos en tumores sólidos en todo el mundo, con millones de microesferas administradas⁶. A pesar de ser una técnica bastante implantada, está sometida a continuas mejoras, entre las que se incluyen las referentes a la dosimetría, aspecto clave del desarrollo de esta terapia. El interés clínico e investigador en la RE, y en el cálculo de dosis y sus efectos en particular, es creciente, como se puede ver en la figura 1.1.

<i>Características ⁹⁰Y</i>		<i>Rango</i>	
Tipo de emisor	β puro	Rango máximo (agua)	11 mm
Energía máxima	2.279 MeV	Rango medio (agua)	2.5 mm
Energía media	0.927 MeV	Rango máximo (aire)	9621 mm
Periodo de semidesintegración	2.668 días	Rango medio (aire)	3724 mm

<i>Desintegraciones</i>			
Probabilidad	99.98	Probabilidad	0.0001
Isótopo	⁹⁰ Zr	Isótopo	⁹⁰ Zr
Estado	Fundamental	Estado	0 ⁺
Tipo de emisión	β^-	Tipo de emisión	β^-
Emisiones secundarias	Estable	Emisiones secundarias	Par (e ⁺ , e ⁻) Dos fotones desexcitación

Tabla 1.1. Características físicas del ⁹⁰Y. Datos tomados de la información de los fabricantes y de las recomendaciones del Laboratoire National Henri Becquerel²⁴⁻²⁶.

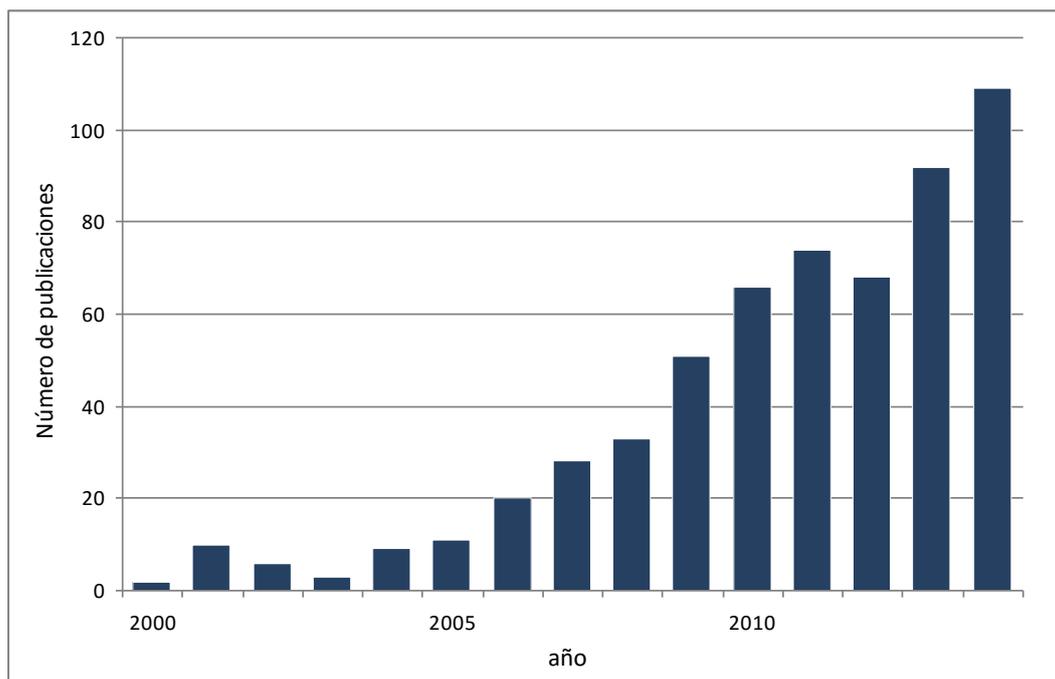


Figura 1.1. Incremento en el número de publicaciones sobre radioembolización con microesferas de ⁹⁰Y en los últimos años. La gráfica se ha obtenido a partir de una búsqueda en la web [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>] siguiendo los siguientes criterios: (palabra “microspheres” en título/abstract) o (palabra “radioembolization” en título/abstract) y (palabra “90” en texto) y (palabra “liver” en texto). Los resultados de la búsqueda fueron posteriormente filtrados para eliminar publicaciones no relacionadas con el tema.

La indicación de RE se da en pacientes con hepatocarcinoma o metástasis de varias procedencias, no candidatos a cirugía, con buen estado general y esperanza de vida de al menos varios meses. Los casos con varias lesiones, o los dos lóbulos afectados, son especialmente favorables a la RE frente a otras terapias más locales, como la radiofrecuencia o la SBRT. No obstante, la RE se recomienda como primera opción en muchos casos, dependiendo del cuadro clínico. Especial relevancia presentan las metástasis de carcinoma colorrectal, por ser la patología que más veces ha sido tratada con RE, a menudo como segunda o tercera línea terapéutica tras quimioterapia. Existen varios estudios randomizados que avalan los beneficios para estos pacientes, tanto en tiempo de supervivencia como en calidad de vida^{6, 27}. También es frecuente el uso de esta técnica en hepatocarcinoma, la segunda patología en orden de importancia en cuanto a número de casos tratados. Se han descrito sus beneficios en series largas de pacientes en los últimos años, y actualmente están en marcha estudios clínicos comparando la RE en hepatocarcinoma con otras terapias^{6, 27-29}. Otras patologías menos frecuentes, como las metástasis de tumores neuroendocrinos o el colangiocarcinoma, se consideran candidatas a tratamiento con radioembolización. Se han publicado pequeñas series de pacientes al respecto, con mejoras en los síntomas o en la supervivencia^{27, 29}.

El tratamiento con microesferas está contraindicado, como norma general, en los casos de imposibilidad de ser sometido a la arteriografía, insuficiencia hepática, trombosis venosa portal, perspectiva de fugas significativas de actividad a los pulmones o al tracto gastrointestinal, ascitis, embarazo y radioterapia o cirugía previas al hígado.

En general es un tratamiento bien tolerado, con efectos leves a las pocas semanas de la administración, como náuseas, vómitos, fiebre, fatiga y dolor abdominal³⁰⁻³². Los efectos tardíos, más graves, se pueden producir entre uno y tres meses después del tratamiento: un exceso de fugas extrahepáticas puede causar úlcera gastrointestinal o neumonitis, mientras que altas dosis al parénquima hepático sano provocan descompensación y, en el peor de los casos, enfermedad hepática radioinducida³³⁻³⁶.

Dos productos comerciales están disponibles de forma comercial para el tratamiento de radioembolización con ⁹⁰Y: *SIR-Spheres*[®] (*Sirtex Medical*), esferas de resina, y *TheraSphere*[®] (*BTG International*), esferas de vidrio^{25, 26}. Las características de ambos figuran en la tabla 1.2. La principal diferencia es la actividad por esfera y el número de esferas administradas en un tratamiento. La dosis absorbida impartida con ambos

productos, así como las relaciones entre ella y la respuesta o los efectos adversos, se han estudiado de forma independiente. Pese a estas diferencias, la eficacia y toxicidad encontradas son similares²⁸.

	<i>SIR-Spheres</i>	<i>TheraSphere</i>
<i>Material esferas</i>	resina	vidrio
<i>Distribución ⁹⁰Y</i>	Superficial	Embebida en la matriz de vidrio
<i>Densidad (g/ml)</i>	1.6	3.2
<i>Diámetro (µm)</i>	20-60	20-30
<i>Diámetro promedio (µm)</i>	32	25
<i>Actividad por esfera (Bq)</i>	50	2500
<i>Nº de esferas por vial (3GBq)</i>	40-80-10 ⁶	1.2·10 ⁶
<i>Actividad suministrada (GBq)</i>	3	3, 5, 7, 10, 15, 20

Tabla 1.2. Características de los dos productos comerciales disponibles para la terapia con microesferas de ⁹⁰Y. Datos tomados de las recomendaciones de la *American Association of Physicist in Medicine*³⁷.

El proceso de un tratamiento con RE consta de dos fases, distanciadas una o dos semanas entre sí³⁸. En la primera de ellas, se realiza una angiografía en la que se identifican las peculiaridades del árbol hepático del paciente, se embolizan de forma profiláctica los vasos causantes potenciales de fugas a otros órganos y se inyecta una dosis de macroagregados de albúmina marcados con ^{99m}Tc (^{99m}Tc-MAA). Tras la administración del ^{99m}Tc-MAA, se somete al paciente a una gammagrafía, de la que se obtiene información para la planificación del tratamiento. En la segunda fase se realiza una angiografía análoga a la de simulación y se inyecta el radiofármaco con las microesferas a través de la arteria elegida. El proceso detallado del tratamiento se describe en los apartados **3.3** y **6.2**.

Tanto en la preparación como en la administración, el radiofármaco debe manipularse con sumo cuidado, por tratarse de un emisor beta, con una posible dosis al personal significativa si no se emplean las medidas de protección adecuadas, y un riesgo de contaminación al personal o las zonas de trabajo. La contaminación en la sala de administración, no obstante, es difícil, por lo sofisticado de los sistemas de introducción del radiofármaco en el catéter y éste en el paciente. Los residuos radiactivos generados son de fácil gestión debido a la corta vida del ⁹⁰Y (Tabla 1.1).

El paciente sometido a este procedimiento suele permanecer ingresado 24 horas, como precaución frente a complicaciones tras la intervención por vía femoral. Durante ese tiempo, existe un pequeño riesgo de eliminación de ^{90}Y por la orina (sólo en el caso de esferas de resina)³⁷. A partir de ese momento, el paciente suele recibir el alta sin más que unas sencillas recomendaciones en cuanto a protección radiológica³⁷.

Todo el proceso, desde la selección de los pacientes hasta las medidas post-tratamiento, pasando por la planificación, preparación y administración del tratamiento, se gestiona de manera multidisciplinar, con la contribución de especialistas cualificados en oncología, aparato digestivo, cirugía hepatobiliar, medicina nuclear, física médica, radiología intervencionista. Se trata de una técnica compleja y con novedades constantes en sus múltiples aspectos, en la que el esfuerzo conjunto del equipo de trabajo determina la calidad del tratamiento.

Pese a existir años de experiencia, con miles de pacientes tratados en todo el mundo, los efectos de la radiación ionizante producidos en la radioembolización no son del todo conocidos. Los datos manejados actualmente provienen, principalmente, de estudios clínicos llevados a cabo en los primeros años del uso de la RE. Recientemente se han presentado nuevos datos que quizá esclarezcan ciertas dudas en cuanto a las relaciones dosis-efecto en esta terapia³⁹⁻⁴². Respecto a la relación entre la dosis absorbida y el riesgo, se han realizado estimaciones basadas en la experiencia acumulada en radioterapia externa, donde las condiciones radiobiológicas no son iguales^{14, 15}. Otro problema es la estructura microscópica del hígado, que determina la distribución espacial de la energía depositada al carecer de la uniformidad presente en radioterapia de haces externos. También se han propuesto modelos que reproducen el depósito de dosis en función de la anatomía microscópica del hígado⁴³⁻⁴⁵. Afrontar ese problema es difícil, pero más aún cuando el cálculo de dosis absorbida ya es un problema en sí mismo, como se verá más adelante. Los métodos de dosimetría en RE están en un momento de desarrollo e implantación creciente, que debería resultar en un mejor dominio en la estimación de dosis en los órganos y tumores involucrados.

2 CÁLCULO DE DOSIS EN MEDICINA NUCLEAR

2.1 Evolución del cálculo de dosis en tratamientos con radiaciones ionizantes

El objetivo de un tratamiento con radiación ionizante es depositar la mayor cantidad de energía posible al tumor minimizando el daño que puedan sufrir los órganos o tejidos próximos. Resulta evidente que la dosis absorbida debe ser suficientemente alta como para destruir las células cancerosas, ¿pero cuál es ese valor? La pregunta análoga se puede formular para el valor que implica el daño al tejido sano. La respuesta a estas cuestiones no es sencilla: para ello se debe cuantificar la dosis impartida, el efecto que produce y la relación que hay entre ambos. La estimación de dosis es, sin duda, el primer eslabón de la cadena, sin el cual es imposible llegar a ninguna conclusión útil. La caracterización del control tumoral y del daño celular radioinducido es una tarea probablemente más difícil que la anterior, puesto que se basa en datos de pacientes con la variabilidad que eso conlleva. Pero la verdadera piedra de toque de la terapia con radiaciones es la realimentación entre los dos aspectos: un buen conocimiento de las dosis absorbidas y el efecto que producen permiten parametrizar esos efectos de acuerdo a la causa que los provoca, permitiendo a su vez afinar más, alimentando así la rueda del conocimiento. Así es como avanza la ciencia médica en este campo. A medida que se sabe más sobre el proceso, es posible estrechar esa ventana terapéutica que optimiza el crítico balance riesgo-beneficio en el que se mueve cualquier uso sanitario de la radiación.

La prescripción en los tratamientos con fuentes no encapsuladas ha seguido una trayectoria paralela al resto de modalidades terapéuticas con radiaciones ionizantes. En los casos de radioterapia externa y braquiterapia con fuentes encapsuladas se prescribe la dosis absorbida de acuerdo a unos objetivos clínicos en principio cuantificables: la probabilidad de control tumoral y la probabilidad de no obtener complicaciones en los tejidos sanos. Esto se plasma en unos valores de dosis absorbida en tumores o tejidos sanos (definidos en forma de dosis mínima para los primeros y de dosis máxima para los segundos).

Debido a la precisión que es posible alcanzar en la medida de dosis absorbida en el caso de la radioterapia con haces externos, esta manera de prescribir se generalizó desde el inicio de la técnica y está perfectamente asentada en todo el mundo. Desde los clásicos métodos de cálculo de dosis en un punto, sin certidumbre en la cobertura en profundidad y las penumbras de los haces, hasta la actual dosimetría tridimensional (que llega a tener en cuenta incluso el movimiento interno de los órganos o los pequeños cambios inter-fracción, es decir, los que se pueden producir entre las distintas fracciones que componen el tratamiento), el uso de una prescripción común ha favorecido enormemente el intercambio de información clínica y ha permitido que los estudios clínicos al respecto desemboquen en datos de referencia muy concretos para órganos y volúmenes blanco. El comité QUANTEC (*Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic*), por ejemplo, realiza un valiosísimo trabajo de recopilación, interpretación y recomendación sobre las relaciones dosis-efecto en los tejidos sanos de mayor relevancia¹⁰.

En el caso de la braquiterapia, el planteamiento es el mismo aunque su historia ha tenido una evolución más tardía en cuanto al cálculo de dosis. El tipo de tratamiento, en pocas sesiones y con la necesidad de un implante de aplicadores o agujas, no deja mucho margen de tiempo para el cálculo de dosis. Por ello, hasta que no se dispuso de medios de imagen (escáner, ecografía o resonancia magnética) de adquisición y transferencia rápidas entre equipos no fue posible un cálculo personalizado. Los sistemas de prescripción clásicos se basaban en implantes geométricos donde la dosis se estimaba en unos pocos puntos suponiendo una geometría ideal.

Tanto en un caso como en el otro, el cálculo de dosis ha evolucionado desde la determinación del valor en un punto hasta un análisis de cobertura más detallado y personalizado en una imagen del paciente adquirida previamente y sobre la que se ha planificado el tratamiento. Esa evolución ha modificado la manera de prescribir, al proporcionar más información antes del tratamiento, permitiendo la mejor elección para cada caso. Los esfuerzos internacionales en esa dirección han resultado en un convenio internacional de prescripción e informe de datos gracias al trabajo de la Comisión Internacional de Medidas y Unidades de Radiación (ICRU, del inglés *International Commission on Radiation Units & Measurements*)⁴⁶⁻⁴⁹. Este organismo se encarga de desarrollar y promulgar recomendaciones aceptadas internacionalmente sobre unidades,

cantidades, terminología, procedimientos de medida y datos de referencia relacionados con radiaciones ionizantes.

Frente a la radioterapia con haces externos o con fuentes radiactivas encapsuladas, el uso de fuentes no encapsuladas ha tenido asociado históricamente métodos de cálculo de dosis menos exigentes. Las fuentes son más difíciles de controlar una vez introducidas en el paciente porque la distribución en el cuerpo depende mucho más de la anatomía y fisiología del sujeto. Se podría decir que el avance producido en las últimas décadas en dosimetría en radioterapia marca el camino a seguir en medicina nuclear: desde dosis en un punto u órgano significativo hasta una distribución tridimensional. El desarrollo es posterior porque la dificultad para conocer la posición e intensidad de las fuentes de radiación es mayor. A continuación se detallan las particularidades que hacen de la dosimetría en medicina nuclear un reto de mayor dificultad técnica.

2.2 Problemas generales de dosis a pacientes en medicina nuclear

Las dificultades intrínsecas del cálculo de dosis en terapia con radionúclidos son compartidas lógicamente por los procedimientos diagnósticos. En el caso de la medicina nuclear diagnóstica se da la circunstancia análoga a lo expuesto en el apartado anterior, y es que ha sufrido un cierto retardo en el uso generalizado de la dosimetría de pacientes. La explicación es la misma: no es que sea más difícil estimar la dosis absorbida conociendo la posición y actividad de los radiofármacos que conociendo los haces de rayos X; sencillamente es más difícil conocer esa posición y actividad.

La terapia en medicina nuclear emplea las combinaciones isótopo-patología de forma muy específica y por ello los detalles en la forma de estimar la dosis son casi tantos como tipos de tratamiento. En la llamada terapia metabólica, por ejemplo, la asimilación de un isótopo radiactivo en el órgano objetivo puede variar muchísimo. En otros casos, como la sinoviortesis o la propia radioembolización, la manera en que se inyecta determina enormemente el reparto del material radiactivo. Es crítico no sólo el cómo se inyecta, sino también las variaciones del flujo sanguíneo, con todos los parámetros que influyen en ello. Los problemas para calcular la actividad emitida por una fuente no encapsulada en el interior del organismo de un paciente son, entre otros que:

- El isótopo se distribuye libremente a través del organismo una vez introducido,
- La actividad disminuye con el tiempo de acuerdo a la ley de decaimiento exponencial, normalmente con período corto (el margen temporal de decaimiento puede ser del mismo orden que el tiempo de distribución y/o eliminación),
- La cantidad de radiofármaco que se almacena o elimina en cada órgano depende del paciente,
- Parte del mismo se elimina por fluidos corporales,
- Esa eliminación sólo puede conocerse para un paciente determinado inyectándole algo de radiofármaco antes del tratamiento y sometiéndole a un proceso de seguimiento, con las molestias que eso conlleva,

Es decir que, para conocer la dosis de forma exacta, se tiene que conocer la distribución espaciotemporal de actividad de forma exacta. Habitualmente esto se aleja mucho de las situaciones clínicas, donde es obligado aceptar aproximaciones groseras que dan como resultado un cálculo final de dosis muy tosco.

Por otra parte, además de la distribución temporal de actividad se precisa el conocimiento concreto de la energía depositada por las emisiones que resultan de esas desintegraciones radiactivas. Esto se reduce a un cálculo de interacción radiación materia pero en este caso adquiere más complejidad por los siguientes motivos:

- Cada desintegración puede desencadenar múltiples emisiones de diferentes tipos y energías. Ese estudio es un problema de física básica no trivial que aquí se usará como un dato de partida para el cálculo. Su estudio escapa completamente a los propósitos aplicados y clínicos de este trabajo, así que apenas se hablará de ello.
- Cada punto donde hay material radiactivo recibe dosis de sus vecinos y les aporta a éstos su contribución. Esto es sólo un problema de tiempo de cálculo, pero ha condicionado la evolución de los métodos empleados.

Todos esos problemas han provocado que los cálculos no puedan ser casi nunca personalizados sino estándares, al menos parcialmente. Al no poder tener un conocimiento de la dosis, como ya se ha señalado, no es posible tener un conocimiento cuantitativo de sus efectos. Por lo tanto no es posible disponer de datos suficientes para

prescribir de forma personalizada. Peor aún, lo único de lo que se tiene certeza es de la cantidad de isótopo administrado, por lo que no sólo es una prescripción estándar sino que, además, suele realizarse en valores de actividad en lugar de valores de dosis. Eso elimina de raíz toda posibilidad de cuantificar el efecto de la radiación y convierte a la terapia con isótopos no encapsulados en un proceso empírico casi sin margen de optimización. Todo avance en la cuantificación de dosis absorbida es enormemente necesario.

2.3 Búsqueda de soluciones

Dentro del ámbito del tratamiento, la dosis absorbida es el parámetro más relevante, pero existen otras magnitudes importantes que dan cuenta del efecto de la radiación:

- Cuando se trata de un órgano, la Comisión Internacional de Protección Radiológica (ICRP, del inglés *International Commission on Radiological Protection*) recomienda el uso de un factor de ponderación adimensional a la dosis absorbida media, llamado eficacia biológica relativa (RBE, del inglés *relative biological effectiveness*)⁵⁰⁻⁵². El producto de ambos, denominado Gy-equivalente, da idea del efecto biológico sobre el órgano.

- La dosis biológica efectiva (BED, del inglés *biologically effective dose*)⁵³ asociada a una irradiación es la dosis absorbida de forma continua (en el sentido de a muy baja tasa de dosis) que provocaría el mismo efecto que esa irradiación. Da cuenta de la influencia de la tasa de dosis en el efecto biológico en cuestión. Para dosimetría interna la tasa de dosis va disminuyendo con el tiempo a medida que el isótopo se elimina y decae.

- Para comparar distribuciones de dosis no uniformes espacialmente se define la dosis uniforme equivalente (EUD, del inglés *equivalent uniform dose*)⁵⁴. La EUD es la dosis absorbida que provocaría un mismo efecto en un órgano o tumor irradiado con una distribución no homogénea de dosis si fuese irradiado de forma uniforme.

Estas magnitudes son intentos de modelar la influencia del tipo de irradiación. Todas ellas se obtienen a partir de la dosis absorbida, luego conocer ésta debe ser el primer

objetivo al abordar la dosimetría de pacientes. Un estudio analítico de la dosis absorbida es la primera idea que puede surgir al abordar el problema, pero los cálculos se complican mucho si se pretende hacer un modelado no macroscópico. A continuación se verán los enfoques planteados hasta el momento para ello.

El intento de resolución de la ecuación de transporte ha llevado a los métodos de convolución con un núcleo de dosis puntual. El modelado es diferente para el caso de electrones y fotones, por lo que el caso general debe incluir ambos conceptos. El núcleo consiste en una distribución espacial de la dosis en agua en torno a un punto inmerso en un medio, que se suele considerar, por simplicidad, como homogéneo e infinito. Una solución numérica de la ecuación de transporte proporciona los núcleos asignados a electrones monoenergéticos que mediante interpolaciones, promedios y ecuaciones empíricas permiten obtener núcleos de emisiones parecidas a las reales. Pese a ser, en principio, un formalismo de dosis puntual, el uso de la simulación numérica es inevitable, por lo que al final siempre se termina muestreando en una red de cálculo (bien promediando valores a las zonas intermedias entre los nodos de esa red o bien colapsando la dosis del entorno de cada nodo al punto central). El valor de la actividad fuente elemental disponible será, en el mejor de los casos, el vóxel de un estudio de medicina nuclear, por lo que la resolución espacial teórica que se tendría sería la del tamaño de ese vóxel. Esa limitación hace que este tipo de método no se aplique fácilmente en dosimetría de pacientes de uso diario porque los requisitos de cálculo son altos y se supera en la práctica la resolución con una alternativa menos exigente (usando aproximaciones al nivel de vóxel, como se verá después).

El uso de estudios tridimensionales de medicina nuclear como mapas de actividad para realizar la dosimetría se denomina en la literatura como “dosimetría vóxel”, y engloba cualquier variante de este enfoque; tanto métodos de núcleo puntual como la generalización al vóxel del esquema habitual en dosimetría interna (descrito por el comité MIRD (*Medical Internal Radiation Dose*) del que se hablará después), la aproximación de depósito local, de cono colapsado o la simulación Monte Carlo, descritos brevemente a continuación.

Asumir que la dosis absorbida promedio en un vóxel se debe únicamente a la actividad que hay en él es una simplificación bastante drástica pero no disparatada en el caso de partículas beta. Es la llamada aproximación de depósito local, cuyas expresiones son

análogas a las expuestas para los cálculos al nivel de vóxel propuestos por el comité MIRD, y no se reproducirá aquí. Los requisitos de cálculo son menores que en cálculos basados en una convolución o en el método de Monte Carlo. No obstante, este enfoque requiere un cálculo computacional de igual modo y resulta menos realista. Es por ello una solución intermedia. Esta opción está siendo aplicada en el caso de las microesferas de ^{90}Y ^{14, 55, 56}.

Muy recientemente se ha publicado un método basado en la aproximación de cono colapsado⁵⁷. Sin mucho tiempo de cálculo, ofrece una mejora conceptual frente a los cálculos por el esquema MIRD al nivel de vóxel: este tipo de algoritmo tiene en cuenta la heterogeneidad del tejido, algo hasta ahora ignorado casi por completo fuera del uso de Monte Carlo. El modelo se basa en el uso de un núcleo puntual de convolución corregido por la distancia radiológica y en la aproximación de cono colapsado para reducir el tiempo de cálculo. Disponer de un cálculo por heterogeneidad asequible en la práctica puede ser una gran herramienta.

La simulación mediante el método de Monte Carlo, se creó a mediados del siglo XX como herramienta de cálculo numérico para afrontar problemas con fundamento conocido pero resolución demasiado compleja. Es ideal para simular procesos de naturaleza probabilística, como las interacciones entre partículas y su uso está muy extendido en este y otros campos, siendo actualmente una de las grandes piedras de toque de la dosimetría con radiaciones ionizantes. Se trata de una simulación evento a evento de los procesos elementales de interacción a partir de las ecuaciones y parámetros que los describen y las probabilidades asociadas. Implica una complejidad de cómputo mayor que los métodos anteriores, aunque también, en principio, una mayor exactitud. El problema reside en que es necesario usar un número de eventos demasiado grande para reducir la incertidumbre, con la contrapartida de que entonces el tiempo de cálculo se dispara, y no es práctico en el trabajo clínico del día a día. Se suele usar este método para obtener núcleos de convolución usados después en otras aproximaciones más groseras o para reproducir los cálculos en maniqués matemáticos que describan pacientes prototipo. Así se pueden usar los datos de dosis resultantes como referencia de dosis en los casos en los que no se lleve a cabo dosimetría personalizada. Existen valores tabulados, habitualmente disponibles en la documentación de los fármacos o en los documentos ICRP. En algunos sistemas de planificación de radioterapia con haces

externos existen módulos de cálculo comerciales basados parcialmente en simulación Monte Carlo, pero no es así en las aplicaciones terapéuticas de fuentes no encapsuladas. Cuando se emplea simulación Monte Carlo directamente para aplicaciones dosimétricas en medicina nuclear se usan códigos de propósito general como PENELOPE (*Penetration & Energy Loss of Positrons and Electrons*), MCNP (*Monte Carlo N-Particle*), EGS (*Electron Gamma Shower*), FLUKA (*Fluktuierende Kaskade*) o GEANT4 (*Geometry and Tracking*). Existen trabajos sobre la aplicación de cálculos Monte Carlo en microesferas de ^{90}Y ^{43, 58}, pero para la estimación de la dosis absorbida en pacientes individuales aún no se dispone de herramientas suficientemente sencillas como para plantearse la posibilidad de usar el método de Monte Carlo en la clínica diaria.

De uno u otro modo ha sido otro método, el descrito por el Comité MIRD el que se ha impuesto frente a otros como el estándar de uso clínico en dosimetría interna. Ello es debido a su sencillez de cálculo (comparado con los arriba descritos) y a su generalidad. Este es el método escogido para este trabajo y se expondrá en detalle.

2.4 El esquema MIRD

El Comité MIRD (*Medical Internal Radiation Dose*) de la SNM (*Society of Nuclear Medicine*, sociedad científica estadounidense, hoy día llamada *Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging SNMMI*) describió en 1968 su esquema de cálculo para dosimetría interna de pacientes de medicina nuclear, tanto para diagnóstico como para tratamiento⁵⁹. Sucesivas revisiones convirtieron el método en un estándar internacional^{60, 61}. El Comité ha ido recopilando desde entonces las novedades desarrolladas en cálculo de dosis en medicina nuclear surgidas a partir de los avances posteriores. Su objetivo es proporcionar las herramientas necesarias para estimar de forma razonable la dosis absorbida en órganos, partes de órganos o tejidos, vóxeles⁶² o incluso al nivel celular.

La ICRU, dentro de su labor unificadora, ha adoptado el esquema MIRD como estándar para dosimetría en medicina nuclear debido a su robustez, generalidad y amplio uso, emitiendo recomendaciones al respecto⁵⁰.

La Comisión Internacional de Protección Radiológica (ICRP) es el organismo científico internacional responsable de emitir recomendaciones internacionales en materia de protección radiológica⁶³. Paralelamente al Comité MIRD, la ICRP publicó en 1987 un informe con las dosis por unidad de actividad para los principales radiofármacos empleados entonces en medicina nuclear⁶⁴. Esta publicación ha sido actualizada mediante *addendums*, incorporando nuevos radiofármacos que han ido generalizándose en la práctica clínica^{65, 66}. El enfoque de la ICRP está dirigido hacia la protección radiológica, es decir, principalmente a los efectos estocásticos y las magnitudes dosimétricas con que se modelan. Por ello, el cálculo está dirigido sobre todo para el diagnóstico, donde se proporcionan datos de dosis por unidad de actividad para un paciente genérico modelado a partir de un maniquí antropomórfico.

Las magnitudes definidas por la ICRP son, por supuesto, de igual interés en medicina nuclear, así como las estimaciones de riesgo que se derivan de ellas. Los dos esquemas empleados para el cálculo de dosis absorbida (ICRP y MIRD) son esencialmente iguales en el enfoque y las aproximaciones empleadas. No así en la notación, donde siguieron caminos paralelos que han contribuido a la confusión de los usuarios finales. Debido a ello el Comité MIRD presentó una propuesta de estandarización de la nomenclatura en el cálculo de dosis para dosimetría interna⁶⁷, unificando así el enfoque aplicado a medicina nuclear y a protección radiológica. La notación ahí descrita es la que se empleará en lo que sigue para exponer los fundamentos del método de cálculo.

El enfoque del cálculo responde al propósito de resolver la falta de uniformidad de las dosis absorbidas en la dosimetría interna. El planteamiento básico consiste en separar las componentes dependientes de la evolución temporal de la actividad de las dependientes de la interacción radiación-tejidos. Eso permite aislar los problemas y disponer de un método general válido en diferentes situaciones.

La situación de partida es una región de tejido que contiene un isótopo radiactivo y emite radiación ionizante de un único tipo. Esa región se llamará *fuentes*. Por el contrario, la región del espacio sobre la que se quiere calcular la dosis se llamará *diana* u *objetivo*. Se define la dosis absorbida (D) como la energía media absorbida en un volumen determinado dividida por la masa de dicho volumen. De forma general, la tasa media de dosis absorbida (\dot{D}) que recibe el objetivo debido a la radiación emitida por la fuente en un instante t será:

$$\dot{D}(t) = \frac{\Delta A(t)W}{m} \quad (2.1)$$

Donde Δ es la energía media emitida en una desintegración radiactiva (resultado del producto del número de partículas emitidas por cada desintegración producida en la fuente y la energía media de esas partículas), A es la actividad de la fuente, w la fracción de energía emitida por la fuente que es absorbida en el objetivo y m la masa del objetivo. Se supone que la fracción de energía absorbida y las masas de fuente y objetivo no varían con el tiempo*.

Como es sabido, la tasa varía con el tiempo debido a la ley de decaimiento radiactivo, a la asimilación y a la eliminación del isótopo en el cuerpo, por lo que la dosis media absorbida en un intervalo de tiempo T_D será la integral temporal de (2.1):

$$D(T_D) = \int_0^{T_D} \dot{D}(t) dt = \int_0^{T_D} \frac{\Delta W}{m} A(t) dt \quad (2.2)$$

Se define la actividad acumulada (\tilde{A}) como el número total de desintegraciones producidas en la fuente durante el intervalo en estudio:

$$\tilde{A}(T_D) = \int_0^{T_D} A(t) dt \quad (2.3)$$

Y es posible escribir (2.2) de la forma:

$$D(T_D) = \frac{\Delta W}{m} \tilde{A}(T_D) \quad (2.4)$$

De acuerdo a (2.4) la dosis absorbida media se calcula como el producto de dos factores claramente definidos: uno dependiente de la radiación emitida en las desintegraciones y

* El formalismo general incluye la dependencia temporal de los parámetros durante la irradiación. Esto cobra relevancia en algunos casos, por ejemplo en pacientes gestantes donde el feto crece en un tiempo corto comparado con la vida del isótopo usado. En los cálculos aquí realizados se prescinde de esa dependencia y se asume que m y W son constantes puesto que en el caso en el que se aplicará el modelo MIRD así lo permite.

de las propiedades del medio en estudio $\left(\frac{\Delta W}{m}\right)$ y el otro de la evolución temporal de la actividad (\tilde{A}).

A la cantidad $\left(\frac{\Delta W}{m}\right)$ se le llama S (en castellano se suele denominar “factor S ”) y se define como la dosis absorbida promedio por unidad de actividad acumulada. Incluye toda dependencia de las propiedades físicas de la radiación y su interacción con el tejido objetivo: cantidad, tipo y energía de las partículas emitidas, forma, tamaño y posición relativa de volumen fuente y objetivo y forma de interacción de la radiación con el medio objetivo.

La actividad acumulada, en cambio, recoge la distribución del radiofármaco en el cuerpo y el decaimiento radiactivo.

De esta forma, el promedio de dosis absorbida en una región consecuencia de las desintegraciones de un tipo determinado producidas en otra región en un intervalo temporal T_D quedaría definida como el producto:

$$D(T_D) = \tilde{A}(T_D)S \quad (2.5)$$

Esta ecuación es de carácter general para cualquier volumen fuente y objetivo, ya sean éstos dos órganos, dos partes de un órganos, dos células...etc. Es válida independientemente del nivel de estudio.

Hasta ahora se ha operado pensando en un volumen fuente y otro objetivo, pero, independientemente de la escala de estudio, los volúmenes no son sólo dos, sino que suele haber varios volúmenes fuente y varios objetivos. Esto es así porque el interés de cálculo de dosis es sobre todo el cuerpo del paciente o una parte grande de él. Además cada volumen objetivo es, a su vez, fuente para sí mismo siempre que contenga radionúclido. Es necesario, entonces, generalizar el formalismo para un número arbitrario de volúmenes. El cálculo de la dosis absorbida promedio dentro de cada uno de esos volúmenes será una suma de las contribuciones del resto de acuerdo a la ecuación (2.5), escrita ahora como:

$$D(r_T, T_D) = \sum_{r_S} \tilde{A}(r_S, T_D) S(r_T \leftarrow r_S) \quad (2.6)$$

Donde el subíndice “S” se refiere a los volúmenes fuente y el subíndice “T” a los objetivo. Así, $D(r_T, T_D)$ es el promedio de dosis absorbida en un volumen objetivo cualquiera r_T durante un intervalo T_D , $\tilde{A}(r_S, T_D)$ es la actividad acumulada en el volumen fuente r_S en ese intervalo, y $S(r_T \leftarrow r_S)$ es la dosis absorbida media en r_T por cada desintegración producida en r_S . Como ya se ha señalado, r_T también contribuye en el caso general como uno de los r_S del sumatorio.

Si el resultado de una desintegración da lugar a varias emisiones diferentes también es necesario modificar el modelo para incluirlas en el factor S . En ese caso, si en una desintegración nuclear se producen Y_i transiciones de un tipo, de energía E_i , la energía media Δ_i emitida en esa transición será:

$$\Delta_i = Y_i E_i \quad (2.7)$$

Haciendo uso de (2.7), los factores S correspondientes al caso general de múltiples energías emitidas se calculan como:

$$S(r_T \leftarrow r_S) = \sum_i \frac{\Delta_i w_i(r_T \leftarrow r_S, E_i)}{m(r_T)} \quad (2.8)$$

Donde $w_i(r_T \leftarrow r_S, E_i)$ es la fracción de E_i absorbida en r_T procedente de r_S . Las expresiones (2.6), (2.3) y (2.8) constituyen la base del cálculo según el esquema descrito: en (2.3) se define la actividad acumulada y en (2.8) los factores S , que dan cuenta de toda dependencia del tipo y cantidad de la radiación emitida y de su interacción con el tejido. La ecuación (2.6) es la expresión general de dosis absorbida en cada región o volumen de interés como producto de ambas cantidades, separando la dependencia temporal (\tilde{A}) de las propiedades físicas (S). Gran parte del éxito del modelo MIRD es la sencillez que le aporta esa separación tan clara. El otro gran punto fuerte es lo universal del modelo: la ecuación (2.6) es válida independientemente de la composición o geometría de las regiones fuente y objetivo o de la distribución de

actividad. Pero no se debe olvidar que el esquema del cálculo parte de varias aproximaciones y que, como todo modelo físico de un sistema en estudio, posee también limitaciones importantes.

En primer lugar, la escala de tamaño de las regiones fuente y objetivo determina la resolución espacial. El volumen unidad escogido será considerado en el cálculo un emisor y receptor uniforme de radiación. En medicina nuclear lo más frecuente es emplear los órganos vitales como puntos básicos de cálculo asumiendo que la dosis en todos los puntos del órgano es igual a la dosis media. Esta aproximación se puede alejar de la realidad cuando el depósito de dosis se acumula en determinadas subestructuras del órgano en cuestión. Un ejemplo de ello es, justamente, la radioembolización: las microesferas no se distribuyen uniformemente por el hígado sano ni por el tejido tumoral sino que permanecen retenidas en los capilares sanguíneos. En un caso como ese se evidencia la utilidad de reducir el tamaño de muestreo a subregiones más pequeñas. Este es precisamente el enfoque de la dosimetría vóxel. Pese a todo, la concentración de isótopos microscópicamente puede ser enormemente irregular, y la distribución espacial real de la dosis puede diferir muchísimo de la que se modela a partir de la imagen médica, sea ésta de la resolución que sea. Simplemente será posible acercar la resolución espacial al máximo que permita el tamaño de vóxel de las imágenes de medicina nuclear empleadas para el cálculo.

Como ya se ha dicho, en las expresiones arriba expuestas se ha asumido que la masa de los volúmenes es constante. Esta aproximación no es crítica salvo en los casos en los que el tiempo de tratamiento sea muy largo en relación con los cambios corporales. El ejemplo clásico es el de la dosis en el feto causada por isótopos de vida media comparable al tiempo de gestación.

Ligado a lo anterior está el hecho de que el modelo utiliza como dato la distribución de actividad. Por lo tanto se supone que se dispone de esa distribución, cuando eso es algo enormemente difícil en el caso general. La evolución del radioisótopo una vez dentro del organismo varía en función del paciente. El cálculo, para el caso general de la actividad acumulada en cada punto, es un problema de gran envergadura. Se simplifica mucho si la escala de tiempos de alguno de los procesos puestos en juego es muy diferente del resto. Estos procesos son:

- El tiempo de decaimiento radiactivo, expresado con el período de semidesintegración del isótopo.
- El tiempo de absorción del radiofármaco en las regiones de interés,
- El tiempo de eliminación del isótopo de las regiones de interés.

En función de los valores relativos entre ellos, se puede considerar el período de semidesintegración como nulo o infinito, la absorción como instantánea o el tiempo de eliminación infinito, haciendo los cálculos más accesibles. Habitualmente se modela la eliminación como una exponencial, definiendo el “semiperíodo biológico” asociado a dicha forma matemática de decaimiento. También se define el “semiperíodo efectivo” como la combinación de ambas componentes, física y biológica. Existe una amplia documentación de estas aproximaciones y los cálculos que se derivan de cada una de ellas, siendo la biocinética un problema de gran interés y dificultad por sí sólo^{68, 69}.

La manera habitual de evaluar esos parámetros es mediante un estudio previo del comportamiento promedio de cada volumen al respecto. Además de ser una estimación con mucha incertidumbre, resulta trabajoso y puede requerir estudios adicionales con las consecuentes inconveniencias para el paciente. Hacer este análisis será tanto más complicado cuanto más pequeño sea el volumen de estudio, tanto por la cantidad de cálculos necesarios como por la complejidad del modelo como –y sobre todo- por la dificultad de tomar datos de la evolución de la actividad a una escala pequeña. De cualquier modo, cuanta más información cuantitativa se tenga de la distribución de actividad en el cuerpo tanto más fiable será el cálculo.

Por otro lado, aun suponiendo conocida la actividad en cada punto y su evolución temporal, es necesario disponer de los factores S . Esos valores de dosis absorbida por desintegración han sido contrastados por experimentos y mediante simulación Monte Carlo. El cálculo de los factores S es un problema físico de interacción de la radiación con los tejidos. Los procesos microscópicos son conocidos y la dificultad radica en la computación de esas interacciones más que en su modelado. Durante años se han publicado datos al respecto y hoy en día se dispone de valores tabulados a las diferentes dimensiones de interés. A las escalas pequeñas, como la célula o el vóxel, el cálculo del factor S se limita a los parámetros físicos; a escalas mayores como los órganos se debe contemplar también la anatomía del paciente. Para este caso se usan maniqués

antropomórficos que permiten realizar simulaciones Monte Carlo para un paciente estándar, y con ello se han desarrollado bases de datos de factores S para los distintos fármacos existentes en el mercado. No se entrará aquí en los detalles técnicos del cálculo de factores S al nivel de órganos por no ser el objetivo de este trabajo, pero son de gran utilidad, sobre todo en diagnóstico por imagen de medicina nuclear. En cambio sí se hablará en lo que sigue algo más sobre el modelado microscópico de los factores S desde el punto de vista puramente físico.

En resumen se puede decir que, pese a sus limitaciones, el modelo MIRD ofrece una solución a la dosimetría interna que hasta la fecha se usa en los pacientes de todo el mundo con buenos resultados; la comunidad internacional la da por buena y se avanza continuamente en ese campo.

2.5 Aplicación al nivel de vóxel: aproximación VSV

El uso más extendido del método MIRD es el de la dosimetría en órganos, objetivo buscado en la medicina nuclear diagnóstica. Pero, como se ha insistido antes, el método no impone ningún requisito de dimensión espacial de las regiones de interés. Se ha trabajado tanto al nivel del órgano como a niveles inferiores. La primera disminución de escala surge ante la distinta captación o reacción frente a la radiación de distintas partes de un mismo órgano. Aplicando el formalismo a esas subregiones se obtiene una mejor aproximación a la realidad aunque la diferencia conceptual casi no existe. En cuanto a la actividad en esos volúmenes, la tecnología de imagen en medicina nuclear, incluso en sus versiones planares más antiguas, informa de la localización de las zonas de mayor o menor captación de isótopo. La estimación de la evolución temporal necesaria para obtener la actividad acumulada puede llevarse a cabo mediante estudios en distintos instantes.

El paso al volumen más pequeño disponible llega con la implantación de los actuales equipos de diagnóstico, donde se pueden adquirir estudios anatómicos tridimensionales. El límite de resolución que impongan esos estudios será la cota superior para el tamaño de volúmenes fuente y objetivo. Las imágenes digitales no son sino una matriz numérica -en este caso de tres dimensiones- cuyos valores reflejan la captación de eventos en el detector provenientes de una zona del paciente. Esa zona será el vóxel,

unidad elemental de la imagen. El valor asignado a cada vóxel está relacionado con la actividad promedio emitida por él y de la matriz es posible deducir el mapa de actividad en un instante dado. Si se posee información suficiente sobre la evolución de ese mapa de actividad se podrá disponer de la distribución de actividad acumulada en el paciente. Así, aplicando la ecuación (2.6) usando esos vóxeles como volúmenes fuente y objetivo se puede calcular la dosis absorbida en cada vóxel. Esta aplicación del esquema MIRD se conoce en la literatura con el acrónimo VSV (del inglés “*voxel S Value approach*”). La expresión (2.6) pasaría a:

$$D(\text{vóxel}_T, T_D) = \sum_{r_s} \tilde{A}(\text{vóxel}_S, T_D) S(\text{vóxel}_T \leftarrow \text{vóxel}_S) \quad (2.9)$$

Donde el sumatorio iría desde 0 (la dosis recibida en el vóxel_T por desintegraciones en su mismo seno) hasta el número de vóxeles_S próximos que se desee considerar (que irá en función del nivel de incertidumbre que se esté dispuesto a aceptar y del alcance de las partículas emitidas).

Claro está que, para poder calcular el sumatorio, se necesitan los factores *S* en las dimensiones del vóxel:

$$S(\text{vóxel}_T \leftarrow \text{vóxel}_S) = \sum_i \frac{\Delta_i W_i(\text{vóxel}_T \leftarrow \text{vóxel}_S, E_i)}{m(\text{vóxel}_T)} \quad (2.10)$$

Estos factores se han estimado para diferentes isótopos en algunos tamaños de vóxel hace años⁶². Se trata de un problema físico clásico, el mismo que se encuentra en el método de núcleo puntual antes descrito, y se usa como base para cualquier cálculo de dosis por administración de isótopos. De hecho, el cálculo VSV se reduce matemáticamente a una convolución entre dos matrices de tres dimensiones: la distribución de actividad acumulada y la distribución de factores *S*. Esta última la forman los factores de cada vóxel con sus vóxeles más cercanos y es la que actúa como núcleo de convolución. Por ello aquí se hará referencia a esos valores como factores *S*, núcleos de convolución o *kernel* (nomenclatura habitual para un núcleo de convolución) indistintamente.

El valor de los factores *S* entre vóxeles no requiere del uso de maniqués antropomórficos, pues se dispone de la anatomía específica del paciente (obtenida de la forma que sea del estudio de imagen de medicina nuclear). Se considera el tejido como equivalente a agua por sencillez. Esta aproximación no resta demasiada exactitud al

cálculo salvo en las zonas de transición abrupta entre coeficientes de atenuación. Así, una vez modelada y calculada la dosis absorbida por desintegración a una distancia dada, el único parámetro existente es la distancia de cada vóxel objetivo a los vóxeles fuente próximos considerados significativos para el cálculo. Los vóxeles se distribuyen por definición en una red tridimensional regular, luego esas distancias son conocidas.

Habitualmente los factores S al nivel de vóxel se obtienen mediante simulación Monte Carlo. Están tabulados para diferentes espaciados y por supuesto para los distintos radionúclidos más comunes empleados en medicina nuclear^{62, 70}. Una publicación reciente compara distintos códigos Monte Carlo para su obtención, obteniendo pocas diferencias⁷¹.

Las limitaciones descritas anteriormente para el método MIRD no desaparecen en su variante VSV. En esta aproximación quedan de acuerdo a lo siguiente:

- El tamaño de la región de interés ya no es objeto de estudio puesto que es conocido y fijo. El vóxel es la región espacial con información de la distribución de actividad más pequeña posible, por lo que se está en la cota superior de resolución espacial para este problema. Pero sus dimensiones son macroscópicas y el estudio a este nivel tampoco da cuenta de la compleja distribución espacial de dosis a nivel microscópico, lo cual, por supuesto, dota al método VSV de una resolución espacial mejor, pero limitada. Lo significativo que sea el tamaño del vóxel, desde el punto de vista clínico, es discusión aparte, pero actualmente la dosimetría de pacientes en medicina nuclear no puede dar más de sí en este aspecto.

- La masa del vóxel se considera constante. Esto no supone una merma de precisión importante, puesto que el vóxel se puede considerar como un volumen macroscópico donde la cantidad de materia es suficientemente grande como para que el radiofármaco que hay en ella sea de una masa despreciable. Esto será cierto siempre que el tiempo involucrado en la captación, eliminación y decaimiento sea mucho menor que el crecimiento o disminución de tamaño de los tejidos. Como ya se ha dicho anteriormente esto ocurre en la mayoría de los casos, siendo posibles excepciones la dosis en feto o variaciones tumorales muy rápidas frente a la vida media del isótopo.

- La determinación de la actividad acumulada es un problema mayor que en el método MIRD al nivel de órganos. Se tendrá que disponer de la evolución del

radiofármaco dentro de cada vóxel, algo casi imposible en la mayoría de los casos. Tan sólo será viable si se dan las siguientes dos condiciones: que la captación del radiofármaco en los vóxeles se puede considerar instantánea; y que la distribución de actividad desde ese momento no varíe, o lo haga de una forma extraordinariamente sencilla y predecible.

- El cálculo de los factores S no es una limitación tan grande como la anterior. Como ya se ha dicho, hay disponibles bases de datos contrastadas para distintos isótopos. Su estimación se ha realizado mediante simulación Monte Carlo, lo que los hace valores muy fiables. No hay en ellos dependencia alguna del paciente en estudio: el núcleo de convolución es un invariante espacial que se aplica a la matriz de actividad acumulada.

2.6 Aplicación del modelo MIRD en tratamiento con microesferas

El caso de la radioembolización con microesferas de ^{90}Y no es una excepción dentro de la terapia con isótopos y el cálculo de dosis emplea el esquema descrito por el comité MIRD. Eso sí, con algunas peculiaridades debido a las características específicas del radiofármaco y del procedimiento por el que se administra.

Las esferas se introducen directamente en la arteria hepática y en cuestión de segundos se detienen en los capilares sanguíneos, así que la incorporación se puede considerar instantánea sin pega alguna. Además, el implante es permanente y no debería eliminarse por fluidos corporales, luego no es necesario considerar un decaimiento efectivo puesto que éste será sencillamente el decaimiento físico del itrio administrado.

La forma en la que se fijan las microesferas en el hígado, quedando atrapadas en los capilares, hace que su distribución espacial apenas cambie con el tiempo, por lo cual no es necesario adquirir imágenes consecutivas para el cálculo de la actividad acumulada. Ésta se reducirá a una simple integral temporal de la actividad. De acuerdo a estas razonables aproximaciones, la actividad acumulada en cada región fuente será

$$\tilde{A} = \int_0^{\infty} A(t) dt = \int_0^{\infty} A_0 e^{-\ln 2 \frac{t}{T_{1/2}}} dt = \frac{A_0 T_{1/2}}{\ln 2} \quad (2.11)$$

Donde A_0 es la actividad inicial en la región y $T_{1/2}$ el período de semidesintegración del ^{90}Y .

De esta manera el cálculo de dosis absorbida en la región diana se simplifica mucho respecto al caso general, obteniendo la siguiente expresión particular de (2.4):

$$D = \frac{\Delta W}{m} \tilde{A} = \frac{\Delta W}{m} \frac{A_0 T_{1/2}}{\ln 2} \quad (2.12)$$

que servirá de punto de partida para cualquier cálculo de dosis absorbida independientemente de la escala en la que se trabaje. La ecuación (2.12) se ha obtenido a partir de las características especiales de la radioembolización con microesferas de ^{90}Y y conserva su generalidad en cuanto al tamaño de las regiones fuente/diana.

Lo más inmediato es procurar reproducir la dosis del esquema MIRD al nivel del órgano a partir de las nuevas ecuaciones. Los órganos de interés serán aquellos en los que haya posibilidad de depósito de microesferas: lesión a tratar, hígado y pulmones. El tumor o metástasis es, en principio, el máximo receptor de esferas y la estructura que más dosis recibirá. El hígado sano que lo rodea se verá irradiado de forma significativa por asimilar en su seno un porcentaje del isótopo. Esto es debido a que el flujo procedente de la arteria hepática irriga principalmente al tejido neoplásico pero en menor medida también al sano. Por último, los pulmones pueden recibir una parte de la actividad inyectada como resultado de una fuga desde la zona de tratamiento^{72, 73}. El tratamiento estará contraindicado si la dosis esperable en los pulmones sobrepasa un umbral, pero, en caso de no superarlo, puede llevarse a cabo. De cualquier modo siempre conviene estimar el riesgo de neumonitis asociado.

Al tratarse de un emisor beta, el depósito de energía al nivel del órgano puede considerarse local. Esto quiere decir que el alcance de la radiación es suficientemente corto como para aceptar la aproximación de que toda la energía emitida en un órgano se absorbe en él, es decir, w es igual a la unidad. Igualmente se puede despreciar la radiación de frenado emergente (*bremmsstrahlung*) frente a la cantidad de energía absorbida. Esto permite asociar la dosis absorbida en cada órgano a la actividad existente en él mismo, prescindiendo de los términos cruzados de la ecuación (2.6). Tan sólo será necesario sustituir en (2.12) los valores correspondientes a las estructuras de

interés. Las variables que incluye son la masa del volumen, la actividad introducida en él y los parámetros físicos conocidos $T_{1/2}$, (esta última dependiente del tejido particular). De todas ellas, la actividad es la única que puede ofrecer alguna dificultad de cálculo.

La literatura se refiere a la aplicación del esquema MIRD para RE en el nivel del órgano como el “método de partición”^{27, 37, 74}. Los volúmenes en estudio serán aquellos órganos donde haya alguna posibilidad de presencia de radiofármaco: tumor, hígado sano y pulmones. Como se sabe, es posible que algo de itrio migre al parénquima pulmonar a través de los vasos sanguíneos. El hígado, en cuyo seno está el tumor, se ve irradiado de forma significativa. Dependiendo de la distribución de la(s) lesión(es) en el tejido hepático será más o menos fiable la distinción entre tejido enfermo y sano, incluso no dejando otra opción que el cálculo de dosis en el hígado total (considerado como hígado sano más enfermedad). También puede darse una fuga de isótopo al tracto digestivo, pero, en ese caso, el tratamiento no está recomendado luego no se suele realizar el cálculo de dosis en intestino o estómago⁷²⁻⁷⁴.

Como ya se ha dicho, el problema ahora pasa a ser conocer la actividad administrada de inicio en cada región. Para ello lo habitual es emplear los datos de una exploración gammagráfica previa. Las cuentas relativas en regiones de interés (ROIs, del inglés *region of interest*) sobre la proyección de los órganos permiten cuantificar los porcentajes de actividad existentes en cada uno de ellos:

- La fracción de actividad entre los pulmones y el hígado total (suponiendo que toda la actividad está en unos u otro) se denomina fracción de *shunt* pulmonar L , y se calcula como:

$$L = \frac{A_{Pulmones}}{A_{Total}} \quad (2.13)$$

- La proporción entre la cantidad de actividad en el tumor y en el hígado sano se define como la relación de captación tumor-tejido, T/N :

$$T / N = \frac{\left(\frac{A_{Tumor}}{m_{Tumor}} \right)}{\left(\frac{A_{HigadoSano}}{m_{HigadoSano}} \right)} \quad (2.14)$$

Una vez definidas estas dos magnitudes podemos sustituir en la expresión general (2.12), siempre teniendo en cuenta una condición de normalización inicial:

$$A_{Total} = A_{Tumor} + A_{HigadoSano} + A_{Pulmones} \quad (2.15)$$

Donde A_{Total} es la actividad total administrada vía arterial.

Tras algunas manipulaciones algebraicas elementales, se deduce que para el caso del pulmón, (2.12) tomaría la forma:

$$D_{Pulmones} = \left(\frac{\Delta T_{1/2}}{\ln 2} \right) \frac{A_{Total} L}{m_{Pulmones}} \quad (2.16)$$

De igual modo, en el caso del hígado total (tejido sano y tumor conjuntamente):

$$D_{HigadoTotal} = \left(\frac{\Delta T_{1/2}}{\ln 2} \right) \frac{A_{Total} (1-L)}{m_{HigadoTotal}} \quad (2.17)$$

Y la dosis absorbida en el hígado sano, según el modelo, sería:

$$D_{HigadoSano} = \left(\frac{\Delta T_{1/2}}{\ln 2} \right) \frac{A_{Total} (1-L)}{\left(m_{HigadoSano} + (T/N)m_{Tumor} \right)} \quad (2.18)$$

Por último, en el caso del tumor, la expresión (2.12) queda como sigue:

$$D_{Tumor} = \left(\frac{\Delta T_{1/2}}{\ln 2} \right) \frac{A_{Total} (T/N)(1-L)}{\left(m_{HigadoSano} + (T/N)m_{Tumor} \right)} \quad (2.19)$$

O de forma más sencilla:

$$D_{Tumor} = (T/N) D_{HigadoSano} \quad (2.20)$$

En el caso de tratar lóbulos hepáticos de forma individual –administrando el fármaco a través del vaso arterial que irrigue exclusivamente un lóbulo-, las ecuaciones (2.17) a (2.20) serían igualmente válidas, solo que se referirían únicamente al lóbulo tratado en lugar de al hígado completo. En ese caso haría falta una volumetría lobular para poder establecer las dosis promedio al hígado total, mediante una simple proporción de volúmenes entre la zona tratada y el resto del hígado.

De esa manera sería posible conocer la dosis promedio en cada estructura a partir de un solo estudio de medicina nuclear suficientemente representativo del depósito espacial de las microesferas. Es necesario, eso sí, poder delimitar medianamente bien el tumor para estimar la dosis que recibe (y por ende el hígado sano). Esta aproximación está extendida en los centros que emplean la técnica, y se considera un buen estándar de estimación de dosis. No obstante, carece de información sobre la distribución espacial de dosis pese a que se dispone de imágenes diagnósticas con resolución espacial de milímetros. La manera de explotar esa información es mediante el método VSV antes expuesto. En el siguiente apartado se expone su aplicación a la RE hepática.

2.7 Aplicación del método VSV en tratamientos de RE hepática

Al emplear la expresión (2.9) en este caso particular, las ventajas encontradas son muchas y permiten que el cálculo de dosis sea factible. Por un lado se puede trabajar con una distribución de actividad acumulada conocida. Como ya se ha dicho, frente al tiempo de tratamiento se pueden considerar la captación instantánea y la eliminación nula. Como se sabe, a partir de un único estudio se dispone de todos los datos necesarios para calcular la actividad acumulada en cada vóxel. Por otra parte, el escaso alcance de la radiación beta simplifica mucho en número los términos cruzados de (2.9), puesto que sólo será relevante la contribución de los vóxeles próximos. Al suponer que el tejido es equivalente a agua y al estar las regiones de cálculo a distancias fijas (el espaciado entre vóxeles), los factores S necesarios son totalmente genéricos para un mismo isótopo. La tabla de factores S usada para el cálculo se suele denominar núcleo de convolución puesto que la suma descrita en (2.9) no es sino una convolución matemática de la distribución de actividad acumulada con la distribución espacial de factores S en torno a la región diana. Estos núcleos o *kernel* están calculados y

contrastados y se pueden obtener fácilmente de la referencia MIRD clásica al respecto⁶² e incluso existe una base de datos de libre acceso⁷⁰. Existen para distintos espaciados, en función de la resolución buscada, obtenidos mediante simulación Monte Carlo a partir del espectro incidente del ⁹⁰Y.

El método matemático escogido para atacar el cálculo de la dosis en cada punto puede variar. La expresión (2.9) proporcionaría la dosis absorbida en un vóxel, pero se dispone de una red tridimensional de vóxeles como datos de origen. Matemáticamente se transformará la matriz de actividad acumulada en una matriz de dosis absorbida mediante una convolución con el núcleo. Esta operación, conceptualmente es un emborronamiento de la matriz de actividad como consecuencia de la actividad de los vóxeles próximos, y su definición teórica, para el caso continuo sería:

$$D(\bar{r}) = \int \tilde{A}(\bar{r}')K(\bar{r} - \bar{r}')d(\bar{r}') \quad (2.21)$$

Donde $D(\bar{r})$ sería la dosis en un punto, $\tilde{A}(\bar{r}')$ la actividad acumulada en el punto y $K(\bar{r} - \bar{r}')$ el núcleo de convolución responsable de la contribución de los factores S . En el caso discreto esa integral se transforma en un sumatorio de tantos términos como vóxeles se consideren en el cálculo (se toman aquellos cuya distancia al punto sea pequeña comparada con el alcance de la carga emitida).

Con el propósito de reducir tiempo de cálculo se puede trabajar en el espacio de Fourier o de Hartley asociado y transformar la convolución en un simple producto algebraico. Para ello se emplea la transformada rápida de Fourier (FFT, del inglés *Fast Fourier Transform*) o de Hartley (FHT, del inglés *Fast Hartley Transform*), siendo posible gracias al carácter invariante del núcleo de convolución (ese es el significado matemático de que el tejido sea equivalente a agua, puesto que entonces el medio será homogéneo frente a la radiación, aproximación razonable al tratarse del seno del hígado, órgano con pocas heterogeneidades en ese sentido).

De acuerdo a las consideraciones expuestas, el caso general de dosis en la región diana procedente de la región fuente descrito en (2.6) tomaría la forma particular (2.12) para el caso de RE con microesferas de ⁹⁰Y. Al tratarse de dosimetría al nivel de vóxel, la ecuación general (2.9) se convierte en:

$$D(\text{vóxel}_T, T_D) = \sum_{r_s} \frac{A_0(\text{vóxel}_S, T_D) T_{1/2}}{\ln 2} S(\text{vóxel}_T \leftarrow \text{vóxel}_S) \quad (2.22)$$

Esos valores de dosis absorbida en cada vóxel forman una matriz tridimensional que se identifica con la distribución de dosis en el paciente. La convolución descrita en (2.21) permite evaluar esa matriz a partir de la matriz de actividad, lo cual es totalmente equivalente a construir la matriz de dosis término a término. La discretización de la expresión (2.21) requiere del uso de las matrices numéricas $\tilde{\mathbf{A}}$ y \mathbf{K} en lugar de las distribuciones $\tilde{A}(\bar{r}') y K(\bar{r} - \bar{r}')$ y se expresa como:

$$\mathbf{D} = \tilde{\mathbf{A}} \otimes \mathbf{K} \quad (2.23)$$

Siendo \mathbf{D} la matriz de dosis absorbida promedio en cada vóxel, $\tilde{\mathbf{A}}$ la matriz de actividad acumulada obtenida del estudio diagnóstico de medicina nuclear y \mathbf{K} la distribución espacial de factores S al nivel de vóxel, que actúa como núcleo de convolución como ya se ha explicado. De igual modo, conociendo los valores de actividad acumulada como función de los de actividad administrada A_0 (que forman la matriz \mathbf{A}_0), se puede escribir:

$$\mathbf{D} = \frac{T_{1/2}}{\ln 2} (\mathbf{A}_0 \otimes \mathbf{K}) \quad (2.24)$$

Esta será la fórmula empleada en este trabajo para el cálculo de la matriz de dosis con el método VSV mediante convolución en radioembolización hepática con microesferas de ^{90}Y .

3 PRESCRIPCIONES EN TERAPIA DE MEDICINA NUCLEAR: EL CASO DE LA RADIOEMBOLIZACIÓN.

3.1 Prescripción actual en medicina nuclear en general: estandarizada y no personalizada

La forma de prescribir en medicina nuclear ha estado y está condicionada por las características y la evolución de esta disciplina. En las aplicaciones médicas de las fuentes no encapsuladas coexisten el diagnóstico y el tratamiento, y la manera correcta de estimar el balance riesgo-beneficio es muy diferente entre ambos enfoques. En gran parte esto es debido a la variación de niveles de dosis encontrados al administrar radiofármacos en función de la técnica particular. En el caso del diagnóstico la justificación es general. Está basada en el punto de vista de beneficio para la población y se parte de la suposición de que en la mayor parte de las situaciones el hecho de que la prueba diagnóstica vaya a aportar alguna ventaja clara al paciente, por pequeña que ésta sea, puede justificar el procedimiento. Dicho con otras palabras: en muchos casos de adquisición de imagen para el diagnóstico con isótopos radiactivos, el riesgo es tan bajo que se considera por defecto menor que el beneficio. En cambio, la terapia con radiaciones involucra dosis más altas, y, por lo tanto, es preciso un cálculo más personalizado de los efectos de las radiaciones -tanto de los deseados como de los no deseados-. Los efectos no deseados que se manejan en tratamiento con radiofármacos incluyen el riesgo estocástico de cáncer radioinducido, pero también problemas deterministas de gravedad, como toxicidad hematológica, fallo renal, neumonitis, daño al tejido intestinal o enfermedad hepática radioinducida, entre otros.

Como ya ha sido comentado anteriormente, las peculiaridades de la dosis interna recibida al incorporar un radiofármaco hacen difícil el cálculo. Eso, unido al hecho de que el mayor número de procedimientos en medicina nuclear sean diagnósticos, ha causado que estos tratamientos no hayan avanzado, en lo que al cálculo de dosis se refiere, al mismo ritmo que sus análogos de radioterapia externa y braquiterapia con fuentes radiactivas encapsuladas. Esta dificultad en determinar la dosis absorbida se traslada a la determinación del riesgo asociado, por lo que la prescripción

tradicionalmente ha adolecido de una estandarización basada en el empirismo clínico del “prueba-error” y no en una cuantificación del daño como sería deseable.

Una de las recomendaciones de la ICRU, emitida ya desde el documento ICRU 32⁷⁵, es la de emitir una prescripción en dosis absorbida en los tratamientos de pacientes individuales, frente a la prescripción clásica en valores de actividad. Pese a la clara ventaja conceptual de prescribir en dosis absorbida, no suele resultar sencillo realizar un análisis personalizado del metabolismo del fármaco en cada paciente particular. Más complicado aún es emplear otros parámetros biológicos de cuantificación del daño, como la BED o EUD, ya definidas en el capítulo anterior. Por todo ello, la estandarización de los valores de prescripción es una práctica muy habitual en los tratamientos de medicina nuclear. Precisamente, en el caso de la radioembolización, no se da tanto ese problema debido a las características específicas de la técnica (tipo de emisión y forma de depósito de las esferas). Es por ello que se convierte en un tratamiento candidato a usar una prescripción en dosis absorbida, y a aprovechar las ventajas de su significado físico y radiobiológico. A continuación se verán los sistemas empleados para prescribir en la terapia con microesferas.

En lo que sigue, al hablar de dosis se refiere a la dosis absorbida.

3.2 Prescripción en radioembolización hepática con microesferas.

Las características físicas de las esferas, y su especial forma de depositarse en los capilares sanguíneos, son aspectos determinantes en la viabilidad de esta técnica como alternativa terapéutica. Estas características posibilitan el tratamiento. Pero son a su vez, paradójicamente, responsables de la dificultad de relacionar los parámetros físicos fácilmente medibles –principalmente la dosis absorbida- con los efectos terapéuticos obtenidos –control tumoral y daño radioinducido-. Este hecho ya ha sido señalado anteriormente. Por ello, cualquier variación en el tamaño, actividad o comportamiento de las microesferas puede alterar sustancialmente los efectos que produciría en los tejidos una misma actividad de radiofármaco. Se da la circunstancia de que existen en el mercado dos productos diferentes distribuidos por dos fabricantes distintos, y ambos productos difieren en material de base, tamaño y actividad por microesfera. Cada

fabricante ha recomendado el sistema de prescripción que la experiencia clínica adquirida hasta la fecha le ha ofrecido como más fiable por uno u otro motivo. Estos sistemas de prescripción han sido aplicados en los estudios clínicos iniciales, fuente primaria empleada por los usuarios para tomar las decisiones en el tratamiento de sus pacientes. No se discutirá aquí, ni mucho menos, la validez de dichos métodos, que han demostrado su eficacia en miles de pacientes en el mundo durante años. Sin embargo, como ya se ha señalado, sí que es posible disponer de una prescripción con mayor valor predictivo a partir de valores más precisos de las distribuciones de dosis.

Cuando un especialista se dispone a poner en marcha una técnica terapéutica suele acudir a las recomendaciones emitidas por los mayores expertos en la materia o por organismos científicos internacionales. En el caso de la radioembolización hepática se dispone de consensos de grupos de trabajo de reconocido prestigio^{72, 76, 77}, trabajos de revisión⁷⁴ e incluso de recomendaciones ex profeso de entidades como la *American Association of Physicist in Medicine (AAPM)*³⁷ o la Asociación Europea de Medicina Nuclear (*EANM, European Association of Nuclear Medicine*)⁷⁸. Allí se describen los sistemas de prescripción recomendados por los dos fabricantes y se consideran como el estándar actual, aunque recomiendan cada vez con mayor fuerza el uso complementario de cálculos dosimétricos tridimensionales. Se podría decir que, en la literatura especializada, es un clamor la llamada al uso de información dosimétrica en tres dimensiones para la prescripción^{15, 22, 37, 79}.

Los métodos disponibles actualmente para la prescripción con microesferas son:

- Método empírico, carente de cualquier personalización a cada caso particular.
- Método de la superficie corporal (BSA, del inglés *body surface area*), que tiene en cuenta la envergadura del paciente y el tamaño de su hígado para prevenir efectos secundarios pero que pierde utilidad en los casos en que estos valores no son los más habituales.
- Método MIRD monocompartimental, que se basa en el concepto del método MIRD, ya con un sentido físico, pero sin distinguir hígado de tumor.
- Método de partición, aplicación más completa del esquema MIRD. Con sentido físico y clínico pero sin información sobre la distribución espacial. De difícil aplicación en la mayor parte de los casos.

- Métodos tridimensionales, con varias posibilidades en desarrollo. Aún poco extendidos y sin apenas datos clínicos disponibles.

3.3 Simulación previa con ^{99m}Tc -MAA.

En la explicación detallada de estos cálculos dosimétricos se verá a menudo que se emplea un concepto ya citado anteriormente que da cuenta de las posibles fugas de actividad –y por tanto dosis- a los pulmones del paciente. Este porcentaje de fuga se suele denominar *shunt* pulmonar en la literatura^{37, 78}. Su importancia reside en que el tejido pulmonar es el único destino externo al hígado que tienen habitualmente las microesferas. Las fugas al pulmón pueden ser toleradas en la mayoría de los pacientes si no superan un determinado nivel de riesgo. En cambio, la posibilidad de fugas a otros vasos extrahepáticos, por ejemplo al tracto digestivo, constituye un factor de riesgo alto y puede ser causa de no indicación del tratamiento.

Para evaluar la cantidad de radiofármaco en los distintos órganos en juego, se realiza una simulación del tratamiento unos días antes. Esta simulación consiste en: realizar primero un angiograma como el previsto para el tratamiento, en las mismas condiciones y en la misma sala; a continuación, la administración en la arteria de interés de macroagregados de albúmina marcados con ^{99m}Tc (^{99m}Tc -MAA); y posteriormente una adquisición de imagen de medicina nuclear. Esto persigue un doble objetivo:

- Por un lado, la simulación puramente dosimétrica, que permite evaluar la distribución del isótopo. El resultado de ella determinará si el paciente es apto para el tratamiento, y en caso positivo la actividad óptima que se debe administrar.
- Por otro lado, el realizar un estudio vascular angiográfico de ensayo aporta mucha información sobre el árbol hepático específico del paciente, sus anormalidades y los riesgos que pueden implicar, así como la manera más adecuada de afrontar el tratamiento real posteriormente. El personal intervencionista se encontrará durante este procedimiento con la situación que habrá de afrontar en el tratamiento. Durante la simulación pueden identificarse fugas no deseadas y corregirse con embolizaciones, adecuando el flujo sanguíneo a los intereses terapéuticos^{38, 80}. En algunos casos puede ser necesario un estudio más complejo, angiograma-CT, donde se adquiere una imagen

radiológica tomográfica (CT, del inglés *computed tomography*) durante la administración de contraste radiológico vía catéter introducido en la arteria hepática. Eso permite discernir mejor las diferentes zonas afectas por la enfermedad.

Durante esta intervención se deba introducir una sustancia análoga al radiofármaco de tratamiento: que siga un patrón de avance y parada por los vasos hepáticos igual al de las microesferas, y que emita radiación para poder ser detectado y evaluar así dónde se produce el depósito del fármaco. El mejor candidato disponible actualmente para emular el comportamiento de las esferas son los macroagregados de albúmina (MAA), debido a que tienen un tamaño bastante similar: su diámetro está en el rango de 10-100 μm , frente a 20-60 μm (microesferas de resina) y 20-30 μm (microesferas de vidrio). Al tener una geometría parecida, la distribución en los capilares sanguíneos se considera análoga. Una característica importante de los MAA es que no permanecen para siempre, lo cual impediría su uso como material de simulación puesto que produciría un efecto embolizador por sí mismo. A los pocos días –el tratamiento se realizará unos 7 días después- se habrá reabsorbido en el organismo y el $^{99\text{m}}\text{Tc}$ habrá decaído o habrá sido eliminado sin dejar rastro. La degradación de los MAA puede comenzar en seguida, por lo que se recomienda adquirir la imagen en gammacámara inmediatamente después de la administración del $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA. Eso evitará que la imagen se enmascare con actividad libre que puede ser captada por otros órganos, como el tiroides o el tracto digestivo⁸¹.

Una vez administrado el $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA se adquieren las imágenes necesarias para decidir los aspectos dosimétricos del tratamiento. Ese isótopo no en vano es el más empleado en medicina nuclear. Su período de semidesintegración es el ideal (6.01 h), suficientemente largo como para que no decaiga durante la adquisición pero suficientemente corto como para no causar preocupaciones como residuo. Su emisión (gamma de 140 keV) es muy bien detectada por las gammacámaras. Al ser un emisor de fotones, la imagen resultante es bastante nítida y pueden localizarse en los estudios las zonas de mayor y menor captación.

En primer lugar, para evaluar las fugas pulmonares es necesario un estudio amplio, normalmente torácico-abdominal para incluir los pulmones e intestino al completo. Se emplea una gammacámara para adquirir el estudio de captación. Este estudio suele ser planar y consta de dos proyecciones, una antero-posterior y otra postero-anterior, como

se muestra en el ejemplo de la figura 3.1. La distancia al detector de los puntos de actividad es crítica en la estimación de ésta, y por ello es necesario tener en cuenta ambas proyecciones para minimizar el error causado por esa dependencia geométrica. La relación entre las cuentas totales procedentes de los diferentes órganos permite conocer la cantidad aproximada de actividad que irá a fijarse en cada uno. Este estudio planar se emplea como estándar con éxito para el cálculo de las fugas a los pulmones. Para determinar el porcentaje de fugas (*shunt*) a pulmones se contornean regiones de interés (ROIs) en las zonas fácilmente reconocibles correspondientes a pulmones y a hígado. Se observa una mayor captación en el tejido hepático, y una ausencia casi total de cuentas fuera de estos dos órganos (correspondiente al fondo inherente a la medida pero despreciable frente a las cuentas totales en las zonas donde se ha depositado realmente el isótopo).

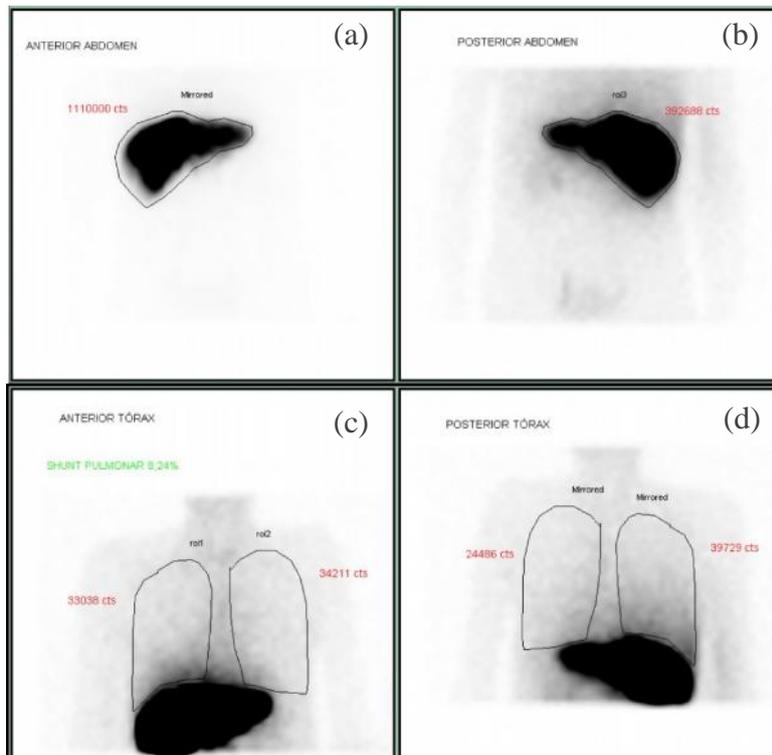


Figura 3.1. Proyecciones obtenidas en una gammagrafía tras la administración de ^{99m}Tc -MAA en un paciente candidato a tratamiento de radioembolización. Se muestra regiones de interés incluyendo el hígado en las proyecciones antero-posterior (a) y postero-anterior (b), y los pulmones en las proyecciones antero-posterior (d) y postero-anterior (e). Las cuentas registradas en esas regiones permiten estimar la fuga de actividad pulmonar.

Para el cálculo de las cuentas totales en los dos órganos estudiados a partir de las dos proyecciones se emplea la media geométrica. Posteriormente se aplica la definición del *shunt* pulmonar de acuerdo a la ecuación (2.13), en la cual se sustituyen los valores de actividad total prevista (A) a partir de las cuentas totales (C) en las ROIs.

$$\frac{A_{Pulmones}}{A_{Total}} = \frac{C(Pulmones)}{C(Hígado) + C(Pulmones)} \quad (3.1)$$

Donde las cuentas totales en ambos casos se calculan como:

$$C = \sqrt{C^2[ROI_{ANTERIOR}] \cdot C^2[ROI_{POSTERIOR}]} \quad (3.2)$$

En función del valor de la fracción de fugas así obtenido, y de la dosis que eso puede implicar en los pulmones, se valora la reducción de actividad necesaria para evitar riesgos. Como ya se ha dicho, un valor excesivo puede llegar a ser un factor de no indicación.

Recientemente se ha analizado la fiabilidad de la imagen planar frente a la tomogammagráfica (SPECT, del inglés *single photon emission computed tomography*, o SPECT-CT en el caso de estar fusionada con imagen radiológica) para la estimación del *shunt*^{82, 83}, resultando que el método planar sobrestima las fugas a los pulmones si se compara con el valor obtenido a partir de un SPECT-CT. Este hecho quizá altere en el futuro próximo la manera de evaluar los efectos de la dosis en los pulmones en tratamientos de radioembolización.

Pero el proceso de simulación no se emplea sólo para el cálculo del *shunt*. La simulación es la única idea previa de cómo será el tratamiento real, y por ello es el punto de partida de cualquier herramienta de planificación. Para ello lo más adecuado es adquirir también un estudio tomográfico (SPECT-CT), cuya utilidad ha sido demostrada por encima de la gammagrafía planar^{84, 85}. La inspección de las proyecciones o los cortes axiales ayudan a determinar si el radiofármaco se distribuirá dentro del hígado o en alguna zona externa no deseada. Las imágenes anatómicas del CT permiten localizar muy bien las zonas de riesgo de fuga al tracto digestivo o incluso a los pulmones⁸², como ya se ha mencionado. En la figura 3.2 se muestra un ejemplo de cómo el SPECT ofrece mucha mayor información espacial que la imagen planar. En un estudio

tomográfico de medicina nuclear aislado (SPECT), puramente funcional, no es posible diferenciar pequeñas estructuras anatómicas, ni siquiera de varios píxeles de tamaño. Se pierde así gran parte de la ventaja del uso de imagen tridimensional. Por otra parte, la calidad del estudio CT permite a su vez el registro con otras modalidades de imagen diagnóstica que puedan estar disponibles a la hora de planificar el tratamiento: resonancia magnética, escáner diagnóstico ó tomografía por emisión de positrones (PET, del inglés *positron emission tomography*), preferiblemente fusionada con imagen radiológica (PET-CT). En lo que sigue se partirá de la suposición de que en la simulación se usa, además de la imagen planar para estimar el *shunt* pulmonar, un SPECT-CT para ampliar la información. Las estaciones de trabajo actuales poseen gran cantidad de herramientas para el procesado y análisis de la imagen funcional. Las proyecciones adquiridas por la gammacámara se reconstruyen –por el método que ésta emplee, retroproyección filtrada o cualquier otro- dando lugar al mapa bruto de actividad, que será procesado y analizado.

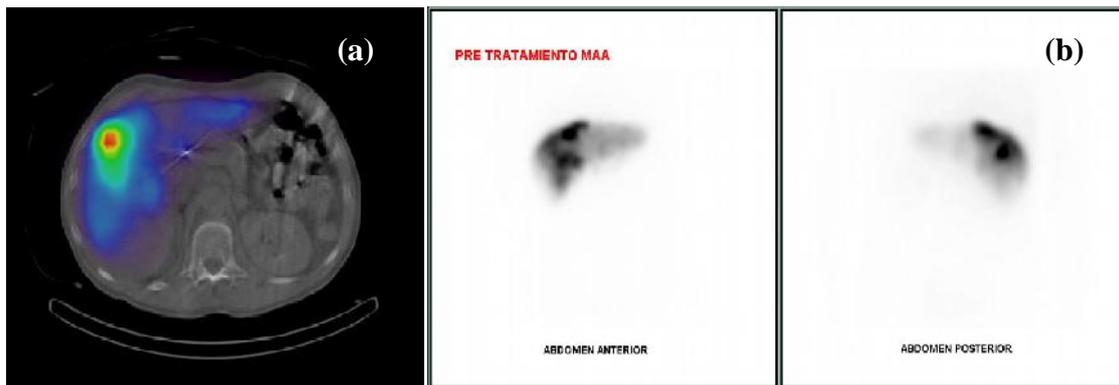


Figura 3.2. Estudios obtenidos tras la administración de ^{99m}Tc -MAA a un paciente candidato a tratamiento con radioembolización: (a) Corte axial de un SPECT-CT (b) Proyecciones simples obtenidas en gammagrafía planar.

El estudio resultante sobre el que se trabajará para la obtención de datos debe ser lo más realista posible, por lo que lo más adecuado es realizar tantas transformaciones hacia la realidad como permita el sistema concreto. En ese sentido, la estimación de la relación de captación tumor-tejido, T/N , definida en el capítulo anterior (ecuación (2.14)), a partir de un SPECT-CT no es fiable si no se corrige previamente el SPECT por la atenuación del tejido⁷⁸. Dicha corrección se realiza teniendo en cuenta los valores de densidad electrónica en cada punto, que se derivan del CT. Así, modifica el mapa de cuentas, en función de la disminución de intensidad en el detector causada por la

atenuación de cada uno de esos puntos. Otra recomendación fundamental es la aplicación de algoritmos de reconstrucción: lo más habitual es el uso del método de reconstrucción iterativa por convergencia acelerada (OSEM, del inglés *optimization of ordered subset expectation maximization reconstruction*). Este algoritmo de reconstrucción figura como opción en las gammacámaras actuales y proporciona una distribución final de actividad lo bastante parecida a la real como para poder afrontar los cálculos con garantías.

En los métodos de prescripción algo más personalizados se emplea el mapa de actividad obtenido en el SPECT para el cálculo. Se verá cómo el método de partición hace uso nuevamente de ROIs, esta vez sobre los cortes axiales, para la obtención de la relación T/N . De un modo algo más complejo, la dosimetría vóxel utiliza la matriz de captación como punto de partida básico en el cálculo. En este trabajo, situado a medio camino entre los cálculos de dosis tridimensionales estrictos y la practicidad del método de partición, también se usará esa distribución de actividad procedente del estudio SPECT, como posteriormente se expone en detalle.

Existen intentos de emplear otros isótopos (^{89}Y , ^{89}Zr , ^{124}I , $^{94\text{m}}\text{Tc}$) en la simulación para poder ser detectados con tomografía por emisión de positrones (PET)⁸⁶⁻⁸⁸. La resolución espacial que ofrece el PET es mayor, por lo que se debería obtener más información sobre las variaciones en la actividad depositada. En particular, ayudaría a la distinción entre la zona de tumor activo y la de necrosis. Por el momento no ha sido posible aplicarlo clínicamente.

La información obtenida a partir de las imágenes adquiridas de simulación será, de un modo u otro, lo que se empleará para prescribir la actividad inyectada en el paciente. En lo que sigue se detallan las diferentes metodologías de prescripción antes citadas. Por seguir una línea didáctica se avanzará de menor a mayor complejidad, señalando las variaciones entre métodos y cuáles son los propuestos para los dos tipos de microesferas.

3.4 Método empírico

Se trata del primer método de prescripción de actividad empleado en las esferas de resina (*SirSpheres*[®], *Sirtex*)²⁵. Está desarrollado como una tabla sencilla de valores estándar, con pequeñas variaciones en función de la cantidad de hígado afecto y las fugas estimadas de itrio a los pulmones. Se calcula una actividad de partida de la siguiente manera:

- Afectación de hígado 25 % Actividad de partida = 2 GBq
- 25 % < afectación de hígado < 50 % Actividad de partida = 2.5 GBq
- Afectación de hígado 50 % Actividad de partida = 3 GBq

Esa actividad de partida se reduce en función de las fugas previstas a parénquima pulmonar (porcentaje de radioisótopo que se estima que va a migrar), así:

- Fuga pulmonar 10 % no hay reducción
- 10 % < fuga pulmonar 15 % reducción del 20 %
- 15 % < fuga pulmonar 20 % reducción del 40 %
- Fuga pulmonar > 20 % tratamiento no recomendado

El método empírico fue validado a partir de datos iniciales para los primeros tratamientos con microesferas de resina, sin la experiencia clínica actual. La actividad prescrita, entre 2 y 3 GBq, deja poco margen de modificación en función del estado específico de cada paciente. En muchos casos la afectación es menor del 25 % y la actividad óptima no es un valor fijo para todos ellos. Se ha demostrado que los valores de actividad así calculados, en un alto porcentaje de casos, proporcionarían un tratamiento incompleto⁸⁹. También hay datos disponibles sobre un exceso de toxicidad en el hígado⁹⁰. Hoy día está recomendado evitar su uso en la medida de lo posible³⁷, más aún disponiendo de una alternativa equivalente en sencillez y más personalizada (el método BSA).

3.5 Método de la superficie corporal (BSA)

Este método surgió como una mejora para tener en cuenta la toxicidad surgida en los estudios de radioembolización con microesferas de resina, principalmente en los pacientes de cuerpo pequeño y con hígado pequeño⁹¹. Tiene en cuenta el tamaño corporal además de la cantidad de tejido hepático afecto, parametrizando la actividad objetivo en función de sus valores. Pero sigue tratándose de una ecuación totalmente empírica para calcular la actividad a administrar A :

$$A[GBq] = BSA[m^2] - 0.2 + \frac{V_{Tumor}}{V_{HgadoTotal}} \quad (3.3)$$

Los volúmenes (V) de tumor e hígado se calculan mediante una volumetría a partir de imagen CT ó RM. La envergadura del paciente se tiene en cuenta con el parámetro de área de superficie corporal BSA (del inglés *body surface area*), definido como:

$$BSA[m^2] = 0.20247 \cdot (altura[m])^{0.725} \cdot (peso[kg])^{0.425} \quad (3.4)$$

Las posibles fugas de isótopo a los pulmones se gestionan con una reducción de actividad, siguiendo el mismo esquema que el descrito para el método empírico.

La expresión (3.3) posee una variante para tratamientos lobulares:

$$A(GBq) = \left(BSA - 0.2 + \frac{V_{TumorLobulo}}{V_{LobuloTotal}} \right) \cdot \frac{V_{LobuloTotal}}{V_{HgadoTotal}} \quad (3.5)$$

Y resulta válida siempre que sea un tratamiento independiente a través de la arteria que irriga el lóbulo en cuestión.

El cálculo mediante método BSA es, en general, de carácter más conservador que el del método empírico, con el objetivo de asegurar menos toxicidad radioinducida. Supone ventajas frente al empírico, sobre todo en los casos más extremos: en pacientes de poco tamaño con hígado pequeño disminuye significativamente la actividad; en cambio, en pacientes de poco tamaño pero con el hígado grande, la actividad estimada es ligeramente superior. No obstante, sigue estando basado en una ecuación sin demasiada

consistencia conceptual, y no considera de ningún modo la diferente captación entre unos tejidos y otros (diferente en cada paciente o incluso en cada lesión). Se ha demostrado que la actividad calculada por el método BSA no está relacionada con la dosis al hígado⁹². En los casos en que el BSA sea muy alto se usa con cautela pues la actividad resultante puede superar los 3 GBq.

Es el más extendido en los usuarios de esferas de resina, y en muchas ocasiones es la única alternativa disponible en los casos en los que el método de partición (basado en el esquema MIRD) no es fácilmente aplicable.

3.6 Ecuaciones MIRD al nivel del órgano: modelo monocompartimental

Esta metodología, recomendada por el fabricante de esferas de vidrio²⁶, se ajusta al esquema MIRD. Considera al hígado total (sano y patológico conjuntamente) como el órgano base para el cálculo. Esto significa que se asume que la distribución del radiofármaco es uniforme en todo el hígado, independientemente de la vascularización, la extensión del tumor, la necrosis...etc. A partir de la expresión (2.17) del capítulo anterior, se despeja de forma inmediata la actividad, A_{Total} , deseada para una dosis objetivo, $D_{HigadoTotal}$, en función de la masa del hígado, $m_{HigadoTotal}$, del periodo de semidesintegración del ⁹⁰Y y la fracción de *shunt* pulmonar, L :

$$A_{Total} = \frac{D_{HigadoTotal} \cdot m_{HigadoTotal}}{\left(\Delta \frac{T_{1/2}}{\ln 2} \right) \cdot (1 - L)} \quad (3.6)$$

TheraSphere recomienda el cálculo de la masa del hígado a partir del volumen estimado en la imagen radiológica, asignándole una densidad de 1.03 g·cm⁻³. En cuanto a los coeficientes teóricos del denominador de la ecuación, redondea el valor*, recomendando a los usuarios el uso en la práctica de la siguiente expresión:

* El producto $\left(\Delta \frac{T_{1/2}}{\ln 2} \right)$ que figura en las expresiones del cálculo de dosis depende de varios parámetros físicos y matemáticos. Su valor numérico varía en la literatura en función probablemente de los decimales de las constantes consideradas y de la comodidad del uso de números redondos. Esto no influye

$$A_{Requerida} [GBq] = \frac{D_{Deseada} [Gy] \cdot m_{HigadoTotal} [kg]}{50 \cdot (1 - L)} \quad (3.7)$$

Al igual que los métodos precedentes, las fugas de radionúclido a los pulmones son causa de reducción de actividad. En este caso, el máximo de actividad a los pulmones recomendado por el fabricante es de 0.61 GBq, es decir:

$$A_{Pulmones} = A_{Requerida} \cdot L \leq 0.61GBq \quad (3.8)$$

La dosis objetivo al hígado completo se mueve entre 80 y 150 Gy, en función de las características de cada caso particular.

Este método ha sido empleado para el tratamiento de más de 2000 pacientes desde el inicio de la comercialización de las esferas de vidrio hace más de 10 años⁹³. Sus limitaciones dependen de las limitaciones del esquema MIRD al nivel del órgano, y de la no diferenciación del tumor y el parénquima sano en el cálculo. No obstante, supone un salto conceptual cualitativo frente a los métodos empírico y BSA: la prescripción del tratamiento no se basa en un estándar de actividad basado en experiencia clínica sino en la dosis absorbida prevista en el hígado.

3.7 Ecuaciones MIRD al nivel del órgano: método de partición

La aplicación de las ecuaciones MIRD al nivel del órgano en una forma más completa, lleva a incluir un compartimento específico para la lesión. Así, si se incluyen además a los pulmones, se tendrán tres estructuras objetivo para el cálculo de dosis: tumor, hígado sano y pulmones. Al disponer de la dosis absorbida prevista en todos los órganos de interés, se podrá decidir la actividad más adecuada en función de los efectos deseados en ellos.

demasiado en el resultado final de la actividad recomendada y por eso no se la he prestado aquí mayor atención. El valor señalado como estándar propuesto por la AAPM, y empleado aquí posteriormente en los cálculos, es de 49,38 Gy·kg·GBq⁻¹. Pese a ello, en las ecuaciones de cálculo de actividad deseada reflejamos los valores recomendados por el fabricante en cada caso para no favorecer a la confusión. Éstos son: 50 Gy·kg·GBq⁻¹ para esferas de vidrio y 49,67 Gy·kg·GBq⁻¹ para esferas de resina.

El método está descrito y validado⁹⁴⁻⁹⁶ para casos donde sea posible identificar nítidamente la frontera entre el parénquima sano y el tumoral. Por ello, los casos de hepatocarcinoma son los mejores candidatos, mientras que las metástasis múltiples que afectan a casi todo el hígado son el paradigma de caso en el que el método no es en absoluto aplicable.

En el caso de esferas de resina, *Sirtex* ofrece la posibilidad de usar el método de partición en las anatomías especialmente favorables²⁵. Para ello es preciso disponer de:

- La fracción de *shunt*, como en el resto de métodos,
- Las masas del hígado sano y del tejido tumoral, obtenidas por volumetría en la imagen radiológica (CT ó resonancia magnética), y de los
- pulmones, que, en caso de no poder ser medida, se sustituye por el valor estándar de 1 kg,
- La relación de captación tumor-tejido (T/N), definida en (2.14) y calculada a partir de la imagen de simulación.

El cálculo del parámetro T/N no posee un método único aceptado como estándar⁷³. El procedimiento más habitual es el de asimilar el cociente de densidades de actividad de la ecuación (2.14) por un cociente de cuentas en dos ROIs (o dos grupos de ROIs) de igual tamaño, incluyendo tumor y tejido sano respectivamente. Estas ROIs se trazan sobre los cortes axiales del SPECT-CT, donde es factible reconocer con una mínima certeza las estructuras anatómicas (en imagen planar no es nada fiable). La localización puede apoyarse en imagen CT o resonancia magnética si se dispone de ella. La medida así es manual y por lo tanto presenta una incertidumbre alta, dependiendo mucho del criterio del usuario particular que la realice (figura 3.3).

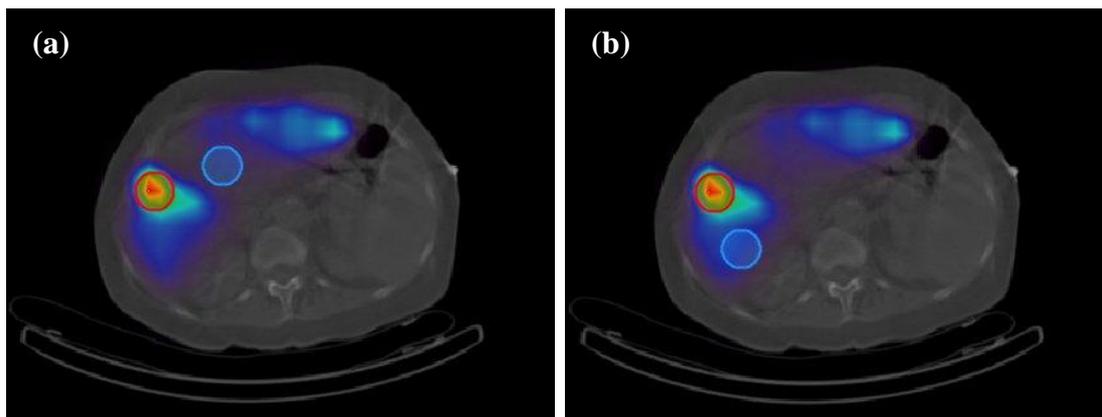


Figura 3.3. Ejemplo esquemático de la dificultad de elección de ROIs para el cálculo de la relación T/N . Se observa un foco claro tumoral, incluido en una ROI circular de color rojo. Su tamaño se elige por inspección visual sin criterio definido de qué puntos del gradiente son los que debe incluir. Las ROIs de color azul corresponden a zonas de tejido sano. Se aprecia que su ubicación afecta mucho al cálculo de la relación T/N : escoger una zona de captación baja (imagen (a)) o de captación intermedia (imagen (b)) hace que la relación T/N tome valores de 6.1 y de 3.5 respectivamente.

Una vez conocidos todos los datos necesarios, es inmediato el cálculo de la dosis prevista en los diferentes compartimentos que contempla el método, mediante las expresiones (2.16), (2.18), (2.19) y (2.20). Para poder prescribir en función de las dosis deseadas a los órganos sólo es necesario despejar las ecuaciones, y se dispondrá del valor de actividad administrada al paciente que limita en cada estructura. Aplicando los coeficientes que recomienda el fabricante*, (incluyendo la aproximación $m_{Pulmones} = 1$ kg) se tendría:

Actividad limitante por toxicidad en los pulmones:

$$A_{Total} [GBq] = \frac{D_{LímitePulmones} [Gy]}{49,67 \cdot L} \quad (3.9)$$

Actividad limitante por toxicidad en el hígado sano:

$$A_{Total} [GBq] = \frac{D_{LímiteHígadoSano} [Gy] \cdot (m_{HígadoSano} [kg] + (T / N)m_{Tumor} [kg])}{49,67 \cdot (1 - L)} \quad (3.10)$$

Actividad para alcanzar la dosis deseada en el tumor:

* Ver nota anterior.

$$A_{Total} [GBq] = \frac{D_{DeseadaTumor} [Gy] \cdot (m_{HigadoSano} [kg] + (T / N) m_{Tumor} [kg])}{49,67 \cdot (1 - L) \cdot (T / N)} \quad (3.11)$$

Con esos valores se podrá decidir la actividad que se debe administrar en cada situación en función de las necesidades y el estado del paciente. En principio, la actividad adecuada sería el valor más bajo de A_{Total} de los obtenidos al aplicar (3.9), (3.10) y (3.11).

Existe una generalización del método, denominado por sus creadores “*artery-specific SPECT/CT partition model*”, que utiliza la angiografía-CT durante la simulación⁹⁷. La imagen de angio-CT tras introducir contraste en una arteria específica, permite delimitar la zona de captación en el lóbulo al que alimenta. Así se amplía el número de compartimentos, incluyendo lóbulos hepáticos por separado en lugar del hígado completo. Se calcula la relación T/N para cada área por separado. Esto ofrece una ventaja al permitir personalizar aún más el tratamiento y fraccionarlo si así se cree conveniente. La información completa del método a seguir, con ejemplos y una hoja de cálculo están disponibles en la página web del centro que lo desarrolló (*Singapur General Hospital*)⁹⁸.

El método de partición se considera mejor elección que el BSA en caso de poder aplicarse ambos^{85, 99}, pero presenta importantes limitaciones que impiden su uso generalizado. Existe riesgo no despreciable de efectos graves al aplicar el método de manera inadecuada⁹³. El principal problema es un mal cálculo de la relación T/N . La manera de prevenirlo es emplear el método de partición solamente en pacientes muy escogidos, con sus interfaces parénquima sano-lesión especialmente nítidas (normalmente lesiones únicas de hepatocarcinoma). Eso reduce a muy pocos casos el uso del método. No obstante, con mucha prudencia, en algunos casos podría merecer la pena intentar ir más allá de la fórmula del BSA pese a que el posicionamiento de las ROIs sea muy crítico con el operador. Conviene tener presente que la alternativa en esferas de resina es el método BSA, donde implícitamente se considera un valor de T/N igual a la unidad. La experiencia y el conocimiento de las ecuaciones del modelo, su significado y su alcance, dan la solución más adecuada en cada caso.

Otro aspecto crucial de la aplicabilidad de esta metodología es que se asume por completo la validez de la simulación con ^{99m}Tc -MAA. El método de cálculo se basa en esa premisa. La similitud de los macroagregados con las microesferas es objeto de controversia a día de hoy, como se detalla en el próximo capítulo. De cualquier modo, es la única posibilidad según el estado del arte actual y se considera válido, si no en todos, al menos, en algunos escenarios. Su uso está cada vez más extendido para microesferas de resina en hospitales de todo el mundo.

3.8 Prescripción basada en dosimetría tridimensional

Como ya se ha dicho, hay una clara recomendación al uso de dosimetría 3D (tridimensional) para apoyar los métodos actualmente extendidos de prescripción en RE. Los cálculos Monte Carlo son considerados el estándar ideal para las distribuciones de dosis siempre que se incluya un número de eventos suficiente^{57, 100}. El resto de aproximaciones (principalmente las de depósito local y VSV, descritas en el capítulo anterior) se aceptan como muy buenos compromisos entre tiempo de cálculo y exactitud, y se emplean como referencia comparativa en recientes trabajos retrospectivos sobre relaciones dosis-efecto^{14, 15}.

El estado del arte actual no permite decidir la actividad a administrar únicamente a partir de parámetros tridimensionales diferentes de la dosis media a cada órgano. Eso se debe a la ausencia de datos radiobiológicos para ello, pero la dosis media no es necesariamente el mejor parámetro para estudiar la respuesta de órganos y tumores a la radiación. En tratamientos de radioterapia con haces externos, donde las relaciones dosis-efecto son más conocidas, la limitación de dosis al hígado no suele ser la dosis promedio, sino el porcentaje del órgano que recibe una determinada dosis, o la dosis que le llega a un volumen parcial determinado. En esta línea, recientemente se ha propuesto el D70* como parámetro de evaluación a la dosis al tumor en hepatocarcinoma⁷⁹. Igualmente, la dosis media no es el parámetro que centra el interés al evaluar la dosis deseada al tumor, sino cantidades conceptualmente relacionadas con la dosis mínima. Eso sin entrar en las magnitudes radiobiológicas, que ni siquiera están suficientemente extendidas en otras ramas de la radioterapia¹⁰. Desgraciadamente, sólo

* Valor de dosis que recibe como mínimo el 70% del volumen de interés (en este caso del tumor).

será posible emplear criterios de este tipo en RE una vez se haya establecido las bases empíricas a partir de estudios clínicos.

Afortunadamente, el interés en esta área es creciente, como lo demuestran recientes publicaciones sobre el tema^{15, 71, 100}. Para que ese interés científico se plasme en resultados útiles para el clínico, debe generalizarse el uso de herramientas de cálculo de dosis 3D. Los grupos de investigación que trabajan en esta línea suelen disponer de programas informáticos propios para realizar los cálculos^{14, 22, 57, 79, 101}, y en nuestro caso también ha sido así¹⁰². Recientemente han surgido herramientas informáticas para dosimetría o prescripción basadas en dosimetría 3D, como el programa PLANETDose, desarrollado a partir del programa VoxelDose^{101, 103, 104}; o de propósito más general, NUKDOS, programa de cálculo de dosis en pacientes de medicina nuclear, disponible libremente¹⁰⁵. Incluso sin estas herramientas, aprovechando los recursos técnicos habituales de un departamento de física médica y programas libres, es factible el uso de cálculos de dosis tridimensionales sin invertir dinero ni demasiado tiempo¹⁰⁶.

3.9 Limitaciones de dosis

Una vez elegida la opción de prescripción más adecuada, se necesita conocer los valores de referencia que introducir en la expresión correspondiente. Así se inyectará en la arteria la actividad más adecuada para el fin terapéutico óptimo en cada paciente.

Incluso sin aplicar el método de partición, ni mucho menos dosimetría 3D, se puede conocer la dosis media estimada a los pulmones y al parénquima hepático total (sin distinción entre tejido sano y enfermo). Sólo es necesario disponer de la fracción de *shunt* y del volumen de hígado total. La estimación de estas dosis puede, como mínimo, complementar la prescripción o incluso, según el modo de trabajo, condicionarla totalmente. Por lo tanto, sea cual sea el método de prescripción usado en cada caso, lo mejor es considerar los límites de dosis publicados para tomar una decisión.

No se va a entrar en detalle en los límites reflejados en la bibliografía especializada por no ser el propósito de este trabajo. El objetivo no es contribuir al conocimiento de las relaciones dosis-respuesta, sino aportar una nueva metodología para que pueda ser estudiada mejor en posteriores investigaciones.

La RE es un tratamiento seguro y bien tolerado en líneas generales. En la mayoría de las veces provoca tan sólo efectos relativamente leves a las pocas semanas de la administración del fármaco (fiebre, náuseas y vómitos, fatiga o dolor abdominal), que remiten poco después²⁵. Si se produce una fuga significativa de isótopo fuera del hígado pueden existir efectos más graves algunas semanas o unos pocos meses más tarde: úlceras en estómago o intestino (incluso perforaciones en el peor de los casos), neumonitis radioinducida o pancreatitis. También hay un riesgo para el tejido hepático incluso aunque las esferas queden confinadas dentro del hígado. El daño puede ir desde una ligera descompensación hasta la enfermedad hepática radioinducida (RILD, del inglés *radio-induced liver disease*). Un caso agudo podría causar la muerte del paciente. Por supuesto, el cuadro con el que éste afronte el tratamiento influirá, siendo factores de riesgo los altos niveles de bilirrubina, la cirrosis o el historial terapéutico, especialmente la quimioterapia recibida anteriormente. Por el carácter paliativo de la radioembolización, al autorizar el tratamiento y al prescribir se sigue el viejo principio hipocrático “*primum non nocere*”. La meta es mejorar las condiciones de vida o alargar la supervivencia teniendo las máximas garantías de no causar mayor perjuicio que el beneficio esperado.

Como ya se dijo más arriba, la forma óptima de prescribir un tratamiento con radiación ionizante es usando parámetros directamente relacionados con el efecto que produce. Existe una evidencia clara de que hay correlación entre la dosis absorbida y la respuesta tumoral o toxicidad para la terapia con ⁹⁰Y igual que ocurre con el resto de radionúclidos empleados en tratamientos de medicina nuclear¹⁰⁷. Pero más allá de esa certeza apenas se posee información cuantitativa. Todos los conocimientos al respecto proceden de estudios retrospectivos, o como mucho, prospectivos sin grupo control. Las relaciones dosis-efecto de otros tipos de radioterapia en el hígado han demostrado no ser extrapolables por diferentes motivos^{12*}. Es evidente que son necesarios estudios de más alto nivel para disponer de datos concluyentes en un futuro, que ojalá sea cercano. De las series de casos publicadas hasta la fecha, la mayor parte emplean un cálculo de dosis pre-tratamiento basado en la simulación. Lo ideal es comparar el cálculo previo con una dosimetría post-tratamiento que asegure que la dosis planificada ha sido realmente la impartida. De cualquier modo, las conclusiones existentes con dosimetría post-

* El mejor candidato es la radioterapia estereotáxica extracraneal (SBRT, del inglés *Stereotactic Body Radiation Therapy*). Las comparaciones entre el efecto de un gray en ambas modalidades, o entre sus límites de dosis no son aún bien conocidos.

tratamiento no son demasiado distintas en cuanto a los niveles de dosis recomendables obtenidos^{79, 108, 109}.

Las recomendaciones de límites de dosis en RE que se encuentran en la literatura se centran lógicamente en los órganos involucrados: tumor, hígado y pulmones.

En el año 2010 Lau y cols. publicaron sus conclusiones como grupo de expertos en RE con microesferas de resina, acerca de la selección de pacientes aptos y el cálculo de actividad necesaria⁷². Este documento de consenso es una referencia para equipos clínicos de todo el mundo. Presenta un árbol de decisión contemplando múltiples opciones de tratamiento, y las recomendaciones de dosis en tumor e hígado en cada una de ellas. En cuanto a las microesferas de vidrio, diversas publicaciones con series de casos están disponibles con datos sobre dosis al hígado total, debido al uso del método monocompartimental casi en exclusiva en estos tratamientos. Con eso como base, los resultados de estudios clínicos posteriores han complementado las limitaciones de dosis que están brevemente expuestas a continuación.

En cuanto al tejido pulmonar, existe un criterio más o menos común de que la dosis media a ambos pulmones –considerados como un único órgano- no debe superar los 20-30 Gy. El documento de Lau y cols. es conservador, y a pesar de disponer de evidencias de umbrales entre los 30 y los 50 Gy, recomienda un límite de 20 Gy cuando sea posible y no sobrepasar los 25 Gy en ningún caso. Otros autores han propuesto para esferas de vidrio no superar 30 Gy en una única administración ni 50 Gy en administraciones múltiples sucesivas¹⁴.

El hígado es el principal objetivo en la búsqueda de un límite de dosis. Los valores umbral propuestos de dosis media al hígado se mueven en una franja relativamente pequeña. En esferas de vidrio, Chiesa y cols.¹⁴ indican un valor máximo de la dosis media a todo el hígado de 75 Gy al que tender en casos muy favorables (tumor pequeño, dosis al tumor alta, perfusión adecuada), y del que alejarse en presencia de factores de riesgo. Garin y cols. proponen un valor más alto de tolerancia, de 120 Gy⁴¹. Para esferas de resina, Lau y cols., sitúan su valor de dosis media en 70 Gy, con 50 Gy en el caso de que el hígado esté dañado (lo cual es frecuente).

La dosis media recomendada al tumor para obtener respuesta tiene un rango de variación mucho mayor según las referencias que se consulten. Para esferas de vidrio, Chiesa y cols. marcan como objetivo llegar hasta los 500 Gy publicados por Mazzaferro y cols.¹¹⁰, si es posible, con respuesta a partir de 217 Gy. Garin y cols. encuentran un valor mínimo para respuesta tumoral muy próximo, de 205 Gy. Srinivas y cols.¹⁰⁹ encuentran mucha dispersión en sus datos de hepatocarcinoma con dosimetría post tratamiento a partir de imagen PET: 215 Gy como promedio de tumores con respuesta y 167 Gy de tumores sin respuesta. Kokabi y cols.¹¹¹ encontraron correlación entre impartir más de 100 Gy al tumor y el índice de supervivencia. Para esferas de resina, Lau y cols. señalan como dosis media ideal al tumor 120 Gy, sin haber gran mejora por encima de ese valor. Lam y cols. hallaron un umbral de respuesta a partir de 55 Gy¹¹². Flamen y cols. muestran una disminución de la actividad metabólica tumoral desde los 50 Gy¹¹³.

Todas las recomendaciones citadas se refieren a dosis absorbida –en realidad, dosis media al órgano o tumor-, pero es bien sabido que la influencia de la radiobiología es determinante en el efecto final, más allá de la mera energía depositada. En este aspecto, la RE no es una excepción dentro de los tratamientos con radiaciones ionizantes, y apenas se tienen valores cuantitativos de sus efectos. Hay un gran esfuerzo desplegado en estudiar los aspectos radiobiológicos de la RE pero pocas conclusiones firmes¹¹⁴. Algunos autores ya han señalado que además de la dosis media, la BED debería ser considerada en la dosimetría de las microesferas de ⁹⁰Y³⁹. Se ha puesto de manifiesto que, antes de poder aplicar la EUD en la práctica, el valor de algunos parámetros del modelo debería ser revisado¹¹⁵. También hay intentos de aplicar el modelo TCP-NTCP (probabilidad de control tumoral, TCP, del inglés *tumor control probability*, y NTCP, probabilidad de complicaciones en tejidos sanos, del inglés *normal tissue complication probability*) a la RE¹¹⁶, pero en esta vía queda aún mucho y muy apasionante trabajo por hacer.

Como se ha visto, a menudo se encuentran publicaciones científicas con propuestas, conclusiones teóricas o resultados clínicos del uso de uno u otro método dosimétrico pero aplicado sólo a uno de los dos productos existentes en el mercado. Es preciso señalar que, pese a las diferencias existentes entre las microesferas de vidrio y de resina, las ecuaciones generales de partida son las mismas. Eso es debido a que la base

conceptual del esquema MIRD no contempla nada relacionado con la distribución microscópica de dosis. A todos los efectos, para los cálculos de dosis y de actividad requerida, tanto en los modelos al nivel del órgano como en los modelos al nivel del vóxel, las esferas de ambos tipos son consideradas como equivalentes. Esto evidentemente es falso, a raíz de los datos que se acaban de presentar. Es una carencia resultante del desconocimiento actual de los efectos finales sobre los tejidos de distribuciones de dosis absorbida muy heterogéneas microscópicamente^{15, 44}. No obstante, permite emplear un único modelo muy general y extrapolar las matemáticas obtenidas en un tipo de tratamiento a otro, lo cual en la práctica no deja de ser una ventaja. En resumen, las ecuaciones serán válidas para ambos tipos de microesferas aunque los límites de dosis absorbida puedan ser diferentes (al menos mientras no se disponga de una forma de prescripción robusta basada en la radiobiología macro y microscópica del hígado y sus tumores).

4 ESTADO DE LA CUESTIÓN

De lo expuesto anteriormente se obtiene el panorama actual en lo referente a la dosimetría y prescripción en los tratamientos de RE. Como se ha visto, en esta terapia han sido superados los tiempos de prescripción en actividad, siendo el cálculo de dosis una herramienta fundamental, implantada con firmeza, y claramente en progreso. No obstante, existen problemas en el cálculo de dosis, que repercuten de igual modo en la personalización e idoneidad de la dosis prescrita. Las principales de estas limitaciones, que son detalladas a continuación, constituyen los actuales retos en dosimetría de microesferas.

4.1 Conocimiento microscópico de los efectos de la RE

Tanto en tumor como en tejido sano, se ignoran en gran medida los mecanismos de respuesta en distribuciones de dosis tan poco homogéneas como las impartidas en radioembolización hepática. Los intentos de modelar el comportamiento microscópico del tejido hepático no son concluyentes^{43, 44}. La mera distribución de dosis absorbida en torno a una esfera aislada ya constituye un reto dosimétrico de primer orden¹¹⁷, y más todavía el distinguir la diferencia del efecto de un gran número de esferas de un tipo de las de otro. Además, la variedad histológica de tumores tratados con RE hace muy difícil el estudio de la respuesta a nivel microscópico.

Por todo ello, este campo constituye una línea de investigación básica, y la investigación clínica aplicada debe conformarse, por ahora, con datos empíricos obtenidos de la experiencia con pacientes. Esto ocurre, en mayor o menor medida, en el resto de tratamientos con radiaciones ionizantes.

4.2 Estándar metrológico de actividad

Difícilmente es posible la puesta en común de resultados si no se tiene la certeza de que los valores son comparables entre sí. Todos los datos obtenidos de dosis en pacientes dependen en última instancia de la actividad inyectada. Por eso es crucial el poder asegurar que la medida de actividad está realizada con poca incertidumbre respecto de un patrón primario.

En la actualidad, tan sólo las microesferas de vidrio poseen una trazabilidad metrológica adecuada¹¹⁸. Aunque el método propuesto para obtener el factor de calibración no es sencillo, la actividad puede calibrarse respecto de un laboratorio primario (*National Institute of Standards and Technology*, NIST). Por el contrario, las microesferas de resina son suministradas con un certificado del fabricante sin referencia a ningún laboratorio de entidad suficiente (puesto que no existe). Por ello el usuario no puede contrastar los valores nominales de actividad recibidos. Existe un proyecto europeo, llamado *MetroMRT*, para suplir esa grave carencia cuanto antes^{119, 120}. Su propósito no sólo es el de proporcionar un estándar de medida de actividad para este y otros isótopos, sino también analizar y emitir recomendaciones y estándares sobre cuantificación de actividad a partir de imagen, cálculo de actividad acumulada, cálculo de dosis absorbida e incertidumbres asociadas a esos procesos. El proyecto ha concluido, estando pendientes de publicación sus conclusiones finales. Hasta entonces la incertidumbre en el valor de actividad del fármaco puede estar siendo considerable, como se ha puesto de manifiesto en varias publicaciones^{37, 90, 121}.

4.3 Validez de la simulación con MAA

El uso del estudio SPECT tras la inyección de ^{99m}Tc -MAA para prescribir en base a cálculos previos al tratamiento es una práctica generalizada en RE. Aunque posea sus limitaciones, actualmente no se dispone de un método alternativo para estimar las dosis antes de la administración del ^{90}Y . Ya se ha visto que los intentos de prescripción basada en PET no son una alternativa, al menos por ahora.

La parte de la simulación más cruenta para el paciente, el procedimiento de angiografía, debe realizarse con o sin administración de tecnecio, para embolizar vasos responsables

de fugas extrahepáticas. Así, con un simple estudio SPECT-CT de unos minutos, sin añadir demasiadas molestias al paciente, se puede obtener el beneficio extra de una simulación dosimétrica, lo cual claramente merece la pena.

Por lo tanto, está asumido que los ^{99m}Tc -MAA son la única posibilidad de estimación de dosis antes de la administración del isótopo, y que requieren pocos recursos añadidos al proceso. Añadiendo eso a los buenos resultados clínicos obtenidos, los ^{99m}Tc -MAA constituyen mercedamente la herramienta estándar de cálculo de dosis pre-tratamiento.

No obstante, existen ciertos aspectos que han hecho dudar de la validez de este estudio como simulación del depósito real de las microesferas.

El diámetro de las partículas de los MAA es en promedio algo mayor que el de las microesferas, por lo que quedan atrapados en capilares algo más próximos a las arterias hepáticas¹⁰⁰. A eso se añade el que los capilares dentro de las metástasis son más estrechos, por lo que podrían no llegar a acceder a esos vasos objetivo. Eso daría como resultado, en la periferia de la lesión, un incremento de la dosis calculada con MAA, frente a la que después producirán las microesferas¹²². El tamaño de las esferas es variable, y eso tampoco ayuda a un depósito homogéneo. Por otra parte, el procedimiento intervencionista puede no ser exactamente igual el día de la simulación y el del tratamiento. Esas diferencias en el acceso a la arteria de interés son muy críticas: variaciones de unos pocos milímetros pueden causar un reparto del ^{90}Y diferente por efecto del flujo sanguíneo hepático^{85, 123}.

Por estos motivos, la correlación entre las dosis predichas por el SPECT y la respuesta tumoral, en el caso de metástasis, es motivo de controversia. Algunos autores han señalado una falta de correlación entre ambos parámetros¹²⁴⁻¹²⁶. Otros estudios establecen, sin embargo, una clara correlación⁴². La discrepancia entre los resultados obtenidos ha sido analizada, resaltando la importancia de asegurar que la posición del extremo del catéter es exactamente la misma en los dos procedimientos angiográficos (simulación y tratamiento)^{123, 127}. Del mismo modo, se ha señalado la necesidad del uso de la dosis absorbida en la cuantificación y otros aspectos técnicos que aseguren la validez de los resultados en estudios dosis-efecto en RE^{79, 108, 127, 128}. En el caso de tratamiento de hepatocarcinoma, la asociación entre captación de MAA y respuesta tumoral es clara y está aceptada por la comunidad científica^{14, 39-41, 97}.

En cualquier caso, es muy conveniente una comprobación post-tratamiento de que la dosis planificada ha sido realmente la impartida. Sólo así es posible tener certeza de la dosis recibida, y los estudios sobre dosis-respuesta o dosis-toxicidad más recientes no prescinden de esa comprobación^{40-42, 79, 108}. Recientemente se ha hecho mucho hincapié en este aspecto^{123, 127}. La dosimetría post-tratamiento no aporta beneficios en la prescripción*, pero puede permitir anticiparse a la evolución del paciente, sobre todo si éste seguirá líneas de terapia, con radiaciones o de otro tipo. Por supuesto, la dosimetría post-tratamiento es una herramienta importantísima en la obtención de relaciones dosis-efecto: sabiendo con seguridad la dosis recibida, es como se pueden establecer los límites de tolerancia y los umbrales de respuesta en RE. En un trabajo reciente se ha realizado un análisis retrospectivo de pacientes tratados con esferas de resina, comparando minuciosamente la dosimetría previa basada en SPECT con la dosimetría posterior basada en PET⁷⁹. Sus autores apuntan a que no es necesario realizar una dosimetría posterior, siempre que el procedimiento haya sido técnicamente exitoso** y la situación concreta no se aleje mucho del caso ideal en el que se ha validado la relación entre dosimetría pre y post-tratamiento. De esta manera, la dosimetría pre-tratamiento es el arma disponible para afrontar la decisión terapéutica para cada paciente individual, pero la dosimetría post-tratamiento es el dato que permite obtener ese arma para el futuro, beneficiando al resto de pacientes de forma global.

La verificación del depósito de microesferas es una práctica habitual en la clínica. Se puede realizar mediante la adquisición de una imagen poco tiempo después de la administración del ⁹⁰Y. En caso de hacerse un estudio SPECT, la detección de la emisión beta es muy deficiente, pues tan sólo se podrá captar la radiación de frenado (*bremmsstrahlung*), emitida de forma secundaria por las interacciones entre las partículas beta y el tejido del paciente. Con las imágenes así obtenidas tan sólo se puede evaluar si las microesferas han ido a parar mayoritariamente al hígado, y si ha habido fugas extrahepáticas considerables, todo ello sin detalle alguno. Por el contrario, la calidad de imagen de los estudios PET es mayor para ⁹⁰Y¹²⁹⁻¹³⁵. En caso de ser posible,

* Salvo casos muy particulares, como reirradiaciones -RE ó SBRT- o tratamientos sucesivos en dos lóbulos, en cuyo caso puede ser crucial el conocer la dosis recibida a la hora de determinar tolerancias. Esas "excepciones" son en ocasiones los casos más problemáticos por su estrecha ventana terapéutica.

** Conviene diferenciar el *éxito técnico* del *éxito clínico*. El primero implica reproducir la administración tal y como estaba planeada, con el extremo del catéter en el punto óptimo, con la cantidad de isótopo deseada, sin fugas no controladas... etc. El segundo implica la obtención de la respuesta tumoral deseada sin efectos en tejidos sanos indeseados.

la evaluación post-tratamiento con PET es recomendable para la dosimetría de pacientes; varios autores han comparado la información obtenida con PET post frente al SPECT, mostrando diferencias representativas^{79, 108, 129, 136}.

El problema reside en que este tipo de tecnología no es apta para el análisis pre-tratamiento, porque no se conoce ningún candidato a sustituir a los MAA como imitador de las microesferas^{29, 137}. Así, aunque la dosimetría post a partir de PET sea el estándar de referencia, tanto para informes individuales de dosis recibida tras el tratamiento como para estudios con series de pacientes, no es válida para la prescripción individual. Para prescribir a partir de límites de dosis la única vía disponible actualmente es emplear dosimetría basada en SPECT.

4.4 Segmentación de lesiones y órganos de interés

La segmentación de los órganos en juego en la RE es uno de los puntos más débiles de la cadena global de trabajo, y que afecta más al resultado final cuando se realiza una dosimetría personalizada. Un método tan sencillo como el BSA, ya emplea como datos de partida para el cálculo los volúmenes de hígado y de tumor. Los métodos más sofisticados –partición y dosimetría 3D- dependen de la volumetría aún más, puesto que no sólo necesitan los tamaños globales, sino la información local (conocer dónde está la frontera entre tejido sano y tumor). Por ello, la incertidumbre en la delimitación de esas estructuras condiciona totalmente, en cualquier caso, la prescripción y, lógicamente, el resultado del tratamiento.

Hoy en día las imágenes radiológicas permiten alcanzar una gran precisión en el contorno de órganos, siempre que morfológicamente sea posible distinguir el tejido sano del patológico. En caso contrario, la imagen funcional (resonancia magnética o imagen de medicina nuclear) es la solución que aporta la tecnología médica actual para localizar la zona enferma. Lo ideal para analizar el problema de la segmentación en la RE, como en muchos otros casos, es la combinación de los dos tipos de información –anatómica y metabólica-. Pero eso es más difícil de lo que pueda parecer a primera vista.

Establecer el tamaño del hígado a partir de un escáner o una resonancia magnética no es difícil, usando cualquier herramienta comercial de volumetría o contorno, habitualmente disponibles en centros capacitados para realizar RE. Además, el volumen de ese órgano no se modifica sustancialmente en los pocos días que transcurren desde la simulación y el tratamiento. Sólo debería cambiar si ocurre algo como el uso de un estudio diagnóstico demasiado lejano en el tiempo, o de alguna anomalía brusca en el estado del paciente –como crecimiento tumoral extremadamente rápido o cualquier otra situación inesperada, que podría incluso obligar a replantearse la indicación del tratamiento con microesferas-.

Poder determinar la frontera anatómica entre distintos lóbulos hepáticos ya no es tan sencillo. La distinción anatómica entre lóbulo izquierdo y derecho no tiene por qué coincidir con la alimentación vascular entre segmentos. Eso hace que la segmentación basada en CT ó resonancia magnética no sea definitiva a la hora de realizar tratamientos lobulares selectivos. Una herramienta de gran ayuda en esos casos puede ser el angio-CT, para poder distinguir más claramente los territorios vasculares correspondientes a cada arteria hepática gracias al contraste radiológico y la sustracción de imagen digital⁹⁷.

Tanto en el caso de una inoculación en la arteria propia, como de un tratamiento selectivo, las variedades entre individuos del flujo sanguíneo arterial hepático hacen que no sea posible asegurar, de forma previa, que el radiofármaco no termine depositándose en lugares inesperados y/o indeseados^{80, 138}. Como ya se ha dicho, este es uno de los motivos de la simulación con ^{99m}Tc-MAA. Parte esencial de la simulación debería ser, entonces, la verificación de que los MAA acuden a la zona a tratar -hígado, lóbulo o segmento objetivo-. Obviamente, esa segmentación paralela se realiza con el estudio SPECT, y permite observar:

- si existen fugas a otros órganos (duodeno, estómago... etc),
- si algún segmento no recibe radiación (efecto que puede ser muy deseable o no, según la ausencia o presencia de lesión en él),
- la diferente cantidad de flujo sanguíneo en diferentes regiones del hígado (normalmente entre los dos lóbulos), lo cual puede ser útil para decidir si el

tratamiento será global o selectivo e incluso la cantidad de ^{90}Y administrado en cada parte.

En cuanto a la segmentación de tumores y metástasis, el problema es igual o mayor. La información radiológica puede ser suficiente en unos casos pero no en otros. Habitualmente se realiza dosimetría basada en dosis al tumor sólo cuando está localizado y sus bordes son nítidos. En caso contrario no es fiable la segmentación, y por lo tanto, tampoco la prescripción. Los casos en los que la enfermedad está dispersa por todo el parénquima, o existen metástasis localizadas pero muy numerosas, no son candidatos actualmente a recibir una prescripción basada en dosis a tumor, salvo que se asuma la gran incertidumbre asociada al desconocimiento del tamaño y situación de las lesiones. Un buen estudio radiológico contrastado y en diferentes fases puede permitir localizar la(s) masa(s) tumoral(es) en una situación favorable, pero ésta se presenta demasiadas pocas veces. Como ya se ha comentado, en el caso de la RE, las imágenes PET permiten discernir mejor los detalles que el SPECT, pero no están disponibles antes del tratamiento. La imagen PET se emplea con éxito para verificar el depósito de las esferas tras el tratamiento^{56, 108}. También se ha usado esa tecnología en estudios de respuesta frente a la RE^{79, 129}, pero no para la prescripción. La única esperanza entonces de obtener, antes del tratamiento, una estimación del tamaño del tejido patológico involucrado, está en la imagen del SPECT, con todas las limitaciones que posee.

Tanto en el hígado como en el tumor, la delimitación desde del SPECT puede apoyarse en la imagen anatómica superpuesta o emplear los valores de captación. Lo más adecuado es complementar ambos enfoques en la medida de lo posible. Debido a que la emisión de radiación no posee especificidad alguna, no es posible saber si cada fotón procede de una zona tumoral o sana, por lo que sólo es posible guiarse por la mayor concentración de actividad para decidir si en un volumen determinado hay presencia de células tumorales. A partir de un determinado valor de captación de isótopo se asume que es zona enferma, y por debajo de él, tejido sano. El emplear umbrales de captación permite ajustar los volúmenes a la actividad funcional del paciente: muestra información sobre las áreas necróticas, el flujo arterial a los distintos segmentos hepáticos, o las partes de tumor difíciles de ver en una imagen radiológica. También se ha propuesto como método para contornear zonas de actividad extrahepática, como estómago y duodeno, difíciles de identificar⁷⁹. La segmentación basada en umbrales ha

sido empleada en varios estudios, validada con maniqués, e incluso ha sido señalada como superior a la basada en CT^{14, 139}. Pese a ello, la elección del valor concreto empleado en cada caso suele ser manual, y cada autor escoge los valores de manera diferente.

4.5 Determinación de la relación T/N

El método de partición se basa en la suposición de que la actividad es uniforme dentro de cada compartimento. De esa manera, conociendo la actividad total y la relación de captación entre hígado y tumor, es posible estimar la dosis que recibe cada uno de ellos. Eso reduce los datos necesarios a las volumetrías de los órganos en juego y la medición de la relación T/N . El método es conceptualmente sencillo, pero presenta dificultades a la hora de ser usado en la práctica. Por un lado, la distinción entre tejido sano y tumor no es siempre clara. Eso condiciona totalmente la obtención de volúmenes e impide decidir con seguridad qué regiones de captación usar para el cálculo de T/N . Por otro lado, las distribuciones de actividad reales dentro de cada compartimento no son uniformes, y la elección de un valor de actividad representativo para cada uno de ellos no es trivial. Incluso distintas lesiones en un mismo paciente pueden presentar distinto T/N . En la literatura han sido propuestos varios sistemas de cálculo de T/N , y actualmente aún no existe ninguno considerado como estándar.

La adquisición de estudios tomográficos permite ver en cortes axiales el mapa de actividad. El uso de SPECT-CT es útil, al aportar imagen anatómica superpuesta a la funcional, apoyando la distinción entre áreas sana y enferma.

La forma más inmediata de calcular T/N es obtenerla como un cociente de cuentas en dos ROIs de igual tamaño⁹⁴⁻⁹⁶. En principio, basta con encontrar una región representativa como el tumor y otra como el hígado sano. Pero la distribución de actividad en pacientes reales es variada e irregular, y una mala elección tiene mucha repercusión en la dosimetría.

Una variante de esta metodología define T/N de una manera similar, a partir de los valores máximo y promedio de una ROI de mayor tamaño⁸⁹. Eso hace que la medida sea

menos dependiente de cambios locales en la captación, pero otorga al valor de máxima captación un protagonismo probablemente no adecuado.

Aumentando el número de ROIs se mejora la estadística de la medida, promediando valores en diferentes zonas. Dos grupos de 5 ROIs son un estándar en algunos centros con experiencia en radioembolización⁷³.

Otra opción, buscando mayor personalización, es la de delimitar las ROIs de forma manual¹⁴⁰. Así se pueden incluir zonas más heterogéneas de cada órgano dentro de la ROI, obteniendo un promedio más realista. En este caso será necesario hacer las cuentas relativas al volumen de las ROIs, pues no tendrán el mismo tamaño. El valor de T/N será un cociente de las dos concentraciones de actividad por unidad de volumen

Un paso más allá al uso de regiones de interés corte a corte es el cálculo con volúmenes de interés (VOIs, del inglés *volume of interest*)^{40, 42, 139}. Se dispone así de un promedio en volumen, en lugar de planos axiales, y el valor de concentración de actividad de cada VOI es el promedio exacto de los valores de todos sus vóxeles.

En la extensión del método de partición a varios territorios arteriales por separado ("*artery-specific SPECT/CT partition model*", descrita anteriormente)⁹⁷, se realiza una estimación específica de T/N para cada uno de ellos. Esta estimación se hace a partir de VOIs obtenidos apoyándose en una imagen de angio-CT específica para cada administración prevista. Esta variante del método es probablemente la más sofisticada hasta la fecha.

Sea cual sea el sistema empleado para estimar T/N , el método de partición es enormemente dependiente de la diferenciación entre las zonas sana y afecta. La segmentación y el cálculo de la relación T/N son, en realidad, dos caras de una misma moneda. La importancia de ambos problemas se ha puesto recientemente de manifiesto como clave en los estudios de series de pacientes en radioembolización¹²³.

4.6 Implantación de dosimetría tridimensional y modelos radiobiológicos

Ya se ha expresado más arriba la poca generalización del cálculo 3D en los centros que ofrecen la terapia con microesferas, y la no utilización de dosimetría tridimensional para prescribir. Afortunadamente, el camino hacia la dosis en 3 dimensiones parece no tener retorno, y en un futuro, si se dispone de las relaciones dosis-efecto necesarias, puede convertirse en un estándar clínico real. Hasta ese momento, el trabajo clínico de campo debe conformarse con los métodos BSA o MIRD. No obstante, deben ser optimizados al máximo.

En cuanto a la aplicación de la radiobiología en radioembolización, ya se ha puesto de manifiesto que está lejos el uso de esos conceptos en la prescripción a corto plazo. Los modelos existentes podrían describir el efecto de la terapia, pero no se dispone de los parámetros que necesitan las ecuaciones. Se podría decir que el marco teórico y conceptual está bastante avanzado –siempre hablando macroscópicamente- pero que necesita datos numéricos basados en la evidencia para poder ser aplicado.

4.7 Evidencias de datos dosis-efecto

Este aspecto es una de las claves, si no la más importante de todas, en el estado del arte actual. Poder aplicar el conocimiento de esta relación es el verdadero objetivo terapéutico.

Se ha visto en el capítulo precedente que se tiene certeza de que existe una relación entre dosis y respuesta, y entre dosis y daño a pulmones e hígado sano. Igualmente, se conocen resultados coherentes entre estudios clínicos, aunque la dispersión en los valores propuestos no es pequeña. Resulta obvio que son necesarios estudios con mayor entidad para poder sacar conclusiones definitivas.

A esto se suma que: para poder establecer una relación entre la dosis y sus consecuencias, se debe partir de:

- una medida de actividad exacta,
- un cálculo de dosis preciso, basado en:

- una segmentación de volúmenes fiable, realizada a partir de:
- un estudio de imagen válido.

Por lo tanto, el problema de la relación dosis-efecto está relacionado directamente con todas las otras limitaciones citadas anteriormente. Al no poseer suficientes evidencias no es posible aplicar en la clínica el conocimiento sobre el efecto de las radiaciones. Eso impide adquirir la experiencia clínica que aportaría las evidencias necesarias. Se establece así un círculo vicioso en la dosimetría y prescripción de la radioembolización con microesferas de ^{90}Y , al que sólo puede hacer frente el esfuerzo científico coordinado en todas esas líneas.

4.8 Situación clínica actual

De todo lo dicho, se deduce que la comunidad científica sanitaria no posee suficientes evidencias del efecto de la dosis en RE, y que carece de un método de prescripción para aplicarlas único, reproducible y accesible a todos los centros. No estando implantada en la clínica rutinaria la dosimetría 3D, la metodología de prescripción usada por los equipos profesionales que imparten este tratamiento suele ser:

- Para esferas de vidrio, el método monocompartimental, con posibilidad de comenzar a aplicar el método de partición^{139, 141}.
- Para esferas de resina: muy frecuentemente el método BSA, y en los pocos casos en los que es aplicable, el método de partición.

Es decir, el método más avanzado que se aplica en los pacientes reales es el de partición. La determinación de la relación T/N , parámetro que lo define, no posee un método de cálculo aceptado como estándar, y las recientes propuestas de métodos objetivos no dependientes del observador están condicionadas por la segmentación^{40-42, 97, 139}. Por lo tanto, el principal obstáculo para que el uso del método de partición no sea generalizado, es la dificultad de diferenciar de forma objetiva y global el tejido sano del patológico.

Estado de la cuestión

Estos aspectos convierten la prescripción en RE en un proceso poco analítico y reproducible, y en muchos casos, sin garantías de reflejar la realidad de lo que será la dosis impartida y el efecto causado por ella.

Son necesarias herramientas unificadoras, métodos reproducibles que proporcionen resultados cuantitativos comparables, para seguir avanzando en las posibilidades clínicas reales a día de hoy

En esa dirección, proporcionar métodos de segmentación y/o de obtención de la relación T/N basados en datos cuantitativos en lugar del criterio humano –variable y subjetivo-, y por lo tanto, reproducibles por cualquier equipo de trabajo en RE, es uno de los mayores pasos que pueden darse en el momento actual, siempre que dichos métodos sean sencillos, y por lo tanto accesibles de forma inmediata al trabajo de campo.

5 OBJETIVOS

El presente trabajo persigue aportar una contribución práctica al cálculo de dosis absorbida y a la prescripción basada en límites de dosis, para radioembolización con microesferas de ^{90}Y .

La herramienta de la que se dispone actualmente, para estimar la dosis antes del tratamiento, es la información procedente del SPECT-CT con $^{99\text{m}}\text{TcMAA}$. El cálculo de dosis, y la prescripción a partir de él, se realizan en la práctica con los métodos monocompartimental (para esferas de vidrio), BSA o, cuando es aplicable, de partición (ambos para esferas de resina). La tendencia es hacia los métodos tridimensionales al nivel del vóxel, pero aun no se emplean en la clínica diaria. Como se ha visto, la obtención de la captación relativa de ^{90}Y entre tumor y tejido sano es problemática, y a menudo impide el uso del método de partición o dificulta su aplicación. El propósito de este trabajo es contribuir en ese sentido, proporcionando un método objetivo de prescripción basado en el método de partición. Por todo ello, se plantean los siguientes objetivos:

1°. Presentar una mejora del método de partición, mediante la segmentación basada en umbrales de captación y la estimación de la relación T/N a partir de los datos tridimensionales del estudio de simulación previo al tratamiento.

2°. Estudiar la validez del nuevo método en casos tratados con radioembolización, comparando sus resultados con los obtenidos mediante dosimetría tridimensional en la aproximación VSV, analizando las dosis calculadas y su influencia en la prescripción.

Para realizar dicho estudio, un objetivo previo ha sido poner a punto el método de cálculo VSV tomado como referencia, usando los medios fácilmente disponibles en un hospital para realizar la planificación de tratamientos de radioterapia externa.

Objetivos

6 MATERIAL Y MÉTODOS

A continuación, se exponen los fundamentos del método propuesto y un estudio comparativo frente a la versión clásica del método de partición (más sencilla) y la dosimetría tridimensional al nivel de vóxel (que tiene en cuenta la información espacial para el cálculo). Para ese análisis, se usarán datos de pacientes tratados con radioembolización, con el fin de plasmar en casos reales: las características del método, las dificultades encontradas y las situaciones más favorables y desfavorables a su aplicación clínica. De esa comparación, se podrán extraer resultados referentes al cálculo de dosis y, consecuentemente, a la prescripción derivada de dicho cálculo.

6.1 La Relación T/N tridimensional

El método de partición, como ya se ha comentado, se basa en el uso de un factor, la relación de captación tumor-tejido, T/N , que intenta cuantificar la concentración de actividad en el tejido enfermo respecto al tejido sano. Este parámetro es un escalar que se introduce en el formalismo MIRD para el caso particular de un tratamiento hepático con microesferas de ^{90}Y . Como se detalla en el capítulo 3, permite estimar la dosis media recibida en el hígado sano y en el tumor de forma diferenciada. La única posibilidad actual de calcular la relación T/N antes del tratamiento, es extrayendo la información del estudio SPECT de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA. Dicho estudio refleja la distribución volumétrica de la captación de $^{99\text{m}}\text{Tc}$, que se asume equivalente a la de ^{90}Y , con las limitaciones ya comentadas anteriormente, y condiciona totalmente cualquier cálculo que se base en los datos de él obtenidos. El mapa de actividad que proporciona es poco uniforme, acorde con las diferencias que existen entre la concentración de esferas depositada en cada parte del hígado. Diferentes zonas son alimentadas por diferentes vasos, cada uno con su flujo. Cada lesión capta con una intensidad, a veces de forma distinta entre ellas en un mismo paciente. Incluso en el interior de grandes lesiones aparecen áreas de diferente captación, por la diferente vascularización o la falta de ella en el caso de necrosis. Esta distribución, llena de gradientes y máximos y mínimos locales, no es fácil de simplificar dividiendo el volumen de hígado total en 2 zonas

diferenciadas (sana y enferma). Pero más difícil aún es hacerlo con un pequeño número de ROIs, que se deben identificar con partes representativas de ambas zonas, excluyendo el resto del mapa de actividad del análisis. Al hacer uso de esas ROIs se prescinde de la mayor parte de la información que posee el estudio SPECT, ya de por sí limitada. Por ello, se propone aquí el cálculo de la relación T/N empleando la matriz de cuentas de SPECT completa, y obteniendo así un valor global, que dé cuenta de todos los matices que proporciona el estudio SPECT. De esa manera, la relación T/N , y el método de partición se pueden llevar a un nivel mayor de realismo. Los valores de dosis media obtenidos serán tan fieles a la realidad como lo sea la división entre zona sana y zona enferma que se aplique*.

De manera teórica, la relación T/N se define de acuerdo a la ecuación (2.14) como el cociente de actividades por unidad de masa entre tejido tumoral y sano. De forma aplicada, se aproxima al cociente de cuentas por unidad de superficie, o cuentas por unidad de volumen, entre tejido tumoral y sano. Al disponer de la matriz de cuentas tridimensional, sólo es necesario distinguir entre tejido sano y enfermo para realizar ese cociente. Ya se ha mostrado que esa distinción es, conceptual y técnicamente, compleja. Para el método aquí propuesto se considera como válida una segmentación basada en umbrales de cuentas del SPECT. Se considerarán pertenecientes a tejido no radiado a todos los vóxeles con cuentas por debajo de un umbral inferior T_1 ; los vóxeles con cuentas por encima de un umbral superior T_2 serán identificados como tumor; y el resto, entre ambos umbrales, computarán como hígado sano.

La matriz de cuentas del SPECT posee un espectro de valores de vóxel, entre un mínimo (m) y un máximo (M), en una escala arbitraria, definida por los parámetros de adquisición y reconstrucción. Dentro de las limitaciones de una reconstrucción tomográfica de ese tipo, se asume que las cuentas de cada vóxel son proporcionales a la actividad de ^{90}Y depositada en él. De esa manera, la suma total de cuentas del estudio corresponde al valor de actividad total administrada. De igual modo, la suma de cuentas de todos los vóxeles con $T_1 < i < T_2$ corresponde al valor de actividad depositada en el tejido hepático sano, y la suma de cuentas de todos los vóxeles con $i > T_2$ corresponde

* Por supuesto, dentro de las aproximaciones del esquema MIRD, y con las incertidumbres existentes en el cálculo de dosis en Medicina Nuclear, comentadas en el capítulo 2.

al valor de actividad depositada en el tejido tumoral. El histograma diferencial de cuentas de la matriz tridimensional muestra la frecuencia de vóxeles, f_i , que tienen asignado cada valor del espectro i , desde $i=m$ hasta $i=M$. El área bajo la curva de ese histograma en un rango de valores será la suma de cuentas de los vóxeles cuyo valor esté en ese rango (ver figura 6.1). Así, la suma de cuentas de un rango cualquiera (a, b) será:

$$Cuentas(a,b) = \sum_{i=a}^b i \cdot f_i \quad (6.1)$$

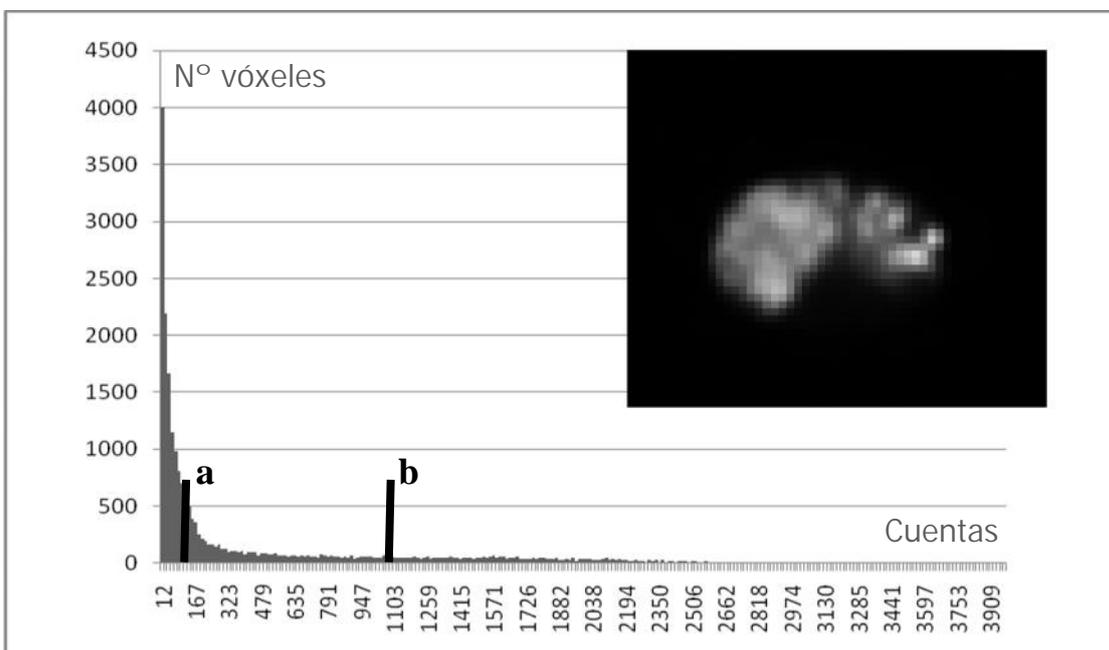


Figura 6.1. Histograma de frecuencias de valor de vóxel de una imagen tridimensional SPECT tras administración de ^{99m}Tc -MAA (un corte axial se muestra en el recuadro superior derecho). Las dos líneas marcan el rango de valores (a,b) en que se desea obtener la suma de cuentas, que será el área bajo la curva entre esos dos valores.

Debido a que la suma de cuentas en cada vóxel –o grupo de vóxeles- es proporcional a la actividad depositada en él, siendo k la constante de proporcionalidad, se puede determinar la actividad en los grupos de interés:

$$A_{Total} = k \cdot \sum_{i=m}^M i \cdot f_i \quad (6.2)$$

$$A_{HígadoSano} = k \cdot \sum_{i=T_1}^{T_2-1} i \cdot f_i \quad (6.3)$$

$$A_{Tumor} = k \cdot \sum_{i=T_2}^M i \cdot f_i \quad (6.4)$$

El volumen de cada vóxel, $V_{vóxel}$ es un valor conocido y constante para cada SPECT. El volumen de cada órgano será simplemente el producto de $V_{vóxel}$ por el número de vóxeles acotados entre los umbrales correspondientes en cada caso. Por lo tanto, se puede escribir:

$$V_{HígadoSano} = V_{vóxel} \cdot \sum_{i=T_1}^{T_2-1} f_i \quad (6.5)$$

$$V_{Tumor} = V_{vóxel} \cdot \sum_{i=T_2}^M f_i \quad (6.6)$$

En primera aproximación, las densidades máxicas del tumor y del parénquima sano pueden considerarse iguales*. Eso permite identificar el cociente de masas de la definición de T/N (ecuación (2.14)) al cociente de los volúmenes que se acaban de definir. Aplicando la definición teórica de la relación T/N (ecuación (2.14)), puede definirse la relación de captación tumor-tejido tridimensional, T/N_{3D} , como:

$$T / N_{3D} = \frac{\left(\frac{\sum_{i=T_2}^M i \cdot f_i}{V_{vóxel} \cdot \sum_{i=T_2}^M f_i} \right)}{\left(\frac{\sum_{i=T_1}^{T_2-1} i \cdot f_i}{V_{vóxel} \cdot \sum_{i=T_1}^{T_2-1} f_i} \right)} \quad (6.7)$$

* La asimilación de equivalencia entre agua y tejido frente a las interacciones con la radiación es una aproximación comúnmente aceptada en muchas situaciones en dosimetría de radiaciones ionizantes. En este caso, las incertidumbres inherentes al método de cálculo hacen totalmente despreciables las diferencias entre tejido tumoral y sano, pudiéndose asimilar como de igual densidad.

La relación T/N_{3D} así calculada no difiere conceptualmente en nada respecto a la relación T/N comúnmente usada en el método de partición. Simplemente es una manera más realista de calcular el parámetro, que luego se incluye en el cálculo de dosis del modelo sin modificaciones (ecuaciones (2.16) a (2.20)). Las implicaciones de usar una u otra metodología serán discutidas posteriormente

6.2 El proceso de RE en los casos analizados

El método de cálculo propuesto se ha puesto en práctica, de forma retrospectiva, en un grupo de pacientes tratados con radioembolización en el Complejo Hospitalario de Navarra entre agosto de 2011 y octubre de 2015¹⁴²⁻¹⁴⁴. Se dispuso inicialmente de 34 estudios SPECT realizados a 29 pacientes con las siguientes patologías: hepatocarcinoma (19), metástasis colorrectal (9) y metástasis de mama (1). Se les administró el tratamiento en 31 procedimientos intervencionistas, de los cuales:

- En 27 pacientes se trató todo el hígado en el mismo procedimiento y a partir de los datos de un único SPECT,
- En 2 pacientes se trató sólo el lóbulo hepático derecho,
- En 1 paciente se trataron los dos lóbulos por separado, en diferente procedimiento y día y a partir de dos SPECT distintos,
- En 1 paciente se trataron los dos lóbulos en diferente procedimiento y a partir de distinto SPECT pero en el mismo día.

Se emplearon las microesferas de resina *SIR-Spheres*[®], suministradas por *Sirtex Medical*²⁵. El procedimiento de preparación y administración, descrito a continuación, siguió las recomendaciones del fabricante y de otras entidades internacionales^{25, 37, 78}.

Una vez que cada paciente se consideró candidato a terapia con microesferas, por los servicios médicos remitentes (Oncología y Aparato Digestivo) y los implicados en el tratamiento (Medicina Nuclear y Radiodiagnóstico), comenzó el proceso de preparación y simulación del tratamiento. Se dispuso de imágenes diagnósticas previas, CT o

resonancia magnética, mediante las cuales fuera posible evaluar los aspectos técnicos de la administración, desde el punto de vista tanto dosimétrico como intervencionista.

Se realizó a cada paciente un angiograma, introduciendo un catéter por la arteria femoral, y llegando hasta el punto que se consideraba de mayor interés para la administración del ^{90}Y . Habitualmente, se procuró que ese lugar fuese la arteria propia, para que el flujo a cada sub-arteria hepática fuera el natural, distribuyéndose así el radiofármaco de forma espontánea. En caso de evidencia de ausencia tumoral en un lóbulo o segmento, se introdujo el radiofármaco en la arteria correspondiente, pretendiendo anular así el flujo a la región sana. Durante esas intervenciones se buscaron posibles fugas a regiones extrahepáticas, embolizándose los vasos responsables en caso de que fuera posible y conveniente^{38, 80}. En algunos casos se realizaron adquisiciones angio-CT para evaluar mejor la distribución de los territorios vasculares hepáticos y la irrigación de las lesiones objetivo. Terminado el procedimiento radiológico, se introdujo a través del catéter cada actividad de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA. La depositada en cada caso fue, de 220 MBq en el caso de una única administración, y de entre 110 y 150 MBq en el caso de administración doble (introducción por separado en los dos lóbulos hepáticos). El volumen en jeringa fue de 8-9 cm³ en cada actividad administrada.

Inmediatamente después se condujo a los pacientes a una gammacámara para ser sometidos a un estudio de simulación, con el objetivo de obtener la información necesaria para la prescripción del ^{90}Y . Se realizaron cada vez dos adquisiciones de proyecciones planas, anterior y posterior, para estimar el *shunt* pulmonar con el procedimiento explicado en el capítulo 3. Se realizó también una adquisición tomográfica tanto funcional como anatómica (SPECT-CT) para la planificación de los tratamientos. Para ello se usó una gammacámara modelo *Infinia Hawkeye 4* (*General Electric Healthcare*) de doble cabezal, con CT incorporado. La adquisición se realizó en la primera hora después de la inyección del $^{99\text{m}}\text{Tc}$, con el paciente en decúbito supino y los brazos extendidos a lo largo del cuerpo. Se usaron los colimadores de baja energía y resolución *LEHR* (*del inglés low energy high resolution*), en configuración "H" (enfrentados), y la captación de cuentas fue la correspondiente al pico de energía del $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Se adquirieron 64 proyecciones (32 por cada cabezal), con un tiempo de 25 s cada una de ellas. La matriz de adquisición fue de (64x64) bits. En la figura 6.2 se

muestran varios parámetros de adquisición tal y como se visualizan en la consola de la gammacámara.

Se realizó corrección de atenuación. Para la reconstrucción tomográfica a partir de las proyecciones adquiridas se usó el método de reconstrucción iterativa por convergencia acelerada (OSEM, del inglés *ordered subset expectation maximization*)¹⁴⁵. La matriz reconstruida fue de (64x64x64) bits. El procesado de las imágenes se llevó a cabo en una estación de trabajo con imagen funcional *Xeleris (General Electric Healthcare)*. En ella se visualizaron las imágenes de SPECT-CT fusionadas. En varios casos se fusionaron a su vez con series de CT de diagnóstico previas, para ayudar en la planificación.

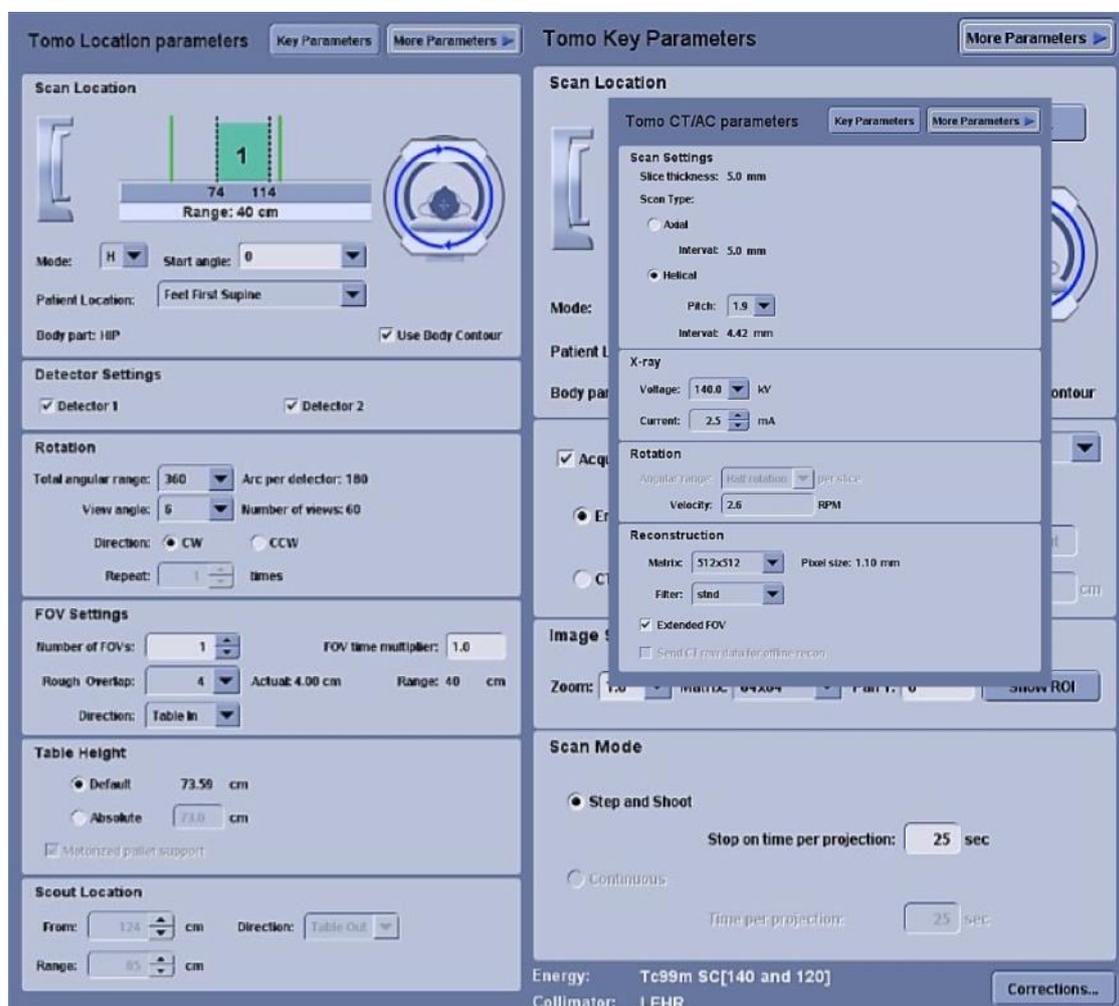


Figura 6.2. Vistas de la información que muestra la consola de manejo de la gammacámara sobre los parámetros de adquisición del estudio SPECT-CT.

Material y métodos

Se realizaron volumetrías de hígado y de tumor, en varios casos detallando el volumen de los dos lóbulos hepáticos e incluso el volumen de tumor en cada uno de ellos. Para las volumetrías se emplearon dos sistemas diferentes, según cada caso: módulo de contorno del sistema de planificación de radioterapia *Eclipse (Varian Medical Systems)* versión 10, y el módulo *Liver* de la plataforma de análisis de imagen radiológica *IntelliSpace (Philips)* versión 2010.

La planificación de los tratamientos y la prescripción se realizaron por tres métodos, según cada caso: empírico, BSA y partición. La relación T/N se estimó como un cociente de ROIs de igual tamaño en planos del SPECT. En varios casos se calculó la actividad tanto por el método BSA como por el de partición, decidiéndose la actividad final en función del caso y los resultados obtenidos. En algunos casos, por estimarse un riesgo de efectos adversos (pacientes con escasa función hepática y/o líneas anteriores de tratamiento quimioterápico), se redujo la actividad calculada por los métodos citados en un valor del 20 al 50 %. La actividad objetivo no fue exactamente la administrada, bien por no haberse podido extraer del vial original la cantidad exacta, bien por problemas de reflujo vascular durante el procedimiento. El procedimiento de arteriografía y estudio SPECT-CT se realizó aproximadamente una semana antes del tratamiento. Durante ese intervalo se planificó el tratamiento, a partir de la información obtenida en esa simulación.

Las microesferas de ^{90}Y fueron suministradas por el proveedor el mismo día del tratamiento para aprovechar la actividad antes de su decaimiento. Se suministraron como una suspensión, en un vial dentro de un contenedor plomado con una actividad nominal de 3GBq (realmente algo más, pues la fecha de calibración era la madrugada del día siguiente), de donde extraer el volumen deseado por medio de una jeringa. La actividad extraída se calculó sustrayendo la actividad remanente en el vial respecto de la actividad original. Para ello se utilizó uno de los dos activímetros disponibles, modelos *ATOMLAB 200 (Biodex Medical Systems)* y *CRC-15R (CAPINTEC)*. En todas las medidas de actividad se corrigió por decaimiento. La hora de administración también fue tomada en cuenta para los cálculos de dosis. La calibración de los activímetros en ^{90}Y en esas condiciones se realizó previamente al inicio de la técnica: un vial de calibración fue suministrado por *Sirtex*, sirviendo de patrón para los sucesivos viales empleados para tratamiento de pacientes. Diariamente, de forma previa a su uso, se verificó la

constancia del activímetro empleado con una fuente de verificación de activímetros de ^{137}Cs (actividad 8.88 MBq, calibrada el 4 de marzo de 2003). Una vez extraído el volumen definitivo para cada tratamiento, se introdujo en el vial del kit de administración, denominado “*v-vial*” en la documentación técnica del fabricante. Se introdujo el *v-vial* en la caja de metacrilato que forma parte del kit de administración proporcionado por *Sirtex*, y se transportó a la sala intervencionista donde realizar la administración.

Una vez preparado cada paciente, el material y el personal para el procedimiento, se realizaron las angiografías introduciendo el catéter por la arteria femoral, hasta llegar al punto de administración deseado (idealmente, el mismo punto donde se inyectó el $^{99\text{m}}\text{Tc}$ del estudio previo). Las embolizaciones realizadas en dicho estudio, y otras condiciones del paciente, pueden afectar al flujo vascular hepático, apareciendo dificultades inesperadas. Una vez que se alcanzó el punto buscado de entrada del radiofármaco en cada caso, se administró la suspensión, diluida en suero fisiológico, hasta terminar con todo el contenido del *v-vial* o hasta finalizar la administración por exceso de reflujo u otro impedimento. Una vez finalizada cada administración, se determinó la actividad sobrante en el *v-vial*. Ese cálculo se realizó comparando una medida anterior al tratamiento (con toda la actividad deseada en el *v-vial*) con una medida inmediatamente posterior a la administración (con la actividad no administrada). Para ello se usó un detector de radiación situado en un alojamiento específico bajo la caja de administración, blindado frente a la contribución de otras fuentes ajenas al vial, como el propio paciente o eventuales zonas o material contaminado (ver figura 6.3). El dispositivo empleado es un diseño propio¹⁴⁶.

Tras la finalización del procedimiento, se trasladó a cada paciente a la gammacámara para realizar una adquisición de verificación post-tratamiento. La imagen así adquirida refleja la radiación de frenado emergente del paciente, y permite evaluar la presencia de fugas no deseadas muy acusadas fuera del hígado.

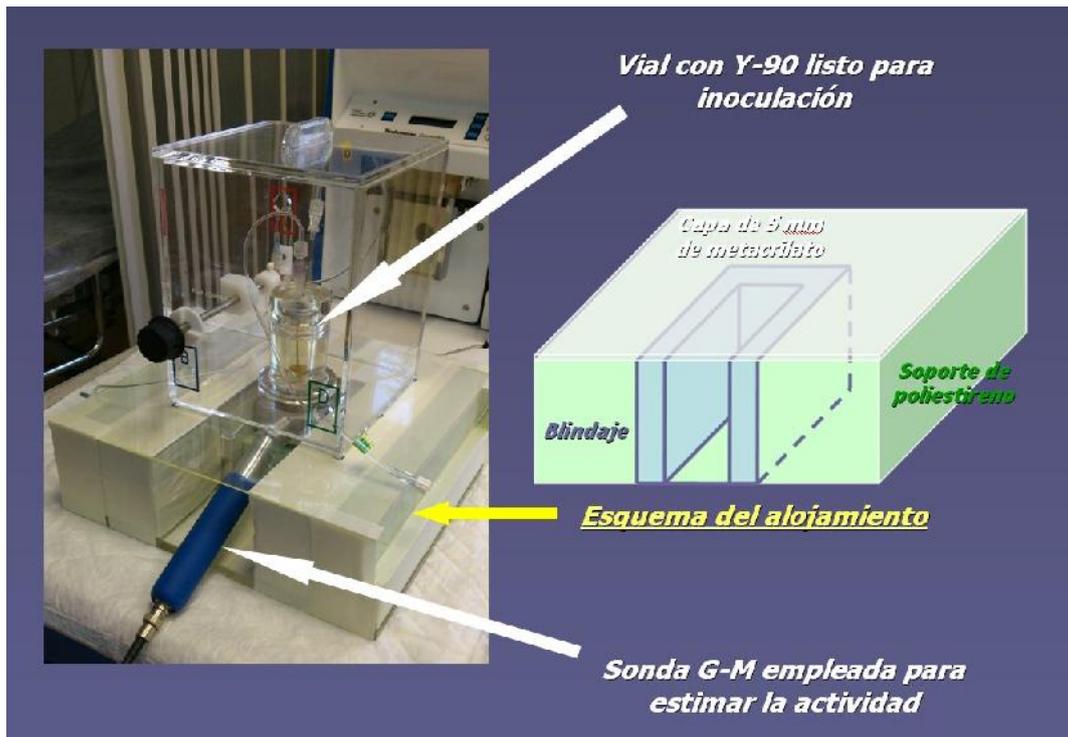


Figura 6.3. Dispositivo para la estimación de actividad administrada en tiempo real durante los procedimientos de tratamiento con microesferas de ^{90}Y . La sonda, blindada lateralmente, sólo detecta radiación procedente del *v-vial*. La geometría fija de los alojamientos para sonda y caja de administración permiten medir con gran reproducibilidad antes, después y durante la administración de las esferas.

6.3 Cálculos por el método de partición

Con el propósito de estudiar las características del método de partición modificado con la introducción del parámetro T/N_{3D} , se han calculado las dosis recibidas por un grupo de pacientes tratados en nuestro centro. Igualmente se ha realizado el cálculo a partir de la relación T/N estimada de forma clásica. También se han evaluado las diferencias en la prescripción que aparecerían al usar una u otra metodología para prescribir en función de la cobertura tumoral y de los límites de dosis absorbida en órganos de riesgo.

Los datos de partida, volúmenes hepático y tumoral y fugas pulmonares o *shunt*, se estimaron de la manera descrita en el apartado 3.3.

En primer lugar se ha estimado la relación T/N de manera convencional. Para ello se han medido las cuentas en 5 ROIs representativas de tejido sano y otras 5 incluyendo focos tumorales. La elección de las ROIs se ha repetido para cada caso estudiado,

independientemente del método usado inicialmente en el tratamiento real del paciente. Las ROIs simulando tumor han sido situadas en las zonas de mayor dosis, para poder realizar una comparación en igualdad de condiciones con la relación T/N_{3D} estimada de forma paralela que se expone a continuación.

La relación T/N_{3D} se ha calculado a partir de la matriz tridimensional de cuentas (SPECT) de acuerdo a la definición de la ecuación (6.7). Para ello se ha exportado desde la estación de trabajo *Xeleris* cada mapa de cuentas del estudio de ^{99m}Tc -MAA en gammacámara. Estos archivos poseen el formato DICOM (*Digital Imaging and Communication in Medicine*), estándar internacional de intercambio y almacenamiento de imagen médica¹⁴⁷. Cada archivo DICOM exportado consta de un cabecero con datos de interés como fecha, paciente, centro sanitario, personal, equipo, modalidad, parámetros de adquisición... y de una matriz numérica con los valores de cuentas de cada vóxel. Esa matriz numérica posee la información necesaria para la dosimetría, y sus elementos han sido divididos en tres grupos:

- Uno de ellos lo forman aquellos cuyo valor esté por debajo del umbral T_1 . Esos elementos son asignados como vóxeles de fondo (tejido no irradiado y exterior del paciente).
- El segundo subconjunto lo forman aquellos cuyo valor sea mayor o igual que T_1 y menor que T_2 . Esa zona se asigna como hígado sano tratado.
- El último lo constituyen aquellos con valor superior o igual a T_2 . Esos vóxeles se identifican como tumor.

Cada vóxel pertenece a uno y sólo uno de los tres subconjuntos. La elección de los umbrales T_1 y T_2 se detalla más adelante.

Una vez segmentado el SPECT de esta manera, se sumaron las cuentas totales del segundo y tercer grupo, obteniendo así los sumatorios del término de la derecha de las ecuaciones (6.3) y (6.4). El cálculo del volumen de esas dos zonas (hígado sano tratado y tumor) se puede obtener fácilmente de acuerdo a las ecuaciones (6.5) y (6.6). El valor constante $V_{\text{vóxel}}$ se calcula de manera inmediata a partir de las dimensiones físicas de la matriz reconstruida y de su número de elementos, datos conocidos. Así, dispuestos

todos los datos necesarios, una simple sustitución en la expresión (6.7) permite obtener el valor numérico de T/N_{3D} .

Los cálculos y manipulaciones del archivo DICOM y la matriz numérica se realizaron con código especialmente elaborado para ello en lenguaje *Python*, haciendo uso principalmente de la librería *Pydicom* y el paquete *Numpy*^{148, 149}. El tiempo de cálculo invertido para calcular la relación T/N_{3D} es de pocos segundos en un procesador de sobremesa sencillo (*Intel CORE i3*), empleando como interfaz de usuario *Python 2.7.9 shell*. El proceso total de apertura de ejecutable, selección de archivo y cálculo es inferior a 30 segundos.

Con el valor de la relación T/N_{3D} se calculó la dosis al hígado sano, al tumor y al hígado total (tejido sano y tejido tumoral). Para ello se usaron las ecuaciones ya descritas (expresiones (2.17) a (2.20)), siguiendo el esquema habitual del método de partición.

Para el valor numérico empleado del producto $\left(\Delta \frac{T_{1/2}}{\ln 2}\right)$, que aparece en ellas, se ha seguido la recomendación de la AAPM. En sus recomendaciones sobre tratamientos hepáticos con microesferas³⁷ se proporciona el valor para esa constante de $(49.38 \pm 0.05) \text{ Gy} \cdot \text{kg} \cdot \text{GBq}^{-1}$.

6.4 Cálculos por dosimetría vóxel (VSV)

Se ha desarrollado un método de dosimetría vóxel a partir de la imagen de simulación^{150, 151}. El esquema central del proceso se muestra en la figura 6.4. A grandes rasgos, se trata de una convolución de la matriz de cuentas del SPECT de MAA con un núcleo de convolución para ⁹⁰Y. Se emplean herramientas para análisis y manipulación de imagen médica disponibles en el centro y programas propios desarrollados para ese fin, como se detalla a continuación.

Los datos de partida, volúmenes hepático y tumoral y fugas pulmonares o *shunt*, se estimaron de la manera descrita en el apartado 3.3.



Figura 6.4. Diagrama de flujo de trabajo empleado para el cálculo de dosis por el método VSV mediante herramientas disponibles en nuestro centro y código propio desarrollado para ello.

Los estudios SPECT-CT procesados son el punto de partida del proceso. Se exportaron los cortes axiales de CT, para ser importados a continuación en el sistema de planificación de radioterapia *Eclipse* (*Varian Medical Systems*) versión 10. En caso necesario se modificaron los parámetros necesarios del cabecero DICOM, de posición y orientación de las imágenes, para poder ser utilizadas cómodamente en *Eclipse*. Para ello se empleó un código propio desarrollado en lenguaje *Python*, haciendo uso principalmente de la librería *Pydicom*. Una vez introducidos en *Eclipse*, utilizando el módulo de contorneo, se definió una estructura englobando todo el contorno del paciente en los cortes existentes. Esta estructura, imprescindible en radioterapia externa, determina la zona donde tiene interés el cálculo de dosis absorbida. En varios casos se contornearon también otras estructuras de interés cuando fue posible, como el hígado total, los dos lóbulos hepáticos por separado, el tumor total, o las partes de tumor incluidas en cada lóbulo. Para algunos pacientes se fusionó el escáner del SPECT-CT con otros previos, realizados en equipos de diagnóstico, para contribuir a una mejor volumetría del hígado y del tejido tumoral. En otros casos se dispuso de la volumetría realizada con las herramientas del módulo *Liver* de la plataforma de análisis de imagen radiológica *IntelliSpace* (*Philips*) versión 2010.

De cualquier modo, se obtuvo, como mínimo, una volumetría aproximada fiable, del tejido hepático total y del tejido tumoral total, como dato de partida para el cálculo VSV.

Material y métodos

Tras el contorneo de estructuras sobre el CT se creó un plan ficticio de radioterapia externa, con el módulo de planificación de haces y cálculo de dosis de *Eclipse*. Este plan tan sólo existe como una herramienta intermedia para simplificar la manipulación de archivos DICOM. Se calculó la dosis del plan y se exportaron, para cada paciente, los siguientes archivos en formato DICOM:

- los cortes axiales de CT sobre los que se ha planificado (los del SPECT-CT),
- el conjunto de estructuras contorneado (conteniendo, como mínimo al contorno externo, y pudiendo incluir más estructuras),
- el plan de radioterapia externa ficticio,
- la matriz de dosis correspondiente al plan ficticio.

A ese grupo de archivos se le incorporó el archivo DICOM con la matriz de cuentas del SPECT, quedando dispuesto el paquete de archivos necesario para la transformación de la actividad en dosis absorbida. Esa transformación se llevó a cabo mediante un programa propio específico, desarrollado en lenguaje *Python*, haciendo uso principalmente del paquete *Numpy* y de las librerías *Pydicom* y *Scipy*^{148, 149, 152}. Su funcionamiento básico es el siguiente:

Los parámetros de entrada del programa son:

- la actividad total de ^{90}Y administrada al hígado (actividad administrada al paciente menos las fugas estimadas a los pulmones),
- la suma de cuentas de fondo del SPECT.

Los archivos origen son:

- la matriz de cuentas,
- la matriz de dosis ficticia,
- el plan ficticio.

Primero se redefine el tamaño de vóxel de la matriz de cuentas desde los 8.84 mm que corresponden a una matriz de 64x64x64 vóxeles hasta los 2.21 mm de una de 256x256x256, dimensiones que tendrá la matriz de dosis absorbida resultante. La transformación de cuentas en actividad se realiza normalizando el valor de cuentas de cada vóxel (C_i) respecto al valor total de cuentas en el hígado tratado, de acuerdo a la expresión propuesta por Sarfaraz y cols.¹⁵³:

$$A_i = A_{Total} \frac{C_i}{(C_{Totales} - C_{Fondo})} \quad (6.7)$$

Donde A_i es la actividad administrada en cada vóxel, A_{Total} la total, $C_{Totales}$ la suma de cuentas de todos los vóxeles que abarcan el tejido tratado (hígado y tumor) y C_{Fondo} la suma de cuentas del resto de vóxeles (resto del cuerpo y exterior del paciente).

Una vez obtenida así la matriz tridimensional de actividad inicial (cuyos elementos son A_i), se calcula la matriz de dosis absorbida, mediante su convolución con un núcleo ó *kernel* tridimensional (ecuación (2.24)). El *kernel* empleado fue descargado de la base de datos *S values for voxel dosimetry*, gestionada por el Grupo de Imagen Médica de la Universidad de Bolonia, y disponible libremente en la red^{70, 154}. Se usó el correspondiente a ⁹⁰Y con un espaciado de 2.21 mm (ver anexo al final del capítulo).

El programa descrito realiza algunas manipulaciones de los parámetros DICOM de los archivos de dosis y plan ficticios para eliminar incoherencias internas dentro del estándar DICOM.

Así, los archivos finales resultantes son:

- un archivo de dosis absorbida calculada mediante la aproximación VSV, obtenido sustituyendo los valores de la matriz de dosis ficticia por los resultantes de la convolución descrita.
- un archivo de plan correspondiente a esa dosis, obtenido sustituyendo los parámetros DICOM del plan de radioterapia externa ficticio por otros compatibles con la matriz de dosis absorbida calculada.

Así pues, una vez ejecutado el programa para cada caso, se obtuvieron un archivo de plan y otro de dosis, asociados a los archivos de estructuras y de cortes axiales de CT exportados de *Eclipse* con anterioridad. Ese grupo de archivos contiene toda la información dosimétrica para la evaluación de la distribución tridimensional de dosis. Para ello se usó el programa *Dicompyler*, de libre acceso en internet^{155, 156}. Además de estar disponible gratuitamente, *Dicompyler* presenta la ventaja de ser un programa de código abierto, por lo que es posible incorporarle rutinas según nuestra conveniencia. En este programa es posible visualizar la distribución de dosis en los cortes axiales de CT, y también los histogramas dosis-volumen (DVH, del inglés *dose-volume histogram*), ambos fuentes de información muy útil en la evaluación de las dosis a los órganos y tumores en un tratamiento. También proporciona valores de dosis media y otros parámetros deducibles de los histogramas. En la imagen de la figura 6.5 se muestran ejemplos de ello.

El tiempo de cálculo invertido para realizar la transformación de la matriz de cuentas en una matriz de dosis (convolución y manipulación del archivo DICOM incluida) fue, para cada paciente, inferior a 90 segundos, en un procesador de sobremesa sencillo (*Intel CORE i3*), empleando como interfaz de usuario *Python 2.7.9 shell*. El resto de operaciones implicadas en el cálculo de dosis VSV están limitadas por los tiempos normales de copia, apertura y cierre de archivos, la distancia física entre la estación de trabajo de la gammacámara y el sistema de planificador, la existencia o no de conexión de red entre departamentos, etc... Incluyendo todo ello, el proceso total de exportación/importación de archivos, contorneo de órganos, convolución y visualización de distribución de dosis e histogramas es lo suficientemente corto como para poderse realizar el cálculo de dosis tridimensional en el mismo día del estudio de ^{99m}Tc -MAA.

Tal y como se expone este método de dosimetría VSV, todas las herramientas informáticas utilizadas son: o libres y gratuitas, o habitualmente disponibles en muchos centros que realizan terapia con radiaciones ionizantes, o programas propios elaborados al efecto en código libre y gratuito (empleando las librerías ya citadas y con el algoritmo que ha sido explicado).

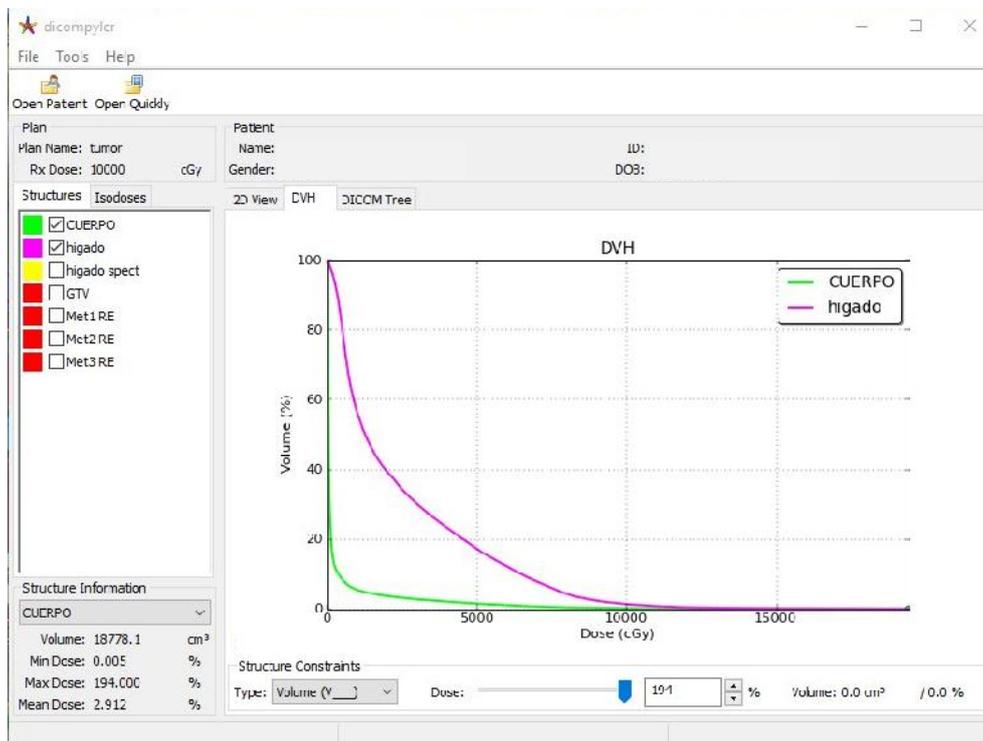
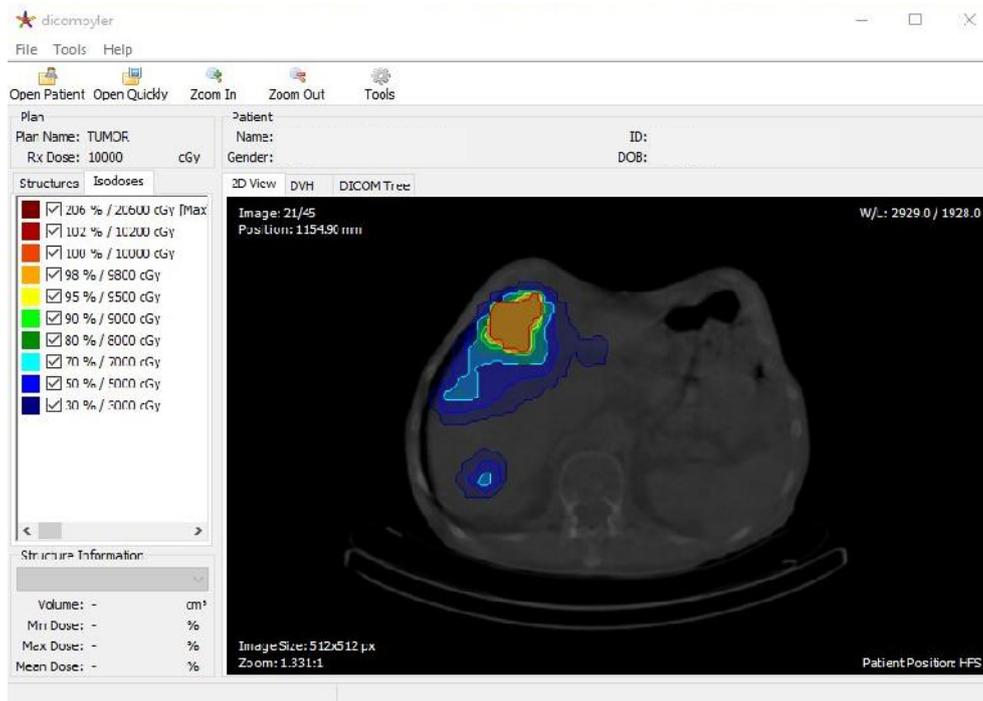


Figura 6.5. Imagen de la interfaz de visualización de dosis en *Dicompyler*. Distribución de dosis en planos axiales de CT (arriba). Histograma dosis-volumen del contorno externo total y del hígado calculado por el programa a partir de la distribución tridimensional de dosis (abajo). Del histograma se obtienen los parámetros de dosis usuales en la evaluación de dosimetrías clínicas.

6.5 Validación de T/N_{3D} con maniquí

El método de partición, al igual que la dosimetría VSV a partir del SPECT, parte de la suposición de que la matriz de cuentas es equivalente al depósito de actividad. Pese a que esta es una premisa que en principio no se cuestiona, el proceso de cálculo de la relación T/N_{3D} ha sido testado con un maniquí con distribución de actividad conocida. El objetivo de este test es cuantificar, de forma muy aproximada, lo significativo que es el estudio de MAA como simulación, para poder analizar la precisión del método dentro del proceso general de dosimetría en RE. Para ello se ha seguido el mismo proceso de adquisición de imagen SPECT que en los casos clínicos en estudio.

Se empleó un maniquí de control de calidad de estudios PET y SPECT de dimensiones conocidas: modelo *EC Emission Phantom (PTW-FREIBURG)*. Con el objetivo de reproducir una situación similar a la de un caso real de paciente durante la simulación con MAA, se introdujo en varios compartimentos del maniquí una disolución de ^{99m}Tc en agua, con una concentración diferente en cada uno de ellos. Los alojamientos empleados fueron, según el nombre original del manual del maniquí: *Body Phantom* “B”, *Head Phantom* “H”, *Heart Phantom* “C”, y *Cover* “D”. Se construyeron dos montajes diferentes para reproducir tres situaciones.

En el primer montaje, el compartimento cilíndrico interior de “C” recibió la mayor concentración de actividad; el resto de volumen incluido en los cilindros que lo engloban (resto de “C” y de “B”) recibieron menor concentración cuanto más externos son; el volumen exterior “B”, con forma de torso, sólo fue rellenado con agua.

En el segundo montaje se sustituyó el alojamiento “H” por los tres alojamientos “D”. En uno de ellos (D_1) no había actividad alguna, siendo un cilindro de politetrafluoroetileno que simula tejido óseo. Los otros dos alojamientos “D” (D_1 y D_2) se rellenaron con una concentración de actividad muy parecida entre si y mayor a la del resto del alojamiento “C”.

En el cuadro de la tabla 6.1 se muestran los detalles de las tres configuraciones empleadas para el estudio con maniquí. Se han escogido esas configuraciones por tratarse de situaciones parecidas a los casos más típicos candidatos a dosimetría por el método de partición, procurando reproducir situaciones similares a las que se

encuentran en los casos reales: volumen no muy grande de alta actividad (lesiones) inmerso en un volumen más grande de baja actividad (parénquima sano), a su vez inmerso en tejido sin actividad (resto del cuerpo, no tratado). La relación de captación tumor-tejido posee un valor variable, con un promedio en torno a $3^{140, 157}$. Las configuraciones II y III tratan de reproducir un volumen similar de tumor pero localizado en una única masa o en varios focos respectivamente (en la configuración III, dos focos de igual tamaño y actividad parecida pero no exactamente igual).

Alojamiento	Configuración I			Configuración II			Configuración III		
	V (cm ³)	A (%)	Órgano	V (cm ³)	A (%)	Órgano	V (cm ³)	A (%)	Órgano
B	4120	0	Resto	4120	0	Resto	4120	0	Resto
C	5113.6	76.7	hígado sano	5113.6	76.7	hígado sano	4786.2	77	hígado sano
H _{externo}	350.7	8.4	hígado sano	350.7	8.4	tumor	-	-	-
H _{interno}	152	14.9	tumor	152	14.9	tumor	-	-	-
D₁	-	-	-	-	-	-	276.7	0	Resto
D₂	-	-	-	-	-	-	276.7	10.8	tumor
D₃	-	-	-	-	-	-	276.7	12.4	tumor

Tabla 6.1. Distribución de actividad y volúmenes de los alojamientos en las tres configuraciones empleadas. Los valores de volumen reflejan, en cada alojamiento, el volumen restante de su capacidad total menos el volumen de los alojamientos más pequeños que contiene. Las configuraciones I y II son dos interpretaciones del mismo montaje, mientras que la configuración III corresponde a un montaje diferente.

En ambos casos se agitó suficientemente como para que la actividad se repartiese de forma uniforme dentro de cada compartimento. Al ser una geometría perfectamente conocida, se conoce la relación de actividades y masas entre los tres volúmenes, por lo que se dispone de la relación T/N real, suponiendo válidas las aproximaciones del modelo MIRD. Se adquirió la imagen SPECT-CT del maniquí en las mismas condiciones y con los mismos parámetros de adquisición que en los pacientes tratados en nuestro centro (detallados más arriba). La actividad total introducida fue del mismo orden que la administrada habitualmente en los estudios de ^{99m}Tc -MAA. En las figuras 6.6 y 6.7 se puede ver el aspecto del maniquí y el mapa de cuentas adquirido, superpuesto al CT.

En el primer montaje, con la actividad repartida en los tres compartimentos internos, se realizaron los cálculos de dosis en dos configuraciones, con el fin de poder contemplar dos escenarios anatómicos distintos a partir del mismo SPECT:

Material y métodos

- *Configuración I:* Tumor definido como el líquido del cilindro más interno, hígado sano al resto de volumen con ^{99m}Tc , y fondo al volumen con agua.
- *Configuración II:* Tumor definido como el líquido del cilindro más interno más el líquido del resto del cilindro intermedio que lo engloba, hígado sano al compartimento restante con ^{99m}Tc , y fondo al volumen con agua.

En el segundo montaje, los dos alojamientos “D” simularon el tumor, y el resto de “C” simuló el hígado sano. A este montaje se referirá como *Configuración III*.

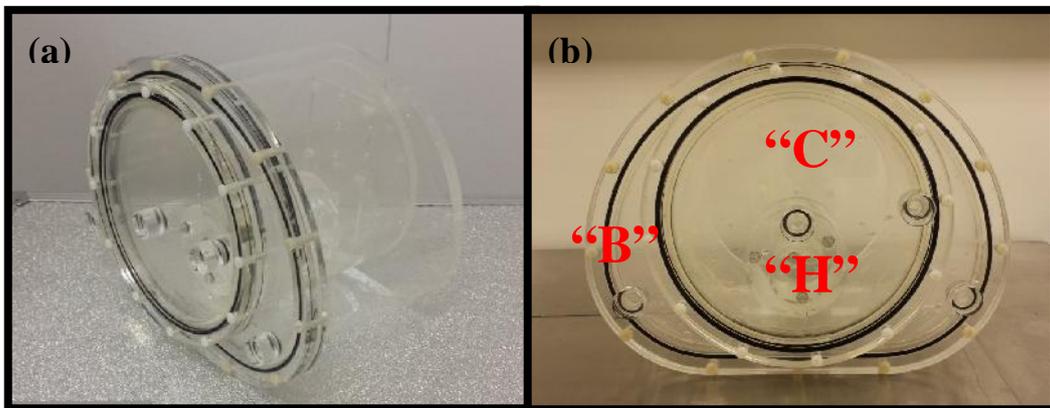


Figura 6.6. Maniquí empleado. En la vista frontal (b) se distinguen los alojamientos, de más externo a más interno: “B” con forma de contorno abdominal o torácico; “C”, dentro de él, con forma cilíndrica; dentro de ambos los demás alojamientos (en este caso se muestra “H”).

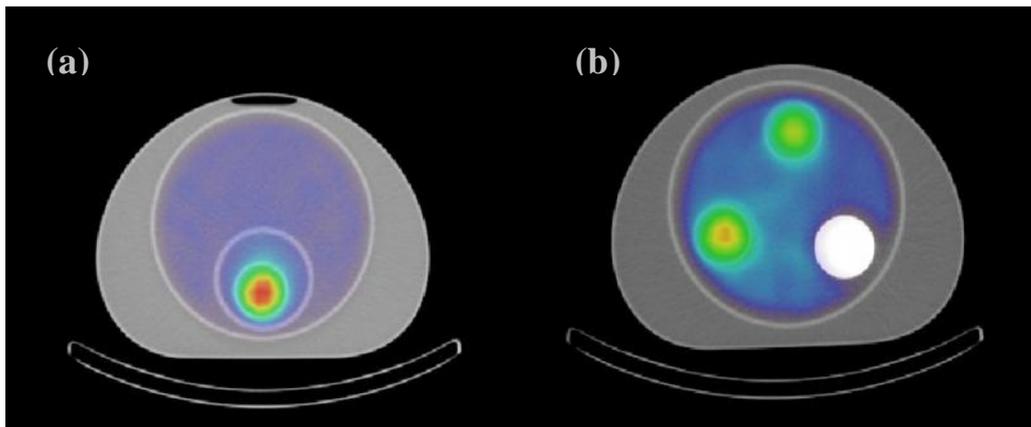


Figura 6.7. Cortes axiales del estudio SPECT-CT: primer (a) y segundo montaje (b). Se observan los diferentes compartimentos y los gradientes captación inmersos en una zona de captación uniforme, simulando focos tumorales localizados rodeado de hígado sano.

Tras la adquisición, se exportó la matriz de actividad del SPECT y se calculó el T/N_{3D} de acuerdo a lo descrito en el apartado 6.3. Los umbrales T_1 y T_2 se escogieron de tal manera que los vóxeles con valor superior a T_1 y a T_2 constituyan, respectivamente, un volumen igual al del cilindro considerado como hígado total y como tumor.

También fue calculada la distribución de dosis mediante el método VSV a partir de los compartimentos contorneados en el sistema de planificación *Eclipse*, como se ha descrito en el apartado 6.4. La relación T/N se obtuvo, por esta vía, como el cociente entre las dosis en tumor y tejido sano.

Se analizaron los resultados de estimación de la relación T/N_{3D} frente a la obtenida por el método VSV, y ambas frente a la real (conocida previamente en este caso). También se comparó la dosis teórica (a partir de la relación T/N real, cociente de las densidades de actividad de volumen tumoral y enfermo) con la calculada con el método de partición (usando T/N_{3D}), y usando dosimetría VSV.

6.6 Validación de la relación T/N_{3D} por comparación entre métodos

La simulación del método en maniqués de geometría conocida es muy útil para evaluar las limitaciones de las que parte el modelo, pero las conclusiones más interesantes deben ser obtenidas a partir de casos reales. A continuación se expone la validación del método propuesto en los casos seleccionados.

El uso de la relación T/N_{3D} definida en (6.7) no implica cambios en el resto del formalismo del método de partición, pero introduce una modificación conceptual, al ser un parámetro que tiene en cuenta la información de todo el estudio SPECT de forma global. Con el objetivo de validar el método de cálculo con este nuevo parámetro, se compararon los resultados obtenidos al calcular la relación T/N mediante los siguientes métodos:

- Método de partición clásico, a partir de ROIs del SPECT.
- Método de partición empleando la relación T/N_{3D} .
- Método VSV (*Voxel S-Value*).

Para poder estudiar la influencia del uso de uno u otro, es necesario que las premisas de las que se parte para el cálculo sean las mismas independientemente del método escogido. Algunos de esos datos de partida son conocidos, como la actividad introducida y el *shunt* pulmonar. Para poder conocer el tamaño del tumor y del tejido hepático sano, cualquiera de los métodos escogidos precisa de una volumetría previa tanto de tumor como de hígado. De la exactitud de los valores estimados para el tamaño de esos órganos dependerá, en gran medida, la exactitud en el cálculo de dosis. En nuestro caso, se utilizó la volumetría realizada antes de cada tratamiento por el personal clínico, tal y como se ha detallado en el apartado **6.3**. De esa manera se conocen, antes del cálculo, las masas de tumor e hígado sano. Con todos esos datos, para aplicar las ecuaciones del método de partición sólo se precisa la relación T/N .

Independientemente del modo de estimar T/N , la estimación ha de basarse en una distinción clara entre tejido tumoral y sano, asignando a cada vóxel o grupo de vóxeles –según método de cálculo– la pertenencia al parénquima sano o enfermo. Para el método de partición estándar, la localización tumoral es por grupos de vóxeles, incluyéndolos en ROIs. La elección de esas ROIs fue puramente visual, escogiéndose para tumor las zonas de mayor captación, siempre asegurando al máximo que se trata de focos tumorales (complementando la localización por SPECT con la imagen de CT diagnóstico). Para los otros dos métodos, que extraen la información tridimensional, la segmentación ha de detallarse vóxel a vóxel. Ya se ha señalado anteriormente lo crítico, difícil y actual que es ese problema en RE. En este trabajo comparativo, al no primar el análisis dosis-efecto sino los aspectos metodológicos del cálculo, se ha optado por una segmentación basada en umbrales derivados del SPECT de ^{99m}Tc -MAA. Posteriormente se discutirán las implicaciones de esta elección.

Para el segundo método (T/N_{3D}), los umbrales escogidos, T_1 y T_2 , fueron aquellos que verificasen las condiciones establecidas por las expresiones (6.5) y (6.6) respectivamente. En ellas el término de la izquierda es el obtenido en la volumetría y el volumen del vóxel es una constante conocida. Los umbrales óptimos se obtuvieron por un proceso de acotación iterativo, empleando el código en *Python* diseñado para el cálculo de T/N_{3D} , descrito más arriba.

Para el tercer método (VSV), los umbrales se obtuvieron de forma análoga, pero sobre los valores de la matriz dosis en lugar de sobre los de la matriz de cuentas. Es decir,

fijando que los vóxeles que superen el umbral T_1 sumen un volumen igual al de hígado total y los vóxeles que superen el umbral T_2 sumen un volumen igual al del tumor.

Dado que lo que se buscaba eran los parámetros obtenidos del histograma y no la distribución de dosis en sí, se simplificó el proceso dividiendo el histograma en tres partes, una por órgano. El histograma dosis-volumen del contorno externo permite, de forma sencilla, obtener el histograma de un volumen dado que reciba la dosis más alta, que será el considerado como tumor. Una vez extraída así la parte del histograma del tumor respecto del histograma del contorno total, se extrae el del volumen de hígado sano del mismo modo. Definido el histograma dosis-volumen de cada órgano, se pudieron calcular las dosis promedio. Se emplearon los histogramas calculados por el programa *Dicompyler* a partir de la distribución de dosis. Para el cálculo de histogramas se usó el *plugin* (complemento) “*DVH*”. Para la exportación el *plugin* “*Export DVHs to Excel*”. Ambos *plugins* están disponibles libremente en el repositorio de la web del proyecto *Dicompyler*¹⁵⁶. Conocidos los valores de dosis media de hígado sano y tumor, un simple cociente entre ellos permite estimar la relación T/N “de referencia”, calculada por el método VSV (despejando de forma inmediata en la expresión (2.20)).

Entre los 34 estudios SPECT de los que disponía inicialmente, se seleccionaron sólo aquellos que se consideraron representativos de un tratamiento real y en el que el método de estimación de la relación T/N_{3D} fuese razonablemente aplicable. Las condiciones fueron:

- ✓ Captación de actividad clara en todo el hígado, o en uno de los lóbulos en el caso de tratamiento selectivo.
- ✓ Foco(s) de captación más acusado(s) situados en las zonas del hígado identificadas como compatibles con presencia tumoral en imagen de diagnóstico.
- ✓ Ausencia de fugas extrahepáticas significativas.

Los estudios SPECT que verificaron esos criterios fueron los empleados para el estudio comparativo. Cumplieron las condiciones 29 casos, empleados para la validación cuantitativa del cálculo de T/N_{3D} frente a la relación T/N “de referencia” (obtenido por dosimetría VSV). 5 de ellos presentaban metástasis múltiples, por lo que no fue posible

Material y métodos

aplicar el método de partición usando ROIs, y se excluyeron del estudio comparativo con los tres métodos (que se aplicó por tanto en los otros 24 casos). Los 5 casos con metástasis múltiple sí se incluyeron dentro de un análisis sobre el uso del método de partición y del valor de la relación T/N en el caso particular de metástasis hepáticas (que contó en total con 9 casos).

En cada uno de los 29 casos se calculó la relación T/N , la dosis media a hígado total, hígado sano y tumor por los tres métodos, tal y como se ha explicado. Igualmente se obtuvieron las dosis medias por unidad de actividad (Dosis / GBq).

En los tres métodos analizados, la actividad a administrar se puede calcular a partir de los valores de dosis a los órganos de riesgo y al tumor, pues es fácil de parametrizar frente a un indicador de dosis (empleado como indicador de control tumoral y de riesgo respectivamente). Para el método de partición se aplicarían las ecuaciones (3.9), (3.10) y (3.11). Para el método VSV la expresión no es tan sencilla, pero la actividad es igualmente proporcional a la dosis promedio de cualquiera de los órganos, por lo que despejar la actividad correspondiente a una dosis dada es inmediato.

Los valores de cobertura tumoral y los límites de dosis empleados para calcular la actividad de esa manera fueron escogidos entre los propuestos en la bibliografía, ya comentados en el capítulo 3. Para los pulmones se utilizó un límite de dosis media de 20 Gy, mientras que para el hígado sano se emplearon varios valores diferentes: 30, 40, 50, y 70 Gy. En ambos casos se aplicaron los límites a todo el parénquima, y al tratamiento total en el caso de tratamientos lobulares. La dosis objetivo al tumor fue la máxima posible sin llegar a superar 120 Gy. Con esos límites de dosis como prescripción, se calculó la actividad máxima a administrar en los 24 casos válidos para la selección de ROIs.

De manera complementaria, en los 24 casos sin metástasis múltiple, se ha realizado el cálculo de actividad con el método BSA, más simple, y empleado actualmente de manera usual en la práctica para esta terapia. La comparación de resultados entre éste y el método de partición modificado por la relación T/N_{3D} se ha incluido para poder analizar el nuevo método en el contexto general del cálculo y la prescripción en radioembolización con microesferas. El cálculo de dosis según el método BSA se ajustó

literalmente a lo expuesto anteriormente en los capítulos 2 y 3. La actividad prescrita se calculó mediante las ecuaciones (3.3), (3.4) y (3.5).

En los capítulos 7 y 8 se exponen los resultados obtenidos sobre la validez matemática y clínica de los cálculos, las diferencias dosimétricas, las implicaciones en la elección de actividad de ^{90}Y , así como los comentarios sobre dichos resultados.

7 RESULTADOS

7.1 Comprobación dosimétrica con maniquí

Con todas las dificultades y reservas existentes (detalladas en el capítulo 4 y precedentes), la comunidad científica considera válida la dosimetría a partir del SPECT de MAA, y con ella la obtención de la relación T/N . Para testear someramente los límites del modelo, se han realizado pruebas con maniquís de actividad y geometría conocidas, con los montajes experimentales ya descritos.

En la tabla 7.1 se presentan, para las tres configuraciones empleadas para el estudio con maniquí descritas en el apartado 6.5, los valores de dosis en el hígado total, hígado sano y en tumor y los valores de T/N . Se muestran tanto los valores teóricos, calculados a partir de las actividades y volúmenes reales conocidos, como los calculados por el método de partición modificado (usando T/N_{3D}) y el método VSV. En la tabla 7.2 se muestran las desviaciones de los parámetros calculados respecto a los teóricos.

Parámetro	Configuración I			Configuración II			Configuración III		
	Teórico	T/N_{3D}	VSV	Teórico	T/N_{3D}	VSV	Teórico	T/N_{3D}	VSV
$D_{\text{Hígado total}} \text{ (Gy)}$	8.79	8.79	8.72	8.79	8.79	8.72	8.79	9.25	8.89
$D_{\text{Hígado sano}} \text{ (Gy)}$	7.69	8.14	8.09	7.41	7.76	7.71	7.94	8.44	8.13
$D_{\text{Tumor}} \text{ (Gy)}$	48.41	33.38	32.58	21.91	19.25	19.06	20.56	16.21	15.52
T/N	6.29	4.10	4.03	3.09	2.48	2.47	2.58	1.92	1.91

Tabla 7.1. Parámetros dosimétricos calculados por distintos métodos a partir del estudio SPECT de maniquí con distribución de actividad conocida. Para el cálculo de dosis se ha supuesto una actividad total en cada configuración de 1 GBq de ^{90}Y .

Parámetro	Configuración I		Configuración II		Configuración III	
	T/N_{3D}	VSV	T/N_{3D}	VSV	T/N_{3D}	VSV
$D_{\text{Hígado total}} \text{ (Gy)}$	0%	-1%	0%	-1%	5%	1%
$D_{\text{Hígado sano}} \text{ (Gy)}$	6%	5%	5%	4%	6%	2%
$D_{\text{Tumor}} \text{ (Gy)}$	-31%	-33%	-12%	-13%	-21%	-25%
T/N	-35%	-36%	-20%	-20%	-26%	-26%

Tabla 7.2. Diferencias porcentuales entre los parámetros obtenidos por los métodos de cálculo en estudio y los teóricos, mostrados en la tabla 7.1.

Resultados

Al comparar los resultados de dosis absorbida y de relación T/N , obtenidos a partir del SPECT (T/N_{3D} y VSV), se observa un resultado casi igual entre ellos, pero en ambos casos se diferencian del valor teórico en un factor apreciable. La relación T/N parece estar siendo subestimada en estas configuraciones. Debido a que el cálculo VSV es una aproximación bastante fiable en exactitud, tan sólo por debajo de los métodos de cálculo más exigentes (como Monte Carlo), no queda sino aceptar que la información de partida, el mapa de cuentas, no refleja la realidad fielmente, sino de forma aproximada.

En las imágenes fusionadas del estudio SPECT-CT se observa un emborronamiento claro de las distribuciones de cuentas respecto de las estructuras reales del CT. El gradiente de valores de vóxel no es tan acusado como el que poseen los compartimentos físicos, con transición muy brusca por tener un límite muy claro (una barrera de metacrilato). Esa pérdida de resolución espacial, resultado de la adquisición y el procesado, es inherente a todo sistema de imagen, y afecta al cálculo de la relación T/N , que no es sino una medida del contraste de la imagen. Debido a que los volúmenes de actividad alta (tumor) son mucho menores que los de actividad baja (tejido sano) –en las configuraciones estudiadas, y en la mayoría de los casos reales también–, el porcentaje de vóxeles de tumor que están incluidos en la penumbra es muy significativo. En cambio, el porcentaje de vóxeles de tejido sano incluidos en la penumbra es mucho más pequeño frente al volumen total. En el cálculo de la relación T/N_{3D} a partir de umbrales, este efecto implica que disminuyan las cuentas del tumor y aumenten las cuentas del tejido sano, es decir, que se subestime el valor numérico de la relación de captación tumor-tejido. La figura 7.1 muestra gráficamente este efecto.

Este problema a la hora de cuantificar regiones es propio de cualquier tipo de imagen metabólica. En el caso que aquí se estudia es una limitación de partida en el cálculo de dosis pre-tratamiento, como ya se discutió en el capítulo 4. Podría parecer que la escasa resolución espacial de la matriz (64x64x64, con un espaciado de 8.84 mm) es responsable de ello, pero una adquisición de la configuración III con matriz más fina (128x128x128, con espaciado de 4.42 mm) ofrece un valor de la relación T/N_{3D} de 1.91, casi idéntico al valor de 1.92 que se muestra en la tabla 7.1. La eficiencia de detección de la gammacámara como sistema de imagen es, probablemente, en este caso, la principal responsable de las diferencias entre objeto e imagen.

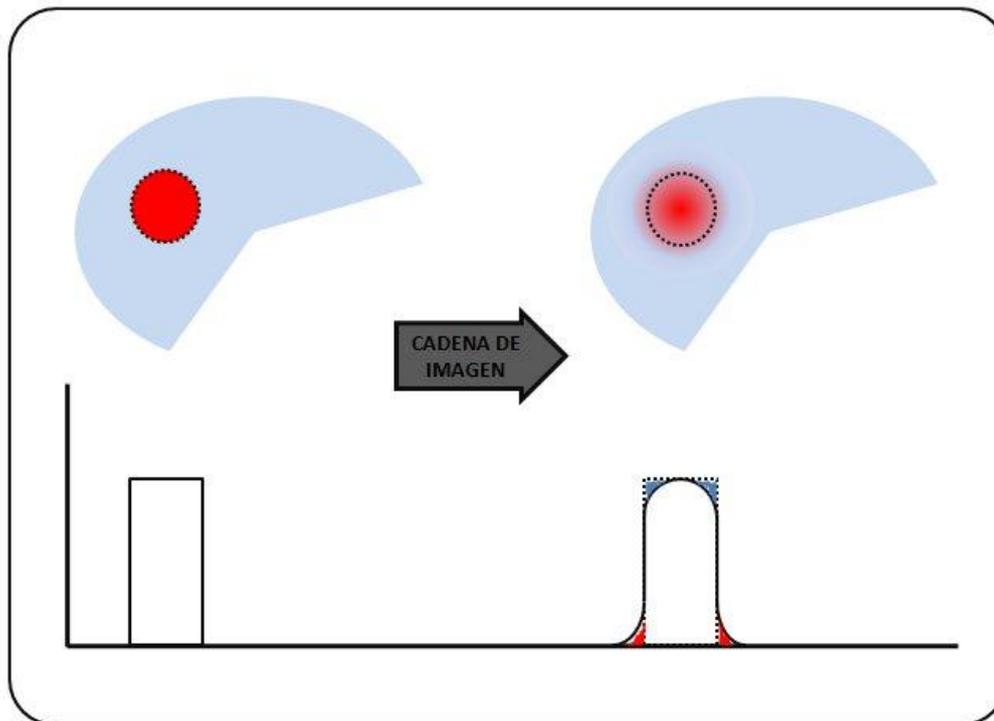


Figura 7.1. Efecto de la pérdida de resolución espacial como resultado del proceso de imagen y su influencia en la relación T/N . El tumor real (arriba a la izquierda, en rojo) puede tener un límite nítido (línea punteada), pero al final del proceso de adquisición y procesamiento de la imagen ese borde adquiere una penumbra (arriba a la derecha, zona de transición entre rojo y azul). Cuando el tamaño de la zona de penumbra no es despreciable frente al de los objetos, los valores promedio de éstos se modifican significativamente. Un perfil de actividad de izquierda a derecha se muestra esquemáticamente en la gráfica inferior: las zonas rayadas en rojo y azul son la sobre-estimación de actividad en tejido sano y la sub-estimación de actividad en tumor, respectivamente. Este efecto se traduce, en nuestro caso, en una subestimación del valor de la relación T/N .

No es sencillo añadir correcciones que permitan obtener valores de T/N más parecidos a la realidad, puesto que el efecto depende de muchos factores: parámetros de adquisición del detector, parámetros y tipo de reconstrucción, tamaño de vóxel, tamaño de los objetos reales (en este ejemplo, el tumor está inmerso en zona de baja actividad, pero podría ser a la inversa) o valores relativos de actividad. Una posible opción para mejorar el cálculo sería el excluir los vóxeles de la penumbra tanto del tejido tumoral como del parénquima sano, o aplicar al valor de T/N_{3D} obtenido una corrección numérica en función del número de lesiones y sus tamaños. Un estudio metódico con maniquí, en un abanico de configuraciones con diferentes tamaños, actividades y número de focos, podría quizá ofrecer un patrón reproducible de la desviación cuantitativa entre el objeto real y la imagen. Ese análisis sería enormemente interesante, pero esa labor supera el

propósito del presente trabajo. Por todo ello, aquí simplemente se señala que existe una incertidumbre significativa, de partida, en cualquier método de cálculo basado en el SPECT de ^{99m}Tc -MAA. Esa incertidumbre será tanto mayor cuanto mayor número de vóxeles se incluyan en la zona de penumbra. Por tanto, como es sabido, el cálculo de dosis es más fiable en casos con lesiones grandes y únicas que en pequeñas lesiones múltiples. De cualquier modo, puesto que la información del SPECT es la única herramienta de la que se dispone actualmente, en este trabajo se asume que la distribución del SPECT es un reflejo de la realidad suficientemente fiel. A partir de ahí se procura optimizar la obtención de la relación T/N .

7.2 Validación del cálculo de la relación T/N_{3D}

El nuevo método propuesto para la obtención de la relación T/N ha sido comparado con dosimetría tridimensional al nivel de vóxel (método VSV). Dentro del estado del arte actual, se puede considerar al cálculo VSV tridimensional como un muy buen estándar de estimación de dosis pre-tratamiento en microesferas de ^{90}Y , lo que permite tomarlo como referencia. De acuerdo a lo detallado en el capítulo anterior, la comparación incluyó los 29 casos que verificaron las condiciones requeridas en el apartado 6.6. Se calculó la relación T/N_{3D} por el método propuesto, y posteriormente se calculó una relación T/N “de referencia”, que se denominará T/N_{ref} , obtenida como el cociente de dosis medias en tumor e hígado sano en la dosimetría VSV. En la tabla 7.3 figuran las características de los 29 casos. Se han comparado así dos formas de cálculo de la relación T/N , ambas a partir de umbrales, con el propósito de validar el método matemáticamente, en casos reales. Posteriormente, por supuesto, se analizan en detalle los aspectos más clínicos.

Los valores de los dos umbrales y de la relación T/N obtenidos con los dos métodos de cálculo, para los 29 casos, se muestran en la tabla 7.4. En la figura 7.2 se pueden ver gráficamente las parejas de valores de la relación T/N calculadas. La coincidencia entre los valores obtenidos caso a caso es evidente, siendo la diferencia promedio entre valores de un 2.7 % (desviación estándar 2.1 %). El coeficiente de correlación entre ambas series es de 0.9978. Todo ello muestra la enorme proximidad entre la relación T/N_{3D} obtenida a partir del SPECT y el valor teórico ideal obtenido por el método VSV. Como se ve en la tabla 7.4, los valores de la relación T/N_{3D} se aproximan mucho a los

calculados con ese cálculo de referencia, con la diferencia de que el proceso es mucho más simple y no necesita más herramientas que un programa sencillo que procese la matriz de captación del SPECT.

Caso	Patología	$V_{\text{Hígado total}} \text{ (cm}^3\text{)}$	$V_{\text{Tumor}} \text{ (cm}^3\text{)}$	shunt
1	Hepatocarcinoma	1490	25	11.04%
2	Hepatocarcinoma	1399	189	3.76%
3	Hepatocarcinoma	863	52	8.05%
4	Hepatocarcinoma	863	52	5.31%
5	Hepatocarcinoma	1056	20	2.39%
6	Hepatocarcinoma	2538	8	5.92%
7	Hepatocarcinoma	2050	28	3.44%
8	Hepatocarcinoma	1248	4	2.95%
9	Hepatocarcinoma	1327	10	6.45%
10	Hepatocarcinoma	1845	355	2.55%
11	Hepatocarcinoma	1356	15	6.96%
12	Hepatocarcinoma	772	115	7.20%
13	Hepatocarcinoma	1027	15	8.24%
14	Hepatocarcinoma	1683	17	8.45%
15	Hepatocarcinoma	1006	10	5.88%
16	Hepatocarcinoma	1385	30	1.64%
17	Hepatocarcinoma	1907	38	7.06%
18	Hepatocarcinoma	1407	47	5.65%
19	Hepatocarcinoma	1427	77	6.84%
20	Hepatocarcinoma	1107	172	9.83%
21	Metástasis colorrectal	2757	240	5.83%
22	Metástasis colorrectal	1400	16	3.84%
23	Metástasis colorrectal	1016	45	3.71%
24	Metástasis colorrectal	663	167	8.38%
25	Metástasis colorrectal	1945	471	7.83%
26	Metástasis colorrectal	1148	43	5.36%
27	Metástasis colorrectal	1996	1319	2.90%
28	Metástasis colorrectal	998	660	2.90%
29	Metástasis de mama	5000	3500	5.79%

Tabla 7.3. Características de los 29 casos seleccionados para la validación matemática del método de estimación de la relación T/N_{3D} .

Resultados

Caso	T_1	T_2	T/N_{ref}	T/N_{3D}	Diferencia	Diferencia (%)
1	1310	32700	5.68	5.71	0.03	0.6%
2	1900	10700	2.72	2.84	0.12	4.4%
3	5000	24000	2.46	2.54	0.08	3.4%
4	4300	28500	2.64	2.71	0.07	2.6%
5	1760	32760	4.11	4.14	0.03	0.7%
6	680	10300	5.12	5.53	0.41	8.0%
7	1265	7950	3.26	3.36	0.10	3.1%
8	2025	16350	3.30	3.33	0.03	0.9%
9	1765	9800	2.42	2.49	0.07	2.8%
10	1218	5180	2.62	2.66	0.04	1.5%
11	900	7900	4.65	4.88	0.23	4.9%
12	1555	3515	1.88	1.91	0.03	1.6%
13	2240	17500	3.50	3.71	0.21	6.0%
14	1173	16100	4.66	4.76	0.10	2.2%
15	2620	28000	4.49	4.63	0.14	3.2%
16	1010	14850	3.47	3.67	0.20	5.8%
17	815	11320	4.66	4.79	0.13	2.9%
18	1510	10200	3.52	3.67	0.15	4.1%
19	1150	9920	3.80	3.90	0.10	2.7%
20	2865	6820	1.72	1.73	0.01	0.8%
21	810	6370	3.52	3.59	0.07	2.0%
22	3030	30300	4.43	4.51	0.08	1.7%
23	2820	16380	3.27	3.41	0.14	4.3%
24	3275	10045	2.11	2.18	0.07	3.3%
25	3700	8150	1.54	1.56	0.02	1.0%
26	1590	8660	2.52	2.61	0.09	3.6%
27	1010	1680	1.80	1.82	0.02	1.0%
28	1220	2220	5.10	5.22	0.12	2.4%
29	350	980	2.83	2.74	-0.09	-3.1%

Tabla 7.4. Resultados de la comparación entre la relación T/N calculada mediante umbrales (T_1 , umbral de cuentas para el hígado y T_2 , umbral de cuentas para el tumor), usando el método VSV (T/N_{ref}) y la modificación propuesta al método de partición (T/N_{3D}).

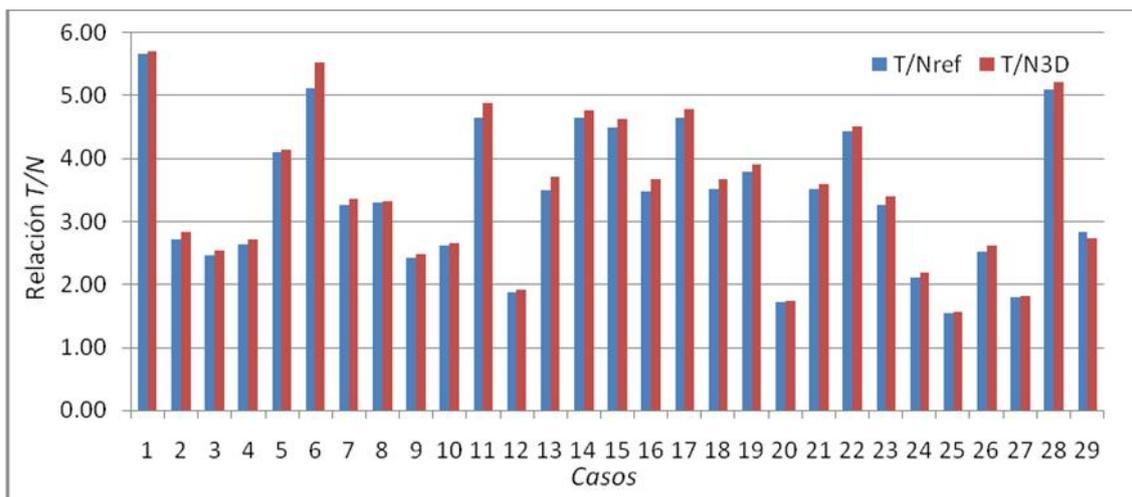


Figura 7.2. Parejas de valores de la relación T/N_{ref} (azul) y la relación T/N_{3D} (rojo) obtenidas para cada SPECT.

En los datos numéricos se observa un patrón común: la relación T/N_{3D} es, en casi todos los casos, ligeramente superior al valor de referencia. Ese incremento puede ser debido a varios factores:

En cierta medida, podría deberse al efecto de calcular la dosis considerando depósito local o mediante una convolución. El uso de la relación T/N , por sí mismo, implica la aceptación de la aproximación de depósito local en el cálculo de dosis, y esto tiene como consecuencia que no se considere la diferencia entre un foco tumoral definido y varios focos dispersos. En el primer caso, los vóxeles estarían próximos entre sí, y la dosis dispersa de las zonas de alta actividad contribuye principalmente al resto de vóxeles de alta actividad. En cambio, en el caso de focos dispersos, un mayor número de vóxeles de alta actividad contribuyen a la dosis de los vóxeles considerados como tejido sano. El tamaño del tumor, la agrupación o dispersión tumoral y el tamaño de vóxel, son factores que determinarán la cuantía de este efecto, que no resulta fácil de modelar. Podría considerarse el añadir una corrección al cálculo del T/N_{3D} , que lo incrementase en un valor fijo o en un porcentaje fijo, pero la diferencia entre unos casos y otros es casi tan grande como la magnitud de la corrección: la diferencia en valor absoluto, entre T/N_{3D} y T/N_{ref} es, en promedio, de 0.1, con desviación estándar de 0.08.

Otro efecto que influye en el cálculo es la estimación del fondo de cuentas del SPECT en los dos métodos de cálculo. En el estudio de captación existe un fondo, resultado de las características de la adquisición y del algoritmo de reconstrucción. Determinar el valor de ese fondo no es inmediato, y puede tener consecuencias en los cálculos que se derivan del valor de cuentas en el vóxel en el cálculo VSV. Ello se debe

Resultados

a que se usa la suma total de cuentas como valor de normalización (ecuación (6.7)). Pese a que el fondo en cada vóxel es un valor muy pequeño, la suma total de esos “vóxeles fondo” podría ser significativa. Por eso, para el método VSV, el fondo se contempla en la ecuación (6.7), y se considera como la suma de cuentas de todos los vóxeles que no pertenecen a tumor ni hígado sano. Esa aproximación equivale a aceptar que fuera del hígado no hay depósito de dosis, lo cual está justificado dentro de las aproximaciones generales del esquema MIRD aplicado al nivel del vóxel, como ya se detalló en el capítulo 2. En cuanto al método de partición, el fondo se excluyó del cálculo (como suele hacerse), por ser una corrección despreciable dentro del modelo.

De cualquier modo, la diferencia es pequeña comparada con el rango de incertidumbres que se maneja. La recomendación más razonable es, por tanto, emplear la relación T/N_{3D} tal y como se ha descrito, sin ninguna corrección posterior, tal y como se ha realizado aquí.

Con el propósito de evaluar la influencia de la relación T/N en el cálculo de dosis, se ha calculado la dosis por unidad de actividad en los 29 casos. Se ha realizado una normalización, empleando el valor de referencia de 1 GBq, para la comprobación matemática del cálculo, dejando para el apartado siguiente la presentación de resultados de dosis propiamente dichos. La tabla 7.5 muestra las parejas de valores de dosis por GBq a hígado sano y tumor, y sus diferencias. En ella se puede ver con claridad lo similares que son los resultados entre los dos métodos. La diferencia promedio entre valores de dosis media en el hígado sano es de un 4.2 % (desviación estándar 1.0 %). El coeficiente de correlación obtenido entre las dos series de dosis media a hígado sano es de 0.9997. La diferencia promedio entre valores de dosis media en el tumor es de un 7.0 % (desviación estándar 2.1 %). El coeficiente de correlación obtenido entre las dos series de dosis media a tumor es de 0.9989. Es decir, en los datos se aprecia bastante bien una mayor diferencia porcentual promedio en el cálculo de dosis al tumor que en el cálculo de dosis al tejido sano.

VSV		T/N _{3D}		Diferencias	
D/A Hígado sano (Gy/MBq)	D/A Tumor (Gy/MBq)	D/A Hígado sano (Gy/MBq)	D/A Tumor (Gy/MBq)	D/A Hígado sano (%)	D/A Tumor (%)
29.54	167.69	30.71	175.38	4.0%	4.6%
27.37	74.49	28.27	80.29	3.3%	7.8%
50.20	123.28	52.36	133.00	4.3%	7.9%
48.13	127.09	51.87	140.58	7.8%	10.6%
42.44	174.46	44.14	182.73	4.0%	4.7%
18.48	94.67	19.18	106.08	3.8%	12.0%
22.40	73.03	23.34	78.41	4.2%	7.4%
37.69	124.38	39.27	130.78	4.2%	5.1%
35.28	85.48	36.80	91.63	4.3%	7.2%
19.56	51.28	20.29	53.96	3.7%	5.2%
33.50	155.83	34.92	170.40	4.2%	9.4%
53.95	101.38	56.33	107.59	4.4%	6.1%
44.32	155.15	46.25	171.59	4.4%	10.6%
27.18	126.60	28.27	134.55	4.0%	6.3%
45.12	202.48	47.38	219.35	5.0%	8.3%
32.49	112.73	33.70	123.69	3.7%	9.7%
23.21	108.07	24.08	115.32	3.7%	6.7%
30.93	109.02	32.22	118.25	4.2%	8.5%
28.87	109.69	29.92	116.70	3.6%	6.4%
38.30	65.73	40.06	69.31	4.6%	5.4%
14.14	49.74	14.62	52.47	3.4%	5.5%
32.52	144.22	33.91	152.94	4.3%	6.0%
41.97	137.25	43.91	149.75	4.6%	9.1%
55.49	117.06	57.41	125.16	3.5%	6.9%
21.45	33.13	22.36	34.88	4.2%	5.3%
38.85	97.75	40.57	105.88	4.4%	8.3%
15.50	27.94	16.05	29.20	3.5%	4.5%
12.77	65.09	13.05	68.13	2.2%	4.7%
4.17	11.78	4.45	12.20	6.9%	3.6%

Tabla 7.5. Valores de dosis por unidad de actividad y diferencia porcentual en todos los casos estudiados, empleando el método VSV y el método de partición modificado por T/N_{3D} . Los valores encontrados entre los dos métodos son muy similares, siendo mayor la diferencia promedio en el tumor que en el tejido sano.

Resultados

La visualización de forma conjunta de las diferencias en los resultados de T/N y de dosis obtenidos usando el método de partición modificado por T/N_{3D} respecto al método de referencia (VSV) (figura 7.3), permite evaluar la influencia que tienen, en el cálculo de dosis, los errores en la estimación de la relación T/N . Se observa cómo las mayores diferencias en la relación T/N no implican necesariamente diferencias apreciables en la dosis al hígado sano mientras que los valores de dosis al tumor están más influenciados por la variación de la relación T/N . El análisis de correlación entre esas variables da como resultado, de acuerdo a la impresión visual, una pequeña correlación inversa entre diferencias en la relación T/N y diferencias en dosis a hígado sano (coeficiente de correlación -0.2840). En cambio, aparece una correlación positiva clara entre diferencias en la relación T/N y diferencias en dosis al tumor (coeficiente de correlación 0.8839).

En todo caso, los valores obtenidos son muy similares usando ambas metodologías, tanto en la relación T/N como en las dosis por unidad de actividad. Las diferencias, como ya se ha comentado, son mínimas frente a otras incertidumbres del proceso (como la desviación de partida expuesta en el apartado 7.1, y los otros aspectos detallados en el capítulo 4). Se puede aceptar el método de estimación de la relación T/N_{3D} como fiable, puesto que no difiere apenas del VSV, empleado como referencia. Una vez validado el método desde el punto de vista de la metodología matemática, en el apartado siguiente se analizan los resultados dosimétricos.

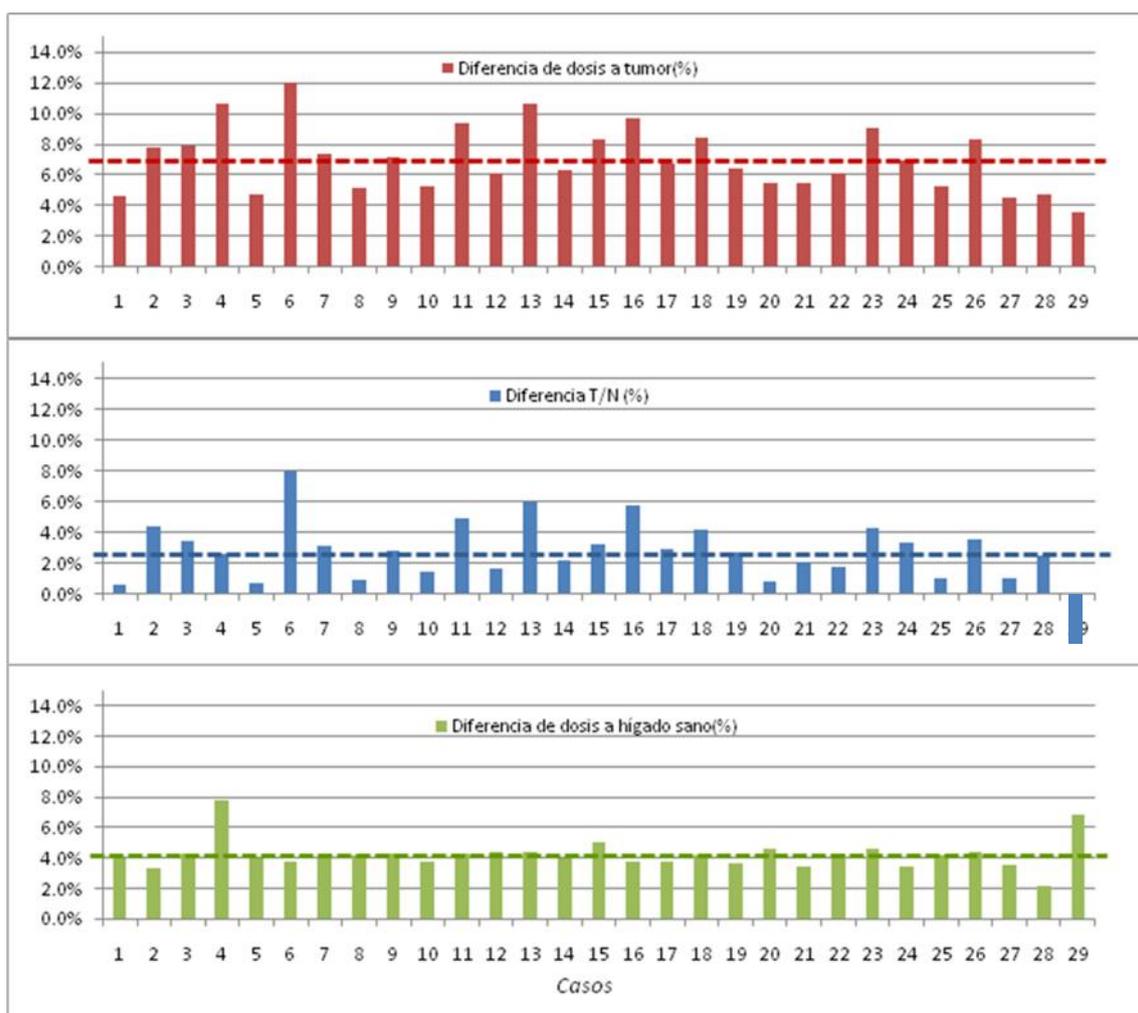


Figura 7.3. Diferencia relativa entre los valores obtenidos por el método T/N_{3D} respecto a la referencia (cálculos VSV) para: dosis media al tumor (rojo), relación T/N (azul) y dosis media al hígado sano (verde). Las líneas horizontales coloreadas señalan el promedio.

7.3 Resultados dosimétricos: comparación entre métodos MIRD

De acuerdo a lo explicado en el capítulo 6, se ha realizado un análisis comparativo entre los tres métodos basados en el esquema MIRD: método de partición estimando la relación T/N con ROIs (que se denominará T/N_{ROI}), método de partición modificado estimando la relación T/N_{3D} y método de dosimetría vóxel VSV. Debido a las limitaciones a la hora de establecer las ROIs, se prescindió de los casos en los que existen lesiones múltiples (5 casos de metástasis). Tras esa criba, se dispuso de 24 casos con focos de captación más nítidos: 20 casos de hepatocarcinoma y 4 casos de metástasis colorrectal. En la tabla 7.6 se pueden ver todos los resultados del estudio comparativo. En las figuras 7.4 y 7.5 se muestran los valores gráficamente.

Resultados

Los valores promedio de la relación T/N , y sus desviaciones estándar, son:

$$\begin{aligned} \langle T / N_{ref} \rangle &= 3.50 & \langle T / N_{3D} \rangle &= 3.61 & \langle T / N_{ROI} \rangle &= 3.85 \\ s(T / N_{ref}) &= 1.06 & s(T / N_{3D}) &= 1.10 & s(T / N_{ROI}) &= 1.57 \end{aligned}$$

En primer lugar, se puede decir que los valores obtenidos están en un rango relativamente pequeño: todos comprendidos entre 1 y 8, y visualmente bastante agrupados entre 2 y 5. Las curvas de error aplicando el promedio \pm una desviación estándar estarían en los rangos (2.44, 4.56) para T/N_{ref} , (2.51, 4.71) para T/N_{3D} y (2.28, 5.43) para T/N_{ROI} . Estos rangos se ajustan perfectamente a los valores encontrados en la literatura^{76, 140}.

Los dos primeros métodos ya han sido comparados entre sí en el apartado anterior, y dan resultados muy parecidos, por lo que se centrará el interés en las diferencias entre T/N_{3D} y T/N_{ROI} . El valor medio de T/N_{3D} es menor que el de T/N_{ROI} , pero, como se aprecia en la gráfica 7.4, esta diferencia es más acusada en los casos en los que el método de las ROIs da los valores más altos (por encima de 5). La causa de ese comportamiento cualitativo debería estar en las características de la distribución tumoral en el parénquima hepático, y de su irrigación por la arteria de introducción de las microesferas. La información al respecto está muy limitada, y sólo se dispone de los volúmenes de hígado y de tumor, y, además, de la relación T/N , que precisamente es una medida cuantitativa de la irrigación del tejido enfermo respecto al sano. En un análisis de correlación de esas variables frente a las diferencias entre T/N_{3D} y T/N_{ROI} (denominando a la diferencia $(T/N_{3D}-T/N_{ROI})$), se obtienen los siguientes coeficientes de correlación ():

$$\begin{aligned} \dots_{\Delta, T / N_{ROI}} &= -0.7183 & \dots_{\Delta, T / N_{3D}} &= 0.1331 \\ \dots_{\Delta, V_{TUMOR}} &= -0.1068 & \dots_{\Delta, V_{HIGADO}} &= 0.4169 & \dots_{\Delta, \left(\frac{V_{TUMOR}}{V_{HIGADO}} \right)} &= -0.3561 \end{aligned}$$

Se ve que los volúmenes de los órganos no poseen mucha influencia en las diferencias, ni tampoco el valor absoluto de T/N_{3D} . Tan sólo es posible afirmar que los resultados altos de T/N_{ROI} están ligeramente asociados a una mayor diferencia entre métodos.

Caso	Dosimetría vóxel VSV			Método de Partición modificado			Método de Partición estándar					
	$V_{\text{Hígado total}}$ (cm^3)	V_{Tumor} (cm^3)	$A_{\text{Hígado}}$ (MBq)	$D_{\text{Hígado sano}}$ (Gy)	D_{Tumor} (Gy)	T/N_{ref}	$D_{\text{Hígado sano}}$ (Gy)	D_{Tumor} (Gy)	T/N_{3D}	$D_{\text{Hígado sano}}$ (Gy)	D_{Tumor} (Gy)	T/N
1	1490	25	1068	31.5	179.0	5.7	32.8	187.2	5.7	31.9	239.2	7.5
2	1399	189	1684	46.1	125.5	2.7	47.6	135.2	2.8	49.7	121.8	2.5
3	863	52	1361	68.3	167.8	2.5	71.3	181.0	2.5	73.4	148.2	2.0
4	863	52	1401	67.4	178.1	2.6	72.7	197.0	2.7	71.8	210.5	2.9
5	1056	20	1630	69.2	284.4	4.1	71.9	297.9	4.1	70.0	398.3	5.7
6	2538	8	1054	19.5	99.8	5.1	20.2	111.8	5.5	20.4	63.1	3.1
7	2050	28	1352	30.3	98.7	3.3	31.5	106.0	3.4	32.0	74.2	2.3
8	1248	4	903	34.0	112.3	3.3	35.4	118.0	3.3	35.5	115.9	3.3
9	1327	10	1283	44.6	108.0	2.4	46.5	115.7	2.5	46.5	107.5	2.3
10	1845	355	2583	50.5	132.4	2.6	52.4	139.3	2.7	49.3	152.3	3.1
11	1356	15	1098	36.8	171.1	4.7	38.3	187.1	4.9	38.9	139.2	3.6
12	772	115	919	49.6	93.1	1.9	51.7	98.8	1.9	50.6	105.3	2.1
13	1027	15	1009	44.7	156.6	3.5	46.7	173.2	3.7	47.0	149.6	3.2
14	1683	17	1099	29.9	139.1	4.7	31.1	147.8	4.8	31.0	150.5	4.9
15	1006	10	922	41.6	186.8	4.5	43.7	202.3	4.6	43.6	209.0	4.8
16	1385	30	1111	36.1	125.3	3.5	37.5	137.5	3.7	36.7	169.8	4.6
17	1907	38	883	20.5	95.4	4.7	21.3	101.8	4.8	20.7	131.2	6.4
18	1407	47	1057	32.7	115.2	3.5	34.0	125.0	3.7	31.8	188.8	5.9
19	1427	77	866	25.0	95.0	3.8	25.9	101.1	3.9	26.3	94.4	3.6
20	1107	172	1316	50.4	86.5	1.7	52.7	91.2	1.7	50.4	104.2	2.1
21	2757	240	1478	20.9	73.5	3.5	21.6	77.6	3.6	23.1	62.3	2.7
22	1400	16	1106	36.0	159.5	4.4	37.5	169.1	4.5	37.2	193.5	5.2
23	1016	45	1030	43.2	141.4	3.3	45.2	154.3	3.4	46.0	138.4	3.0
24	663	167	843	46.8	98.7	2.1	48.4	105.5	2.2	48.3	165.3	5.9

Tabla 7.6. Parámetros dosimétricos obtenidos por los tres métodos del análisis comparativo

Resultados

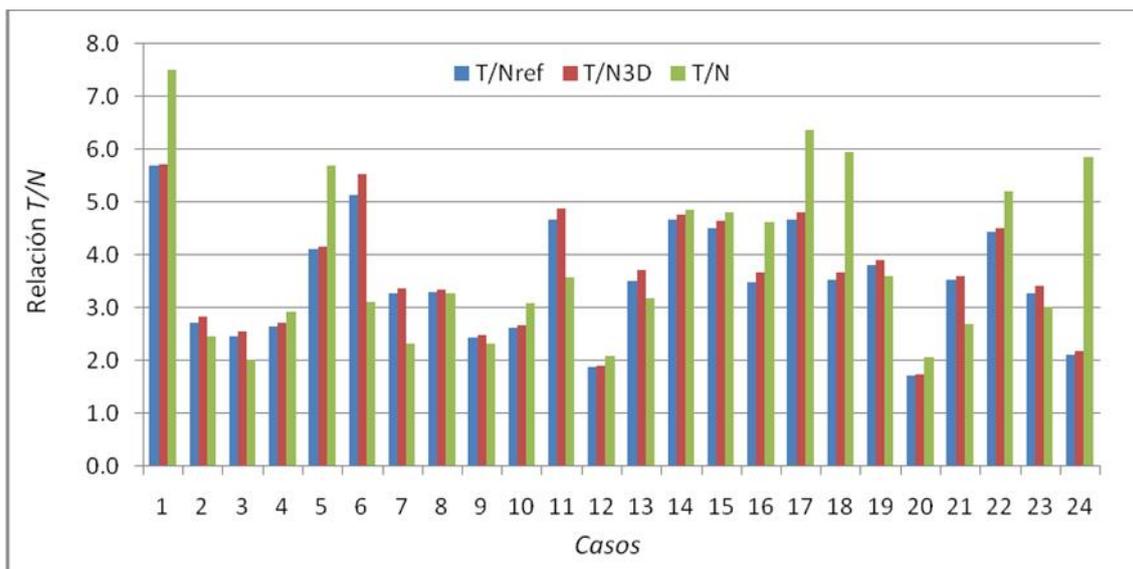


Figura 7.4. Valores de la relación T/N obtenidos por los tres métodos en el análisis comparativo.

En cuanto a los datos de dosis media al hígado sano y al tumor, en la gráfica 7.5 se puede ver claramente que la dosis al hígado sano sufre poca variación incluso en los casos en los que la diferencia de relación T/N es mayor. Los valores promedio de dosis medias a hígado sano y tumor, y de desviación estándar son los que aparecen en la tabla 7.7.

	VSV	T/N_{3D}	T/N_{ROI}
$\langle D_{\text{Hígado Sano}} \rangle$ (Gy)	40.8	42.4	41.3
$s(\langle D_{\text{Hígado Sano}} \rangle)$ (Gy)	14.2	15	15.1
$\langle D_{\text{Tumor}} \rangle$ (Gy)	134.3	144.2	151.4
$s(\langle D_{\text{Tumor}} \rangle)$ (Gy)	46.2	49.1	70.2

Tabla 7.7. Valores promedio de dosis media y desviaciones estándar, obtenidos por los tres métodos en el análisis comparativo para el hígado sano y el tumor.

Como norma general, las dosis altas en tejido sano suelen estar asociadas a dosis altas en tumor, normalmente por una, a su vez, alta actividad introducida en el hígado. No siempre es así, puesto que los tamaños relativos cambian ese patrón en algunos casos.

Los valores numéricos de dosis al tejido sano están en torno a los límites de dosis recomendados en la bibliografía. Este resultado es clínicamente relevante, puesto que el método de partición tan sólo se usó para decidir la actividad en 8 de los 24 casos. Por lo tanto, el uso de métodos más sencillos no ha disparado la dosis en exceso. Por supuesto, esto no es más que un promedio a esta muestra, y no ha de servir de apoyo a la idea de

que no es beneficiosa una dosimetría personalizada en los tratamientos con microesferas de ^{90}Y .

Los valores de dosis a tumor son valores más altos que los del tejido sano, de acuerdo al propósito terapéutico. La dispersión de valores de dosis al tumor, calculada con la desviación estándar, no es muy diferente de la del hígado sano (ambas entre el 34 y el 46 %). Si se observa una desviación estándar mayor en la dosis al tumor en el caso del método de ROIs, acorde con lo observado en los valores de relación T/N .

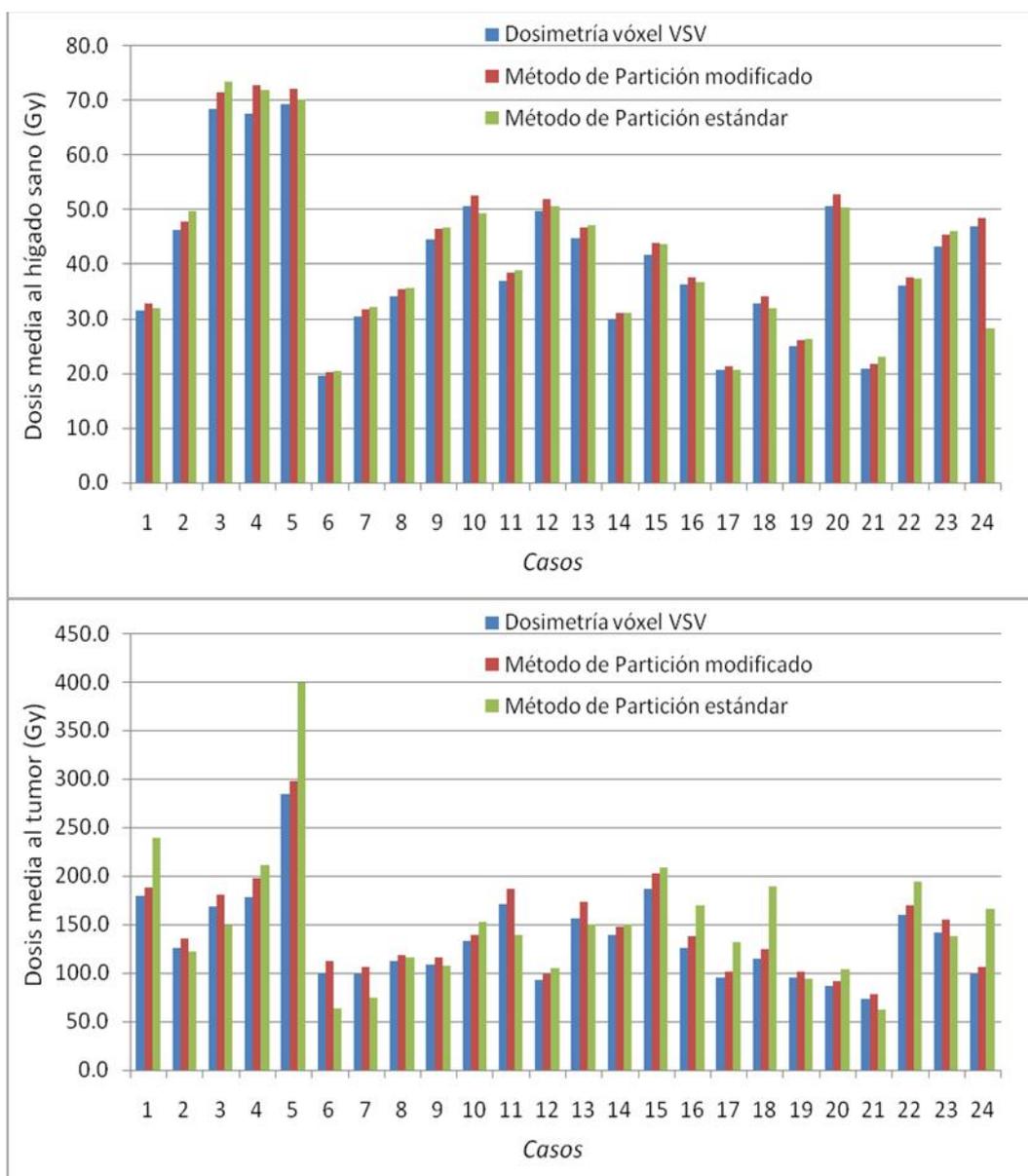


Figura 7.5. Valores de dosis media al hígado sano (superior) y al tumor (inferior) obtenidos por los tres métodos en el análisis comparativo.

7.4 Influencia en la prescripción

Una vez calculados los valores de dosis a tumor e hígado sano, es posible emplear limitaciones de dosis para prescribir el tratamiento. Como se ha detallado en el capítulo 6, la actividad administrada es proporcional a la dosis en cada órgano, por lo que se obtiene de forma sencilla el límite de actividad que corresponde a cada límite de dosis. En las tablas 7.8, 7.9, 7.10 y 7.11 figuran esos límites de actividad, calculados mediante los tres métodos comparados, y adicionalmente mediante el método BSA. En ellas se han empleado los límites de 30, 40, 50 y 70 Gy en hígado sano y 120 Gy en tumor, por considerarse significativos.

Los datos muestran que la limitación más exigente suele ser la restricción al tumor, puesto que este es el parámetro que determina la actividad en la mayoría de los casos, aunque el patrón cambia al emplear el límite de dosis más bajo para hígado sano (30 Gy). Este resultado significa que, si esos límites de dosis escogidos son mínimamente certeros, en muchos tratamientos se podría alcanzar el objetivo terapéutico sin superar la toxicidad recomendada. Según eso, en principio, a la hora de prescribir sería algo más crítico el valor de dosis óptima recomendada al tumor, aunque siempre en un estrecho margen de compromiso con la dosis al hígado sano. Ambos parámetros, como ya se ha señalado, no son tan bien conocidos como sería deseable, y precisan aún de estudios clínicos de más alto nivel para poderse usar con mayor fiabilidad. Una vez más se pone de manifiesto la necesidad de mejorar el conocimiento sobre las relaciones dosis-efecto en el ámbito de la RE.

Las figuras 7.6, 7.7, 7.8 y 7.9 reflejan los resultados de forma gráfica para cada límite escogido en tejido sano. Las diferencias en la actividad no son grandes entre los métodos basados en el esquema MIRD, especialmente entre dosimetría vóxel y el uso de T/N_{3D} , como se ha ido viendo hasta ahora en el análisis dosimétrico. En cambio sí se aprecian diferencias respecto al BSA, siendo mayores en los valores más extremos, especialmente en el de 30 Gy. La diferencia entre actividad calculada por los métodos de partición modificado y BSA es menor en los datos empleando el límite de 50 Gy que en los otros escenarios.

En cuanto a la dispersión de los datos, la actividad calculada por el método BSA se mantiene en un rango de valores más estrecho, algo razonable teniendo en cuenta que se trata de un método poco personalizado y pretende ser válido en un abanico muy amplio

de situaciones. La desviación estándar es del 12 % del valor de la actividad. El método VSV y el método de partición basado en T/N_{3D} presentan una desviación estándar en torno al 40 y 41 % del valor de actividad que proporcionan, significativamente mayor que el del BSA. Aún mayor es la dispersión de valores de actividad ofrecidos por el método de partición basado en ROIs, con una desviación estándar promedio del 50 %. Esta mayor dispersión es coherente con los resultados sobre relación T/N y dosis por unidad de actividad, ya mostrados para el método de partición estándar frente al modificado por el uso de la relación T/N_{3D} .

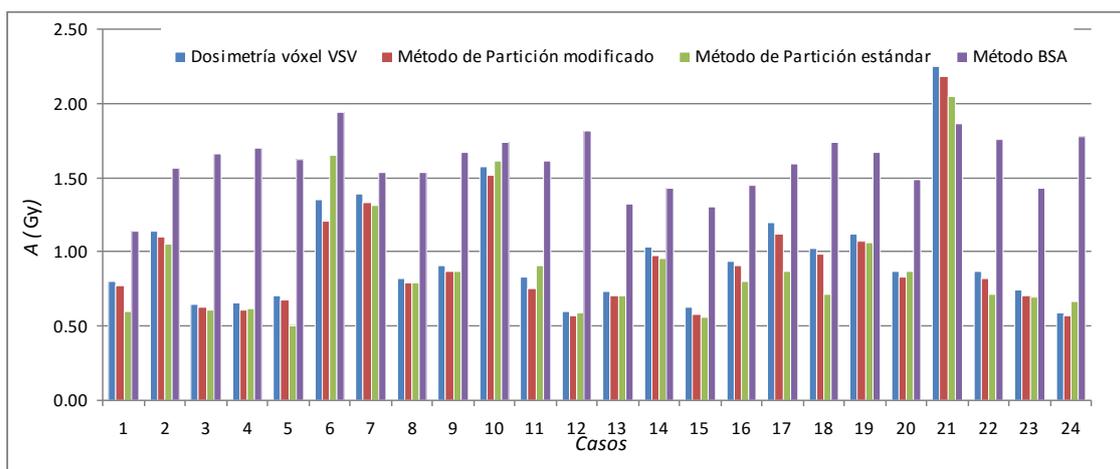


Figura 7.6. Actividades objetivo obtenidas a partir de los límites de prescripción de 120 Gy en tumor y de 30 Gy en todo el parénquima hepático sano restante.

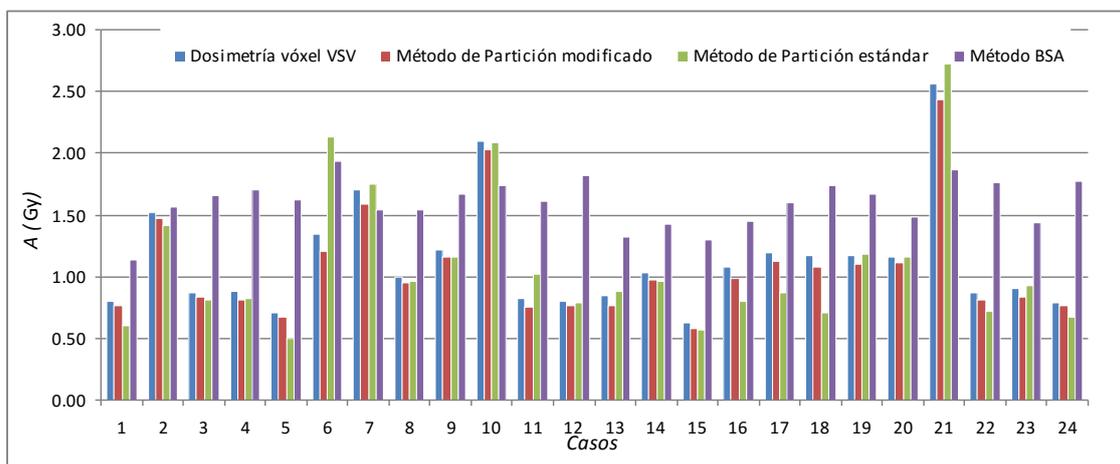


Figura 7.7. Actividades objetivo obtenidas a partir de los límites de prescripción de 120 Gy en tumor y de 40 Gy en todo el parénquima hepático sano restante.

Resultados

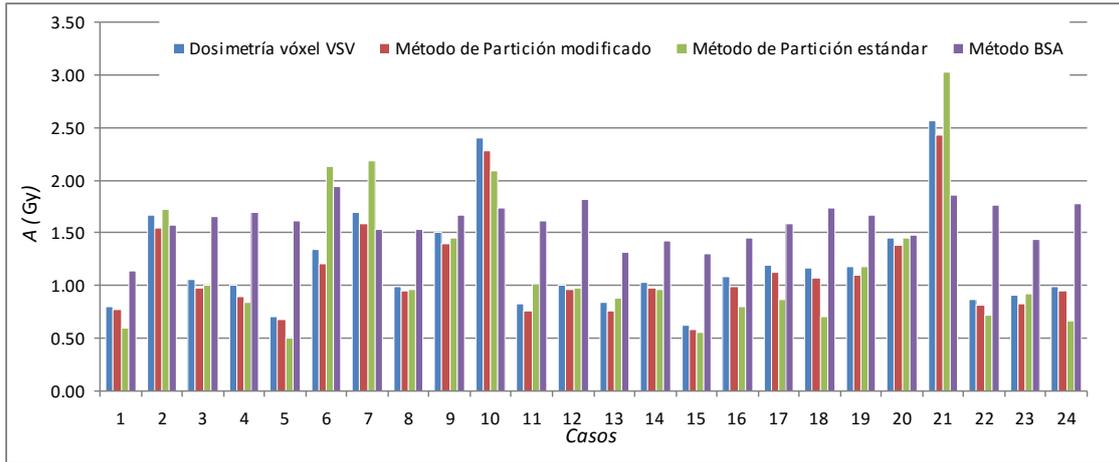


Figura 7.8. Actividades objetivo obtenidas a partir de los límites de prescripción de 120 Gy en tumor y de 50 Gy en todo el parénquima hepático sano restante.

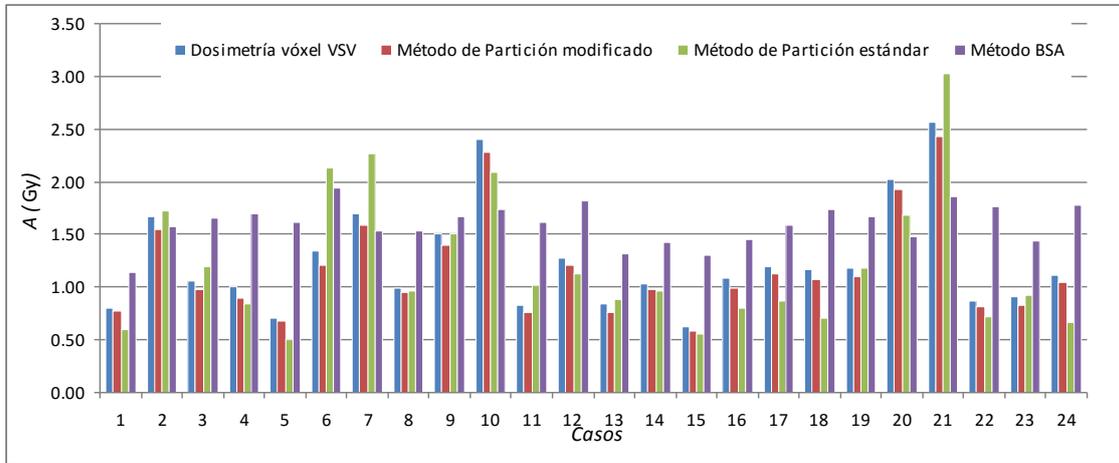


Figura 7.9. Actividades objetivo obtenidas a partir de los límites de prescripción de 120 Gy en tumor y de 70 Gy en todo el parénquima hepático sano restante.

Caso	Dosimetría voxel VSV			Método de Partición modificado			Método de Partición estándar			Método BSA				
	Hígado sano	$A_{\text{limitante}}$	Tumor	Total	Hígado sano	$A_{\text{limitante}}$	Tumor	Total	Hígado sano	$A_{\text{limitante}}$	Tumor	Total	BSA (m^2)	$A_{\text{limitante}}$ (MBq)
1	1.14	0.80	0.80	0.80	1.10	0.77	0.77	0.77	1.13	0.60	0.60	0.60	1.45	1.14
2	1.14	1.67	1.14	1.14	1.10	1.55	1.10	1.10	1.06	1.72	1.06	1.06	1.63	1.57
3	0.65	1.06	0.65	0.65	0.62	0.98	0.62	0.62	0.61	1.20	0.61	0.61	1.80	1.66
4	0.66	1.00	0.66	0.66	0.61	0.90	0.61	0.61	0.62	0.84	0.62	0.62	1.84	1.70
5	0.72	0.70	0.70	0.70	0.70	0.67	0.67	0.67	0.72	0.50	0.50	0.50	1.80	1.62
6	1.73	1.35	1.35	1.35	1.66	1.20	1.20	1.20	1.65	2.13	1.65	1.65	2.14	1.94
7	1.39	1.70	1.39	1.39	1.33	1.59	1.33	1.33	1.31	2.26	1.31	1.31	1.72	1.54
8	0.82	0.99	0.82	0.82	0.79	0.95	0.79	0.79	0.79	0.96	0.79	0.79	1.74	1.54
9	0.91	1.50	0.91	0.91	0.87	1.40	0.87	0.87	0.87	1.51	0.87	0.87	1.86	1.67
10	1.57	2.40	1.57	1.57	1.52	2.28	1.52	1.52	1.61	2.09	1.61	1.61	1.75	1.74
11	0.96	0.83	0.83	0.83	0.92	0.76	0.76	0.76	0.91	1.02	0.91	0.91	1.80	1.61
12	0.60	1.28	0.60	0.60	0.57	1.20	0.57	0.57	0.59	1.13	0.59	0.59	1.87	1.82
13	0.74	0.94	0.74	0.74	0.71	0.76	0.71	0.71	0.70	0.88	0.70	0.70	1.50	1.32
14	1.21	1.04	1.04	1.04	1.16	0.97	0.97	0.97	1.16	0.96	0.96	0.96	1.62	1.43
15	0.71	0.63	0.63	0.63	0.67	0.56	0.56	0.56	0.67	0.56	0.56	0.56	1.49	1.30
16	0.94	1.08	0.94	0.94	0.90	0.99	0.90	0.90	0.92	0.80	0.80	0.80	1.62	1.45
17	1.39	1.19	1.19	1.19	1.34	1.12	1.12	1.12	1.38	0.87	0.87	0.87	1.77	1.59
18	1.03	1.17	1.03	1.03	0.99	1.08	0.99	0.99	1.06	0.71	0.71	0.71	1.91	1.74
19	1.12	1.17	1.12	1.12	1.08	1.10	1.08	1.08	1.06	1.18	1.06	1.06	1.82	1.67
20	0.87	2.02	0.87	0.87	0.83	1.92	0.83	0.83	0.87	1.68	0.87	0.87	1.53	1.49
21	2.25	2.56	2.25	2.25	2.18	2.43	2.18	2.18	2.04	3.03	2.04	2.04	1.97	1.86
22	0.96	0.87	0.87	0.87	0.92	0.82	0.82	0.82	0.93	0.71	0.71	0.71	1.95	1.76
23	0.74	0.91	0.74	0.74	0.71	0.83	0.71	0.71	0.70	0.93	0.70	0.70	1.59	1.43
24	0.59	1.12	0.59	0.59	0.57	1.05	0.57	0.57	0.98	0.67	0.67	0.67	1.72	1.77

Tabla 7.8. Actividades objetivo, obtenidas por los tres métodos comparados, a partir de los límites de prescripción de 120 Gy en tumor y de 30 Gy en todo el parénquima hepático sano restante. Las dos últimas columnas muestran el parámetro BSA y la actividad que se obtendría empleándolo.

Caso	Dosimetría vóxel VSV			Método de Partición modificado			Método de Partición estándar			Método BSA	
	Hígado sano	Tumor	Total	Hígado sano	Tumor	Total	Hígado sano	Tumor	Total	BSA (m ²)	A _{limitante} (MBq)
1	152	0.80	0.80	1.46	0.77	0.77	1.50	0.60	0.60	1.45	1.14
2	152	1.67	1.52	1.47	1.55	1.47	1.41	1.72	1.41	1.63	1.57
3	0.87	1.06	0.87	0.83	0.98	0.83	0.81	1.20	0.81	1.80	1.66
4	0.88	1.00	0.88	0.81	0.90	0.81	0.82	0.84	0.82	1.84	1.70
5	0.97	0.70	0.70	0.93	0.67	0.67	0.95	0.50	0.50	1.80	1.62
6	2.30	1.35	1.35	2.22	1.20	1.20	2.20	2.13	2.13	2.14	1.94
7	1.85	1.70	1.70	1.78	1.59	1.59	1.75	2.26	1.75	1.72	1.54
8	1.09	0.99	0.99	1.05	0.95	0.95	1.05	0.96	0.96	1.74	1.54
9	1.21	1.50	1.21	1.16	1.40	1.16	1.16	1.51	1.16	1.86	1.67
10	2.10	2.40	2.10	2.02	2.28	2.02	2.15	2.09	2.09	1.75	1.74
11	1.28	0.83	0.83	1.23	0.76	0.76	1.21	1.02	1.02	1.80	1.61
12	0.80	1.28	0.80	0.77	1.20	0.77	0.78	1.13	0.78	1.87	1.82
13	0.98	0.84	0.84	0.94	0.76	0.76	0.94	0.88	0.88	1.50	1.32
14	1.61	1.04	1.04	1.55	0.97	0.97	1.55	0.96	0.96	1.62	1.43
15	0.94	0.63	0.63	0.90	0.58	0.58	0.90	0.56	0.56	1.49	1.30
16	1.25	1.08	1.08	1.21	0.99	0.99	1.23	0.80	0.80	1.62	1.45
17	1.85	1.19	1.19	1.79	1.12	1.12	1.84	0.87	0.87	1.77	1.59
18	1.37	1.17	1.17	1.32	1.08	1.08	1.41	0.71	0.71	1.91	1.74
19	1.49	1.17	1.17	1.43	1.10	1.10	1.41	1.18	1.18	1.82	1.67
20	1.16	2.02	1.16	1.11	1.32	1.11	1.16	1.68	1.16	1.53	1.49
21	3.00	2.56	2.56	2.91	2.43	2.43	2.72	3.03	2.72	1.97	1.86
22	1.28	0.87	0.87	1.23	0.82	0.82	1.24	0.71	0.71	1.95	1.76
23	0.99	0.91	0.91	0.95	0.83	0.83	0.93	0.93	0.93	1.59	1.43
24	0.79	1.12	0.79	0.76	1.05	0.76	1.30	0.67	0.67	1.72	1.77

Tabla 7.9. Actividades objetivo, obtenidas por los tres métodos comparados, a partir de los límites de prescripción de 120 Gy en tumor y de 40 Gy en todo el parénquima hepático sano restante. Las dos últimas columnas muestran el parámetro BSA y la actividad que se obtendría empleándolo.

Caso	Dosimetría voxel VSV			Método de Partición modificado			Método de Partición estándar			Método BSA	
	Hígado sano	Tumor	Total	Hígado sano	Tumor	Total	Hígado sano	Tumor	Total	BSA (m ²)	A _{limitante} (MBq)
1	1.90	0.80	0.80	1.83	0.77	0.77	1.88	0.60	0.60	1.45	1.14
2	1.90	1.67	1.67	1.84	1.55	1.55	1.76	1.72	1.72	1.63	1.57
3	1.08	1.06	1.06	1.04	0.98	0.98	1.01	1.20	1.01	1.80	1.66
4	1.10	1.00	1.00	1.02	0.90	0.90	1.03	0.84	0.84	1.84	1.70
5	1.21	0.70	0.70	1.16	0.67	0.67	1.19	0.50	0.50	1.80	1.62
6	2.88	1.35	1.35	2.77	1.20	1.20	2.75	2.13	2.13	2.14	1.94
7	2.31	1.70	1.70	2.22	1.59	1.59	2.19	2.26	2.19	1.72	1.54
8	1.37	0.99	0.99	1.31	0.95	0.95	1.31	0.96	0.96	1.74	1.54
9	1.52	1.50	1.50	1.45	1.40	1.40	1.45	1.51	1.45	1.86	1.67
10	2.62	2.40	2.40	2.53	2.28	2.28	2.69	2.09	2.09	1.75	1.74
11	1.60	0.83	0.83	1.54	0.76	0.76	1.52	1.02	1.02	1.80	1.61
12	1.00	1.28	1.00	0.96	1.20	0.96	0.98	1.13	0.98	1.87	1.82
13	1.23	0.84	0.84	1.18	0.76	0.76	1.17	0.88	0.88	1.50	1.32
14	2.01	1.04	1.04	1.93	0.97	0.97	1.93	0.96	0.96	1.62	1.43
15	1.18	0.63	0.63	1.12	0.58	0.58	1.12	0.56	0.56	1.49	1.30
16	1.56	1.08	1.08	1.51	0.99	0.99	1.54	0.80	0.80	1.62	1.45
17	2.32	1.19	1.19	2.23	1.12	1.12	2.30	0.87	0.87	1.77	1.59
18	1.71	1.17	1.17	1.64	1.08	1.08	1.76	0.71	0.71	1.91	1.74
19	1.86	1.17	1.17	1.79	1.10	1.10	1.77	1.18	1.18	1.82	1.67
20	1.45	2.02	1.45	1.38	1.92	1.38	1.45	1.68	1.45	1.53	1.49
21	3.76	2.56	2.56	3.63	2.43	2.43	3.40	3.03	3.03	1.97	1.86
22	1.60	0.87	0.87	1.53	0.82	0.82	1.54	0.71	0.71	1.95	1.76
23	1.24	0.91	0.91	1.18	0.83	0.83	1.16	0.93	0.93	1.59	1.43
24	0.98	1.12	0.98	0.95	1.05	0.95	1.63	0.67	0.67	1.72	1.77

Tabla 7.10. Actividades objetivo, obtenidas por los tres métodos comparados, a partir de los límites de prescripción de 120 Gy en tumor y de 50 Gy en todo el parénquima hepático sano restante. Las dos últimas columnas muestran el parámetro BSA y la actividad que se obtendría empleándolo.

Caso	Dosimetría vóxel VSV			Método de Partición modificado			Método de Partición estándar			Método BSA	
	Hígado sano	Tumor	Total	Hígado sano	Tumor	Total	Hígado sano	Tumor	Total	BSA (m ²)	A _{limitante} (MBq)
1	2.66	0.80	0.80	2.56	0.77	0.77	2.63	0.60	0.60	1.45	1.14
2	2.66	1.67	1.67	2.57	1.55	1.55	2.46	1.72	1.72	1.63	1.57
3	1.52	1.06	1.06	1.45	0.98	0.98	1.41	1.20	1.20	1.80	1.66
4	1.54	1.00	1.00	1.43	0.90	0.90	1.44	0.84	0.84	1.84	1.70
5	1.69	0.70	0.70	1.62	0.67	0.67	1.67	0.50	0.50	1.80	1.62
6	4.03	1.35	1.35	3.88	1.20	1.20	3.85	2.13	2.13	2.14	1.94
7	3.24	1.70	1.70	3.11	1.59	1.59	3.06	2.26	2.26	1.72	1.54
8	1.91	0.99	0.99	1.84	0.95	0.95	1.84	0.96	0.96	1.74	1.54
9	2.12	1.50	1.50	2.03	1.40	1.40	2.03	1.51	1.51	1.86	1.67
10	3.67	2.40	2.40	3.54	2.28	2.28	3.76	2.09	2.09	1.75	1.74
11	2.25	0.83	0.83	2.15	0.76	0.76	2.12	1.02	1.02	1.80	1.61
12	1.40	1.28	1.28	1.34	1.20	1.20	1.37	1.13	1.13	1.87	1.82
13	1.72	0.84	0.84	1.65	0.76	0.76	1.64	0.88	0.88	1.50	1.32
14	2.81	1.04	1.04	2.70	0.97	0.97	2.71	0.96	0.96	1.62	1.43
15	1.65	0.63	0.63	1.57	0.58	0.58	1.57	0.56	0.56	1.49	1.30
16	2.19	1.08	1.08	2.11	0.99	0.99	2.15	0.80	0.80	1.62	1.45
17	3.25	1.19	1.19	3.13	1.12	1.12	3.22	0.87	0.87	1.77	1.59
18	2.40	1.17	1.17	2.30	1.08	1.08	2.46	0.71	0.71	1.91	1.74
19	2.60	1.17	1.17	2.51	1.10	1.10	2.47	1.18	1.18	1.82	1.67
20	2.03	2.02	2.02	1.94	1.92	1.92	2.03	1.68	1.68	1.53	1.49
21	5.26	2.56	2.56	5.09	2.43	2.43	4.76	3.03	3.03	1.97	1.86
22	2.24	0.87	0.87	2.15	0.82	0.82	2.16	0.71	0.71	1.95	1.76
23	1.73	0.91	0.91	1.66	0.83	0.83	1.63	0.93	0.93	1.59	1.43
24	1.38	1.12	1.12	1.33	1.05	1.05	2.28	0.67	0.67	1.72	1.77

Tabla 7.11. Actividades objetivo, obtenidas por los tres métodos comparados, a partir de los límites de prescripción de 120 Gy en tumor y de 70 Gy en todo el parénquima hepático sano restante. Las dos últimas columnas muestran el parámetro BSA y la actividad que se obtendría empleándolo.

7.5 La relación T/N_{3D} en el caso de metástasis

Como se explicó en el capítulo 4, existe un mayor consenso sobre el uso de la dosimetría y prescripción basada en SPECT de ^{99m}Tc -MAA en el caso de hepatocarcinoma que en del de las metástasis. Por ello, también se han analizado los resultados, de forma independiente, en las dos patologías de las que se dispone de varios casos. Las diferencias entre los 20 casos de hepatocarcinoma y los 8 de metástasis colorrectal que se usaron en el apartado 7.2, se exponen a continuación, a partir de los valores promedio de cada parámetro:

Hepatocarcinoma:

- El volumen del hígado es de 1388 cm^3
- El volumen del tumor es de 64 cm^3
- El valor obtenido de la relación T/N_{ref} para hepatocarcinoma es de 3.53
- El valor obtenido de la relación T/N_{3D} para hepatocarcinoma es de 3.65
- La dosis por unidad de actividad al hígado sano es de 34.5 Gy/GBq
- La dosis por unidad de actividad al tumor es de 117.1 Gy/GBq

Metástasis colorrectal:

- El volumen del hígado es de 1490 cm^3
- El volumen del tumor es de 370 cm^3
- El valor obtenido de la relación T/N_{ref} para hepatocarcinoma es de 3.04
- El valor obtenido de la relación T/N_{3D} para hepatocarcinoma es de 3.11
- La dosis por unidad de actividad al hígado sano es de 29.1 Gy/GBq
- La dosis por unidad de actividad al tumor es de 84 Gy/GBq

Pese a lo reducido de la muestra, especialmente la de metástasis, se observa que el volumen de hígado es similar, pero el volumen de tejido enfermo es bastante mayor en promedio en los casos de metástasis. La relación T/N es menor en los casos de metástasis, aproximadamente en un 15 %. Como resultado, la dosis que recibirían los

Resultados

tumores en estos pacientes sería en torno a un 30 % menos que en los de hepatocarcinoma. La dosis al hígado sano es igualmente menor en los pacientes metastásicos, en este caso una diferencia aproximada del 15 %.

Todo ello conduce a una situación en la que los casos de metástasis poseen mayor afectación y reciben menor dosis en ambos volúmenes, pero de forma más acusada en el tumor. El valor de la relación T/N determina en gran medida esas dosis, pero en los casos en los que este efecto se magnifica (afectación de metástasis múltiples), no es posible aplicar el método de partición estándar por las dificultades en el contorneo de ROIs. En cambio, el método modificado propuesto en este trabajo sí es aplicable, en la medida en que sean fiables el SPECT y la volumetría. Una manera de mejorar las opciones de prescripción en estos casos sería poder implantar el método en estos casos, actualmente fuera del alcance de los métodos personalizados. Por supuesto, un paso de ese calibre precisaría de datos de series de pacientes en los que apoyarse, pero al menos se abre una puerta que podría permitir prescribir de forma más adecuada a cada paciente.

8 DISCUSIÓN

8.1 Validez conceptual del método

La modificación propuesta del método de partición, así como el método en sí y la dosimetría VSV con la que se ha validado, se basan en el esquema MIRD. Por lo tanto, se están asumiendo las aproximaciones usuales en su metodología de cálculo de dosis por administración de isótopos (dosis uniforme en todo el volumen –órgano o vóxel, según el caso-, masa de los volúmenes de cálculo constante, exactitud de los valores numéricos de los factores S). Del mismo modo, se aceptan las aproximaciones propias del cálculo MIRD en RE, como son la captación inmediata del radiofármaco en el hígado y su permanencia en el lugar inicial de depósito. El método aquí propuesto ha sido validado por comparación con otros métodos igualmente basados en esas aproximaciones: en el caso VSV sólo cambia el volumen elemental de cálculo (de órgano a vóxel), y en el caso de las medidas en maniquí, las dosis teóricas se han estimado a partir de las mismas premisas. Esto implica que, al no contrastar con resultados ajenos al esquema MIRD, los resultados están sujetos a sus limitaciones. Las alternativas podrían ser las medidas directas de dosis sobre paciente, o la simulación Monte Carlo, ambas opciones difíciles de abordar. De cualquier modo, estas condiciones son, como ya se ha comentado, completamente razonables, y están aceptadas por la comunidad científica en este campo.

El método de cálculo de dosis presentado, por motivos ya expuestos, precisa de los datos de captación del estudio SPECT tras la administración de ^{99m}Tc -MAA. Resulta claro que el resultado dependerá enormemente de la información que ese estudio pueda facilitar. Desde un punto de vista metodológico, se ha evaluado la precisión del cálculo obviando las diferencias que pudiesen existir entre la distribución real y la matriz de cuentas del SPECT (apartado 7.2). También se ha analizado la modificación propuesta del método de partición, frente a otros métodos conocidos, tanto desde el punto de vista dosimétrico (apartado 7.3) como del de la prescripción y cálculo de actividad (apartado 7.4). Los resultados obtenidos en todo ellos han sido muy satisfactorios, pero no es posible olvidar que las premisas de las que se parte no son tan sólidas como sería deseable. En este sentido, conviene recordar que la justificación del uso del método y su validez dependen de que la imagen SPECT de partida sea un reflejo adecuado de la

distribución de microesferas en el cuerpo del paciente. Se sabe, por lo explicado en el apartado **4.3**, que existe controversia en el uso de los MAA en los casos de metástasis. Pese a ello, y siendo conscientes de sus limitaciones, varios autores defienden las ventajas que aporta^{42, 123}. Como ya se ha señalado, independientemente del número de casos en que puede ser de utilidad, y de las limitaciones en precisión y exactitud en el actual estado del arte, la única posibilidad de afrontar una dosimetría pre-tratamiento –y por lo tanto una prescripción- personalizada es la de usar, como datos de base, los proporcionados por el SPECT. Además del hecho de que el depósito de los MAA no siempre coincida suficientemente bien con el de las esferas, la matriz de cuentas del SPECT tampoco se ajusta perfectamente a la distribución real de ^{99m}Tc, como se ha visto en el apartado **7.1**. Estas diferencias condicionan absolutamente los resultados que puedan obtenerse en el cálculo de dosis, y su interpretación, independientemente del método empleado.

Desde un punto de vista teórico, el cálculo de dosis mediante la relación T/N_{3D} da muy buenos resultados frente a métodos conocidos y aceptados, y la discrepancia con la realidad vendría del SPECT de partida. Sería de esperar que esa discrepancia se fuera reduciendo con el tiempo, al irse introduciendo mejoras en la detección de radiación y el procesado de imagen. Asimismo, la metodología de cálculo a partir del estudio SPECT es extrapolable a otros tipos de imagen funcional, como el PET. Es decir, el método propuesto es susceptible de ser adaptado a los avances tecnológicos, aumentando la exactitud final en el cálculo de dosis.

Desde un enfoque más práctico, es preciso recordar que el cálculo personalizado de actividad y dosis se está basando actualmente en el estudio SPECT, pese a todos esos sesgos. La experiencia adquirida al respecto en todo el mundo, así como la práctica clínica, adolecen de esa diferencia entre la distribución de actividad real en el paciente y la que ofrece la imagen SPECT de simulación. Por ello, las relaciones dosis-efecto conocidas han sido obtenidas en condiciones similares, con el sesgo incluido. Los valores numéricos de los límites de dosis quizá necesitarían ser corregidos, pero tan sólo se trata de una cuestión formal: una vez identificada la corrección necesaria, sólo sería necesario adaptar las prescripciones a la nueva referencia de dosis.

Siendo aún más pragmático, es crucial el hecho de que la estimación de la relación de captación tumor-tejido por medio de T/N_{3D} no añada ninguna diferencia conceptual al

método de partición, pero estima el parámetro de forma más exacta y reproducible. Por eso se puede introducir de inmediato en la práctica clínica asistencial, al menos en los casos aptos para el método de partición clásico, o de forma complementaria en aquellos que verifiquen las condiciones establecidas en el apartado **6.6**.

8.2 Segmentación basada en umbrales

La distinción entre parénquima sano y afecto es una de las grandes carencias que obstaculizan el avance de los métodos de cálculo de dosis personalizado en RE. Debido a esta dificultad, la manera escogida aquí para la segmentación ha sido el establecimiento de dos umbrales de cuentas por vóxel en el mapa que proporciona el SPECT. El establecimiento de esos dos umbrales permite clasificar todos los vóxeles del estudio en tres categorías, tejido hepático tumoral, tejido hepático sano y resto de tejidos, y el cálculo de la relación T/N_{3D} incluye así a todo el volumen de interés. Este criterio de localización de vóxeles no es el único posible, puesto que igualmente podría haberse elegido un contorno basado en imagen CT, una vez fusionada ésta con la imagen SPECT. También sería posible un proceso mixto, en el que se complemente la información metabólica de captación con la anatómica del CT (o incluso de otras modalidades disponibles, como la resonancia magnética). Cualquiera de estas posibilidades es compatible con el uso del parámetro T/N_{3D} , por lo que la elección del uso de umbrales no es una característica en sí del método, que es muy versátil, como se está viendo.

La elección de delimitación de volúmenes a partir de umbrales tiene un fundamento conceptual muy sólido en el ámbito de la RE. La principal justificación para el uso de esta terapia es que, al introducir el radiofármaco por la arteria hepática, existe una mayor concentración de esferas en la zona enferma que en el parénquima sano. Esto permite impartir una dosis significativamente mayor al tumor que al tejido sano. Esta premisa es precisamente en la que se basa la identificación de los vóxeles de mayor actividad (y de mayor dosis) con los vóxeles de tejido tumoral. Por otra parte, al tratarse de un isótopo emisor beta, la radiación se supone está confinada al hígado, pues en caso de llegar a otros órganos podría causar daño indeseado. De hecho, la presencia de fugas significativas en tejidos extrahepáticos es motivo de contraindicación del tratamiento con microesferas. El uso de umbrales asume que no existe actividad ni dosis alguna

fuera del hígado, puesto que los vóxeles por debajo del umbral de hígado sano (T_1) se excluyen del cálculo. Es decir, las dos principales razones que hacen que la RE sea un tratamiento válido son las dos premisas en las que se basa la elección de los umbrales. Por ello, la segmentación basada en umbrales de cuentas de la matriz SPECT tiene una justificación robusta que la hace muy razonable.

El uso de umbrales no tiene en cuenta la información espacial local, y dos vóxeles vecinos pueden pertenecer a diferente categoría sin mayor problema, lo cual es razonable teniendo en cuenta la resolución de la imagen SPECT. Pueden aparecer situaciones como las de que un grupo de vóxeles con valores de captación bajos esté rodeado por vóxeles con valores altos, o incluso que un grupo de vóxeles por debajo del umbral de hígado esté rodeado de tejido enfermo. Ese ejemplo reproduce el caso de una zona necrosada, cuyos vóxeles, si no poseen suficiente captación, no se contemplan ni como tumor ni como hígado sano. No siempre es tan fácil identificar esas zonas en la imagen radiológica como en la funcional^{14, 139}, por lo que el uso de umbrales constituye una ventaja en los casos con presencia de necrosis. La contrapartida la tendrían la presencia de fugas: al usar umbrales, las áreas de captación extrahepáticas serían consideradas como tumor, motivo por el cual se ha exigido la ausencia de fugas como condición necesaria para el uso del método de partición modificado.

Otro aspecto interesante de los umbrales es que, en principio, permite reproducir el flujo vascular hepático de las microesferas. Los territorios vasculares dependen del paciente, y en muy pocos casos se sigue el patrón arterial estándar. En el caso de tratar sólo la zona irrigada por una arteria determinada, el SPECT –además del estudio angiográfico, por supuesto- puede proporcionar la información real, a menudo más que la delimitación puramente anatómica del CT o la resonancia magnética. El volumen total de hígado a partir de imagen CT es un parámetro muy fiable, pero no lo es tanto la delimitación de las regiones alimentadas por cada vaso. En uno de los casos estudiados, la información visual del estudio tomográfico de medicina nuclear y el cálculo de volumen a partir de umbrales de captación discreparon con la volumetría previa (obtenida de imagen CT diagnóstico en varias fases y con contraste). Así se identificó un error en ésta, puesto que, pese a que el volumen de hígado total era el mismo, el volumen parcial en cada tratamiento selectivo (dos tratamientos diferentes para tratar entre los dos todo el órgano) no coincidía. Un error como ese puede causar diferencias

en el cálculo de actividad a administrar y, por lo tanto, en las dosis al tumor y tejido sano.

La elección del valor numérico de los umbrales no es sencilla. En este trabajo se ha seguido el criterio de que sean aquellos que verifiquen que los volúmenes constituidos por los vóxeles de mayor actividad coincidan con los estimados previamente para el tumor y el hígado total. Con el afán de no enmascarar los resultados de la comparación entre el método propuesto con otros, se han escogido únicamente los casos en los que el hígado, o uno de sus lóbulos está completamente tratado (es decir, posee una captación claramente mayor que el resto de tejidos al examinar el estudio SPECT-CT). Así, la volumetría previa obtenida con CT se puede utilizar para el cálculo de los umbrales con seguridad. Pero eso no significa que no pueda aplicarse el cálculo de dosis a partir de la relación T/N_{3D} en los casos en los que una zona, por ejemplo un segmento hepático, quede fuera del tratamiento. Simplemente se debe disponer de una volumetría lo suficientemente precisa. En un caso así, la relación T/N se calcularía del modo descrito, y el cálculo de dosis al hígado tendría en cuenta que, además de la zona cuya dosis media es la establecida por la ecuación (2.18), existe una porción de hígado sano con dosis nula. Un simple cálculo de proporciones proporcionaría el valor de dosis media al hígado sano completo (que, junto con la dosis al tumor, es el verdadero parámetro dosimétrico de interés).

Otros métodos de elección de umbrales son:

- Una estimación visual del SPECT fusionado con CT, cuyo punto débil es la delimitación del tumor.
- La elección de valores de umbral estándar, algo que resulta poco práctico por la gran dispersión de datos obtenida, probablemente debido a la arbitrariedad de los valores de cuentas del SPECT, dependientes de la reconstrucción^{42, 101}.
- Emplear algoritmos analíticos de detección de objetos sobre un fondo o de distinción de bordes. En este sentido, dentro de las líneas colaterales que se han abordado en este trabajo, se ha estudiado la posibilidad de aplicar el algoritmo conocido como *método de Otsu*¹⁵⁸. Se trata de un método iterativo que clasifica los puntos de un histograma dividiéndolo en dos o más grupos llamados clases. Maximizando la varianza entre clases y minimizando la varianza entre los elementos

de una misma clase, se llega a la clasificación óptima. Estableciendo ciertas simplificaciones es posible elaborar un programa informático que realice el cálculo en un tiempo razonable¹⁵⁹. En algunos casos se ha llegado a resultados útiles, pero aún no se dispone de suficientes resultados como para poder incluir aquí un análisis sobre la influencia en la dosimetría.

Probablemente, la mejor aproximación al problema de la segmentación sea, como casi siempre ocurre, una combinación de los enfoques analítico y manual: un método automático y reproducible en el que, tanto los datos de entrada como la información de salida fuesen supervisados por personal clínico cualificado.

La investigación en mejoras en el cálculo de estos umbrales, y en la segmentación de órganos en RE en general, es una vía de trabajo relativamente poco explorada, en gran parte por su dificultad. Las mejoras que se puedan producir al respecto contribuirán, sin duda, de forma decisiva, a la mayor precisión en el cálculo y la prescripción.

8.3 Valoración de la comparación con maniquí

Analizando los resultados propiamente dichos, se encuentra primero la comparación frente a la dosis teórica en maniquí en geometrías conocidas. Incluso en una situación tan aparentemente sencilla como las configuraciones escogidas, se han encontrado diferencias entre los parámetros teóricos y los calculados, tanto con dosimetría VSV como mediante el uso de la relación T/N_{3D} (tablas 7.1 y 7.2). Las diferencias son pequeñas en la dosis al hígado, pero significativas en la dosis al tumor, muy dependiente de la estimación de la relación T/N . Se llegan a encontrar diferencias superiores al 30 % en la relación T/N o la dosis al tumor, lo cual contrasta con el buen acuerdo entre los valores proporcionados por el cálculo entre VSV y T/N_{3D} . Ya se ha hablado en el apartado **8.1** sobre la pérdida de información en el proceso de adquisición de imagen, responsable de esas diferencias.

La conclusión que se extrae de la verificación en maniquí, más allá de eso, es el gran parecido entre los resultados ofrecidos por los dos métodos de cálculo a partir del SPECT (VSV y T/N_{3D}): no se supera el 4 % en ningún parámetro dosimétrico. Es decir, en una geometría sencilla, en la medida en la que se puede confiar en la matriz SPECT como simulación del depósito de microesferas, el cálculo de dosis medias en los

órganos de interés por medio del método VSV y T/N_{3D} conduce a resultados equiparables.

8.4 Validación del cálculo de T/N_{3D}

Una vez asegurado esto, el siguiente paso que se ha afrontado es el de someter a examen el método en situaciones clínicas reales. La comparación entre los métodos VSV y T/N_{3D} se ha detallado en el apartado 7.2 muestra la validez de calcular el parámetro clave en el método de partición mediante el método propuesto aquí y mediante el considerado como referencia (VSV). La desviación obtenida entre métodos para la relación T/N (tabla 7.5 y figura 7.3) es, en promedio, de 0.1, valor despreciable en este contexto. Los valores más altos no llegan al 10 %, con sólo 3 de los 29 casos superando el 5 %. En lo referente a los valores de dosis (tabla 7.6 y figura 7.3), la desviación es también pequeña (tan sólo un par de valores superan ligeramente el 10 %), siendo algo mayor en el hígado sano que en el tumor, como ya se comentó en el capítulo precedente. Se observa una concordancia total entre el método testado y el de referencia en 29 casos reales de diversas características (diferentes patologías, volúmenes de hígado y tumor y distribuciones de cuentas).

Se puede afirmar que, en lo referente al cálculo de la dosis media en tumor e hígado sano, el método de partición modificado por la relación T/N_{3D} es equiparable al cálculo por dosimetría vóxel VSV. Los valores obtenidos son muy parecidos, y más aún teniendo en cuenta las grandes incertidumbres que existen en otras partes del proceso.

8.5 Validación clínica del cálculo de dosis

Resulta claro entonces que se está proponiendo una muy buena metodología, pero es preciso saber si supera en algún aspecto a la ya existente, que es empleada en determinados casos en numerosos centros. Para ello se ha realizado el análisis del apartado 7.3, donde se comparan los resultados dosimétricos con los del método de partición estándar, basado en el cociente entre valores de cuentas en ROIs. El número de casos ya sólo se reduce a los buenos candidatos para el contorno de ROIs, por lo que se prescinde de varios casos del análisis anterior. Esto en sí ya es, en principio, una ventaja clara del método T/N_{3D} , puesto que los casos no seleccionados sí pueden ser candidatos

al método de partición modificado. En este sentido, cualquier distribución de captación es susceptible de ser dato de partida para el cálculo del parámetro T/N_{3D} , sin más requisito que una volumetría fiable y una distribución racional en el SPECT (ausencia de fugas y mayor captación en el tumor que en el parénquima sano, ambas condiciones, como se ha dicho ya, forman parte de la base racional del uso de terapia con microesferas de ^{90}Y).

Respecto a los resultados obtenidos en la comparación realizada en 7.3, hay varios aspectos a comentar. Por un lado, los resultados promediados resultan bastante similares a los del método de partición con ROIs. El valor promedio de T/N_{ROI} es un 6.6 % superior al de T/N_{3D} (y un 10 % superior al de T/N_{ref}), lo que en principio no parece demasiado. Efectivamente, los valores promedio de dosis media al hígado sano y al tumor usando ROIs son un 2.6 % superior y un 5 % inferior que los obtenidos con T/N_{3D} (1.7 % superior y 12.7 % también superior que con el método de referencia VSV, respectivamente). Aunque similares, se aprecia que, mientras que la dosis al tejido sano no sufre grandes cambios, la dosis al tumor sí presenta diferencias apreciables. La mitad de los casos analizados presenta una dosis al tumor calculada usando ROIs mayor que con los otros dos métodos. Ni siquiera se aprecia un patrón relacionando el signo de la diferencia con el valor de la relación T/N_{ref} . Tan sólo una correlación negativa algo mayor ($r = -0.72$) entre la diferencia y el valor de T/N_{ROI} . Esto tan sólo muestra que hay mayor discrepancia entre el método de las ROIs y el de referencia en altos valores de T/N_{ROI} . Es decir, que el método de partición estándar, basado en ROIs, peca de sobrestimación en la relación T/N . El problema es que no hay información previa sobre ello, luego no es posible corrección alguna. Parece más lógico pensar en emplear el método alternativo, basado en T/N_{3D} , que además es más rápido. Como se puede apreciar en la gráfica 7.5, la dosis al tumor empleando ROIs se ajusta menos a la referencia que la calculada por medio de T/N_{3D} . Esto se debe a la diferencia de la relación T/N calculada por ambos métodos. La dispersión de valores numéricos de cualquiera de los tres parámetros dosimétricos, representada por medio de la desviación estándar, es mayor en el método de partición estándar que en los otros dos.

Todo ello pone de manifiesto que los datos de dosis calculados a partir de ROIs, además de desviarse más del valor de referencia, son menos reproducibles que los calculados a partir de T/N_{3D} . Esto resulta especialmente llamativo en una aplicación del método de las ROIs tan controlado como el llevado a cabo en este trabajo, donde se ha seguido un criterio uniforme para el contorno de ROIs. Diferentes personas, en diferentes centros,

con diferentes herramientas, aumentarán la dispersión real en la estimación de la relación T/N a partir de ROIs. Frente a ello, el método presentado de estimación de la relación de captación tumor-tejido como T/N_{3D} es enormemente reproducible, pues tan sólo posee como variables los volúmenes de hígado y de tumor. Bien es cierto que el segundo es, en ocasiones, difícil de medir, pero esa dificultad la sufre igualmente el método estándar de las ROIs. Esta reproducibilidad es una gran ventaja frente a otros métodos, pues acorta la curva de aprendizaje, previene errores humanos y permite el intercambio de datos entre centros de una manera más fiable.

8.6 Actividad y prescripción

La estimación de dosis pre-tratamiento es necesaria para poder valorar la cantidad de actividad que se va a administrar al paciente, de manera que se aseguren al máximo posible la respuesta tumoral y la ausencia de efectos adversos. En eso consiste la prescripción basada en dosis, práctica a la que se tiende en RE. Los valores de dosis límite son la “piedra filosofal” buscada para ello. La dependencia de la actividad con varios de esos valores se puede ver en los datos de las tablas 7.9-7.11 y las figuras 7.6-7.9.

Al analizar los datos de actividad se confirma lo deducido con los valores de dosis. Los resultados al usar el método BSA difieren de los obtenidos con métodos basados en el esquema MIRD, que se parecen entre sí. De estos últimos, el método clásico con ROIs, de nuevo presenta más dispersión, y sus valores difieren un poco más de los otros dos.

Aunque no entre dentro del propósito de este trabajo, resulta interesante un examen del comportamiento del cálculo BSA. Esta metodología tuvo, como propósito inicial, el de reducir el riesgo de toxicidad en el hígado. Comparando la actividad que calcula con la actividad límite para hígado sano que calculan los otros métodos, ignorando la recomendación de no superar 120 Gy a tumor, los datos son los mostrados en la gráfica 8.1. En ella se ve cómo la actividad propuesta por el método BSA se aproxima bastante al criterio de no superar los 50 Gy en el hígado sano, si bien en algunos casos tampoco concuerda con los otros métodos. Estos casos son los que podrían recibir más actividad si se realizara su cálculo aplicando otros métodos más sofisticados (hay que recordar que los pacientes están seleccionados como candidatos válidos para el uso del método de partición, por lo que los resultados que éste proporcione deben ser aceptados como más adecuados que los de un método no personalizado como el BSA). Los casos en los

que más discrepa no son aquellos de mayor valor de la relación T/N (tabla 7.7), o de relación entre volumen de tumor e hígado más desproporcionada (tabla 7.7), ni parece que de altos valores del parámetro BSA (tabla 7.8). La diferencia proviene de cualquiera de ellos, o de una combinación desafortunada de esos y otros parámetros en cada caso. Simplemente se trata de un método menos robusto, que prescribe tratamientos menos agresivos, pero con riesgo de ser por ello menos efectivos.

De lo referente al cálculo de actividad, se puede decir que los resultados van en concordancia con lo comentado en el apartado anterior respecto a la dosis. La prescripción obtenida con el parámetro T/N_{3D} es muy parecida a la de referencia (obtenida con VSV). El método de partición estándar, y más aún el BSA, han resultado en desacuerdo con la referencia, poniéndose de manifiesto algunas de sus limitaciones.

8.7 Aplicación en metástasis

El pequeño análisis llevado a cabo en los 9 casos con metástasis surge de la idea de que la estimación de la relación T/N_{3D} es independiente del operador, por lo que se elimina la elección subjetiva de las ROIs que impide que se aplique el método de partición en muchos casos. Las metástasis múltiples, con afectación a gran parte del hígado, son uno de estos ejemplos. En ellos, la ausencia de alternativa obliga a emplear el método BSA, poco personalizado, como se acaba de ver.

El uso en estos casos del método de partición modificado por la relación T/N_{3D} implica aceptar la segmentación por umbrales de cuentas de SPECT, así como la validez de éste como estudio de simulación. Antes de dar ese paso sería necesario cuantificar de alguna manera la fidelidad del SPECT para enfermedad difusa, algo que probablemente no sea asumible. Con la tecnología actual, no parece posible disponer a corto plazo de un sistema de simulación pre-tratamiento suficientemente bueno para estos casos, por lo que no es recomendable la aplicación del uso de T/N_{3D} , ni del resto de métodos personalizados basados en el SPECT de $^{99m}\text{Tc-MAA}$.

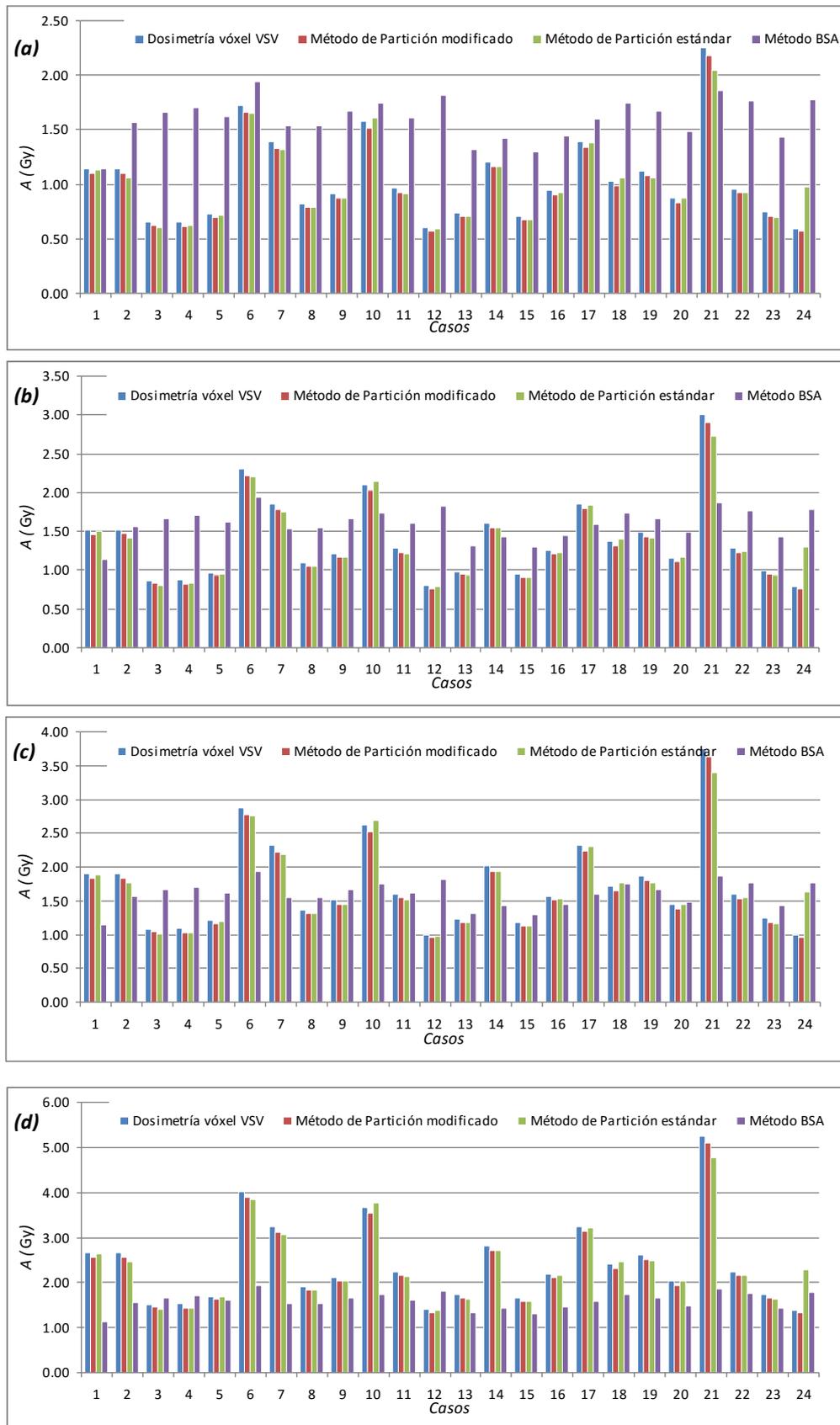


Figura 8.1. Actividades objetivo, obtenidas por los métodos basados en el esquema MIRD a partir de los límites de prescripción de 30 Gy (a) , 40 Gy (b) , 50 Gy (c) y 70 Gy (d) en todo el parénquima hepático sano, y por el método BSA.

En cambio, el concepto de T/N_{3D} es igualmente válido en dosimetría post-tratamiento, tema que casi no ha sido abordado en este trabajo. Es sabido que la imagen PET reproduce bastante bien la distribución de las microesferas, y que es capaz de detectar focos no visibles para el SPECT, como ya se ha dicho antes. Esto permitiría un estudio de dosimetrías post-tratamiento, basadas en PET. Con él se podría conocer la relación T/N de forma más real, a partir de la relación T/N_{3D} medida en el PET, para los casos especialmente malos candidatos al método de partición. Si se dispone de una muestra suficientemente alta de pacientes, un estudio como ese proporcionaría un valor promedio de la relación de captación tumor-tejido en metástasis (o varios valores, en función de las características de los casos, como naturaleza tumoral, tamaño, afectación, número de lesiones, función hepática...). Ese valor “ideal” de la relación T/N podría ser empleado para el cálculo previo de dosis y de actividad, de acuerdo al método de partición (que sólo precisaría de una volumetría de tumor e hígado), o de acuerdo a modificaciones de los métodos más sencillos, como BSA. Así se daría un carácter más personalizado al cálculo de dosis y de actividad en pacientes abocados a métodos menos fiables, sobre todo en aquellos en los que las características particulares lleven a esos modelos sencillos a su límite.

8.8 Metodología general para el uso del T/N_{3D}

La aplicación del método propuesto en este trabajo se fundamenta, como ya se dicho varias veces, en los datos de un estudio de imagen SPECT, que se considera una réplica suficientemente fiel de la distribución de actividad de ^{90}Y que se depositará en el hígado. Para poder emplear el método con garantías, ese estudio debe cumplir unas condiciones elementales de idoneidad:

En primer lugar, en el estudio de $^{99\text{m}}\text{Tc-MAA}$ no deberían detectarse fugas significativas fuera del tejido hepático, que podrían falsear el cómputo de los vóxeles pertenecientes al hígado (excluyendo las fugas pulmonares, que están incluidas en el modelo). Si las cuentas de los vóxeles en la zona de fugas son superiores al umbral T_1 esa región se consideraría hígado sano, o peor aún, si superasen el umbral T_2 se considerarían tejido tumoral. En cualquiera de los casos la dosimetría ofrecería valores erróneos, con consecuencias no controladas en los efectos del tratamiento. La presencia

de esas fugas se suele considerar factor de contraindicación de la RE, por lo que esa situación no debería presentarse salvo en casos excepcionales.

En segundo lugar, debería haber una coincidencia de las zonas con valores más altos de cuentas por vóxel con las áreas tumorales. Esta condición, como ya se ha comentado, es una de las justificaciones conceptuales de la RE como opción terapéutica, por lo que, en principio, debería darse en cualquier caso. Es posible encontrarse anomalías, como zonas de tumor visible con menor captación que otras aparentemente menos afectas. Pero estos problemas son comunes a cualquier tipo de método dosimétrico basado en el mapa de cuentas del SPECT, por lo que no restan capacidad al método aquí propuesto.

Además de esos dos requisitos básicos, existe cierta limitación respecto a la planificación de tratamientos selectivos. La relación T/N_{3D} se obtiene de forma automática a partir del archivo DICOM del estudio SPECT procesado y de dos umbrales de cuentas. Este proceso toma toda la matriz de cuentas, de forma global, y clasifica sus vóxeles, obteniendo la relación T/N_{3D} de acuerdo a la expresión (6.7). Por ello, el cálculo de dosis será coherente para un tratamiento global. Esto no quiere decir que el método sólo sea aplicable en tratamientos a todo el órgano, y no en tratamientos selectivos. Lo que ocurre es que no se asegura la exactitud de la relación T/N_{3D} para dos o más zonas, tratadas de forma independiente (es decir, con dos posiciones distintas del catéter), a partir de un único SPECT. Si, por ejemplo, se desea administrar un valor de actividad diferente a cada lóbulo con dos posiciones de catéter distintas, lo más adecuado sería realizar dos estudios de simulación, uno por cada vía de administración. En caso de no hacerlo, se estaría asumiendo que el reparto de actividad en cada arteria es proporcional al volumen de hígado que irriga, y no se tendría en cuenta precisamente la relación de captación tumor-tejido de cada volumen (que no tiene por qué ser igual).

Teniendo en cuenta los requisitos que se acaban de enumerar, el método no debería ofrecer problemas. La planificación de un tratamiento mediante el método de partición modificado aquí propuesto seguiría el esquema que se expone a continuación.

- Previamente, es necesario disponer de los volúmenes del hígado y del tejido tumoral. Este dato es muy importante para la planificación del tratamiento, y se deben emplear para ello las herramientas más fiables de que se disponga. Una de ellas, al menos como apoyo, puede ser el propio estudio de ^{99m}Tc -MAA.

Discusión

- Una vez adquirido el estudio de simulación con MAA, verificar la ausencia de fugas al tracto digestivo.
- Examinar la distribución del SPECT sobre la imagen CT ó de resonancia magnética, para comprobar la coincidencia aproximada de las zonas con valores de vóxel altos con las zonas tumorales.
- Calcular las fugas pulmonares (*shunt*).
- Exportar la matriz de cuentas del SPECT (archivo en formato DICOM) para poder realizar con ella los cálculos necesarios.
- Calcular los dos umbrales de cuentas T_1 y T_2 coherentes con los datos de la volumetría. La obtención del umbral puede seguir el método aquí propuesto (ajustándolos a los volúmenes medidos en CT) u otros, como la simple coincidencia visual en el SPECT-CT o el uso de algoritmos de segmentación de imagen.
- Una vez conocidos los umbrales, calcular la relación T/N_{3D} para el estudio SPECT en cuestión.
- Con el valor estimado de T/N_{3D} , obtener la actividad necesaria para no superar los límites de dosis en pulmones e hígado sano, y la dosis deseada al tumor, siguiendo el formulismo del método de partición (prescripción).
- Una vez administrado el radiofármaco, estimar de acuerdo al modelo de Partición la dosis recibida por los órganos y el tumor, teniendo en cuenta la actividad real administrada al paciente (informe dosimétrico).

9 CONCLUSIONES

9.1 Conclusiones

El primer objetivo de esta tesis se formuló como una mejora del método de partición mediante la obtención, a partir del estudio de simulación y del establecimiento de umbrales de cuentas, de una estimación tridimensional de la relación de captación tumor-tejido. Tras el trabajo expuesto al respecto, se pueden extraer las siguientes conclusiones:

1. Se ha propuesto una nueva forma de establecer la relación tumor-tejido como una estimación de la relación de captación de ambos volúmenes, obtenida de la información completa del estudio SPECT.
2. Mediante el uso de umbrales de captación y de un programa especialmente diseñado para ello, se ha desarrollado la metodología completa del cálculo de dosis pre-tratamiento en radioembolización con microesferas de resina de ^{90}Y .
3. El método es sencillo y rápido, tanto de implantar como de aplicar. Su incorporación como modificación al método de partición estándar (basado en ROIs) es especialmente fácil, puesto que introduce la nueva relación T/N_{3D} en el esquema habitual de forma natural.
4. La manera de calcular la dosis y la relación T/N_{3D} es generalizable a otras situaciones similares a la analizada, como son: la dosimetría en microesferas de vidrio, la dosimetría post-tratamiento a partir de imagen PET o SPECT. El concepto es también extrapolable a terapia con otros isótopos.
5. El cálculo de la relación T/N_{3D} carece de subjetividad, por lo que se reduce en cierta medida uno de los problemas principales del método de partición: los pocos casos en los que es aplicable. En principio, el método propuesto puede abordar cualquier distribución de tumor siempre que el estudio SPECT sea suficientemente fiable.

El segundo objetivo se formuló como la validación del método desarrollado en el primer objetivo, y el análisis de su influencia en dosimetría y prescripción, empleando para ello el método VSV. El desarrollo de éste último, empleando los medios disponibles

Conclusiones

usualmente en un centro equipado para radioterapia externa, se formuló como objetivo previo. Tras el trabajo expuesto al respecto, se pueden extraer las siguientes conclusiones:

1. Se ha desarrollado un método de dosimetría vóxel tridimensional (aproximación VSV) a partir de la imagen de simulación, basado en la convolución de un núcleo con la matriz de cuentas del SPECT. Para ello se han empleado programas gratuitos disponibles en la red, un sistema planificador de radioterapia externa disponible en el centro y programas propios basados en lenguaje de libre distribución.
2. Dicho método permite la segmentación de órganos en el sistema de planificación, sobre las imágenes CT del estudio SPECT-CT o de otros estudios diagnósticos fusionados con él. También es posible aplicarlo usando una segmentación basada en umbrales de cuentas, como se ha hecho en este trabajo.
3. Los resultados dosimétricos de la validación del método de partición modificado son satisfactorios, dando valores de dosis media en hígado sano y tumor muy parecidos entre el método propuesto y el de la dosimetría vóxel tridimensional considerado como referencia.
4. El método propuesto resulta más preciso, rápido y reproducible que las alternativas empleadas de forma usual en la práctica en la actualidad (método de partición y método BSA).
5. Frente al método VSV, presenta las ventajas de su rapidez y su capacidad de ser incorporado al método de partición, fácilmente, en cualquier centro que lo esté empleando previamente. Si la intención es manejar otros parámetros dosimétricos diferentes de la dosis media, disponer de histogramas dosis-volumen, o un contorno más exigente del tumor, entonces será preferible el uso de dosimetría vóxel. En cambio, en lo referente a las dosis medias, los resultados son muy similares entre ambos métodos. Si la prescripción se realiza usando la dosis media al órgano o tumor –y actualmente en la práctica clínica es así-, la sencillez y reproducibilidad del método de partición aquí propuesto lo convierten en una excelente opción.

9.2 Desarrollos futuros

El trabajo aquí desarrollado se ha movido en un terreno, el de la dosimetría en RE, donde queda mucho por hacer. Surgen varias posibilidades de avance en la línea de este trabajo, y otras perspectivas más generales, relacionadas con él y con la dosimetría en microesferas en general.

En primer lugar, desde el punto de vista práctico, resultaría muy útil el desarrollo de una aplicación informática que permitiese la estimación de la relación T/N_{3D} y de los umbrales a partir de los volúmenes o viceversa. Esta herramienta permitiría la implantación inmediata del método en cualquier centro.

Pensando en la precisión del cálculo de dosis, las diferencias encontradas entre los resultados en maniquí y los cálculos a partir del SPECT podrían reducirse mediante un estudio exhaustivo en diferentes geometrías de interés. Incluso en configuraciones sencillas, existen muchas variables, como el tamaño de los focos de captación, su número, el área de la superficie frontera entre tumor y tejido sano, el gradiente de actividad o el valor de la propia relación T/N . Un análisis cuantitativo de la influencia de esas variables en el cálculo de dosis, realizado con la adquisición de un gran número de configuraciones en maniquí, permitiría encontrar las correcciones necesarias para reducir la incertidumbre dosimétrica de partida.

La elección del umbral empleado para la distinción de tejido sano y enfermo es un problema complejo pero muy interesante. La segmentación realizada en la imagen CT o de resonancia magnética puede ser complementaria con la obtenida de la imagen SPECT, siempre que ésta última sea objetiva. La búsqueda de métodos que permitan mejorar el proceso repercutiría en una estimación de dosis más exacta.

El método propuesto puede, en principio, adaptarse a situaciones similares a las específicas aquí estudiadas. Se puede emplear, por ejemplo, la misma metodología para el cálculo de dosis a partir de imagen PET, ampliamente usada para dosimetría post-tratamiento. Esa tecnología permite una mejor detección de pequeños focos de captación que la SPECT, por lo que el cálculo de la relación T/N_{3D} en el estudio PET post-tratamiento sería más preciso que el previo. Para un paciente individual, este cálculo post-tratamiento no es una gran ventaja, pero la información obtenida de una serie de casos suficientemente extensa sí lo es para los pacientes futuros. Un estudio

Conclusiones

retrospectivo de la relación T/N_{3D} así calculada podría encontrar valores típicos de la relación T/N para diferentes situaciones o patologías. Esta relación sería muy útil para el cálculo de actividad a administrar en aquellos casos en los que no es posible aplicar un método personalizado. Incluso se podría pensar en modificaciones del método BSA, o en una variante pseudo-personalizada del método de partición usando valores de T/N tabulados en función de las características morfológicas o la patología en cuestión.

En un sentido más amplio y ambicioso, cualquiera de los dos métodos de cálculo desarrollados abre la posibilidad a otros centros, sin necesidad de grandes medios, de disponer de un buen método de cálculo de dosis absorbida en RE. El uso generalizado de una dosimetría fiable es el primer paso necesario para el estudio de los efectos de la radiación en los tumores y órganos involucrados. La radioembolización con microesferas de ^{90}Y es uno de los tratamientos que permiten aliviar los síntomas y prolongar la vida de pacientes oncológicos, pero su uso está limitado precisamente por la falta de conocimiento de las relaciones dosis-efecto. Mejorarlo es la vía para optimizar la prescripción y el tratamiento de cada paciente, objetivo final perseguido en este caso por los profesionales científicos y sanitarios.

ANEXO

Tabla de valores de los factores *S* al nivel de vóxel empleados como núcleo de convolución para el cálculo de dosis por el método VSV. Extraída de la base de datos libre *on line* “S values for voxel dosimetry”, gestionada por el Grupo de Imagen Médica de la Universidad de Bolonia^{70, 154}.

i	j	k	S [mGy/(MBq-s)]
0	0	0	3.00E+00
0	0	1	5.70E-01
0	0	2	7.00E-02
0	0	3	1.01E-02
0	0	4	7.52E-04
0	0	5	1.25E-05
0	1	0	5.70E-01
0	1	1	2.26E-01
0	1	2	4.58E-02
0	1	3	7.10E-03
0	1	4	5.05E-04
0	1	5	8.00E-06
0	2	0	7.00E-02
0	2	1	4.58E-02
0	2	2	1.46E-02
0	2	3	2.41E-03
0	2	4	1.42E-04
0	2	5	2.91E-06
0	3	0	1.01E-02
0	3	1	7.10E-03
0	3	2	2.41E-03
0	3	3	3.42E-04
0	3	4	1.42E-05
0	3	5	1.66E-06
0	4	0	7.52E-04
0	4	1	5.05E-04
0	4	2	1.42E-04
0	4	3	1.42E-05
0	4	4	1.91E-06
0	4	5	1.30E-06
0	5	0	1.25E-05
0	5	1	8.00E-06
0	5	2	2.91E-06
0	5	3	1.66E-06
0	5	4	1.30E-06
0	5	5	1.02E-06
1	0	0	5.70E-01
1	0	1	2.26E-01
1	0	2	4.58E-02
1	0	3	7.10E-03
1	0	4	5.05E-04
1	0	5	8.00E-06
1	1	0	2.26E-01
1	1	1	1.20E-01
1	1	2	3.08E-02
1	1	3	4.98E-03
1	1	4	3.35E-04
1	1	5	5.36E-06
1	2	0	4.58E-02
1	2	1	3.08E-02
1	2	2	1.02E-02
1	2	3	1.66E-03
1	2	4	9.13E-05
1	2	5	2.39E-06
1	3	0	7.10E-03
1	3	1	4.98E-03
1	3	2	1.66E-03
1	3	3	2.25E-04
1	3	4	9.18E-06
1	3	5	1.59E-06
1	4	0	5.05E-04
1	4	1	3.35E-04
1	4	2	9.13E-05
1	4	3	9.18E-06
1	4	4	1.77E-06
1	4	5	1.26E-06
1	5	0	8.00E-06
1	5	1	5.36E-06
1	5	2	2.39E-06
1	5	3	1.59E-06
1	5	4	1.26E-06
1	5	5	9.96E-07

i	j	k	S [mGy/(MBq-s)]
2	0	0	7.00E-02
2	0	1	4.58E-02
2	0	2	1.46E-02
2	0	3	2.41E-03
2	0	4	1.42E-04
2	0	5	2.91E-06
2	1	0	4.58E-02
2	1	1	3.08E-02
2	1	2	1.02E-02
2	1	3	1.66E-03
2	1	4	9.13E-05
2	1	5	2.39E-06
2	2	0	1.46E-02
2	2	1	1.02E-02
2	2	2	3.50E-03
2	2	3	5.19E-04
2	2	4	2.30E-05
2	2	5	1.75E-06
2	3	0	2.41E-03
2	3	1	1.66E-03
2	3	2	5.19E-04
2	3	3	5.99E-05
2	3	4	3.20E-06
2	3	5	1.43E-06
2	4	0	1.42E-04
2	4	1	9.13E-05
2	4	2	2.30E-05
2	4	3	3.20E-06
2	4	4	1.53E-06
2	4	5	1.16E-06
2	5	0	2.91E-06
2	5	1	2.39E-06
2	5	2	1.75E-06
2	5	3	1.43E-06
2	5	4	1.16E-06
2	5	5	9.38E-07
3	0	0	1.01E-02
3	0	1	7.10E-03
3	0	2	2.41E-03
3	0	3	3.42E-04
3	0	4	1.42E-05
3	0	5	1.66E-06
3	1	0	7.10E-03
3	1	1	4.98E-03
3	1	2	1.66E-03
3	1	3	2.25E-04
3	1	4	9.18E-06
3	1	5	1.59E-06
3	2	0	2.41E-03
3	2	1	1.66E-03
3	2	2	5.19E-04
3	2	3	5.99E-05
3	2	4	3.20E-06
3	2	5	1.43E-06
3	3	0	3.42E-04
3	3	1	2.25E-04
3	3	2	5.99E-05
3	3	3	6.42E-06
3	3	4	1.67E-06
3	3	5	1.23E-06
3	4	0	1.42E-05
3	4	1	9.18E-06
3	4	2	3.20E-06
3	4	3	1.67E-06
3	4	4	1.30E-06
3	4	5	1.03E-06
3	5	0	1.66E-06
3	5	1	1.59E-06
3	5	2	1.43E-06
3	5	3	1.23E-06
3	5	4	1.03E-06
3	5	5	8.48E-07

i	j	k	S [mGy/(MBq-s)]
4	0	0	7.52E-04
4	0	1	5.05E-04
4	0	2	1.42E-04
4	0	3	1.42E-05
4	0	4	1.91E-06
4	0	5	1.30E-06
4	1	0	5.05E-04
4	1	1	3.35E-04
4	1	2	9.13E-05
4	1	3	9.18E-06
4	1	4	1.77E-06
4	1	5	1.26E-06
4	2	0	1.42E-04
4	2	1	9.13E-05
4	2	2	2.30E-05
4	2	3	3.20E-06
4	2	4	1.53E-06
4	2	5	1.16E-06
4	3	0	1.42E-05
4	3	1	9.18E-06
4	3	2	3.20E-06
4	3	3	1.67E-06
4	3	4	1.30E-06
4	3	5	1.03E-06
4	4	0	1.91E-06
4	4	1	1.77E-06
4	4	2	1.53E-06
4	4	3	1.30E-06
4	4	4	1.07E-06
4	4	5	8.77E-07
4	5	0	1.30E-06
4	5	1	1.26E-06
4	5	2	1.16E-06
4	5	3	1.03E-06
4	5	4	8.77E-07
4	5	5	7.40E-07
5	0	0	1.25E-05
5	0	1	8.00E-06
5	0	2	2.91E-06
5	0	3	1.66E-06
5	0	4	1.30E-06
5	0	5	1.02E-06
5	1	0	8.00E-06
5	1	1	5.36E-06
5	1	2	2.39E-06
5	1	3	1.59E-06
5	1	4	1.26E-06
5	1	5	9.96E-07
5	2	0	2.91E-06
5	2	1	2.39E-06
5	2	2	1.75E-06
5	2	3	1.43E-06
5	2	4	1.16E-06
5	2	5	9.38E-07
5	3	0	1.66E-06
5	3	1	1.59E-06
5	3	2	1.43E-06
5	3	3	1.23E-06
5	3	4	1.03E-06
5	3	5	8.48E-07
5	4	0	1.30E-06
5	4	1	1.26E-06
5	4	2	1.16E-06
5	4	3	1.03E-06
5	4	4	8.77E-07
5	4	5	7.40E-07
5	5	0	1.02E-06
5	5	1	9.96E-07
5	5	2	9.38E-07
5	5	3	8.48E-07
5	5	4	7.40E-07
5	5	5	6.35E-07

REFERENCIAS

- ¹ J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. Dikshit, S. Eser, C. Mathers, M. Rebelo, D.M. Parkin, D. Forman, F. Bray, "Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012," *Int J Cancer* **136**, E359-386 (2015).
- ² Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España 2014, "<http://www.seom.org/>."
- ³ P. Song, R.G. Tobe, Y. Inagaki, N. Kokudo, K. Hasegawa, Y. Sugawara, W. Tang, "The management of hepatocellular carcinoma around the world: a comparison of guidelines from 2001 to 2011," *Liver Int* **32**, 1053-1063 (2012).
- ⁴ A. Forner, J.M. Llovet, J. Bruix, "Hepatocellular carcinoma," *Lancet* **379**, 1245-1255 (2012).
- ⁵ I. Popescu, S.T. Alexandrescu, "Surgical options for initially unresectable colorectal liver metastases," *HPB Surg* **2012**, 454026 (2012).
- ⁶ A. Kennedy, "Radioembolization of hepatic tumors," *J Gastrointest Oncol* **5**, 178-189 (2014).
- ⁷ J.M. Llovet, S. Ricci, V. Mazzaferro, P. Hilgard, E. Gane, J.F. Blanc, A.C. de Oliveira, A. Santoro, J.L. Raoul, A. Forner, M. Schwartz, C. Porta, S. Zeuzem, L. Bolondi, T.F. Greten, P.R. Galle, J.F. Seitz, I. Borbath, D. Häussinger, T. Giannaris, M. Shan, M. Moscovici, D. Voliotis, J. Bruix, S.I.S. Group, "Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma," *N Engl J Med* **359**, 378-390 (2008).
- ⁸ J.A. Ingold, G.B. Reed, H.S. Kaplan, M.A. Bagshaw, "Radiation Hepatitis," *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* **93**, 200-208 (1965).
- ⁹ B. Emami, J. Lyman, A. Brown, L. Coia, M. Goitein, J.E. Munzenrider, B. Shank, L.J. Solin, M. Wesson, "Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation," *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **21**, 109-122 (1991).
- ¹⁰ "Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic," *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **76**, S1-S160 (2010).
- ¹¹ J. Ricke, K. Mohnike, M. Pech, M. Seidensticker, R. Rühl, G. Wieners, G. Gaffke, S. Kropf, R. Felix, P. Wust, "Local response and impact on survival after local ablation of liver metastases from colorectal carcinoma by computed tomography-guided high-dose-rate brachytherapy," *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **78**, 479-485 (2010).
- ¹² M. Dominello, J. Bowers, M. Zaki, A. Konski, "Radiotherapy and radioembolization for liver metastases," *Ann Palliat Med* **3**, 104-113 (2014).
- ¹³ SABR UK Consortium. Stereotactic Ablative Body Radiation Therapy (SABR): A Resource. Version 5.0. January 2015, "<http://www.actionradiotherapy.org/>."
- ¹⁴ C. Chiesa, M. Mira, M. Maccauro, C. Spreafico, R. Romito, C. Morosi, T. Camerini, M. Carrara, S. Pellizzari, A. Negri, G. Aliberti, C. Sposito, S. Bhoori, A. Facciorusso, E. Civelli, R. Lanocita, B. Padovano, M. Migliorisi, M.C. De Nile, E. Seregna, A. Marchianò, F. Crippa, V. Mazzaferro, "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**, 1718-1738 (2015).

- 15 M. Cremonesi, C. Chiesa, L. Strigari, M. Ferrari, F. Botta, F. Guerriero, C. De
Cicco, G. Bonomo, F. Orsi, L. Bodei, A. Di Dia, C.M. Grana, R. Orecchia,
"Radioembolization of hepatic lesions from a radiobiology and dosimetric
16 perspective," *Front Oncol* **4**, 210 (2014).
- 17 C. Breedis, G. Young, "The blood supply of neoplasms in the liver," *Am J
Pathol* **30**, 969-977 (1954).
- 18 M.L. Smits, M. Elschot, M.A. van den Bosch, G.H. van de Maat, A.D. van het
Schip, B.A. Zonnenberg, P.R. Seevinck, H.M. Verkooijen, C.J. Bakker, H.W. de
Jong, M.G. Lam, J.F. Nijsen, "In vivo dosimetry based on SPECT and MR
19 imaging of ¹⁶⁶Ho-microspheres for treatment of liver malignancies," *J Nucl
Med* **54**, 2093-2100 (2013).
- 20 M.C. Ferreira, T.K. Podder, K.H. Rasmussen, J.W. Jung, "Praseodymium-142
microspheres for brachytherapy of nonresectable hepatic tumors,"
Brachytherapy **12**, 654-664 (2013).
- 21 L. Filippi, A. Ciorra, B. Sardella, O. Schillaci, O. Bagni, "Sequential Use of
(90)Y Microspheres Radioembolization and (177)Lu-Dotatate in Pluri-
22 Metastatic Neuroendocrine Tumors: A Case Report," *Nucl Med Mol Imaging*
48, 321-325 (2014).
- 23 A.S. Kennedy, C. Nutting, D. Coldwell, J. Gaiser, C. Drachenberg, "Pathologic
response and microdosimetry of (90)Y microspheres in man: review of four
24 explanted whole livers," *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **60**, 1552-1563 (2004).
- 25 C.A. Basciano, C. Kleinstreuer, A.S. Kennedy, W.A. Dezarn, E. Childress,
"Computer modeling of controlled microsphere release and targeting in a
26 representative hepatic artery system," *Ann Biomed Eng* **38**, 1862-1879 (2010).
- 27 A. Kennedy, W. Dezarn, A. Weiss, "Patient Specific 3D Image-Based Radiation
Dose Estimates for 90Y Microsphere Hepatic Radioembolization in Metastatic
28 Tumors," *J Nucl Med Radiat Ther* **2**, (2011).
- 29 J. Högberg, M. Rizell, R. Hultborn, J. Svensson, O. Henrikson, J. Mölne, P.
Gjertsson, P. Bernhardt, "Increased absorbed liver dose in Selective Internal
Radiation Therapy (SIRT) correlates with increased sphere-cluster frequency
and absorbed dose inhomogeneity," *EJNMMI Phys* **2**, 10 (2015).
- 30 Laboratoire National Henri Becquerel. Recommended data,
["http://www.nucleide.org/."](http://www.nucleide.org/)
- Sirtex *SIR-Spheres*® Package Insert, "<http://www.sirtex.com/>"
- TheraSphere® Package Insert, "<http://www.therasphere.com/>"
- M. Rodríguez-Fraile, M. Iñarriraegui, "[Radioembolization with (90)Y-
microspheres for liver tumors]," *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* **34**, 244-257
(2015).
- C. Mosconi, A. Cappelli, C. Pettinato, R. Golfieri, "Radioembolization with
Yttrium-90 microspheres in hepatocellular carcinoma: Role and perspectives,"
World J Hepatol **7**, 738-752 (2015).
- A.J. Braat, M.L. Smits, M.N. Braat, A.F. van den Hoven, J.F. Prince, H.W. de
Jong, M.A. van den Bosch, M.G. Lam, "90Y Hepatic Radioembolization: An
Update on Current Practice and Recent Developments," *J Nucl Med* **56**, 1079-
1087 (2015).
- R. Salem, R.J. Lewandowski, M.F. Mulcahy, A. Riaz, R.K. Ryu, S. Ibrahim, B.
Atassi, T. Baker, V. Gates, F.H. Miller, K.T. Sato, E. Wang, R. Gupta, A.B.
Benson, S.B. Newman, R.A. Omary, M. Abecassis, L. Kulik,
"Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium-90

- microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes," *Gastroenterology* **138**, 52-64 (2010).
- 31 P. Hilgard, M. Hamami, A.E. Fouly, A. Scherag, S. Müller, J. Ertle, T. Heusner, V.R. Cicinnati, A. Paul, A. Bockisch, G. Gerken, G. Antoch, "Radioembolization with yttrium-90 glass microspheres in hepatocellular carcinoma: European experience on safety and long-term survival," *Hepatology* **52**, 1741-1749 (2010).
- 32 B. Sangro, L. Carpanese, R. Cianni, R. Golfieri, D. Gasparini, S. Ezziddin, P.M. Paprottka, F. Fiore, M. Van Buskirk, J.I. Bilbao, G.M. Ettore, R. Salvatori, E. Giampalma, O. Geatti, K. Wilhelm, R.T. Hoffmann, F. Izzo, M. Iñarrairaegui, C.L. Maini, C. Urigo, A. Cappelli, A. Vit, H. Ahmadzadehfar, T.F. Jakobs, S. Lastoria, "Survival after yttrium-90 resin microsphere radioembolization of hepatocellular carcinoma across Barcelona clinic liver cancer stages: a European evaluation," *Hepatology* **54**, 868-878 (2011).
- 33 T.W. Leung, W.Y. Lau, S.K. Ho, S.C. Ward, J.H. Chow, M.S. Chan, C. Metreweli, P.J. Johnson, A.K. Li, "Radiation pneumonitis after selective internal radiation treatment with intraarterial 90yttrium-microspheres for inoperable hepatic tumors," *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **33**, 919-924 (1995).
- 34 C. Carretero, M. Munoz-Navas, M. Betes, R. Angos, J.C. Subtil, I. Fernandez-Urien, S. De la Riva, J. Sola, J.I. Bilbao, E. de Luis, B. Sangro, "Gastroduodenal injury after radioembolization of hepatic tumors," *Am J Gastroenterol* **102**, 1216-1220 (2007).
- 35 B. Sangro, B. Gil-Alzugaray, J. Rodriguez, I. Sola, A. Martinez-Cuesta, A. Viudez, A. Chopitea, M. Iñarrairaegui, J. Arbizu, J.I. Bilbao, "Liver disease induced by radioembolization of liver tumors: description and possible risk factors," *Cancer* **112**, 1538-1546 (2008).
- 36 A. Riaz, R.J. Lewandowski, L.M. Kulik, M.F. Mulcahy, K.T. Sato, R.K. Ryu, R.A. Omary, R. Salem, "Complications following radioembolization with yttrium-90 microspheres: a comprehensive literature review," *J Vasc Interv Radiol* **20**, 1121-1130; quiz 1131 (2009).
- 37 W.A. Dezarn, J.T. Cessna, L.A. DeWerd, W. Feng, V.L. Gates, J. Halama, A.S. Kennedy, S. Nag, M. Sarfaraz, V. Sehgal, R. Selwyn, M.G. Stabin, B.R. Thomadsen, L.E. Williams, R. Salem, "Recommendations of the American Association of Physicists in Medicine on dosimetry, imaging, and quality assurance procedures for 90Y microsphere brachytherapy in the treatment of hepatic malignancies," *Med Phys* **38**, 4824-4845 (2011).
- 38 L. Uliel, H.D. Royal, M.D. Darcy, D.A. Zuckerman, A. Sharma, N.E. Saad, "From the angio suite to the -camera: vascular mapping and 99mTc-MAA hepatic perfusion imaging before liver radioembolization--a comprehensive pictorial review," *J Nucl Med* **53**, 1736-1747 (2012).
- 39 C. Chiesa, M. Maccauro, R. Romito, C. Spreafico, S. Pellizzari, A. Negri, C. Sposito, C. Morosi, E. Civelli, R. Lanocita, T. Camerini, C. Bampo, S. Bhoori, E. Seregni, A. Marchianò, V. Mazzaferro, E. Bombardieri, "Need, feasibility and convenience of dosimetric treatment planning in liver selective internal radiation therapy with (90)Y microspheres: the experience of the National Tumor Institute of Milan," *Q J Nucl Med Mol Imaging* **55**, 168-197 (2011).
- 40 E. Garin, L. Lenoir, Y. Rolland, J. Edeline, H. Mesbah, S. Laffont, P. Porée, B. Clément, J.L. Raoul, E. Boucher, "Dosimetry based on 99mTc-macroaggregated albumin SPECT/CT accurately predicts tumor response and survival in

- hepatocellular carcinoma patients treated with ⁹⁰Y-loaded glass microspheres: preliminary results," *J Nucl Med* **53**, 255-263 (2012).
- 41 E. Garin, L. Lenoir, J. Edeline, S. Laffont, H. Mesbah, P. Porée, L. Sulpice, K. Boudjema, M. Mesbah, A. Guillygomarc'h, E. Quehen, M. Pracht, J.L. Raoul, B. Clement, Y. Rolland, E. Boucher, "Boosted selective internal radiation therapy with ⁹⁰Y-loaded glass microspheres (B-SIRT) for hepatocellular carcinoma patients: a new personalized promising concept," *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **40**, 1057-1068 (2013).
- 42 M.G. Lam, A. Banerjee, M.L. Goris, A.H. Iagaru, E.S. Mittra, J.D. Louie, D.Y. Sze, "Fusion dual-tracer SPECT-based hepatic dosimetry predicts outcome after radioembolization for a wide range of tumour cell types," *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **42**, 1192-1201 (2015).
- 43 S.A. Gulec, M.L. Szejnberg, J.A. Siegel, T. Jevremovic, M. Stabin, "Hepatic structural dosimetry in (⁹⁰)Y microsphere treatment: a Monte Carlo modeling approach based on lobular microanatomy," *J Nucl Med* **51**, 301-310 (2010).
- 44 M.L. Szejnberg Gonçalves-Carralves, S. Gulec, "Terapia por radiomicroesferas con ⁹⁰Y: algunos desafíos dosimétricos," in *AATN 2014 - XLI Reunión Anual, Asociación Argentina de Tecnología Nuclear* (Buenos Aires, 2014).
- 45 A. Stenvall, E. Larsson, S.E. Strand, B.A. Jönsson, "A small-scale anatomical dosimetry model of the liver," *Phys Med Biol* **59**, 3353-3371 (2014).
- 46 International Commission on Radiation Units and Measurements, "ICRU Report 50. Prescribing, recording, and reporting photon-beam therapy," (Bethesda, USA, 1993).
- 47 International Commission on Radiation Units and Measurements, "ICRU Report 38. Dose and Volume Specification for Reporting Intracavitary Therapy in Gynecology," (Bethesda, USA, 1985).
- 48 International Commission on Radiation Units and Measurements, "ICRU Report 62. Prescribing, recording, and reporting photon-beam therapy (supplement to ICRU report 50)," (Bethesda, USA, 1999).
- 49 International Commission on Radiation Units and Measurements, "ICRU Report 83. Prescribing, recording, and reporting photon-beam intensity modulated radiotherapy (IMRT)," *J ICRU*.2010; 10 (1)1 (Oxford University press).
- 50 International Commission on Radiation Units and Measurements, "ICRU Report 67. Absorbed Dose Specification in Nuclear Medicine," *J ICRU* **2** (2002).
- 51 International Commission on Radiation Units and Measurements., "RBE for Deterministic Effects. ICRP Publication 58," *Ann. ICRP* **20** (1990).
- 52 International Commission on Radiation Units and Measurements., "Relative Biological Effectiveness, Radiation Weighting and Quality Factor. ICRP Publication 92," *Ann. ICRP* **33** (2003).
- 53 J.F. Fowler, "The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy," *Br J Radiol* **62**, 679-694 (1989).
- 54 A. Niemierko, "Reporting and analyzing dose distributions: a concept of equivalent uniform dose," *Med Phys* **24**, 103-110 (1997).
- 55 A.C. Bourgeois, T.T. Chang, Y.C. Bradley, S.N. Acuff, A.S. Pasciak, "Intraprocedural yttrium-90 positron emission tomography/CT for treatment optimization of yttrium-90 radioembolization," *J Vasc Interv Radiol* **25**, 271-275 (2014).
- 56 A.S. Pasciak, A.C. Bourgeois, Y.C. Bradley, "A Comparison of Techniques for (⁹⁰)Y PET/CT Image-Based Dosimetry Following Radioembolization with Resin Microspheres," *Front Oncol* **4**, 121 (2014).

- 57 M. Sanchez-Garcia, I. Gardin, R. Lebtahi, A. Dieudonné, "A new approach for
dose calculation in targeted radionuclide therapy (TRT) based on collapsed cone
superposition: validation with (90)Y," *Phys Med Biol* **59**, 4769-4784 (2014).
- 58 A. Petitguillaume, M. Bernardini, L. Hadid, C. de Labriolle-Vaylet, D. Franck,
A. Desbrée, "Three-dimensional personalized Monte Carlo dosimetry in 90Y
resin microspheres therapy of hepatic metastases: nontumoral liver and lungs
radiation protection considerations and treatment planning optimization," *J Nucl
Med* **55**, 405-413 (2014).
- 59 B.M. Loevinger R, "A Schema for Absorbed-Dose Calculations for
Biologically-Distributed Radionuclides. MIRD Pamphlet No. 1," (Society of
Nuclear Medicine, New York, NY, 1968).
- 60 B.M. Loevinger R, "A revised Schema for Calculating the absorbed Dose from
Biologically Distributed Radionuclides. MIRD Pamphlet No.1. Revised ed.,"
(Society of Nuclear Medicine, New York, NY, 1976).
- 61 B.T. Loevinger R, Watson EE, "MIRD Primer for Absorbed Dose Calculations.
Resised ed.," (The Society of Nuclear Medicine, New York, NY, 1991).
- 62 W.E. Bolch, L.G. Bouchet, J.S. Robertson, B.W. Wessels, J.A. Siegel, R.W.
Howell, A.K. Erdi, B. Aydogan, S. Costes, E.E. Watson, A.B. Brill, N.D.
Charkes, D.R. Fisher, M.T. Hays, S.R. Thomas, "MIRD pamphlet No. 17: the
dosimetry of nonuniform activity distributions--radionuclide S values at the
voxel level. Medical Internal Radiation Dose Committee," *J Nucl Med* **40**, 11S-
36S (1999).
- 63 International Commission on Radiation Units and Measurements, "The 2007
Recommendations of the International Commission on Radiological Protection.
ICRP Publication 103," *Ann. ICRP* **37** (2007).
- 64 International Commission on Radiation Units and Measurements, "Radiation
Dose to Patients from Radiopharmaceuticals. ICRP Publication 53," *Ann. ICRP*
18 (1988).
- 65 International Commission on Radiation Units and Measurements, "Radiation
dose to patients from radiopharmaceuticals (addendum 2 to ICRP publication
53)," *Ann ICRP* **28**, 1-126 (1998).
- 66 International Commission on Radiation Units and Measurements, "Radiation
dose to patients from radiopharmaceuticals. Addendum 3 to ICRP Publication
53. ICRP Publication 106. Approved by the Commission in October 2007," *Ann
ICRP* **38**, 1-197 (2008).
- 67 W.E. Bolch, K.F. Eckerman, G. Sgouros, S.R. Thomas, "MIRD pamphlet No.
21: a generalized schema for radiopharmaceutical dosimetry--standardization of
nomenclature," *J Nucl Med* **50**, 477-484 (2009).
- 68 Medical Internal Radiation Dosimetry Committee, "MIRD Pamphlet No. 12.
Kinetic models for absorbed dose calculations," (Society of Nuclear Medicine,
New York, 1977).
- 69 A. Giussani, H. Uusijärvi, "Biokinetic Models for Radiopharmaceuticals," in
Radiation Physics for Nuclear Medicine, edited by M.C. Canone, C. Hoeschen
(Springer, 2011).
- 70 N. Lanconelli, M. Pacilio, S. Lo Meo, F. Botta, A. Di Dia, A.T. Aroche, M.A.
Pérez, M. Cremonesi, "A free database of radionuclide voxel S values for the
dosimetry of nonuniform activity distributions," *Phys Med Biol* **57**, 517-533
(2012).
- 71 M. Pacilio, E. Amato, N. Lanconelli, C. Basile, L.A. Torres, F. Botta, M.
Ferrari, N.C. Diaz, M.C. Perez, M. Fernández, M. Lassmann, A.V. Gil, M.

- Cremonesi, "Differences in 3D dose distributions due to calculation method of voxel S-values and the influence of image blurring in SPECT," *Phys Med Biol* **60**, 1945-1964 (2015).
- 72 W.Y. Lau, A.S. Kennedy, Y.H. Kim, H.K. Lai, R.C. Lee, T.W. Leung, C.S. Liu, R. Salem, B. Sangro, B. Shuter, S.C. Wang, "Patient selection and activity planning guide for selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres," *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **82**, 401-407 (2012).
- 73 J. Arbizu, M. Rodriguez-Fraile, J. Martí-Climent, I. Domínguez-Prado, C. Vigil, "Nuclear Medicine Procedures for Treatment Evaluation and Administration," in *Liver Radioembolization with ⁹⁰Y Microspheres*, edited by J. Bilbao, M. Reiser (Springer, 2014).
- 74 A. Kennedy, D. Coldwell, B. Sangro, H. Wasan, R. Salem, "Radioembolization for the treatment of liver tumors general principles," *Am J Clin Oncol* **35**, 91-99 (2012).
- 75 International Commission on Radiation Units and Measurements, "ICRU Report 32. Methods of Assessment of Absorbed Dose in Clinical Use of Radionuclides," (International Commission on Radiation Units and Measurements, Washington DC, 1979).
- 76 S.A. Gulec, R. Selwyn, R. Weiner, P. Flamen, G. Mesoloras, D. Lamonica, J. Machac, G. Hiatt, O. Ugur, A. McGoron, "Radiomicrosphere Therapy: Nuclear Medicine Considerations, Guidelines, and Protocols.," *J Interv Oncol* **2**, 16 (2009).
- 77 A. Kennedy, S. Nag, R. Salem, R. Murthy, A.J. McEwan, C. Nutting, A. Benson, J. Espat, J.I. Bilbao, R.A. Sharma, J.P. Thomas, D. Coldwell, "Recommendations for radioembolization of hepatic malignancies using yttrium-90 microsphere brachytherapy: a consensus panel report from the radioembolization brachytherapy oncology consortium," *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **68**, 13-23 (2007).
- 78 F. Giammarile, L. Bodei, C. Chiesa, G. Flux, F. Forrer, F. Kraeber-Bodere, B. Brans, B. Lambert, M. Konijnenberg, F. Borson-Chazot, J. Tennvall, M. Luster, O.c.a.D.C. Therapy, "EANM procedure guideline for the treatment of liver cancer and liver metastases with intra-arterial radioactive compounds," *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **38**, 1393-1406 (2011).
- 79 Y.H. Kao, J.D. Steinberg, Y.S. Tay, G.K. Lim, J. Yan, D.W. Townsend, C.A. Budgeon, J.A. Boucek, R.J. Francis, T.S. Cheo, M.C. Burgmans, F.G. Irani, R.H. Lo, K.H. Tay, B.S. Tan, P.K.h. Chow, S. Satchithanatham, A.E. Tan, D.C. Ng, A.S. Goh, "Post-radioembolization yttrium-90 PET/CT - part 2: dose-response and tumor predictive dosimetry for resin microspheres," *EJNMMI Res* **3**, 57 (2013).
- 80 A. Martínez de la Cuesta, A. Alonso-Burgos, I. Vivas, R. Salem, J. Bilbao, "Vascular Anatomy and its Implication in Radioembolization," in *Liver Radioembolization with ⁹⁰Y Microspheres*, edited by J. Bilbao, M. Reiser (Springer, 2008).
- 81 B. Lambert, J. Mertens, E.J. Sturm, S. Stienaers, L. Defreyne, Y. D'Asseler, "99mTc-labelled macroaggregated albumin (MAA) scintigraphy for planning treatment with 90Y microspheres," *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **37**, 2328-2333 (2010).
- 82 N. Yu, S.M. Srinivas, F.P. Difilippo, S. Shrikanthan, A. Levitin, G. McLennan, J. Spain, P. Xia, A. Wilkinson, "Lung dose calculation with SPECT/CT for

- ⁹⁰Yttrium radioembolization of liver cancer," *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **85**, 834-839 (2013).
- 83 M. Elschot, J.F. Nijsen, M.G. Lam, M.L. Smits, J.F. Prince, M.A. Viergever, M.A. van den Bosch, B.A. Zonnenberg, H. W. de Jong, "^{99m}Tc-Maa overestimates the absorbed dose to the lungs in radioembolization: a quantitative evaluation in patients treated with ¹⁶⁶Ho-microspheres," *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **41**, 1965-1975 (2014).
- 84 H. Ahmadzadehfar, H. Duan, A.R. Haug, S. Walrand, M. Hoffmann, "The role of SPECT/CT in radioembolization of liver tumours," *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **41 Suppl 1**, S115-124 (2014).
- 85 Y.H. Kao, E.H. Tan, T.K. Teo, C.E. Ng, S.W. Goh, "Imaging discordance between hepatic angiography versus Tc-99m-MAA SPECT/CT: a case series, technical discussion and clinical implications," *Ann Nucl Med* **25**, 669-676 (2011).
- 86 M.A. Avila-Rodriguez, R.G. Selwyn, J.A. Hampel, B.R. Thomadsen, O.T. Dejesus, A.K. Converse, R.J. Nickles, "Positron-emitting resin microspheres as surrogates of ⁹⁰Y SIR-Spheres: a radiolabeling and stability study," *Nucl Med Biol* **34**, 585-590 (2007).
- 87 A. Amor-Coarasa, A. Milera, D. Carvajal, S. Gulec, J. Leichner, A.J. McGoron, "⁶⁸Ga-NOTA-CHSg and (^{99m}Tc-CHSg Labeled Microspheres for Lung Perfusion and Liver Radiomicrospheres Therapy Planning," *Int J Mol Imaging* **2013**, 279872 (2013).
- 88 S. Walrand, G.D. Flux, M.W. Konijnenberg, R. Valkema, E.P. Krenning, R. Lhommel, S. Pauwels, F. Jamar, "Dosimetry of yttrium-labelled radiopharmaceuticals for internal therapy: ⁸⁶Y or ⁹⁰Y imaging?," *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **38 Suppl 1**, S57-68 (2011).
- 89 S.A. Gulec, G. Mesoloras, W.A. Dezarn, P. McNeillie, A.S. Kennedy, "Safety and efficacy of Y-90 microsphere treatment in patients with primary and metastatic liver cancer: the tumor selectivity of the treatment as a function of tumor to liver flow ratio," *J Transl Med* **5**, 15 (2007).
- 90 A.S. Kennedy, P. McNeillie, W.A. Dezarn, C. Nutting, B. Sangro, D. Wertman, M. Garafalo, D. Liu, D. Coldwell, M. Savin, T. Jakobs, S. Rose, R. Warner, D. Carter, S. Sapareto, S. Nag, S. Gulec, A. Calkins, V.L. Gates, R. Salem, "Treatment parameters and outcome in 680 treatments of internal radiation with resin ⁹⁰Y-microspheres for unresectable hepatic tumors," *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **74**, 1494-1500 (2009).
- 91 G. Van Hazel, A. Blackwell, J. Anderson, D. Price, P. Moroz, G. Bower, G. Cardaci, B. Gray, "Randomised phase 2 trial of SIR-Spheres plus fluorouracil/leucovorin chemotherapy versus fluorouracil/leucovorin chemotherapy alone in advanced colorectal cancer," *J Surg Oncol* **88**, 78-85 (2004).
- 92 M.G. Lam, J.D. Louie, M.H. Abdelmaksoud, G.A. Fisher, C.D. Cho-Phan, D.Y. Sze, "Limitations of body surface area-based activity calculation for radioembolization of hepatic metastases in colorectal cancer," *J Vasc Interv Radiol* **25**, 1085-1093 (2014).
- 93 A. Kennedy, W. Dezarn, P. McNeillie, B. Sangro, "Dosimetry and Dose Calculation," in *Liver Radioembolization with ⁹⁰Y Microspheres*, edited by Bilbao JI, Reisner MF (Springer, 2014).

Referencias

- 94 S. Ho, W.Y. Lau, T.W. Leung, M. Chan, Y.K. Ngar, P.J. Johnson, A.K. Li, "Partition model for estimating radiation doses from yttrium-90 microspheres in treating hepatic tumours," *Eur J Nucl Med* **23**, 947-952 (1996).
- 95 S. Ho, W.Y. Lau, T.W. Leung, M. Chan, P.J. Johnson, A.K. Li, "Clinical evaluation of the partition model for estimating radiation doses from yttrium-90 microspheres in the treatment of hepatic cancer," *Eur J Nucl Med* **24**, 293-298 (1997).
- 96 S. Ho, W.Y. Lau, T.W. Leung, M. Chan, K.W. Chan, W.Y. Lee, P.J. Johnson, A.K. Li, "Tumour-to-normal uptake ratio of ^{90}Y microspheres in hepatic cancer assessed with $^{99\text{Tc}}\text{m}$ macroaggregated albumin," *Br J Radiol* **70**, 823-828 (1997).
- 97 Y.H. Kao, A.E. Hock Tan, M.C. Burgmans, F.G. Irani, L.S. Khoo, R.H. Gong Lo, K.H. Tay, B.S. Tan, P.K. Hoe Chow, D.C. Eng Ng, A.S. Whatt Goh, "Image-guided personalized predictive dosimetry by artery-specific SPECT/CT partition modeling for safe and effective ^{90}Y radioembolization," *J Nucl Med* **53**, 559-566 (2012).
- 98 Artery-specific SPECT/CT partition model dosimetry (Singapore General Hospital), "www.sgh.com.sg/Clinical-Departments-Centers/Nuclear-Medicine-PET."
- 99 Y.H. Kao, E.H. Tan, C.E. Ng, S.W. Goh, "Clinical implications of the body surface area method versus partition model dosimetry for yttrium-90 radioembolization using resin microspheres: a technical review," *Ann Nucl Med* **25**, 455-461 (2011).
- 100 J. O'Doherty, "A review of 3D image-based dosimetry, technical considerations and emerging perspectives in ^{90}Y microsphere therapy," *J Diag Imaging Ther* **2**, (2015).
- 101 A. Dieudonné, E. Garin, S. Laffont, Y. Rolland, R. Lebtahi, D. Leguludec, I. Gardin, "Clinical feasibility of fast 3-dimensional dosimetry of the liver for treatment planning of hepatocellular carcinoma with ^{90}Y -microspheres," *J Nucl Med* **52**, 1930-1937 (2011).
- 102 F. Mañeru, A. Otal, M. Gracia, N. Gallardo, J. Olasolo, N. fuentemilla, L. Bragado, M. Martín, S. Lozares, S. Pellejero, S. Miquelez, A. Rubio, "Cálculo de dosis 3D en radioembolización con microesferas de ^{90}Y ," (4 Congreso Conjunto de la Sociedad Española de Física Médica y la Sociedad Española de Protección Radiológica, Valencia, 2015).
- 103 A. Dieudonné, R.F. Hobbs, W.E. Bolch, G. Sgouros, I. Gardin, "Fine-resolution voxel S values for constructing absorbed dose distributions at variable voxel size," *J Nucl Med* **51**, 1600-1607 (2010).
- 104 I. Gardin, L.G. Bouchet, K. Assié, J. Caron, A. Lisbona, L. Ferrer, W.E. Bolch, P. Vera, "Voxeldoes: a computer program for 3-D dose calculation in therapeutic nuclear medicine," *Cancer Biother Radiopharm* **18**, 109-115 (2003).
- 105 P. Kletting, S. Schimmel, H. Hänscheid, M. Luster, M. Fernández, D. Nosske, M. Lassmann, G. Glatting, "The NUKDOS software for treatment planning in molecular radiotherapy," *Z Med Phys* **25**, 264-274 (2015).
- 106 F. Mañeru, A. Otal, M. Gracia, N. Gallardo, J. Olasolo, N. Fuentemilla, L. Bragado, M. Martin-Albina, S. Lozares, S. Pellejero, S. Miquelez, A. Rubio, "SU-E-T-02: ^{90}Y Microspheres Dosimetry Calculation with Voxel-S-Value Method: A Simple Use in the Clinic," *Med Phys* **42**, 3330 (2015).
- 107 L. Strigari, M. Konijnenberg, C. Chiesa, M. Bardies, Y. Du, K.S. Gleisner, M. Lassmann, G. Flux, "The evidence base for the use of internal dosimetry in the

- clinical practice of molecular radiotherapy," *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **41**, 1976-1988 (2014).
- 108 Y.H. Kao, J.D. Steinberg, Y.S. Tay, G.K. Lim, J. Yan, D.W. Townsend, A. Takano, M.C. Burgmans, F.G. Irani, T.K. Teo, T.N. Yeow, A. Gogna, R.H. Lo, K.H. Tay, B.S. Tan, P.K.h. Chow, S. Satchithanatham, A.E. Tan, D.C. Ng, A.S. Goh, "Post-radioembolization yttrium-90 PET/CT - part 1: diagnostic reporting," *EJNMMI Res* **3**, 56 (2013).
- 109 S.M. Srinivas, N. Natarajan, J. Kuroiwa, S. Gallagher, E. Nasr, S.N. Shah, F.P. DiFilippo, N. Obuchowski, B. Bazerbashi, N. Yu, G. McLennan, "Determination of Radiation Absorbed Dose to Primary Liver Tumors and Normal Liver Tissue Using Post-Radioembolization (90)Y PET," *Front Oncol* **4**, 255 (2014).
- 110 V. Mazzaferro, C. Sposito, S. Bhoori, R. Romito, C. Chiesa, C. Morosi, M. Maccauro, A. Marchianò, M. Bongini, R. Lanocita, E. Civelli, E. Bombardieri, T. Camerini, C. Spreafico, "Yttrium-90 radioembolization for intermediate-advanced hepatocellular carcinoma: a phase 2 study," *Hepatology* **57**, 1826-1837 (2013).
- 111 N. Kokabi, J.R. Galt, M. Xing, J.C. Camacho, B.J. Barron, D.M. Schuster, H.S. Kim, "A simple method for estimating dose delivered to hepatocellular carcinoma after yttrium-90 glass-based radioembolization therapy: preliminary results of a proof of concept study," *J Vasc Interv Radiol* **25**, 277-287 (2014).
- 112 M.G. Lam, M.L. Goris, A.H. Iagaru, E.S. Mittra, J.D. Louie, D.Y. Sze, "Prognostic utility of 90Y radioembolization dosimetry based on fusion 99mTc-macroaggregated albumin-99mTc-sulfur colloid SPECT," *J Nucl Med* **54**, 2055-2061 (2013).
- 113 P. Flamen, B. Vanderlinden, P. Delatte, G. Ghanem, L. Ameye, M. Van Den Eynde, A. Hendlisz, "Multimodality imaging can predict the metabolic response of unresectable colorectal liver metastases to radioembolization therapy with Yttrium-90 labeled resin microspheres," *Phys Med Biol* **53**, 6591-6603 (2008).
- 114 M. Lassmann, L. Strigari, M. Bardiès, "Dosimetry is alive and well," *Cancer Biother Radiopharm* **25**, 593-595 (2010).
- 115 A. Di Dia, M. Cremonesi, F. Botta, M. Ferrari, G. Prisco, B. Wessels, F. Orsi, G. Bonomo, C. De Cicco, G. Paganelli, "Impact of 3D dosimetric and radiobiological estimates methods in radioembolisation of liver metastasis with 90Y- microspheres," *Eur J Nucl Med Mol Imaging Suppl* **2**, OP022 (2011).
- 116 L. Strigari, R. Sciuto, S. Rea, L. Carpanese, G. Pizzi, A. Soriani, G. Iaccarino, M. Benassi, G.M. Ettore, C.L. Maini, "Efficacy and toxicity related to treatment of hepatocellular carcinoma with 90Y-SIR spheres: radiobiologic considerations," *J Nucl Med* **51**, 1377-1385 (2010).
- 117 A.B. Paxton, S.D. Davis, L.A. Dewerd, "Determining the effects of microsphere and surrounding material composition on (90)Y dose kernels using egsnrc and mcnp5," *Med Phys* **39**, 1424-1434 (2012).
- 118 L. Mo, B. Avci, D. James, B. Simpson, W.M. Van Wyngaardt, J.T. Cessna, C. Baldock, A.N.S. Organization, "Development of activity standard for 90 Y microspheres," *Appl Radiat Isot* **63**, 193-199 (2005).
- 119 MetroMRT - Metrology for molecular radiation therapy, <http://projects.npl.co.uk/metromrt/>.
- 120 V. Lourenço, C. Bobin, V. Chisté, D. Lacour, F. Rigoulay, M. Tapner, C. Thiam, L. Ferreux, "Primary standardization of SIR-Spheres based on the

- dissolution of the (90)Y-labeled resin microspheres," *Appl Radiat Isot* **97**, 170-176 (2015).
- 121 W.A. Dezarn, A.S. Kennedy, "Resin 90Y microsphere activity measurements for liver brachytherapy," *Med Phys* **34**, 1896-1900 (2007).
- 122 C. Van de Wiele, A. Maes, E. Brugman, Y. D'Asseler, B. De Spiegeleer, G. Mees, K. Stellamans, "SIRT of liver metastases: physiological and pathophysiological considerations," *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **39**, 1646-1655 (2012).
- 123 E. Garin, "Radioembolization with (90)Y-loaded microspheres: high clinical impact of treatment simulation with MAA-based dosimetry," *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **42**, 1189-1191 (2015).
- 124 K. Knesaurek, J. Machac, M. Muzinic, M. DaCosta, Z. Zhang, S. Heiba, "Quantitative comparison of yttrium-90 (90Y)-microspheres and technetium-99m (99mTc)-macroaggregated albumin SPECT images for planning 90Y therapy of liver cancer," *Technol Cancer Res Treat* **9**, 253-262 (2010).
- 125 G. Ulrich, O. Dudeck, C. Furth, J. Ruf, O.S. Grosser, D. Adolf, M. Stiebler, J. Ricke, H. Amthauer, "Predictive value of intratumoral 99mTc-macroaggregated albumin uptake in patients with colorectal liver metastases scheduled for radioembolization with 90Y-microspheres," *J Nucl Med* **54**, 516-522 (2013).
- 126 M. Wondergem, M.L. Smits, M. Elschot, H.W. de Jong, H.M. Verkooijen, M.A. van den Bosch, J.F. Nijsen, M.G. Lam, "99mTc-macroaggregated albumin poorly predicts the intrahepatic distribution of 90Y resin microspheres in hepatic radioembolization," *J Nucl Med* **54**, 1294-1301 (2013).
- 127 C. Chiesa, B. Lambert, M. Maccauro, S. Ezziddin, H. Ahmadzadehfar, A. Dieudonné, M. Cremonesi, M. Konijnenberg, M. Lassmann, C. Pettinato, L. Strigari, B. Vanderlinden, F. Crippa, P. Flamen, E. Garin, "Pretreatment Dosimetry in HCC Radioembolization with (90)Y Glass Microspheres Cannot Be Invalidated with a Bare Visual Evaluation of (99m)Tc-MAA Uptake of Colorectal Metastases Treated with Resin Microspheres," *J Nucl Med* **55**, 1215-1216 (2014).
- 128 Y.H. Kao, "Results confounded by a disregard for basic dose-response radiobiology," *J Nucl Med* **54**, 1682-1683 (2013).
- 129 A.S. Pasciak, A.C. Bourgeois, J.M. McKinney, T.T. Chang, D.R. Osborne, S.N. Acuff, Y.C. Bradley, "Radioembolization and the Dynamic Role of (90)Y PET/CT," *Front Oncol* **4**, 38 (2014).
- 130 Y.H. Kao, E.H. Tan, C.E. Ng, S.W. Goh, "Yttrium-90 time-of-flight PET/CT is superior to Bremsstrahlung SPECT/CT for postradioembolization imaging of microsphere biodistribution," *Clin Nucl Med* **36**, e186-187 (2011).
- 131 O. Bagni, M. D'Arienzo, P. Chiaramida, L. Chiacchiararelli, P. Cannas, A. D'Agostini, R. Cianni, R. Salvatori, F. Scopinaro, "90Y-PET for the assessment of microsphere biodistribution after selective internal radiotherapy," *Nucl Med Commun* **33**, 198-204 (2012).
- 132 M. D'Arienzo, P. Chiaramida, L. Chiacchiararelli, A. Coniglio, R. Cianni, R. Salvatori, A. Ruzza, F. Scopinaro, O. Bagni, "90Y PET-based dosimetry after selective internal radiotherapy treatments," *Nucl Med Commun* **33**, 633-640 (2012).
- 133 J.M. Martí-Climent, E. Prieto, C. Elosúa, M. Rodríguez-Fraile, I. Domínguez-Prado, C. Vigil, M.J. García-Velloso, J. Arbizu, I. Peñuelas, J.A. Richter, "PET optimization for improved assessment and accurate quantification of 90Y-

- microsphere biodistribution after radioembolization," *Med Phys* **41**, 092503 (2014).
- 134 K.P. Willowson, M. Tapner, D.L. Bailey, Q.I. Team, "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**, 1202-1222 (2015).
- 135 T. Carlier, K.P. Willowson, E. Fourkal, D.L. Bailey, M. Doss, M. Conti, "(90)Y -PET imaging: Exploring limitations and accuracy under conditions of low counts and high random fraction," *Med Phys* **42**, 4295-4309 (2015).
- 136 E. Fourkal, I. Veltchev, M. Lin, S. Koren, J. Meyer, M. Doss, J.Q. Yu, "3D inpatient dose reconstruction from the PET-CT imaging of 90Y microspheres for metastatic cancer to the liver: feasibility study," *Med Phys* **40**, 081702 (2013).
- 137 E. Garin, Y. Rolland, S. Laffont, J. Edeline, "Clinical impact of (99m)Tc-MAA SPECT/CT-based dosimetry in the radioembolization of liver malignancies with (90)Y-loaded microspheres," *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015).
- 138 R. Salem, R. Lewandowski, R. Ryu, K. Sato, A. Martínez de la Cuesta, "Radioembolization: Identifying and Managing Anatomical Variants," in *Liver Radioembolization with ⁹⁰Y Microspheres*, edited by J. Bilbao, M. Reiser (Springer, 2008).
- 139 E. Garin, Y. Rolland, L. Lenoir, M. Pracht, H. Mesbah, P. Porée, S. Laffont, B. Clement, J.L. Raoul, E. Boucher, "Utility of Quantitative Tc-MAA SPECT/CT for yttrium-Labelled Microsphere Treatment Planning: Calculating Vascularized Hepatic Volume and Dosimetric Approach," *Int J Mol Imaging* **2011**, 398051 (2011).
- 140 J.M. Campbell, C.O. Wong, O. Muzik, B. Marples, M. Joiner, J. Burmeister, "Early dose response to yttrium-90 microsphere treatment of metastatic liver cancer by a patient-specific method using single photon emission computed tomography and positron emission tomography," *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **74**, 313-320 (2009).
- 141 E. Garin, L. Lenoir, Y. Rolland, S. Laffont, M. Pracht, H. Mesbah, P. Porée, V. Ardisson, P. Bourguet, B. Clement, E. Boucher, "Effectiveness of quantitative MAA SPECT/CT for the definition of vascularized hepatic volume and dosimetric approach: phantom validation and clinical preliminary results in patients with complex hepatic vascularization treated with yttrium-90-labeled microspheres," *Nucl Med Commun* **32**, 1245-1255 (2011).
- 142 P. Serra, E. Goñi, F. Lozada, F. Mañeru, D. García, I. Insausti, A. Viudez, A. Martínez de la Cuesta, M. Martínez-Lozano, "Radioembolización con microesferas de 90-ytrio: aspectos técnicos y primeros resultados," (32 Congreso de la Sociedad Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular, Cádiz, 2012).
- 143 P. Serra Arbeloa, A. Rabines Juárez, E. Goñi Gironés, I. Elizalde Apestegui, A. Martínez de la Cuesta, F. Mañeru Cámara, F. Lozada Delgado, M. Martínez Lozano, "Seguimiento de una cohorte de pacientes con neoplasia maligna hepática tratados mediante radioembolización con esferas de 90Y," (33 Congreso de la Sociedad Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular, Murcia, 2013).
- 144 A. Rabines Juárez, P. Serra Arbeloa, A. Martínez de la Cuesta, E. Goñi Gironés, F. Mañeru Cámara, I. Elizalde Apestegui, A. Viudez Berral, F. Lozada Delgado, M. Martínez Lozano, "Evaluation of the impact of 90 Y selective internal

- radiation therapy in patients with non-resectable liver tumors.," (26 th Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine, Lyon, 2013).
- 145 J. Nuyts, S. Matej, "Image Reconstruction," in *Nuclear Medicine Physics: A Handbook for Teachers and Students*, edited by D. Bailey, J. Humm, A. Tod-Pokropec, A. Van Asvegen (IAEA, Viena, 2014).
- 146 F. Mañeru Cámara, A. Otal Palacín, N. Fuentemilla Urío, J. Olasolo Alonso, S. Lozares Cordero, S. Pellejero Pellejero, S. Miquelez Alonso, P. Serra Arbeloa, E. Goñi Gironés, A. MARTÍNEZ de la Cuesta, "Uso de un detector de contaminación para monitorizar la actividad inyectada en radioembolización hepática con microesferas de ^{90}Y ," (III Congreso Conjunto de las sociedades Españolas de Física Médica y Protección Radiológica, Cáceres, 2013).
- 147 Medical Imaging & Technology Alliance (NEMA). The DICOM Standard 2015, "<http://dicom.nema.org>."
- 148 Pydicom: a pure python library to read modify and write DICOM files, "<http://www.pydicom.org>."
- 149 Numpy: Package for scientific computing with Python, "<http://www.numpy.org>."
- 150 F. Maneru, A. Otal, M. Gracia, N. Gallardo, J. Olasolo, N. Fuentemilla, L. Bragado, M. Martín-Albina, S. Lozares, S. Pellejero, S. Miquelez, A. Rubio, "SU-E-T-02: ^{90}Y Microspheres Dosimetry Calculation with Voxel-S-Value Method: A Simple Use in the Clinic," *Med Phys* **42**, 3330 (2015).
- 151 F. Mañeru, A. Otal, M. Gracia, N. Gallardo, J. Olasolo, N. fuentemilla, L. Bragado, M. Martín, S. Lozares, S. Pellejero, S. Miquelez, A. Rubio, "Cálculo de dosis 3D en radioembolización con microesferas de ^{90}Y ," (4 Congreso Conjunto de la Sociedad Española de Física Médica y la Sociedad Española de Protección Radiológica, Valencia, 2015).
- 152 Scipy: a Python-based ecosystem of open-source software for mathematics, and engineering, . "<http://www.scipy.org>."
- 153 M. Sarfaraz, A.S. Kennedy, M.A. Lodge, X.A. Li, X. Wu, C.X. Yu, "Radiation absorbed dose distribution in a patient treated with yttrium-90 microspheres for hepatocellular carcinoma," *Med Phys* **31**, 2449-2453 (2004).
- 154 S values for voxel dosimetry, "<http://www.medphys.it>."
- 155 R.K. A. Panchal, "SU-GG-T-260: dicompyler: An Open Source Radiation Therapy Research Platform with a Plugin Architecture," *Med. Phys.* **37**, 3245 (2010).
- 156 Dicompyler: an extensible radiation therapy research platform & viewer for DICOM & DICOM RT, "<http://www.dicompyler.com>."
- 157 J.W. Gyves, H.A. Ziessman, W.D. Ensminger, J.H. Thrall, J.E. Niederhuber, J.W. Keyes, S. Walker, "Definition of hepatic tumor microcirculation by single photon emission computerized tomography (SPECT)," *J Nucl Med* **25**, 972-977 (1984).
- 158 N. Otsu, "A threshold selection method from gray-level histogram," *IEEE T Sys Man Cyb* **SMC-9**, 62-66 (1979).
- 159 P. Liao, T. Chen , P. Chung, "A Fast Algorithm for Multilevel Tresholding," *J Inf Sci Eng* **17**, 713-727 (2001).