



Universidad  
de Navarra

# TESIS DOCTORAL

## OPTIMIZACIÓN DE LA DOSIMETRÍA EN LA PLANIFICACIÓN DE LOS TRATAMIENTOS DE RADIOEMBOLIZACIÓN HEPÁTICA CON MICROESFERAS DE $^{90}\text{Y}$

**Autora**

VERÓNICA MORÁN VELASCO

**Directores**

JOSEP MARÍA MARTÍ CLIMENT

ELENA PRIETO AZCÁRATE

**Universidad de Navarra**

**2021**



The Devil whispered in my ear,  
"You're not strong enough to withstand the storm"

Today I whispered in the Devil's ear,  
"I am the storm"



# AGRADECIMIENTOS

A Josep y Elena, directores de esta Tesis Doctoral, el tándem perfecto, mi referencia. Gracias por depositar vuestra confianza en mi, por acompañarme, dirigirme y apoyarme. Juntos me habéis hecho crecer como persona y como profesional. Gracias por vuestra dedicación profesional y vuestro rigor científico. Aunque esta aventura termina aquí, nos queda mucho camino por recorrer ¡No soltéis mi mano!

A todo el Servicio de Medicina Nuclear de la Clínica Universidad de Navarra, tanto en Pamplona como en Madrid, porque me habéis acogido con los brazos abiertos, y siempre me he sentido parte de la *Familia Nuclear*.

A mi equipo: Leticia, Jorge, Alba y Miguel. Gracias por haberos hecho cargo de todo mientras yo pasaba horas y horas en el despacho escribiendo esta Tesis, por asomaros a mi puerta a última hora de la mañana o de la tarde para darme ánimo. Pero, sobre todo, gracias por cuidar los unos de los otros y por hacer de nosotros un gran equipo. ¡No dejéis de sonreír y disfrutar de vuestro trabajo!

A Rocío y Fernando, mis compañeros infatigables. Gracias por vuestro apoyo y por recordarme que rendirse nunca es una opción. Comenzamos juntos *el viaje* en el Servicio de Medicina Nuclear de CUN Pamplona hace ya algunos años y, aquí seguimos trabajando en equipo y compartiendo sonrisas. ¡Sigamos haciendo camino!

A Mary, mi *madrina*. Gracias por estar ahí para mi. Eres una roca, un mástil al que agarrarse en mitad de la tormenta. Gracias por haberte leído este documento en busca del *error*.

A Lorenzo y Esther, mis padres. Gracias por darme la vida y por enseñarme a caminar, por dejarme tropezar y ayudarme a levantarme. Gracias por cuidarme y por el amor, la paciencia y la comprensión que siempre habéis mostrado hacia mi, y también hacia Jose. ¡No dejéis de sonreír y de cuidarnos!

A Jose, mi compañero, la persona que me completa. Juntos hemos demostrado que, a pesar de las circunstancias, se puede. Gracias por hacer fácil lo difícil y por arrancarme una sonrisa cuando estoy sumida en la tristeza. Gracias por mostrarte orgulloso de cada uno de mis logros por pequeños que sean. Además de ser un gran compañero de vida, eres un trabajador inagotable y un gran profesional, y pronto te convertirás en el mejor padre para nuestro *pequeño*. ¡Sigamos demostrando que es posible!

A Josín, mi *pequeño*, la personita que más ha sufrido el proceso de escritura de esta Tesis. Gracias por acompañarme y sufrirme durante estos meses. Tú has sido mi motor para concluir este proyecto profesional. ¡Estoy deseando tenerte en brazos!

A mis "güelitas" Alicia y Argentina





# SIGLAS Y ACRÓNIMOS

3D	Tridimensional
<sup>99m</sup> Tc-MAA	Macroagregados de Albúmina marcado con <sup>99m</sup> Tc
<sup>90</sup> Y-microesferas	Microesferas marcadas con <sup>90</sup> Y
AAPM	Asociación Americana de Física Médica, del inglés <i>American Association of Physicist in Medicine</i>
BSA	Superficie corporal, del inglés <i>Body Surface Area</i>
CT	Tomografía computarizada, del inglés <i>Computed Tomography</i>
CV	Coefficiente de variación
DICOM	Estándar internacional de intercambio y almacenamiento de imagen médica, del inglés <i>Digital Imaging and Communication in Medicine</i>
DICOM-RT	Estándar internacional de intercambio y almacenamiento de imagen médica aplicado en el campo de la Radioterapia, del inglés <i>Digital Imaging and Communication in Medicine – Radiation Therapy</i>
DPK	Convolución por un <i>kernel</i> de dosis, del inglés <i>Dose-Point Kernel convolution method</i> .
DVH	Histograma dosis volumen, del inglés <i>Dose Volumen Histogram</i>
EANM	Sociedad Europea de Medicina Nuclear, del inglés <i>European Association of Nuclear Medicine</i>
EBRT	Radioterapia externa, del inglés <i>External Beam Radiation Therapy</i>
FOV	Campo de visión, del inglés <i>Field Of View</i>
FWHM	Ancho a mitad de altura, del inglés <i>Full Width at Half Maximum</i>
ICRU	Comisión Internacional de Unidades Radiológicas, del inglés <i>International Comission on Radiation Units</i>

LDM	Método de depósito local, del inglés <i>Local Deposition Method</i>
LEHR	Colimadores de baja energía y alta resolución, del inglés <i>Low Energy High Resolution</i>
MIRD	Comité emisor de recomendaciones sobre dosimetría interna por radiofármacos, del inglés <i>Medical Internal Radiation Dose</i>
MP	Modelo de Partición estándar
MPMT	Modelo de Partición multi-tumor
NMSE	Error cuadrático medio normalizado, del inglés <i>Normalized Mean Square Error</i>
PET	Tomografía por emisión de positrones, del inglés <i>Positron Emission Tomography</i>
PSF	Función de respuesta puntual, del inglés <i>Point Spread Function</i>
RE	Radioembolización
RILD	Enfermedad hepática radioinducida, del inglés <i>Radiation-Induced Liver Disease</i>
RM	Resonancia Magnética
ROI	Región de interés, del inglés <i>Region Of Interest</i>
SD	Desviación estándar, del inglés <i>Standard Deviation</i>
SEOM	Sociedad Española de Oncología Médica
SHP	Shunt Hepato-Pulmonar
SNM	Sociedad de Medicina Nuclear, del inglés <i>Society of Nuclear Medicine</i>
SPECT	Tomografía por emisión de fotón único, del inglés <i>Single Photon Emission Computed Tomography</i>
VOI	Volumen de interés, del inglés <i>Volume Of Interest</i>

# RESUMEN

La radioembolización (RE) consiste en la administración por vía intraarterial hepática de microesferas marcadas con un isótopo radiactivo que emita radiación de corto alcance, que permita impartir dosis absorbidas elevadas en el tejido tumoral y limitar la dosis absorbida en el tejido sano. Su eficacia se basa en la vascularización característica del hígado y de los tumores hepáticos. El tejido hepático sano recibe su flujo sanguíneo a través de la vena porta, mientras que los tumores hepáticos se irrigan principalmente por la arteria hepática. El pequeño tamaño de las microesferas permite que lleguen hasta el tumor a través de la vasculatura hepática, quedando permanentemente implantadas dentro del sistema vascular tumoral e impidiendo su paso a la circulación venosa.

La planificación de los tratamientos de RE, a partir de la imagen  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA SPECT-CT, es la única herramienta disponible que permite realizar una evaluación dosimétrica personalizada previa a la administración del tratamiento. El cálculo preciso de las dosis absorbidas favorece la optimización tanto de la selección de pacientes candidatos a RE como del proceso de planificación para maximizar su eficacia terapéutica y minimizar la toxicidad en tejido sano. Por tanto, una metodología dosimétrica optimizada y reproducible es no sólo importante, sino esencial.

En la actualidad, prácticamente ninguno de los procesos que se engloban dentro de un procedimiento dosimétrico está completamente estandarizado. En este contexto, surge un gran interés en abordar la comparación de diferentes técnicas en una única serie de pacientes, que facilite la estandarización del uso de las mismas.

El objetivo de este estudio de investigación es optimizar y estandarizar el procedimiento dosimétrico en la planificación de los tratamientos de RE hepática con  $^{90}\text{Y}$ -microesferas, cuantificando la repercusión de cada variante metodológica en la dosis absorbida y

caracterizando su impacto clínico. Se consideraron cuatro modelos dosimétricos diferentes, dos métodos multicompartimentales, el método de partición y el modelo de partición multi-tumor planteado como novedad en este trabajo, y dos métodos de dosimetría a nivel de vóxel. Se compararon las dosis absorbidas, tanto en el tejido sano como en el tejido tumoral, resultantes de aplicar estos modelos dosimétricos sobre las imágenes pre-tratamiento.

Del análisis de los resultados obtenidos, se desprende que llevar a cabo una segmentación completa de los compartimentos, a partir de los contornos del hígado, el volumen diana y cada una de las lesiones individuales que constituyen el conglomerado tumoral, contribuye a que los cálculos dosimétricos sean más precisos, lo que permite optimizar la selección de pacientes candidatos a RE y aporta información importante para decidir el mejor esquema terapéutico para el paciente.

Además, las metodologías empleadas para determinar parámetros como el índice TN y el factor de calibración han demostrado tener un impacto importante en el cálculo de las dosis absorbidas resultantes. Así, el procedimiento empleado tiene un papel fundamental en la dosimetría de los tratamientos de RE, y es esencial establecer una única metodología para su cálculo.

El nuevo modelo de partición multi-tumor es una herramienta fácil de implementar y podría ser de gran utilidad en aquellos centros en los que no es posible implementar métodos de dosimetría a nivel de vóxel, ya que aporta una mayor precisión que el modelo de partición estándar en el cálculo de la dosis absorbida en el tejido tumoral.

Como resultado final de este trabajo se diseñó un algoritmo de recomendaciones, cuyo principal objetivo es contribuir a la estandarización de los métodos empleados en la dosimetría pre-tratamiento. Así, en función de las herramientas disponibles y de los datos recogidos de cada paciente, cada centro puede elegir la forma de proceder más adecuada para el cálculo de las dosis absorbidas.

# ÍNDICE

Capítulo 1 Introducción .....	17
1. El papel de La radioembolización en el tratamiento del cáncer hepático.....	17
2. Etapas de un tratamiento de radioembolización hepática con <sup>90</sup> Y-microesferas.....	19
2.1 Planificación del tratamiento.....	20
2.2 Administración del tratamiento .....	28
2.3 Evaluación de la distribución del tratamiento .....	29
3. Dosimetría en tratamientos de radioembolización hepática .....	30
3.1 Dosimetría interna en medicina nuclear: esquema MIRD .....	30
3.2 Dosimetría interna aplicada a tratamientos de radioembolización hepática: a nivel de órgano.....	32
3.3 Dosimetría interna aplicada a tratamientos de radioembolización hepática: a nivel de vóxel .....	35
3.4 Problemática de la dosimetría en la planificación de los tratamientos de radioembolización hepática.....	42
Capítulo 2 Justificación y Objetivos .....	49
1. Justificación.....	49
2. Hipótesis .....	50
3. Objetivos.....	50
3.1 Objetivo principal.....	50

3.2 Objetivos secundarios .....	50
4. Estructura .....	51
Capítulo 3 Material y Métodos .....	53
1. Pacientes, simulación y tratamiento .....	53
1.1 Criterios de inclusión .....	53
1.2 Adquisición de la imagen $^{99m}\text{Tc}$ -MAA SPECT-CT .....	54
1.3 Cálculo de la actividad a administrar .....	55
2. Segmentación de los volúmenes.....	56
3. Heterogeneidad de la distribución de las $^{90}\text{Y}$ -microesferas en el tejido tumoral.....	59
4. Desarrollo del modelo de partición multi-tumor.....	60
5. Cálculo del índice TN para dosimetrías con métodos multicompartimentales.....	62
5.1 Índice TN del conglomerado tumoral.....	62
5.2 Índice $\text{TN}_i$ de cada lesión tumoral .....	65
6. Calibración del sistema SPECT para dosimetrías a nivel de vóxel.....	66
6.1 Factores de calibración absolutos.....	67
6.2 Factores de calibración relativos .....	75
6.3 Comparación de los factores de calibración absolutos y relativos.....	77
6.4 Impacto del factor de calibración en las dosis absorbidas .....	78
7. Comparación de métodos dosimétricos .....	79
7.1 Cálculo de la dosis absorbida mediante métodos multicompartimentales.....	79
7.2 Cálculo de la dosis absorbida mediante métodos 3D a nivel de vóxel.....	81
7.3 Evaluación de las diferencias entre los métodos dosimétricos .....	83
8. Análisis estadístico .....	85
Capítulo 4 Resultados y Discusión .....	87
1. Pacientes, simulación y tratamiento .....	87

2. Segmentación de los volúmenes.....	89
3. Heterogeneidad de la distribución de Las <sup>90</sup> γ-microesferas en el tejido tumoral.....	92
3.1 Heterogeneidad intralesión .....	92
3.2 Heterogeneidad interlesión.....	94
4. Desarrollo del modelo de partición multi-tumor.....	98
5. Cálculo del índice TN para dosimetrías con métodos multicompartimentales.....	102
5.1 Índice TN del conglomerado tumoral.....	102
5.2 Diferencias entre el índice TN del conglomerado tumoral y el índice TN <sub>i</sub> de las lesiones individuales.....	110
6. Calibración del sistema SPECT para dosimetrías a nivel de vóxel.....	112
6.1 Factores de calibración absolutos.....	112
6.2 Factores de calibración relativos.....	117
6.3 Comparación de los factores de calibración absolutos y relativos.....	123
6.4 Impacto del factor de calibración en las dosis absorbidas.....	125
7. Comparación de modelos dosimétricos.....	129
7.1 Dosis absorbida en el tejido hepático sano.....	130
7.2 Dosis absorbida en el tejido tumoral.....	144
7.3 Comparación de métodos dosimétricos 3D vóxel a vóxel.....	162
8. Resumen de los resultados y algoritmo de recomendaciones.....	168
9. Discusión.....	174
9.1 Limitaciones de este estudio.....	178
9.2 Líneas futuras.....	179
Capítulo 5 Conclusiones.....	181
Bibliografía.....	183
Índice de Tablas y Figuras.....	199

Lista de tablas .....	199
Lista de Figuras .....	201
Anexo I: Análisis estadístico.....	209
1. Estadística descriptiva .....	209
2. Comparación de muestras .....	209
3. Correlación entre variables .....	210
4. Regresión lineal simple .....	211
5. Concordancia entre variables .....	211
Anexo II: Programación de algoritmos.....	215
1. Programas diseñados para la segmentación de los volúmenes .....	215
1.2 Códigos .....	217
2. Programa diseñado para evaluar la heterogeneidad.....	220
2.2 Códigos .....	220
3. Programa diseñado para calcular el índice TN .....	221
3.2 Códigos .....	222
4. Programas diseñados para dosimetrías a nivel de vóxel .....	224
4.2 Códigos .....	227
5. Programas diseñados para comparar imágenes paramétricas .....	233
5.1 Códigos.....	234
Anexo III: Material complementario .....	237
Anexo IV: Publicaciones .....	241
1. Publicaciones derivadas de este trabajo: .....	241
2. Participaciones en Congresos derivadas de este trabajo: .....	242
3. Colaboraciones docentes derivadas de este trabajo: .....	244



# Capítulo 1

## INTRODUCCIÓN

### 1. EL PAPEL DE LA RADIOEMBOLIZACIÓN EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER HEPÁTICO

Los tumores hepáticos son los sextos más frecuentes a nivel mundial y representan el 9,1 % de las muertes producidas por cáncer [1]. Según datos publicados por la SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica), la incidencia estimada de cáncer de hígado en España durante el año 2020 fue de 6499 casos, que suponen el 2,3 % de todos los cánceres y el undécimo por orden de frecuencia en los tumores sólidos [2]. La mortalidad en el año 2020 fue de 5555 casos que representa el 4,9 % de las muertes por cáncer [3]. Además, el hígado es uno de los órganos más afectados por metástasis de tumores primarios de diferentes procedencias (gastrointestinal, mama y pulmón entre otros).

En función del estadio de la enfermedad y del estado general del paciente existen diferentes opciones terapéuticas frente a las neoplasias hepáticas. Una de las posibilidades de tratamiento es la radioterapia externa convencional (EBRT, del inglés *External Beam Radiation Therapy*). Sin embargo, no se recomienda su uso debido a la toxicidad generada en el parénquima hepático, cuya tolerancia a la radiación es baja [4]. Por un lado, existe evidencia de que los tumores hepáticos requieren una dosis absorbida de al menos 120 Gy [5]. Por otro lado, una dosis absorbida promedio en el tejido hepático sano igual o superior a 30 Gy puede resultar en una hepatitis rádica [6]. Además, existe un riesgo significativo de desarrollar enfermedad hepática radioinducida (RILD, del inglés, *Radiation Induced Liver Disease*), que puede causar pérdida de función hepática o incluso la muerte.

Como consecuencia de la baja eficacia de EBRT en este tipo de tumores se han desarrollado otras técnicas de tratamiento alternativas con radiaciones ionizantes como la terapia con protones, la radioterapia estereotáctica extracaneal o la radioembolización (RE) [7].

La RE también conocida como radioterapia interna selectiva consiste en la administración por vía intraarterial hepática de un número elevado de microesferas marcadas con un isótopo radiactivo que emita radiación de corto alcance (pocos milímetros), como pueden ser el  $^{166}\text{Ho}$ ,  $^{142}\text{Pr}$  o el  $^{177}\text{Lu}$ , aunque el más comúnmente utilizado es el  $^{90}\text{Y}$ . Por ello, en adelante se particularizará al caso de los tratamientos de RE empleando  $^{90}\text{Y}$ -microesferas, que además son el objeto de esta Tesis Doctoral.

La eficacia de la RE se basa en la vascularización característica del hígado y de los tumores hepáticos, ya sean primarios o secundarios. El tejido hepático sano recibe su flujo sanguíneo a través de la vena porta, mientras que los tumores hepáticos se irrigan principalmente por la arteria hepática [8]. El pequeño tamaño de las microesferas, del orden de  $\mu\text{m}$ , permite que lleguen hasta el tumor a través de la vasculatura hepática, quedando implantadas dentro del sistema vascular tumoral de manera permanente, e impidiendo su paso a la circulación venosa [9]. Con esta técnica, se pueden impartir dosis absorbidas elevadas a las lesiones tumorales preservando el tejido hepático sano circundante.

El  $^{90}\text{Y}$  es un isótopo inestable, con un periodo de semidesintegración de 64,04 horas, que decae a  $^{90}\text{Zr}$ , que es estable, mediante la emisión de partículas beta ( $\beta^-$ ) con una energía máxima (media) de 2,28 (0,93) MeV. El alcance máximo (promedio) de dichas partículas en los tejidos es de 11,0 (2,5) mm [10,11]. Las características descritas permiten impartir dosis absorbidas elevadas en el tejido tumoral y limitar la dosis absorbida en el tejido sano, que es el objetivo de la RE hepática [12,13].

Actualmente en el mercado están disponibles dos dispositivos comerciales, como microesferas de resina (SIR-Spheres) [14] y microesferas de vidrio (Thera-Spheres) [15], cuyas características se recogen en la siguiente Tabla:

*Tabla 1.1 Principales características de los dos tipos de microesferas marcadas con  $^{90}\text{Y}$  disponibles para su uso en tratamientos de radioembolización hepática [12,14–16].*

	$^{90}\text{Y}$ -microesferas Resina	$^{90}\text{Y}$ -microesferas Vidrio
<b>Diámetro (<math>\mu\text{m}</math>)</b>	32,5 $\pm$ 2,5 (20 – 60)	25 $\pm$ 5 (20 – 30)
<b>Microesferas en cada vial (millones)</b>	40-80	1,2-8
<b>Actividad de <math>^{90}\text{Y}</math>/esfera (Bq)</b>	50 (40-70)	2500
<b>Actividad de <math>^{90}\text{Y}</math> promedio/vial (GBq)</b>	3	3, 5, 7, 10, 15 y 20

La principal diferencia es la actividad que contiene cada microesfera y, en consecuencia, la cantidad de microesferas que se administra en cada tratamiento.

## 2. ETAPAS DE UN TRATAMIENTO DE RADIOEMBOLIZACIÓN HEPÁTICA CON <sup>90</sup>Y-MICROESFERAS

En función de la localización anatómica de las lesiones tumorales, la RE se puede llevar a cabo de forma más o menos selectiva [17,18]. Si las lesiones están distribuidas por todo el hígado, el tratamiento se administra desde las ramas principales de la arteria hepática común, y las arterias hepáticas izquierda y derecha, con el fin de llegar a ambos lóbulos. Si el tumor está localizado en un lóbulo, la administración de las microesferas se realiza a través de una de las ramas de la arteria hepática con el fin de preservar el tejido hepático del lóbulo contralateral. Incluso es posible utilizar las arterias segmentarias o nutricias del tumor para acceder a un segmento hepático o directamente al tumor en tratamientos selectivos segmentarios o subsegmentarios. La porción de tejido hepático irrigada por la arteria por la que se planea administrar el tratamiento se denomina volumen diana.

En un tratamiento de RE es necesaria la colaboración de un equipo multidisciplinar formado por oncólogos, hepatólogos, radiólogos intervencionistas, médicos nucleares, radiofarmacéuticos y radiofísicos entre otros. Cuando un paciente es propuesto como candidato a un tratamiento de RE, se lleva a cabo una planificación del tratamiento que incluye: la valoración de la vascularización hepática, una simulación del tratamiento mediante el uso de macroagregados de albúmina marcados con <sup>99m</sup>Tc (<sup>99m</sup>Tc-MAA), la evaluación de la distribución de los <sup>99m</sup>Tc-MAA, el cálculo de la actividad a administrar y la dosimetría pre-tratamiento. Finalmente, se administra el tratamiento, y se lleva a cabo una evaluación de la distribución del mismo y la dosimetría post-tratamiento. En la Figura 1.1 se representan las diferentes fases del procedimiento.

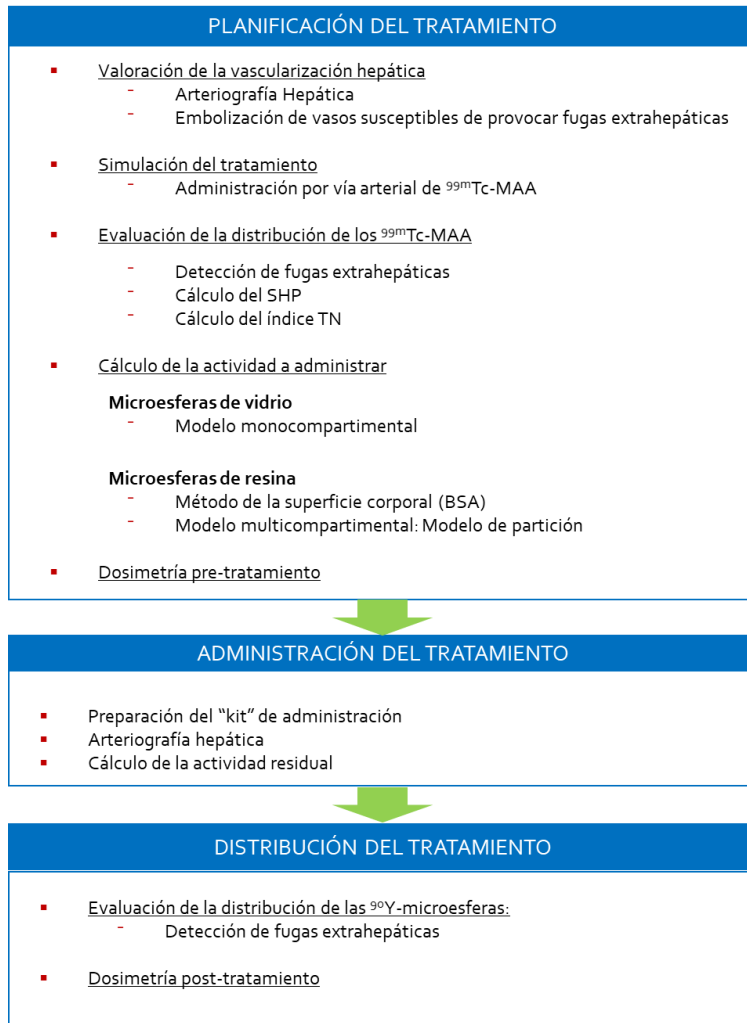


Figura 1.1 Esquema de las diferentes etapas de un tratamiento de radioembolización con  $^{90}\text{Y}$ -microesferas.

## 2.1 Planificación del tratamiento

Para realizar un tratamiento de RE es necesario valorar la vascularización del hígado y llevar a cabo una precisa planificación que permita la administración segura y eficaz del tratamiento.

Esta planificación tiene un doble objetivo. En primer lugar, permite determinar si las microesferas alcanzarán otros órganos extrahepáticos, causando efectos radioinducidos no deseados, lo que implicaría la desestimación del tratamiento. En segundo lugar, en caso de

que la RE no esté contraindicada por fugas extrahepáticas, la simulación permite conocer la distribución de las microesferas en el parénquima hepático para decidir si esta es adecuada y, si es el caso, para calcular la actividad a administrar. La planificación del tratamiento es esencial para conocer *a priori* la distribución del tratamiento tanto intrahepática como extrahepática, ya que no existe ningún parámetro clínico o analítico del paciente que permita predecir si se va a desestimar el tratamiento o no [19].

### 2.1.1 Valoración de la vascularización

El proceso da comienzo con una evaluación de la anatomía vascular del hígado mediante una arteriografía hepática [20], durante la cual se comprueba si es posible acceder al tejido tumoral preservando al máximo el tejido sano y evitando la llegada de microesferas al tracto gastrointestinal o a otros órganos extrahepáticos. Para ello se embolizan de forma profiláctica aquellos vasos susceptibles de causar fugas. Esto es especialmente importante, debido a que la propagación de las microesferas hacia otros órganos puede dar lugar a efectos adversos debidos a la radiación [21,22], y por tanto el tratamiento estaría contraindicado.

### 2.1.2 Simulación del tratamiento

Durante la arteriografía se administran entre 74 y 148 MBq de  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA [16,23] a través de la arteria hepática desde la cual se planea administrar el tratamiento. El tamaño de los MAA está comprendido entre 10 y 100  $\mu\text{m}$  [24], comparable al de las microesferas de ytrio empleadas en la RE y se comportan de manera similar, lo que permite realizar una simulación del tratamiento [25–29].

### 2.1.3 Evaluación de la distribución de los $^{99m}\text{Tc}$ -MAA

A continuación, se obtiene una imagen gammagráfica y/o de SPECT (del inglés, *Single Photon Emission Computed Tomography*) con el objetivo de evaluar la distribución de los  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA, y por tanto determinar si el paciente es candidato a RE o no. Se recomienda que transcurran entre 1 y 4 horas entre la administración de los  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA y la adquisición de la imagen [23], debido a que la degradación del marcaje ocasiona la aparición de tecnecio libre que es fisiológicamente atrapado y secretado por el tracto gastrointestinal y puede ser malinterpretado como captación extrahepática por comunicación vascular [16,17,30].

Este estudio de imagen permite:

- Detectar fugas de las  $^{90}\text{Y}$ -microesferas fuera del tejido hepático.
- Calcular la fracción de  $^{90}\text{Y}$ -microesferas que se fuga al pulmón (*shunt* hepato-pulmonar, SHP).
- Determinar la captación del tejido tumoral con respecto al hígado sano (índice TN).

Estos dos últimos parámetros se utilizarán en el cálculo de la actividad a administrar.

A continuación, se detallan cada uno de estos puntos.

### **Detección de fugas extrahepáticas**

El tratamiento solo se puede administrar tras asegurar que no se van a producir fugas extrahepáticas que puedan producir daños biológicos en tejidos sanos.

Las fugas extrahepáticas se evalúan visualmente sobre las imágenes gammagráficas o gammagrafías planares o sobre la imagen SPECT-CT (CT, del inglés *Computed tomography*) de la simulación. Es importante que el estudio de imagen incluya tanto los pulmones como el tracto intestinal completo.

En algunos casos, se detectan fugas que es posible evitar modificando el flujo sanguíneo. Si es el caso, se puede valorar realizar una revascularización y repetir la valoración del tratamiento. En la Figura 1.2 se muestra una imagen  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA SPECT-CT donde se puede observar una captación en el duodeno, lo que implica la desestimación del tratamiento de RE.

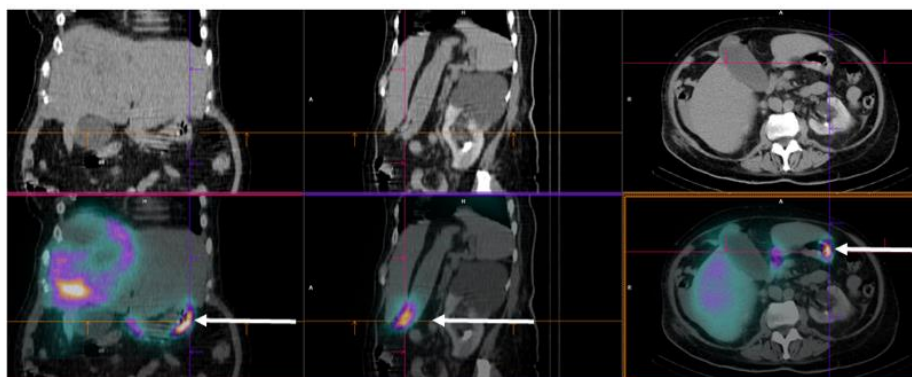


Figura 1.2 Imagen de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA SPECT-CT donde se puede observar una captación en el duodeno (flecha).

### **Cálculo del shunt hepato-pulmonar**

El valor del SHP es un indicador de la fracción de la actividad total que se fuga al pulmón, asumiendo que toda la actividad administrada se ha repartido entre pulmón e hígado. El SHP se puede cuantificar a partir de las imágenes gammagraficas o SPECT-CT, mediante la siguiente ecuación:

$$\text{SHP}(\%) = 100 \cdot \frac{C_{\text{pulmón}}}{C_{\text{pulmón}} + C_{\text{hígado}}} \quad (1)$$

Donde  $C_{\text{pulmón}}$  y  $C_{\text{hígado}}$  son las cuentas totales registradas en los pulmones y en el hígado respectivamente.

El tratamiento solo se puede administrar si el SHP cumple las restricciones establecidas. En concreto, para las microesferas de resina, el SHP máximo permitido es el 20 % [14,21], procurando además que la posible dosis absorbida en el pulmón no exceda los 25 Gy y preferiblemente no supere los 20 Gy [14]. En el caso de las microesferas de vidrio, se desestima el tratamiento siempre que la dosis absorbida en el parénquima pulmonar supere los 30 Gy, que equivale a una actividad de 0,61 GBq (16,5 mCi) de  $^{90}\text{Y}$  en los pulmones suponiendo que su masa es de 1 kg [15]. De ahí, la importancia de determinar este parámetro de la forma más precisa posible.

El SHP se puede calcular sobre las imágenes de gammagrafías planares o SPECT-CT de la planificación. En el caso de los estudios planares se realizan dos proyecciones, una antero-posterior y otra postero-anterior. Se dibujan regiones de interés (ROI, del inglés *Region of Interest*) en ambos pulmones y en el hígado en cada una de las dos proyecciones como se muestra en la Figura 1.3 y se calcula el SHP a partir de la media geométrica de las cuentas totales de las ROI en cada una de las proyecciones. Se usa la media geométrica para compensar en parte la atenuación de la radiación en el paciente. Sin embargo, esta corrección no considera que la atenuación que sufren los fotones provenientes del hígado es mayor que la que experimentan los que provienen de los pulmones, al tener estos una menor densidad y número atómico.

El SHP se puede calcular con mayor precisión en la imagen  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA SPECT-CT ya que la imagen SPECT se reconstruye con corrección de atenuación basada en el CT y además se pueden dibujar volúmenes de interés (VOI, del inglés *Volume of Interest*) del hígado y el

pulmón de forma más precisa sobre la imagen tridimensional (3D) que sobre la imagen planar.

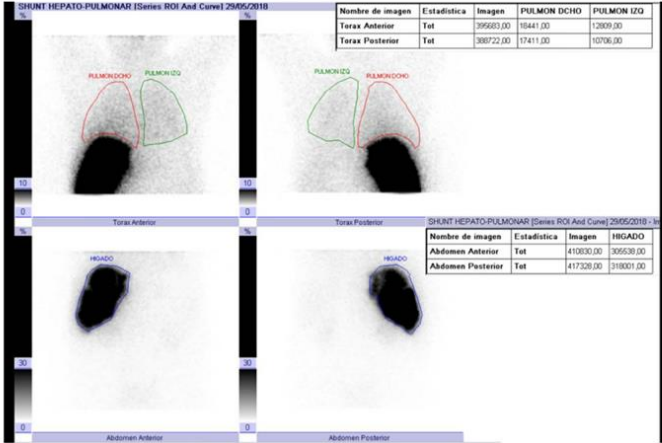


Figura 1.3 Cálculo del SHP a partir de la imagen gammagráfica con <sup>99m</sup>Tc-MAA. Se delimita el contorno del pulmón derecho (rojo), izquierdo (verde) y del hígado (azul) en las proyecciones anterior y posterior.

**Cálculo del índice TN**

El índice TN se define como el cociente entre la concentración de actividad de <sup>99m</sup>Tc-MAA contenida en el tejido tumoral (T<sub>total</sub>) y en el hígado sano diana (HS<sub>diana</sub>). Para ello, se utiliza la expresión (2).

$$TN = \frac{A_{T_{total}} / M_{T_{total}}}{A_{HS_{diana}} / M_{HS_{diana}}} \tag{2}$$

Donde A<sub>T<sub>total</sub></sub> y A<sub>HS<sub>diana</sub></sub> son las actividades de <sup>90</sup>Y-microesferas depositadas en el conglomerado tumoral y el volumen diana sano, y M<sub>T<sub>total</sub></sub> y M<sub>HS<sub>diana</sub></sub> sus masas.

Para calcular este parámetro es necesario realizar una segmentación del tejido hepático sano a tratar y del tejido tumoral. En el apartado 3.4 de este Capítulo se incluye una revisión de las distintas formas de proceder, a este respecto, que se pueden encontrar en la literatura.

**2.1.4 Cálculo de la actividad a administrar**

En base al estudio de simulación y asumiendo que la biodistribución de los <sup>99m</sup>Tc-MAA representa de forma fidedigna la de las microesferas en el tratamiento, se calcula la actividad



óptima de  $^{90}\text{Y}$ -microesferas para cada paciente, empleando los modelos recomendados por el fabricante de cada tipo de  $^{90}\text{Y}$ -microesferas. A continuación, se detalla cada uno de ellos.

### **Métodos para el cálculo de actividad con microesferas de vidrio**

#### *Modelo monocompartimental*

Este modelo considera que la distribución de las microesferas es uniforme en todo el volumen hepático tratado. Por lo que, el cálculo de la actividad de  $^{90}\text{Y}$  a administrar ( $A_{\text{adm}}$ ) en GBq se realiza en base a la dosis absorbida promedio en Gy que es deseable impartir al volumen del hígado definido como volumen diana ( $D_{\text{media}}^{\text{Hdiana}}$ ) [15], según la siguiente ecuación:

$$A_{\text{adm}} = D_{\text{media}}^{\text{Hdiana}} \cdot \frac{M_{\text{Hdiana}}}{50} \quad (3)$$

Donde  $M_{\text{Hdiana}}$  es la masa en kg correspondiente al volumen diana, que generalmente, se calcula en base al volumen estimado en la imagen de CT, multiplicado por un factor corrector de 1,03 debido a la diferencia de densidad [31].

Las posibles fugas de microesferas al tejido pulmonar se tienen en cuenta limitando la actividad a administrar, de forma que la actividad de  $^{90}\text{Y}$  que llegue a pulmón, calculada a partir de (4), debe estar por debajo de 0,61 GBq.

$$A_{\text{adm}} \cdot \text{SHP} / 100 \leq 0,61 \text{ GBq} \quad (4)$$

Según las recomendaciones del fabricante, la dosis absorbida en el volumen diana debe estar comprendida entre 80 y 150 Gy [15]. Sin embargo, la Asociación Europea de Medicina Nuclear (EANM, del inglés *European Association of Nuclear Medicine*) indica que en pacientes con cirrosis, la dosis absorbida en el volumen hepático a tratar debe ser menor (80 – 100 Gy), y en los pulmones no debe exceder los 30 Gy (con el SHP evaluado sobre imagen planar) [16]. En el caso de que el paciente sea sometido a varios tratamientos de RE, la dosis absorbida total en el parénquima pulmonar no debe superar los 50 Gy, en analogía con las restricciones aplicadas en EBRT [32]. Nótese que las dosis absorbidas promedio tanto el tejido hepático a tratar como en el pulmón se calculan mediante las expresiones del esquema MIRD (del inglés *Medical Internal Radiation Dosimetry*) aplicadas a nivel de órgano (ver apartado 3.2 de este Capítulo).

## **Métodos para el cálculo de actividad con microesferas de resina**

### **Método de la superficie corporal**

El método de la superficie corporal (BSA, del inglés *Body Surface Area*) es el procedimiento más ampliamente utilizado actualmente en pacientes con múltiples lesiones hepáticas tratados con microesferas de resina [17,33–35]. Éste permite ajustar de forma semi-empírica la actividad administrada a partir de la superficie corporal del paciente y de los volúmenes tumoral y hepático, medidos sobre imágenes de CT o resonancia magnética (RM) [36]. El área de la superficie corporal en m<sup>2</sup> se calcula en base a la altura (h), en m, y masa corporal (M) del paciente, en kg, aplicando la siguiente expresión [14]:

$$BSA = 0,20247 \cdot h^{0,725} \cdot M^{0,425} \quad (5)$$

La actividad a administrar en GBq se determina aplicando las expresiones (6) y (7) en función de si el tratamiento es total o lobar, respectivamente [14]:

$$A_{adm} = BSA - 0.2 + \frac{V_{Ttotal}}{V_{Ttotal} + V_{HStotal}} \quad (6)$$

Donde  $V_{Ttotal}$  es el volumen del tejido tumoral y  $V_{HStotal}$  es el volumen del hígado sano total medidos en una imagen anatómica.

$$A_{adm} = \left[ BSA - 0.2 + \frac{V_{tumor\ lóbulo}}{V_{lóbulo}} \right] \times \left[ \frac{V_{lóbulo}}{V_{Htotal}} \right] \quad (7)$$

Siendo  $V_{tumor\ lóbulo}$  el volumen de los tumores presentes en el lóbulo y  $V_{lóbulo}$  el volumen del lóbulo incluyendo el volumen tumoral y  $V_{Htotal}$  el volumen total del hígado.

La posible migración de las microesferas al parénquima pulmonar se tiene en cuenta restringiendo la actividad prescrita en función del SHP [14], según la siguiente Tabla:

*Tabla 1.2 Reducción de la actividad recomendada según el fabricante para tratamientos con <sup>90</sup>Y-microesferas de resina en función del shunt hepato-pulmonar [14].*

SHP (%)	Reducción de actividad de <sup>90</sup> Y
< 10	0 %
10 – 15	20 %
15 – 20	40 %
> 20	No se trata

Modelo multicompartimental: Modelo de partición

Según el fabricante, en el caso de las microesferas de resina se puede utilizar también un modelo multicompartimental, conocido como modelo de partición [14,26]. En este modelo, se consideran varios compartimentos (pulmones, hígado sano diana y tejido tumoral) y se asume que la distribución de las microesferas en dichos compartimentos es uniforme y, por tanto, también lo serán las correspondientes dosis absorbidas.

Para calcular la actividad a administrar es necesario determinar el SHP, el índice TN, y las masas de los órganos en los que pueda haber presencia de  $^{90}\text{Y}$  (tumor, hígado sano diana y pulmones). En el caso de que las  $^{90}\text{Y}$ -microesferas migren a tracto gastrointestinal, el tratamiento está contraindicado [13,14,37] y por lo tanto no es necesario calcular la dosis absorbida en intestino y/o estómago. Generalmente, para determinar las masas de los compartimentos se asume que la densidad de los tejidos es 1 g/mL, y se utilizan los volúmenes tumoral, hepático y pulmonar delimitados en un estudio de imagen anatómica (CT o RM). Si no es posible determinar el volumen pulmonar se asume igual a 1000 cm<sup>3</sup> con una densidad de 1g /cm<sup>3</sup>, lo que supone una masa pulmonar ( $M_{\text{pulmón}}$ ) de 1 kg.

La actividad óptima de  $^{90}\text{Y}$  a administrar será tal que el tumor reciba la mayor dosis absorbida posible, respetando el límite establecido para el pulmón (20-50 Gy) y para el tejido hepático sano (40-70 Gy) [17,38]. Por tanto, es necesario estimar la actividad, en GBq, que supondría que la dosis absorbida promedio, en Gy, tanto para el hígado sano diana como para el pulmón ( $D_{\text{media}}^{\text{HSdiana}}$  y  $D_{\text{media}}^{\text{pulmón}}$ ) sea igual al límite de dosis establecido, mediante las ecuaciones (8) y (9) [14]. La actividad a administrar será el menor de estos dos valores, correspondiente a la máxima dosis absorbida permitida en el pulmón o en el parénquima hepático sano con unos niveles de toxicidad aceptables.

$$A_{\text{adm}} = D_{\text{media}}^{\text{HSdiana}} \cdot \frac{\text{TN} \cdot M_{\text{Ttotal}} + M_{\text{HSdiana}}}{49,67 \cdot (1 - \text{SHP}/100)} \quad (8)$$

$$A_{\text{adm}} = D_{\text{media}}^{\text{pulmón}} \cdot \frac{M_{\text{pulmón}}}{49,67 \cdot (\text{SHP}/100)} \quad (9)$$

## 2.2 Administración del tratamiento

Una vez completada la evaluación del paciente y la planificación del tratamiento, se debe programar el tratamiento de forma que el intervalo temporal entre la simulación del tratamiento y su administración sea el mínimo posible (entre 2 y 3 semanas) debido a que en los casos de embolizaciones arteriales profilácticas es posible la reperfusión de las arterias embolizadas o el desarrollo de nuevas colaterales [10,17]. Si el tratamiento se retrasa más de lo conveniente, se recomienda realizar una arteriografía previa a la administración del tratamiento para asegurar que no se haya producido revascularización [10].

El procedimiento de preparación y administración de las  $^{90}\text{Y}$ -microesferas está descrito de manera específica en los manuales del usuario de ambos tipos de partículas. La infusión de las  $^{90}\text{Y}$ -microesferas se realiza a través de la arteria hepática seleccionada, tratando de reproducir las condiciones en las que tuvo lugar la arteriografía hepática realizada para la planificación del tratamiento, para favorecer que las microesferas se biodistribuyan de forma análoga a los  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA.

En la administración del tratamiento participan tanto el radiólogo intervencionista como el médico nuclear (Figura 1.4).



*Figura 1.4 Administración de un tratamiento de radioembolización con  $^{90}\text{Y}$ -microesferas de resina en el quirófano híbrido, con la participación del radiólogo intervencionista (izquierda) y el médico nuclear (derecha)*

En el caso de las microesferas de resina es imprescindible asegurar que no existe reflujo arterial que pueda ocasionar la llegada de microesferas a estructuras extrahepáticas, que dé lugar a complicaciones clínicas. Para ello se controla el flujo vascular mediante la inyección de contraste. En cambio, durante la infusión de microesferas de vidrio no es necesario tener un control del flujo vascular debido a que la actividad por microesfera es mayor que en el caso de las microesferas de resina, siendo por tanto mucho menor el número de partículas infundidas, reduciendo así la probabilidad de reflujo. El reflujo está directamente relacionado con la capacidad de embolización, y por tanto resulta más probable en aquellos tratamientos en los que se emplean microesferas de resina [16].

Tras la administración es importante medir la actividad de  $^{90}\text{Y}$  remanente tanto en los catéteres utilizados como en el propio vial, ya que puede ser no despreciable [39,40]. Además, puede darse el caso de que, por la existencia de reflujo sanguíneo, no se administre la totalidad de la actividad preparada.

### 2.3 Evaluación de la distribución del tratamiento

Durante las 24 horas posteriores a la administración del tratamiento de RE, es conveniente realizar un estudio de imagen con el fin de asegurar la correcta distribución de las microesferas en el parénquima hepático y descartar su migración a órganos extrahepáticos, lo cual podría derivar en complicaciones a nivel clínico [17].

La técnica de imagen más habitual es la gammagrafía planar de frenado (*Bremsstrahlung*). Sin embargo, su interpretación puede ser complicada e incluso dudosa debido a la baja resolución espacial del sistema de imagen y, sobre todo, a la superposición del hígado con otros órganos al tratarse de una imagen planar [41]. La imagen tomográfica de SPECT de frenado es más sencilla de interpretar ya que no hay superposición de estructuras y si, además incluye CT, se ha demostrado que mejora la sensibilidad y especificidad para detección de depósitos de microesferas en el tracto gastrointestinal [41].

La calidad de las imágenes SPECT de frenado es limitada. Con la introducción de los tomógrafos PET (del inglés, *Positron Emission Tomography*) con adquisición con tiempo de vuelo, se ha comenzado a realizar imagen PET post-tratamiento. Esto se debe a que el  $^{90}\text{Y}$ , a pesar de ser considerado un emisor beta puro, produce 32 pares electrón-positrón por cada millón de desintegraciones [42]. Son varios los autores que han probado la viabilidad de

realizar imágenes  $^{90}\text{Y}$ -PET post-tratamiento, [43–48]. Además, *Kao et al. (2013)* han demostrado que la éstas ofrecen una calidad de imagen superior al SPECT de frenado, debido principalmente a su mejor resolución espacial [45].

### 3. DOSIMETRÍA EN TRATAMIENTOS DE RADIOEMBOLIZACIÓN HEPÁTICA

El objetivo de cualquier tratamiento con radiaciones ionizantes es impartir una dosis absorbida terapéutica en el tejido tumoral minimizando la dosis impartida en los tejidos sanos circundantes. Por tanto, una estimación de la dosis absorbida, tanto en el tejido tumoral como en el tejido sano, es fundamental.

En general, determinar la dosis absorbida en tratamientos de terapia metabólica con fuentes no encapsuladas conlleva una gran dificultad técnica, ya que resulta necesario conocer la distribución espacio-temporal del radioisótopo en el paciente de forma precisa. La biodistribución de un isótopo radiactivo depende de la fisiología del paciente y es difícil de estudiar ya que es un sistema dinámico. En el caso concreto de la RE, las  $^{90}\text{Y}$ -microesferas se implantan de forma permanente en la vasculatura hepática, es decir, la distribución de las mismas no es variable en el tiempo, lo que simplifica su caracterización espacio-temporal. Aun así, los cálculos dosimétricos resultan complejos debido a la distribución no uniforme de las  $^{90}\text{Y}$ -microesferas en el parénquima hepático y el tejido tumoral, por lo que se recurre a distintas aproximaciones, que resultan en estimaciones más o menos precisas de las dosis absorbidas.

#### 3.1 Dosimetría interna en medicina nuclear: esquema MIRD

Uno de los métodos más ampliamente utilizados para el cálculo de dosis absorbida en tratamientos de terapia con fuentes radiactivas no encapsuladas es el esquema MIRD [49,50]. Al ser un método sencillo puede ser utilizarlo de manera estándar en la práctica clínica. De hecho, es el método recomendado por la Comisión Internacional de Unidades Radiológicas (ICRU, del inglés *International Commission on Radiation Units*) [51].

En 1968 el Comité MIRD de la Sociedad de Medicina Nuclear (*Society of Nuclear Medicine*, SNM) definió el esquema de cálculo a emplear en el ámbito de la medicina nuclear para la estimación de dosis absorbidas [52]. Hoy en día, tras varias revisiones y actualizaciones, el

esquema MIRD es un estándar internacional en el cálculo de dosis absorbidas en órganos tanto en pruebas diagnósticas como en tratamientos de terapia. El esquema MIRD generalizado [49] fue publicado en 2009 con el objetivo de estandarizar la nomenclatura utilizada para el cálculo de la dosis absorbida. La notación ahí descrita es la que se empleará en adelante para describir el método de cálculo de las dosis absorbidas.

Según la formulación independiente del tiempo, la dosis absorbida ( $D(r_T, T_D)$ ) en un órgano o tejido (volumen diana,  $r_T$ ) producida por la incorporación de material radiactivo en otros órganos (volúmenes fuente,  $r_S$ ), durante un intervalo de tiempo ( $T_D$ ) viene dado por la siguiente ecuación:

$$D(r_T, T_D) = \sum_{r_S} \tilde{A}(r_S, T_D) S(r_T \leftarrow r_S) \quad (10)$$

Donde  $\tilde{A}(r_S, T_D)$  es la actividad acumulada en el volumen fuente  $r_S$  en dicho periodo de tiempo, que se define como el número total de desintegraciones producidas en el órgano fuente, y viene dada por la expresión:

$$\tilde{A}(r_S, T_D) = \int_0^{T_D} A(r_S, t) dt \quad (11)$$

$S(r_T \leftarrow r_S)$  es el comúnmente denominado "factor S", que se considera independiente del tiempo; por ello se dice que el formulismo es independiente del tiempo. Este factor depende del tipo y la energía de radiación emitida por cada desintegración, y de cómo interacciona esta radiación con el tejido en su trayectoria desde el órgano fuente hasta el órgano diana. Por tanto, depende del modelo antropomórfico que se considere. Se define como la dosis absorbida promedio en el órgano diana por cada desintegración producida en el órgano fuente. El factor S en el caso de múltiples energías emitidas en cada desintegración se determina según:

$$S(r_T \leftarrow r_S) = \frac{\sum_i \Delta_i \Phi_i(r_T \leftarrow r_S, E_i)}{m(r_T)} \quad (12)$$

Siendo  $\Phi_i$  la fracción de energía  $E_i$  emitida por la fuente que es absorbida en el volumen diana y  $\Delta_i$  la energía promedio emitida en la transición  $i$  de la desintegración radiactiva, que a su vez viene dada por el producto del número de transiciones producidas de un tipo  $i$  (por cada desintegración) ( $Y_i$ ) y la energía  $E_i$  de dicha transición (ecuación (13)).

$$\Delta_i = Y_i \cdot E_i \quad (13)$$

La ecuación (10) es válida independientemente de la distribución de la actividad y de la composición y geometría de los volúmenes fuente y diana.

Si bien este esquema de cálculo ofrece una solución aceptable para llevar a cabo los cálculos dosimétricos, parte de varias aproximaciones, y por tanto tiene sus limitaciones. En primer lugar, el volumen fuente se considera un emisor uniforme de radiación. En segundo lugar, asume que la masa de los volúmenes es constante y que se conoce de forma precisa la distribución de la actividad. Ésta depende del periodo de semidesintegración del isótopo y de los ritmos de absorción y eliminación del radiofármaco en las regiones de interés. Estos parámetros, siempre se pueden estimar (como periodos de semidesintegración biológicos) asumiendo la incertidumbre asociada al cálculo, cuya magnitud será acorde a la complejidad de la distribución espacio-temporal del tratamiento.

El esquema MIRD es la base para los modelos compartimentales empleados en el cálculo de la actividad a administrar en los tratamientos de RE. Asimismo es la base para los cálculos dosimétricos a nivel de vóxel. Ambos, se desarrollan en los siguientes apartados.

### 3.2 Dosimetría interna aplicada a tratamientos de radioembolización hepática: a nivel de órgano

En los tratamientos de radioembolización con  $^{90}\text{Y}$ , el órgano fuente coincide con el órgano diana. En este contexto el esquema MIRD considera una distribución de la actividad (A) uniforme en un volumen cuasi infinito de material tejido equivalente. Así, la tasa de dosis ( $\dot{D}$ ) en un tejido de masa m donde está distribuida la actividad, viene dada por:

$$\dot{D} = k \frac{A}{m} \langle E \rangle \quad (14)$$

Donde k es una constante que permite obtener la tasa de dosis en las unidades deseadas, y  $\langle E \rangle$  es la energía promedio emitida en cada transición. En el caso del  $^{90}\text{Y}$ , emisor beta, se asume que no hay producción de radiación de frenado y que la energía emitida en cada desintegración es completamente absorbida en el volumen de masa m considerado. Además, en los tratamientos de RE las microesferas se implantan de forma permanente en la vasculatura hepática, de forma que al ser despreciable la eliminación biológica, el periodo de semidesintegración efectiva es igual al periodo de semidesintegración físico ( $T_{1/2}$ ). En



consecuencia, la dosis absorbida, calculada como la integral a lo largo del tiempo de la tasa de dosis viene dada por:

$$D = \int_0^{\infty} k \frac{A(t)}{m} \langle E \rangle dt = k \frac{A_0}{m} \langle E \rangle \int_0^{\infty} e^{-\frac{\ln(2)t}{T_{1/2}}} dt = k \frac{A_0}{m} \langle E \rangle \frac{T_{1/2}}{\ln(2)} = k \frac{\langle E \rangle}{m} \tilde{A} \quad (15)$$

Donde  $A_0$  es la actividad que llega al órgano o compartimento, en GBq, y  $\tilde{A}$  la actividad acumulada en el mismo, que se puede determinar aplicando:

$$\tilde{A} = A_0 \frac{T_{1/2} (^{90}\text{Y})}{\ln(2)} \quad (16)$$

Finalmente, la dosis absorbida en el volumen de tejido de masa  $m$ , en kg, se puede calcular a partir de la energía promedio (0,9267 MeV/desintegración) [23] mediante<sup>1</sup>:

$$D(\text{Gy}) = k \cdot \frac{\langle E \rangle}{m} \cdot A_0 \frac{T_{1/2} (^{90}\text{Y})}{\ln(2)} = 49,38 \frac{A_0}{m} \quad (17)$$

Esta ecuación es aplicable a cada uno de los compartimentos que se definan y solo depende de la actividad depositada en el mismo y su masa. En particular, se aplica en el modelo monocompartmental. Así, de esta expresión (17) se deduce la ecuación (3), que permite determinar la actividad a administrar en dicho modelo en base a la dosis absorbida en el hígado diana.

### 3.2.1 Cálculo de dosis absorbida a partir de modelos compartimentales: modelo de partición

En el modelo de partición utilizado para el cálculo de la actividad a administrar para las  $^{90}\text{Y}$ -microesferas de resina, se consideran 3 compartimentos: pulmones, volumen diana sano y tejido tumoral. Aplicando la ecuación (17) a cada uno de éstos, la dosis absorbida promedio en los mismos viene dada por las ecuaciones (18), (19) y (20), respectivamente.

$$D_{\text{media}}^{\text{pulmón}} = 49,38 \frac{A_{\text{pulmón}}}{M_{\text{pulmón}}} \quad (18)$$

<sup>1</sup> Nótese, que existe una diferencia entre el factor 49,38 que aparece en esta expresión y los factores 50 y 49,67 que se utilizan, respectivamente, en la ecuación (3) y en las ecuaciones (8) y (9).

Esta diferencia se debe a que en las ecuaciones (3), (8) y (9) se utiliza el factor utilizado en las recomendaciones de cada fabricante, mientras que en la ecuación (18) se calcula el factor a partir de una energía promedio de 0,9267 MeV/desintegración, un periodo de semidesintegración del  $^{90}\text{Y}$  de 2,6684 días [23] y aplicando el factor de conversión de unidades pertinentes ( $k = 138,4 \frac{\text{Gy} \cdot \text{Kg} \cdot \text{desintegraciones}}{\text{MeV} \cdot \text{GBq} \cdot \text{día}}$ ).

$$D_{media}^{HSdiana} = 49,38 \frac{A_{HSdiana}}{M_{HSdiana}} \quad (19)$$

$$D_{media}^{Ttotal} = 49,38 \frac{A_{Ttotal}}{M_{Ttotal}} \quad (20)$$

Además, se asume que la actividad total administrada de  $^{90}\text{Y}$ -microesferas es la suma de la actividad que se deposita en el tejido pulmonar ( $A_{pulmón}$ ), en el hígado sano diana ( $A_{HSdiana}$ ) y en el tejido tumoral ( $A_{Ttotal}$ ) (21).

$$A_{adm} = A_{pulmón} + A_{HSdiana} + A_{Ttotal} \quad (21)$$

La actividad que llega al parénquima pulmonar se calcula a partir de la actividad total administrada y de la fracción de SHP según:

$$A_{pulmón} = A_{adm} \cdot \frac{SHP}{100} \quad (22)$$

Por otro lado, partiendo de la definición del índice TN del conglomerado tumoral (ecuación (2)), la actividad que llega al tejido tumoral se puede expresar como:

$$A_{Ttotal} = A_{HSdiana} \cdot \frac{M_{Ttotal}}{M_{HSdiana}} \cdot TN \quad (23)$$

Sustituyendo las ecuaciones (22) y (23) en la expresión (21), se llega a:

$$A_{adm} = A_{adm} \cdot \frac{SHP}{100} + A_{HSdiana} + A_{HSdiana} \cdot \frac{M_{Ttotal}}{M_{HSdiana}} \cdot TN \quad (24)$$

Por un lado, despejando en la ecuación (24), se obtiene la ecuación (25), a partir de la cual se puede calcular la actividad que se deposita en el hígano diana sano.

$$A_{HSdiana} = A_{adm} \cdot \left(1 - \frac{SHP}{100}\right) \cdot \frac{M_{HSdiana}}{M_{Ttotal} \cdot TN + M_{HSdiana}} \quad (25)$$

Por otro lado, sustituyendo (25) en la ecuación (23) se obtiene la expresión (26), a partir de la cual se puede calcular la actividad que se deposita en el conglomerado tumoral.

$$A_{Ttotal} = A_{adm} \cdot \left(1 - \frac{SHP}{100}\right) \cdot \frac{M_{Ttotal}}{M_{Ttotal} \cdot TN + M_{HSdiana}} \cdot TN \quad (26)$$

Finalmente, la dosis absorbida en los pulmones, el hígado sano diana y el conglomerado tumoral viene dada por las ecuaciones (27), (28) y (29), respectivamente.

$$D_{media}^{pulmón} = 49,38 \frac{A_{adm} \cdot \frac{SHP}{100}}{M_{pulmón}} \quad (27)$$

$$D_{media}^{HSdiana} = 49,38 \cdot \frac{A_{adm} \cdot \left(1 - \frac{SHP}{100}\right)}{M_{Ttotal} \cdot TN + M_{HSdiana}} \quad (28)$$

$$D_{media}^{Ttotal} = TN \cdot D_{media}^{HSdiana} \quad (29)$$

Por tanto, las dosis absorbidas, en Gy, en todos los compartimentos se pueden calcular a partir de la actividad neta de  $^{90}\text{Y}$ -microesferas administrada en GBq, el SHP, el índice TN y la masa de los mismos en kg. Del mismo modo que en el caso del modelo monocompartimental, de las expresiones (27) y (28) se deducen las ecuaciones (8) y (9) del modelo de partición que permiten determinar la actividad a administrar en función de la dosis límite establecida para el pulmón y el hígado sano diana.

### [3.3 Dosimetría interna aplicada a tratamientos de radioembolización hepática: a nivel de vóxel](#)

Los modelos 3D calculan la dosis absorbida a nivel de vóxel a partir de una imagen tomográfica de medicina nuclear. En consecuencia, la resolución espacial de estos modelos está limitada por el tamaño del vóxel de la imagen, donde se considera que la distribución de actividad dentro de cada vóxel de la imagen es uniforme. Al aplicar un muestreo más fino, pasando de órgano a vóxel, se tiene en cuenta la distribución no homogénea de las microesferas en cada uno de los órganos y tumores a estudiar [53–55]. Otra ventaja de los modelos 3D es que permiten extraer la información necesaria para construir histogramas de dosis volumen (DVH, del inglés *Dose Volume Histogram*). Para llevar a cabo esta metodología son necesarias herramientas de cálculo más avanzadas.

La dosimetría 3D se basa en el esquema MIRD aplicado a nivel de vóxel, según se describe en el MIRD Pamphlet 17 [56]. La dosis absorbida en cada vóxel diana de la imagen viene dada por la suma de las contribuciones de dosis de los vóxeles circundantes (fuentes) según la ecuación (30). Donde  $\tilde{A}(voxel_s, T_D)$  es la actividad acumulada en cada vóxel fuente en el

periodo de tiempo  $T_D$ . Como en los tratamientos de RE se puede asumir que la eliminación biológica de las microesferas es despreciable, la actividad acumulada en un vóxel se puede determinar, asumiendo un periodo de tiempo infinito, mediante la expresión (31), donde  $A_{\text{vóxel}_S}$  es la actividad de  $^{90}\text{Y}$ -microesferas depositada en dicho vóxel.

$$D(\text{vóxel}_T, T_D) = \sum_{\text{vóxel}_S} \tilde{A}(\text{vóxel}_S, T_D) S(\text{vóxel}_T \leftarrow \text{vóxel}_S) \quad (30)$$

$$\tilde{A}_{\text{vóxel}}(\text{vóxel}_S, \infty) = \int_0^{\infty} A_{\text{vóxel}_S} \cdot e^{-\frac{\ln 2}{T_{1/2}} \cdot t} dt = A_{\text{vóxel}_S} \frac{T_{1/2} (^{90}\text{Y})}{\ln 2} \quad (31)$$

### 3.3.1 Cálculo del factor de calibración

Según la expresión (30), para determinar la dosis absorbida a nivel de vóxel es necesario partir de una imagen que aporte información de la actividad de  $^{90}\text{Y}$ -microesferas en cada vóxel. A diferencia de la imagen PET, que aporta el valor de la concentración de actividad en cada vóxel debido a que el equipo está calibrado, la imagen SPECT únicamente ofrece información del número de eventos registrados durante la adquisición del estudio<sup>2</sup>. Para que una imagen SPECT tenga un valor cuantitativo en términos de concentración de actividad, es necesario aplicar un factor de calibración. Este es específico de cada tomógrafo SPECT, y es diferente para cada combinación de isótopo radiactivo y colimador utilizada, y depende de los parámetros de adquisición de la imagen.

La exactitud del valor cuantitativo de la imagen está limitada por la dispersión y la atenuación de los fotones, y por el efecto de volumen parcial [57–59]. De la revisión bibliográfica realizada por *Ritt et al. (2011)* se puede concluir que los errores asociados al valor cuantitativo del SPECT son inferiores al 10% [60].

Para calcular el factor de calibración es necesario realizar un estudio de imagen SPECT con unos parámetros de adquisición concretos y, conociendo de forma precisa la cantidad de actividad presente en el campo de visión (FOV, del inglés *Field of View*) del tomógrafo,

---

<sup>2</sup> *Nótese que cuando se utiliza el término cuentas totales en imágenes SPECT, la terminología empleada no es del todo correcta, ya que las cuentas se registran en las proyecciones adquiridas y a continuación se realiza la reconstrucción de la imagen. Sin embargo, se mantiene esta terminología por el lenguaje usual en Medicina Nuclear*

registrar el número de cuentas detectadas en dichas condiciones. Puede calcularse bien a partir del uso de maniquíes [60,61], o bien a partir de la imagen SPECT de un paciente [54].

### 3.3.2 Modelos matemáticos de depósito de dosis a nivel de vóxel

La forma más precisa de estimar las dosis absorbidas, a partir de la imagen paramétrica en términos de la actividad depositada de <sup>90</sup>Y-microesferas en cada vóxel, es mediante simulaciones Monte Carlo. Se trata de una herramienta que permite simular, evento a evento, procesos de naturaleza probabilística como son las interacciones de las partículas con los tejidos. Para ello es necesario conocer las ecuaciones y parámetros que las describen y las probabilidades de que ocurran. Se debe utilizar un gran número de eventos con el fin de reducir la incertidumbre asociada al proceso de cálculo, lo que conlleva un alto coste computacional y, en consecuencia, el tiempo de cálculo es elevado. Esto representa un inconveniente al implementar este tipo de métodos en la práctica clínica. De ahí, que se utilicen otras metodologías para el cálculo de dosis a nivel de vóxel, que utilizan otras aproximaciones, como son: el método de la convolución y el método de depósito local.

La elección entre método de la convolución y el método de depósito local debe hacerse en base al número de vóxeles fuente que contribuyen a la dosis absorbida en un vóxel diana. Para ello es necesario tener en cuenta el rango de las partículas emitidas y el nivel de incertidumbre asumido.

#### **Método de Convolución**

Este método consiste en considerar que cada vóxel de la imagen es una fuente de radiación puntual, de modo que la dosis absorbida en cada vóxel diana es la suma de las contribuciones a la dosis de cada uno de los vóxeles fuente de alrededor y la suya propia, suponiendo que la actividad en cada vóxel es uniforme. Por tanto, la estimación dosimétrica se lleva a cabo a partir de la convolución de la actividad acumulada, imagen paramétrica cuantitativa en términos de (GBq.s), con las matrices de convolución (*kernels*) de dosis (DPK, del inglés *Dose Point Kernel*) [44,46,53,55,62,63], según la siguiente expresión:

$$D(\text{voxel}_T, T_D) = \sum_{\text{voxel}_S} \tilde{A}(\text{voxel}_S, T_D) \otimes S(\text{voxel}_T \leftarrow \text{voxel}_S) \quad (32)$$

Los *kernels* de dosis no son más que los factores S en las dimensiones del vóxel. Sin embargo, debido a que el tamaño del vóxel del *kernel* ha de ser el mismo que el de la matriz de

adquisición, los *kernel*s son a menudo calculados para diferentes escenarios mediante simulaciones Monte Carlo. Éstos se pueden obtener de bases de datos disponibles, como el *kernel* que se representa gráficamente en la Figura 1.5, que fue extraído de la base de datos de Strigari y Lanconelli [64], para un vóxel cúbico de 4,8 mm<sup>3</sup>.

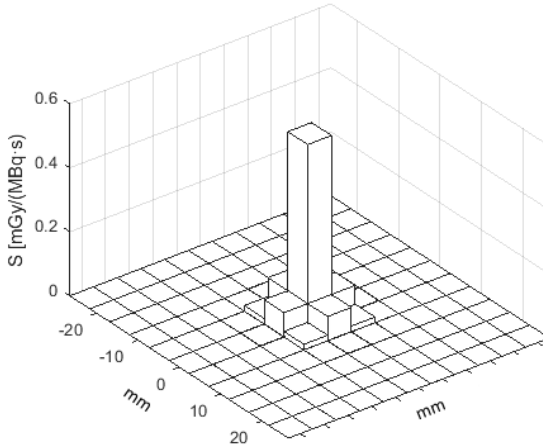


Figura 1.5 Representación bidimensional del plano central del kernel de convolución 3D del <sup>90</sup>Y utilizado para el cálculo de dosis absorbida 3D a partir de una imagen de SPECT con un tamaño de vóxel de 4,8 mm.

**Método de Depósito Local**

Otra opción es aplicar el método de depósito local (LDM, del inglés *Local Deposition Method*) [28,54,65], asumiendo que el transporte de energía entre vóxeles vecinos está simulado por el efecto de la función de respuesta (PSF, del inglés *Point Spread Function*) intrínseca del sistema de imagen. Es decir, la dosis absorbida en cada vóxel se calcula mediante una simple multiplicación, evitando la convolución que estaría implícita en el proceso de adquisición de la imagen. En consecuencia, la dosis absorbida en cada vóxel se determina mediante la expresión (33). El factor S es la dosis absorbida en un vóxel por cada desintegración en el propio vóxel, que viene dado por la energía promedio por unidad de masa de las partículas β emitidas por el <sup>90</sup>Y en cada vóxel, que son completamente depositadas en el propio vóxel ( $E_{\beta}^{\text{promedio}}$ ) y se calcula a partir de la expresión matemática (34). Donde,  $V_{\text{vóxel}}$  es el volumen del vóxel de la imagen en cm<sup>3</sup>.

$$D_{\text{vóxel}} = \tilde{A}_{\text{vóxel}} \cdot S \tag{33}$$

$$S = \frac{E_{\beta}^{\text{promedio}}(^{90}\text{Y})}{M_{\text{v\u00f3xel}}(\text{kg})} = 0,144 \cdot \frac{1}{V_{\text{v\u00f3xel}}} \quad (34)$$

### 3.3.3 Histogramas dosis volumen

Si se conoce la distribución 3D de la dosis absorbida y se delimitan los VOIs en los distintos \u00f3rganos de inter\u00e9s sobre la imagen de dosis absorbida, es posible generar DVH y curvas de isodosis, ampliamente utilizados en el \u00e1mbito de la radioterapia. Los DVH son una herramienta que permite condensar y presentar gr\u00e1ficamente la informaci\u00f3n de la distribuci\u00f3n de la dosis absorbida en un VOI de forma f\u00e1cilmente interpretable. Existen dos tipos de DVH, el diferencial y el acumulado.

**DVH diferencial:** indica la cantidad de volumen que recibe un determinado valor de dosis. En el eje X se representa la dosis absorbida en Gy. Este eje se divide en cierta cantidad de intervalos iguales. En el eje Y se representa el volumen relativo o absoluto (% o mL), como la cantidad de v\u00f3xeles de la matriz de dosis absorbida, dentro de un VOI concreto, cuyos valores caen dentro de un intervalo. Conociendo el volumen de cada v\u00f3xel el eje Y se puede transformar f\u00e1cilmente en volumen absoluto o relativo. En la Figura 1.6 se muestra un ejemplo de un DVH diferencial en el que cada intervalo se corresponde con una dosis absorbida de 1 Gy, en el eje Y se muestra el volumen relativo y encima de cada columna se muestra la cantidad de v\u00f3xeles que reciben una dosis comprendida entre los valores del rango de cada intervalo. Por ejemplo, 7 v\u00f3xeles reciben una dosis entre 4 y 5 Gy.

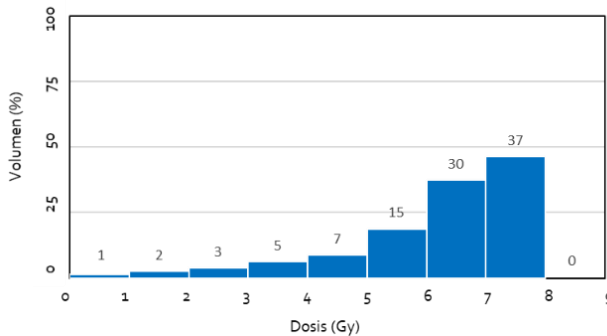


Figura 1.6 Ejemplo de un histograma dosis-volumen diferencial.

**DVH acumulado:** indica la cantidad de volumen relativo o absoluto (% o mL) que recibe una dosis mayor o igual a cierto valor de referencia. Para construir un DVH acumulado se parte

del DVH diferencial, de forma que a la cantidad de vóxeles de cada intervalo se le suman los vóxeles de todos los intervalos siguientes. Así, la cantidad de vóxeles del primer intervalo es igual al número total de vóxeles que forman el VOI, puesto que todo el volumen recibe una dosis absorbida mayor o igual a cero. En la Figura 1.7 se muestra un ejemplo de un DVH acumulado, que contiene los mismos datos que el histograma de la Figura 1.6 pero mostrados de forma acumulada. Por ejemplo, 94 vóxeles reciben 3 Gy o más.

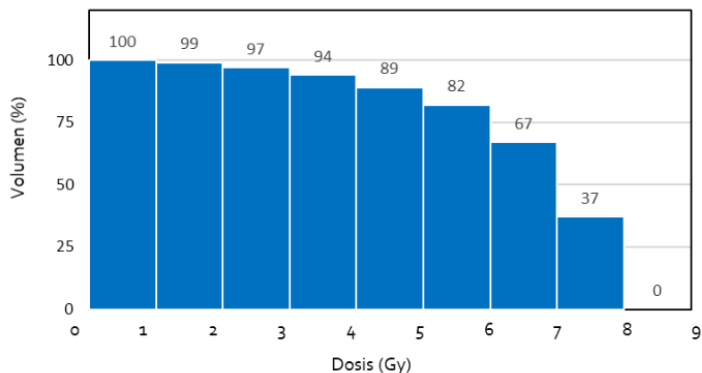


Figura 1.7 Ejemplo de un histograma dosis-volumen acumulado.

En los ejemplos (Figura 1.6 y Figura 1.7) se muestran los DVH de forma discreta. En la medida en la que los intervalos de dosis son más pequeños, los DVH se pueden mostrar de forma continua, que es como se suelen representar en radioterapia.

Los DVH permiten verificar la uniformidad de la distribución de la dosis en el volumen diana y si los órganos a riesgo reciben una dosis absorbida por encima de los límites de dosis establecidos. En el caso del volumen diana, lo ideal, según la experiencia en radioterapia, sería una función escalón con una pendiente abrupta alrededor de la dosis de prescripción. En el caso de los órganos a riesgo, los cuales se intentan proteger, se deben cumplir ciertas restricciones de dosis que se establecen a partir de parámetros dosimétricos derivados de los DVH, teniendo en cuenta la tolerancia a la radiación del órgano en cuestión.

La forma más simple de elaborar informes dosimétricos es utilizando puntos significativos del DVH que representen la distribución de dosis dentro del VOI. A continuación, se enumeran algunos de estos parámetros dosimétricos:

- Volumen total: suma de todos los vóxeles contenidos en el VOI.



- Dosis promedio ( $D_{media}$ ): suma de las dosis asignadas a cada vóxel dividido por el número total de vóxeles.
- Dosis mediana ( $D_{50\%}$ ): dosis absorbida que deja el mismo número de vóxeles con dosis mayores y menores.
- Dosis mínima ( $D_{min}$ ): dosis mínima en el VOI.
- Dosis máxima ( $D_{max}$ ): dosis máxima en el VOI.
- Volumen correspondiente a la dosis de referencia ( $V_{D_{ref}}$ ): suma de todos los vóxeles que reciben una dosis mayor o igual que ( $D_{ref}$ ).
- Dosis correspondiente al volumen de referencia ( $D_{V_{ref}}$ ): dosis tal que el volumen que recibe una dosis mayor o igual que  $D_{V_{ref}}$  es igual a  $V_{ref}$ .

Los parámetros  $V_{D_{ref}}$  y  $D_{V_{ref}}$  permiten definir restricciones. Por ejemplo, en EBRT es común que los planes de tratamiento cumplan que al menos el 95 % del volumen diana reciba el 95 % de la dosis prescrita, es decir que  $V_{95\% \text{ de dosis prescrita}} > 95\%$ .

Otra ventaja de los DVH es que permiten aplicar modelos radiobiológicos para poder predecir la probabilidad de toxicidad en tejido sano y la probabilidad de control tumoral [18]. *Kao et al. (2013)* apuntan a los DVH como una herramienta para desarrollar la dosimetría predictiva, que permitiría avanzar en tratamientos más seguros y efectivos [28].

### 3.3.4 Dosimetría pre y post tratamiento

En función de si los cálculos dosimétricos se hacen en la imagen previa o posterior al tratamiento, se diferencian dos modalidades de dosimetría: dosimetría pre-tratamiento y dosimetría post-tratamiento.

La dosimetría pre-tratamiento se basa en evaluar las imágenes de la simulación del tratamiento con  $^{99m}\text{Tc-MAA}$ . Puesto que esta es la imagen que se utiliza para la prescripción de la dosis, esta dosimetría es fundamental para el desarrollo de una planificación más individualizada y para optimizar los resultados de la RE. Son varios los trabajos publicados en los que se realiza un análisis dosimétrico 3D a partir de las imágenes de SPECT  $^{99m}\text{Tc-MAA}$  (dosimetría pre-tratamiento) [23,53–55,66]. Si bien los  $^{99m}\text{Tc-MAA}$  siguen siendo la técnica de referencia para la simulación del tratamiento, existen estudios que muestran que existen diferencias entre la biodistribución de estos y la de las  $^{90}\text{Y}$ -microesferas [67,68]. Estas diferencias son atribuibles al diferente posicionamiento del catéter en la valoración y el

tratamiento, a la degradación biológica de los  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA entre su infusión y el estudio de imagen, y a las diferencias de tamaño y forma de los  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA con respecto a las  $^{90}\text{Y}$ -microesferas [62].

La dosimetría post-tratamiento se basa en evaluar las imágenes realizadas tras la infusión de las microesferas para verificar si la distribución de las  $^{90}\text{Y}$ -microesferas coincide con la planificada en la simulación del tratamiento mediante los  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA. No sólo eso, sino que además permite establecer una relación dosis-respuesta de forma más fidedigna que la dosimetría pre-tratamiento [28,44]. Esta información es útil para comprender los mecanismos biológicos implicados en la RE y así poder establecer qué parámetros dosimétricos están directamente relacionados con los resultados del tratamiento, desde el punto de vista clínico [54]. Además, es fundamental de cara a plantearse completar la dosis de radiación con otros tratamientos. En esta línea, *Lam et al. (2013)* afirman que la dosimetría post-tratamiento puede prevenir niveles inaceptables de toxicidad en aquellos pacientes en los que está justificado un segundo ciclo de RE [69]. Aunque se han publicado datos de grupos de pacientes con buena función hepática que han tolerado varios ciclos de RE con una toxicidad aceptable [70], el riesgo de RILD en estos casos es elevado. En consecuencia, existe la necesidad de optimizar los cálculos dosimétricos para establecer dosis absorbidas limitantes [69].

Los cálculos dosimétricos post-tratamiento se pueden realizar a partir de un SPECT-CT de la radiación de frenado producida por las partículas beta que emite el  $^{90}\text{Y}$  [41,71–73] o a partir de una imagen  $^{90}\text{Y}$ -PET-CT [46,74]. Si bien la imagen post-tratamiento es la única que representa la distribución real de las esferas, la dosimetría 3D se puede ver comprometida debido a la limitada resolución espacial de la imagen SPECT de frenado y a la reducida emisión de positrones que genera imágenes PET con elevado nivel de ruido.

### [3.4 Problemática de la dosimetría en la planificación de los tratamientos de radioembolización hepática](#)

En octubre de 2019 se publicó el Real Decreto 301/2019 sobre justificación y optimización del uso de las radiaciones ionizantes para la protección radiológica de las personas con ocasión de exposiciones médicas [75]. El artículo 6, establece que “en las exposiciones médicas de pacientes debidas a tratamientos de radioterapia o de medicina nuclear, los volúmenes de planificación se planificarán individualmente y se verificará convenientemente su realización,

teniendo en cuenta que las dosis de órganos sanos y tejidos fuera de los considerados de planificación deberán ser lo más bajas que sea razonablemente posible y estarán de acuerdo con el fin deseado del tratamiento”.

Actualmente, la planificación de los tratamientos de RE, a partir de la imagen  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA SPECT-CT, es la única herramienta disponible que permite realizar una evaluación dosimétrica personalizada previa a la administración del tratamiento [76]. El objetivo de la planificación es asegurar que el tumor reciba una dosis de radiación terapéutica y minimizar la dosis absorbida en el tejido hepático sano. Son varios los autores que han demostrado que existe una relación entre las dosis absorbidas calculadas a partir de la imagen pre-tratamiento y la respuesta de los pacientes al tratamiento [77–80]. Por un lado, se ha demostrado que la dosis absorbida en el tumor tiene un impacto tanto en el tiempo libre de progresión como en la supervivencia de los pacientes [27,81–83]. Por otro lado, es conocido que una dosis de radiación excesiva en los tejidos sanos circundantes puede dar lugar a complicaciones clínicas (RILD, neumonitis rídica, úlceras gastrointestinales, etc.) [22,84]. Por lo tanto, un cálculo preciso de las dosis absorbidas en los pulmones, el tejido hepático sano y el tejido tumoral favorece la optimización del proceso de planificación de los tratamientos de RE.

Son varios los métodos dosimétricos empleados para el cálculo de la dosis absorbida en la planificación de tratamientos de RE con  $^{90}\text{Y}$ -microesferas. En general, se pueden clasificar en modelos compartimentales y modelos de dosimetría a nivel de vóxel o 3D. Dentro de estos dos grandes grupos existen subcategorías en función de la metodología empleada y de las aproximaciones matemáticas que se apliquen.

En la práctica clínica, los modelos compartimentales son los métodos dosimétricos más ampliamente utilizados. Sin embargo, en los últimos años los Servicios de Medicina Nuclear comienzan a disponer de programas comerciales que permiten el cálculo de dosis absorbidas mediante modelos dosimétricos 3D a nivel de vóxel. Además, en general, este tipo de herramientas ofrecen la posibilidad de elegir entre diferentes métodos para el cálculo de las dosis absorbidas, como son el modelo de convolución por un *kernel* de dosis y el modelo de depósito local de dosis descritos en el apartado 3.3 de este Capítulo.

Para calcular dosis absorbidas se asume que la distribución de las  $^{90}\text{Y}$ -microesferas es uniforme dentro de cierto volumen (órgano, tejido, vóxel, etc.), pero son varios los estudios

que demuestran, a partir de biopsias de tejido hepático *ex-vivo*, que la distribución de las  $^{90}\text{Y}$ -microesferas en el tejido hepático es heterogénea tanto a nivel micro como macroscópico [85–90]. En esta línea, *Fox et al. (1991)* describen una distribución heterogénea de las  $^{90}\text{Y}$ -microesferas en el parénquima hepático sano [86]. *Kennedy et al. (2004)* detectan una mayor heterogeneidad en el depósito de las microesferas en la periferia de los tumores que en la zona central de los mismos. Resultados similares fueron obtenidos por *Campbell et al. (2001)* [88]. En este contexto, surge la necesidad no sólo de caracterizar esta heterogeneidad sino de evaluar su impacto en las dosis absorbidas resultantes de aplicar diferentes métodos dosimétricos.

Independientemente del método dosimétrico empleado, resulta imprescindible realizar una segmentación previa de los compartimentos o VOIs en los que se va a calcular la dosis absorbida. Los modelos compartimentales usan los volúmenes de cada compartimento como datos de partida para calcular dosis, mientras que en los modelos 3D los cálculos dosimétricos realizan los cálculos vóxel a vóxel y, por tanto, no requieren definir compartimentos. Si bien es cierto que, como paso final, la dosimetría a nivel volumétrico se debe evaluar en cada compartimento y la segmentación es necesaria para seleccionar el volumen en el cual se desea estimar la dosis absorbida.

En la Figura 1.8 se muestra un esquema de las variables de entrada que necesita cada método de cálculo. Cualquier técnica dosimétrica necesita como variables principales de entrada el SHP y la actividad neta administrada de  $^{90}\text{Y}$ -microesferas. Además, los métodos compartimentales y los modelos 3D necesitan como variables de entrada, respectivamente, el índice TN y un factor de calibración para transformar la imagen en unidades de actividad.

En la actualidad, prácticamente ninguno de los procesos que se engloban dentro de un procedimiento dosimétrico para tratamientos de RE hepática está completamente estandarizado. En la literatura, existe una gran heterogeneidad en cuanto a los modelos matemáticos empleados para el cálculo de dosis absorbidas entre los distintos centros, e incluso dentro de un mismo centro [83,91–93]. En este contexto, surge un gran interés en abordar la comparación de diferentes técnicas en una única serie de pacientes. Este es el caso de *Dieudonné et al. (2011)* que comparan las dosis absorbidas promedio obtenidas con el modelo DPK con las predichas por el modelo de partición [53]. También *Pasciak et al. (2014)* publican un estudio en el que analizan la eficiencia de varios métodos para el cálculo de dosis

personalizado en base a imágenes pre-tratamiento, mediante la simulación de estudios de imagen realizados en maniquíes. Comparan los modelos LDM y DPK con los resultados obtenidos al utilizar Monte Carlo [65]. *Mikel et al. (2015 y 2016)* publican dos artículos en los que comparan diferentes métodos dosimétricos aplicados sobre una imagen post-tratamiento  $^{90}\text{Y}$ -SPECT-CT. En el primero comparan los modelos DPK y LDM con Monte Carlo [94], y en el segundo comparan los modelos monocompartmental y de partición con Monte Carlo [95]. Más recientemente, *Allan et al. (2020)* comparan las dosis absorbidas calculadas a partir de la imagen  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA con el modelo LDM con las obtenidas con el modelo de partición [96].

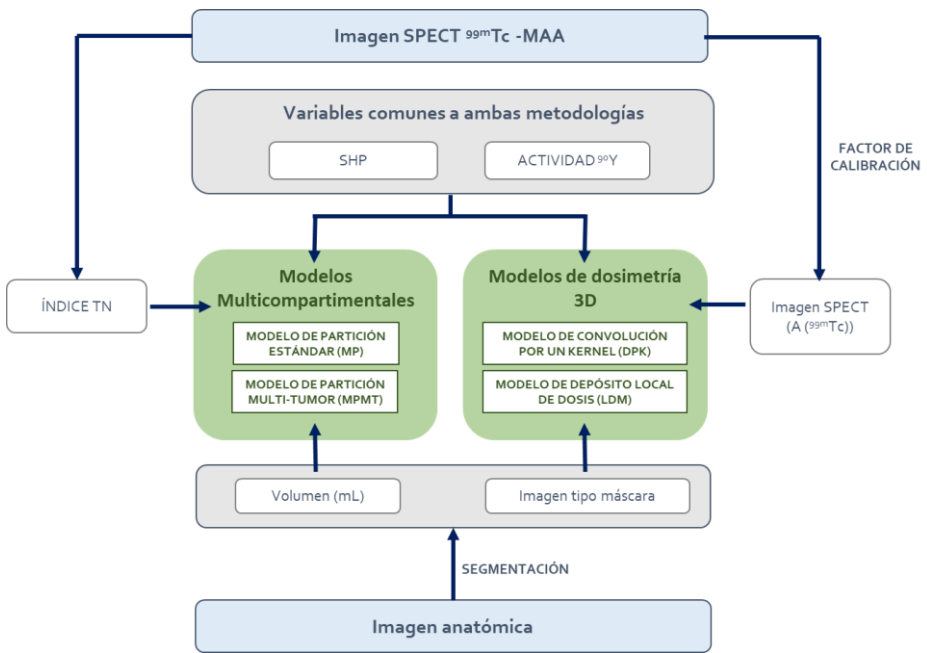


Figura 1.8 Esquema con las variables de entrada que necesita cada método para el cálculo de la dosis absorbida a partir de la imagen SPECT.

La elección entre modelos compartimentales o 3D no es la única cuestión abierta en esta problemática. Tampoco hay consenso en cómo calcular el índice TN o el factor de calibración, que se requieren en los modelos compartimentales y 3D, respectivamente.

Respecto al índice TN, parámetro fundamental en modelos compartimentales, la única recomendación emitida por la EANM, es que debe ser determinado empleando la imagen

SPECT corregida por atenuación [16]. Si bien el cálculo del índice TN, como el cociente entre la concentración acumulada en el tejido tumoral y la acumulada en tejido hepático sano, es matemáticamente sencillo, la elección de un valor de concentración de actividad de cada tejido no es trivial, debido a la heterogeneidad de la distribución de las  $^{90}\text{Y}$ -microesferas dentro de estos compartimentos. En la literatura se pueden encontrar varias metodologías para el cálculo del índice TN. El método más simple es utilizar ROIs circulares del mismo tamaño para definir un valor representativo de la concentración de actividad en el tejido sano y en el tejido tumoral, de forma que no sea necesario calcular la masa de cada compartimento [97,98]. Otra opción es emplear ROIs delimitadas de forma manual sobre un corte axial de la imagen SPECT para así obtener un valor más realista de la concentración de actividad [99]. Una alternativa más precisa es delimitar sobre la imagen SPECT los contornos, tanto del volumen diana como del tejido tumoral, incluyendo toda su extensión volumétrica [79,95,100]. Así se obtiene un valor más representativo de la concentración de actividad en ambos compartimentos, teniendo en cuenta el valor de todos los vóxeles que conforman el VOI. Asimismo, existen varias opciones a la hora de segmentar los VOIs, ya sea utilizando isocontornos sobre la imagen SPECT [79,100], dibujando el contorno de forma manual con la ayuda de la imagen anatómica [95], o incluso apoyándose en una imagen de angio-CT realizada durante la valoración de la vasculatura hepática [101,102].

El modelo de partición depende por tanto del método de cálculo del índice TN y del método empleado para la segmentación del hígado sano diana y del conglomerado tumoral, para determinar los volúmenes. La importancia de estas variables, junto con la necesidad de optimizar la metodología empleada y de evaluar su influencia en los cálculos dosimétricos fueron puestas de manifiesto por *Garin et al. (2015)* en una nota al editor [103].

Si bien, como se ha puesto de manifiesto existen diferentes procedimientos para calcular el índice TN, no hay publicaciones en las que se realice una comparativa de las diferentes metodologías y su impacto en las dosis absorbidas resultantes.

Por otro lado, volviendo a los métodos 3D, el factor de calibración es un paso clave. Este factor también se puede calcular aplicando diferentes variantes metodológicas. Son varios los autores que utilizan un factor de calibración relativo calculado a partir de las imágenes clínicas de los propios pacientes [54,94–96,104], asumiendo que la biodistribución de los  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA es idéntica a la de las  $^{90}\text{Y}$ -microesferas. Mientras que otros estudios proponen el uso de

factores de calibración absoluto calculado en base a la sensibilidad del tomógrafo SPECT [60,105–110]. Dicha sensibilidad se determina a partir de imágenes de maniqués, pero los diseños experimentales también varían de unos trabajos a otros, incluyendo imágenes gammagráficas estáticas de fuentes puntuales en aire [105,106] o de fuentes planas (tipo placa Petri) [109,110]; o imágenes SPECT-CT de maniqués cilíndricos [60,61,105,108]. Si la técnica de calibración se basa en imágenes clínicas, es obvio que la segmentación de los VOIs juega de nuevo un papel fundamental, ya que la calibración se puede basar en analizar el tejido hepático completo [54,96,104] o la región abdominal o incluso en el FOV completo del SPECT [111]. En este contexto, la EANM publicó una guía en la que se detallan los datos que deben quedar documentados en los informes dosimétricos individualizados de los pacientes [34], en la que se especifica que debe quedar patente si se ha utilizado un factor de calibración absoluto (en base a imágenes experimentales) o relativo a paciente (en base a imágenes clínicas). Además, en el caso de utilizar factores de calibración absolutos, se debe dejar constancia del tipo de maniquí y las actividades utilizadas. Si se utiliza un factor de calibración relativo a paciente, se debe detallar el método utilizado para dibujar la ROI o VOI (ejemplo: incluyendo todo el cuerpo, sólo el tronco, etc.).

Esta heterogeneidad en cuanto a la forma de proceder en el cálculo de las dosis absorbidas en los tratamientos de RE, dificulta la comparativa de los resultados de los tratamientos desde el punto de vista clínico, obtenidos en diferentes centros, para evaluar la toxicidad y la respuesta de tratamiento [112]. En esta línea, *Lam et al. (2015)* subrayan que los resultados dosimétricos y los umbrales de dosis establecidos deben ser interpretados con precaución pues existe una gran variedad de factores que pueden influir en los resultados obtenidos por los diferentes grupos, como son las diferentes propiedades radiobiológicas de los dos tipos de esferas que están disponibles comercialmente, la histología del tumor con distinto perfil de radiosensibilidad, las diferentes herramientas utilizadas para el cálculo de dosis absorbida, etc. [113].

En conclusión, existe un amplio espectro de metodologías para el cálculo de la dosis absorbida y una estandarización del uso de las mismas, podría ser de utilidad para realizar estudios multicéntricos, que permitan incluir un mayor número de pacientes y cuyos resultados tengan una mayor potencia estadística. En consecuencia, es deseable un estudio que compare el mayor número posible de métodos dosimétricos.





# Capítulo 2

## JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

### 1. JUSTIFICACIÓN

El cálculo preciso de las dosis absorbidas favorece la optimización tanto de la selección de pacientes candidatos a RE, como del proceso de planificación para maximizar su eficacia terapéutica y minimizar la toxicidad en tejido sano, dando lugar a tratamientos personalizados más seguros y eficaces. Por tanto, una metodología dosimétrica optimizada y reproducible es no sólo importante, sino esencial.

Sin embargo, los procedimientos de dosimetría de los tratamientos de RE no se encuentran estandarizados. Como se ha mostrado en el Capítulo anterior, existe un amplio espectro de modelos matemáticos para la estimación dosimétrica, y cada uno de ellos depende de diversas variables de entrada (índice TN, definición de volúmenes de interés o factor de calibración) que, a su vez pueden obtenerse con técnicas o metodologías diferentes.

En este sentido, la estandarización de los procedimientos a seguir para el cálculo de las dosis absorbidas en los tratamientos de RE se presenta como un claro objetivo dentro de la comunidad científica. Como primer paso, la Asociación Americana de Física Médica (AAPM, del inglés *American Association of Physicists in Medicine*) y la EANM describen en sus guías de 2011 los modelos dosimétricos disponibles e incluyen recomendaciones metodológicas [16,23,34]. Sin embargo, esta problemática no ha quedado resuelta en la medida en que los procedimientos, y los modelos dosimétricos, siguen estando en debate, tal como se ha puesto de manifiesto en el Capítulo 1.

Aunque en la literatura abundan las publicaciones comparando técnicas dosimétricas, no se ha encontrado ninguna publicación que abarque en una única serie de pacientes todas las variantes metodológicas existentes y que evalúe su impacto en la dosimetría pre-

tratamiento. Además, no existe ni evidencia de la concordancia entre diferentes técnicas que asegure las dosis absorbidas resultantes son equivalentes, ni un consenso sobre cuál es la metodología más adecuada.

## 2. HIPÓTESIS

Es posible optimizar la dosimetría personalizada en los tratamientos de radioembolización hepática con  $^{90}\text{Y}$ -microesferas a partir de la estandarización de los procedimientos dosimétricos pre-tratamiento.

## 3. OBJETIVOS

### 3.1 Objetivo principal

El objetivo principal de este trabajo es optimizar y estandarizar el procedimiento dosimétrico a seguir en la planificación de los tratamientos de radioembolización hepática con  $^{90}\text{Y}$ -microesferas, cuantificando la repercusión de cada variante metodológica en la dosis absorbida y caracterizando su impacto clínico.

### 3.2 Objetivos secundarios

Para alcanzar el objetivo principal se plantean los siguientes objetivos secundarios:

1. Estudiar el nivel de heterogeneidad de la distribución de las  $^{90}\text{Y}$ -microesferas en el tejido tumoral a partir de la imagen  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA SPECT, y su impacto en la estimación de las dosis absorbidas resultantes.
2. Evaluar diferentes alternativas disponibles para el cálculo del índice TN, y su impacto en las dosis absorbidas resultantes calculadas a partir de métodos multicompartimentales.
3. Calcular el factor de calibración para que la imagen SPECT sea cuantificable, y evaluar el impacto del factor de calibración del tomógrafo SPECT en las dosis absorbidas calculadas a partir de métodos de dosimetría 3D a nivel de vóxel.
4. Diseñar un nuevo método multicompartimental que tenga en cuenta la heterogeneidad de la distribución de las  $^{90}\text{Y}$ -microesferas entre las diferentes

- lesiones individuales que conforman el conglomerado tumoral, y que permita evaluar la dosis absorbida promedio en cada una de ellas.
5. Desarrollar una herramienta informática para el cálculo de dosis mediante métodos 3D a partir de imágenes de  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA SPECT-CT (pre-tratamiento), aplicando diferentes variables metodológicas.
  6. Comparar diferentes modelos dosimétricos (modelos multicompartmentales y modelos de dosimetría 3D a nivel de vóxel), en base a la dosis absorbida promedio y a los histogramas dosis-volumen.
  7. Proponer un algoritmo de recomendaciones en base a los hallazgos de esta investigación.

#### 4. ESTRUCTURA

En el Capítulo 1 se han descrito los diferentes procesos que se llevan a cabo en un tratamiento de RE y los principales métodos empleados para calcular dosis absorbidas a partir de imágenes pre-tratamiento, tanto en el tejido sano como en el tumoral, discutiendo su problemática.

En este segundo Capítulo se expone la justificación que sirve como base para el desarrollo de esta Tesis Doctoral, los objetivos establecidos y la estructura del trabajo.

En el Capítulo 3 se detalla la metodología empleada para obtener los resultados que se muestran y discuten en el Capítulo 4. Ambos tienen una estructura paralela y recogen la información referente a los pacientes incluidos, la segmentación de áreas de interés, la caracterización de la heterogeneidad tumoral, el desarrollo del nuevo método de partición multi-tumor, el cálculo del TN, la estimación de los factores de calibración y finalmente las dosis absorbidas calculadas con los diferentes métodos en la serie de pacientes incluida en el trabajo. El último apartado del Capítulo 3 recoge la metodología relativa al análisis estadístico. En el Capítulo 4 se incluye un resumen de los resultados y un último apartado de discusión de los mismos.

En el Capítulo 5 se recogen las principales conclusiones que se derivan del trabajo de investigación realizado en esta Tesis Doctoral.

Finalmente, se detallan las referencias bibliográficas consultadas, el índice de Tablas y Figuras y varios Anexos. En el primero se describen los métodos estadísticos, en el segundo se detallan los algoritmos desarrollados, en tercero se incluye material complementario y en el Anexo IV se exponen las publicaciones y comunicaciones a congresos derivadas de este trabajo.

# Capítulo 3

## MATERIAL Y MÉTODOS

### 1. PACIENTES, SIMULACIÓN Y TRATAMIENTO

Este trabajo de investigación fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de la Universidad de Navarra.

#### 1.1 *Criterios de inclusión*

Se estudiaron de forma retrospectiva pacientes con tumores hepáticos primarios y metastásicos, tratados mediante RE hepática con  $^{90}\text{Y}$ -microesferas entre 2013 y 2015 en nuestro centro. Se incluyeron los pacientes que cumplían los siguientes criterios:

- Evaluación previa con  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA resultante en un SHP inferior al 20 %.
- Posición del catéter durante la infusión de los  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA idéntica a la de las  $^{90}\text{Y}$ -microesferas.
- Disponibilidad de imágenes  $^{90}\text{Y}$  PET-CT.
- Disponibilidad de imágenes diagnósticas RM o CT con contraste adquiridas entre 1 y 6 semanas antes del tratamiento.
- Posibilidad de delimitar de forma inequívoca el tejido tumoral sobre las imágenes CT del estudio  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA SPECT-CT con la ayuda de la imagen diagnóstica previa.

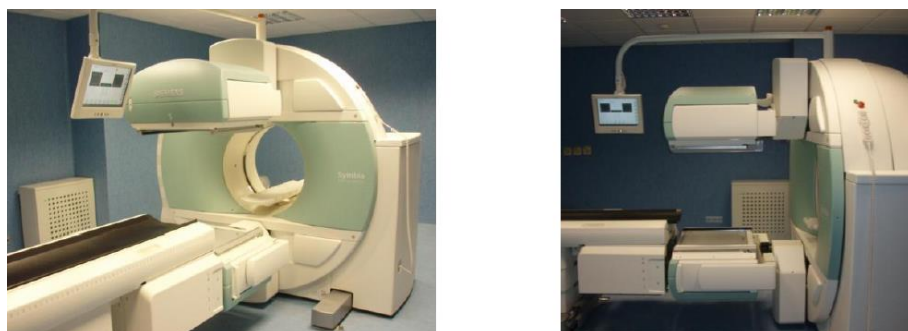
No se han tenido en cuenta otros datos clínicos de los pacientes como el tipo de tumor, la intención clínica, o los datos demográficos en los criterios de inclusión debido a que, aunque sí pueden ser relevantes en otros aspectos, no lo son a la hora de comparar los diferentes modelos dosimétricos.

Posteriormente fueron excluidos aquellos pacientes en los que las imágenes  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA SPECT-CT fueron adquiridas o reconstruidas con otros parámetros diferentes a los descritos en el siguiente apartado.

### 1.2 Adquisición de la imagen $^{99m}\text{Tc}$ -MAA SPECT-CT

Durante la arteriografía hepática y con el fin de simular la distribución de las  $^{90}\text{Y}$ -microesferas, se administraron  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA, a través de la arteria hepática desde la cual se había planeado administrar el tratamiento, según lo establecido en las guías (74- 148 MBq) [16,23].

En el transcurso de las dos primeras horas tras la infusión de los  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA se realizaron una imagen gammagráfica planar y una imagen tomográfica SPECT-CT en base a las cuales se evaluó su biodistribución, y se determinó si el paciente era candidato a RE. La adquisición de estas imágenes se realizó en una gammacámara SPECT-CT de doble cabezal (Figura 3.1), modelo Symbia T2 (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Alemania) equipada con colimadores de agujeros paralelos de baja energía y alta resolución (LEHR, del inglés *Low Energy High Resolution*).



*Figura 3.1 Equipo SPECT-CT instalado en el Servicio de Medicina Nuclear de la Clínica Universidad de Navarra. Izquierda, vista frontal. Derecha, vista lateral.*

Las imágenes gammagráficas planares, anterior y posterior, de 10 minutos de duración, se adquirieron con una matriz de  $128 \times 128$ , que se corresponde con un tamaño de pixel de  $4,8 \times 4,8 \text{ mm}^2$ , sin aplicar zoom. Se utilizó una ventana de energía centrada en 140 keV con una anchura del 15 %.

Para la imagen SPECT-CT del abdomen se adquirieron 128 proyecciones (64 por cada cabezal, situados a  $180^\circ$ ), de 20 segundos de duración cada una, y una matriz de  $128 \times 128$ ,

sin zoom ( $4,8 \times 4,8 \text{ mm}^2$ ). Para poder aplicar la corrección de dispersión mediante el método de la doble ventana durante el proceso de reconstrucción tomográfica, se realizó la adquisición empleando dos ventanas de energía centradas en 103 y 140 keV, y con una anchura del 15 %. Los parámetros de adquisición de las imágenes CT fueron 130 kV y 25 mAs de referencia, pitch de 1,5, una matriz de  $512 \times 512$  ( $0,85 \times 0,85 \text{ mm}^2$ ) y 5 mm de espesor de corte.

Las imágenes SPECT se reconstruyeron mediante el algoritmo iterativo Flash 3D (8 iteraciones, 4 subconjuntos), con un filtro Gaussiano de 8,4 mm de FWHM (del inglés, *Full Width at Half Maximum*). Se aplicaron las correcciones por atenuación, con la imagen CT, y de dispersión, a partir de los eventos registrados en una ventana energética inferior a la del fotopico. La reconstrucción, el procesado y el análisis de las imágenes se llevó a cabo en una estación de trabajo Syngo MultiModality WorkPlace (Siemens Healthcare, Erlangen, Germany).

### 1.3 Cálculo de la actividad a administrar

La prescripción de la actividad de  $^{90}\text{Y}$ -microesferas que se administró a los pacientes incluidos en este trabajo se realizó según el criterio de nuestro centro. Se utilizó el modelo BSA en el caso de tratamientos bilobares, dirigidos a todo el parénquima hepático, y el modelo de partición en tratamientos lobares y segmentarios. El procedimiento a seguir para el cálculo de la actividad mediante estos métodos se describió en el apartado 2.1.4 del Capítulo 1. Finalmente, la actividad resultante de aplicar el método correspondiente se ajustó a cada caso particular teniendo en cuenta las características clínicas de cada paciente (escaso volumen hepático o tumoral, cirrosis concomitante o quimioterapia previa), según el algoritmo descrito por *Sangro et al. (2013)* [38], para obtener un cálculo más individualizado de la actividad y un tratamiento más seguro.

El SHP se determinó a partir de la media geométrica de las cuentas registradas en el hígado y los pulmones en las imágenes gammagráficas planares anterior y posterior. Este parámetro se utilizó para el cálculo de las dosis absorbidas realizado en este estudio.

## 2. SEGMENTACIÓN DE LOS VOLÚMENES

El primer paso para llevar a cabo el cálculo retrospectivo de las dosis absorbidas es segmentar los compartimentos o VOIs. En la Figura 3.2 se presenta un esquema de los pasos que se siguieron. Se muestran en azul las variables de entrada, en gris cada uno de los procesos intermedios y en verde las variables de salida que son el resultado del proceso de segmentación y que serán necesarias para calcular las dosis absorbidas.

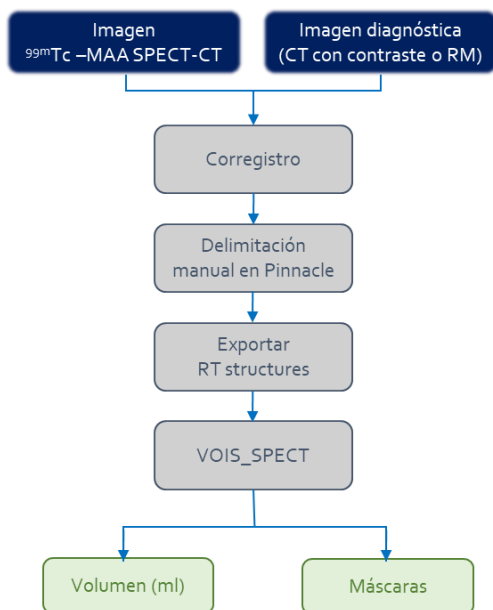


Figura 3.2 Esquema del proceso de segmentación de los volúmenes. En azul se muestran las variables de entrada y en burdeos las de salida.

En primer lugar, se delimitaron los contornos de los VOIs sobre el CT de la imagen SPETC-CT de  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA, con la ayuda de un estudio diagnóstico previo (CT con contraste o RM). La fusión de las imágenes CT se llevó a cabo mediante un registro rígido, utilizando un software específico para la planificación de tratamientos de EBRT (Pinnacle, Philips Medical System, Anover, MA).

Para cada paciente se dibujó el contorno del hígado completo ( $H_{\text{total}}$ ) y de cada uno de los tumores individuales ( $T_i$ ). En el caso de tratamientos más selectivos (lobares o segmentarios) también se delimitó el volumen hepático diana ( $H_{\text{diana}}$ ), correspondiente a un lóbulo hepático o uno/varios segmentos. Los contornos fueron delimitados por un técnico experto en



dosimetría del Departamento de Oncología Radioterápica y revisado por un médico experimentado del Servicio de Medicina Nuclear. Además, con el fin de eliminar la variabilidad interoperador, todos los contornos fueron definidos por la misma persona.

Una vez delimitado el conjunto de contornos (estructuras), se exportaron en un fichero con formato DICOM-RT (del inglés, *Digital Imaging and Communication in Medicine – Radiation Therapy*), que contiene el nombre que se le ha asignado a cada contorno y las coordenadas de los puntos que lo conforman. Para identificar correctamente en Pinnacle cada una de las estructuras se utilizó la siguiente nomenclatura:

- 'HÍGADO' para el contorno del hígado completo.
- 'TARGET' para el contorno del volumen hepático diana.
- 'MTS\_x', siendo x números consecutivos para los contornos de cada una de las lesiones tumorales.

Para llevar a cabo los cálculos dosimétricos empleando métodos de dosimetría 3D a nivel de vóxel fue necesario convertir los contornos que se delimitaron en Pinnacle en imágenes tipo máscara: matrices del mismo tamaño que la imagen  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA SPECT, cuyos elementos toman valor 0 si están fuera del contorno de la VOI ó 1 si están dentro. Además, la definición de las estructuras se llevó a cabo sobre la imagen CT y por tanto las coordenadas de los puntos que generan los contornos están en el tamaño de matriz del CT, que no coincide con el tamaño de matriz de la imagen  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA SPECT. Por lo que, fue preciso realizar un cambio de muestreo para trasladar la información de la matriz de la imagen CT a la matriz de la imagen SPECT.

Para todo ello, se desarrolló, en lenguaje Matlab (versión R2016a, MathWorks, Natick, MA, USA), el programa "VOIs\_SPECT"<sup>3</sup>, cuya variable de entrada es el archivo en formato DICOM-RT que contiene toda la información relativa a los contornos delimitados en Pinnacle y las variables de salida son las máscaras obtenidas para cada VOI, que tienen el mismo tamaño que la imagen SPECT.

En la Figura 3.3 se muestra un esquema de los contornos o estructuras que se delimitaron y que dan lugar a la segmentación de los siguientes VOIs o compartimentos:

---

<sup>3</sup> En el Anexo II de este documento se detallan las variables de entrada y de salida, el funcionamiento y el código de programación empleado en todos los algoritmos citados a lo largo de este documento.

- Tumores individuales ( $T_i$ ): cada una de las lesiones que conforman el conglomerado tumoral, que se corresponden con cada una de las estructuras MTS-x del fichero DICOM-RT.
- Conglomerado tumoral ( $T_{total}$ ): se genera como la unión de cada uno de los VOIs de los  $T_i$  que lo conforman.
- Hígado sano diana ( $HS_{diana}$ ): tejido hepático sano incluido en el volumen diana. Se calcula sustrayendo  $T_{total}$  de  $H_{diana}$ , que se corresponde con la estructura 'TARGET' del fichero DICOM-RT.
- Hígado sano total ( $HS_{total}$ ): Tejido hepático sano. Se determina sustrayendo  $T_{total}$  de  $H_{total}$ , que se corresponde con la estructura 'HÍGADO' del fichero DICOM-RT.

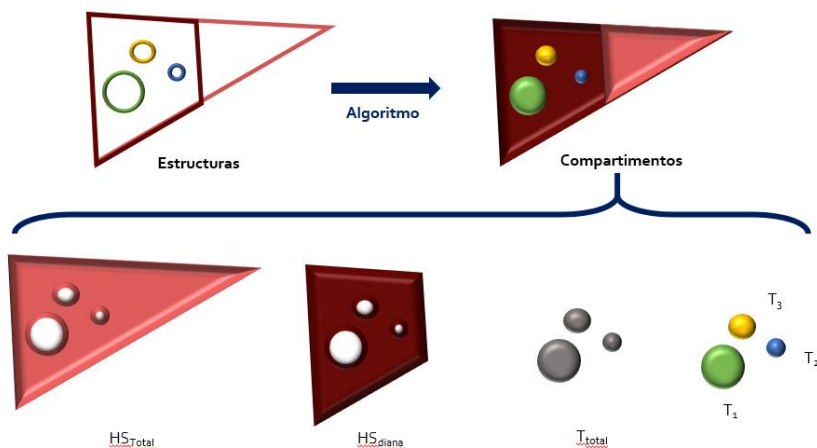


Figura 3.3 Esquema de los contornos delimitados en Pinnacle (estructuras) y los compartimentos que se generan, en los que se determinará la dosis absorbida.

Además, para el cálculo de la dosis absorbida promedio, empleando métodos multicompartimentales, es necesario conocer el volumen en mL de cada compartimento ( $V_{HS_{diana}}$ ,  $V_{HS_{total}}$ ,  $V_{T_{total}}$  y  $V_{T_i}$ ). Este dato se puede extraer directamente de Pinnacle, sin embargo, en este trabajo se calcularon multiplicando el volumen del vóxel de la imagen SPECT por el número de vóxeles que forman cada VOI (número de elementos de la máscara correspondiente que son distintos de 0). Este cálculo está integrado en el programa "análisis\_datos".

La segmentación realizada no solo se utilizó para el estudio retrospectivo de los métodos empleados en el cálculo de la dosis absorbida, sino que también fue de utilidad para estudiar el nivel de heterogeneidad que existe en la distribución de las  $^{90}\text{Y}$ -microesferas inter e intralesión.

### 3. HETEROGENEIDAD DE LA DISTRIBUCIÓN DE LAS $^{90}\text{Y}$ -MICROESFERAS EN EL TEJIDO TUMORAL

Como se ha mencionado en el apartado 3.4 del Capítulo 1, es conocido que la distribución de las  $^{90}\text{Y}$ -microesferas dentro del tejido hepático no es homogénea y, por tanto, tampoco lo será la distribución de la dosis absorbida. Uno de los objetivos de este trabajo es evaluar la heterogeneidad de la distribución de las  $^{90}\text{Y}$ -microesferas en el tejido tumoral, a partir de la información que aporta la imagen  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA SPECT-CT.

Los resultados obtenidos serán de interés para justificar las diferencias encontradas entre los diferentes modelos dosimétricos estudiados en este trabajo.

A continuación, se describe la metodología empleada para la evaluación de la heterogeneidad de la distribución de las  $^{90}\text{Y}$ -microesferas en el tejido tumoral.

En primer lugar, se evaluó la no uniformidad dentro de cada una de las 97 lesiones tumorales individuales incluidas en este trabajo (heterogeneidad intralesión), a partir del coeficiente de variación de las cuentas de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  presentes en cada vóxel del VOI, obtenido a partir de la segmentación ( $CV_{T_i}^{\text{intra}}$ ) según (35). Donde  $SD(C_{\text{voxel}})$  y  $C_{T_i}^{\text{media}}$  son, respectivamente, la desviación estándar y el promedio de las cuentas de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA registradas en cada uno de los vóxeles que integran cada lesión.

$$CV_{T_i}^{\text{intra}} (\%) = \frac{SD(C_{\text{voxel}})}{C_{T_i}^{\text{media}}} \cdot 100 \quad (35)$$

La heterogeneidad intralesión se valoró, en función del valor del  $CV_{T_i}^{\text{intra}}$  obtenido mediante la escala cualitativa propuesta en este estudio, que se presenta en la Tabla 3.1. Aunque para evaluar la heterogeneidad no se tiene en cuenta el volumen de los tumores, sí se estudió la posible asociación entre la heterogeneidad interlesión y el volumen de los mismos. El análisis estadístico llevado a cabo se detalla en el apartado 10 de este Capítulo.

Además, en pacientes cuyo conglomerado tumoral incluye más de una lesión tumoral, se representaron gráficamente las cuentas promedio de  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA registradas en cada lesión y se cuantificó la heterogeneidad de la distribución del tratamiento entre los diferentes tumores (heterogeneidad interlesión) a partir del coeficiente de variación de  $C_{T_i}^{media}$  ( $CV^{inter}$ ) según:

$$CV^{inter}(\%) = \frac{SD(C_{T_i}^{media})}{Promedio(C_{T_i}^{media})} \cdot 100 \tag{36}$$

El grado de heterogeneidad interlesión se evaluó, en función del valor de  $CV^{inter}$  obtenido, aplicando la misma escala cualitativa que para la heterogeneidad intralesión (Tabla 3.1).

Tabla 3.1 Escala cualitativa para valorar la heterogeneidad en función del coeficiente de variación.

Heterogeneidad	$CV_{T_i}^{intra}$ ó $CV^{inter}$ (%)
Baja (poco heterogéneos)	< 10
moderada	Entre 10 y 30
sustancial	Entre 30 y 50
Elevada (muy heterogéneos)	> 50

Asimismo, se evaluó la existencia de asociación entre la heterogeneidad interlesión y el número de lesiones tumorales que conforman el conglomerado tumoral.

Finalmente, se estudió si una elevada heterogeneidad interlesión está correlacionada con una elevada heterogeneidad intralesión. Para ello, se determinó para cada paciente el promedio del coeficiente de variación de todos los tumores que conforman el conglomerado tumoral ( $CV_{T_i}^{intra media}$ ), y se estudió el grado de asociación existente con  $CV^{inter}$ .

Para calcular los parámetros necesarios para evaluar la heterogeneidad intra e interlesión, se desarrolló el programa "análisis\_coef\_SPECT" en lenguaje Matlab.

#### 4. DESARROLLO DEL MODELO DE PARTICIÓN MULTI-TUMOR

Los métodos multicompartimentales se basan en el formalismo MIRD para calcular la dosis absorbida promedio en ciertos compartimentos, asumiendo una distribución homogénea de las  $^{90}\text{Y}$ -microesferas dentro de los mismos.

El ya conocido modelo de partición (en adelante modelo de partición estándar) considera tres compartimentos: los pulmones, el hígado sano diana y el conglomerado tumoral. Sin embargo, la distribución de las  $^{90}\text{Y}$ -microesferas tanto en el tejido hepático sano como en el tumoral es heterogénea.

En este trabajo, se desarrolló un nuevo modelo multicompartimental que tiene en cuenta la heterogeneidad de la distribución de las  $^{90}\text{Y}$ -microesferas entre las diferentes lesiones individuales que conforman el conglomerado tumoral, permitiendo así calcular las dosis absorbidas promedio en el tejido tumoral con una mayor precisión, ya que se individualiza el cálculo para cada lesión en lugar de considerar un valor único para todas las lesiones. El nuevo modelo de partición multi-tumor considera  $(n+2)$  compartimentos, donde  $n$  es el número de tumores que constituyen el conglomerado y los otros dos compartimentos son, al igual que en el modelo de partición estándar, los pulmones y el hígado sano diana.

Se desarrollaron las expresiones matemáticas necesarias para el cálculo de la dosis absorbida promedio en cada una de las lesiones tumorales, asumiendo las siguientes premisas:

1. La actividad neta de  $^{90}\text{Y}$ -microesferas administrada se distribuye únicamente en el hígado sano diana, los pulmones y el conglomerado tumoral.
2. La actividad que se deposita en el conglomerado tumoral es la suma de la actividad de  $^{90}\text{Y}$ -microesferas que llega a cada una de las lesiones tumorales individuales.
3. El índice  $\text{TN}_i$  de cada una de las lesiones individuales se define como el cociente entre la concentración de actividad de  $^{90}\text{Y}$ -microesferas de la lesión tumoral y la concentración de actividad de  $^{90}\text{Y}$ -microesferas en el hígado sano diana.

De ahí se deduce que el modelo de partición estándar y el modelo de partición multi-tumor comparten la formulación en lo que corresponde al cálculo de la dosis absorbida promedio en el tejido sano (pulmones e hígado diana). El desarrollo matemático para el cálculo de la dosis absorbida en el tejido tumoral se describe como resultado de esta investigación en el apartado 4 del Capítulo 4.

Finalmente, se desarrolló una herramienta, basada en Excel, para el cálculo de las dosis absorbidas en el pulmón, el hígado sano diana y cada una de las lesiones tumorales individuales mediante el modelo de partición multi-tumor.

## 5. CÁLCULO DEL ÍNDICE TN PARA DOSIMETRÍAS CON MÉTODOS MULTICOMPARTIMENTALES

Se calculó el índice TN del conglomerado tumoral para cada paciente y, adicionalmente, en aquellos pacientes con más de una lesión tumoral, también se determinó el índice TN<sub>i</sub> de cada tumor individual.

Se emplearon dos variantes metodológicas para el cálculo del índice TN del conglomerado tumoral (Método "VOIs" y Método "ROIs") y una única metodología para el determinar el índice TN<sub>i</sub>. El esquema a seguir en este apartado se muestra en la siguiente Figura:

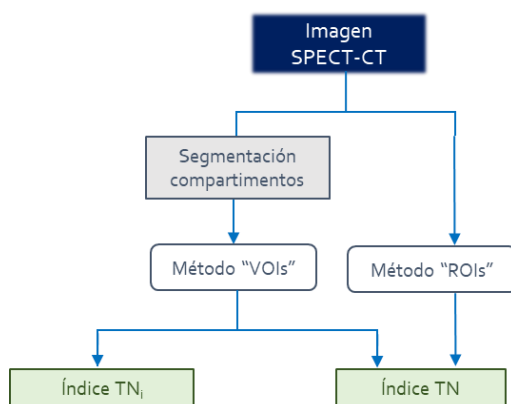


Figura 3.4 Esquema de las diferentes metodologías para el cálculo del índice TN.

### 5.1 Índice TN del conglomerado tumoral

Aunque para aquellos pacientes cuya planificación del tratamiento fue realizada mediante el modelo de partición estándar ya se disponía del valor del índice TN del conglomerado tumoral, todos los valores se volvieron a calcular de forma retrospectiva utilizando las dos variantes metodológicas a evaluar.

Independientemente de la metodología empleada, según la definición del índice TN, para el cálculo de este parámetro es necesario determinar la concentración de actividad de <sup>99m</sup>Tc-MAA en el hígado sano diana y el conglomerado tumoral sobre la imagen SPECT corregida por atenuación.

La primera variante metodológica incluida en este estudio (Método "ROIs") consiste en emplear un método simplificado, de forma que no sea necesario delimitar los contornos del

hígado sano diana y el conglomerado tumoral. El método se fundamenta en el uso de 10 ROIs circulares del mismo tamaño, colocando la mitad de las ROIs en zonas representativas del conglomerado tumoral y la otra mitad sobre el hígado sano diana (ver ejemplo en la Figura 3.5). Este proceso se llevó a cabo utilizando la aplicación Syngo MultiModality Workplace.

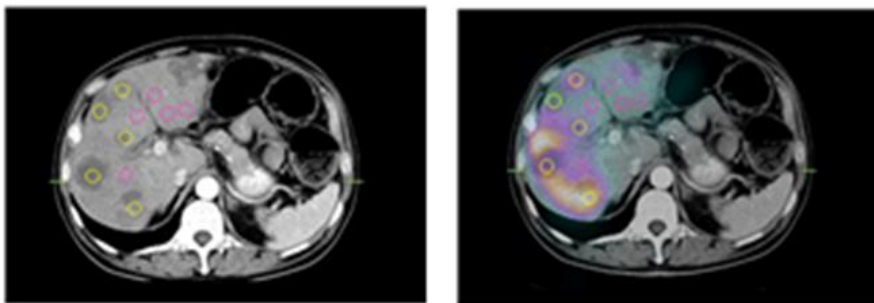


Figura 3.5 Cálculo del índice TN dibujando sobre la imagen de  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA SPECT-CT regiones de interés del mismo tamaño sobre el hígado sano diana (rosa) y el tejido tumoral (amarillo).

El médico especialista en Medicina Nuclear selecciona el tamaño de las ROIs y su posición. Al ser las ROIs del mismo tamaño no es necesario determinar la masa de cada compartimento, y el índice TN ( $TN_{ROI}$ ) se puede calcular mediante la ecuación (37), donde  $C_{ROI_i}$  son las cuentas totales registradas en la ROI<sub>i</sub>.

$$TN_{ROI} = \frac{\sum_{i=1}^5 C_{ROI_i} (T_{total})}{\sum_{i=1}^5 C_{ROI_i} (HS_{diana})} \quad (37)$$

Además, con el fin de poder evaluar la variabilidad interoperator del método "ROIs", este proceso fue llevado a cabo por dos facultativos del Servicio de Medicina Nuclear especialistas en RE. Para ello, se calcularon las diferencias entre los índices TN obtenidos por ambos facultativos, en porcentaje con respecto al promedio, y se llevó a cabo un análisis de la concordancia entre observadores.

La segunda variante metodológica incluida en este estudio (método "VOIs") se basa en segmentar los compartimentos, para determinar la actividad total depositada en cada uno de ellos ( $A_{T_{total}}$  y  $A_{HS_{diana}}$ ), y su masa en kg ( $M_{T_{total}}$  y  $M_{HS_{diana}}$ ). El índice TN ( $TN_{VOI}$ ) se

determinó mediante la expresión matemática (38)<sup>4</sup>, asumiendo que la densidad del tejido hepático es igual a 1 g/mL [14]. Así los cálculos se realizaron utilizando los volúmenes de los compartimentos en lugar de sus masas.

$$TN_{VOI} = \frac{A_{T_{Total}}/M_{T_{Total}}}{A_{HS_{diana}}/M_{HS_{diana}}} \quad (38)$$

Para el cálculo de las cuentas totales registradas en HS<sub>diana</sub> y T<sub>total</sub> y su volumen en mL, se desarrolló el programa “análisis\_cuentas\_totales” en lenguaje Matlab, que utiliza las máscaras resultantes del proceso de segmentación descrito en apartado 2 de este Capítulo.

A continuación, se evaluaron las diferencias existentes entre los índices TN del conglomerado tumoral calculados empleando los métodos “VOIs” y “ROIs”. Para ello, se calculó el error relativo (E (%)) entre el promedio de los valores obtenidos por ambos especialistas con el método “ROIs” ( $TN_{ROI}^{media}$ ) y los valores obtenidos con el método “VOIs” (referencia), según la siguiente ecuación:

$$E = 100 \cdot \frac{(referencia - valor)}{referencia} \quad (39)$$

Adicionalmente, se estudió la posible correlación entre las diferencias encontradas en los valores del índice TN calculado mediante ambos métodos y la heterogeneidad interlesión ( $CV^{inter}$ ); y en el caso concreto de los pacientes con más de un tumor individual, se estudió la existencia de una asociación entre las diferencias en el índice TN y la heterogeneidad intralesión ( $CV_{Ti}^{intra media}$ ).

Asimismo, con el fin de determinar si ambas metodologías (“VOIs” y “ROIs”) son equivalentes se estudió su correlación y concordancia.

---

<sup>4</sup> Nótese que, puesto que el factor de calibración que ha de aplicarse para convertir la información contenida en la imagen SPECT (cuentas o eventos) a actividad de <sup>99m</sup>Tc-MAA es común para todos los vóxeles de la imagen, tanto para el tejido tumoral como para el hígado sano diana, a efectos prácticos y por simplicidad se utilizarán las cuentas registradas en ambos compartimentos en lugar de la actividad.



### 5.1.1 Impacto del índice TN del conglomerado tumoral en las dosis absorbidas

En este apartado se evalúa el impacto que la elección del método de cálculo del índice TN del conglomerado tumoral tiene en las dosis absorbidas promedio, obtenidas mediante el modelo de partición estándar, tanto en el tejido sano como en el tumoral.

Se calcularon las dosis absorbidas promedio en  $HS_{diana}$ ,  $HS_{total}$  y  $T_{total}$ , mediante las expresiones (28), (40) y (29), utilizando los índices TN del conglomerado tumoral calculados mediante los métodos "ROIs" y "VOIs".

$$D_{media}^{HS_{diana}} = 49,38 \cdot \frac{A_{adm} \cdot \left(1 - \frac{SHP}{100}\right)}{M_{T_{total}} \cdot TN + M_{HS_{diana}}} \quad (28)$$

$$D_{media}^{HS_{Total}} = \frac{D_{media}^{HS_{diana}} \cdot M_{HS_{diana}}}{M_{HS_{Total}}} \quad (40)$$

$$D_{media}^{T_{total}} = TN \cdot D_{media}^{HS_{diana}} \quad (29)$$

Se evaluaron las diferencias en las dosis absorbidas obtenidas, tanto en el tejido sano ( $HS_{diana}$  y  $HS_{total}$ ) como en el tejido tumoral ( $T_{total}$ ) y se determinó el error relativo tomando como referencia las dosis calculadas con el índice TN determinado mediante el método "VOIs". Finalmente, se evaluó la concordancia entre ambas variantes metodológicas.

En base a los resultados obtenidos se proponen recomendaciones acerca de la metodología más adecuada.

### 5.2 Índice $TN_i$ de cada lesión tumoral

En aquellos pacientes cuyo conglomerado tumoral está formado por más de una lesión, se determinó el índice  $TN_i$  de cada una de las lesiones individuales que lo conforman mediante la ecuación (41). Donde  $A_{T_i}$  es la actividad total depositada en cada tumor  $T_i$ , calculada a partir de la imagen SPECT corregida por atenuación, empleando para ello el programa "análisis\_cuentas\_totales". Para realizar los cálculos se asumió que la densidad del tejido hepático es igual a 1 g/mL [14], y por tanto que el volumen en mL de cada compartimento es igual a su masa en g.

$$TN_i = \frac{A_{Ti} / M_{Ti}}{A_{HSdiana} / M_{HSdiana}} \quad (41)$$

Se calcularon las diferencias entre el índice TN del conglomerado tumoral calculado a partir de método "VOIs" y el índice  $TN_i$  de cada lesión tumoral ( $TN_{VOI}-TN_i$ ), asumiendo que el valor del índice TN del conglomerado se asigna a cada una de las lesiones individuales que lo forman.

Finalmente, se estudiaron la correlación y concordancia entre los resultados obtenidos con ambos métodos.

El impacto que tiene, en las dosis absorbidas promedio en el tejido tumoral, el uso del índice  $TN_i$  de las lesiones individuales en lugar el índice TN del conglomerado tumoral se analiza en la comparativa entre los modelos de partición estándar y de partición multi-tumor, incluida en el apartado 7 de este Capítulo.

## 6. CALIBRACIÓN DEL SISTEMA SPECT PARA DOSIMETRÍAS A NIVEL DE VÓXEL

El primer paso para llevar a cabo un cálculo dosimétrico pre-tratamiento a nivel de vóxel es convertir, a través de un factor de calibración, el valor de cada vóxel de la imagen  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA SPECT reconstruida (eventos registrados) en actividad de  $^{99m}\text{Tc}$  (Bq). El factor de calibración es propio de cada sistema SPECT y es aplicable a todas las imágenes adquiridas con ese equipo en las mismas condiciones, es decir, no depende del paciente. Para calcular este factor es necesario conocer de forma precisa la actividad del radionúclido ( $^{99m}\text{Tc}$ ) presente en el FOV del tomógrafo SPECT, y las cuentas totales registradas en la imagen SPECT.

En este trabajo se emplearon dos métodos diferentes para el determinar el factor de calibración: a partir de imágenes experimentales con maniqués y a partir de las imágenes  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA SPECT-CT adquiridas para la planificación de los tratamientos. Además, cada uno de estos métodos aglutina varias opciones. Nótese que, en el caso de utilizar factores de calibración calculados a partir de imágenes experimentales (en adelante factores de calibración absolutos), se aplica siempre el mismo factor, que es el resultado de varias adquisiciones realizadas con maniqués. Mientras que cuando se utilizan factores de calibración calculados a partir de imágenes clínicas (en adelante factores de calibración

relativos), se dispone de un factor de calibración diferente para cada paciente. Sin embargo, los factores de calibración obtenidos para diferentes pacientes deben ser reproducibles y las diferencias entre ellos no deberían ser importantes, ya que se espera que estén relacionadas únicamente con el hecho de que las condiciones de atenuación y dispersión de los fotones emitidos por el  $^{99m}\text{Tc}$  son diferentes en cada paciente, y el sistema de imagen SPECT debe ser capaz de aplicar sobre la imagen  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA SPECT-CT estas correcciones.

En la siguiente Figura se muestran las diferentes variables metodológicas que se estudiaron:

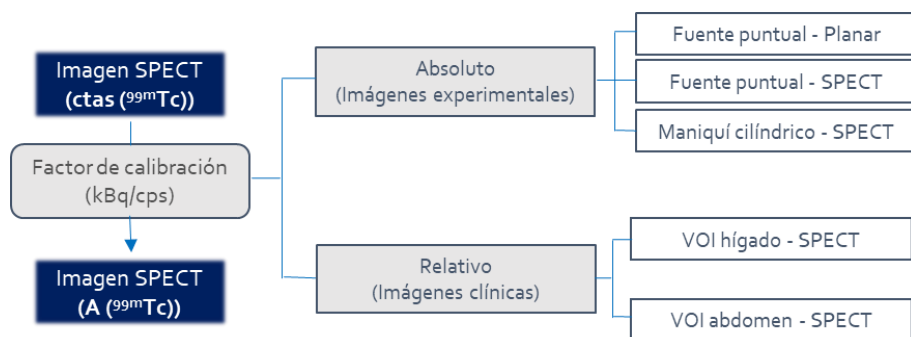


Figura 3.6 Esquema de las diferentes metodologías empleadas para el cálculo del factor de calibración.

## 6.1 Factores de calibración absolutos

Se determinó el factor de calibración a partir de la sensibilidad planar y tomográfica del tomógrafo SPECT, en base a imágenes experimentales obtenidas con fuentes puntuales y con maniqués cilíndricos preparados con una actividad conocida de  $^{99m}\text{Tc}$ . En el caso de las fuentes puntuales, al no existir atenuación en la propia fuente, se emplearon tanto imágenes estáticas planares (gammagrafías) como imágenes tomográficas (SPECT). En el caso de los maniqués cilíndricos, donde es necesario aplicar la corrección de atenuación, se adquirieron imágenes SPECT-CT.

A continuación, se detalla el procedimiento para el cálculo del factor de calibración mediante cada una de las metodologías descritas.

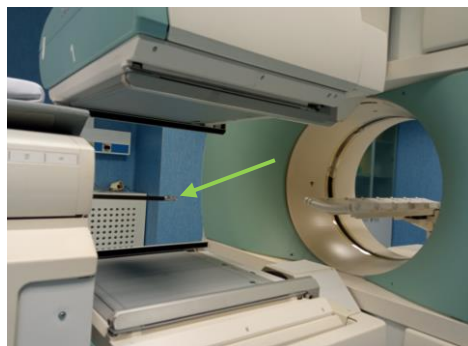
### 6.1.1 Fuente puntual

Se preparó una fuente lo más puntual posible y con una actividad lo suficientemente baja (1 - 2 MBq) para evitar que el tiempo muerto repercutiese en una menor eficiencia de detección

y que, para el tiempo de adquisición fijado, se produjese saturación de la escala de grises de la imagen, debido a que la profundidad de bits es limitada.

Se adquirieron imágenes estáticas planares (anterior y posterior) de 5 minutos de duración con la fuente colocada en aire, es decir, sin medio dispersor. Se seleccionó una matriz de adquisición de  $128 \times 128$ , sin zoom. A continuación, se realizó un estudio de imagen SPECT seleccionando los mismos parámetros de adquisición que en los estudios clínicos (ver apartado 1.2 de este Capítulo). Con el fin de evaluar la reproducibilidad del método, este proceso se repitió 10 veces, de forma que se prepararon 10 fuentes puntuales diferentes y se adquirió un conjunto de imágenes planares y tomográficas de cada una de ellas.

En la Figura 3.7 se muestra el diseño experimental utilizado para la adquisición de las imágenes de las fuentes puntuales.



*Figura 3.7 Adquisición de los estudios de imagen de una fuente puntual en aire en el tomógrafo SPECT-CT, para determinar el factor de calibración del tomógrafo. La flecha indica la posición de la fuente puntual.*

A continuación, se analizaron las imágenes y se determinó el número de cuentas totales registradas en la imagen ( $C_{\text{totales}}$ ). Para ello se utilizaron los siguientes programas:

- ImageJ (descargado de NIH website: <http://rsb.info.nih.gov/ij>) para las imágenes gammagráficas planares.
- Pmod (version 3.1, PMOD Technologies Ltd., Zürich, Switzerland) para las imágenes SPECT.

Se dibujó una ROI del área completa de las imágenes planares anterior y posterior de la fuente puntual, y se calculó  $C_{\text{totales}}$  como la media geométrica de las cuentas totales registradas en ambas proyecciones. En el caso de las imágenes tomográficas, para determinar  $C_{\text{totales}}$  se

utilizó un VOI cúbico de forma que incluyese la totalidad de la fuente puntual, tal como se indica en la siguiente Figura:

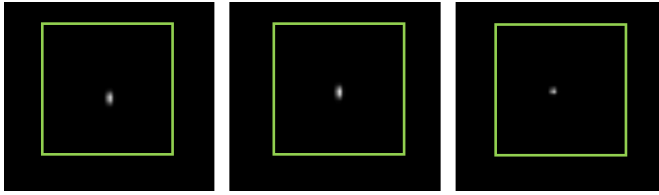


Figura 3.8 VOI cúbico para determinar la cuentas totales registradas en la imagen SPECT de la fuente puntual.

Finalmente, se calcularon los factores de calibración  $FC_{puntual}^{estática}$  y  $FC_{puntual}^{SPECT}$  (en Bq/cuentas), para cada una de las 10 adquisiciones, mediante las expresiones (42) y (43). Donde  $A(^{99m}Tc)$  es la actividad neta de  $^{99m}Tc$  de la fuente puntual, en Bq,  $T_{cal}$  es la hora a la que se midió la actividad,  $T_{adq}$  es la hora a la que se inició la adquisición del estudio de imagen y  $T_{1/2}$  es el periodo de semidesintegración del  $^{99m}Tc$ . La desintegración radiactiva de la fuente producida durante el proceso de adquisición de las imágenes, se consideró despreciable.

$$FC_{puntual}^{estática} = \frac{A(^{99m}Tc) \cdot e^{-Ln2 \frac{(T_{adq} - T_{cal})}{T_{1/2}}}}{C_{totales}} \cdot \frac{t_{planar}}{t_{proyec} \cdot N_{proyec}} \quad (42)$$

$$FC_{puntual}^{SPECT} = \frac{A(^{99m}Tc) \cdot e^{-Ln2 \frac{(T_{adq} - T_{cal})}{T_{1/2}}}}{C_{totales}} \quad (43)$$

Nótese que, en el caso de la fuente puntual, es necesario considerar que el factor de calibración se va a aplicar sobre una imagen clínica SPECT, y por tanto se debe tener en cuenta el número de proyecciones ( $N_{proyec}$ ) y corregir por el tiempo de adquisición, en segundos, ( $t_{planar}$ : tiempo de adquisición de la imagen planar,  $t_{proyec}$ : tiempo de adquisición de cada proyección).

### 6.1.2 Maniquí cilíndrico

Se preparó un maniquí cilíndrico Jaszack modelo ECT/STD/P (Data Spectrum Corporation, Hillsborough NC, EEUU) sin insertos. El maniquí tiene un diámetro interno de 21,6 cm y una altura de 18,6 cm. Se diluyó uniformemente en 6900 mL de agua una actividad de 148 MBq

de  $^{99m}\text{Tc}$ , que es la actividad de  $^{99m}\text{Tc-MAA}$  que se administra al paciente para realizar la simulación del tratamiento. El maniquí se colocó sobre la camilla, centrado en los detectores, y se realizó una imagen SPECT-CT seleccionando los parámetros de adquisición y reconstrucción que utilizados en los estudios de imagen clínicos descritos en el apartado 1.2 de este Capítulo. Con el fin de evaluar la reproducibilidad del método, este proceso se repitió 10 veces, de forma que se prepararon 10 maniqués y se adquirieron 10 estudios de imagen.

Una vez reconstruidas las imágenes, se determinó  $C_{\text{totales}}$ , utilizando el programa Pmod, como el total de cuentas registradas en un VOI cúbico colocado de forma que el maniquí completo estuviese totalmente contenido en el mismo, tal como se indica en la Figura 3.9. Finalmente, el factor de calibración ( $FC_{\text{cilindro}}^{\text{SPECT}}$ ) se calculó del mismo modo que  $FC_{\text{puntual}}^{\text{SPECT}}$ , aplicando la ecuación (43), y donde  $A(^{99m}\text{Tc})$  es la actividad neta con la que se preparó cada uno de los maniqués.

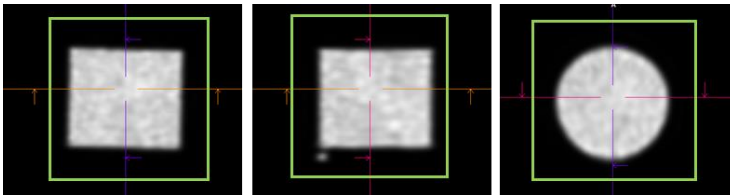


Figura 3.9 VOI cúbico que engloba el maniquí cilíndrico, utilizado para determinar la cuentas totales registradas en la imagen SPECT.

Se determinaron  $FC_{\text{puntual}}^{\text{estática}}$ ,  $FC_{\text{puntual}}^{\text{SPECT}}$  y  $FC_{\text{cilindro}}^{\text{SPECT}}$  como el valor promedio de los factores de calibración obtenidos para las 10 adquisiciones realizadas para cada metodología empleada. Asimismo, se estudió la dispersión de los resultados mediante el coeficiente de variación (CV) definido como (44).

$$CV(\%) = \frac{SD}{\text{Promedio}} * 100 \tag{44}$$

Se estudiaron las diferencias existentes entre  $FC_{\text{puntual}}^{\text{estática}}$ ,  $FC_{\text{puntual}}^{\text{SPECT}}$  y  $FC_{\text{cilindro}}^{\text{SPECT}}$  a partir de E (%) según la expresión (39), tomando como referencia el factor de calibración obtenido para el maniquí cilíndrico, pues *a priori* su geometría extensa es más similar a un paciente que la de la fuente puntual.

Finalmente, se realizó el correspondiente análisis estadístico para determinar si las diferencias entre las tres metodologías evaluadas son estadísticamente significativas (ver apartado 10 de este Capítulo).

### 6.1.3 Validación de los factores de calibración absolutos

Una vez obtenidos los factores de calibración del sistema SPECT-CT aplicando las diferentes variantes metodológicas, se llevó a cabo una validación de los mismos mediante la adquisición de imágenes de maniqués con diferentes geometrías que simulan las siguientes estructuras o volúmenes:

- Hígado sano: concentración de actividad de  $^{99m}\text{Tc}$  uniforme (fondo) de 148 kBq/mL aproximadamente, correspondiente a la concentración de actividad en los pacientes incluidos en este estudio asumiendo que el promedio de la actividad de  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA administrada al paciente (162 MBq) se distribuye uniformemente en el promedio del volumen hepático diana (1100 mL).
- Lesiones tumorales: concentración de actividad uniforme con una ratio 5:1 respecto a la concentración de actividad del fondo (esferas calientes o similares).
- Tejidos circundantes en los que no existe captación pero que generan dispersión de los fotones: agua sin actividad de  $^{99m}\text{Tc}$ , en diferentes tipos de contenedor.
- Pulmón: aire (poliespán).

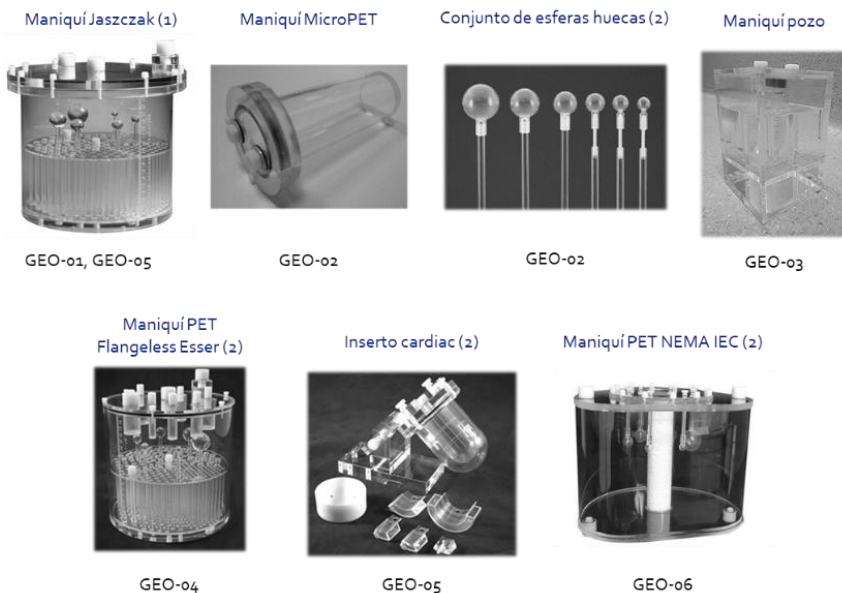
Para los diseños experimentales (en adelante geometrías, GEO-i), se utilizaron combinaciones de los maniqués e insertos que se muestran en la Figura 3.10.

Las geometrías experimentales utilizadas para validar los factores de calibración fueron:

- GEO-01: maniqué Jazsack (con una altura de 18,6 cm y un diámetro interno de 21,6 cm) sin insertos con un poliespan ocupando la mitad del volumen.
- GEO-02: maniqué cilíndrico con una altura de 18 cm y un diámetro interno de 6 cm, diseñado para su uso en equipos microPET. En el interior del maniqué se colocó una esfera de 31,2 mm de diámetro (ratio de concentración esferas : fondo = 5: 1). El maniqué se situó, a su vez, dentro de un recipiente rectangular con agua de dimensiones 22 x 22 x 35 cm<sup>3</sup>.
- GEO-03: maniqué pozo de 13 x 13 x 20 cm<sup>3</sup>, diseñado para realizar medidas de dosis absorbida en agua en Radioterapia que consta de dos pozos de diferentes tamaños.

En uno de ellos (profundidad: 13 cm y diámetro: 3,5 cm) se colocó un tubo tipo falcon (ratio de concentración esferas : fondo = 5:1), y el otro (profundidad: 13 cm y diámetro: 1,3 cm) se dejó vacío (aire).

- GEO-04: maniquí Flangeless Esser (con una altura de 18,6 cm y un diámetro interno de 20,4 cm) sin insertos, salvo los 4 cilindros que están solidarios a la tapa, y con un poliespan ocupando la mitad de su volumen. Cada uno de los cilindros del maniquí se rellenó con una concentración 5 veces superior a la del fondo.
- GEO-05: inserto cardiaco con dos concentraciones de actividad (ratio 5:1 entre la cavidad y la pared del miocardio). El inserto se colocó en el maniquí Jaszczak, que se rellenó con agua.
- GEO-06: maniquí PET NEMA IEC (con una altura de 18,0 cm y un volumen de 9,7 L) con 6 esferas calientes (ratio 5:1) de diámetros 10, 13, 17, 22, 28 y 37 mm y, un inserto cilíndrico sin actividad que simula pulmón.



- (1) Capintec, Inc.  
 (2) Data Spectrum Corporation

Figura 3.10 Maniqués e insertos utilizados para la validación de los factores de calibración absolutos. En la parte inferior de cada imagen se indica la geometría en la que se ha utilizado.



En la Figura 3.11 se muestran los cortes axial, sagital y coronal de las imágenes SPECT de cada uno de los seis diseños experimentales fusionadas con las imágenes CT.

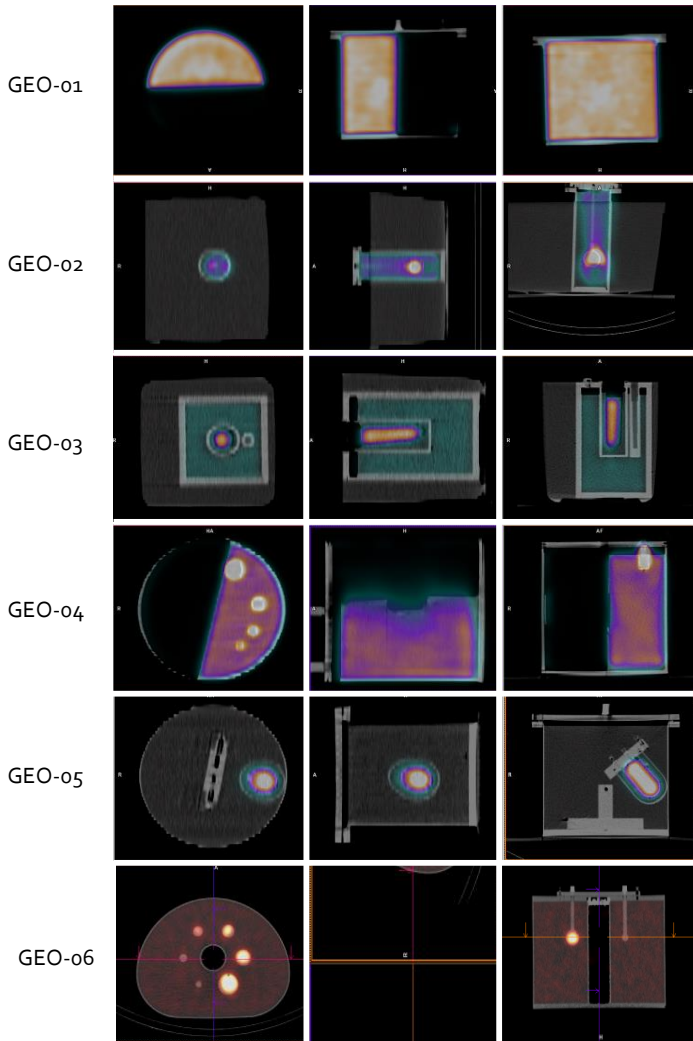


Figura 3.11 Imágenes SPECT-CT obtenidas de las diferentes configuraciones geométricas.

Durante la preparación los maniqués se midieron, en el activímetro, las actividades inicial ( $A_0$ ) y residual ( $A_{res}$ ) con los que se rellenaron los diferentes compartimentos, y se registró la hora a la que se realizaron las medidas ( $T_0$  y  $T_{res}$ ). Finalmente, se calculó la actividad total presente en el maniquí ( $A_{activímetro}$ ) en el momento de la adquisición de la imagen ( $T_{adq}$ )

mediante (45), donde  $i$  es el número de compartimentos utilizados y  $T_{1/2}$  el periodo de semidesintegración del  $^{99m}\text{Tc}$ . Una vez preparado el maniquí, se realizó un estudio de imagen SPECT-CT seleccionando los parámetros de adquisición y reconstrucción utilizados en la práctica clínica.

$$A_{\text{activímetro}} = \sum_i \left( A_0 \cdot e^{-\text{Ln}2 \cdot \frac{(T_{\text{adq}} - T_0)}{T_{1/2}}} - A_{\text{res}} \cdot e^{-\text{Ln}2 \cdot \frac{(T_{\text{adq}} - T_{\text{res}})}{T_{1/2}}} \right) \quad (45)$$

Asimismo, se midió la actividad de  $^{99m}\text{Tc}$  ( $A_{\text{calculada}}$ ), en Bq, a partir de la imagen SPECT reconstruida, para cada uno de los factores de calibración (FC) a validar, mediante la siguiente expresión:

$$A_{\text{calculada}} = FC \cdot C_{\text{total}}(^{99m}\text{Tc}) \quad (46)$$

Donde  $C_{\text{total}}(^{99m}\text{Tc})$  es el número total de cuentas registradas en la imagen SPECT, determinadas mediante un VOI cúbico del tamaño de la imagen, según se muestra en la Figura 3.12. Este análisis de la imagen se realizó utilizando el programa Pmod.

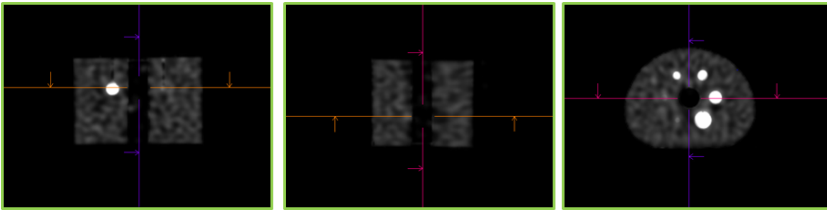


Figura 3.12 VOI que engloba la imagen SPECT para determinar el número de cuentas totales registradas en la misma. Las imágenes se corresponden con la GEO-06

Para cada geometría, se calculó el error relativo (E (%)) entre la actividad calculada a partir de la imagen SPECT mediante  $FC_{\text{puntual}}^{\text{estática}}$ ,  $FC_{\text{puntual}}^{\text{SPECT}}$  y  $FC_{\text{cilindro}}^{\text{SPECT}}$  y la actividad total medida en el activímetro, tomando esta última como referencia, pues es el sistema de medida habitual en los Servicios de Medicina Nuclear. Asimismo, se determinaron los errores relativos promedio para cada metodología ( $FC_{\text{puntual}}^{\text{estática}}$ ,  $FC_{\text{puntual}}^{\text{SPECT}}$  y  $FC_{\text{cilindro}}^{\text{SPECT}}$ ).

La actividad presente en cada vóxel de la imagen  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA SPECT de cada paciente, necesaria para los cálculos dosimétricos mediante métodos 3D, únicamente puede determinarse aplicando el factor de calibración sobre la imagen SPECT. Por ello, debe verificarse que la actividad medida a partir de la imagen SPECT equivale a la actividad medida en el activímetro. Con este objetivo, se evaluaron la correlación y concordancia entre ambos

métodos (factor de calibración y activímetro) a partir de imágenes experimentales de maniquíes, para cada una de las variantes metodológicas incluidas en este trabajo (ver apartado 10 de este Capítulo).

El hecho de que ambos cálculos sean comparables implica que el factor de calibración obtenido se puede aplicar en la práctica clínica para determinar la actividad de  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA contenida en cada uno de los vóxeles de la imagen SPECT. En base a los resultados obtenidos se determinó la metodología más recomendable.

## 6.2 Factores de calibración relativos

En el caso de los pacientes incluidos en este estudio retrospectivo, las imágenes  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA SPECT-CT se realizaron sobre la región abdominal, de forma que no todo el parénquima pulmonar estaba incluido en la imagen. Por tanto, el factor de calibración se calculó asumiendo que la totalidad de actividad de  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA se deposita en el tejido hepático a excepción de la fracción de  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA que llega al pulmón (SHP). Así el FC se determinó a partir de las cuentas totales registradas en el tejido hepático y de la actividad de  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA administrada corregida por el SHP, parámetro calculado a partir de las imágenes gammagráficas.

Se emplearon dos formas de segmentar el tejido hepático para calcular el número total de cuentas registradas en él. En primer lugar, se dibujó un VOI cúbico sobre la imagen SPECT con la ayuda de la imagen CT, incluyendo toda la región abdominal del paciente y procurando excluir el tejido pulmonar (ver Figura 3.13 A). En segundo lugar, se utilizó el VOI ajustado al contorno del hígado, resultante del proceso de segmentación descrito en el apartado 2 de este Capítulo (ver Figura 3.13 B).

Para calcular las cuentas totales registradas mediante el VOI cúbico ( $C_{\text{cubo}}$ ), se analizaron las imágenes SPECT-CT en el programa Pmod. Con el fin de poder evaluar la reproducibilidad del método, el posicionamiento del VOI fue llevado a cabo por dos operadores diferentes.

Para calcular las cuentas totales registradas en el VOI ajustado al contorno del parénquima hepático ( $C_{\text{higado}}$ ) se desarrolló el programa "cuentas\_totales\_higado" en lenguaje Matlab, que suma el valor de aquellos vóxeles de la imagen que están dentro del contorno del hígado total.

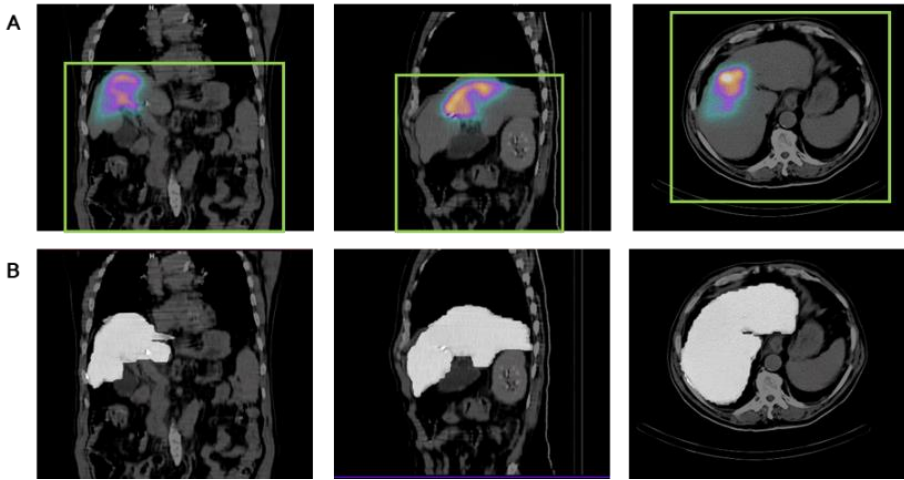


Figura 3.13 Imágenes SPECT-CT del paciente 7, a partir de las cuales se determinaron las cuentas registradas en el parénquima hepático empleando: A) VOI cúbico y B) VOI ajustado al contorno del hígado.

Los factores de calibración  $FC_{relativo}^{cubo}$  y  $FC_{relativo}^{higado}$  se calcularon aplicando la ecuación (47). Donde  $A(^{99m}Tc)$  es la actividad de  $^{99m}Tc$ -MAA administrada al paciente, medida en Bq,  $T_{cal}$  es la hora a la que se midió la actividad,  $T_{adq}$  es la hora a la que se inició la adquisición del estudio de imagen  $^{99m}Tc$ -MAA SPECT-CT,  $T_{1/2}$  es el periodo de semidesintegración del  $^{99m}Tc$  y  $C(^{99m}Tc)$  es  $C_{cubo}$  o  $C_{higado}$ , medido en cuentas, según el método aplicado. Como la imagen que se utiliza para determinar el factor de calibración es la misma imagen sobre la que se aplicará dicho factor no se corrige por la desintegración radiactiva de los  $^{99m}Tc$ -MAA que se produce durante el proceso de adquisición de la imagen.

$$FC = \frac{A(^{99m}Tc) \cdot e^{-\ln 2 \cdot \frac{(T_{adq} - T_{cal})}{T_{1/2}}} \cdot \left(1 - \frac{SHP}{100}\right)}{C(^{99m}Tc)} \quad (47)$$

Los resultados se mostrarán como el valor promedio de los factores de calibración obtenidos para todos los pacientes incluidos en este estudio y para cada metodología empleada. Asimismo, se estudió la dispersión de los resultados derivados de cada metodología mediante el CV de los FC obtenidos a partir de las imágenes de cada paciente.

Se investigó la reproducibilidad del método empleado para el cálculo del  $FC_{relativo}^{cubo}$ , a partir de la comparativa entre los valores obtenidos para dos observadores independientes, estudiando la correlación y concordancia entre los resultados.

Asimismo, se evaluaron las diferencias existentes entre ambas variantes metodológicas ( $FC_{relativo}^{cubo}$  y  $FC_{relativo}^{higado}$ ) a partir del error relativo calculado tomando como referencia el factor de calibración obtenido a partir de la VOI que engloba el hígado completo. Para realizar esta comparativa, se calculó el promedio del factor de calibración obtenido por los dos operadores a partir del VOI cúbico ( $FC_{relativo\ media}^{cubo}$ ).

Además, se estudió la posible asociación entre el error relativo del  $FC_{relativo\ media}^{cubo}$  con respecto a  $FC_{relativo}^{higado}$  y el valor del SHP determinado para cada paciente en la planificación del tratamiento.

Se evaluó si ambas metodologías son comparables y se pueden utilizar de forma indistinta (Bland-Altman), y se determinaron los coeficientes de correlación y concordancia. Además, se realizó el correspondiente análisis estadístico para determinar si el sesgo es significativamente distinto de cero.

Finalmente, basándose en los resultados obtenidos, se evaluó la variante metodológica más apropiada para el cálculo del factor de calibración obtenido a partir de imágenes clínicas.

### 6.3 Comparación de los factores de calibración absolutos y relativos

En función de los resultados obtenidos en los apartados anteriores se seleccionaron las metodologías más apropiadas para el cálculo del factor de calibración a partir de imágenes experimentales y clínicas. En este apartado se evaluaron las diferencias entre las variantes metodológicas seleccionadas a partir de E (%) según la expresión (39). Se tomó como referencia el factor de calibración obtenido a partir de imágenes experimentales, debido a que, en este trabajo de investigación, la actividad de  $^{99m}\text{Tc}$  contenida en los maniqués se midió de forma precisa. Asimismo, se evaluó la significación estadística de las diferencias encontradas empleando la prueba estadística correspondiente.

Como ya se ha mencionado, el cálculo del factor de calibración se basa en asumir que se conoce de forma precisa la actividad de  $^{99m}\text{Tc}$  presente en el FOV del tomógrafo SPECT, por tanto, es necesario conocer no solo la actividad preparada para la administración sino también la actividad residual de  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA. Al ser un estudio de carácter retrospectivo y tratarse de pacientes para los que se realizaba la planificación en base a los modelos BSA o

MP, no se recogió, en el procedimiento clínico, información relativa a la actividad residual de  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA.

Con el fin de estudiar la repercusión de considerar despreciable la actividad residual de  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA en el cálculo del factor de calibración se realizó un análisis prospectivo en una muestra de 64 pacientes candidatos a RE (107 jeringas), desde noviembre de 2016 hasta agosto de 2020. Para la planificación del tratamiento con  $^{90}\text{Y}$ -microesferas, a cada paciente se le administró la actividad de una o varias jeringas (una por cada vía de administración).

Se determinó el valor promedio de la actividad residual medida, su SD y el CV. Asimismo, se calculó para cada paciente el porcentaje de actividad residual con respecto a la actividad total preparada, y se analizó la distribución de las diferencias para todos los pacientes incluidos en el estudio. También se estudió la posible asociación entre la actividad contenida en cada jeringa y el porcentaje de actividad residual.

Finalmente, con el fin de verificar si las diferencias encontradas entre los factores de calibración absolutos y relativos están relacionadas con el hecho de asumir despreciable la actividad residual de  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA, se comparó el error relativo entre los factores de calibración absolutos y relativos con el porcentaje de actividad residual promedio. Asimismo, se evaluó la variabilidad tanto de la actividad residual como del factor de calibración relativo.

#### 6.4 Impacto del factor de calibración en las dosis absorbidas

El factor de calibración es un paso clave en la implementación de la dosimetría 3D a nivel de vóxel, y por tanto cualquier error cometido en el proceso de cálculo del mismo tendrá un impacto en las dosis absorbidas resultantes. De ahí la necesidad de optimizar la metodología empleada y conocer cómo puede influir en los cálculos dosimétricos posteriores.

Con el fin de evaluar el impacto de la elección del método para calcular el factor de calibración en las dosis absorbidas resultantes, se desarrollaron las expresiones matemáticas empleadas para el cálculo de la dosis absorbida aplicando tanto el factor de calibración obtenido a partir de imágenes experimentales como el resultante de utilizar imágenes clínicas. Mostrando así las variables que intervienen en cálculo en cada caso.

Finalmente, en función de los resultados obtenidos, se propone una recomendación con respecto a la forma más adecuada de proceder para determinar el factor de calibración.

## 7. COMPARACIÓN DE MÉTODOS DOSIMÉTRICOS

En este apartado se describe el proceso del cálculo de dosis absorbida en el parénquima hepático sano y en el tejido tumoral mediante las metodologías evaluadas en este estudio, así como los criterios en base a los cuales se evaluarán las diferencias entre métodos.

Para los cálculos dosimétricos se utilizarán resultados obtenidos en los pasos descritos en los epígrafes anteriores, como son la segmentación de los volúmenes, el índice TN o el factor de calibración

Todos los cálculos de dosis se realizaron de forma retrospectiva, independientemente del método que se hubiese empleado para el cálculo de la actividad de  $^{90}\text{Y}$ -microesferas a administrar en la planificación del tratamiento. Es decir, que, aunque dichos cálculos se hayan realizado utilizando el modelo de partición estándar en aquellos tratamientos más selectivos (lobares o segmentarios), las dosis absorbidas se recalcularon. Así, las siguientes variables de entrada fueron comunes para todas las metodologías a evaluar:

- Actividad neta de  $^{90}\text{Y}$  administrada.
- SHP, determinado en la planificación del tratamiento, a partir de las imágenes gammagráficas
- Volumen en mL o máscaras de los compartimentos, resultantes del proceso de segmentación.

A continuación, se describe la metodología empleada para el cálculo de la dosis absorbida mediante métodos multicompartimentales y modelos dosimétricos 3D.

### 7.1 Cálculo de la dosis absorbida mediante métodos multicompartimentales

Se calcularon de forma retrospectiva las dosis absorbidas promedio, tanto en el tejido sano ( $HS_{\text{diana}}$  y  $HS_{\text{total}}$ ) como en el tumoral ( $T_{\text{total}}$ ), mediante los dos modelos multicompartimentales incluidos en este estudio:

- Modelo de partición estándar (MP).
- Modelo de partición multi-tumor (MPMT).

Nótese que ambos modelos comparten formulación matemática en cuanto al cálculo de la dosis absorbida en el tejido sano. Además, el modelo MPMT se aplicó únicamente en aquellos pacientes cuyo conglomerado tumoral está constituido por más de una lesión.

La dosis absorbida promedio en el volumen diana sano se calculó mediante la siguiente expresión:

$$D_{media}^{HS_{diana}} = 49,38 \cdot \frac{A_{adm} \cdot \left(1 - \frac{SHP}{100}\right)}{M_{T_{total}} \cdot TN + M_{HS_{diana}}} \quad (28)$$

Para el cálculo de la dosis absorbida promedio en el parénquima hepático sano total, se reescaló la dosis absorbida en el volumen diana sano al volumen hepático sano total (ecuación (40)), donde  $M_{HS_{total}}$  es la masa del hígado sano en kg.

$$D_{media}^{HS_{total}} = \frac{D_{media}^{HS_{diana}} \cdot M_{HS_{diana}}}{M_{HS_{total}}} \quad (40)$$

La dosis absorbida promedio en el conglomerado tumoral se determinó aplicando el modelo de partición estándar, mediante la ecuación:

$$D_{media}^{T_{total}} = \frac{49,38 \cdot A_{adm} \cdot \left(1 - \frac{SHP}{100}\right) \cdot TN}{M_{T_{total}} \cdot TN + M_{HS_{diana}}} \quad (48)$$

Para aquellos pacientes con más de una lesión tumoral se determinó la dosis absorbida promedio en cada tumor, aplicando el modelo de MPMT propuesto en este estudio, mediante la ecuación (49). El desarrollo matemático del método se describe en el apartado 4 del Capítulo 4. Asimismo, se determinó la dosis absorbida promedio en el conglomerado tumoral como el promedio de las dosis absorbidas en cada una de las N lesiones individuales que lo conforman, según (50).

$$D_{media}^{T_i} \text{ (Gy)} = 49,38 \cdot \frac{A_{adm} \cdot \left(1 - \frac{SHP}{100}\right)}{M_{HS_{diana}} + M_{T_{total}} \cdot TN} \cdot TN_i \quad (49)$$

$$D_{media}^{T_{total}} = \frac{\sum_{i=1}^N D_{media}^{T_i}}{N} \quad (50)$$



Para el cálculo de las dosis absorbidas promedio, se asumió que la densidad del parénquima hepático es igual a 1 g/mL y, por tanto, las masas de los compartimentos se consideraron equivalentes a sus volúmenes.

## 7.2 Cálculo de la dosis absorbida mediante métodos 3D a nivel de vóxel

Se calcularon las dosis absorbidas a nivel de vóxel, aplicando dos métodos dosimétricos 3D: LDM y DPK.

En primer lugar, se aplicó el factor de calibración obtenido según lo descrito en el apartado 5 de este Capítulo para convertir la información contenida en cada uno de los vóxeles de la imagen  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA SPECT (eventos registrados) en actividad de  $^{90}\text{Y}$ -microesferas. Aunque se describen diferentes métodos para calcular los factores de calibración, las dosis absorbidas se determinaron empleando el factor de calibración relativo a paciente, determinado a partir de un VOI ajustado al contorno hepático.

En segundo lugar, se calculó la actividad acumulada en cada vóxel de la imagen SPECT según la expresión matemática (31), considerando que el periodo de tiempo es infinito.

$$\tilde{A}_{\text{vóxel}}(\text{vóxel}_S, \infty) = \int_0^{\infty} A_{\text{vóxel}_S} \cdot e^{-\frac{\ln 2}{T_{1/2}} \cdot t} dt = A_{\text{vóxel}_S} \frac{T_{1/2}({}^{90}\text{Y})}{\ln 2} \quad (31)$$

A continuación, se calcularon las matrices de dosis absorbida mediante el método DPK mediante la expresión matemática (32), donde los valores S vienen dados por un *kernel* de dosis correspondiente a un tamaño de vóxel cúbico de 4,8 mm, extraído de la base de datos de Strigari y Lanconelli [64].

$$D(\text{vóxel}_T, T_D) = \sum_{\text{vóxel}_S} \tilde{A}(\text{vóxel}_S, T_D) \otimes S(\text{vóxel}_T \leftarrow \text{vóxel}_S) \quad (32)$$

Para el cálculo de la matriz de dosis absorbidas mediante el método LDM, se aplicó la ecuación matemática (33), donde el valor S que viene dado por la expresión (34), para un tamaño de vóxel cúbico de 4,8 mm.

$$D_{\text{vóxel}} = \tilde{A}_{\text{vóxel}} \cdot S \quad (33)$$

$$S = 0,144 \cdot \frac{1}{V_{\text{vóxel}}} \quad (34)$$

Con el fin de proporcionar una herramienta informática que permita llevar a cabo una dosimetría mediante métodos 3D a partir de imágenes de  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA SPECT-CT, aplicando diferentes variables metodológicas, se diseñaron varios algoritmos en lenguaje Matlab, en los que se ha integrado todo el proceso descrito en este apartado. Al ejecutar el programa principal "análisis\_datos", se obtienen todos los resultados necesarios para el cálculo de las dosis absorbidas. Este programa se apoya en subrutinas y en el resultado de otros programas secundarios, cuya estructura se puede consultar en el Anexo II de este documento.

Estos programas utilizan como variables de entrada:

- El valor del SHP.
- La actividad de  $^{90}\text{Y}$ -microesferas administrada (GBq).
- La actividad neta de  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA (mCi)<sup>5</sup> y la hora de medida.
- La imagen  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA SPECT en formato DICOM.
- El fichero en formato DICOM-RT con las estructuras (contornos) de cada uno de los VOIs delimitados en Pinnacle, a partir del cual se generan las máscaras.

Los programas están diseñados para poder determinar dosis absorbidas teniendo en cuenta las siguientes variantes metodológicas<sup>6</sup>:

- Factor de calibración relativo + modelo dosimétrico LDM.
- Factor de calibración relativo+ modelo dosimétrico DPK.
- Factor de calibración absoluto + modelo dosimétrico LDM.
- Factor de calibración absoluto + modelo dosimétrico DPK.

Para cada metodología estudiada se obtuvo:

- Matriz de dosis absorbida en formato DICOM.
- Histogramas dosis-volumen para cada VOI.
- Parámetros dosimétricos derivados de los DVH para cada VOI:  $V_{20\text{Gy}}$  para el tejido hepático sano,  $D_{70\%}$ ,  $V_{80\text{Gy}}$  y  $V_{100\text{Gy}}$  para el tejido tumoral y  $D_{\text{media}}$ ,  $D_{\text{min}}$ ,  $D_{\text{max}}$ ,  $D_{5\%}$ ,  $D_{25\%}$ ,  $D_{50\%}$ ,  $D_{75\%}$  y  $D_{95\%}$  para ambos.

---

<sup>5</sup> En el programa se introduce la actividad en mCi, y no en MBq, debido a que en la práctica clínica del Servicio de Medicina Nuclear se utilizan estas unidades para registrar la actividad preparada de  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA.

<sup>6</sup> Sin embargo, los datos obtenidos con el factor de calibración absoluto no se analizaron debido a que como se detalla en el siguiente Capítulo no se disponía de la actividad residual de  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA.

Además, se calculó la dosis absorbida promedio en el conglomerado tumoral como la media de la dosis absorbida promedio de cada una de las lesiones individuales que lo conforman (ecuación (50)).

### 7.3 Evaluación de las diferencias entre los métodos dosimétricos

Las diferencias entre los modelos multicompartmentales y los métodos de dosimetría 3D se evaluaron en términos de la dosis absorbida promedio.

En el tejido sano ( $HS_{diana}$  y  $HS_{total}$ ) se compararon las dosis absorbidas promedio obtenidas mediante:

- Modelo de partición estándar utilizando el índice TN del conglomerado tumoral calculado mediante el método "VOIs".
- Modelos de dosimetría 3D (DPK y LDM) utilizando el factor de calibración relativo a paciente (VOI ajustado al contorno del hígado).

En el tejido tumoral ( $T_i$  y  $T_{total}$ ) se compararon las dosis absorbidas promedio obtenidas mediante:

- Modelos multicompartmentales (MP y MPMT) utilizando el índice TN del conglomerado tumoral calculado mediante el método "VOIs".
- Modelos de dosimetría 3D (DPK y LDM) utilizando el factor de calibración relativo a paciente (VOI ajustado al contorno del hígado).

Adicionalmente, se estudió la posible dependencia de las diferencias en las dosis absorbidas promedio en cada uno de los tumores individuales ( $\Delta D_{mean}^{T_i}$ ) entre MP y los métodos MPMT, LDM y DPK, con las diferencias entre el índice TN del conglomerado tumoral y el índice  $TN_i$  de cada uno de los tumores individuales.

Asimismo, se evaluó la existencia de una asociación entre las siguientes variables:

- La heterogeneidad intralesión y las diferencias entre el modelo MPMT y los métodos de dosimetría 3D, en términos de dosis absorbida.
- El volumen de las lesiones y la diferencias entre los diferentes métodos, en términos de dosis absorbida.

Las diferencias entre los dos métodos de dosimetría 3D (LDM y DPK), además de en términos de la dosis absorbida promedio, también se evaluaron en base a los DVH y los parámetros dosimétricos derivados de los mismos obtenidos tanto en el tejido sano ( $HS_{diana}$  y  $HS_{total}$ ) como en el tumoral ( $T_i$ ).

Todas las comparaciones entre métodos se realizaron por parejas, y se calcularon las diferencias entre las dosis absorbidas y su porcentaje con respecto al valor promedio. Asimismo, se estudió la correlación y concordancia existente entre las metodologías y se realizó un análisis estadístico de las diferencias encontradas.

Adicionalmente, se han estudiado las diferencias entre las imágenes paramétricas en términos de dosis absorbida, calculadas mediante los modelos DPK y LDM:

- Mediante la sustracción voxel a voxel de las mismas, para lo cual se diseñó el programa "imagen\_resta" en Matlab.
- A partir del cálculo de la métrica NMSE (del inglés, *Normal Mean Square Error*) definida por *Pacilio et al. (2016)* [104] según (51). Donde,  $x_i$  es el voxel  $i$ -ésimo de la imagen paramétrica obtenida con el método DPK y  $p_i$  es el voxel  $i$ -ésimo de la imagen paramétrica obtenida con el método LDM, definida como imagen de referencia. Para ello se diseñó el programa "NMSE" en lenguaje Matlab.

$$NMSE = 100 \cdot \frac{\sum_i (x_i - p_i)^2}{\sum_i p_i^2} \quad (51)$$

Además, con el fin de verificar si el transporte de energía entre vóxeles vecinos se puede considerar implícito en el propio proceso de adquisición de la imagen SPECT, justificando así el uso del método LDM, se comparó de forma cualitativa la PSF del tomógrafo SPECT en el que se han realizado todos los estudios de imagen incluidos en este trabajo con el *kernel* de dosis utilizado para el cálculo de la dosis absorbida mediante el modelo DPK. Para ello, la PSF se calculó a partir de la imagen SPECT de una fuente puntual en aire, sin medio dispersor. Se utilizó una de las adquisiciones realizadas para el cálculo del factor de calibración (apartado 6.1 de este Capítulo). Para el análisis, se trazó un perfil utilizando el programa ImageJ, y se ajustó a una función gaussiana.

## 8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizó con el programa Stata v.15 (StataCorp, Texas (EEUU)).

Los resultados obtenidos se presentarán cómo promedio  $\pm$  SD o mediana (rango).

A lo largo de esta Tesis Doctoral se realizaron los siguientes análisis estadísticos:

- Comparación de muestras.
- Correlación entre variables.
- Regresión lineal simple.
- Concordancia entre variables.

En todos ellos se aplicó como valor de significación estadística  $p < 0,05$ .

Una descripción más detallada de las pruebas realizadas y la forma de proceder en cada una de ellas se incluye en el Anexo I.



# Capítulo 4

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 1. PACIENTES, SIMULACIÓN Y TRATAMIENTO

De acuerdo a los criterios de inclusión descritos en el apartado 1 del Capítulo 3, la serie final estudiada incluye 13 pacientes, con un total de 97 lesiones tumorales, clasificados de la siguiente manera:

- 4 tratamientos bilobares (hígado completo).
- 8 tratamientos lobares (1 lóbulo izquierdo y 7 lóbulo derecho).
- 1 tratamiento segmentario (segmento VIII).

De los 13 pacientes evaluados, 3 (23 %) son mujeres y 10 (77 %) varones, con una edad comprendida entre 54 y 71 años. La altura y la masa promedio fueron  $166 \pm 6$  cm y  $69,9 \pm 13,6$  kg, respectivamente.

Las características de los tumores, los tratamientos y el método de cálculo empleado para el cálculo de la actividad que se administró en el tratamiento se muestran en la Tabla 4.1.

Para realizar la simulación del tratamiento se administraron  $162,5 \pm 11,1$  MBq de  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA. Para el tratamiento se emplearon  $^{90}\text{Y}$ -microesferas de resina SIR-Spheres®, suministradas por Sirtex Medical Europe (Bonn, Alemania). La actividad neta de  $^{90}\text{Y}$ -microesferas administrada, teniendo en cuenta la actividad residual, fue  $1,1 \pm 0,4$  GBq. En la Tabla 4.2 se muestra, para cada paciente, los datos de actividad de  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA y  $^{90}\text{Y}$ -microesferas, así como el SHP, que se emplearon para los cálculos retrospectivos de la dosis absorbida.

Tabla 4.1 Características del tumor y del tratamiento.

Paciente	Tipo de tumor primario	Tipo de lesión tratada	Tipo de tratamiento	Número de tumores	Método de Cálculo
1	Carcinoma colorectal	Secundaria	Lobar	2	MP
2	Carcinoma colorectal	Secundaria	Lobar	1	MP
3	Carcinoma colorectal	Secundaria	Bilobar	50	BSA
4	Hepatocarcinoma	Primaria	Lobar	3	MP
5	Hepatocarcinoma	Primaria	Lobar	1	MP
6	Carcinoma de mama	Secundaria	Bilobar	9	BSA
7	Hepatocarcinoma	Primaria	Lobar	1	MP
8	Hepatocarcinoma	Primaria	Lobar	2	MP
9	Colangiocarcinoma	Primaria	Lobar	4	MP
10	Carcinoma colorectal	Secundaria	Bilobar	15	BSA
11	Carcinoma de tiroides	Secundaria	Segmentario	2	MP
12	Hepatocarcinoma	Primaria	Lobar	1	MP
13	Carcinoma colorectal	Secundaria	Bilobar	6	BSA

Tabla 4.2 Actividad administrada de  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA y de  $^{90}\text{Y}$ -microesferas, y SHP para los 13 pacientes incluidos en este estudio.

Paciente	A ( $^{99m}\text{Tc}$ -MAA) (MBq)	A ( $^{90}\text{Y}$ -microesferas) (GBq)	SHP (%)
1	181,3	1,3	1,4
2	162,8	1,2	10,1
3	170,2	1,8	4,0
4	177,6	0,6	10,7
5	155,4	0,5	6,6
6	166,5	0,9	1,8
7	148,0	1,1	9,0
8	155,4	1,0	3,9
9	155,4	0,9	2,2
10	166,5	1,6	5,3
11	148,0	1,0	4,1
12	173,9	1,8	3,6
13	151,7	1,3	5,8



## 2. SEGMENTACIÓN DE LOS VOLÚMENES

En la Figura 4.1 se muestra un ejemplo de la definición de los contornos sobre la imagen CT del estudio de  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA SPECT-CT, utilizando el programa Pinnacle. Estas estructuras se exportaron en un fichero DICOM-RT, a partir del cual se obtuvieron las máscaras de cada uno de los VOIs y su volumen en mL, empleando para ello los algoritmos desarrollados en lenguaje Matlab diseñados en este trabajo.

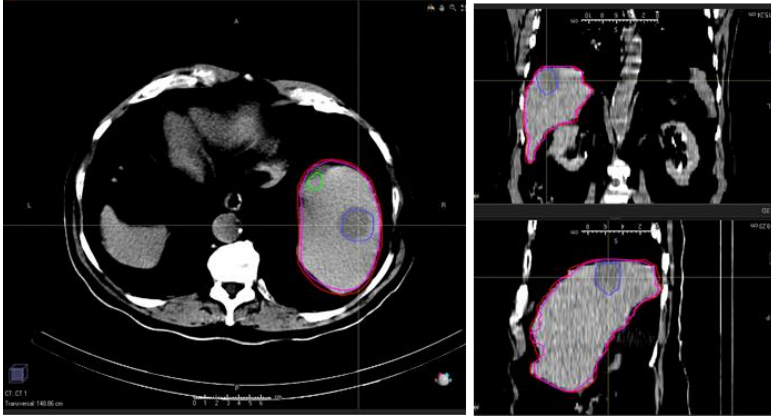


Figura 4.1 Contornos definidos sobre el CT de la imagen  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA SPECT-CT del paciente 8: hígado (rojo), volumen diana correspondiente al lóbulo hepático derecho (rosa); y lesiones tumorales (azul y verde).

En la Figura 4.2 se muestra un ejemplo de las máscaras resultantes del proceso de segmentación, necesarias para el cálculo de la dosis absorbida promedio y los DVH mediante los modelos de dosimetría 3D.

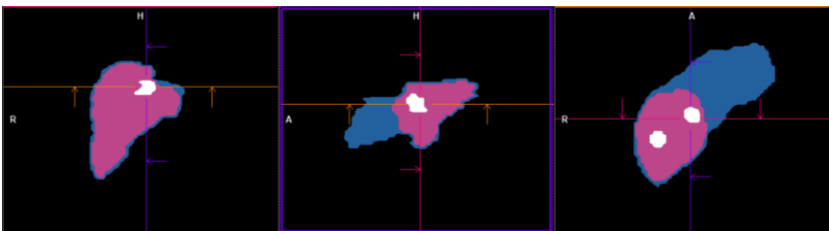


Figura 4.2 Imágenes de las máscaras obtenidas para el paciente 8, resultado de la segmentación de los VOIs realizada a partir de los contornos delimitados en Pinnacle: hígado (azul), volumen diana correspondiente al lóbulo hepático derecho (rosa) lesiones tumorales (blanco).

En la Tabla 4.3 se resumen, para cada uno de los pacientes incluidos en este estudio, los volúmenes (en mL) de los VOIs necesarios para el cálculo de la dosis absorbida promedio en cada compartimento mediante los métodos multicompartimentales. En total se analizaron 97 lesiones tumorales, con volúmenes de entre 0,6 y 282 mL. Nótese que en los tratamientos totales (bilobares) el volumen del hígado sano total coincide con el volumen sano diana.

Tabla 4.3 Número de lesiones tumorales y volúmenes de los compartimentos: tumores individuales (rango), conglomerado tumoral, hígado sano diana e hígado sano total.

Paciente	Número de lesiones	Volumen (mL)			
		T <sub>i</sub>	T <sub>total</sub>	HS <sub>diana</sub>	HS <sub>total</sub>
1	2	1 - 3	4	789	1235
2	1	12	12	969	1509
3	50	1 - 186	735	2277	2277
4	3	5 - 6	18	410	1434
5	1	93	93	923	1551
6	9	1 - 15	50	1176	1176
7	1	282	282	982	1577
8	2	9 - 17	26	753	1240
9	4	6 - 17	42	887	1725
10	15	1 - 67	177	1605	1605
11	2	14 - 15	29	472	1205
12	1	129	129	1003	1561
13	6	29 - 181	493	1373	1373

La correcta segmentación de los volúmenes es un paso clave para el cálculo de las dosis absorbidas promedio y de los DVH. Si bien, evaluar el impacto de la elección del método empleado para segmentar los VOIs no es objeto de este trabajo, a continuación, se discuten las limitaciones del método empleado para llevar a cabo dicha segmentación.

La segmentación de los VOIs se llevó a cabo por parte de un experto de forma manual sobre la imagen CT del SPECT-CT utilizando como guía las imágenes anatómicas de CT con contraste o RM, y empleando para ello el registro rígido de ambas imágenes. Se escogió esta metodología debido a que el CT de la imagen <sup>99m</sup>Tc-MAA SPECT-CT de simulación no permite delimitar el tejido tumoral de forma inequívoca en la mayoría de los casos. Esta forma de proceder es ampliamente utilizada en tratamientos de RE [83,92,95,96,108,114] y es el

procedimiento habitual para la delineación de volúmenes cuando se utilizan imágenes diagnósticas de Medicina Nuclear (SPECT-CT o PET-CT) en la planificación de tratamientos de radioterapia.

Sin embargo, esta metodología tiene sus limitaciones. Por un lado, la adquisición de la imagen CT es muy rápida y se realiza durante una fase respiratoria concreta, mientras que la imagen funcional es de adquisición más lenta de forma que se superponen todas las fases respiratorias, lo que puede resultar en un desfase entre las dos imágenes de más de un centímetro [115], y en la pérdida de definición de los bordes. Esta pérdida de definición de los bordes en la imagen SPECT debida al movimiento respiratorio es bien conocida en general, y su influencia en el contexto de tratamientos de RE fue estudiada por *Bastiaannet et al. (2017)* [116]. Por otro lado, las imágenes anatómicas y la imagen SPECT-CT de simulación del tratamiento, en la mayoría de los casos, se adquieren en tomógrafos diferentes y, en consecuencia, el paciente se encuentra en una posición anatómica diferente [117]. En este contexto, el uso del registro deformable para la fusión de las imágenes puede ser de interés [118]. Para hacer un correcto uso de esta técnica es necesario conocer la incertidumbre asociada al proceso de registro en el caso concreto del hígado, especialmente en las lesiones tumorales.

Una alternativa al método empleado en este trabajo es delimitar los contornos directamente sobre la imagen SPECT, ya sea de forma manual o mediante una umbralización. Sin embargo, este método depende de factores como la heterogeneidad de la captación, el efecto de volumen parcial y la relación entre la captación del fondo y la de las lesiones tumorales, lo cual puede resultar en errores en la estimación del volumen y en el valor promedio de la concentración de actividad en cada uno de los VOIs [117,119]. Además, en general los  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA se depositan en una mayor proporción en el tejido tumoral, sin embargo, es posible que éstos se distribuyan de forma distinta a la esperada, acumulándose en mayor proporción en zonas en las que no hay tejido tumoral. En el caso de utilizar únicamente la imagen SPECT sería imposible detectar distribuciones de los  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA distintas de la esperada dentro del tejido hepático [120].

Otra opción hubiese sido utilizar un método similar al propuesto por *Garin et al. (2011)*, que consiste en realizar una segmentación semi-automática de la imagen  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA SPECT en base a la imagen anatómica (CT de corrección de atenuación o CT con contraste en el caso de

que no sea posible visualizar las lesiones tumorales), estableciendo un isocontorno de modo que el volumen de la distribución de los  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA coincida con el delimitado por los bordes del hígado sano y los tumores que se visualizan en la imagen anatómica [79,100,121]. Este método, a diferencia de la segmentación a partir de imágenes morfológicas, únicamente tiene en cuenta las áreas del tumor que están vascularizadas, excluyendo las zonas necróticas.

Se puede concluir que existen diferentes alternativas para llevar a cabo el proceso de segmentación de los VOIs. Esta heterogeneidad de métodos disponibles abre la posibilidad de evaluar el impacto de la segmentación de los VOIs en las dosis absorbidas resultantes. No obstante, como el objetivo principal de este trabajo es comparar diferentes formas de calcular las dosis absorbidas y definir si los métodos empleados son intercambiables o no, se estableció una segmentación común para todos ellos. Así, la segmentación de los VOIs realizada según la metodología expuesta, que está avalada por la experiencia en radioterapia, no tiene un impacto en el estudio de la comparativa entre modelos dosimétricos.

### 3. HETEROGENEIDAD DE LA DISTRIBUCIÓN DE LAS $^{90}\text{Y}$ -MICROESFERAS EN EL TEJIDO TUMORAL

A continuación, se muestran los resultados obtenidos tanto de la heterogeneidad dentro de cada lesión tumoral como de la heterogeneidad entre las diferentes lesiones que conforman el conglomerado tumoral; y la posible asociación entre ambas.

#### 3.1 Heterogeneidad intralesión

En la Figura 4.3 se muestra un ejemplo de la distribución heterogénea de los  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA dentro de la lesión tumoral.

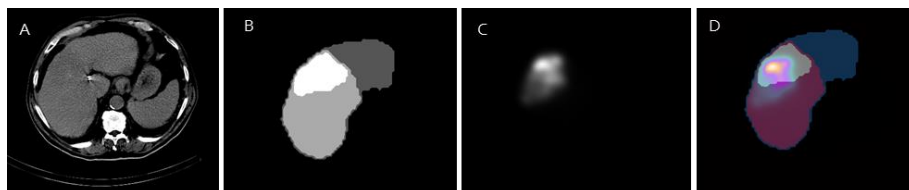


Figura 4.3 Ejemplo de la heterogeneidad intralesión de la distribución de los  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA, correspondiente al paciente 7, en el que se muestra un corte axial de las siguientes imágenes: A) CT de simulación, B) máscaras resultantes de la segmentación de los VOIs, C) SPECT y D) fusión de las máscaras y el SPECT.

Las imágenes se corresponden con el paciente 7 (lesión #67). Se puede apreciar, en el panel D, cómo al fusionar la imagen de las máscaras de los VOIs con la imagen SPECT, hay zonas de la lesión a las que no les llegan  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA, y otras zonas en las que la captación es elevada.

En la Figura 4.4 se representa gráficamente el coeficiente de variación intralesión para cada tumor individual.

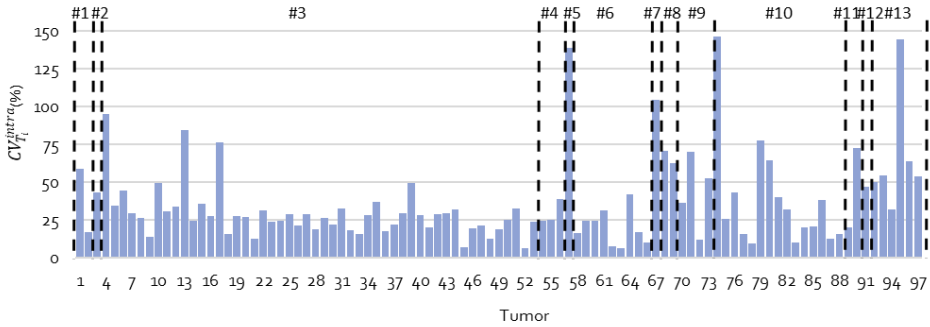


Figura 4.4 Coeficiente de variación intralesión de cada uno de los tumores individuales. Las líneas discontinuas separan las lesiones de cada uno de los pacientes, que están ordenados según la Tabla 4.1

Se observa que el grado de heterogeneidad es propio de cada tumor. En particular, las lesiones #4 (paciente 3), #57 (paciente 5), #67 (paciente 7), #74 (paciente 10) y #95 (paciente 13) presentan los valores de  $CV_{T_i}^{intra}$  más elevados, y superiores al 90 %.

En la Figura 4.5 se presenta el histograma de los coeficientes de variación intralesión obtenidos.

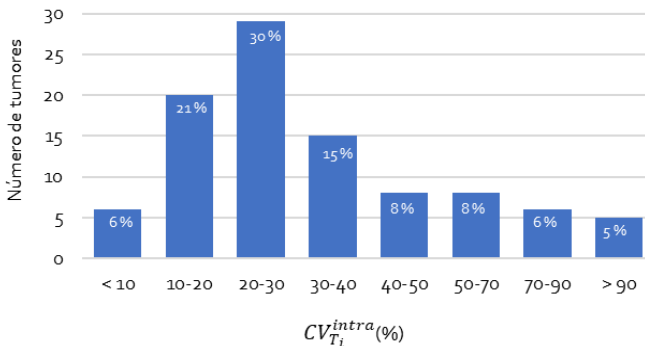


Figura 4.5 Histograma de los coeficientes de variación intralesión de los tumores incluidos en este estudio.

Basándose en la clasificación de la Tabla 3.1, alrededor del 50 % de las lesiones tumorales presentan una heterogeneidad moderada en la distribución de los  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA y solo el 6 % de los tumores se pueden considerar poco heterogéneos. Mientras que el 23 % de las lesiones muestran una heterogeneidad sustancial y el 19 % son muy heterogéneas, alcanzando valores incluso superiores al 100 %.

En lo relativo al grado de asociación entre la heterogeneidad intralesión y el volumen de los tumores, se determinó el coeficiente de correlación no paramétrico de Spearman, pues las variables no cumplen criterios de normalidad. Para lesiones con volúmenes inferiores a 20 mL (N = 80), hay evidencia estadísticamente significativa ( $p < 0,01$ ) de que la asociación es débil ( $\rho: 0,34$ ). Para lesiones con un volumen superior a 20 mL (N = 17), existe una asociación estadísticamente significativa ( $p = 0,01$ ) entre ambas variables. La correlación es moderada y positiva ( $\rho: 0,64$ ). En la Figura 4.6 se muestran los diagramas de dispersión, en los que se observa la relación entre ambas variables.

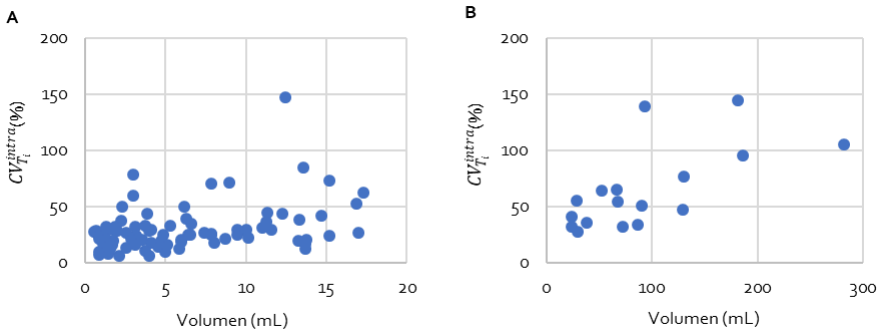


Figura 4.6 Relación entre el coeficiente de variación intralesión y el volumen de las lesiones, para los siguientes casos: A) lesiones con un volumen menor a 20 mL y B) lesiones con un volumen superior a 20 mL.

### 3.2 Heterogeneidad interlesión

Para cada uno de los 9 pacientes (93 lesiones), cuyo conglomerado tumoral engloba más de una lesión se presenta, en la Figura 4.7, el promedio de las cuentas registradas en cada uno de los vóxeles que integran cada tumor, determinadas a partir de la imagen de  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA SPECT.

Se puede observar que, en general, existe una gran variabilidad de las cuentas registradas en las diferentes lesiones. Destaca el caso del paciente 8, cuyo conglomerado tumoral incluye dos lesiones.

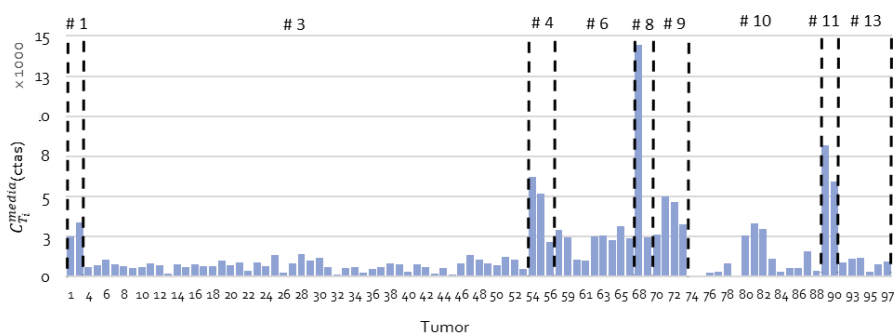


Figura 4.7 Cuentas promedio registradas en la imagen  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA SPECT-CT para aquellas lesiones tumorales que forman parte de un conglomerado tumoral con más de un tumor ( $N = 93$ ).

En la Figura 4.8 se muestran las imágenes correspondientes a este paciente. En concreto, en la imagen fusionada de la segmentación de los VOIs con la imagen SPECT (panel D) se puede apreciar cómo la concentración de  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA en una de las lesiones es muy elevada (lesión #68), mientras que en la otra la captación es prácticamente inexistente (lesión #69).

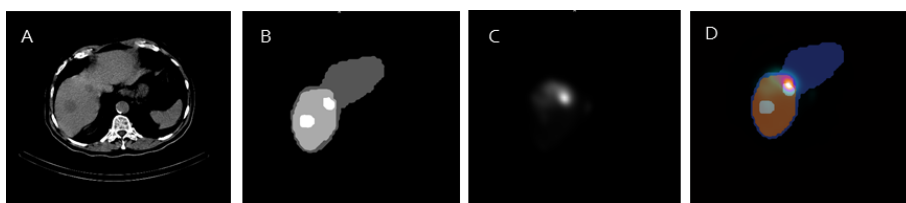


Figura 4.8 Ejemplo de la heterogeneidad interlesión de la distribución de los  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA, correspondiente al paciente 8, en el que se muestra un corte axial de las siguientes imágenes: A) CT de simulación, B) máscaras resultantes de la segmentación de los VOIs, C) SPECT y D) fusión de las máscaras y el SPECT.

En la Figura 4.9 se representa el coeficiente de variación interlesión, propio de cada paciente.

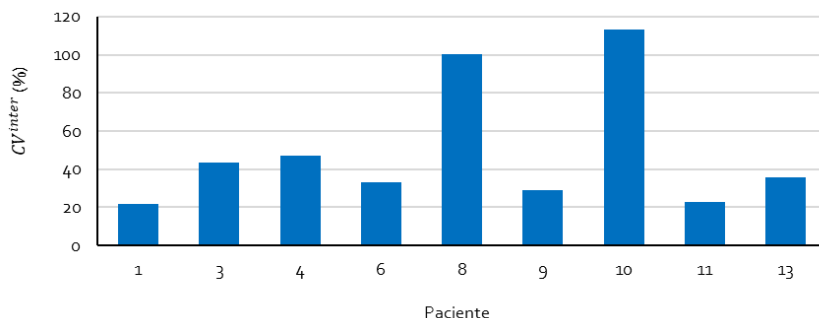


Figura 4.9 Coeficiente de variación interlesión para aquellos pacientes con más de un tumor ( $N = 9$ ).

Según la escala de valor propuesta en este trabajo (Tabla 3.1), la heterogeneidad de la distribución de los  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA entre los distintos tumores es moderada en 3 / 9 (pacientes 1, 9 y 11), sustancial en 4/9 y elevada en 2/9. En concreto, los pacientes que presentan un mayor grado de heterogeneidad interlesión son el 8 y el 10, con valores de  $CV^{inter}$  iguales o superiores al 100 %.

No se encontró evidencia estadísticamente significativa de la asociación entre la heterogeneidad interlesión y el número de tumores individuales que conforman el conglomerado tumoral (Spearman:  $\rho = 0,41$ ;  $p = 0,28$ ). De hecho, el paciente 8 tiene únicamente dos lesiones y, sin embargo, la heterogeneidad entre ambas es elevada.

Tampoco se ha encontrado evidencia estadística que se exista una asociación entre la heterogeneidad inter e intralesión, promediada en el conglomerado tumoral ( $CV_{T_i}^{intra\ media}$ ), en la serie de pacientes estudiada (Spearman:  $\rho = 0,01$ ,  $p = 0,98$ ).

Para aquellos pacientes con más de una lesión tumoral, en la Tabla 4.4 se recogen los resultados del, calculado como el promedio de los  $CV^{intra}$  de cada paciente, y del  $CV^{inter}$ .

Tabla 4.4 Coeficiente de variación interlesión y promedio del coeficiente de variación intralesión.

Paciente	$CV^{inter}$ (%)	$CV_{T_i}^{intra\ media}$ (%)
1	22	38
3	44	29
4	47	29
6	33	20
8	100	67
9	29	43
10	113	38
11	23	46
13	36	66

En general, los resultados obtenidos a partir de la imagen  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA SPECT muestran que en los tratamientos de RE la heterogeneidad de la distribución de las  $^{90}\text{Y}$ -microesferas en el tejido tumoral es elevada y que el grado de heterogeneidad inter e intralesión es propio de cada paciente y cada lesión.



La heterogeneidad en el tejido hepático ha sido evaluada a partir del análisis de muestras *ex vivo* por diversos autores [85,88–90]. En lo relativo a la heterogeneidad intralesión, *Kennedy et al. (2004)* estudiaron la respuesta del conglomerado tumoral al tratamiento (no haciendo diferencia entre las diferentes lesiones que lo forman) así como la distribución espacial de las  $^{90}\text{Y}$ -microesferas en el mismo [85]. Para ello, tomaron biopsias del tejido biológico e hicieron un recuento del número de microesferas depositado en cada una de las muestras. A partir del análisis de las muestras simulaban la distribución de la actividad en los tumores y calcularon las dosis absorbidas aplicando el método DPK. Detectaron un mayor depósito de las microesferas en la periferia de los tumores que en la zona central de los mismos, con dosis absorbidas en el conglomerado tumoral entre 100 y 3000 Gy, mostrando así la heterogeneidad intralesión. Estos resultados son similares a los encontrados por *Campbell et al. (2001)*, que obtienen dosis promedio en la periferia de un único tumor (80 mm de diámetro) de entre 200 y 600 Gy, mientras que la dosis absorbida en la zona central del tumor es de 7 Gy [88]. La metodología empleada por estos autores permite evaluar la heterogeneidad a nivel microscópico, a partir de biopsias del tejido hepático. Sin embargo, en el presente trabajo se extrajeron los resultados a partir de la información que aporta la imagen SPECT con un tamaño de vóxel de 4,8 mm de lado, y cuya la resolución espacial es limitada, por lo que se evaluó únicamente la heterogeneidad a nivel macroscópico.

Más recientemente, *Högberg et al. (2014 y 2015)* publicaron dos trabajos en los que analizaron la heterogeneidad en base al CV de la concentración de actividad existente en 240 biopsias, tanto del tejido sano como del tejido tumoral [89,90]. Ambos estudios evidencian la heterogeneidad de la distribución de las  $^{90}\text{Y}$ -microesferas en el parénquima hepático. Sin embargo, los CV que obtienen no son comparables a los de este trabajo ya que no realizan un análisis tumor a tumor y, además, calculan los CV dentro de cada muestra (5 - 422 mg), y no incluyen la totalidad de la lesión tumoral.

Con lo que respecta a la heterogeneidad interlesión, si bien el trabajo de *Taebi et al. (2020)* no tiene por objetivo su estudio, sino utilizar simulaciones que incorporan la dinámica de fluidos para llegar a predecir la distribución de la dosis absorbida de una forma más realista y personalizada, sus resultados muestran un depósito no uniforme de las  $^{90}\text{Y}$ -microesferas entre distintos segmentos hepáticos. Consideran dos vías de administración diferentes para tratar dos lesiones tumorales, en cada una de las cuales se deposita un 22 y un 82 % de las

$^{90}\text{Y}$ -microesferas [122]. Resultados similares a los obtenidos en este trabajo, en lo relativo a la heterogeneidad interlesión.

En conclusión, pese a que ningún trabajo previo cuantifica la heterogeneidad en base a la imagen 3D de la distribución de los  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA o de las  $^{90}\text{Y}$ -microesferas, varios estudios muestran la existencia de dicha heterogeneidad en el tejido tumoral, poniendo de manifiesto que el depósito de las  $^{90}\text{Y}$ -microesferas es más importante en la zona periférica de los tumores [85,88–90,122].

#### 4. DESARROLLO DEL MODELO DE PARTICIÓN MULTI-TUMOR

A continuación, se describe el desarrollo matemático para el cálculo de la dosis absorbida promedio en cada lesión individual del conglomerado tumoral, mediante el modelo de partición multi-tumor.

En primer lugar, se asume que la actividad neta de  $^{90}\text{Y}$ -microesferas administrada ( $A_{adm}$ ) se distribuye únicamente en el hígado sano diana ( $A_{HS_{diana}}$ ), los pulmones ( $A_{pulmón}$ ) y el conglomerado tumoral ( $A_{T_{total}}$ ), lo que matemáticamente se expresa mediante la ecuación (21). Tal como se desarrolló en el apartado 3.2.1 del Capítulo 1, considerando la actividad del pulmón (ecuación (22)) y la definición del índice TN (ecuación (23)) se obtiene que la actividad depositada en el hígado sano diana viene dada por:

$$A_{HS_{diana}} = \frac{A_{adm} \cdot \left(1 - \frac{SHP}{100}\right) \cdot M_{HS_{diana}}}{M_{HS_{diana}} + M_{T_{total}} \cdot TN} \quad (25)$$

En segundo lugar, se considera que la actividad de  $^{90}\text{Y}$ -microesferas que se deposita en el conglomerado tumoral es la suma de la actividad que llega a cada una de las lesiones tumorales individuales (ecuación (52)) y la concentración de actividad de  $^{90}\text{Y}$ -microesferas dentro de cada tumor se relaciona con la concentración de actividad en el hígado sano diana mediante el índice  $TN_i$  de cada lesión individual mediante (41).

$$A_{T_{total}} = \sum_{k=1}^n A_{T_k} \quad (52)$$

$$TN_i = \frac{A_{T_i} / M_{T_i}}{A_{HS_{diana}} / M_{HS_{diana}}} \quad (41)$$

Por tanto, la actividad de  $^{90}\text{Y}$ -microesferas que se deposita en una lesión concreta ( $A_{T_i}$ ) vendrá dada por:

$$A_{T_i} = \left( \frac{A_{HS_{diana}}}{M_{HS_{diana}}} \right) \cdot TN_i \cdot M_{T_i} \quad (53)$$

Sustituyendo la actividad en el hígado sano diana calculada según (25) en la ecuación anterior y operando se llega a la siguiente expresión:

$$A_{T_i} = \frac{A_{adm} \cdot \left(1 - \frac{SHP}{100}\right)}{M_{HS_{diana}} + M_{T_{total}} \cdot TN} \cdot TN_i \cdot M_{T_i} \quad (54)$$

Aplicando el esquema MIRD a nivel de órgano, la dosis absorbida promedio en una lesión tumoral concreta ( $D_{media}^{T_i}$ ) viene dada por:

$$D_{media}^{T_i} = 49,38 \cdot \frac{A_{T_i}}{M_{T_i}} \quad (55)$$

Finalmente, sustituyendo en la expresión (55) la actividad depositada en cada lesión tumoral (ecuación(54)), se llega a:

$$D_{media}^{T_i} = 49,38 \cdot \frac{A_{adm} \cdot \left(1 - \frac{SHP}{100}\right)}{M_{HS_{diana}} + M_{T_{total}} \cdot TN} \cdot TN_i \quad (49)$$

Expresión que permite calcular la dosis absorbida promedio en cada lesión del conglomerado tumoral a partir de parámetros conocidos.

El índice TN del conglomerado tumoral se puede calcular a partir del índice  $TN_i$  de cada una de las lesiones que lo conforman. A continuación, se muestra el desarrollo matemático a seguir.

Partiendo de la definición del índice TN del conglomerado tumoral (ecuación (2)), y utilizando la expresión (52) se llega a:

$$TN = \frac{\sum_i A_{T_i} / M_{T_{total}}}{A_{HS_{diana}} / M_{HS_{diana}}} \quad (56)$$

Operando y aplicando la ecuación (41), se llega a la siguiente expresión, que relaciona ambos índices TN:

$$TN = \frac{1}{M_{T_{total}}} \cdot \sum_i TN_i \cdot M_{T_i} \quad (57)$$

Se diseñó una herramienta Excel que consta de dos hojas de cálculo. En la primera de ellas (Hoja 1) se incluyen las expresiones matemáticas que se utilizan para el cálculo de la dosis absorbida y la segunda (Hoja 2) está preparada para que el usuario introduzca ciertos parámetros, que se detallarán a continuación, y se muestran los resultados obtenidos.

En la Figura 4.10 se muestra una captura de pantalla de la Hoja 2. Se puede ver que, para facilitar su uso, la hoja está dividida en tres áreas (pulmones, hígado sano diana y lesiones tumorales individuales). Además, se utilizó el siguiente código de colores:

- **Verde:** datos que debe introducir el usuario
- **Azul:** resultados

Asimismo, en el margen derecho (no aparece en la Figura 4.10) se incluyen instrucciones que describen los datos que debe introducir el usuario y los resultados que va a mostrar la hoja Excel.

Para el cálculo de las dosis absorbidas es necesario que el usuario introduzca:

- Actividad de  $^{90}\text{Y}$ -microesferas neta administrada.
- Valor del SHP en porcentaje.
- Número de lesiones individuales que conforman el conglomerado tumoral.
- Volumen en mL de cada uno de los compartimentos: pulmones, hígado sano diana y tumores.
- Cuentas totales registradas en la imagen  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA en cada compartimento.

Como resultado se muestra:

- El índice TN del conglomerado tumoral.
- El índice TN de cada una de las lesiones tumorales individuales.

- El volumen en mL del conglomerado tumoral.
- La dosis absorbida promedio en los pulmones, en el hígado sano diana y en cada una de las lesiones tumorales.

En la hoja Excel se muestra, a título informativo el valor del “Peso” que se define como la proporción en la que contribuye el índice TN<sub>i</sub> de cada lesión individual al cálculo del índice TN del conglomerado tumoral.



Clínica  
Universidad  
de Navarra

**MODELO DE PARTICIÓN MULTI-TUMOR PARA EL  
CÁLCULO DE DOSIMETRÍA PRE-TRATAMIENTO EN  
TRATAMIENTOS DE <sup>90</sup>Y RADIOEMBOLIZACIÓN**

Verónica Morán, Servicio de Radiofísica y Protección Radiológica, Clínica Universidad de Navarra, Madrid (España) vmoran@unav.es

Pulmones						
Actividad de <sup>90</sup> Y en GBq	1.8					
SHP (%)	4.02					
Volumen (mL)	1000					
Dosis absorbida promedio (Gy)	3.6					
Hígado sano diana						
Volumen (mL)	2277					
Cuentas totales registradas	545888					
Dosis absorbida promedio (Gy)	33.9					
Lesiones tumorales individuales						
Número de lesiones tumorales	5					
Volumen del conglomerado tumoral (mL)	230					
Índice TN	1.1					
Tumor	Localización	Volumen (mL)	Cuentas totales registradas	TN <sub>i</sub>	Peso	Dosis absorbida promedio (Gy)
1		186	46773	1.1	195	35.6
2		7	1926	1.2	8	41.1
3		11	4813	1.8	20	59.9
4		9	2984	1.3	12	44.5
5		17	4594	1.1	19	38.3

Figura 4.10 Hoja de cálculo diseñada para determinar la dosis absorbida mediante el nuevo modelo de partición multi-tumor.

Esta herramienta permite la implementación de los métodos MPMT y MP (si son pacientes con una única lesión) directamente en la práctica clínica, sin necesidad de realizar ninguna

inversión económica. Además, se trata de una herramienta sencilla, que resulta fácil de utilizar para el usuario.

## 5. CÁLCULO DEL ÍNDICE TN PARA DOSIMETRÍAS CON MÉTODOS MULTICOMPARTIMENTALES

En este apartado se evaluaron diferentes métodos para el cálculo del índice TN del conglomerado tumoral, y su impacto en las dosis absorbidas calculadas a partir del método de partición estándar.

Asimismo, se evaluaron las diferencias entre considerar el índice  $TN_i$  de cada una de las lesiones que forman el conglomerado tumoral y asumir que todas ellas tienen el mismo índice TN.

### 5.1 Índice TN del conglomerado tumoral

En la Tabla 4.5 se muestran los índices TN calculados mediante el método "ROIs" por dos observadores independientes y la diferencia en porcentaje con respecto al promedio.

Tabla 4.5 Índices TN del conglomerado tumoral, calculados mediante el método "ROIs" por cada uno de los especialistas ( $Esp_1$  y  $Esp_2$ ), y su diferencia en porcentaje con respecto al promedio.

Paciente	$TN_{ROI}$		Dif. (%)
	$Esp_1$	$Esp_2$	
1	1,0	0,8	22
2	1,2	1,3	8
3	2,8	2,6	7
4	1,0	1,2	18
5	2,2	2,7	20
6	2,1	1,2	56
7	1,3	1,3	0
8	2,2	2,1	4
9	2,1	1,2	53
10	3,0	2,1	35
11	1,8	1,4	25
12	1,4	1,3	8
13	1,3	1,5	14

Se puede observar que para algunos pacientes la variabilidad entre los profesionales es importante.

En la Figura 4.11 se muestran los gráficos de dispersión y Bland-Altman de la comparación entre los valores determinados por ambos especialistas.

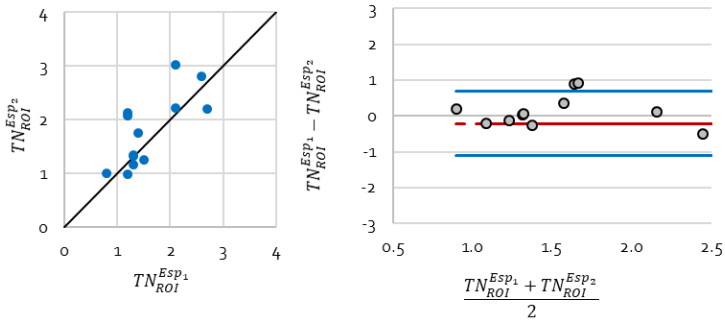


Figura 4.11 Diagramas de dispersión y Bland-Altman de las diferencias entre los índices TN del conglomerado tumoral, calculados mediante el método "ROIs", por dos especialistas del Servicio de Medicina Nuclear ( $Esp_1$  y  $Esp_2$ ).

En el gráfico de dispersión se puede observar una asociación moderada entre las variables ( $\rho = 0,74$ ). El ajuste lineal no se corresponde con la bisectriz, es decir, las medidas realizadas por ambos observadores presentan una concordancia pobre ( $\rho_c = 0,69$ ).

En el gráfico Bland-Altman se puede apreciar que el sesgo es constante en todo el rango de valores. La diferencia promedio fue  $-0,2$ , y no es significativamente distinta de cero (Wilcoxon:  $p = 0,40$ ). Sin embargo, los límites de concordancia son muy elevados y no asumibles clínicamente ( $-1,1; 0,7$ ).

En consecuencia, la reproducibilidad del método "ROIs" es limitada y no se puede considerar que los resultados del índice TN obtenidos por los dos especialistas sean intercambiables. El hecho de que dos observadores obtengan distinto valor del índice TN con este método, ya hace que esta técnica sea cuestionable. En cualquier caso, para realizar la comparativa entre los métodos "ROIs" y "VOIs" se consideró apropiado utilizar el valor medio de los resultados obtenidos por ambos observadores ( $TN_{ROI}^{media}$ ).

En la Tabla 4.6 se presentan los valores del índice TN calculados a partir de la segmentación de los compartimentos (método "VOIs") y utilizando el método simplificado (método "ROIs"), y el error relativo, para los 13 pacientes incluidos en este estudio.

Tabla 4.6 Índices TN del conglomerado tumoral calculados mediante los métodos "VOIs" y "ROIs", y su error relativo.

Paciente	Índice TN		E (%)
	$TN_{VOI}$	$TN_{ROI}^{media}$	
1	0,6	0,9	- 50
2	0,8	1,2	- 54
3	1,2	2,7	- 125
4	1,2	1,1	9
5	0,6	2,5	- 308
6	1,7	1,6	4
7	2,3	1,3	43
8	2,3	2,2	6
9	1,5	1,7	- 11
10	2,2	2,6	- 17
11	1,4	1,6	- 13
12	1,2	1,3	- 10
13	0,7	1,4	- 96

El error relativo promedio fue  $-48 \pm 90$  %. Cabe destacar el caso del paciente 5, en el que el error relativo supera el 300 %. Es un paciente con una única lesión muy heterogénea ( $CV_{T_i}^{intra} = 139$  %), lo que puede explicar que la concentración de actividad en las 5 ROIs no sea representativa de la concentración de los  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA en todo el tejido tumoral, y en consecuencia el valor del índice TN calculado con este método no es correcto.

En general, la dispersión de las diferencias es importante, en 4 casos el error relativo es inferior al 10 %, en 3 pacientes se encuentra entre el 10 y el 20 %, en otros 3 está entre 40 y 60 % y en los 3 restantes están por encima del 90 %.

Tanto la magnitud como la dispersión de las diferencias encontradas es superior a la observada por *Mañeru et al. (2017)* [123]. Este grupo propone un método para calcular el índice TN a partir de la umbralización de la imagen SPECT y lo comparan con el método basado en ROIs, en una serie de 20 pacientes. Encuentran diferencias importantes en algunos casos, sin embargo, las diferencias en promedio entre ambos métodos son del 3 %. El hecho de que las diferencias sean menores que en las obtenidas en este estudio puede estar relacionado con el diferente rango de los índices TN de los pacientes incluidos en ambos estudios, comprendidos entre 2,02 y 7,50 en el caso de *Mañeru et al.* y entre 0,9 y 2,7 en el



presente trabajo; y con el método utilizado para llevar a cabo la segmentación de los VOIs: umbralización utilizando únicamente la imagen SPECT y segmentación manual sobre la imagen SPECT con la ayuda de la imagen anatómica.

Tal como se ha constatado en el apartado previo, la captación de una lesión particular no es uniforme en todo su volumen, debido a las diferencias en la vascularización e incluso a una posible necrosis del tejido y, además, cada una de las lesiones de un mismo paciente tiene una captación específica. Esto dificulta la delimitación del tejido tumoral, y por ende el cálculo del índice TN. Al caracterizar la concentración de actividad los  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA mediante 5 ROIs planares de pequeño tamaño posicionadas por el especialista, puede ser que el valor obtenido no sea representativo, pues gran parte de los volúmenes  $\text{HS}_{\text{diana}}$  y  $T_{\text{total}}$  no se tiene en cuenta. En consecuencia, podría esperarse que las diferencias entre los índices  $TN_{\text{VOI}}$  y  $TN_{\text{ROI}}^{\text{media}}$  pudieran estar relacionados con la heterogeneidad inter e intralesión. Sin embargo, se ha comprobado que no existe una asociación estadísticamente significativa de las diferencias encontradas entre los dos métodos de cálculo del índice TN evaluados (método "VOIs" y método "ROIs") con la heterogeneidad intralesión ( $CV_{T_i}^{\text{intra media}}$ ) de cada paciente (Spearman:  $\rho = -0,05$ ;  $p = 0,87$ ), ni con la heterogeneidad interlesión, en pacientes con más de un tumor individual (Spearman:  $\rho = 0,21$ ;  $p = 0,57$ ).

Asimismo, se evaluó la concordancia entre ambos métodos. En la siguiente Figura se muestran los gráficos de dispersión y Bland-Altman:

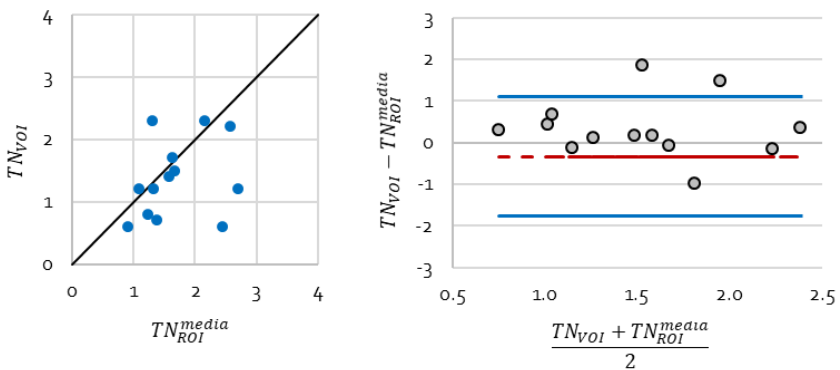


Figura 4.12 Diagramas de dispersión y Bland-Altman de las diferencias entre los índices TN calculados mediante los métodos "VOIS" y "ROIs".

En el gráfico de dispersión se puede observar que los valores del índice TN calculados mediante ambos métodos no se ajustan a una recta, es decir, no existe asociación entre las variables ( $\rho = 0,29$ ,  $p = 0,34$ ). Además, esta recta no se corresponde con la bisectriz y por tanto se espera que tampoco exista concordancia entre ambas metodologías ( $\rho_c = 0,25$ ,  $p = 0,31$ ).

En el gráfico Bland-Altman se puede apreciar que el sesgo es constante en todo el rango de valores. La diferencia promedio fue  $-0,3$  y su valor no es significativamente distinto de cero (t de Student para datos emparejados,  $p = 0,12$ ). Sin embargo, los límites de concordancia fueron muy elevados y no son asumibles clínicamente ( $-1,8$  y  $1,1$ ).

En base en estos resultados, se puede concluir que los métodos de "VOIs" y "ROIs" no se pueden emplear indistintamente para calcular el índice TN del conglomerado tumoral.

### 5.1.1 Impacto del índice TN del conglomerado tumoral en las dosis absorbidas

La relación matemática entre el índice TN del conglomerado tumoral y la dosis absorbida promedio calculada mediante el modelo MP es conocida *a priori*, y viene dada por (58) y (59):

$$D_{media}^{HS_{diana}} = \frac{1}{a \cdot TN + b} \quad (58)$$

$$D_{media}^{T_{total}} = \frac{TN}{c \cdot TN + d} \quad (59)$$

Las constantes a, b, c y d son específicas para cada paciente y dependen del valor de la actividad neta de  $^{90}\text{Y}$ -microesferas administrada, del SHP y de las masas de los compartimentos. En consecuencia, el impacto del método empleado para el cálculo del índice TN del conglomerado tumoral en las dosis absorbidas promedio resultantes no se puede determinar para la población en general, si no que será diferente para cada paciente, y se estudia a continuación.

En la Figura 4.13 se presentan las diferencias en la dosis absorbida promedio en  $HS_{diana}$ ,  $HS_{total}$  y  $T_{total}$ , calculada mediante el modelo MP, debidas al uso de diferentes metodologías para el cálculo del índice TN (métodos "VOIs" y "ROIs"). Se puede observar que las diferencias en las dosis en el conglomerado tumoral son superiores a las diferencias en el parénquima hepático sano. La mayor diferencia en la dosis absorbida promedio se da para el paciente 5, en el tejido tumoral. Paciente para el cual se obtuvo el mayor error relativo entre los índices TN calculados mediante ambos métodos ( $E = -317\%$ ).

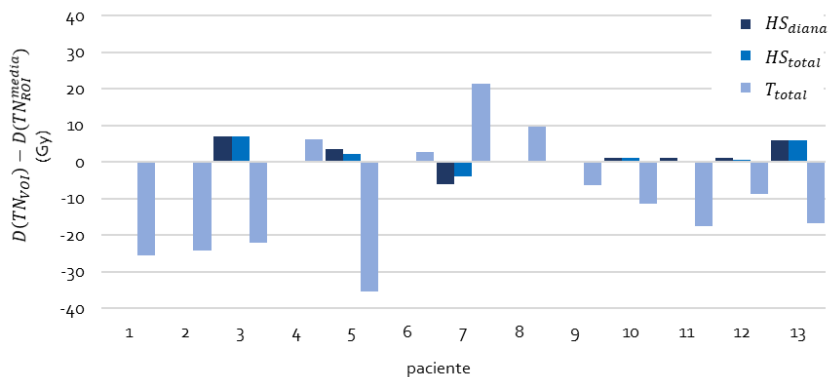


Figura 4.13 Diferencias en la dosis absorbida promedio calculada mediante el modelo MP, debidas al método empleado para el cálculo del índice TN del conglomerado tumoral (métodos "VOIs" y "ROIs").

El error relativo promedio de las dosis absorbidas promedio obtenidas empleando ambas metodologías, tomando como referencia el método "VOIs", fue  $3 \pm 11\%$  para el parénquima hepático sano ( $HS_{diana}$  y  $HS_{total}$ ) y  $-39 \pm 73\%$  para el conglomerado tumoral. Como se puede observar la dispersión entre pacientes es importante ( $CV = 275\%$  para el tejido sano y  $CV = 187\%$  para el tejido tumoral).

En la Figura 4.14 se muestran los gráficos de dispersión y Bland-Altman de la comparativa entre las dosis calculadas mediante el modelo MP empleando los índices  $TN_{VOI}$  y  $TN_{ROI}^{media}$ , para cada uno de los compartimentos. En el gráfico de dispersión se puede observar que los valores de las dosis determinados a partir de  $TN_{VOI}$  y  $TN_{ROI}^{media}$  están correlacionados independientemente del compartimento a estudiar, aunque en el caso del conglomerado tumoral la dispersión de los valores es mayor ( $\rho = 0,99$  para  $HS_{diana}$ ,  $\rho = 0,97$  para  $HS_{total}$  y  $\rho = 0,90$  para  $T_{total}$ ). La recta a la que se ajustan los valores se corresponde con la bisectriz para el tejido sano, de lo que se desprende que ambas metodologías son concordantes. El grado de concordancia es casi perfecto para  $HS_{diana}$  ( $\rho_c = 0,99$ ) y moderado para  $HS_{total}$  ( $\rho_c = 0,97$ ). Sin embargo, los valores obtenidos para  $T_{total}$  apuntan a una concordancia pobre ( $\rho_c = 0,85$ ).

Si se comparan estos resultados con los obtenidos en la comparativa entre los índices TN, se puede advertir que la falta de correlación y concordancia entre los valores de los índices  $TN_{VOI}$  y  $TN_{ROI}^{media}$  no se traslada a las dosis absorbidas en  $HS_{diana}$  y  $HS_{total}$  (ecuaciones (28) y (40)), pero sí a las dosis absorbidas en  $T_{total}$  (ecuación (29)).

En el gráfico Bland-Altman se puede apreciar que el sesgo es constante en todo el rango de valores, y no existe una relación entre las diferencias y la magnitud de la dosis absorbida. La diferencia promedio y los límites de concordancia asociados se muestran en la Tabla 4.7.

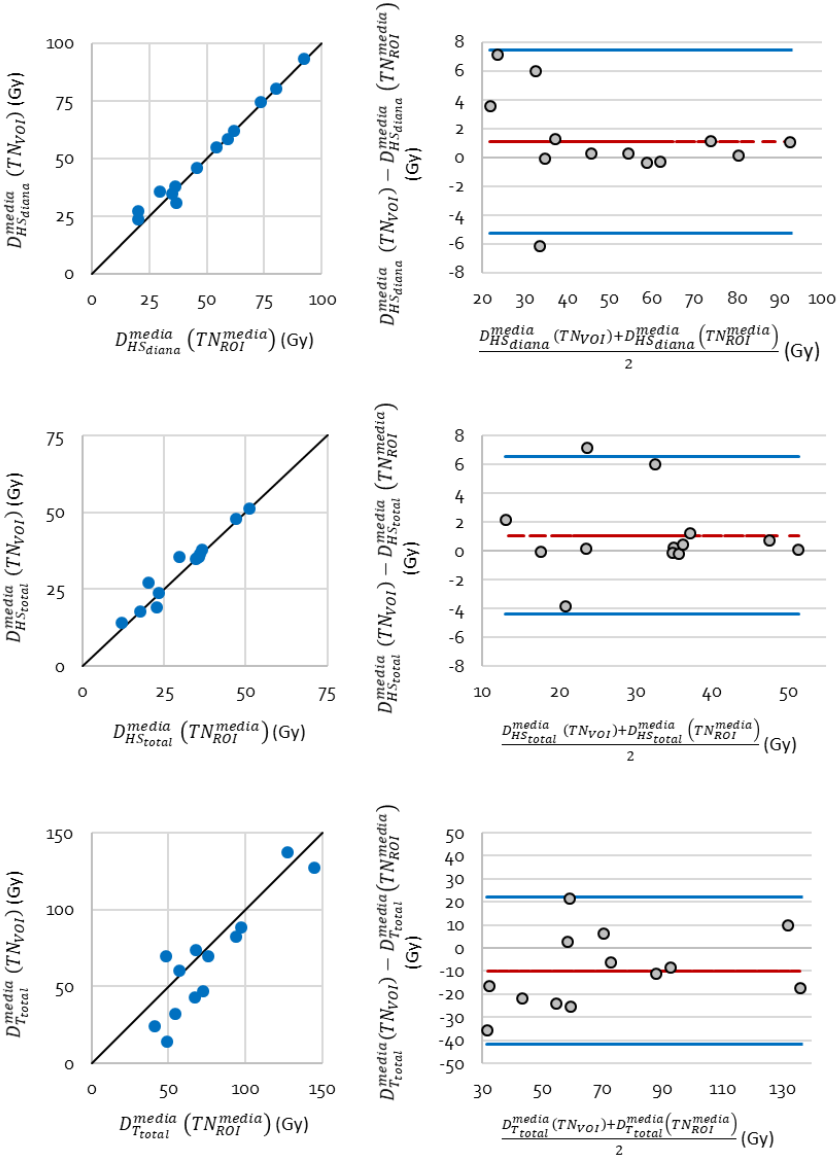


Figura 4.14 Diagramas de dispersión y Bland-Altman de las diferencias entre las dosis absorbidas promedio calculadas a partir del modelo MP, utilizando dos metodologías diferentes para el cálculo del índice TN del conglomerado tumoral (métodos "VOIs" y "ROIs").

Tabla 4.7 Sesgo y límites de concordancia de las diferencias en las dosis absorbidas en los diferentes compartimentos, debidas al método empleado para calcular el índice TN ("VOIs" y "ROIs").

VOI	Bland-Altman		
	Sesgo (Gy)	Límites de concordancia (Gy)	
$HS_{diana}$	1,1	-5,3	7,4
$HS_{total}$	1,1	-4,4	6,5
$T_{total}$	-9,9	-41,6	21,9

La magnitud de las diferencias no es despreciable en ningún caso, y es más importante en el tejido tumoral. Los valores periféricos obtenidos para  $HS_{diana}$  y  $HS_{total}$  se corresponden con los pacientes 7 y 3, respectivamente. Si bien el error relativo entre los índices  $TN_{VOI}$  y  $TN_{ROI}^{media}$  obtenido para estos pacientes no es el más alto (Tabla 4.6), en la Figura 4.13 se puede ver que en estos pacientes se ha observado una mayor diferencia en términos de dosis absorbida en  $HS_{diana}$  y  $HS_{total}$ .

Además, no existe evidencia estadística de que el sesgo sea distinto de cero en el caso de  $HS_{diana}$  ( $p = 0,25$ ) y  $HS_{total}$  ( $p = 0,09$ ), y sí es significativamente distinto de cero en el caso de  $T_{total}$  ( $p = 0,05$ ).

En resumen, las diferencias entre las dosis absorbidas calculadas mediante el modelo MP empleando los índices  $TN_{VOI}$  y  $TN_{ROI}^{media}$  no son despreciables en el tejido hepático sano y son importantes en el tejido tumoral. Además, la concordancia en este último caso es pobre. En consecuencia, los VOIs empleados para caracterizar la captación del hígado sano diana y del conglomerado tumoral para el cálculo del índice TN (métodos "VOIs" y "ROIs") no son intercambiables y tienen un impacto en las dosis absorbidas resultantes. Lo que indica que existe la necesidad de estandarizar el método de cálculo del índice TN para optimizar el cálculo de las dosis absorbidas mediante el modelo de partición estándar.

Si bien, no se ha evaluado la variabilidad interobservador en el caso de emplear el método basado en VOIs, la forma en la que se delimiten los contornos también puede ser operador dependiente. Sin embargo, cuando se utiliza el método "VOIs" se considera todo el volumen de cada compartimento, siendo una técnica más robusta que el método "ROIs", que consiste en seleccionar un subconjunto de datos que sea representativo.

En este sentido, *Mikel et al. (2016)* estudian la variabilidad de las dosis resultantes de aplicar el modelo MP utilizando diferentes valores del índice TN, calculados a partir de la concentración en el parénquima sano diana determinada mediante un único VOI esférico de 2,5 cm de diámetro que se coloca sobre el tejido hepático sano en diferentes posiciones, y de la concentración de actividad en el tejido tumoral se calcula en base a un VOI que engloba todo el volumen tumoral [95]. En base a los resultados de su estudio recomiendan el cálculo del índice TN en base a una segmentación de los VOIs a partir de los contornos del volumen diana sano y el conglomerado tumoral, ya que el uso de un único VOI esférico conlleva un aumento de la incertidumbre en el proceso de cálculo y reduce la precisión de las dosis absorbidas tanto en el tejido sano como en el tumoral.

Por otra parte, *Ilhan et al. (2015)* comparan el índice TN del conglomerado tumoral calculado a partir de la imagen pre-tratamiento  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA SPECT-CT con el obtenido de la imagen post-tratamiento  $^{90}\text{Y}$ - SPECT-CT [97]. Para ello, dibujan manualmente una ROI sobre la lesión tumoral y otra del mismo tamaño sobre el tejido sano. Obtienen como resultado diferencias importantes entre los índices TN resultantes de las imágenes pre y post-tratamiento, que justifican no sólo teniendo en cuenta la limitada calidad de imagen del estudio de Bremsstrahlung, sino recalcando que la elección de la posición de la ROI puede introducir incertidumbres y por tanto lo consideran una limitación del método aplicado.

En conclusión, de los resultados obtenidos, y teniendo en cuenta que, el método "ROIs" es poco reproducible en general, se recomienda calcular el índice TN del conglomerado tumoral en base a una segmentación completa de los compartimentos  $\text{HS}_{\text{diana}}$  y  $\text{T}_{\text{total}}$  (método "VOIs"). Por tanto, en adelante para el modelo MP se utilizará el índice TN calculado en base a este método.

## [5.2 Diferencias entre el índice TN del conglomerado tumoral y el índice \$\text{TN}\_i\$ de las lesiones individuales](#)

El modelo de partición estándar se basa en asumir que cada lesión individual se puede caracterizar mediante el índice TN del conglomerado tumoral del que forma parte. Con el objetivo de evaluar si esta suposición es adecuada, se evaluaron las diferencias entre aplicar el índice TN del conglomerado tumoral y el índice  $\text{TN}_i$  de cada lesión.

En la Figura 4.15 se presentan las diferencias entre el índice TN del conglomerado tumoral calculado empleando el método "VOIs" y el índice  $TN_i$  de cada tumor individual, para aquellas lesiones que forman parte de un conglomerado tumoral con más de un tumor ( $N = 93$ ).

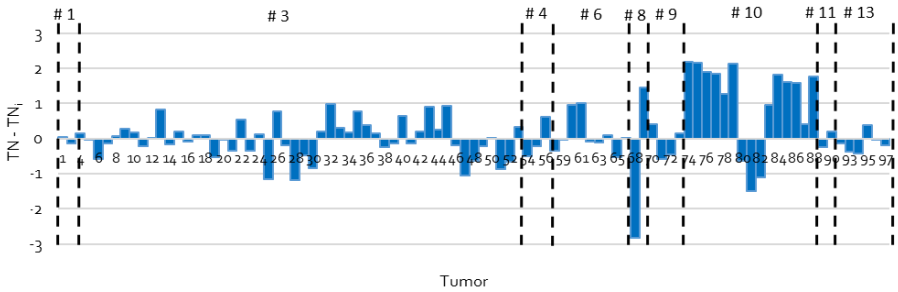


Figura 4.15 Diferencias entre el índice TN del conglomerado tumoral, calculado mediante el método "VOIs" y el índice  $TN_i$  de las lesiones individuales.

Las diferencias encontradas están directamente relacionadas con la heterogeneidad interlesión (ver Figura 4.7), ya que al evaluar el índice  $TN_i$  de cada lesión se refleja la heterogeneidad de la distribución de las  $^{90}\text{Y}$ -microesferas entre las diferentes lesiones mientras que el índice TN del conglomerado tumoral no.

En la siguiente Figura se muestran los gráficos de dispersión y de Bland-Altman para la comparativa entre el índice  $TN_{VOI}$  del conglomerado tumoral y el índice  $TN_i$  de las lesiones:

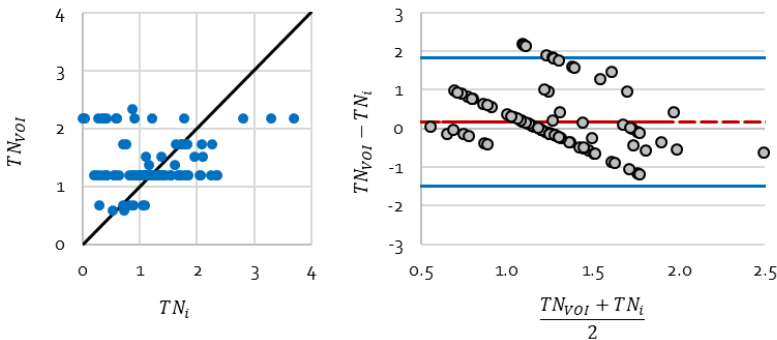


Figura 4.16 Gráficos de dispersión y Bland-Altman de las diferencias entre el índice TN del conglomerado tumoral y el índice  $TN_i$  de las lesiones individuales.

Como se puede observar la dispersión de los valores es importante, lo que indica que la correlación ( $\rho = 0,17$ ;  $p = 0,09$ ) y concordancia ( $\rho_c = 0,14$ ;  $p = 0,09$ ) entre los métodos es pobre.

En el gráfico Bland-Altman se puede apreciar que, para cada paciente, existe una relación lineal de la diferencia de medidas con la magnitud del índice TN, esto está implícito en la forma de calcular el índice TN<sub>i</sub> de cada lesión. Aunque el sesgo no es significativamente distinto de cero (promedio: 0,2 Wilcoxon: p = 0,13), los límites de concordancia no son clínicamente asumibles (-1,5 y 1,8).

En base a los resultados obtenidos se puede concluir que asumir que el índice TN del conglomerado tumoral es representativo del índice TN<sub>i</sub> de cada lesión individual puede tener un impacto clínico.

## 6. CALIBRACIÓN DEL SISTEMA SPECT PARA DOSIMETRÍAS A NIVEL DE VÓXEL

En este apartado se presentan los resultados de la comparativa de diferentes variantes metodológicas empleadas para determinar el factor de calibración del tomógrafo SPECT necesario para el cálculo de la dosis absorbida mediante modelos dosimétricos 3D.

Asimismo, en base a los resultados obtenidos, se proponen recomendaciones acerca de la metodología más adecuada para el cálculo del factor de calibración.

### 6.1 Factores de calibración absolutos

En la Figura 4.17 se muestra un diagrama de cajas de los factores de calibración absolutos calculados a partir de las 10 adquisiciones gammagráficas y de SPECT de la fuente puntual, y de las imágenes SPECT-CT del maniquí cilíndrico.

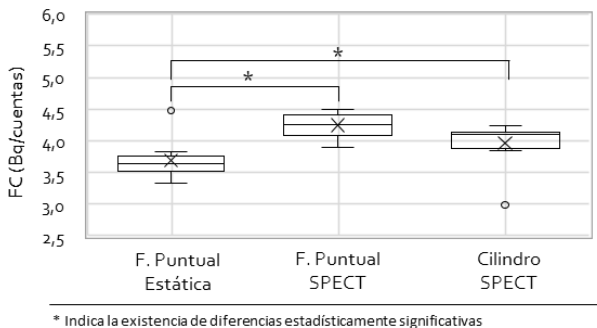


Figura 4.17 Diagrama de cajas de los factores de calibración absolutos para las diferentes variantes metodológicas evaluadas.



Se puede apreciar que aparecen dos valores *outlier*, que podrían estar asociados a posibles errores en la medida en el activímetro de la actividad de  $^{99m}\text{Tc}$  de las fuentes radiactivas empleadas, y en consecuencia no se consideraron para el cálculo de los factores de calibración.

En la Tabla 4.8 se presentan los valores promedio obtenidos para los factores de calibración y su CV. La dispersión de los resultados obtenidos para el maniquí cilíndrico es menor que los obtenidos a partir de la fuente puntual. En ambos casos el CV indica que los factores de calibración absolutos, obtenidos a partir de las 10 adquisiciones realizadas, son reproducibles. Los factores de calibración resultantes, tanto para la fuente puntual como para el cilindro son similares a los publicados en la literatura [109,110,124]. Por un lado, *Elschot et al. (2011)* y *Willowson et al. (2008)* realizaron una calibración a partir de imágenes planares de una placa Petri y obtuvieron factores de calibración de 6,2 y 5,09 Bq/cuentas, respectivamente [109,110]. Por otro lado, *Peters et al. (2019)* encontraron factores de calibración comprendidos entre 3,5 y 5,4 Bq/cuentas, para distintas gammacámaras, mediante adquisiciones SPECT de un maniquí cilíndrico [124].

Tabla 4.8 Valor promedio y coeficiente de variación de los factores de calibración absolutos para las diferentes variantes metodológicas evaluadas.

FC	Promedio (Bq/cuentas)	CV (%)
$FC_{\text{puntual}}^{\text{estática}}$	3,6	4,3
$FC_{\text{puntual}}^{\text{SPECT}}$	4,2	4,4
$FC_{\text{cilindro}}^{\text{SPECT}}$	4,1	3,2

Si se toma como referencia el FC obtenido con el maniquí cilíndrico, el error relativo respecto al FC de la fuente puntual fue 12,2 % en adquisiciones planares y -2,4 % en SPECT. En principio la diferencia entre las adquisiciones planares y SPECT podría ser debida a que no se ha aplicado la corrección por desintegración radiactiva durante el proceso de adquisición, pues la imagen estática tiene una duración de 5 minutos y la imagen SPECT de 21 minutos y 20 segundos. El factor corrector que se debe aplicar es 1,016, obteniendo finalmente que el valor de  $FC_{\text{puntual}}^{\text{estática}}$  es 3,7 Bq/cuentas, y disminuyendo su error relativo con respecto a  $FC_{\text{cilindro}}^{\text{SPECT}}$  a 9,7 %. Es decir, la diferente duración de las adquisiciones explica una pequeña parte de las

diferencias encontradas, pero aun así estas diferencias siguen siendo más importantes que las obtenidas entre los dos FC obtenidos en base a imágenes SPECT.

Las diferencias entre los factores de calibración obtenidos mediante las diferentes metodologías son estadísticamente significativas (ANOVA de una vía) con  $p < 0,01$ . De las comparativas por pares realizadas a posteriori, mediante el método de Bonferroni, se obtuvo  $p < 0,01$  para las comparativas  $FC_{puntual}^{estática}$  vs.  $FC_{puntual}^{SPECT}$  y  $FC_{puntual}^{estática}$  vs.  $FC_{cilindro}^{SPECT}$ , y  $p = 0,16$  en el caso de comparar  $FC_{cilindro}^{SPECT}$  vs.  $FC_{puntual}^{SPECT}$ . Para valorar cuál es la mejor opción, se realizó un procedimiento de validación cuyos resultados se exponen en el siguiente apartado.

### 6.1.1 Validación de los factores de calibración absolutos

El error relativo entre la actividad calculada a partir de la imagen SPECT, utilizando los distintos factores de calibración, y la medida en el activímetro (referencia) se muestra en la siguiente Figura:

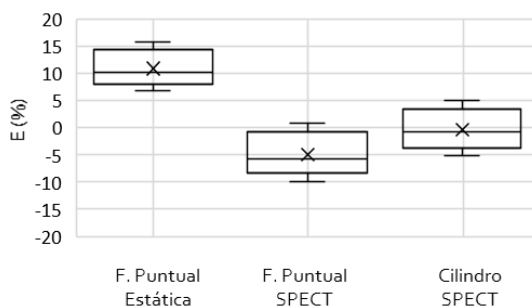


Figura 4.18 Diagrama de cajas del error relativo entre la actividad de  $^{99m}\text{Tc}$  medida en el activímetro y la calculada a partir de la imagen SPECT con los factores de calibración absolutos obtenidos para las diferentes variantes metodológicas a evaluar.

Por un lado, se puede apreciar que el error es menor cuando se emplea el  $FC_{cilindro}^{SPECT}$  para el cálculo de la actividad, que cuando se emplean los FC calculados en base a imágenes de una fuente puntual. Por otro lado, la dispersión de todos los FC es similar.

Los errores relativos promedio fueron 11,0, -4,9 y -0,3 % para  $FC_{puntual}^{estática}$ ,  $FC_{puntual}^{SPECT}$  y  $FC_{cilindro}^{SPECT}$  respectivamente. Los errores asociados a las dos adquisiciones tomográficas son inferiores al 10 %, que es la magnitud de los errores asociados al valor cuantitativo del SPECT, incluyendo las incertidumbres asociadas a los fenómenos de atenuación, dispersión y efecto de volumen parcial [60].

En la Figura 4.19 se muestran los gráficos de dispersión y Bland-Altman en los que se compara la actividad real contenida en el maniquí y la calculada a partir de la imagen SPECT-CT con cada uno de los factores de calibración.

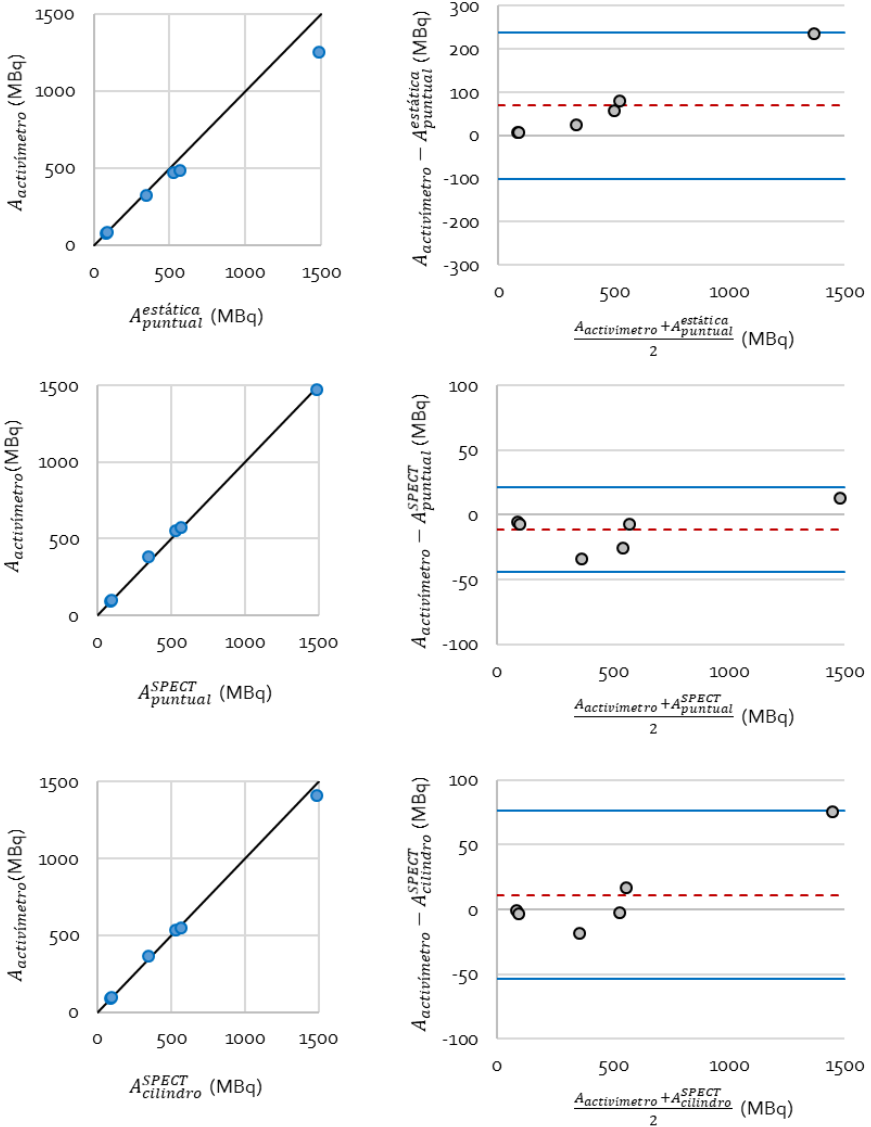


Figura 4.19 Diagramas de dispersión y Bland-Altman de la diferencia entre actividad de  $^{99m}\text{Tc}$  total del maniquí medida en el activímetro, y la calculada a partir de la imagen SPECT-CT mediante los diferentes factores de calibración.

En los gráficos de dispersión se puede observar que, independientemente de la metodología empleada para el cálculo de los FC, los valores de la actividad obtenidos con ambos métodos (activímetro y factor de calibración) se ajustan a una recta, es decir, existe asociación perfecta entre las variables como cabría esperar ( $\rho = 1,00$ ). Además, esta recta es próxima a la bisectriz por lo que los métodos evaluados son concordantes. La concordancia es sustancial en el caso de aplicar  $FC_{puntual}^{estática}$  ( $\rho_c = 0,97$ ) y casi perfecta en el resto de casos ( $\rho_c = 1,00$ ). Además, la dispersión de los valores no es importante, por lo que no se puede deducir que exista error aleatorio en las actividades calculadas mediante las tres metodologías estudiadas.

En el gráfico Bland-Altman se puede apreciar que el sesgo (error sistemático) es más o menos constante en todo el rango de valores excepto en el punto correspondiente a la máxima actividad de  $^{99m}Tc$  contenida en el maniquí que también da lugar a la máxima diferencia encontrada. El sesgo y los límites de concordancia derivados del análisis gráfico Bland-Altman se recogen en la Tabla 4.9, en porcentaje con respecto al promedio.

Tabla 4.9 Sesgo y límites de concordancia de las diferencias entre la actividad de  $^{99m}Tc$  medida con el activímetro y la calculada partir los factores de calibración absolutos a evaluar.

Factores de calibración	Bland-Altman		
	Sesgo (%)	Límites de concordancia (%)	
$FC_{puntual}^{estática}$	11,7	4,1	19,2
$FC_{puntual}^{SPECT}$	-4,7	-12,3	2,9
$FC_{cilindro}^{SPECT}$	-0,3	-7,7	7,2

Se puede observar que el error sistemático en el caso de los FC calculados en base a imágenes de una fuente puntual es del 12 % para la adquisición estática y del 5 % en el caso del SPECT, mientras que al utilizar el  $FC_{cilindro}^{SPECT}$  es inferior al 1 %. Además, los límites de concordancia incluyen todos los puntos, es decir, no se han detectado valores periféricos en ninguno de los casos. No existen evidencias estadísticamente significativas de que el sesgo sea distinto de cero para ninguno de los FC evaluados (t-test para muestras emparejadas:  $p = 0,11$  para  $FC_{puntual}^{estática}$ ,  $p = 0,16$  para  $FC_{puntual}^{SPECT}$  y  $p = 0,44$  para  $FC_{cilindro}^{SPECT}$ ).

En base a los límites de concordancia obtenidos, y asumiendo que errores de  $\pm 10$  % se consideran aceptables en el campo de la medicina nuclear, el único factor de calibración que

permite estimar actividad a partir de la imagen SPECT con un error asumible según este criterio es el factor de calibración calculado a partir de las imágenes del maniquí cilíndrico.

Las diferencias observadas entre el factor de calibración derivado de la imagen gammagráfica (estática) de la fuente puntual y el factor de calibración calculado a partir de la imagen SPECT-CT del maniquí cilíndrico pueden estar asociadas a que, aunque en el proceso de reconstrucción de la imagen SPECT se incluyen correcciones de atenuación y dispersión de los fotones, esta compensación no es perfecta [105].

Además, el maniquí cilíndrico permite simular, de forma más fidedigna que la fuente puntual, los efectos de atenuación y dispersión de la radiación que se producen en el propio paciente cuando se adquieren imágenes clínicas, y que degradan la exactitud del valor cuantitativo de la imagen SPECT y además es el único que ha demostrado en la validación realizada que permite cuantificar con errores inferiores al 10%.

En consecuencia, se recomienda calcular el factor de calibración a partir de imágenes SPECT de un maniquí extenso, y así reducir el efecto de que las correcciones que se aplican en el proceso de reconstrucción no son perfectas.

## 6.2 Factores de calibración relativos

Se determinó el factor de calibración relativo a partir de las imágenes clínicas  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA SPECT-CT adquiridas para la planificación del tratamiento de RE de un total de 12 pacientes de los 13 incluidos en este estudio de investigación. En uno de los pacientes no se pudo calcular debido a que la hora de medida de la actividad de  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA se registró incorrectamente, por lo que no se pudo determinar de forma precisa la actividad presente en el FOV de la gammacámara durante la adquisición de la imagen, parámetro que es imprescindible para calcular el FC.

En la Tabla 4.10 se presentan los FC calculados, según se describe en el apartado 6.2 del Capítulo 3, mediante las cuentas registradas en un VOI cúbico que engloba la cavidad abdominal del paciente ( $FC_{relativo}^{cubo}$ ) por dos observadores independientes y la diferencia en porcentaje con respecto al promedio. Se puede observar que la variabilidad entre los observadores es inferior al 1 % en 9 de los 12 pacientes incluidos.

Tabla 4.10 Factores de calibración relativos calculados a partir de las cuentas totales registradas en un VOI cúbico por dos observadores ( $Obs_1$  y  $Obs_2$ ), y su diferencia en porcentaje con respecto al promedio.

Paciente	$FC_{relativo}^{cubo}$ (Bq/cuentas)		Dif. (%)
	$Obs_1$	$Obs_2$	
1	3,53	3,51	-0,49
2	5,58	5,67	1,55
3	8,11	7,04	-14,08
4	5,66	5,71	0,87
5	4,06	4,09	0,79
6	7,75	7,65	-1,28
8	4,52	4,52	0,10
9	5,56	5,56	0,00
10	7,27	6,80	-6,79
11	3,91	3,93	0,64
12	6,21	6,21	0,00
13	6,55	6,52	-0,42

En la Figura 4.20 se muestran los gráficos de dispersión y Bland-Altman de la comparación entre los valores determinados por ambos observadores.

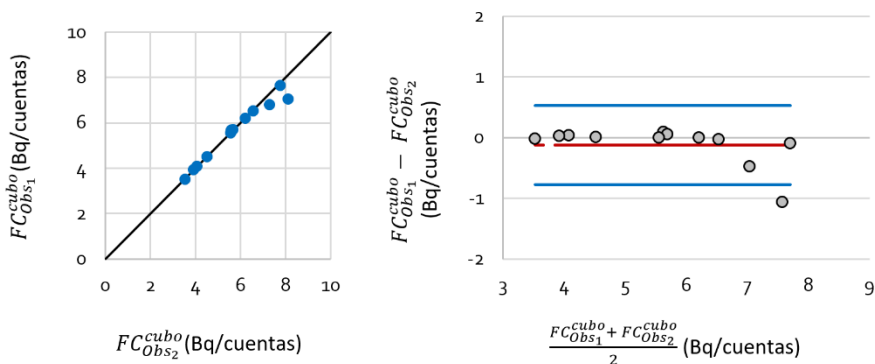


Figura 4.20 Diagramas de dispersión y Bland-Altman de la diferencia entre los factores de calibración relativos calculados a partir de las cuentas totales registradas en un VOI cúbico por dos observadores independientes ( $Obs_1$  y  $Obs_2$ ).

En el gráfico de dispersión se puede observar que la asociación entre las variables es fuerte ( $\rho = 0,98$ ). El ajuste lineal se acerca a la bisectriz, es decir, las medidas realizadas por ambos observadores son concordantes ( $\rho_c = 0,97$ ).

En el gráfico Bland-Altman se puede apreciar que el sesgo es constante en todo el rango de valores, excepto para los pacientes 3 y 10. La diferencia promedio fue  $-0,1$  Bq/cuentas y los límites de concordancia  $-0,5$  y  $0,8$  Bq/cuentas. Además, no existe evidencia significativa de que el sesgo sea distinto de cero (Wilcoxon:  $p = 0,52$ ). El único valor *outlier* que se puede observar en el gráfico se corresponde con el paciente 3, con un valor de SHP de  $4,02$  %, que no justifica las diferencias encontradas entre ambos observadores.

En base a los resultados obtenidos se puede afirmar que la variabilidad interoperador es asumible y, por tanto, el método basado en utilizar un VOI cúbico se puede considerar un método reproducible. No obstante, para la comparativa entre  $FC_{relativo}^{cubo}$  y  $FC_{relativo}^{higado}$  se tomará el promedio de los valores obtenidos por sendos observadores ( $FC_{relativo\ media}^{cubo}$ ).

Los valores resultantes del cálculo del  $FC_{relativo}$ , a partir de VOIs cúbicos que engloban la región abdominal y VOIs generados a partir del contorno del tejido hepático, se muestran en la siguiente Figura:

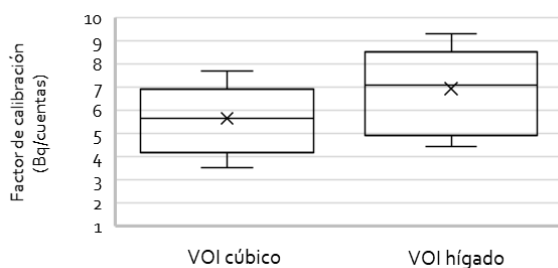


Figura 4.21 Diagrama de cajas de los factores de calibración relativos calculados a partir de las cuentas totales registradas en las imágenes clínicas, utilizando diferentes VOIs (cubo e hígado).

Se puede observar que el factor de calibración obtenido mediante la VOI cúbica dibujada sobre el abdomen es inferior al factor de calibración calculado a partir de las cuentas registradas en la VOI que se ciñe al contorno del hígado. Esto es debido a que al utilizar un VOI cúbico se incluye un mayor número de cuentas, algunas de ellas que provienen de regiones extrahepáticas.

Los valores promedio obtenidos para  $FC_{relativo\ media}^{cubo}$  y  $FC_{relativo}^{higado}$  fueron, respectivamente,  $5,7$  y  $7,0$  Bq/cuentas. El error relativo promedio de  $FC_{relativo\ media}^{cubo}$  respecto a  $FC_{relativo}^{higado}$  (referencia) fue  $19$  %. Este valor es claramente inferior al  $70$  % encontrado por Balagopal and

Kappadath (2018) entre factores de calibración relativos a paciente, estimados a partir de diferentes VOIs. Si bien, es cierto que este estudio aplica los factores de calibración sobre la imagen post-tratamiento  $^{99m}\text{Tc}$ -SPECT-CT cuya calidad de es inferior a la de la imagen  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA SPECT [111].

La dispersión de los factores de calibración obtenidos mediante ambos métodos fue similar (CV = 25 % para  $FC_{relativo\ media}^{cubo}$  y CV = 26 % para  $FC_{relativo}^{higado}$ ). Estos valores del CV son elevados e indican que los factores obtenidos no son reproducibles, de lo que se desprende que, o bien actividad de  $^{99m}\text{Tc}$  presente en el FOV del tomógrafo o bien las cuentas totales registradas en la imagen SPECT, no están determinados con la suficiente precisión. El hecho de que los CV obtenidos sean similares para  $FC_{relativo\ media}^{cubo}$  y  $FC_{relativo}^{higado}$ , sugiere que el problema proviene de la precisión con la que se ha calculado la actividad presente en el FOV del sistema de imagen, y está directamente relacionado con el porcentaje de actividad residual de  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA que se ha asumido despreciable debido a que no se disponía de este valor.

En la Figura 4.22 se muestran los gráficos de dispersión y Bland-Altman en los que se comparan ambas metodologías.

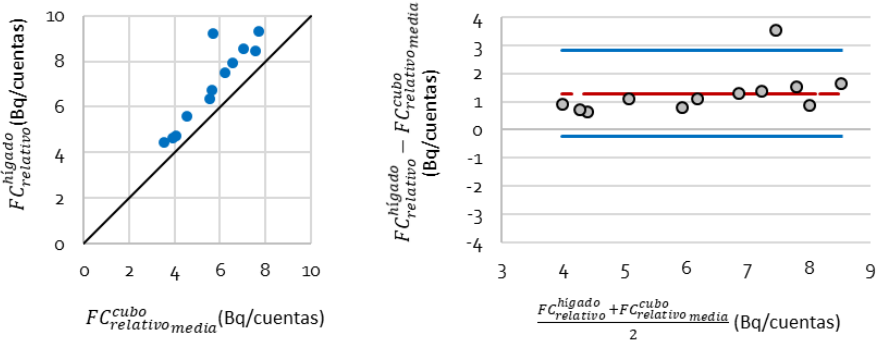


Figura 4.22 Diagramas de dispersión y Bland-Altman de las diferencias entre los factores de calibración relativos calculados a partir de las cuentas totales registradas en las imágenes clínicas, empleando diferentes VOIs (cubo e higado).

En el gráfico de dispersión se puede observar que los valores medidos con ambos métodos se ajustan a una recta, es decir, existe asociación entre las variables como cabría esperar ( $p = 0,91$ ). Sin embargo, esta recta no se corresponde con la bisectriz y por tanto la concordancia



es pobre ( $\rho_c = 0,66$ ). Asimismo, se observa que la recta es paralela a la bisectriz, lo que evidencia la existencia de un error sistemático y constante a lo largo de todo el rango de valores. La mayor distancia a la recta se produce en el paciente 4, que tiene el mayor valor de SHP (10,74 %), lo que podría estar relacionado con la dificultad de hacer una buena segmentación entre el hígado y los pulmones con la VOI cúbica que se utiliza para segmentar la región abdominal. Sin embargo, no existe una relación estadísticamente significativa entre el valor del SHP y el error relativo del factor de calibración  $FC_{relativo\ media}^{cubo}$  con respecto a  $FC_{relativo}^{higado}$  (Spearman:  $\rho = 0,05$ ;  $p = 0,89$ ).

En el gráfico Bland-Altman se puede apreciar que el sesgo es constante en todo el rango de valores. La diferencia promedio fue 1,3 Bq/cuentas y los límites de concordancia -0,2 y 2,8 Bq/cuentas y el sesgo es significativamente distinto de 0 (Wilcoxon:  $p < 0,01$ ). El único valor periférico que se encontró se corresponde con el paciente 4, que como ya se ha comentado, puede deberse a una mala colocación del VOI cúbica en la interfaz hígado-pulmones.

En resumen, las dos metodologías evaluadas para el cálculo del factor de calibración en base a imágenes clínicas no son intercambiables. Además, aunque se trate de un método reproducible, utilizar las cuentas registradas en el VOI cúbico que engloba toda la región abdominal tiende a subestimar el valor del FC con respecto a utilizar las cuentas registradas únicamente en el tejido hepático. Este error puede estar relacionado con el hecho de que la interfaz entre el hígado y el pulmón es difícil de delimitar debido a que la cúpula hepática impronta en el pulmón derecho y además el movimiento respiratorio contribuye a una mala definición de la imagen SPECT en esta área. En consecuencia, al colocar la VOI cúbica en el abdomen se pueden estar incluyendo cuentas registradas en el compartimento pulmonar.

La forma de dibujar el VOI afecta directamente al número de cuentas totales registradas y, por tanto, tiene un impacto importante en el factor de calibración resultante, siendo un factor crítico en el cálculo de este parámetro. Chiesa et al. (2015) llegan a esta misma conclusión en un trabajo en el que proponen un método de segmentación basado en la elección de un valor umbral que se aplica sobre la imagen  $^{99m}Tc$ -MAA SPECT, subrayando que la elección de este umbral afecta al número de cuentas registradas en el VOI y por lo tanto es una fuente importante de incertidumbre ( $\pm 10\%$ ) asociada al método de cálculo de factor de calibración a partir de imágenes experimentales [54].

Aunque el método de cálculo del FC a partir de las cuentas registradas en la región abdominal sea un método reproducible, se recomienda el uso del FC en base a las cuentas registradas en el tejido hepático debido a que este tipo de VOI permite una mayor precisión a la hora de segmentar la interfaz hígado-pulmones.

Una de las limitaciones de este estudio en cuanto al cálculo del factor de calibración a partir de imágenes clínicas es que las imágenes  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA SPECT-CT no incluyen la totalidad del parénquima pulmonar. En consecuencia, para el calcular el factor de calibración fue necesario segmentar la región abdominal excluyendo el tejido pulmonar y corregir la actividad neta administrada de  $^{90}\text{Y}$ -microesferas por el valor del SHP. El cálculo de este último parámetro también supone una fuente de incertidumbre, pues en nuestro caso se calculó a partir de imágenes planares o gammagráficas. Es decir, no se considera que la atenuación que sufren los fotones provenientes del hígado es mayor que la que experimentan los que provienen de los pulmones y, además, no es posible contornear con precisión el hígado y los pulmones. Sin embargo, esto no tiene ningún impacto en la comparativa de métodos para realizar la segmentación ( $FC_{\text{relativo}}^{\text{cubo}}$  y  $FC_{\text{relativo}}^{\text{higado}}$ ) llevada a cabo en este trabajo, ya que afecta a ambas metodologías de la misma manera.

Si, por el contrario, se hubiese utilizado la imagen SPECT-CT para el cálculo del SHP, el resultado sería más preciso, ya que no solo se corregiría la atenuación con la imagen CT y sino que facilitaría la segmentación del hígado y de los pulmones [125]. *Kao et al. (2014)* encuentran una diferencia promedio entre el SHP evaluado mediante ambos métodos, imagen planar y SPECT, del 1,4 %, que se traduce en una diferencia en la dosis absorbida promedio de menos de 0,5 Gy; dichas diferencias están comprendidas entre -4,32 y +3,5 Gy con un intervalo de confianza del 95 %. Además, *Yu et al. (2013)* comparan el SHP obtenido mediante imágenes planares ( $\text{SHP}_{\text{planar}}$ ) con el obtenido con imágenes SPECT-CT ( $\text{SHP}_{\text{SPECT}}$ ) en una serie de 76 pacientes y encuentran valores de  $\text{SHP}_{\text{planar}} / \text{SHP}_{\text{SPECT}}$  comprendidos entre 0,86 y 9,86 [32].

Por todo lo expuesto, se recomienda que la adquisición de la imagen  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA SPECT-CT se realice en las regiones del tórax y el abdomen, de forma que se incluya la totalidad del parénquima pulmonar y el hígado. Así, el factor de calibración se podría determinar a partir de las cuentas totales registradas en el FOV del SPECT y la actividad neta de  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA administrada. Esto supondría aumentar tanto la precisión como la reproducibilidad del

método pues se elimina la incertidumbre asociada al cálculo del SHP  $\gamma$ , además, no sería necesario hacer una segmentación con lo que el método no sería operador dependiente. En el caso de no ser posible realizar una adquisición que incluya la totalidad de los parénquimas pulmonar y hepático, se recomienda realizar una segmentación del tejido hepático utilizando un VOI que se ajuste al contorno del hígado.

### 6.3 Comparación de los factores de calibración absolutos y relativos

En este apartado se comparan las metodologías recomendadas para el cálculo del factor de calibración: factores de calibración absolutos ( $FC_{cilindro}^{SPECT}$ ) determinados a partir de las imágenes experimentales de maniqués cilíndricos y factores de calibración relativos ( $FC_{pac}^{Higado}$ ), calculados a partir de las cuentas registradas en las imágenes clínicas  $^{99m}Tc$ -MAA SPECT, empleando un VOI ajustado al contorno del tejido hepático.

Los valores de los factores de calibración  $FC_{cilindro}^{SPECT}$  y  $FC_{relativo}^{higado}$  obtenidos fueron  $4,1 \pm 0,1$  Bq/cuentas y  $7,0 \pm 1,8$  Bq/cuentas, respectivamente (Figura 4.23). La dispersión de los resultados es mayor para el factor de calibración relativo (CV = 25,9 %) que para el factor de calibración absoluto (CV = 3,2 %). Además, los valores del  $FC_{relativo}^{higado}$  son superiores a los obtenidos para  $FC_{cilindro}^{SPECT}$ , con un error relativo del valor medio de  $FC_{relativo}^{higado}$  respecto a  $FC_{cilindro}^{SPECT}$  del 71 %.

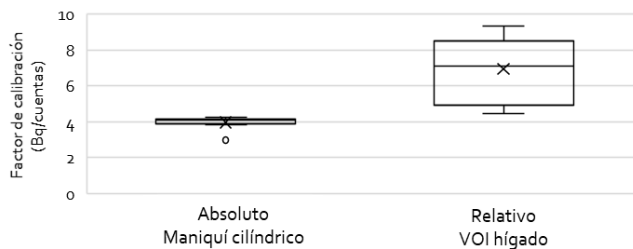


Figura 4.23 Diagrama de cajas de los factores de calibración absolutos calculados a partir de imágenes experimentales de un maniquí cilíndrico y relativos determinados a partir de las imágenes clínicas de cada paciente empleando un VOI ajustado al contorno del hígado.

Esta diferencia es atribuible a que no se tuvo en cuenta la actividad residual de  $^{99m}Tc$ -MAA. Es decir, sistemáticamente se está produciendo una sobreestimación de la actividad de  $^{99m}Tc$ -MAA presente en el momento de adquisición de la imagen y de ahí que los valores de

$FC_{relativo}^{higado}$  sean mayores a los encontrados para  $FC_{cilindro}^{SPECT}$ . Además, las diferencias encontradas entre ambas metodologías son estadísticamente significativas con un  $p < 0,01$ .

En lo relativo al estudio prospectivo de la actividad residual de  $^{99m}Tc$ -MAA, la actividad preparada en cada una de las 107 jeringas fue  $99,9 \pm 41,4$  MBq, con un CV igual a 41 %. La actividad residual fue  $26,7 \pm 12,2$  MBq, con un CV igual a 48 %, que supone un 29 % de la actividad que se preparó, en la población estudiada.

En la Figura 4.24 se muestra el histograma de la actividad residual en porcentaje. Se observa que, en el 26 % de los casos la actividad residual de  $^{99m}Tc$ -MAA es inferior al 20% de la actividad preparada, mientras que en el 64 % toma valores de entre el 20 y el 50 %; y sólo en el 10 % de los casos la actividad residual está por encima del 50%, llegando a alcanzar valores de hasta el 64% de la actividad preparada.

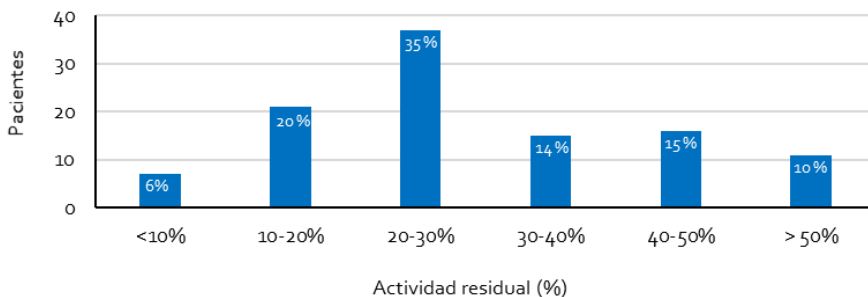


Figura 4.24 Histograma del porcentaje de actividad residual de  $^{99m}Tc$  con respecto a la preparada.

En todos los pacientes se ha producido, de forma sistemática, una sobreestimación de la actividad neta administrada de  $^{99m}Tc$ -MAA. La magnitud de la actividad residual en porcentaje es muy variable de un paciente a otro y por lo tanto el error cometido es de tipo aleatorio.

En cuanto a la relación entre la actividad residual en porcentaje y la actividad inicial de cada jeringa, se puede afirmar que existe una asociación moderada e inversa entre ambas variables (Spearman:  $\rho = -0,46$ ;  $p < 0,01$ ). Es decir, a menor actividad de  $^{99m}Tc$ -MAA contenida en la jeringa, mayor porcentaje de actividad residual. Esta tendencia puede ser debida a que las jeringas se preparan de forma que la concentración de actividad es siempre la misma y, por tanto, si se considera que el volumen de la actividad residual también es reproducible, el

porcentaje de actividad residual será mayor en aquellas jeringas preparadas con una menor actividad inicial.

Por un lado, en lo que se refiere al análisis de los resultados de los coeficientes de variación obtenidos para los factores de calibración resultantes de utilizar imágenes del maniquí (CV = 3,2 %) e imágenes del propio paciente (CV = 25,9 %), la gran variabilidad que muestra este último en comparación con el primero, podría estar asociada a la gran dispersión de los valores presentes en el estudio retrospectivo de la actividad residual en porcentaje con respecto a la actividad inicial de  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA (CV = 52%).

Por otro lado, si se asume que, en la serie estudiada de 12 pacientes, la sobreestimación de la actividad de  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA es del 29 % en promedio, entonces el valor del factor de calibración  $FC_{\text{relativo}}^{\text{higado}}$  corregido tomaría un valor de 5,0 Bq/cuentas, y el error relativo de este factor de calibración con respecto a  $FC_{\text{cilindro}}^{\text{SPECT}}$ , se reduciría al - 22 %.

Si en lugar de utilizar  $FC_{\text{relativo}}^{\text{higado}}$  se utilizase  $FC_{\text{relativo}}^{\text{cubo}}$  corregido por la actividad residual de  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA, con un valor de 4,0 Bq/cuentas, el error relativo con respecto a  $FC_{\text{cilindro}}^{\text{SPECT}}$  sería de 2 %. Por lo que se podría reflexionar acerca de si sería más recomendable el uso del FC calculado en base a las cuentas registradas en el VOI cúbico que engloba la región abdominal. Sin embargo, el tamaño de la muestra de pacientes (N = 12) no es lo suficientemente grande como para poder asumir con seguridad que la actividad residual de  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA supone en promedio un 29 % de la actividad calibrada en el activímetro. Además, el porcentaje de actividad residual presenta una gran dispersión de los valores y es dependiente de la actividad inicial de la jeringa.

Debido a que en el presente trabajo no se disponía de la actividad residual de  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA administrada, no fue posible extraer conclusiones acerca de si los dos métodos de calibración evaluados (factores de calibración absolutos y relativos) dan lugar a dosis absorbidas comparables y, por tanto, se pueden utilizar indistintamente.

#### [6.4 Impacto del factor de calibración en las dosis absorbidas](#)

En este apartado se mostrará el impacto que supone utilizar el factor de calibración obtenido a partir de imágenes experimentales o aquel resultante de utilizar imágenes clínicas en el cálculo de la dosis absorbida.

Como ya se ha descrito en el Capítulo 1, la dosis absorbida en cada vóxel de la imagen viene dada por la ecuación (30). Donde  $\tilde{A}(voxel_s, T_D)$  es la actividad acumulada en cada vóxel fuente en el periodo de tiempo  $T_D$ , que se calcula, asumiendo un periodo de tiempo infinito, mediante la expresión (31).

$$D(voxel_T, T_D) = \sum_{voxel_s} \tilde{A}(voxel_s, T_D) S(voxel_T \leftarrow voxel_s) \quad (30)$$

$$\tilde{A}_{vóxel}(voxel_s, \infty) = \int_0^{\infty} A_{vóxel_s} \cdot e^{-\frac{\ln 2}{T_{1/2}} \cdot t} dt = A_{vóxel_s} \frac{T_{1/2} (^{90}Y)}{\ln 2} \quad (31)$$

Puesto que los valores  $S$  toman el mismo valor con independencia del factor de calibración utilizado y la actividad acumulada se determina como el producto de una constante por la actividad que se ha depositado en un vóxel, se detallará únicamente el proceso matemático del impacto del factor de calibración en el cálculo de la actividad.

Si, tal como ya se ha detallado en el Capítulo 1, se asume que la biodistribución de los  $^{99m}Tc$ -MAA es idéntica a la de las  $^{90}Y$ -microesferas, la proporción entre la actividad depositada en un vóxel ( $A_{vóxel}$ ) concreto con respecto a la actividad total que se deposita en el hígado ( $A_{hígado}$ ) será la misma tanto en la simulación del tratamiento como en la administración del mismo (ecuación (60)).

$$A_{vóxel}(^{90}Y) = A_{vóxel}(^{99m}Tc) \cdot \frac{A_{hígado}(^{90}Y)}{A_{hígado}(^{99m}Tc)} \quad (60)$$

Partiendo de la expresión (60) y teniendo en cuenta que la actividad de  $^{99m}Tc$ -MAA contenida en un vóxel de la imagen se puede calcular a partir de los eventos registrados en ese vóxel y del factor de calibración del tomógrafo SPECT; y que la actividad que se deposita en el hígado se puede calcular a partir de la actividad neta administrada ( $A_{adm}$ ) y el SHP, se llega a la ecuación (61).

$$A_{vóxel}(^{90}Y) = C_{vóxel}(^{99m}Tc) \cdot FC \cdot \frac{A_{adm}(^{90}Y) \cdot \left(1 - \frac{SHP}{100}\right)}{A_{adm}(^{99m}Tc) \cdot \left(1 - \frac{SHP}{100}\right)} \quad (61)$$

Si se utiliza un factor de calibración absoluto, que se calcula según (42) si se utilizan imágenes planares y según (43) en el caso de imágenes SPECT, se llega a:

$$A_{v\acute{o}xel}({}^{90}Y) = C_{v\acute{o}xel}({}^{99m}Tc) \cdot \frac{A_{maniqui}({}^{99m}Tc)}{C_{maniqui}({}^{99m}Tc)} \cdot \frac{A_{adm}({}^{90}Y) \cdot \left(1 - \frac{SHP}{100}\right)}{A_{adm}({}^{99m}Tc) \cdot \left(1 - \frac{SHP}{100}\right)} \quad (62)$$

$$A_{v\acute{o}xel}({}^{90}Y) = C_{v\acute{o}xel}({}^{99m}Tc) \cdot \frac{A_{maniqui}({}^{99m}Tc)}{C_{maniqui}({}^{99m}Tc)} \cdot \frac{A_{adm}({}^{90}Y)}{A_{adm}({}^{99m}Tc)} \quad (63)$$

Como se puede observar en ecuación (63) es necesario conocer la actividad neta de  ${}^{99m}Tc$ -MAA administrada al paciente, y el valor del SHP se cancela.

Si se utiliza un factor de calibración relativo, que se calcula para cada paciente según (47), el término actividad de  ${}^{99m}Tc$ -MAA se cancela y por tanto la dosis absorbida resultante no dependerá de este valor (ecuación(65)).

$$A_{v\acute{o}xel}({}^{90}Y) = C_{v\acute{o}xel}({}^{99m}Tc) \cdot \frac{A_{adm}({}^{99m}Tc) \cdot \left(1 - \frac{SHP}{100}\right)}{C({}^{99m}Tc)} \cdot \frac{A_{adm}({}^{90}Y) \cdot \left(1 - \frac{SHP}{100}\right)}{A_{adm}({}^{99m}Tc) \cdot \left(1 - \frac{SHP}{100}\right)} \quad (64)$$

$$A_{v\acute{o}xel}({}^{90}Y) = C_{v\acute{o}xel}({}^{99m}Tc) \cdot \frac{A_{adm}({}^{90}Y) \cdot \left(1 - \frac{SHP}{100}\right)}{C({}^{99m}Tc)} \quad (65)$$

En consecuencia, para el cálculo de la dosis absorbida aplicando métodos dosimétricos 3D:

- No es necesario conocer la actividad neta de  ${}^{99m}Tc$ -MAA administrada para la simulación del tratamiento siempre que se utilice un factor de calibración relativo.
- Es necesario conocer la actividad neta de  ${}^{99m}Tc$ -MAA administrada para la simulación del tratamiento en el caso de aplicar un factor de calibración absoluto.

En el caso de disponer de imágenes clínicas  ${}^{99m}Tc$ -MAA SPECT que incluyan la totalidad del parénquima pulmonar y el hígado, el factor de calibración relativo se puede calcular utilizando la totalidad de las cuentas registradas en la imagen SPECT y la actividad de  ${}^{99m}Tc$ -MAA administrada sin corregir por el factor  $\left(1 - \frac{SHP}{100}\right)$ , y por tanto la actividad contenida en cada vóxel vendrá dada por:

$$A_{v\acute{o}xel}({}^{90}Y) = C_{v\acute{o}xel}({}^{99m}Tc) \cdot \frac{A_{adm}({}^{99m}Tc)}{C({}^{99m}Tc)} \cdot \frac{A_{adm}({}^{90}Y) \cdot \left(1 - \frac{SHP}{100}\right)}{A_{adm}({}^{99m}Tc) \cdot \left(1 - \frac{SHP}{100}\right)} \quad (66)$$

$$A_{\text{vóxel}}(^{90}\text{Y}) = C_{\text{vóxel}}(^{99\text{m}}\text{Tc}) \cdot \frac{A_{\text{adm}}(^{90}\text{Y})}{C(^{99\text{m}}\text{Tc})} \quad (67)$$

Como se puede observar, en este caso concreto, la actividad de  $^{90}\text{Y}$ -microesferas contenida en un vóxel se podría calcular a partir de la actividad neta administrada de  $^{90}\text{Y}$ -microesferas y de las cuentas registradas, tanto en el vóxel como en la totalidad de la imagen  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA SPECT. Así el cálculo de la dosis absorbida será más preciso y reproducible.

Otra de las ventajas con las que cuenta el uso de un factor de calibración relativo es que tiene en cuenta cualquier deriva o cambio en la respuesta del sistema de imagen SPECT, pues el cálculo de este parámetro se realiza a partir de la propia imagen  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA SPECT que es la variable de entrada para el cálculo de las dosis absorbidas. Mientras que, si se utiliza un factor de calibración absoluto, es necesario realizar verificaciones periódicas para asegurar la constancia en el tiempo de este valor; y en caso de encontrar cambios significativos se debe realizar una nueva calibración del sistema.

Asimismo, habría que tener en cuenta los resultados obtenidos por otros grupos como *Pacilio et al. (2016)*, que en su trabajo sobre el impacto de las correcciones de atenuación y dispersión y el efecto de volumen parcial sobre los métodos dosimétricos 3D a nivel de vóxel, concluyen que utilizar un factor de calibración relativo a paciente minimiza las diferencias entre las dosis absorbidas estimadas para un amplio abanico de métodos diferentes utilizados para la corrección de atenuación y dispersión [104].

Sin embargo, si no se dispone de una imagen SPECT en la que se incluyan el hígado y los pulmones, el SHP se calculará a partir de imágenes planares. Como ya se ha descrito en el apartado anterior, esta forma de proceder no tiene en cuenta que la atenuación que sufren los fotones provenientes del hígado es mayor que la que experimentan los que provienen de los pulmones y, además, no es posible contornear con precisión el hígado y los pulmones. En este caso utilizar un factor de calibración absoluto, que no depende del valor del SHP, resultará en un cálculo de la dosis absorbida con una menor incertidumbre asociada.

Teniendo en cuenta los resultados globales obtenidos en relación al factor de calibración, se concluye que:

1. En el caso concreto de este trabajo, en el que las imágenes  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA SPECT no incluyen la totalidad del parénquima pulmonar y no se conoce con la suficiente precisión la actividad neta de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA administrada, pues no se dispone de la



actividad residual, se utilizaron factores de calibración relativos para el cálculo de la dosis absorbida mediante métodos 3D a nivel de vóxel.

2. Si se dispone de imágenes  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA SPECT-CT que incluyan la totalidad de los tejidos hepático y pulmonar se recomienda utilizar un factor de calibración relativo calculado en base a las cuentas registradas en la totalidad de la imagen SPECT.
3. Si no se dispone de imágenes  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA SPECT-CT que incluyan la totalidad de los tejidos hepático y pulmonar; y además no se conoce de forma precisa la actividad neta de  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA administrada al paciente, se recomienda utilizar un factor de calibración relativo calculado en base a las cuentas registradas en un VOI que se ajuste al contorno hepático.
4. Si no se dispone de imágenes  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA SPECT-CT que incluyan la totalidad de los tejidos hepático y pulmonar, pero se conoce de forma precisa la actividad neta de  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA administrada al paciente, se recomienda utilizar el factor de calibración absoluto determinado a partir de la imagen SPECT de un maniquí cilíndrico.

Además, es recomendable que para la realización de estudios prospectivos cuyo objetivo sea el cálculo de las dosis absorbidas en los diferentes VOIs mediante métodos 3D a nivel de vóxel, se adquieran imágenes  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA SPECT-CT de forma que se incluya en el estudio tanto el tórax como el abdomen del paciente. Así el factor de calibración se podrá determinar en base a imágenes clínicas de los pacientes y no dependerá ni del SHP ni de la actividad neta administrada de  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA, reduciéndose la incertidumbre asociada al proceso de cálculo de la dosis absorbida.

## 7. COMPARACIÓN DE MODELOS DOSIMÉTRICOS

Con el fin de facilitar la interpretación de los resultados, éstos se mostrarán en dos apartados independientes: dosis absorbida en el tejido hepático sano ( $HS_{\text{diana}}$  y  $HS_{\text{total}}$ ) y dosis absorbida en el tejido tumoral ( $T_{\text{total}}$  y  $T_i$ ). Cada apartado a su vez estará subdividido en:

- Dosis absorbida promedio.
- Histogramas dosis-volumen y parámetros dosimétricos derivados de los mismos.

En cada subapartado se mostrarán:

- Resultados de las diferencias entre métodos en términos de dosis absorbida (Gy y porcentaje).
- Resultados del estudio de la correlación y la concordancia existente entre métodos.
- Otros resultados.

Nótese que, como ya se ha descrito en el apartado 6 de este Capítulo, para el cálculo de dosis absorbida mediante métodos 3D a nivel de vóxel, únicamente fueron objeto de este estudio las variantes metodológicas en las que se utiliza el factor de calibración determinado en base a imágenes clínicas, debido a que no se dispone de información relativa a la actividad neta administrada de  $^{99m}\text{Tc-MAA}$ . En concreto el factor de calibración determinado a partir las cuentas totales registradas en un VOI que se ajusta al contorno del hígado.

## 7.1 Dosis absorbida en el tejido hepático sano

### 7.1.1 Dosis absorbida promedio en el tejido hepático sano

En la Figura 4.25 se muestran los resultados de las dosis absorbidas promedio en el tejido hepático sano ( $HS_{\text{diana}}$  y  $HS_{\text{total}}$ ), calculadas mediante las diferentes metodologías (MP, DPK y LDM).

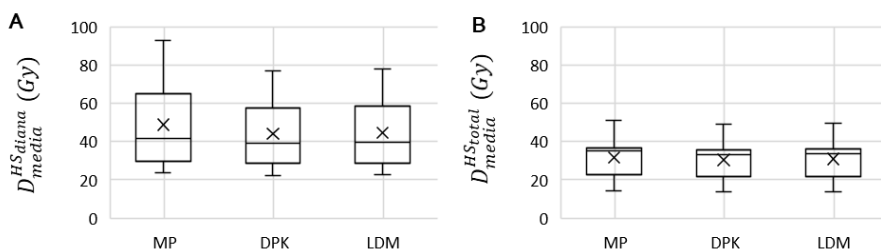


Figura 4.25 Dosis absorbida promedio en: A) hígado sano diana y B) en el hígado sano total, calculados mediante el modelo multicompartmental MP y los dos modelos de dosimetría 3D (LDM y DPK).

Si comparamos los diferentes métodos podemos observar que el promedio de las dosis absorbidas es similar en todos los casos. Además, las dosis absorbidas en el hígado sano diana obtenidas mediante el modelo MP manifiestan una dispersión de los valores ligeramente superior que ambos métodos de dosimetría 3D.

En la Tabla 4.11 se presentan las diferencias en las dosis absorbidas promedio en  $HS_{\text{diana}}$  y  $HS_{\text{total}}$  entre los diferentes métodos, así como su porcentaje con respecto al promedio. Tanto

el promedio de las diferencias como su dispersión es mayor en el caso de comparar el modelo MP con los dos métodos 3D, que cuando se comparan entre sí ambos métodos 3D.

Estos resultados son similares a los encontrados en la literatura. *Dieudonné et al. (2011)* comparan la dosis absorbida promedio en el volumen hepático sano total obtenida mediante el modelo MP con la dosis promedio obtenida al aplicar el modelo DPK mediante una herramienta desarrollada por su grupo de trabajo sobre la imagen  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA SPECT-CT [53] y obtienen una diferencia promedio de 4,4 % en una serie que incluye 10 pacientes. En esta misma línea, *Richetta et al. (2019)* calculan las dosis absorbidas promedio, tanto en  $HS_{total}$  como en  $HS_{diana}$ , utilizando los modelos MP y LDM en un total de 10 pacientes, las diferencias en porcentaje fueron en ambos casos del -4,5 % [126].

Tabla 4.11 Diferencias en la dosis absorbida promedio en el tejido hepático sano diana y ( $HS_{diana}$  y  $HS_{total}$ ), y su porcentaje con respecto al promedio, entre los diferentes modelos dosimétricos empleados.

VOI	Diferencias (Gy)			Diferencias (%)		
	MP-DPK	MP-LDM	LDM-DPK	MP-DPK	MP-LDM	LDM-DPK
$HS_{diana}$	5,2 ± 4,8	4,5 ± 4,5	0,6 ± 0,3	9,3 ± 6,0	7,9 ± 5,9	1,3 ± 0,4
$HS_{total}$	1,3 ± 0,5	0,9 ± 0,4	0,4 ± 0,2	3,9 ± 0,7	2,7 ± 0,5	1,2 ± 0,3

En la Figura 4.26 se representan las diferencias entre la dosis absorbida promedio en  $HS_{diana}$  y  $HS_{total}$ , obtenida con los diferentes métodos dosimétricos, para cada uno de los pacientes incluidos en el estudio.

En general, las diferencias en  $D_{media}^{HS_{diana}}$  son superiores a las obtenidas en  $D_{media}^{HS_{total}}$ . En todos los casos se han obtenido valores positivos de las diferencias, es decir, la dosis estimada mediante el modelo MP en el tejido hepático sano es superior a la estimada mediante los métodos LDM y DPK, y a su vez las dosis absorbidas calculadas empleando el modelo LDM son superiores a aquellas calculadas mediante el modelo DPK.

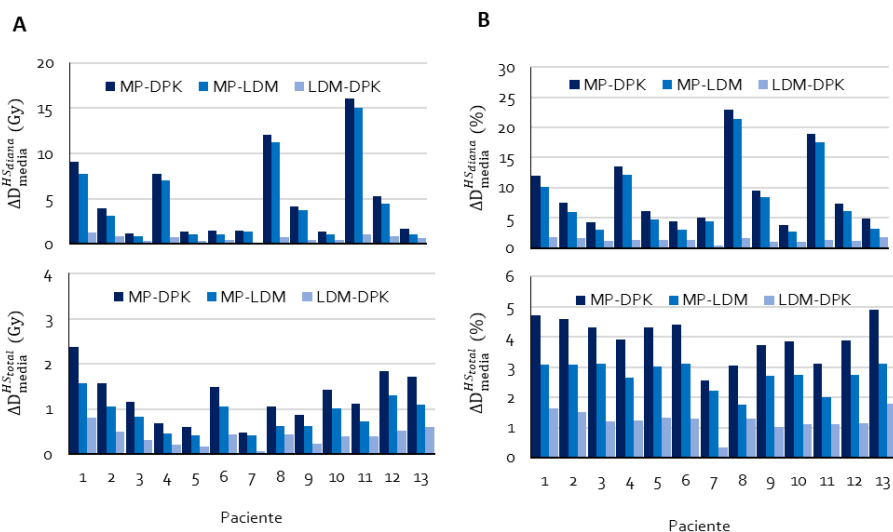


Figura 4.26 Diferencias en la dosis absorbida promedio en el tejido sano ( $HS_{diana}$  y  $HS_{tota}$ ), calculada mediante diferentes métodos dosimétricos: (A) en Gy y (B) en porcentaje con respecto al promedio.

Los gráficos de dispersión y Bland-Altman correspondientes a las comparaciones por parejas de las metodologías empleadas para el cálculo de la dosis absorbida en  $HS_{diana}$  se muestran en la Figura 4.27.

En los gráficos de dispersión se puede observar que existe una asociación entre los distintos métodos dosimétricos y que la dispersión de los puntos es menor entre DPK y LDM ( $p = 1,00$ ) que entre el modelo MP ( $p = 0,99$ ) y los métodos de dosimetría 3D. Además, la concordancia, entendida como la proximidad a la bisectriz, también es mayor para la comparativa entre los modelos DPK y LDM. Según los resultados del coeficiente de Lin para el  $HS_{diana}$ , existe una concordancia moderada entre el modelo MP y ambos métodos de dosimetría 3D ( $\rho_c = 0,94$  para MP-DPK y  $\rho_c = 0,95$  para MP-LDM), y casi perfecta entre los modelos DPK y LDM ( $\rho_c = 1,00$ ). Estos resultados de concordancia son superiores a que obtienen *Kafrouni et al. (2019)* al comparar las dosis absorbidas calculadas a partir de las imágenes pre y post-tratamiento ( $\rho_c = 0,90$ ), en base a los cuales concluyen que la dosimetría realizada en base a la imagen  $^{99m}Tc$ -MAA SPECT-CT se puede utilizar para predecir las dosis que realmente se depositan en el hígado sano diana una vez administrado el tratamiento [92].

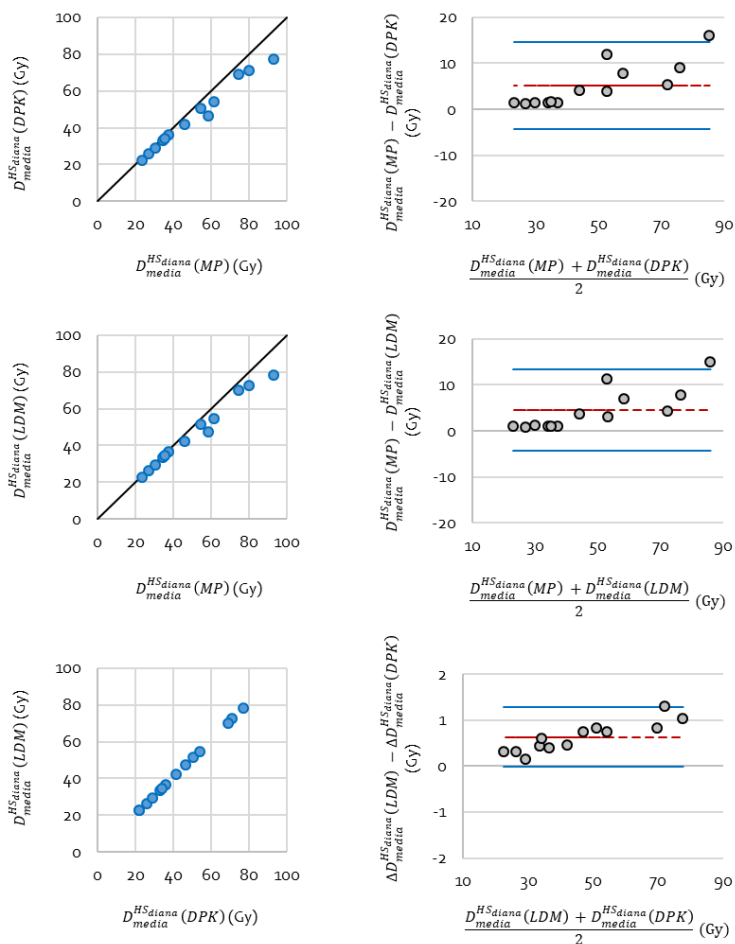


Figura 4.27 Gráficos de dispersión y Bland-Altman de las diferencias entre los métodos empleados para el cálculo de la dosis absorbida promedio en el hígado sano diana.

En el gráfico Bland-Altman de las dosis absorbidas en el HS<sub>diana</sub> se puede apreciar que, en las comparativas entre MP y los dos modelos de dosimetría 3D el sesgo es constante cuando el promedio de la dosis absorbida toma valores por debajo de 40 Gy y a mayores dosis absorbidas hay una tendencia del sesgo a aumentar con la magnitud de la dosis. En la comparativa entre los métodos DPK y LDM se observa que, en general, a mayor dosis absorbida, mayor diferencia.

En la siguiente Tabla se recogen la diferencia promedio y los límites de concordancia resultantes del análisis de Bland-Altman:

*Tabla 4.12 Sesgo y límites de concordancia de las diferencias en la dosis absorbida promedio en el hígado sano diana entre diferentes modelos dosimétricos.*

Métodos	Bland-Altman	
	Sesgo (Gy)	Límites de concordancia (Gy)
MP - DPK	5,2	-4,2 14,5
MP - LDM	4,5	-4,4 13,4
LDM - DPK	0,63	-0,02 1,27

Si bien el sesgo es más importante en magnitud cuando se compara el modelo MP con los métodos de dosimetría 3D que al comparar los modelos DPK y LDM entre sí, este es significativamente distinto de cero para todos los casos ( $p < 0,01$ ). En cuanto a los valores periféricos, se corresponden con los pacientes 1 (DPK vs LDM) y 11 (MP vs. métodos 3D), que resultan ser los dos pacientes que mayor dosis absorbida en HS<sub>diana</sub> recibieron.

Si se representa la diferencia normalizada en porcentaje frente al promedio de las dosis absorbidas, gráficos Bland-Altman de la Figura 4.28, se puede observar que para la comparativa entre MP y los métodos 3D la tendencia se mantiene, respecto a la observada con las dosis; mientras en la comparativa entre ambos métodos 3D el sesgo en porcentaje se mantiene aproximadamente constante en todo el rango, por debajo del 10 %, contrario a la dosis que aumenta progresivamente.

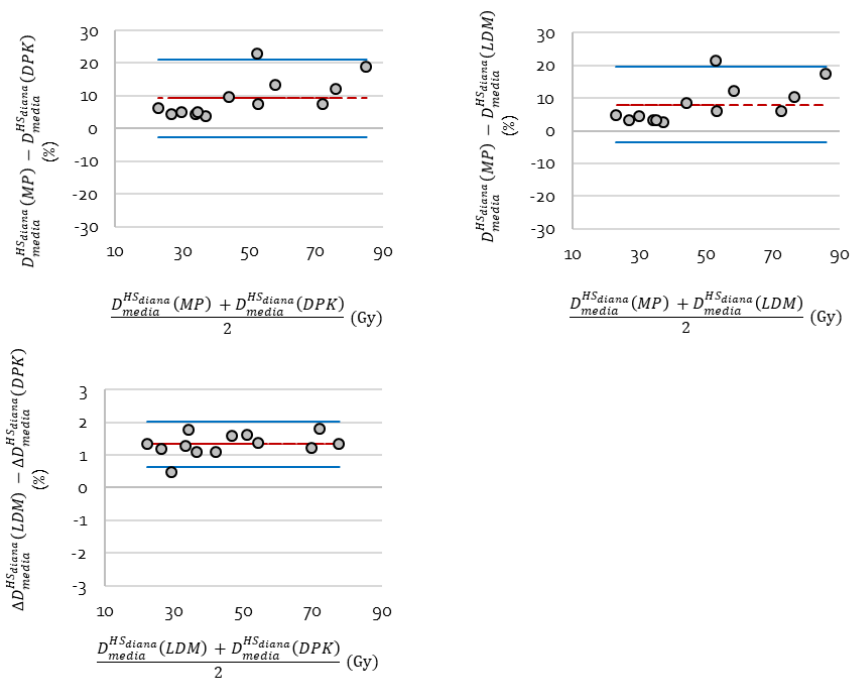


Figura 4. 28 Diagramas de Bland-Altman de la diferencia en la dosis absorbida promedio en el hígado sano diana, en porcentaje con respecto al promedio, entre diferentes modelos dosimétricos.

En la Tabla 4.13 se recogen la diferencia promedio y los límites de concordancia resultantes del análisis de Bland-Altman, expresadas en porcentaje con respecto al promedio para  $H S_{diana}$ . En este caso los valores periféricos se corresponden con los pacientes 7 (DPK vs LDM) y 8 (MP vs. métodos 3D).

Tabla 4.13 Sesgo y límites de concordancia de las diferencias en la dosis absorbida promedio en el hígado sano diana entre diferentes modelos dosimétricos, en porcentaje con respecto al promedio.

Métodos	Bland-Altman	
	Sesgo (%)	Límites de concordancia (%)
MP - DPK	9,3	-2,6    21,1
MP - LDM	7,9	-3,7    21,5
LDM - DPK	1,3	0,6    2,0

Los gráficos de dispersión y Bland-Altman correspondientes a las comparaciones por parejas de las metodologías empleadas para el cálculo de la dosis absorbida en el hígado sano total, se muestran en la Figura 4.29.

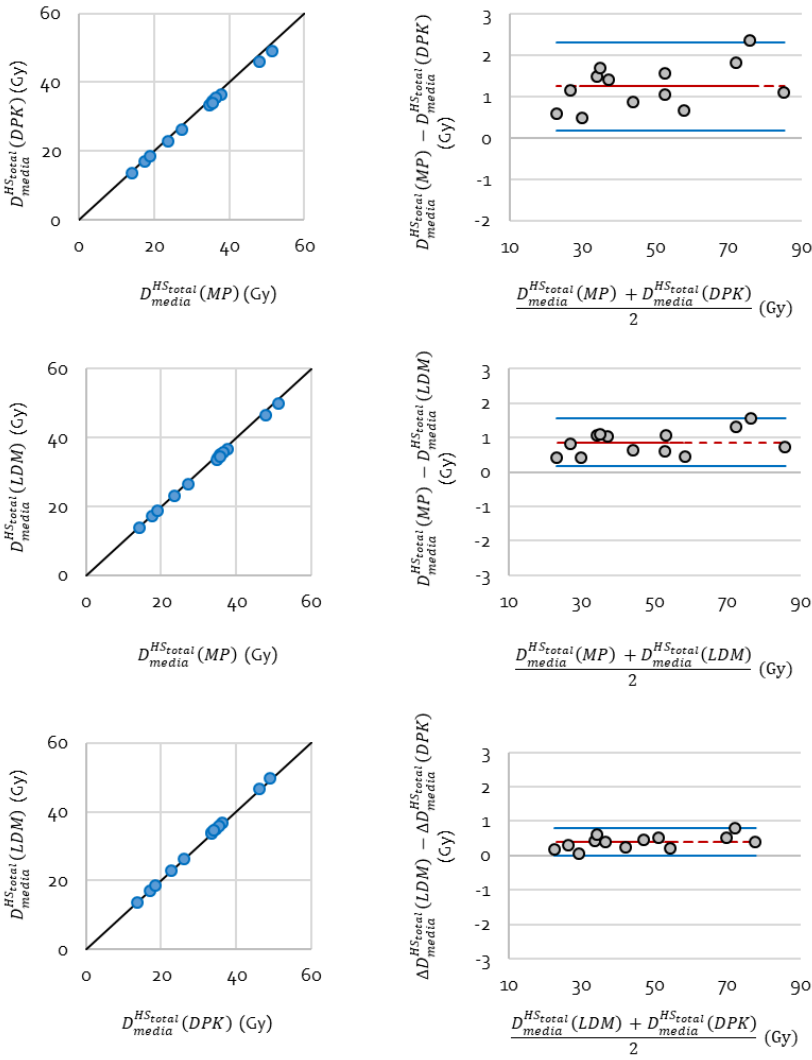


Figura 4.29 Diagramas de dispersión y Bland-Altman de la diferencia en la dosis absorbida promedio en el hígado sano total, entre diferentes modelos dosimétricos.



En los gráficos de dispersión se puede observar que existe una asociación entre los distintos métodos dosimétricos ( $\rho = 1,00$ ). Además, la concordancia es casi perfecta para todas las comparaciones ( $\rho_c = 0,99$  para MP-DPK y MP-LDM, y  $\rho_c = 1,00$  para LDM-DPK).

En el gráfico Bland-Altman se puede apreciar que el sesgo es constante con la magnitud de la dosis, a diferencia de lo que sucedía en el hígado sano diana, especialmente para la comparativa de los métodos 3D. En la Tabla 4.14 se presenta un resumen de los parámetros resultantes del análisis de Bland-Altman para  $HS_{total}$ .

Tabla 4.14 Sesgo y límites de concordancia de las diferencias en la dosis absorbida promedio en el hígado sano total entre diferentes modelos dosimétricos.

Métodos	Bland-Altman		
	Sesgo (Gy)	Límites de concordancia (Gy)	
MP - DPK	1,3	0,2	2,3
MP - LDM	0,9	0,2	1,6
LDM - DPK	0,39	0,01	0,78

Si bien el valor del sesgo es pequeño en magnitud ( $< 2$  Gy), es significativamente distinto de cero para todas las comparativas ( $p < 0,01$ ). En este caso el valor periférico se corresponde con el paciente 1, que recibe la dosis absorbida promedio en  $HS_{total}$  más elevada de todos los pacientes incluidos en el estudio. Se trata de un caso en el que el índice TN del conglomerado tumoral es inferior a 1 (índice TN = 0,6), y el tejido sano presenta una mayor captación que el tejido tumoral. El sesgo obtenido para la comparativa de las dosis absorbidas promedio obtenidas mediante LDM y DPK, tanto para  $HS_{diana}$  como para  $HS_{total}$  es inferior al obtenido por Knesaurek, que obtiene un sesgo de -1,7 Gy al comparar los mismos métodos LDM y DPK en el cálculo de dosis post-tratamiento a partir de la imagen  $^{90}Y$ -PET en una serie de 25 pacientes, aunque obtenido para el hígado completo que incluye el tejido tumoral [127].

Los límites de concordancia obtenidos en todas las comparativas son inferiores a los que obtienen Richetta *et al.* (2019) al comparar las dosis absorbidas en el hígado sano total calculadas a partir de las imágenes pre y post-tratamiento, en una serie de 10 pacientes ( $\Delta D_{media}^{HS_{diana}} = -7,4$  Gy; 9,1 Gy) [126]. En base a estos resultados concluyen que la planificación de los tratamientos es segura y que la dosimetría realizada a partir de la imagen  $^{99m}Tc$ -MAA

SPEC-CT es un buen predictor de las dosis absorbidas calculadas a partir de la imagen  $^{90}\text{Y}$ -PET-CT. Estos resultados son similares a los encontrados por *Kafrouni et al (2019)* en una serie de 24 pacientes [92].

En base a los resultados obtenidos, el modelo MP y los dos modelos de dosimetría 3D se pueden utilizar indistintamente para el cálculo de  $\text{HS}_{\text{diana}}$  siempre que se asuma que en algunos casos se pueden obtener diferencias de más del 20 % en la dosis absorbida y que la concordancia entre métodos es moderada. Se ha de tener en cuenta que, en general, el modelo MP sobreestima la dosis absorbida promedio con respecto a los modelos de dosimetría a nivel de vóxel. Esto puede tener consecuencias en la prescripción de la actividad de  $^{90}\text{Y}$ -microesferas a administrar en algunos casos concretos, pues esta podría ser más elevada si se mantiene la dosis absorbida limitante en el tejido sano (40 Gy).

En esta línea, en un estudio reciente, *Thomas et al. (2020)* concluyen que los cálculos de las dosis absorbidas realizados con los modelos MP y LDM son equivalentes para  $\text{HS}_{\text{diana}}$ , y aplican un modelo de regresión lineal univariante que permite predecir las dosis calculadas mediante el modelo LDM a partir de las dosis resultantes de aplicar el modelo MP, con un error inferior al 1 %, en una serie de 34 pacientes [96]. *Gallio et al (2016)* llegaron a la misma conclusión, asegurando que la correlación entre los métodos MP y DPK permite un uso seguro del modelo MP en centros en los que no se disponga de dosimetría a nivel de vóxel [128].

En conclusión, los resultados de dosis absorbidas obtenidos mediante los tres modelos dosimétricos evaluados, tanto en  $\text{HS}_{\text{total}}$  como en  $\text{HS}_{\text{diana}}$ , se pueden considerar comparables y las diferencias son clínicamente asumibles, por tanto, se pueden utilizar indistintamente.

### 7.1.2 Histogramas dosis-volumen en el tejido hepático sano

Los DVH del tejido hepático sano ( $\text{HS}_{\text{diana}}$  y  $\text{HS}_{\text{total}}$ ), correspondientes al paciente 11 se muestran en la Figura 4.30 para ambos métodos de dosimetría a nivel de vóxel. La forma de los DVH es similar a la que obtienen *Maughan et al. (2019)* a partir de una imagen  $^{90}\text{Y}$ -PECT-CT [129].

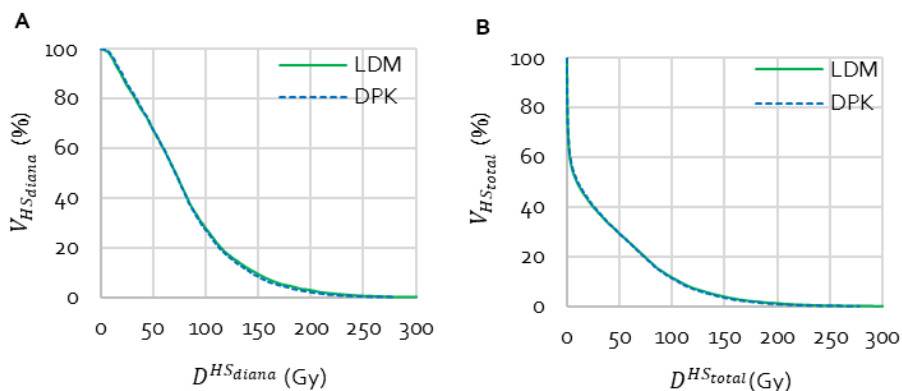


Figura 4.30 DVH correspondientes al paciente 11: A) hígado sano diana y B) hígado sano total.

Aunque, en este trabajo no se ha evaluado la heterogeneidad de la distribución de las  $^{90}\text{Y}$ -microesferas en el parénquima hepático sano, en los DVH se puede apreciar que la distribución de las dosis absorbidas es muy heterogénea. En el ejemplo de la Figura 4.30, se puede observar que aproximadamente el 50 % de  $\text{HS}_{\text{total}}$  recibe dosis inferiores a 10 Gy, el 25 % del volumen recibe dosis de más de 60 Gy y el 5 % del volumen recibe dosis superiores a 140 Gy. Estos resultados son similares a los encontrados por autores que evalúan la heterogeneidad de la distribución de las  $^{90}\text{Y}$ -microesferas en el parénquima hepático sano a partir de biopsias de tejido hepático *ex-vivo*. Fox *et al.* (1991) encuentran que, habiendo asumido una distribución homogénea del tratamiento, un tercio del volumen diana sano recibe menos del 34 % de la dosis absorbida predicha y que el 86 % del volumen diana sano recibe menos dosis absorbida de la esperada [86]. Además, Högberg *et al.* (1997) afirman que las heterogeneidades detectadas en la distribución de las  $^{90}\text{Y}$ -microesferas en el parénquima hepático sano pueden explicar la supervivencia celular de zonas irradiadas con dosis absorbidas superiores a las que pueden ser toleradas en tratamientos de EBRT, en los que el objetivo es administrar una dosis absorbida uniforme en el volumen diana [89]. Esto es debido principalmente a que el hígado es un órgano en paralelo, es decir, tiene múltiples unidades funcionales iguales y si una parte es dañada, el resto, mediante la reserva funcional, es capaz de mantener la función del órgano. En este tipo de órganos, los efectos secundarios a la radiación son dependientes de la proporción del volumen del órgano irradiado, y no de la dosis máxima que recibe cada unidad funcional [130].

Las diferencias entre los DVH obtenidos con los métodos DPK y LDM son mínimas y clínicamente asumibles, como se puede observar en la Figura 4.30. No obstante, se evaluaron las diferencias en los parámetros dosimétricos derivados de los DVH y su porcentaje con respecto al promedio. Los resultados obtenidos se muestran en la Figura 4.31 para  $HS_{\text{diana}}$  y en la Figura 4.32 para  $HS_{\text{total}}$ .

En el caso de las diferencias, en Gy, entre los métodos DPK y LDM, para  $HS_{\text{diana}}$  (Figura 4.31.A) cabe destacar que, en general,  $D_{\text{min}}$ ,  $D_{95\%}$  y  $D_{75\%}$  toman valores negativos, es decir, las dosis calculadas con el modelo LDM son inferiores a aquellas calculadas aplicando el método DPK. Mientras que  $D_{25\%}$ ,  $D_{5\%}$  y  $D_{\text{max}}$  toman valores positivos y superiores (en valor absoluto) a los valores de  $D_{\text{min}}$ ,  $D_{95\%}$  y  $D_{75\%}$ . Además, la dispersión de los resultados aumenta a medida que disminuye el porcentaje de  $HS_{\text{diana}}$  en el que se evalúa la mínima dosis absorbida en el mismo. Es decir, la dispersión de  $D_{25\%}$ ,  $D_{5\%}$  y  $D_{\text{max}}$  es superior a la que presentan  $D_{\text{min}}$ ,  $D_{95\%}$  y  $D_{75\%}$ .

En cuanto a las diferencias en porcentaje con respecto al promedio de las dosis calculadas con ambos métodos (Figura 4.31. B), se puede observar que, si bien la tendencia de los resultados es similar a la de la Figura 4.31.A (cuanto menor es el porcentaje de volumen de  $HS_{\text{diana}}$  en el que se evalúa la mínima dosis absorbida en el mismo, mayor es diferencia entre métodos), el comportamiento de la dispersión de los valores es diferente. En este caso la dispersión no aumenta a medida que disminuye el porcentaje de  $HS_{\text{diana}}$  en el que se evalúa la mínima dosis absorbida, sino que es mayor para  $D_{\text{min}}$ ,  $D_{95\%}$  y  $D_{75\%}$  que para  $D_{25\%}$  y  $D_{5\%}$ .

Si se comparan los resultados obtenidos para  $HS_{\text{total}}$  (Figura 4.32), con los obtenidos para  $HS_{\text{diana}}$  (Figura 4.31) se puede observar que las diferencias entre los métodos LDM y DPK en términos de los parámetros dosimétricos de interés son similares en magnitud y además siguen la misma tendencia.

Si no se tienen en cuenta los valores obtenidos para  $D_{\text{min}}$  y  $D_{\text{max}}$ , por ser parámetros muy susceptibles a valores extremos, las diferencias son inferiores a 7 Gy tanto para  $HS_{\text{diana}}$  como para  $HS_{\text{total}}$ . En el caso de las diferencias en porcentaje, el valor obtenido para el parámetro  $D_{95\%}$  es -200 %. Sin embargo, este valor no es representativo ya que se trata de diferencias muy pequeñas en magnitud que resultan en una gran diferencia en porcentaje. Si no se tiene en cuenta este valor, todas las diferencias obtenidas son inferiores al 15 % del promedio de las dosis obtenidas con ambos métodos de dosimetría 3D.

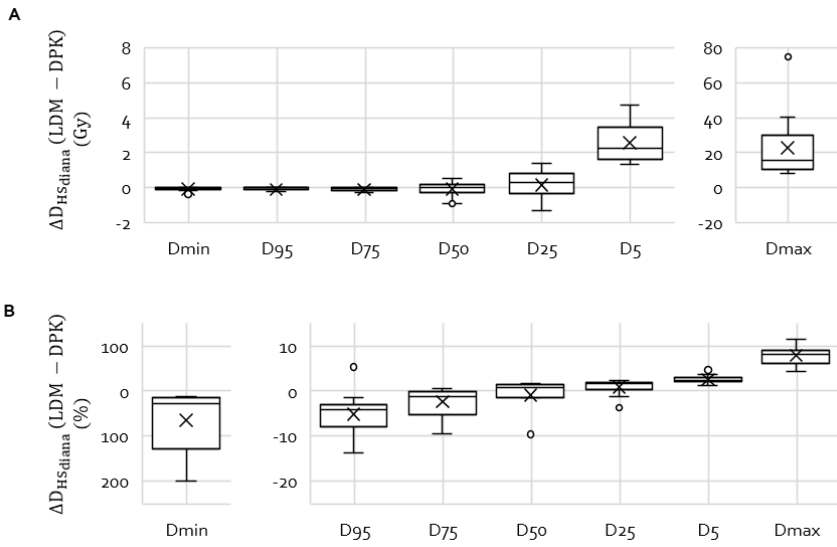


Figura 4.31 Diagramas de cajas de las diferencias entre los métodos de dosimetría a nivel de vóxel (LDM y DPK), en términos de los parámetros dosimétricos derivados de los DVH, para el hígado sano diana.

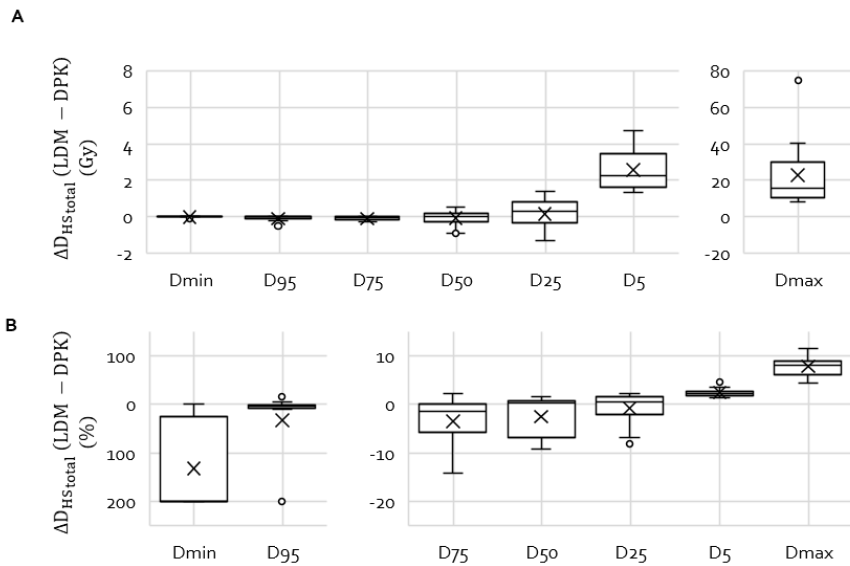


Figura 4.32 Diagramas de cajas de las diferencias entre los métodos de dosimetría a nivel de vóxel (LDM y DPK), en términos de los parámetros dosimétricos derivados de los DVH, para el hígado sano total.

En la Tabla 4.15 se recogen los resultados obtenidos al aplicar el método de Bland-Altman a los parámetros dosimétricos en términos de dosis absorbida, tanto para  $HS_{diana}$  como para  $HS_{total}$ .

Tabla 4.15 Sesgo, límites de concordancia y valores periféricos (outliers) de las diferencias entre los métodos LDM y DPK, en los parámetros dosimétricos derivados de los DVH, para el hígado sano diana y el hígado sano total. Asimismo, se presenta el resultado del análisis estadístico realizado para evaluar si el sesgo distinto de cero.

Parámetros Dosimétricos	Bland-Altman			Outliers	P
	Sesgo (Gy)	Límites de concordancia (Gy)			
<i><b>HS<sub>diana</sub></b></i>					
D <sub>max</sub>	22,8	-14,1	59,6	Pac 8	< 0,01
D <sub>5%</sub>	3,0	0,4	5,7	Pac 11	< 0,01
D <sub>25%</sub>	0,7	-0,9	2,4	Pac 5	0,01
D <sub>50%</sub>	0,2	-0,8	1,2	-	0,13
D <sub>75%</sub>	-0,2	-0,8	0,4	Pac 2	0,06
D <sub>95%</sub>	-0,3	-1,0	0,3	Pac 11	< 0,01
D <sub>min</sub>	-0,1	-0,3	0,1	Pac 11	< 0,01
<i><b>HS<sub>total</sub></b></i>					
D <sub>max</sub>	22,8	-14,1	59,6	Pac 8	< 0,01
D <sub>5%</sub>	2,6	0,5	4,6	Pac 8	< 0,01
D <sub>25%</sub>	0,2	-1,4	1,7	-	0,46
D <sub>50%</sub>	-0,1	-0,9	0,7	Pac 2	1,00
D <sub>75%</sub>	-0,1	-0,4	0,2	Pac 1	< 0,01
D <sub>95%</sub>	-0,1	-0,5	0,3	Pac 6 y 13	0,05
D <sub>min</sub>	0,02	-0,08	0,05	Pac 3 y 13	0,11

El sesgo es significativamente distinto de cero en los siguientes casos: D<sub>5%</sub>, D<sub>95%</sub>, D<sub>min</sub>, D<sub>max</sub> y D<sub>25%</sub> para  $HS_{diana}$ , y D<sub>5%</sub>, D<sub>75%</sub> y D<sub>max</sub> para  $HS_{total}$  (Tabla 4.15). Los valores *outliers* corresponden a varios pacientes. *A priori* estos valores extremos no muestran ninguna relación entre ellos que pueda justificar su causa.

La correlación entre los métodos es fuerte y positiva, con un coeficiente de correlación de Pearson igual 1,00 en todos los casos excepto para D<sub>min</sub> ( $\rho = 0,99$ ). Según los resultados del coeficiente de Lin, la concordancia existente entre ambos métodos de dosimetría 3D es casi

perfecta ( $\rho_c = 1,00$ ), excepto en el caso de los parámetros  $D_{\min}$  ( $\rho_c = 0,96$  para  $HS_{\text{diana}}$  y  $\rho_c = 0,95$  para  $HS_{\text{total}}$ ) y  $D_{\max}$  ( $\rho_c = 0,98$  en ambos casos).

Los parámetros  $D_{\min}$  y  $D_{\max}$  están muy influenciados por valores extremos, y aunque existe concordancia entre ambos métodos, esta es más débil que para el resto de los parámetros dosimétricos. En consecuencia, no se recomienda utilizar estos parámetros para la prescripción de la dosis absorbida en tratamientos de RE. En tratamientos de radioterapia no se utilizan  $D_{\min}$  y  $D_{\max}$  debido a que su valor es muy dependiente del tamaño del vóxel de la matriz que se utiliza para el cálculo de la dosis absorbida. En su lugar se han definido otros parámetros como  $D_{1\%}$ ,  $D_{99\%}$  o  $D_{0,03\text{mL}}$ , que, aunque son valores extremos su cálculo es más preciso y fiable.

Las diferencias encontradas en términos de volumen para el parámetro  $V_{20\text{Gy}}$ , fueron  $-3,0 \pm 4,4$  mL para  $HS_{\text{diana}}$  y  $-3,8 \pm 4,6$  mL para  $HS_{\text{total}}$ , lo que representan un  $-0,4 \pm 0,4$  % del volumen de  $HS_{\text{diana}}$  y  $-0,01 \pm 0,02$  % del volumen de  $HS_{\text{total}}$ . El sesgo y los límites de concordancia, obtenidos a partir de la representación gráfica de Bland-Altman, fueron  $-3,0$  ( $-11,6 / 5,5$ ) mL para  $HS_{\text{diana}}$  y  $-3,8$  ( $-12,8 / 5,3$ ) mL para  $HS_{\text{total}}$ . El único valor outlier obtenido se corresponde con el paciente 10 para  $HS_{\text{diana}}$ . Además, la correlación y concordancia entre los métodos es casi perfecta ( $\rho$  y  $\rho_c > 0,99$ ). El sesgo es significativamente distinto de cero tanto para  $HS_{\text{diana}}$  ( $p = 0,03$ ) como para  $HS_{\text{total}}$  ( $p = 0,01$ ). Por un lado, teniendo en cuenta que el hígado es un órgano paralelo, que la heterogeneidad de la distribución de la dosis absorbida en el parénquima hepático sano es importante, y que las diferencias encontradas en términos de volumen para  $V_{20\text{Gy}}$  son muy pequeñas, se puede concluir que una prescripción en base a este parámetro puede contribuir a la optimización de los tratamientos de RE.

Por otro lado, los parámetros dosimétricos evaluados calculados con los métodos LDM y DPK son, en general, muy similares y la concordancia entre ambos métodos es casi perfecta. Además, las diferencias obtenidas son clínicamente asumibles y no tienen un impacto en la prescripción.

En definitiva, se puede concluir que los métodos LDM y DPK se pueden utilizar indistintamente para el cálculo de los DVH en el tejido hepático sano.

## 7.2 Dosis absorbida en el tejido tumoral

### 7.2.1 Dosis absorbida promedio en el tejido tumoral

En la Figura 4.33 se muestran los resultados de las dosis absorbidas promedio en el tejido tumoral ( $T_i$  y  $T_{total}$ ), calculadas mediante métodos multicompartimentales (MP y MPMT) y métodos 3D a nivel de vóxel (LDM y DPK). No se aprecian diferencias importantes en el promedio de la dosis absorbida calculada con los diferentes métodos.

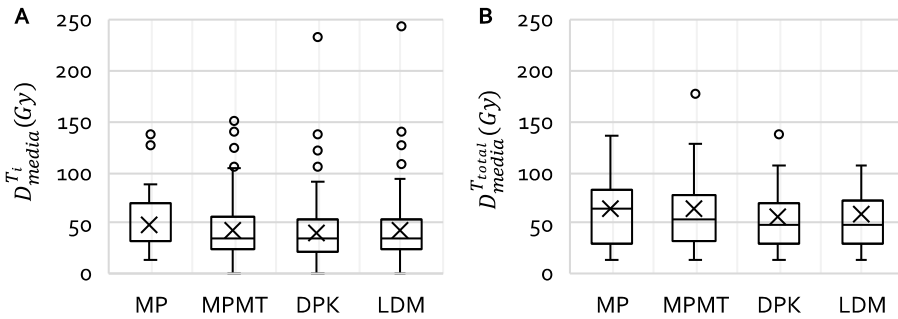


Figura 4.33 Diagrama de cajas de la dosis absorbida promedio obtenida mediante modelos multicompartimentales y 3D, para: A) el conglomerado tumoral y B) los tumores individuales.

#### **Diferencias en la dosis absorbida promedio en el conglomerado tumoral**

En la Tabla 4.16 se presentan las diferencias en las dosis absorbidas promedio en el conglomerado tumoral ( $\Delta D_{media}^{T_{total}}$ ) calculadas según los diferentes métodos y su porcentaje con respecto al promedio.

Tabla 4.16 Diferencias en la dosis absorbida promedio en el conglomerado tumoral entre los diferentes modelos dosimétricos empleados, y su porcentaje con respecto al promedio.

	$\Delta D_{media}^{T_{total}}$ (Gy)	$\Delta D_{media}^{T_{total}}$ (%)
MP-MPMT	$-1 \pm 17$	$1 \pm 22$
MP-DPK	$7 \pm 12$	$10 \pm 19$
MP-LDM	$6 \pm 12$	$8 \pm 19$
MPMT-DPK	$8 \pm 11$	$14 \pm 11$
MPMT-LDM	$7 \pm 10$	$8 \pm 6$
DM-DPK	$1 \pm 2$	$1 \pm 2$



Se observa que tanto el promedio de las diferencias como su dispersión son mayores en el caso de comparar los modelos MP y MPMT con los dos métodos 3D, que cuando se comparan entre sí ambos métodos 3D o ambos modelos multicompartimentales.

Las diferencias entre el modelo MP y DPK, en porcentaje, son similares a las encontradas por *Gallio et al. (2016)* en una serie de 15 pacientes tratados con  $^{90}\text{Y}$ -microesferas de resina:

$$D_{media}^{T_{total}}(\text{MP}) = 189 \pm 96 \text{ Gy}; D_{media}^{T_{total}}(\text{DPK}) = 169 \pm 84 \text{ Gy} [128].$$

Los gráficos de dispersión correspondientes a las comparaciones por parejas de las metodologías empleadas para el cálculo de la dosis absorbida promedio en  $T_{total}$  se muestran en la siguiente Figura:

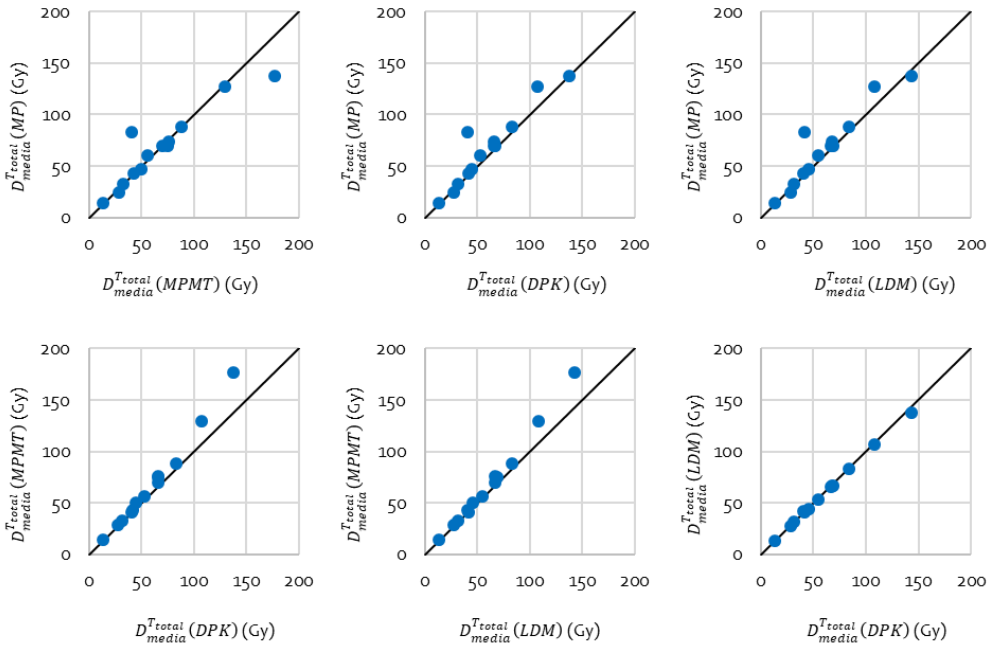


Figura 4.34 Gráficos de dispersión que representan la correlación y concordancia entre los métodos empleados para el cálculo de la dosis absorbida promedio en el conglomerado tumoral.

Se puede observar que en las comparativas entre el modelo MP y el resto de modelos la dispersión de los puntos es superior que en el resto de comparativas. En el caso del método MPMT y los modelos 3D los puntos que más se distancian de la bisectrix son aquellos en los

que la dosis absorbida es más elevada. En general, se aprecia que la correlación entre los métodos dosimétricos es fuerte y positiva en todos los casos, y la concordancia es moderada, a excepción de los modelos 3D que presentan una concordancia entre sí casi perfecta. Los coeficientes de correlación de Pearson y de concordancia de Lin se recogen en la Tabla 4.17 para todas las comparativas.

Los gráficos de Bland-Altman correspondientes a las comparaciones por parejas de las metodologías empleadas para el cálculo de la dosis absorbida promedio en  $T_{total}$  se muestran en siguiente Figura:

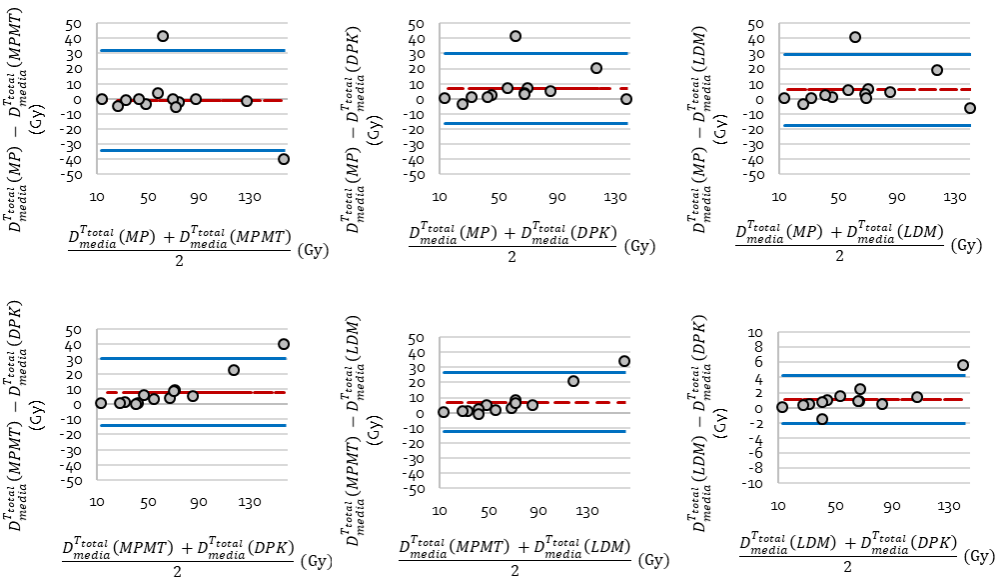


Figura 4.35 Gráficos de Bland-Altman de las diferencias entre los métodos empleados para el cálculo de la dosis absorbida promedio en el conglomerado tumoral.

Se puede apreciar que si bien el sesgo es aproximadamente constante en todo el rango para casi todos los casos, en general, las diferencias más elevadas se corresponden con tejido tumoral que ha recibido dosis absorbidas altas. El sesgo y los límites de concordancia de todas las comparativas se recogen en la Tabla 4.17. Aunque las diferencias encontradas entre ambos modelos multicompartmentales son importantes en magnitud, su sesgo no es significativamente distinto de 0. Sin embargo, sí lo es para el resto de las comparativas (ver valores de significación en Tabla 4.17).

Tabla 4.17 Resultados del Bland-Altman, valor de significación estadística del sesgo distinto de cero y coeficientes de correlación y concordancia para la comparativa de los modelos dosimétricos utilizados para el cálculo de la dosis absorbida promedio en el conglomerado tumoral.

Métodos	Bland-Altman			p	Coeficiente de correlación (ρ)	Coeficiente de concordancia (ρ <sub>c</sub> )
	Sesgo (Gy)	Límites de concordancia (Gy)				
MP - MPMT	-1,0	-34,0	32,0	0,15	0,93	0,92
MP - DPK	6,9	-16,4	30,2	0,01	0,95	0,92
MP - LDM	5,8	-17,9	29,5	0,05	0,94	0,93
MPMT - DPK	7,9	-14,2	30,0	< 0,01	0,99	0,94
MPMT - LDM	6,8	-12,6	26,3	< 0,01	1,00	0,95
LDM - DPK	1,1	-2,1	4,3	0,02	1,00	1,00

Los límites de concordancia obtenidos en todas las comparativas son inferiores a los que obtienen *Richetta et al. (2019)* al comparar las dosis absorbidas en el conglomerado tumoral calculadas a partir de las imágenes pre y post-tratamiento, mediante el modelo LDM, en una serie de 10 pacientes ( $\Delta D_{media}^{HSdiana} = -79$  Gy; 68 Gy) [126]. En base a estos resultados concluyen que la planificación de los tratamientos es segura y que la dosimetría realizada a partir de la imagen  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA SPEC-CT es un buen predictor de las dosis absorbidas calculadas a partir de la imagen  $^{90}\text{Y}$ -PET-CT.

Los valores extremos se corresponden con los pacientes 8 y 10. En la Figura AIII.1 del Anexo III se presentan los resultados de la diferencia en la dosis absorbida promedio en el conglomerado tumoral, paciente a paciente, y su porcentaje con respecto al promedio. La máxima diferencia, en Gy, obtenida en las comparativas MP-MPMT, MPMT-DPK, MPMT-LDM y LDM-DPK se corresponde con el paciente 8, que como ya se había justificado en el apartado 3 de este Capítulo, se trata de un paciente con una gran heterogeneidad interlesión e intralesión ( $CV^{inter} = 100$  %,  $CV^{intra} = 67$  %). Sin embargo, al comparar el modelo MP y los métodos de dosimetría 3D,  $\Delta D_{media}^{Ttotal}$  para este paciente no es importante. Esto es debido a que el conglomerado tumoral de este paciente concreto está formado por dos lesiones, una de ellas recibe una dosis mucho mayor que la otra y al calcular la dosis promedio en el conglomerado como el promedio de las dosis individuales la diferencia entre ambas se compensa.

Asimismo, cabe destacar los casos del paciente 10 en la comparativa entre el modelo MP con el resto de modelos y del paciente 11 al comparar los métodos de dosimetría 3D con los modelos multicompartimentales. Por un lado, el paciente 10 tiene 15 lesiones, y como se puede apreciar en la Figura 4.7 (apartado 3.2 de este Capítulo), la captación de  $^{99m}\text{Tc-MAA}$  de algunas lesiones es mucho menor que la del resto, lo que se traduce en una gran heterogeneidad interlesión ( $CV^{inter} = 113\%$ ). Por otro lado, el paciente 11 tiene 2 lesiones, una de ellas con una heterogeneidad muy elevada ( $CV^{intra} = 73\%$ ).

**Diferencias en la dosis absorbida promedio en las lesiones tumorales individuales**

Las diferencias en las dosis absorbidas en los tumores individuales, en la Figura 4.36 se puede apreciar en el histograma que  $\Delta D_{media}^{T_i}$  entre el MP y el resto de los métodos son mayores, y alrededor del 20% de los tumores presentan diferencias de más de 30 Gy. Las diferencias entre el modelo MPMT y los modelos 3D son moderadas, con diferencias menores a 5 Gy en más de 85 % de las lesiones. Finalmente, las diferencias entre los modelos LDM y DPK son inferiores a 1 Gy en casi el 70% de los tumores.

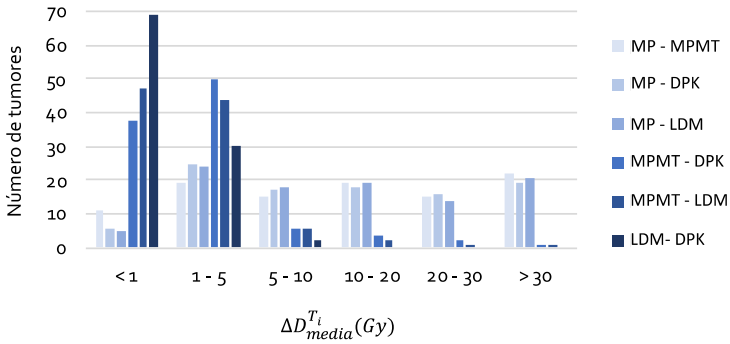


Figura 4.36 Histograma de la distribución de las diferencias en las dosis absorbidas promedio en cada una de las lesiones tumorales calculadas con los diferentes métodos dosimétricos.

Los gráficos de dispersión correspondientes a las comparaciones por parejas de las metodologías empleadas para el cálculo de la dosis absorbida promedio en  $T_i$  se muestran en la siguiente Figura 4.37. Se puede observar que en las comparativas entre el modelo MP y el resto de modelos existe una gran dispersión de los puntos, que indica que, la correlación entre métodos es moderada y la concordancia es pobre. Esta dispersión de los valores también fue observada por Thomas et al. (2020) en una publicación reciente [96].

En cuando al modelo MPMT y los métodos de dosimetría 3D, muestran una correlación fuerte y una concordancia sustancial. Finalmente, la concordancia entre ambos métodos 3D es casi perfecta, ajustándose a la bisectriz. Los coeficientes de correlación de Pearson y de concordancia de Lin se recogen en la Tabla 4.18 para todas las comparativas.

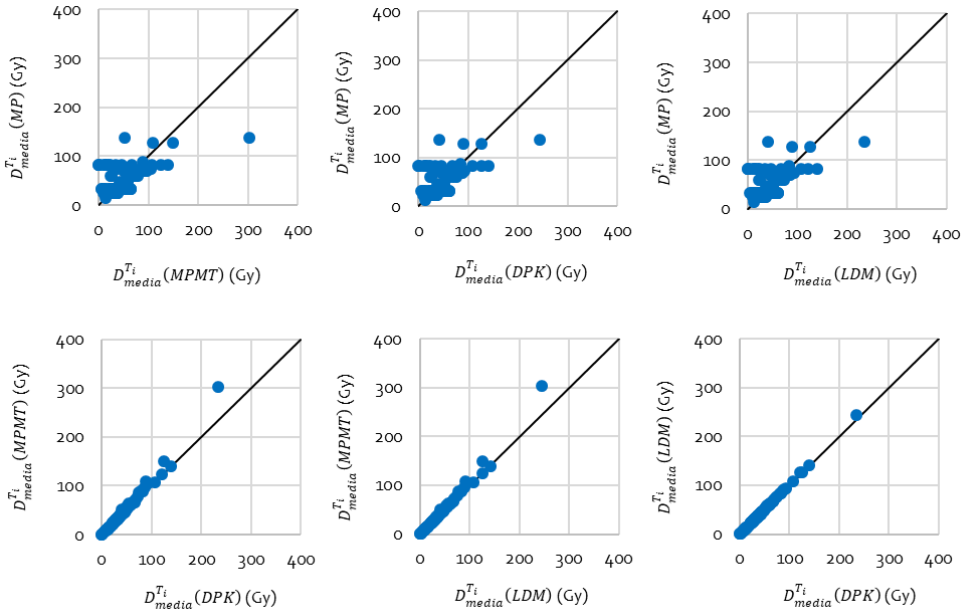


Figura 4.37 Gráficos de dispersión que representan la correlación y concordancia entre los métodos empleados para el cálculo de la dosis absorbida promedio en los tumores individuales.

Los gráficos de Bland-Altman correspondientes a las comparaciones por parejas de las metodologías empleadas para el cálculo de la dosis absorbida promedio en  $T_i$  se muestran en la siguiente Figura 4.38. Se puede apreciar que, en general, las diferencias ente el modelo MP y el resto de métodos son superiores en magnitud a las diferencias entre el modelo MPMT y los modelos 3D, y estas a su vez son superiores a las diferencias entre los modelo DPK y LDM. Además, si se comparan estos valores con los resultados obtenidos para  $T_{total}$  (Figura 4.34), se puede observar que las diferencias son mayores en el caso de los tumores individuales.

Si bien el sesgo es aproximadamente constante en todo el rango para casi todos los casos, cabe destacar que las diferencias más elevadas se corresponden con tejido tumoral que ha recibido dosis absorbidas altas. El sesgo y los límites de concordancia de todas las

comparativas se recogen en la Tabla 4.18. Aunque las diferencias encontradas entre ambos modelos multicompartimentales son importantes en magnitud, su sesgo no es significativamente distinto de 0. Sin embargo, sí lo es para el resto de las comparativas (ver valores de significación en Tabla 4.18).

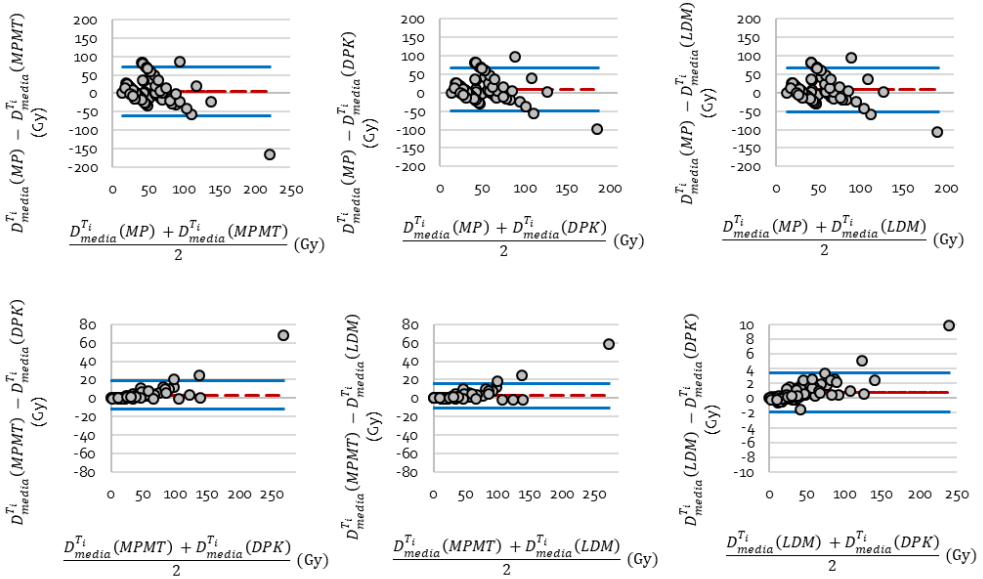


Figura 4.38 Gráficos de Bland-Altman de las diferencias entre los métodos empleados para el cálculo de la dosis absorbida promedio en los tumores individuales.

Los valores extremos obtenidos en la comparativa  $\Delta D_{media}^{Ti}$  fueron para las lesiones #68 y #69 del paciente 8; las lesiones #74-#77, 79, #81, #82 y #84 del paciente 10; y las lesiones #89 y #90 del paciente 11. En las Figuras AIII.2 y AIII.3 del Anexo III se presentan los resultados de la diferencia en la dosis absorbida promedio en cada uno de los 97 tumores individuales incluidos en este estudio, y su porcentaje con respecto al promedio. Las mayores diferencias (valores máximo y mínimo) entre el modelo MP y el resto de métodos se corresponden con las lesiones # 68 y # 69 (paciente 8). Como ya se ha comentado se trata de un tratamiento segmentario con una gran heterogeneidad inter e intralesión. Sin embargo, las mayores diferencias en términos de porcentaje se corresponden con las lesiones del paciente 10. En este caso se trata de tumores en los que las diferencias encontradas en Gy no son importantes, y la magnitud de la dosis absorbida en las mismas es baja o muy baja (0 - 23 Gy).

En cuanto a las diferencias entre el modelo MPMT y los modelos de dosimetría a nivel de vóxel, destacan las diferencias encontradas en las lesiones # 68, # 89 y # 90. Las lesiones # 68 y #90 tienen un  $CV^{intra}$  superior al 70%, es decir, la heterogeneidad intralesión es grande. Sin embargo, la lesión # 89 tiene un  $CV^{intra}$  de 20%.  $\Delta D_{media}^{Ti}$  entre los métodos de dosimetría a nivel de vóxel en la lesión # 82 son también destacables ( $CV^{intra} = 30\%$ ). Sin embargo, en este caso no se aprecia una diferencia importante ente el modelo MPMT y los métodos LDM y DPK.

Tabla 4.18 Resultados del Bland-Altman, valor de significación estadística del sesgo distinto de cero y coeficientes de correlación y concordancia para la comparativa de los modelos dosimétricos utilizados para el cálculo de la dosis absorbida promedio en las lesiones tumorales individuales.

Métodos	Bland-Altman			Outliers	p	Coeficiente de correlación ( $\rho$ )	Coeficiente de concordancia ( $\rho_c$ )
	Sesgo (Gy)	Límites de concordancia (Gy)					
MP - MPMT	5,0	-60,5	70,4	# 68, # 69, # 74, # 75, # 76 y # 79	0,30	0,55	0,51
MP - DPK	8,3	-50,1	66,7	# 68, # 69, # 74, # 75, # 76, # 77, # 79, # 81 y # 84	0,02	0,53	0,50
MP - LDM	7,5	-52,2	67,2	# 68, # 69, # 74, # 75, # 76, # 77, # 79, # 81 y # 84	0,04	0,53	0,50
MPMT - DPK	3,3	-11,9	18,5	# 68, # 89 y # 90	< 0,01	0,99	0,97
MPMT - LDM	2,5	-10,8	15,8	# 68, # 89 y # 90	< 0,01	0,99	0,98
LDM - DPK	0,8	-1,8	3,4	# 68 y # 82	< 0,01	1,00	1,00

#### **Justificación de las diferencias entre los diferentes modelos dosimétricos**

Para justificar las diferencias entre MP y el resto de métodos, Para aquellos pacientes con múltiples lesiones, en la Figura 4.39 se muestra la dosis absorbida promedio en cada tumor individual calculada mediante los modelos MP, MPMT, DPK y LDM.

Si bien en la mayoría de los casos no todas las lesiones reciben dosis elevadas, cabe destacar los casos de los pacientes 4, 8 y 10; en los que una o varias lesiones reciben dosis muy bajas. Por lo tanto, siempre que los pacientes tengan más de una lesión tumoral, es recomendable llevar a cabo una segmentación individual de las mismas en lugar de considerar el conglomerado tumoral como un único compartimento.

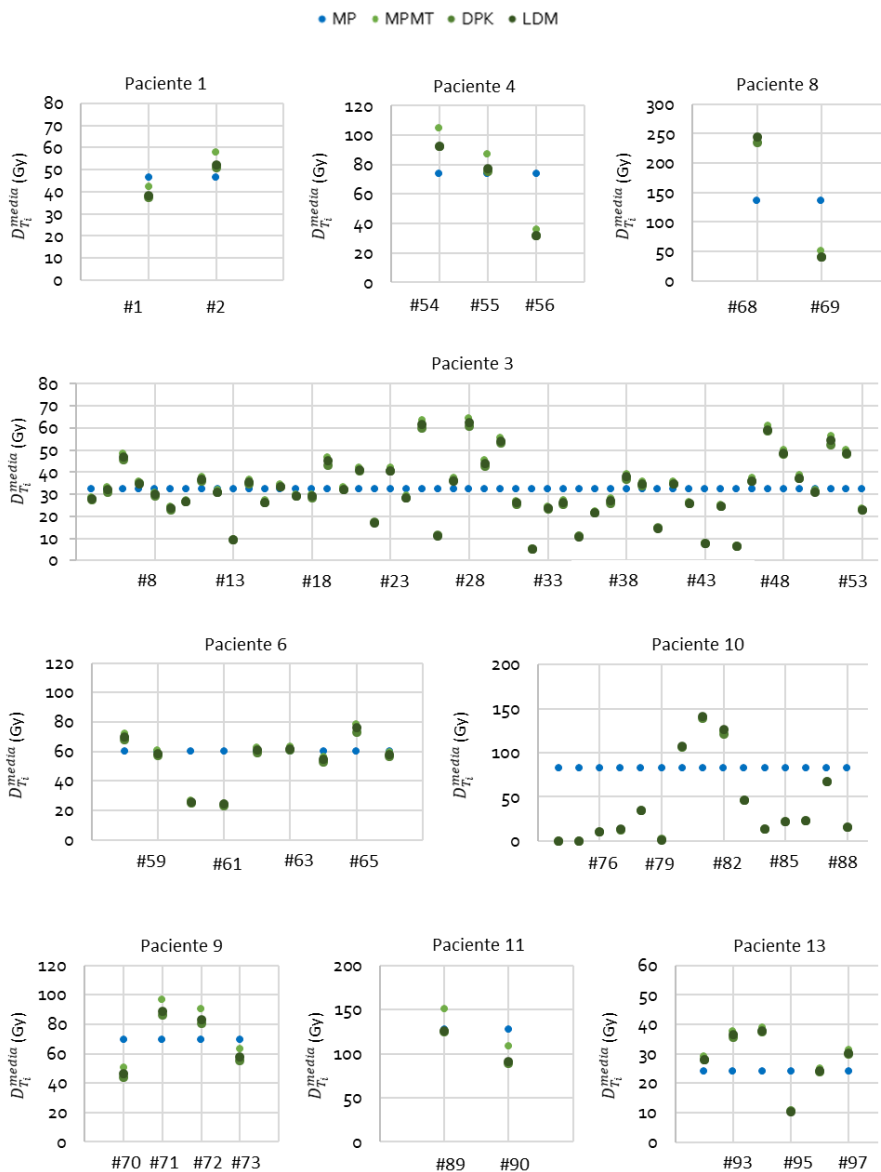


Figura 4.39 Dosis absorbida promedio en las lesiones tumorales, calculada mediante diferentes métodos dosimétricos, para aquellos pacientes con más de un tumor.

A modo de ejemplo, el paciente 8 con dos lesiones tumorales, una de las cuales recibe aproximadamente 5 veces la dosis absorbida que recibe la otra, puede no ser un buen candidato a un tratamiento de RE, o puede que sí lo sea pero que la lesión que recibe menos



dosis sea necesario tratarla con otro enfoque clínico. En consecuencia, el uso de los modelos MPMT, DPK y LDM aporta información que puede tener un impacto en la planificación de los tratamientos, ya que contribuye tanto a una mejor selección de pacientes candidatos a RE como a una optimización de la prescripción del tratamiento.

Asimismo, se estudió la su posible relación con las diferencias obtenidas entre el índice TN del conglomerado tumoral y el índice  $TN_i$  de cada lesión tumoral. En la Tabla 4.19 se presentan el coeficiente de determinación y los coeficientes de la recta de regresión con su intervalo de confianza y en la Figura 4.40 se muestra la representación gráfica.

*Tabla 4.19 Resumen de los resultados de aplicar el modelo de regresión lineal: el coeficiente de determinación y los coeficientes de la recta de regresión con sus correspondientes intervalos de confianza.*

Diferencias	R <sup>2</sup>	a (IC 95%)	b (IC 95%)
MP - MPMT	0,93	39,0 (36,9 – 41,1)	-0,6 (-2,3 – 1,2)
MP - DPK	0,94	34,9 (33,2 – 36,7)	3,3 (1,8 – 4,7)
MP - LDM	0,95	35,8 (34,1 – 37,5)	2,4 (1,0 – 3,8)
MPMT - DPK	0,19	-4,1 (-5,8 – -2,3)	3,9 (2,4 – 5,3)
MPMT - LDM	0,15	-3,2 (4,7 – -1,6)	3,0 (1,7 – 4,2)
LDM - DPK	0,31	-0,9 (-1,2 – -0,6)	0,9 (0,7 – 1,1)

En base a los resultados obtenidos de aplicar el modelo de regresión lineal, se puede afirmar que existe evidencia de una asociación estadísticamente significativa entre las variables ( $p < 0,01$  en todos los casos), y que a partir de las diferencias entre los índices TN del conglomerado tumoral y de las lesiones individuales se pueden predecir las diferencias en las dosis absorbidas. Se puede observar que en el caso de la comparativa entre el método MP y los métodos MPMT, LDM y DPK el coeficiente de determinación es superior a 0,90. Sin embargo, en el resto de casos, el coeficiente de determinación es muy reducido, lo cual indica que únicamente con la información que aporta la diferencia entre los índices TN y  $TN_i$  se puede explicar muy poca variabilidad de las diferencias encontradas en las dosis absorbidas en las lesiones tumorales (aproximadamente entre un 15 y un 30 %). Además, en base a las pendientes obtenidas se puede observar que las diferencias entre los índices TN se trasladan a las diferencias en las dosis obtenidas entre el modelo MP y el resto de métodos evaluados en una proporción mucho mayor que en el caso del resto de comparativas, en las que la

pendiente es próxima a 0 y las diferencias en el índice TN no tienen apenas influencia en las diferencias en la dosis absorbida.

Esta correlación entre las diferencias en las dosis absorbidas promedio entre los métodos MP-MPMT, MP-DPK y MP-LDM; y las diferencias entre los índices TN global e individual, sugieren que una segmentación y evaluación individual de los tumores juegan un papel esencial en una estimación dosimétrica apropiada.

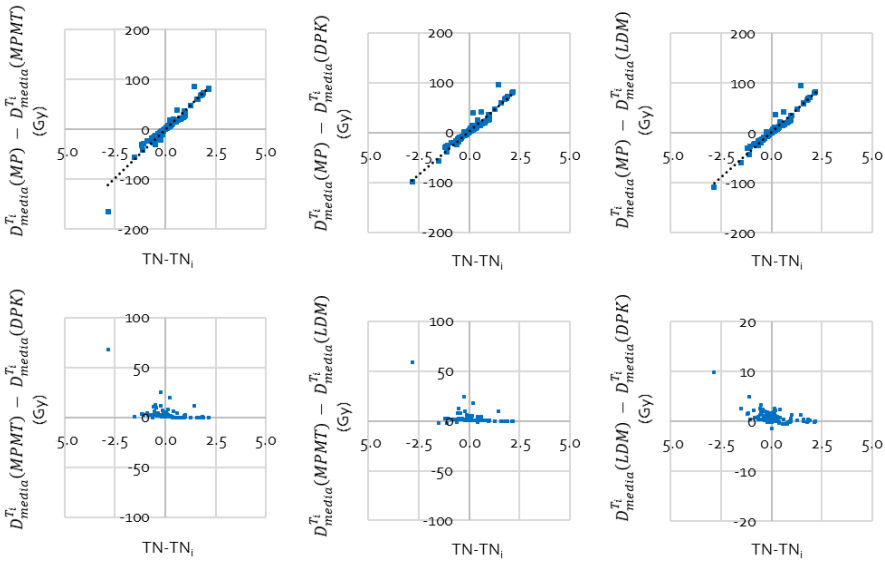


Figura 4.40 Relación entre las diferencias entre los métodos empleados para el cálculo de la dosis absorbida y las diferencias entre el índice TN del conglomerado tumoral y el índice  $TN_i$  de cada lesión.

De todo lo discutido anteriormente, se puede concluir que las diferencias entre el modelo MP y el resto de metodologías empleadas (MPMT, LDM y DPK) están directamente relacionadas con la heterogeneidad de la distribución de las  $^{90}Y$ -microesferas entre las diferentes lesiones a tratar.

Asimismo, se estudió la posible relación entre  $\Delta D_{media}^{Ti}$  y la heterogeneidad intralesión ( $CV^{intra}$ ), para todas las comparativas entre métodos. El coeficiente de correlación de Spearman obtenido fue menor de 0,06 en todos los casos sin significación estadística ( $p > 0,50$ ). Es decir, no se puede afirmar que la heterogeneidad de la distribución de las  $^{90}Y$ -

microesferas dentro de cada uno de los tumores individuales esté relacionada con las diferencias encontradas en las dosis absorbidas.

Por otra parte, se evaluó la posible asociación entre  $\Delta D_{media}^{T_i}$  y el volumen de las lesiones tumorales, obteniendo un coeficiente de Spearman inferior a 0,1 en todos los casos ( $p > 0,50$ ), mostrando una correlación débil entre las diferencias entre métodos y el volumen de las lesiones.

Otra posible razón que puede explicar las diferencias encontradas entre el método MPMT y los métodos 3D y entre ambos métodos de dosimetría 3D, es el alto gradiente de dosis que se da en el tejido tumoral en los tratamientos de RE en general [131], y que en algunos casos es particularmente alto. Pues, el modelo LDM tiene en cuenta que la distribución de la dosis no es uniforme dentro de la lesión tumoral, mientras el modelo MPMT asume que todo el volumen de dicha lesión recibe la misma dosis absorbida.

En la Figura 4.41 se muestran los perfiles de dosis (1 píxel de grosor) trazados sobre la imagen paramétrica de dosis calculada mediante el modelo LDM, una vez realizada la segmentación de la lesión tumoral a evaluar.

Se puede observar que el gradiente de dosis dentro de cada tumor es muy elevado en el caso de las lesiones # 68 y # 82, y menos elevado pero importante en las lesiones # 89 y # 90. Este gradiente de dosis está directamente relacionado con la heterogeneidad de la distribución de las  $^{90}\text{Y}$ -microesferas, ya que como ya se mostraron las microesferas tienden a agruparse, dando lugar a zonas en las que el depósito de dosis será mucho más alto [89,90].

Asimismo, se puede apreciar que se produce un mayor depósito de dosis absorbida en el centro de la lesión y no en la periferia. Esto contradice los resultados aportados por otros autores [85,88], que encuentran mayores dosis absorbidas en la periferia del conglomerado tumoral. Esta discordancia puede estar asociada al modo de segmentar el tejido tumoral y al procedimiento empleado para el cálculo de la dosis absorbida. Por un lado, *Campbell et al. (2001)* seccionan el tejido hepático ex – vivo con un espesor de 10  $\mu\text{m}$  y calculan las dosis absorbidas mediante el modelo DPK considerando vóxeles con un tamaño de 0,1 mm de lado [88]. Por otro lado, *Kennedy et al. (2004)* extraen biopsias del tejido tumoral cada 250  $\mu\text{m}$  a partir de las cuales construyen los mapas de dosis aplicando el modelo DPK [85]. En el caso del presente trabajo los cálculos dosimétricos se llevaron a cabo a partir de imágenes SPECT,

cuya resolución espacial es limitada y al aplicar los modelos dosimétricos a nivel de vóxel, no permite tener en cuenta la heterogeneidad de la distribución de las  $^{90}\text{Y}$ -microesferas a nivel microscópico.

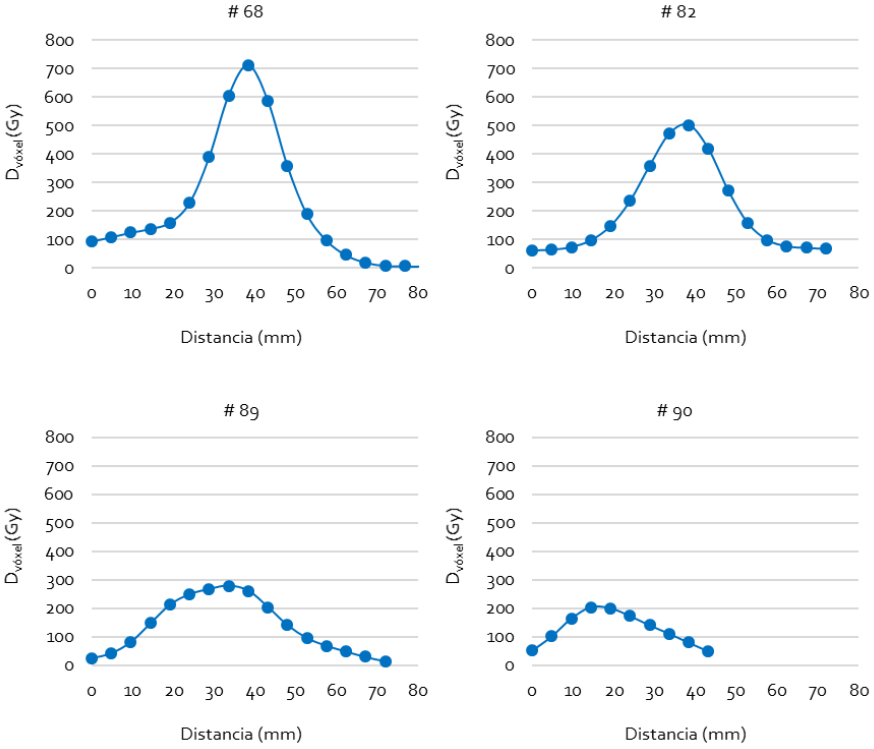


Figura 4.41 Perfiles de dosis correspondientes a las lesiones # tumorales # 68 (paciente 8), # 82 (paciente 10) # 89 y # 90 (paciente 11).

**Discusión de los resultados de dosis promedio en tejido tumoral**

Teniendo en cuenta los límites de concordancia obtenidos y los coeficientes de concordancia, se concluye que, para el cálculo de  $D_{T_{\text{total}}}^{\text{media}}$  y  $D_{T_i}^{\text{media}}$  el modelo MP y el resto de métodos estudiados no son intercambiables, es decir, emplear uno u otro método tiene un impacto en el cálculo de las dosis absorbidas resultantes. Por tanto, se recomienda no aplicar el modelo MP para el cálculo de las dosis absorbidas en el tejido tumoral, en aquellos pacientes cuyo conglomerado tumoral esté formado por más de una lesión. En esta línea, Thomas et al. (2020) subrayan que la utilidad clínica del modelo MP para el cálculo de dosis absorbida en tumores individuales es muy limitada en pacientes con varios tumores, y que las dosis

calculadas con el modelo MP son equivalentes a las calculadas con el método LDM en pacientes con una lesión tumoral única[96]. Por otra parte, *Mikel et al. (2016)* llegan a una conclusión similar, recomendando avanzar en el uso de métodos de dosimetría a nivel de vóxel [95]. Sin embargo, *Gallio et al (2016)* aseguran que la correlación entre los métodos MP y DPK permite un uso seguro del modelo MP en centros en los que no se disponga de dosimetría a nivel de vóxel, obteniendo una diferencias en  $D_{Total}^{media}$  de aproximadamente el 10 % entre ambos métodos [128]. Comparan las dosis absorbidas en el conglomerado tumoral mediante los diferentes métodos, pero no calculan las dosis absorbidas en cada una de las lesiones que lo conforman. De ahí que consideren ambos métodos comparables, pues la principal ventaja del modelo DPK con respecto al MP es que tiene en cuenta la heterogeneidad tanto inter como intralesión. Sin embargo, al promediar en todo el tejido tumoral, esta información se diluye.

El nuevo modelo MPMT y los modelos de dosimetría 3D se pueden considerar intercambiables, ya que las diferencias encontradas entre ambos son clínicamente asumibles. Se recomienda el uso del modelo MPMT a todos aquellos centros que hagan dosimetría en base a MP; ya que supone una gran mejora en el conocimiento de la dosis al tumor al considerar la heterogeneidad entre lesiones y es muy sencillo de implementar. Siempre que sea posible, se recomienda el uso de los métodos LDM y DPK ya que facilitan información relativa a la distribución espacial de la dosis absorbida (curvas de isodosis e DVH). Finalmente, estos dos métodos se pueden utilizar indistintamente pues las diferencias son muy pequeñas y la concordancia entre los resultados es casi perfecta, aunque su sesgo sea distinto de cero.

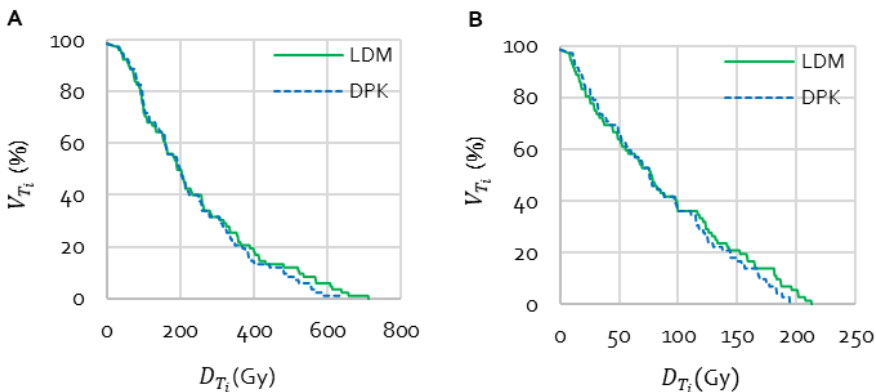
Como se ha puesto de manifiesto en este trabajo, en algunos casos un porcentaje importante de la carga tumoral puede estar infratratada debido a la distribución heterogénea del tratamiento. Teniendo, además, en cuenta los resultados obtenidos del análisis de las diferencias en las dosis absorbidas obtenidas con diferentes metodologías, se concluye que en aquellos pacientes cuyo conglomerado tumoral esté constituido por más de una lesión tumoral, es muy recomendable realizar una segmentación individualidad de cada tumor y un cálculo individualizado de la dosis absorbida en cada lesión. Conocer *a priori* la distribución de las dosis en cada tumor individual aporta información importante, que puede contribuir a la

optimización del proceso de selección de pacientes candidatos a RE, e incluso ser de ayuda en la decisión del enfoque clínico de los pacientes.

En esta línea, *Kao et al. (2014)* desarrollan un nuevo método en el que los compartimentos se delimitan en base a la imagen de angio-CT, de forma que en aquellos pacientes en los que el tratamiento se administra por más de una vía se calcula el índice TN para cada territorio arterial [101]. Muestran el ejemplo de un paciente al que se le administra el tratamiento por las arterias hepáticas izquierda y derecha, y los índices TN obtenidos para cada área fueron 6,1 y 1,4 respectivamente. Concluyen, que asumir un índice TN para todo el conglomerado tumoral con el fin de simplificar el cálculo dosimétrico puede tener como consecuencia que el paciente sea infra o sobre-tratado, lo que implica que no se pueda establecer o verificar una relación dosis-respuesta fiable [112].

### 7.2.2 Histogramas dosis-volumen en el tejido tumoral

Un ejemplo de los DVH de las lesiones tumorales se muestra en la *Figura 4.42* para ambos métodos de dosimetría a nivel de vóxel. Las curvas se corresponden con los pacientes 8 (lesión #68) y 9 (lesión #71), casos en los que se ha encontrado una mayor diferencia en los DVH entre ambos métodos 3D. Como se puede observar, las diferencias entre los DVH obtenidos con los métodos DPK y LDM para las lesiones tumorales no son importantes, pero sí superiores a las que se obtienen para el tejido sano (*Figura 4.30*). Cabe destacar que ambas curvas difieren en mayor proporción en la zona de dosis altas.



*Figura 4.42 DVH calculados mediante los métodos DPK y LDM, para las lesiones: A) #68 y B) #71.*

Las curvas obtenidas ponen de manifiesto la gran heterogeneidad de la distribución de las dosis en el volumen tumoral, corroborando los resultados obtenidos en el apartado 3 de este

Capítulo en el que se evaluó la heterogeneidad de la distribución de las  $^{90}\text{Y}$ -microesferas. Estos DVH distan mucho de los obtenidos en un plan de EBRT, en el que se la distribución de la dosis es uniforme y las curvas son semejantes a una función escalón, cayendo de forma abrupta en la dosis de prescripción. La forma de los DVH es similar a la obtenida por otros autores [53,114,126].

Las diferencias en los parámetros dosimétricos derivados de los DVH se muestran en Gy en la Figura 4.43 A y en porcentaje con respecto al promedio en la Figura 4.43 B. Nótese que en la representación gráfica de los resultados en porcentaje no se han incluido los valores obtenidos para la lesión #74, pues la dosis absorbida es muy pequeña ( $\approx 0,1$  Gy) y resulta en una diferencia porcentual muy grande ( $-200\%$ ) en casi todos los parámetros dosimétricos.

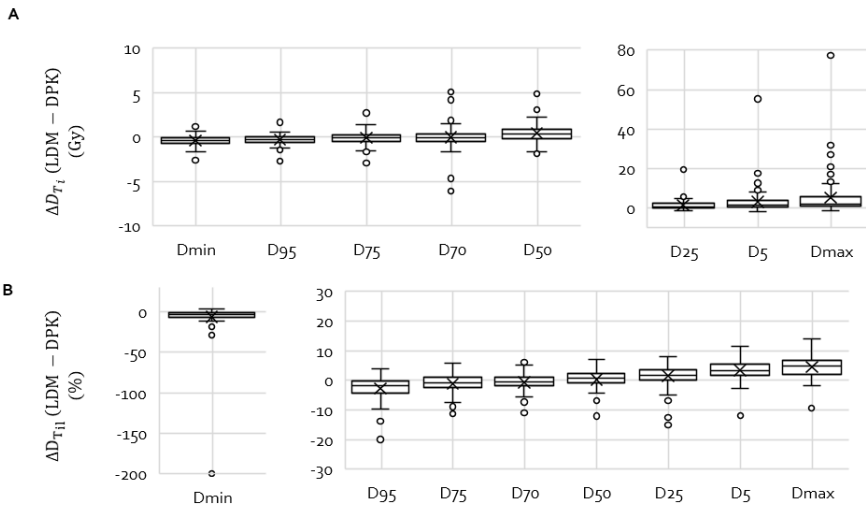


Figura 4.43 Diagramas de cajas de las diferencias entre los métodos LDM y DPK, en términos de dosis absorbida, para los tumores individuales: A) en Gy y B) en porcentaje con respecto al promedio.

Se puede observar que la dispersión de las diferencias en Gy aumenta a medida que el porcentaje de volumen tumoral en el que se evalúa la mínima dosis absorbida disminuye, siendo superior para  $D_{25\%}$ ,  $D_{5\%}$  y  $D_{\max}$  que para el resto de los parámetros. Sin embargo, la dispersión de las diferencias en porcentaje es más o menos parecida para todos los parámetros evaluados. Además, las menores diferencias se producen para los parámetros centrales del DVH ( $D_{70\%}$ ,  $D_{50\%}$  y  $D_{25\%}$ ), y las mayores diferencias para los parámetros situados en los extremos, como son  $D_{\min}$ ,  $D_{\max}$ ,  $D_{95\%}$  y  $D_{5\%}$ .

Las diferencias en Gy son importantes para  $D_{25\%}$ ,  $D_{5\%}$  y  $D_{m\acute{a}x}$  e inferiores a 7 Gy para el resto de parámetros; y en porcentaje todas las diferencias son inferiores al 15 %, excepto para  $D_{min}$  y  $D_{95\%}$ .

En el caso del tejido sano ( $HS_{diana}$  y  $HS_{total}$ ), las diferencias también fueron inferiores a 7 Gy, excepto para  $D_{m\acute{a}x}$ ; e inferiores al 15%, a excepción de los parámetros  $D_{min}$  y  $D_{95\%}$ . Es decir, en general, no se observa que las diferencias entre ambos métodos de dosimetría 3D sean más importantes para el tejido tumoral que para el tejido sano.

Las diferencias en los parámetros dosimétricos derivados de los DVH, en términos de volumen irradiado se muestran en la Figura 4.44. Únicamente se incluyen en la gráfica aquellas lesiones tumorales para las que el parámetro a evaluar haya resultado en un valor distinto de cero para alguno de los dos métodos a comparar (LDM y DPK).

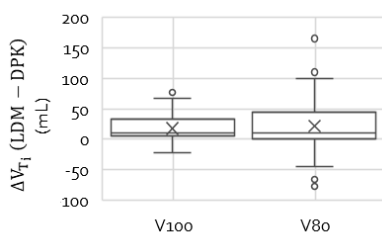


Figura 4.44 Diagramas de cajas de las diferencias entre los métodos LDM y DPK, en términos de volumen irradiado, para los tumores individuales. Se incluyen 21 lesiones tumorales en el caso de  $V_{100}$  y 31 para  $V_{80}$ .

Las diferencias promedio fueron de  $18 \pm 25$  mL para  $V_{100Gy}$  y  $21 \pm 49$  mL para  $V_{80Gy}$ , que suponen un porcentaje promedio de  $1 \pm 3$  % del volumen de la lesión en ambos casos.

Los resultados obtenidos al aplicar el Método de Bland-Altman, para los parámetros dosimétricos derivados de los DVH de las lesiones tumorales se presentan en la Tabla 4.20 en términos de dosis absorbida y de volumen irradiado.

El sesgo obtenido para los parámetros dosimétricos evaluados no es importante en magnitud, pero es significativamente distinto de cero para todos los casos excepto para  $D_{70\%}$  y  $D_{75\%}$ . En cuanto a los valores periféricos, cabe destacar que las lesiones #65 (paciente 6), #68 (paciente 8), #71 y #72 (paciente 9) se corresponden con valores *outliers* para la mayoría de los parámetros dosimétricos evaluados.



La correlación entre los métodos es fuerte y positiva, con un coeficiente de correlación de Pearson igual 1,00 en todos los casos excepto para  $D_{max}$  ( $\rho = 0,99$ ). Según los resultados del coeficiente de Lin, la concordancia existente entre ambos métodos de dosimetría 3D es casi perfecta en todos los casos ( $\rho_c = 1,00$ ).

Los valores del sesgo obtenidos son inferiores a las diferencias promedio encontradas por Kafrouni et al. (2019) en la comparativa que realizan de los DVH calculados a partir de las imágenes pre y post-tratamiento:  $\Delta D_{20\%} = -1$  Gy,  $\Delta D_{50\%} = 12$  Gy,  $\Delta D_{70\%} = 13$  Gy y  $\Delta V_{205Gy} = 0$  % [92]. La conclusión de este estudio es que la dosimetría a partir de la imagen  $^{99m}Tc$ -MAA SPECT-CT es una buena forma de predecir las dosis absorbidas en los tejidos una vez administrado el tratamiento.

Tabla 4. 2o Sesgo, límites de concordancia y valores periféricos (outliers) de las diferencias entre los métodos LDM y DPK, para los tumores individuales. Asimismo, se presenta el resultado del análisis estadístico realizado para evaluar si el sesgo es distinto de 0.

Parámetros Dosimétricos	Bland-Altman			p	
	Sesgo (Gy)	Límites de concordancia (Gy)			
$D_{min}$	-0,4	-1,7	0,9	#30, #62, #65, #68, #71, #72, #83, #89	< 0,01
$D_{max}$	5,2	-13,5	23,9	#4, #68, #80	< 0,01
$D_{5\%}$	3,2	-9,0	15,4	#68, #71, #82	< 0,01
$D_{25\%}$	1,4	-3,5	6,4	#68, #71	< 0,01
$D_{50\%}$	0,4	-1,7	2,5	#64, #65, #68, #72, #81, #82	< 0,01
$D_{70\%}$	0,003	-2,4	2,4	#65, #68, #71, #82, #89	0,49
$D_{75\%}$	-0,1	-1,7	1,5	#65, #71, #81, #90	0,09
$D_{95\%}$	-0,3	-1,6	1,1	#62, #65, #68, #71, #72, #89	< 0,01

Parámetros Dosimétricos	Bland-Altman			p	
	Sesgo (cc)	Límites de concordancia (cc)			
$V_{100Gy}$	3,9	-22,5	30,2	#4, #17, #55, #67, #73, #91	0,01
$V_{80Gy}$	7,5	-50,2	65,3	#17, #58, #64, #65, #67, #69, #73, #80	< 0,01

Si bien las diferencias entre los métodos DPK y LDM fueron previamente evaluadas por otros autores, las comparativas incluidas en estas publicaciones no se realizan en base a los

parámetros dosimétricos extraídos de los DVH, si no en términos de la dosis absorbida promedio [94,127]. *Pasciack et al. (2014)* comparan los DVH resultantes de aplicar ambos métodos 3D a partir de imágenes experimentales de maniqués, y analizan las diferencias obtenidas para esferas de varios tamaños, utilizando además diferentes parámetros de reconstrucción de la imagen SPECT [65]. Encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los modelos DPK y LDM en 13 de los 15 intervalos de energías que analizan para las esferas de 17 y 37 mm de diámetro. Sin embargo, realizan una evaluación cualitativa de los DVH y no muestran las diferencias en los parámetros dosimétricos en términos de dosis absorbida o de volumen irradiado, que puedan compararse a las obtenidas en el presente trabajo.

Como conclusión, en base a los resultados obtenidos, los métodos dosimétricos DPK y LDM se pueden considerar intercambiables para el cálculo de las dosis absorbidas en las lesiones tumorales individuales. Sin embargo, se recomienda tener en cuenta que las diferencias obtenidas para los parámetros  $D_{\min}$ ,  $D_{\max}$  y  $D_5$  son mayores que en el resto de casos.

### [7.3 Comparación de métodos dosimétricos 3D vóxel a vóxel](#)

Las diferencias en términos de los DVH y de los parámetros dosimétricos de interés derivados de los mismos, tanto para el tejido sano como para las lesiones tumorales, son clínicamente asumibles y por tanto se lleva a la conclusión de que ambos métodos se pueden utilizar indistintamente.

No obstante, se analizaron en mayor profundidad las diferencias entre ambos métodos, con el fin de conocer la distribución espacial de las mismas.

Las diferencias entre los métodos DPK y LDM, obtenidas a partir de la comparación de las imágenes paramétricas en términos de dosis absorbida, se presentan en la Figura 4.45 (pacientes 1-7) y la Figura 4.46 (pacientes 8-13). Para cada paciente se presenta un corte axial de la imagen paramétrica calculada con los métodos DPK y LDM y las imágenes resultantes de la sustracción vóxel a vóxel DPK – LDM y LDM – DPK.

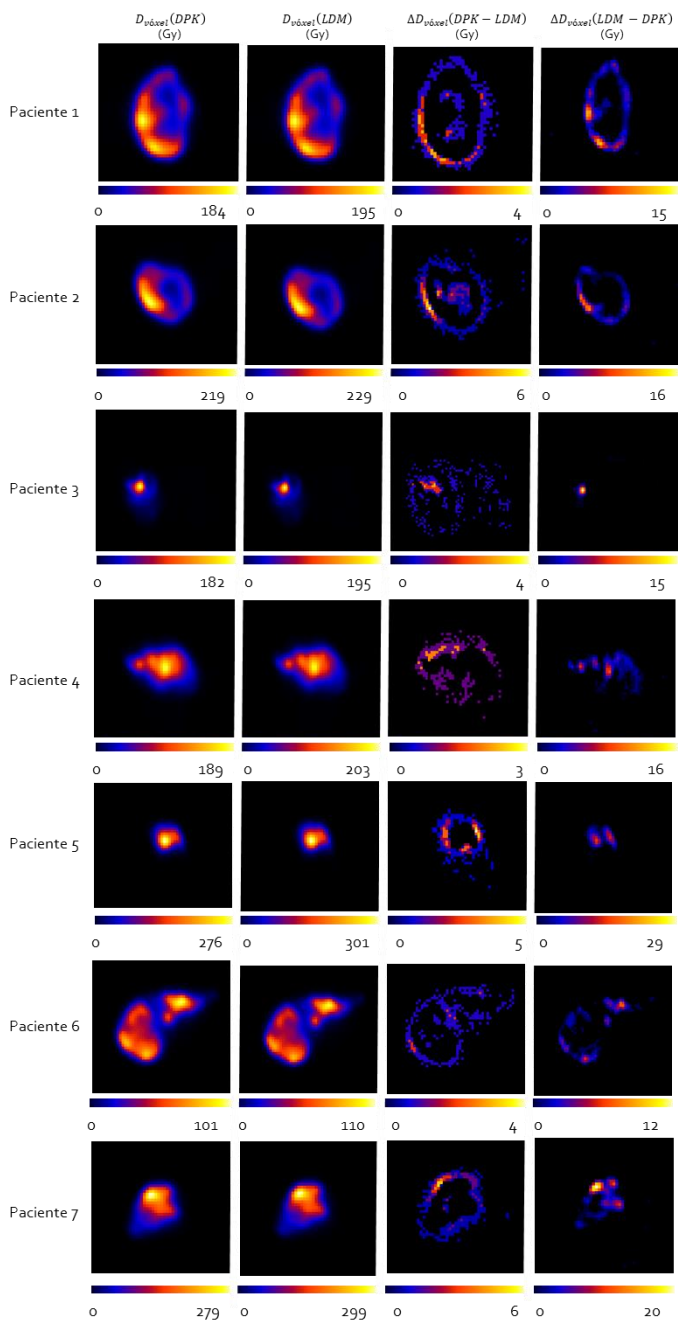


Figura 4.45 Distribución 3D de la dosis absorbida calculada mediante los modelos DPK y LDM, y las diferencias vóxel a vóxel entre ambas imágenes paramétricas (pacientes 1-7).

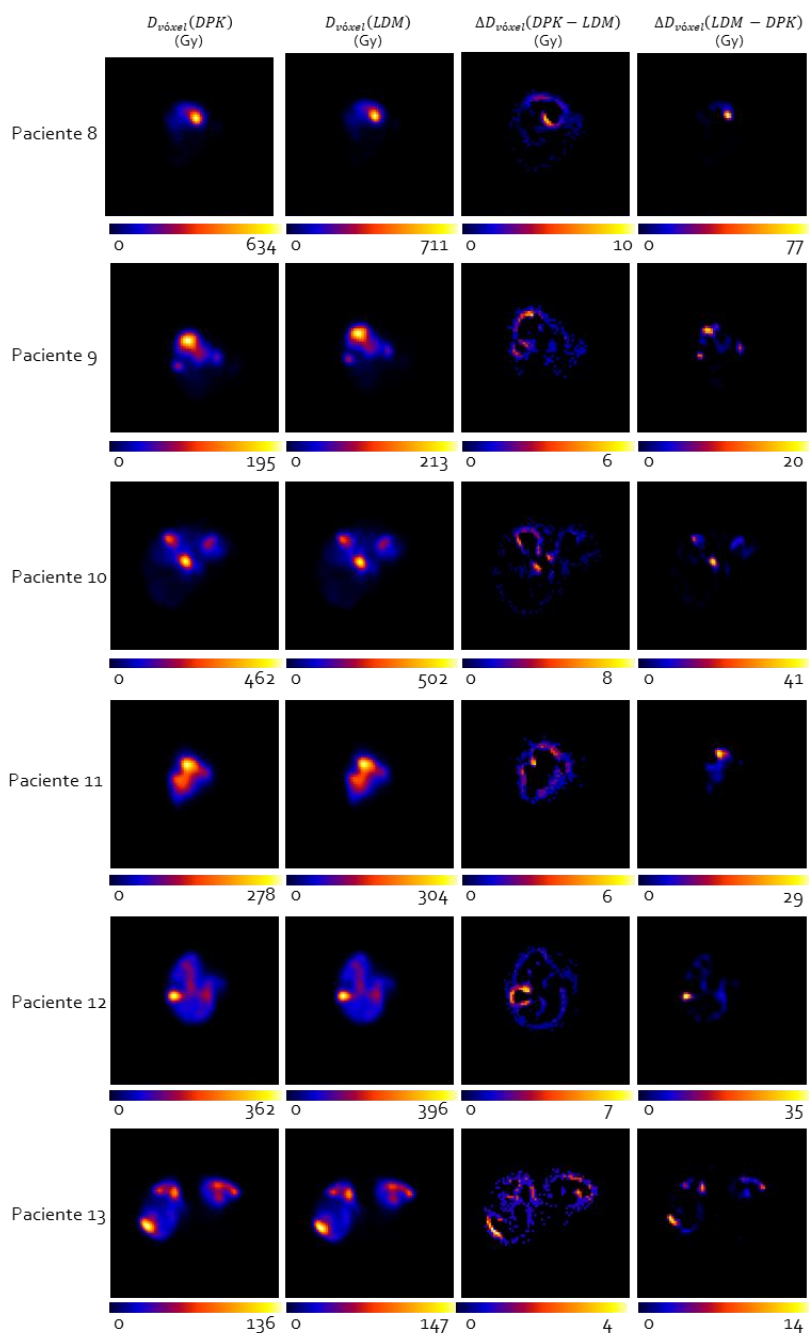


Figura 4.46 Distribución 3D de la dosis absorbida calculada mediante los modelos DPK y LDM, y las diferencias vóxel a vóxel entre ambas imágenes paramétricas (pacientes 8-13).

Si bien la distribución de la dosis es muy similar y *a priori* no se observan diferencias entre ambos métodos, al realizar la sustracción de las imágenes vóxel a vóxel se aprecia que el modelo DPK le da un mayor peso a vóxeles que se encuentran en zonas periféricas mientras que el modelo LDM le da un mayor peso a los vóxeles que se encuentran en zonas más centrales.

En general, se observa que el modelo DPK asigna mayores dosis que el modelo LDM en un mayor número de vóxeles, sin embargo, la diferencia en dosis es menor. El valor máximo de la imagen sustracción DPK- LDM es de 10 Gy para el paciente 8, mientras que el valor máximo de la imagen sustracción LDM-DPK es de 77 Gy para ese mismo paciente.

Las mayores diferencias se corresponden con los pacientes 8, 10 y 13, que son los pacientes que han recibido una mayor dosis absorbida.

Las diferencias encontradas entre los modelos LDM y DPK en la comparativa vóxel a vóxel son más importantes que las obtenidas en términos de la dosis absorbida promedio o de los DVH, esto está directamente relacionado con que existe un gradiente de dosis dentro del volumen diana (incluyendo tejido sano y tejido tumoral) superior al de los tratamientos de EBRT. En esta línea, *Ferreira et al. (2017)* analizan la concordancia entre la dosimetría pre-tratamiento y la dosimetría post-tratamiento, mediante el criterio gamma ampliamente utilizado en la verificación de tratamientos de EBRT [131]. Concluyen que los límites de tolerancia que deben emplearse para considerar que la dosimetría pre-tratamiento predice de forma aceptable los resultados dosimétricos obtenidos una vez administrado el tratamiento deben ser menos restrictivos que los empleados en EBRT debido a que en los tratamientos de RE el gradiente de dosis en el volumen diana es superior y por tanto se espera encontrar una mayor desviación entre las dos imágenes que se comparan.

Los resultados del parámetro NMSE para cada uno de los pacientes se muestra en la Tabla 4.21. El valor promedio fue  $0,28 \pm 0,20$  %, y los valores más altos se registraron para los pacientes 3, 6 y 13, todos ellos son tratamientos totales. Sin embargo, el paciente 10 tiene un NMSE de 0,20 % y también es un tratamiento total. Todos los valores obtenidos son inferiores al 1 %, lo que indica que, en términos de la métrica NMSE, las diferencias entre las imágenes paramétricas obtenidas con los métodos LDM y DPK son pequeñas.

Tabla 4. 21 Resultados del parámetro NMSE para cada uno de los 13 pacientes incluidos en este estudio.

Paciente	NMSE (%)
1	0,13
2	0,15
3	0,78
4	0,12
5	0,25
6	0,55
7	0,14
8	0,25
9	0,24
10	0,20
11	0,20
12	0,13
13	0,45

El parámetro NMSE fue propuesto en la literatura como una figura de mérito para evaluar las diferencias entre dos imágenes, tomando una como referencia [104,132,133]. *Botta et al (2018)*, utilizan la NMSE para evaluar cómo afectan las correcciones por atenuación y dispersión de la imagen SPECT al cálculo de dosis absorbida a nivel de vóxel. Obtienen valores comprendidos entre el 1 % y el 7 % aproximadamente, tanto en el hígado completo como en el volumen diana sano [132].

La justificación del uso del modelo LDM frente al modelo DPK es que el transporte de energía entre los vóxeles vecinos está implícito en el propio proceso de adquisición de la imagen SPECT, pues la respuesta de tomógrafo a una fuente puntual sin dispersión no es una función delta sino una función gaussiana. En la Figura 4.47 se presenta una representación gráfica del *kernel* de dosis utilizado para el cálculo de la dosis mediante el modelo DPK y la PSF del tomógrafo SPECT en el que se realizaron todas las adquisiciones de imagen incluidas en este estudio. Ambas curvas están normalizadas con respecto a su valor máximo, y se puede apreciar cómo el emborronamiento de la imagen, en términos de FWHM de la función gaussiana, es incluso superior a la anchura del *kernel*.

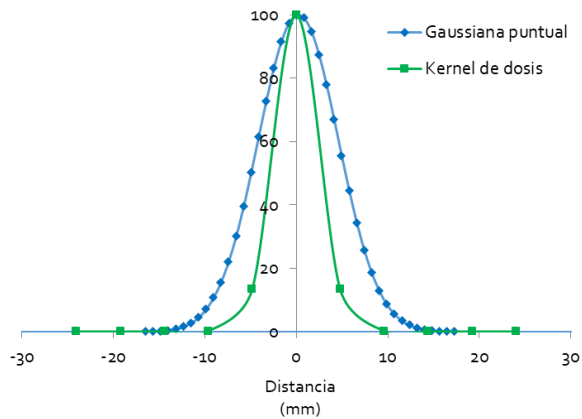


Figura 4.47 Función Gaussiana de la función de dispersión del punto de la gammacámara (línea punteada) y kernel de dosis empleado para el cálculo de la dosis absorbida mediante el método DPK. El muestreo se corresponde con el tamaño del vóxel de las imágenes  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA SPECT.

Estos resultados no influyen en la recomendación acerca del uso de un método u otro, pues ambos son intercambiables. Sin embargo, se ha mostrado en la Figura 4.47 que la contribución de la dosis entre vóxeles vecinos está implícita en el proceso de adquisición de la imagen SPECT. Por tanto, para los parámetros de adquisición y reconstrucción seleccionados en este trabajo, sería más preciso el uso del modelo LDM. Recomendación que concuerda con los resultados obtenidos por *Pasciak et al. (2009)*, cuya recomendación es el uso del método LDM frente a las simulaciones de Monte Carlo y el modelo DPK [134]. Además, concluyen que la mayor precisión del modelo LDM con respecto a Monte Carlo es mayor cuando menor es el tamaño de vóxel de la matriz de adquisición del SPECT. Estos mismos autores muestran la similitud existente entre la anchura de los *kernels* utilizados para el cálculo de dosis a partir de la imagen post-tratamiento  $^{90}\text{Y}$ -PET mediante el modelo DPK y la PSF del tomógrafo PET, medida a partir de las imágenes de una fuente lineal en el interior de un maniquí cilíndrico lleno de agua [65].

Este mismo razonamiento fue aplicado por *Kao et al (2013)* para justificar el uso del modelo LDM en lugar del modelo DPK para los cálculos dosimétricos incluidos en su trabajo. En el material adicional de la publicación muestran, no solo que la anchura de la PSF del tomógrafo PET es incluso mayor que la anchura del *kernel* de dosis, sino que los errores en la distribución de la dosis son menores cuando se emplea el modelo LDM [28].

Asimismo, la PSF obtenida refleja que la resolución espacial de nuestro sistema de imagen es limitada, lo que sin duda limita la precisión de los cálculos dosimétricos realizados mediante métodos 3D a partir de la información que aporta la imagen SPECT. El tamaño del vóxel de la imagen SPECT (4,8 mm) es mucho mayor que el tamaño de las microesferas (20-60  $\mu\text{m}$ ), lo que impide resolver la localización espacial de éstas a nivel microscópico. Es decir, la principal limitación de los métodos dosimétricos a nivel de vóxel es que asumen que la distribución de las  $^{90}\text{Y}$ -microesferas es uniforme dentro de cada vóxel y no tienen en cuenta la heterogeneidad a nivel macroscópico mostrada previamente por varios autores [85–90]. No obstante, suponen una ventaja con respecto a otros modelos dosimétricos empleados en tratamientos de RE.

## 8. RESUMEN DE LOS RESULTADOS Y ALGORITMO DE RECOMENDACIONES

El objetivo de este estudio de investigación es evaluar el impacto de la elección del método dosimétrico en las dosis absorbidas obtenidas a partir de las imágenes de simulación del tratamiento  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA SPECT-CT, con el fin de estandarizar la forma de proceder y, así, optimizar la dosimetría. Se consideraron cuatro modelos dosimétricos diferentes, dos métodos multicompartimentales, el método MP y el modelo MPMT planteado como novedad en este trabajo, y dos métodos de dosimetría 3D a nivel de vóxel (DPK y LDM). Para ello, se compararon las dosis absorbidas resultantes de aplicar estos modelos dosimétricos sobre las imágenes pre-tratamiento de 13 pacientes con un total de 97 lesiones tumorales. En particular, se estudiaron las diferencias tanto de la dosis absorbida promedio como de los DVH del tejido sano ( $\text{HS}_{\text{diana}}$  y  $\text{HS}_{\text{total}}$ ) y del tejido tumoral ( $\text{T}_{\text{total}}$  y  $\text{T}_i$ ), y se evaluaron la correlación y concordancia entre los métodos empleados.

Asimismo, se caracterizó la heterogeneidad de la distribución de las  $^{90}\text{Y}$ -microesferas, a nivel macroscópico, inter e intralesión a partir de las cuentas registradas en la imagen pre-tratamiento. En general, se comprobó que la heterogeneidad en el tejido tumoral en los tratamientos de RE es elevada, y que además condiciona las diferencias que se encuentran entre las metodologías analizadas para el cálculo de las dosis absorbidas. Además, es importante tener en cuenta esta heterogeneidad en la elección del método a emplear para la segmentación de los VOIs y para el cálculo del índice TN, pues también está asociada a las diferencias que se puedan encontrar entre las diferentes formas de proceder.



Del análisis de los resultados obtenidos en este trabajo, se desprende que llevar a cabo una segmentación completa de los compartimentos, a partir de los contornos del hígado, el volumen diana y cada una de las lesiones individuales que constituyen el conglomerado tumoral, es muy conveniente. De esta manera es posible no solo calcular el índice TN y el factor de calibración en base a imágenes clínicas con una mayor precisión, sino que permite además calcular las dosis absorbidas de cada una de las lesiones tumorales. Esto contribuye a que los cálculos dosimétricos sean más precisos, lo que permite optimizar la selección de pacientes candidatos a RE y aporta información importante para decidir el mejor esquema terapéutico para el paciente.

Las metodologías empleadas para el cálculo del índice TN y el cálculo del factor de calibración han demostrado tener un impacto importante en el cálculo de las dosis absorbidas resultantes de aplicar los modelos multicompartimental y los métodos de dosimetría 3D a nivel de vóxel, respectivamente. Así, el procedimiento empleado para determinar ambos parámetros tiene un papel fundamental en la dosimetría de los tratamientos de RE, y es esencial establecer una única metodología para su cálculo.

La recomendación con respecto al índice TN es llevar a cabo un proceso de segmentación en el que se delimiten los contornos del volumen diana y el conglomerado tumoral. Además, en pacientes con más de una lesión, ha quedado patente que se comete un error importante en el cálculo de las dosis absorbidas de los tumores individuales debido al uso de un índice TN común, que utiliza un valor promediado. Las diferencias entre el índice TN del conglomerado tumoral y el índice  $TN_i$  de cada uno de los tumores que lo conforman se reflejarán directamente en las diferencias entre las dosis absorbidas resultantes de aplicar los modelos partición estándar y multi-tumor, que se discuten más adelante.

En el caso de no conocer de forma precisa la actividad neta administrada de  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA en la simulación del tratamiento, se debe aplicar un factor de calibración relativo a paciente. La mejor opción es calcular dicho factor a partir de las cuentas totales registradas en una imagen  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA SPECT en la que se incluya la totalidad del hígado y los pulmones, de forma que no sea necesario utilizar el SHP en el cálculo de la dosis absorbida. Si, por el contrario, parte del parénquima pulmonar no está contenido en la imagen SPECT, la recomendación es utilizar las cuentas totales registradas en el contorno hepático.

Debido a que en el presente trabajo no se dispone de la actividad residual de  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA administrada, no se han podido extraer conclusiones acerca de si las dosis absorbidas calculadas a partir de un factor de calibración relativo son comparables a aquellas calculadas a partir de un factor de calibración absoluto. No obstante, si se conoce la actividad neta administrada se recomienda utilizar un factor de calibración absoluto calculado a partir de imágenes SPECT-CT de un maniquí cilíndrico, ya que este no depende del valor del SHP y el factor relativo a paciente sí. La opción de utilizar una fuente puntual no se recomienda, ya que un maniquí cilíndrico permite simular de forma más fidedigna los efectos de la atenuación y la dispersión de la radiación en el propio paciente. Además, utilizar un maniquí cilíndrico es una técnica fácil de implementar ya que cualquier Servicio de Medicina Nuclear con SPECT dispone de un maniquí extenso rellenable para implementar los protocolos de calidad del equipo SPECT [135].

Las diferencias encontradas entre los modelos dosimétricos evaluados son en el tejido tumoral ( $T_{\text{total}}$  y  $T_i$ ) que en el tejido hepático sano ( $HS_{\text{diana}}$  y  $HS_{\text{total}}$ ), debido a que en el tejido tumoral hay una mayor heterogeneidad en la distribución de las  $^{90}\text{Y}$ -microesferas y el gradiente de dosis es mucho mayor. Además, en algunos casos, estas diferencias pueden tener un impacto substancial en la planificación del tratamiento y, en consecuencia, no todos los métodos evaluados se pueden utilizar de forma indistinta para la dosimetría del tejido tumoral. En concreto, en pacientes con más de una lesión tumoral, el modelo MP no se considera una metodología apropiada para determinar la dosis absorbida promedio en el tejido tumoral debido a que no tiene en cuenta la heterogeneidad existente en la distribución de los  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA entre las lesiones individuales que forman el conglomerado tumoral.

El nuevo modelo MPMT, desarrollado en este estudio, tiene en cuenta que la distribución de los  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA entre los tumores que forman el conglomerado no es uniforme, y por lo tanto las diferencias encontradas entre los modelos de dosimetría 3D y el modelo MPMT son considerablemente menores a las diferencias observadas con el modelo MP. Además, existe una fuerte correlación y concordancia entre la dosis absorbida calculada mediante el método MPMT y las obtenidas con los modelos 3D. Esto añadido a que la diferencias en la dosis absorbida no tienen impacto clínico, sugiere que el modelo MPMT y ambos modelos 3D son intercambiables.

La principal ventaja del modelo MTMP sobre la dosimetría 3D es su fácil implementación, ya que no es necesario disponer de programas de dosimetría específicos para el cálculo de dosis. Las cuentas totales registradas en cada compartimento se pueden obtener a partir de la segmentación de los VOIs, utilizando las herramientas propias de una estación de trabajo de Medicina Nuclear. Aunque aplicar el modelo MPMT es laborioso en aquellos pacientes con un gran número de lesiones, puesto que se deben delimitar un mayor número de contornos, esos mismos contornos serían necesarios para aplicar los métodos de dosimetría 3D. Teniendo esto en cuenta, en aquellos centros en los que no es posible implementar métodos 3D se recomienda utilizar el modelo MPMT con el fin de mejorar la precisión en el cálculo de la dosis absorbida en el tejido tumoral.

Los modelos de dosimetría 3D a nivel de vóxel, suponen una gran ventaja con respecto a los métodos multicompartimentales pues tienen en cuenta la heterogeneidad, tanto inter como intralesión, de la distribución de las  $^{90}\text{Y}$ -microesferas. Además, ofrecen la posibilidad de generar curvas de isodosis e DVH, que permiten tener un conocimiento más preciso de la distribución de la dosis absorbida en los tejidos.

Es bien conocido que el hígado es un órgano en paralelo, compuesto por estructuras elementales llamadas subunidades funcionales [136]. Una estructura en paralelo es capaz de mantener su función siempre y cuando un porcentaje de subunidades funcionales mantengan su función. Esto significa que, en el caso concreto del tejido hepático, la probabilidad de que sufra una complicación está directamente relacionada con la cantidad de volumen irradiado. En consecuencia, es capaz de soportar dosis muy altas si la cantidad de volumen irradiado es limitada (<25 %), mientras que no muestra una buena tolerancia si el volumen irradiado es extenso, aunque la dosis de radiación sea más baja [137]. Además, es conocido que existe una heterogeneidad de la distribución de las  $^{90}\text{Y}$ -microesferas en el parénquima hepático sano, de forma que la dosis absorbida promedio no es un buen parámetro para limitar la dosis absorbida en  $\text{HS}_{\text{total}}$  ya que una cantidad muy limitada de vóxeles alcanzan valores altos mientras que gran parte del volumen se mantiene muy por debajo de los valores de dosis absorbida que podrían causar pérdida de la función hepática, lo que en algunos casos permitiría aumentar la actividad de  $^{90}\text{Y}$ -microesferas a administrar y por tanto la dosis absorbida en el tejido tumoral. Por tanto, una prescripción en base a ciertos parámetros dosimétricos de interés extraídos de los DVH, en lugar de a partir de la dosis absorbida

promedio, puede ser de gran interés a la hora de optimizar la respuesta a los tratamientos de RE. De hecho, esta es la forma de proceder en los tratamientos de radioterapia, donde los planes de tratamientos se diseñan teniendo en cuenta que la dosis absorbida en el tumor debe alcanzar ciertos valores por encima de los cuales es conocido que el tejido tumoral sufre daños y además se debe asegurar una baja toxicidad en el tejido sano circundante [138–140]. Es decir, se establecen unos umbrales de dosis en términos de  $D_{V_{ref}}$  y  $V_{D_{ref}}$  que no deben sobrepasarse.

En cuanto a los dos modelos dosimétricos a nivel de vóxel disponibles (LDM y DPK) las diferencias entre ellos son pequeñas, en términos de dosis absorbida, de volumen irradiado y de la métrica NMSE. Sin embargo, se han observado diferencias en las comparaciones vóxel a vóxel de las imágenes paramétricas, como consecuencia del alto gradiente de dosis. Al comparar ambas imágenes paramétricas se puede apreciar una tendencia del modelo DPK a estimar una mayor dosis que el modelo LDM en las regiones periféricas, mientras que el modelo LDM tiende a darle un mayor peso a los vóxeles de las regiones más centrales. Esto está dentro de lo esperado, ya que el método DPK tiene en cuenta el transporte de energía entre vóxeles vecinos, y el modelo LDM asume que toda la energía se deposita en el propio vóxel fuente.

Teniendo en cuenta que la magnitud de las diferencias en la dosis absorbida promedio y en los parámetros derivados de los histogramas dosis-volumen son clínicamente asumibles considerando la incertidumbre asociada con el procedimiento del cálculo de dosis, utilizar un modelo u otro no tiene ningún impacto en la planificación del tratamiento. Además, la correlación y concordancia existente entre las dosis absorbidas es casi perfecta. En consecuencia, ambos métodos son comparables y se pueden utilizar indistintamente en el cálculo de dosis absorbida en las lesiones tumorales.

Como resultado final de este trabajo se diseñó un algoritmo de recomendaciones (Figura 4.48), cuyo principal objetivo es contribuir a la estandarización de los métodos empleados en la dosimetría pre-tratamiento. Así, en función de las herramientas disponibles y de los datos recogidos de cada paciente (actividad neta, imágenes  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA SPECT-CT, etc.), cada centro puede elegir la forma de proceder más adecuada para el cálculo de las dosis absorbidas.

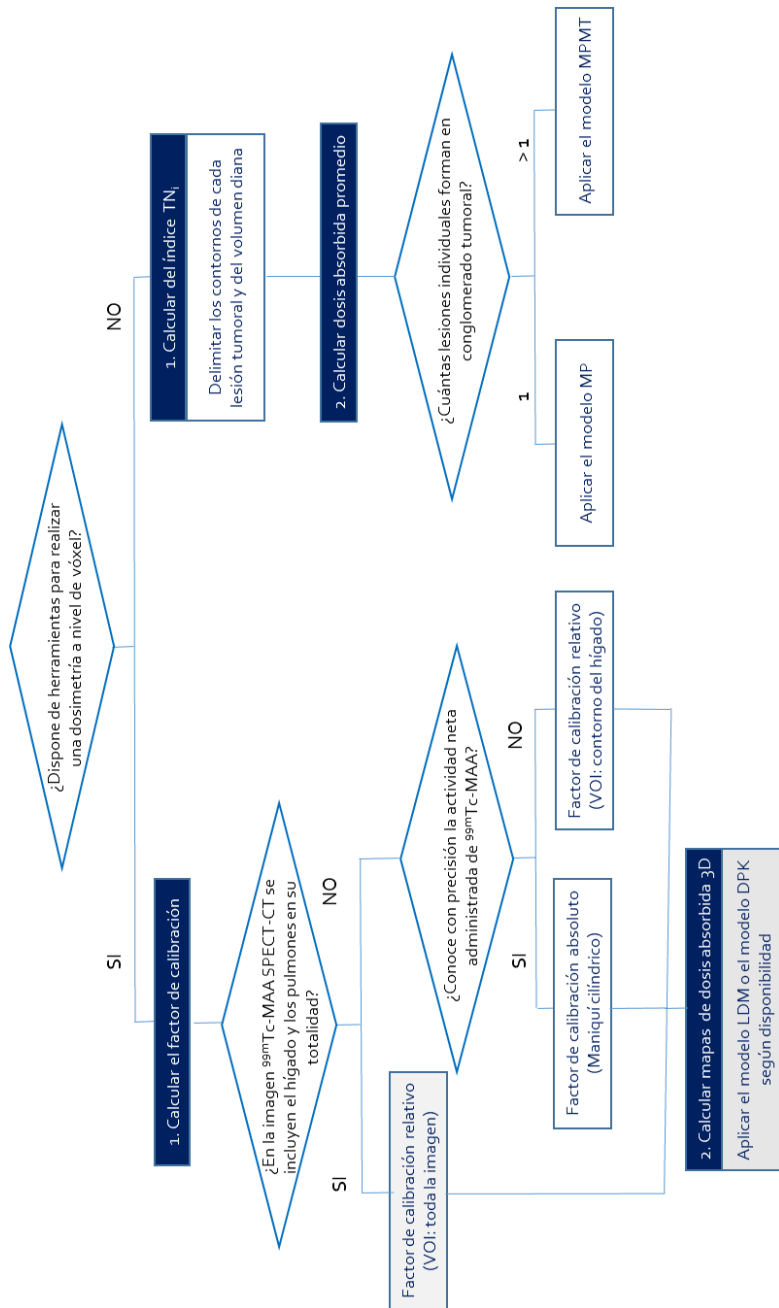


Figura 4.48 Algoritmo de recomendaciones, resultado del análisis de las diferentes metodologías analizadas en este trabajo. Se muestra en color gris la mejor opción para el cálculo de las dosis absorbidas.

En conclusión, la opción más recomendable es llevar a cabo una estimación dosimétrica a nivel de vóxel, aplicando un factor de calibración relativo determinado a partir de imágenes clínicas  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA SPECT-CT que incluyan la totalidad de los parénquimas pulmonar y hepático, utilizando las cuentas registradas en la totalidad de la imagen.

En aquellos Servicios de Medicina Nuclear en los que no exista la posibilidad de emplear métodos de dosimetría 3D, la recomendación es utilizar la herramienta Excel desarrollada en este trabajo, ya que permite implementar los modelos multicompartimentales de acuerdo al algoritmo de recomendaciones. Es decir, aplicando el modelo MPMT independientemente del número de lesiones, pues este modelo es equivalente al modelo MP cuando el conglomerado tumoral consta únicamente de una lesión (único caso en el que se recomienda el uso de este modelo).

## 9. DISCUSIÓN

En los últimos años se ha producido un aumento del número de publicaciones que incluyen los aspectos dosimétricos de los tratamientos de RE como uno de sus objetivos [28,33,43,74,76,94,117,141–143]. Esto es debido principalmente a que una evaluación dosimétrica adecuada es fundamental para el desarrollo de un plan de tratamiento individualizado y para la optimización de los resultados de la RE [33]. A día de hoy la única forma de llevar a cabo una dosimetría personalizada es realizar los cálculos de la dosis absorbida a partir de la imagen SPECT-CT de la distribución de los  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA, ya que no existe otra opción de realizar una evaluación dosimétrica previa a la administración del tratamiento [76,103]. El objetivo principal de la dosimetría en los tratamientos de RE es conocer la máxima dosis absorbida tolerada por el tejido tumoral y establecer los límites de dosis por debajo de los cuales se asegura una toxicidad a nivel hepático aceptable. Son varios los estudios retrospectivos que persiguen este fin [82,121,144,145]. Asimismo, *Garin et al.* (2020) en un estudio multicéntrico comparan los resultados de aplicar una dosimetría personalizada frente a una dosimetría estándar, y demuestran la superioridad de la primera en lo relativo a la respuesta al tratamiento y de supervivencia de los pacientes [145].

Además, son múltiples los estudios que han demostrado que existe una relación entre las dosis absorbidas calculadas a partir de la imagen pre-tratamiento y la respuesta de los pacientes al tratamiento [77–80]. Disponer de este factor predictor de la respuesta y la

supervivencia antes de la administración del tratamiento supone una ventaja de los tratamientos de RE con respecto a otro tipo de terapias como son la quimioterapia o la quimioembolización. Razón por la cual, aunque aún es necesario realizar avances en la eficiencia de la dosimetría pre-tratamiento, el desarrollo de estudios prospectivos para evaluar la eficacia de la RE en relación con las dosis absorbidas es fundamental [103].

Actualmente, existen recomendaciones para llevar a cabo una dosimetría en tratamientos de RE, según la intención del tratamiento y las características clínicas del paciente, tanto con  $^{90}\text{Y}$ -microesferas de resina [13] como con  $^{90}\text{Y}$ -microesferas de vidrio [146]. El objetivo de estas recomendaciones es unificar los cálculos dosimétricos empleando una metodología simple y reproducible. Sin embargo, únicamente contemplan llevar a cabo una prescripción de la actividad aplicando modelos como el multicompartimental, el BSA o el modelo de partición estándar. Del aumento de la disponibilidad de los modelos dosimétricos 3D, incorporados a programas comerciales y las ventajas dosimétricas que éstos representan de cara a realizar una dosimetría individualizada, se evidencia la necesidad de actualizar dichas recomendaciones. Para lo cual es imprescindible conocer las diferencias existentes en las dosis absorbidas resultantes consecuencia de utilizar un modelo u otro. A este respecto, en enero de este mismo año se publicó una actualización de las recomendaciones a seguir para la optimización de los tratamientos de RE mediante  $^{90}\text{Y}$ -microesferas de resina, formuladas por un grupo multidisciplinar de 23 expertos [143]. En este documento se recomienda la prescripción de la actividad a administrar de forma personalizada bien a partir del modelo de partición estándar o bien utilizando métodos dosimétricos a nivel de vóxel. Sin embargo, subrayan que el uso de estos últimos aún no se ha probado que sea seguro.

Asimismo, la prescripción de los tratamientos de RE basada en modelos dosimétricos se realiza a partir de la dosis absorbida promedio. Sin embargo, dada la heterogeneidad de la distribución de las  $^{90}\text{Y}$ -microesferas, puede no ser el parámetro más apropiado [53,147,148]. Los métodos de dosis 3D ofrecen la posibilidad de realizar una prescripción en base a restricciones sobre otros parámetros dosimétricos, lo cual es vital para la optimización de los tratamientos [90,117]. Por ejemplo,  $V_{100\text{Gy}}$  y  $D_{70\%}$  pueden ser buenos predictores de la respuesta del tratamiento [28,81,117]. Estas métricas son ampliamente utilizadas en la planificación de tratamientos con radioterapia y se están comenzando a implantar en los tratamientos de RE como una herramienta muy útil en el estudio de la relación dosis-efecto

[18,27,28,74]. Sin embargo, actualmente no existe un consenso acerca de los parámetros dosimétricos que deben utilizarse para predecir la respuesta al tratamiento en pacientes de RE [65].

En este sentido, Levillain et al (2021), manifiestan la necesidad de consensuar límites de dosis aplicables en tratamientos lobares y segmentarios e incluso en tratamientos cuya intención es provocar una hipertrofia del lóbulo contralateral. Asimismo, destacan que el uso de los métodos dosimétricos a nivel de vóxel en la planificación de los tratamientos de RE puede ser de ayuda en la predicción de la aparición de efectos radioinducidos en el tejido hepático, ya que estos, a partir de la información que aportan los DVH, permiten estimar la fracción de volumen que recibe una dosis absorbida mínima.

La diversidad de métodos dosimétricos actualmente disponibles en los tratamientos de RE no favorece la estandarización de los cálculos en base a los cuales se decide la actividad de  $^{90}\text{Y}$ -microesferas a administrar. Es indiscutible que existe la necesidad de unificar y estandarizar la metodología empleada en distintos estudios con el fin de reducir la heterogeneidad de los resultados obtenidos entre distintos centros y así reducir las fuentes de error implícitas en estudios comparativos, especialmente si son multicéntricos [112,117]. No sólo en lo que se refiere al método dosimétrico empleado, sino también a la calibración y caracterización de los equipos de imagen que se utilizan en la adquisición de las imágenes a partir de las cuales se realizará la dosimetría de los tratamientos. En este sentido se han llevado a cabo trabajos multicéntricos para tratar de unificar la forma de proceder para la calibración de sistemas SPECT-CT con el objetivo de realizar una cuantificación absoluta de la imagen obtenida [124,149]. En ambas publicaciones establecen como punto de partida la calibración utilizando un maniquí cilíndrico con una dilución uniforme de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ . En el estudio multicéntrico realizado por *Peters et al. (2019)* se incluye un tomógrafo SPECT-CT que, como consecuencia de una mejora en los algoritmos de reconstrucción y de un proceso de calibración mediante fuentes cuya actividad nominal está certificada por *The National Institute of Standard and Technology*, ofrece un valor cuantitativo de la imagen SPECT en términos de  $\text{Bq}/\text{cm}^3$ , no siendo necesario determinar un factor de calibración de forma manual para realizar cálculos dosimétricos [124]. Sin embargo, sí es recomendable llevar a cabo una verificación de que la calibración realizada por el propio equipo está dentro de los límites de tolerancia que se detallan en las especificaciones del fabricante, siguiendo un



procedimiento similar al empleado en este trabajo (apartado 6.2 del Capítulo 3) para la validación de los factores de calibración obtenidos con las diferentes geometrías [150].

La comparativa de las diferentes metodologías disponibles, y el análisis de los resultados obtenidos con el objetivo de determinar si el uso de uno u otro método tiene una influencia en los mismos, es un primer punto de partida hacia la estandarización. Así, se tendrá conocimiento de qué métodos pueden seguir empleándose indistintamente, dando lugar a dosis absorbidas comparables y cuáles no. Asimismo, cuantificar la magnitud de las diferencias será de utilidad para tenerla en cuenta en estudios comparativos.

En los últimos años se han publicado varios trabajos que comparan las dosis absorbidas calculadas en la planificación del tratamiento, a partir de la imagen  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA SPECT-CT, con las dosis absorbidas determinadas a partir de la imagen post-tratamiento ( $^{90}\text{Y}$ -SPECT-CT o  $^{90}\text{Y}$ -PET-CT) [92,93,96,114,126]. Las diferencias encontradas por los diferentes grupos, en algunos casos, son comparables en magnitud a las diferencias observadas en este trabajo entre los diferentes métodos dosimétricos. En consecuencia, es recomendable que para comparar dosis absorbidas se ponga especial atención en que la metodología empleada para realizar los cálculos haya sido la misma, o en su defecto, se hayan utilizado métodos que den lugar a resultados que se puedan considerar equivalentes.

Tal como se pone de manifiesto a lo largo de este Capítulo, otros grupos de investigación han evaluado las diferencias entre diversas metodologías empleadas para el cálculo de las dosis absorbidas en tratamientos de RE. Sin embargo, hasta el momento no hay publicaciones en las que se realice un estudio que incluya todos los métodos dosimétricos disponibles actualmente en la práctica clínica para la planificación de los tratamientos de RE (MP, DPK y LDM). Asimismo, cabe destacar que en este trabajo se ha desarrollado un nuevo modelo de partición MPMT, que tiene en cuenta la heterogeneidad interlesión de la distribución de las  $^{90}\text{Y}$ -microesferas, y que supone un avance para el cálculo de dosis absorbidas en centros en los que no se disponga de la tecnología necesaria para implementar métodos dosimétricos 3D, pues permite calcular las dosis promedio en cada una de las lesiones individuales que conforman el conglomerado tumoral. Además, esta herramienta no supone un coste económico adicional y su implementación en la práctica clínica diaria es sencilla.

Otro de los puntos fuertes de esta investigación es que no sólo se estudian las diferencias entre las diferentes metodologías, sino que se hacen recomendaciones sobre qué metodología debe emplearse en función de la disponibilidad de herramientas para el cálculo de las dosis absorbidas, evaluando el impacto clínico que puede tener la elección del método. De los resultados obtenidos se desprende que es necesaria una estandarización de los procedimientos empleados para realizar la dosimetría pre-tratamiento, y se propone un algoritmo de recomendaciones que es un primer paso hacia dicha estandarización.

### 9.1 Limitaciones de este estudio

Todas las metodologías evaluadas en este estudio parten de asumir que la distribución de las  $^{90}\text{Y}$ -microesferas es idéntica a la de los  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA, pues es la base de la dosimetría pre-tratamiento. Si bien los  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA siguen siendo la técnica de referencia para la simulación del tratamiento, existen estudios que muestran que existen diferencias entre la biodistribución de los  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA y la de las microesferas de  $^{90}\text{Y}$  [67,68]. Estas diferencias son atribuibles al diferente posicionamiento del catéter en la valoración y el tratamiento, a la degradación biológica de los MAA entre su infusión y el estudio de imagen, y a las diferencias de tamaño y forma de los MAA con respecto a las microesferas [62]. Varios fabricantes proporcionan kits de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA en los cuales cada vial de 10 mL contiene entre 4 y  $8 \times 10^6$  partículas. Al menos el 90% tienen un diámetro comprendido entre 10 y 90  $\mu\text{m}$  y ninguna partícula tiene un tamaño superior a las 150  $\mu\text{m}$  [23]. El tamaño de las microesferas con  $^{90}\text{Y}$  está comprendido entre 20 y 60  $\mu\text{m}$  (microesferas de resina) [14] y entre 20 y 30  $\mu\text{m}$  (microesferas de vidrio) [15]. Asumir que la distribución de las microesferas y la de los  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA es similar introduce un error en los cálculos de dosis inferior al cometido cuando se considera que la distribución de las microesferas en el hígado es uniforme [23].

El método empleado para la segmentación de los VOIs utilizado en este estudio está avalado por la experiencia en radioterapia, pero se podrían haber aplicado otras formas de proceder que, aunque no influyen directamente en los resultados obtenidos en la comparación de los diferentes métodos evaluados en este trabajo, sí pueden tener un impacto en los resultados del estudio de la heterogeneidad de la distribución de las  $^{90}\text{Y}$ -microesferas.

En lo relativo al factor de calibración, no se calcularon las dosis absorbidas incluyendo el cálculo del factor de calibración en base a imágenes experimentales debido a que el valor de la actividad residual de los  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA no se recogió en el proceso clínico. No obstante, se

realizó un estudio prospectivo de la actividad residual y se evaluó la influencia de este término en el factor de calibración, emitiendo recomendaciones al respecto.

Asimismo, las imágenes clínicas  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA SPECT-CT realizadas para la planificación del tratamiento de los pacientes incluidos en este estudio no incluyen la totalidad del parénquima pulmonar y hepático, por lo que no se pudo realizar una comparativa de la dosis absorbida en el pulmón. El cálculo del factor de calibración relativo a paciente se determinó segmentando el tejido hepático y corrigiendo la actividad administrada de  $^{90}\text{Y}$ -microesferas por el SHP. De esta forma la precisión con la que se determina este parámetro influye directamente en el factor de calibración resultante y por tanto en las dosis absorbidas. Sin embargo, de esta limitación se desprende no sólo que en el caso de estudios prospectivos es recomendable realizar una adquisición de imagen que incluya tórax y abdomen, sino que en aquellas series de pacientes que se analicen de forma retrospectiva se han establecido recomendaciones acerca de cuál es el modo más adecuado de proceder para el cálculo del factor de calibración.

Otra de las limitaciones del presente estudio es que no se ha aplicado la corrección del efecto de volumen parcial para el cálculo de las dosis absorbidas en las lesiones tumorales individuales, que dependerá del tamaño de las mismas. Si bien es cierto que esta corrección tiene un impacto en el valor de la dosis absorbida, no afecta a la comparativa de métodos, pues afecta en la misma medida independientemente del método empleado en el cálculo.

## 9.2 Líneas futuras

Se estipuló como criterio de inclusión el hecho de que las imágenes  $^{90}\text{Y}$  PET-CT de la distribución del tratamiento estuvieran disponibles y que la posición del catéter durante la infusión de los  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA idéntica a la de las  $^{90}\text{Y}$ -microesferas. Por tanto, se podría realizar dosimetría post-tratamiento y correlacionar los resultados con los obtenidos en el estudio dosimétrico pre-tratamiento.

Por otro lado, existen variables metodológicas que pueden influir en las dosis absorbidas resultantes que, aunque no hayan sido incluidas en este estudio, son conocidas en el ámbito de la imagen en medicina nuclear y su impacto en la cuantificación ya ha sido estudiado por otros autores. Como líneas futuras se podrán evaluar las diferentes alternativas disponibles para los siguientes procesos:

- Registro de imagen: registro rígido y registro deformable.
- Segmentación de los volúmenes de interés: delimitación manual, segmentación automática en función de diferentes umbrales, segmentación a partir de imagen anatómica, funcional o una combinación de ambas, etc.
- Adquisición y reconstrucción de la imagen: evaluación del impacto de los parámetros seleccionados.
- Corrección del efecto de volumen parcial.

# Capítulo 5

## CONCLUSIONES

1. Se ha observado una elevada heterogeneidad de la distribución de las  $^{90}\text{Y}$ -microesferas en el tejido tumoral a nivel macroscópico. El grado de heterogeneidad es propio de cada paciente y de cada lesión, de forma que aquellos modelos que asumen una distribución homogénea del tratamiento en el conglomerado tumoral no son los más adecuados para el cálculo de la dosis absorbida.
2. Es fundamental delimitar los contornos del hígado diana y de cada uno de los tumores individuales para poder llevar a cabo un cálculo del índice TN de forma individualizada para cada lesión. Se recomienda no utilizar métodos simplificados que, si bien reducen el tiempo empleado en el cálculo de este parámetro, lo hacen a expensas de un detrimento en la precisión del resultado.
3. El cálculo del factor de calibración que permite cuantificar la imagen SPECT debe ser preciso, ya que el error en este factor se traslada proporcionalmente a las dosis calculadas. Se recomienda el uso de factor de calibración relativo basado en imágenes clínicas  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA que incluyan la totalidad del hígado y los pulmones.
4. Se ha desarrollado un nuevo método para el cálculo de las dosis absorbidas, denominado modelo de partición multi-tumor que, además de ser un método sencillo, permite el cálculo de las dosis absorbidas en cada una de las lesiones tumorales que conforman el conglomerado de forma individualizada. Esto supone una gran ventaja con respecto al modelo de partición estándar, propuesto por el fabricante de las esferas de resina, ya que aporta información relevante que puede ayudar a optimizar el proceso de selección de pacientes candidatos a

radioembolización e incluso modificar su enfoque clínico. Asimismo se aporta la herramienta informática necesaria para su implementación en la práctica clínica.

5. Se ha implementado una herramienta informática en MATLAB para el cálculo de dosis mediante métodos 3D a partir de imágenes de  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA SPECT-CT (pre-tratamiento), aplicando diferentes variables metodológicas.
6. Las dosis absorbidas calculadas a partir del modelo de partición estándar no son comparables a las obtenidas con el resto de modelos evaluados. En cambio, el nuevo modelo de partición multi-tumor y los métodos de dosimetría 3D a nivel de vóxel sí se pueden utilizar indistintamente.
7. Se recomienda no utilizar el modelo de partición estándar para realizar los cálculos de dosis absorbidas en la planificación de los tratamientos, y sustituirlo por el modelo de partición multi-tumor, como una generalización del mismo que considera la heterogeneidad interlesión y que además es sencillo de implementar. Asimismo, siempre que sea posible, se recomienda realizar una dosimetría a nivel de vóxel empleando bien el modelo de convolución con un kernel o bien el modelo de depósito local de dosis.

En resumen, se han comparado todos los métodos utilizados actualmente en la práctica clínica en la planificación de los tratamientos de radioembolización. En general, las dosis absorbidas resultantes de aplicar estos métodos no son equivalentes, confirmándose la necesidad de estandarizar, no solo los modelos de cálculo de dosis si no también los métodos para la obtención de parámetros como el factor de calibración y el índice TN.

El algoritmo que se aporta en este trabajo de investigación con las recomendaciones sobre las metodologías a emplear supone un primer punto de partida hacia la estandarización de los métodos, que abre el camino para la caracterización precisa de las curvas dosis-efecto. Lo que permitirá establecer nuevos umbrales de dosis y así optimizar la eficacia y seguridad de los tratamientos de radioembolización.

# BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136:E359–86.
2. Sociedad Española de Oncología Medica. Las cifras del cáncer en España 2020. Disponible en: [https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras\\_del\\_cancer\\_2020.pdf](https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras_del_cancer_2020.pdf). (Consultado: agosto 2021)
3. Sociedad Española de Oncología Medica. Las cifras del cáncer en España 2021. Disponible en: [https://seom.org/images/Cifras\\_del\\_cancer\\_en\\_España\\_2021.pdf](https://seom.org/images/Cifras_del_cancer_en_España_2021.pdf). (Consultado: agosto 2021).
4. Lawrence TS, Robertson JM, Anscher MS, et al. Hepatic toxicity resulting from cancer treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;31:1237–48.
5. Yoo HS, Park CH, Suh JH, et al. Radioiodinated fatty acid esters in the management of hepatocellular carcinoma: preliminary findings. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1989;23 Suppl:S54-8.
6. Ingold JA, Reed GB, Kaplan HS, et al. Radiation hepatitis. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. United States; 1965;93:200–8.
7. Dominello M, Bowers J, Zaki M, et al. Radiotherapy and radioembolization for liver metastases. *Ann Palliat Med*. 2014;3:104–13.
8. Breedis C, Young G. The blood supply of neoplasms in the liver. *Am J Pathol*. 1954;30:969–85.

9. Kennedy A, Coldwell D, Sangro B et al. Radioembolization for the Treatment of Liver Tumors: General Principles. *Am J Clin Oncol.* 2012;35(1):91–99.
10. Kennedy A, Nag S, Salem R, et al. 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.* 2007;68:13–23.
11. Tong AKT, Kao YH, Too C, et al. Yttrium-90 hepatic radioembolization: Clinical review and current techniques in interventional radiology and personalized dosimetry. *Br J Radiol.* 2016;89.
12. Sangro B, Iñarrairaegui M, Bilbao JI. Radioembolization for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol. European Association for the Study of the Liver;* 2012;56:464–73.
13. Lau W-Y, Kennedy AS, Yun Y, Kim H, Hee K, Lai MRCP, et al. Patient selection and activity planning guide for selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres. *Radiat Oncol Biol.* 2012;82:401–7.
14. Sirtex Medical Limited. Sirtex Package Insert. Disponible en : <https://www.sirtex.com/media/155127/pi-ec-12.pdf> (Consultado: Agosto 2021).
15. Biocompatibles UK Ltd. TheraSphere Package Insert. Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf/h980006c.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf/h980006c.pdf). (Consultado: agosto 2021).
16. Giammarile F, Bodei L, Chiesa C, et al. EANM procedure guideline for the treatment of liver cancer and liver metastases with intra-arterial radioactive compounds. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011;38:1393–406.
17. Rodriguez-Fraile M, Inarrairaegui M. Radioembolization with (90)Y-microspheres for liver tumors. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2015;34:244–57.
18. Cremonesi M, Chiesa C, Strigari L, et al. Radioembolization of hepatic lesions from a radiobiology and dosimetric perspective. *Front Oncol.* 2014;4:210.
19. Sancho L, Rodriguez-Fraile M, Bilbao JI, et al. Is a Technetium-99m Macroaggregated Albumin Scan Essential in the Workup for Selective Internal Radiation Therapy with Yttrium-90? An Analysis of 532 Patients. *J Vasc Interv Radiol.* 2017 ;28:1536–42.
20. Lewandowski RJ, Sato KT, Atassi B, et al. Radioembolization with 90Y microspheres:



- Angiographic and technical considerations. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2007;30:571–92.
21. Leung TWT, Lau W-Y, Ho SKW, et al. Radiation pneumonitis after selective internal radiation treatment with intraarterial <sup>90</sup>Yttrium-microspheres for inoperable hepatic tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018;33:919–24.
22. Carretero C, Munoz-Navas M, Betes M, et al. Gastroduodenal injury after radioembolization of hepatic tumors. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:1216–20.
23. Dezarn WA, Cessna JT, DeWerd LA, et al. Recommendations of the American Association of Physicists in Medicine on dosimetry, imaging, and quality assurance procedures for <sup>90</sup>Y microsphere brachytherapy in the treatment of hepatic malignancies. *Med Phys*. 2011;38:4824–45.
24. EMA. Ficha técnica LyoMAA. *Angew Chemie Int Ed* 6(11), 951–952. 2015;1–11. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/65435/65435\\_ft.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/65435/65435_ft.pdf) (Consultado: agosto 2021).
25. Garin E, Lenoir L, Rolland Y, et al. 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 micr. *Nucl Med Commun*. 2011;32:1245–55.
26. Ho S, Lau WY, Leung TWT, et al. Partition model for estimating radiation doses from yttrium-90 microspheres in treating hepatic tumours. *Eur J Nucl Med*. 1996;23:947–52.
27. Flamen P, Vanderlinden B, Delatte P, et al. Multimodality imaging can predict the metabolic response of unresectable colorectal liver metastases to radioembolization therapy with Yttrium-90 labeled resin microspheres. *Phys Med Biol*. 2008;53:6591.
28. Kao YH, Steinberg JD, Tay YS, et al. Post-radioembolization yttrium-90 PET/CT - part 2: dose-response and tumor predictive dosimetry for resin microspheres. *EJNMMI Res*. 2013;3:57.
29. Knesaurek K, Machac J, Muzinic M, et al. Quantitative comparison of yttrium-90(Y)-microspheres and technetium-99m(Tc)-macroaggregated albumin SPECT images for planning <sup>90</sup>Y therapy of liver cancer. 2010; 9:253-261.
30. Lambert B, Mertens J, Sturm EJ, et al. <sup>99m</sup>Tc-labelled macroaggregated albumin (MAA)

scintigraphy for planning treatment with  $^{90}\text{Y}$  microspheres. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37:2328–33.

31. Salem R, Thurston KG. Radioembolization with  $^{90}\text{Y}$  microspheres: A State-of-the-Art Brachytherapy Treatment for Primary and Secondary Liver Malignancies: Part 1: Technical and Methodologic Considerations. *J Vasc Interv Radiol*. 2006;17:1251–78.

32. Yu N, Srinivas SM, Difilippo FP, et al. Lung dose calculation with SPECT/CT for  $^{90}\text{Y}$  yttrium radioembolization of liver cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 2013;85:834–9.

33. Smits MLJ, Elschot M, Sze DY, et al. Radioembolization Dosimetry: The Road Ahead. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2015;38:261–9.

34. Lassmann M, Chiesa C, Flux G, et al. EANM Dosimetry Committee guidance document : good practice of clinical dosimetry reporting. 2011;192–200.

35. Braat AJAT, Smits MLJ, Braat MNGJA, et al.  $^{90}\text{Y}$  Hepatic Radioembolization: An Update on Current Practice and Recent Developments. *J Nucl Med*. 2015;56:1079–87.

36. Vauthey J, Abdalla EK, Doherty DA, et al. Body surface area and body weight predict total liver volume in Western adults. *Liver Transplant*. 2002;8:233–40.

37. Kennedy A, Coldwell D, Sangro B, et al. Radioembolization for the treatment of liver tumors: general principles. *Am J Clin Oncol*. 2012;35:91–9.

38. Gil-alzugaray B, Chopitea A, Mercedes I, et al. Prognostic factors and prevention of radioembolization-induced liver disease. *Hepatology*. 2013;57:1078–87.

39. Sancho L, Thang SP, Li H, et al. A descriptive analysis of remnant activity during  $^{90}\text{Y}$  resin microspheres radioembolization of hepatic tumors: Technical factors and dosimetric implications. *Ann Nucl Med*. 2015;30:255–61.

40. Ahmadzadehfar H, Haslerud T, Reichmann K, et al. Residual activity after radioembolization of liver tumours with  $^{90}\text{Y}$  resin microspheres. *Nuklearmedizin*. 2014;53:95–8.

41. Ahmadzadehfar H, Muckle M, Sabet A, et al. The significance of bremsstrahlung SPECT/CT after yttrium-90 radioembolization treatment in the prediction of extrahepatic side effects. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;39:309–15.

42. Ford KW. Predicted  $\alpha$  Level in Zr-90. *Phys Rev. American Physical Society*; 1955;98:1516–7.
43. D’Arienzo M, Filippi L, Chiaramida P, et al. Absorbed dose to lesion and clinical outcome after liver radioembolization with  $^{90}\text{Y}$  microspheres: a case report of PET-based dosimetry. *Ann Nucl Med*. 2013;27:676–80.
44. D’Arienzo M, Chiaramida P, Chiacchiararelli L, et al.  $^{90}\text{Y}$  PET-based dosimetry after selective internal radiotherapy treatments. *Nucl Med Commun*. 2012;33:633–40.
45. Kao Y-H, Steinberg JD, Tay Y-S, et al. Post-radioembolization yttrium-90 PET/CT-part 1: diagnostic reporting. *EJNMMI Res*. 2013;3:56.
46. Lhommel R, Elmbt L Van, Goffette P, et al. Feasibility of  $^{90}\text{Y}$  TOF PET-based dosimetry in liver metastasis therapy using SIR-Spheres. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37:1654–62.
47. Willowson K, Forwood N, Jakoby BW, et al. Quantitative  $^{90}\text{Y}$  image reconstruction in PET. *Med Phys*. 2012;39:7153–9.
48. Martí-Climent JM, Prieto E, Elosúa C, et al. PET optimization for improved assessment and accurate quantification of  $^{90}\text{Y}$ -microsphere biodistribution after radioembolization. *Med Phys*. 2014;41.
49. Bolch WE, Eckerman KF, Sgouros G, et al. MIRD Pamphlet No. 21: A Generalized Schema for Radiopharmaceutical Dosimetry--Standardization of Nomenclature. *J Nucl Med*. 2009;50:477–84.
50. Loevinger R, Budinger TF, Watson EE. MIRD primer for absorbed dose calculations. Society of Nuclear Medicine; New York, NY 1988.
51. International Commission on Radiation Units and Measurements, "ICRU Report 67. Absorbed Dose Specification in Nuclear Medicine." *J ICRU* 2 (2002).
52. 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).
53. Dieudonne A, Garin E, Laffont S, et al. Clinical feasibility of fast 3-dimensional dosimetry of the liver for treatment planning of hepatocellular carcinoma with  $^{90}\text{Y}$ -microspheres. *J Nucl*

Med. 2011;52:1930–7.

54. Chiesa C, Mira M, Maccauro M, et al. Radioembolization of hepatocarcinoma with  $^{90}\text{Y}$  glass microspheres: development of an individualized treatment planning strategy based on dosimetry and radiobiology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42:1718–38.

55. Kennedy A, Dezarn W, Weiss A. Patient specific 3D image-based radiation dose estimates for  $^{90}\text{Y}$  microsphere hepatic radioembolization in metastatic tumors. *J Nucl Med Radiat Ther*. 2011;2:1–8.

56. Bolch WE, Bouchet LG, Robertson JS, et al. 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*. 1999;40:11S–36S.

57. Jaszczak J, Floyd E, Craig C. Improved SPECT Quantification Using Compensation for Scattered Photons. *J Nucl Med*. 1984;25(8):893–900.

58. LaCroix KJ, Tsui BMW, Hasegawa BH, et al. Investigation of the use of X-ray CT images for attenuation compensation in SPECT. *IEEE Trans Nucl Sci*. 1994;41:2793–9.

59. Geworski L, Knoop BO, de Cabrejas ML, et al. Recovery correction for quantitation in emission tomography: a feasibility study. *Eur J Nucl Med*. 2000;27:161–9.

60. Ritt P, Vija H, Hornegger J, et al. Absolute quantification in SPECT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38:69–77.

61. Zeintl J, Vija AH, Yahil A, et al. Quantitative accuracy of clinical  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  SPECT/CT using ordered-subset expectation maximization with 3-dimensional resolution recovery, attenuation, and scatter correction. *J Nucl Med. Society of Nuclear Medicine*; 2010;51:921–8.

62. Chang TT, Bourgeois AC, Balias AM, et al. Treatment modification of yttrium-90 radioembolization based on quantitative positron emission tomography/CT imaging. *J Vasc Interv Radiol*. 2013;24:333–7.

63. Elschot M, Vermolen BJ, Lam MG, et al. Quantitative comparison of PET and Bremsstrahlung SPECT for imaging the in vivo yttrium-90 microsphere distribution after liver radioembolization. *PLoS One*. 2013;8:e55742.

64. Lanconelli N, Pacilio M, Meo S Lo, et al. A free database of radionuclide voxel S values for the dosimetry of nonuniform activity distributions. *Phys Med Biol*. 2012;57(2):517–33.

65. Pasciak AS, Bourgeois AC, Bradley YC. A comparison of techniques for  $^{90}\text{Y}$  PET/CT image-based dosimetry following radioembolization with resin microspheres. *Front Oncol.* 2014;4:121.
66. Chiesa C, Mira M, Maccauro M, et al. A dosimetric treatment planning strategy in radioembolization of hepatocarcinoma with  $^{90}\text{Y}$  glass microspheres. *QJ Nucl Med Mol Imaging.* 2012;56:503–8.
67. Wondergem M, Smits ML, Elschot M, et al.  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -macroaggregated albumin poorly predicts the intrahepatic distribution of  $^{90}\text{Y}$  resin microspheres in hepatic radioembolization. *J Nucl Med.* 2013;54:1294–301.
68. Jiang M, Fischman A, Nowakowski FS et al. Segmental perfusion differences on paired Tc- $^{99\text{m}}$  macroaggregated albumin (MAA) hepatic perfusion imaging and yttrium-90 (Y-90) bremsstrahlung imaging studies in SIR-sphere radioembolization: associations with angiography. *J Nucl Med Radiat Ther.* 2012;3:122.
69. Lam MGEH, Louie JD, Iagaru AH, et al. Safety of repeated yttrium-90 radioembolization. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2013;36:1320–8.
70. Zarva A, Mohnike K, Damm R, et al. Safety of Repeated Radioembolizations in Patients with Advanced Primary and Secondary Liver Tumors and Progressive Disease After First Selective Internal Radiotherapy. *J Nucl Med.* 2014;55:360–6.
71. Chiesa C, Maccauro M, Romito R, et al. Need, feasibility and convenience of dosimetric treatment planning in liver selective internal radiation therapy with ( $^{90}\text{Y}$ ) microspheres: the experience of the National Tumor Institute of Milan. *Q J Nucl Med Mol imaging.* 2011;55:168–97.
72. Strigari L, Sciuto R, Rea S, et al. Efficacy and Toxicity Related to Treatment of Hepatocellular Carcinoma with  $^{90}\text{Y}$ -SIR Spheres: Radiobiologic Considerations. *J Nucl Med.* 2010 (9) :1377–85.
73. Ahmadzadehfar H, Sabet A, Muckle M, et al. Tc-MAA /  $^{90}\text{Y}$ -Bremsstrahlung SPECT / CT after simultaneous Tc-MAA /  $^{90}\text{Y}$ -microsphere injection for immediate treatment monitoring and further therapy planning for radioembolization. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011 (38):1281-1288.

74. Srinivas SM, Natarajan N, Kuroiwa J, et al. Determination of Radiation Absorbed Dose to Primary Liver Tumors and Normal Liver Tissue Using Post-Radioembolization  $^{90}\text{Y}$  PET. *Front Oncol.* 2014;4:255.
75. Real Decreto 601/2019, de 18 de octubre, sobre justificación y optimización del uso de radiaciones ionizantes para la protección radiológica de las personas con ocasión de exposiciones médicas. BOE núm. 262, de 31 de octubre de 2019, p. 120840 a 120856.
76. Garin E, Palard X, Rolland Y. Personalised dosimetry in radioembolisation for HCC: Impact on clinical outcome and on trial design. *Cancers (Basel).* 2020;12(6):1557.
77. Hermann AL, Dieudonné A, Maxime R, et al. Role of  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Macroaggregated Albumin SPECT/CT based dosimetry in predicting survival and tumor response of patients with locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (HCC) treated by selective intra-arterial radiation therapy (SIRT) with yttrium-90 resin microspheres, a cohort from SARAH study. *J. Hepatol.* 2018;68, S13.
78. Garin E, Rolland Y, Pracht M, et al. High impact of macroaggregated albumin-based tumour dose on response and overall survival in hepatocellular carcinoma patients treated with  $^{90}\text{Y}$ -loaded glass microsphere radioembolization. *Liver Int.* 2017;37:101–10.
79. Garin E, Lenoir L, Rolland Y, et al. Dosimetry based on  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -macroaggregated albumin SPECT/CT accurately predicts tumor response and survival in hepatocellular carcinoma patients treated with  $^{90}\text{Y}$ -loaded glass microspheres: preliminary results. *J Nucl Med.* 2012;53:255–63.
80. Ho CL, Chen S, Cheung SK, et al. Radioembolization with  $^{90}\text{Y}$  glass microspheres for hepatocellular carcinoma: significance of pretreatment  $^{11}\text{C}$ -acetate and  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT and posttreatment  $^{90}\text{Y}$  PET/CT in individualized dose prescription. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging;* 2018;45:2110–21.
81. Eaton BR, Kim HS, Schreiber E, et al. Quantitative Dosimetry for Yttrium-90 Radionuclide Therapy: Tumor Dose Predicts Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Response in Hepatic Metastatic Melanoma. *J Vasc Interv Radiol.* 2014;25:288–95.
82. Garin E, Rolland Y, Edeline J, et al. Personalized Dosimetry with Intensification Using  $^{90}\text{Y}$ -Loaded Glass Microsphere Radioembolization Induces Prolonged Overall Survival in

Hepatocellular Carcinoma Patients with Portal Vein Thrombosis. *J Nucl Med.* 2015;56:339–46.

83. Song YS, Paeng JC, Kim H. PET / CT-Based Dosimetry in 90 Y-Microsphere Selective Internal Radiation Therapy : Single Cohort Comparison With Pretreatment Planning on 99m Tc-MAA Imaging and Correlation With Treatment Efficacy. 2015;94:1–8.

84. Gil-Alzugaray B, Chopitea A, Iñarrairaegui M, et al. Prognostic factors and prevention of radioembolization-induced liver disease. *Hepatology.* 2013;57:1078–87.

85. Kennedy AS, Nutting C, Coldwell D, et al. Pathologic response and microdosimetry of 90Y microspheres in man: Review of four explanted whole livers. *Int J Radiat Oncol.* 2004;60:1552–63.

86. Fox RA, Klemp PFB, Egan G, et al. Dose distribution following selective internal radiation therapy. *Int J Radiat Oncol.* 1991;21:463–7.

87. Campbell AM, Bailey IH, Burton MA. Analysis of the distribution of intra-arterial microspheres in human liver following hepatic yttrium-90 microsphere therapy. *Phys Med Biol.* 2000;45:1023–33.

88. Campbell AM, Bailey IH, Burton MA. Tumour dosimetry in human liver following hepatic yttrium-90 microsphere therapy. 2001;46:487–98.

89. Högberg J, Rizell M, Hultborn R, et al. Heterogeneity of microsphere distribution in resected liver and tumour tissue following selective intrahepatic radiotherapy. *Psychon Bull Rev.* 1997;4:1–9.

90. Högberg J, Rizell M, Hultborn R, et al. Increased absorbed liver dose in Selective Internal Radiation Therapy (SIRT) correlates with increased sphere-cluster frequency and absorbed dose inhomogeneity. *EJNMMI Phys* 2015;2:10.

91. Ho S, Lau WY, Leung TW, et al. Clinical evaluation of the partition model for estimating radiation doses from yttrium-90 microspheres in the treatment of hepatic cancer. *Eur J Nucl Med.* 1997;24:293–8.

92. Kafrouni M, Allimant C, Fourcade M, et al. Analysis of differences between 99m Tc-MAA dosimetry for hepatocellular carcinoma selective internal radiation therapy. *EJNMMI Res;*

2019; 22:9(1):62.

93. Jadoul A, Bernard C, Lovinfosse P et al. Comparative dosimetry between 99m Tc-MAA SPECT / CT and 90 Y PET / CT in primary and metastatic liver tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;47(4):828-837.

94. Mikell JK, Mahvash A, Siman W, et al. Comparing voxel-based absorbed dosimetry methods in tumors, liver, lung, and at the liver-lung interface for 90Y microsphere selective internal radiation therapy. *EJNMMI Phys*. 2015;2:1–14.

95. Mikell JK, Mahvash A, Siman W, et al. Selective Internal Radiation Therapy With Yttrium-90 Glass Microspheres: Biases and Uncertainties in Absorbed Dose Calculations Between Clinical Dosimetry Models. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*.; 2016;96:888–96.

96. Thomas MA, Mahvash A, Abdelsalam M, et al. Planning dosimetry for 90Y radioembolization with glass microspheres: Evaluating the fidelity of 99mTc-MAA and partition model predictions. *Med Phys*. 2020;47:5333–42.

97. Ilhan H, Goritschan A, Paprottka P, et al. Predictive value of 99mTc-MAA SPECT for 90Y-labeled resin microsphere distribution in radioembolization of primary and secondary hepatic tumors. *J Nucl Med*. 2015;56:1654–60.

98. Bernardini M, Smadja C, Faraggi M, et al. Liver Selective Internal Radiation Therapy with 90Y resin microspheres: Comparison between pre-treatment activity calculation methods. *Phys Medica*. 2014;30:752–64.

99. Campbell JM, Wong CO, Muzik O, et al. 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*; 2009;74:313–20.

100. Garin E, Rolland Y, Lenoir L, et al. 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;2011:398051.

101. Kao YH, Hock Tan AE, Burgmans MC, et al. Image-Guided Personalized Predictive Dosimetry by Artery-Specific SPECT/CT Partition Modeling for Safe and Effective 90 Y Radioembolization. *J Nucl Med* 2012;53(4):559-66.



102. Rodríguez-Fraile M, Ezponda A, Grisanti F, et al. The joint use of  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA-SPECT/CT and cone-beam CT optimizes radioembolization planning. *EJNMMI Res.* 2021;11.
103. Garin E. Radioembolization with  $^{90}\text{Y}$ -loaded microspheres: high clinical impact of treatment simulation with MAA-based dosimetry. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015;42:1189–91.
104. Pacilio M, Ferrari M, Chiesa C, et al. Impact of SPECT corrections on 3D-dosimetry for liver transarterial radioembolization using the patient relative calibration methodology. *Med Phys.* 2016;43:4053–64.
105. Dewaraja YK, Frey EC, Sgouros G, et al. MIRD pamphlet No. 23: quantitative SPECT for patient-specific 3-dimensional dosimetry in internal radionuclide therapy. *J Nucl Med.* 2012;53:1310–25.
106. Shcherbinin S, Celler A, Belhocine T, et al. Accuracy of quantitative reconstructions in SPECT/CT imaging. *Phys Med Biol.* 2008;53:4595–604.
107. Zeintl J, Vija AH, Yahil A, et al. Quantitative accuracy of clinical  $^{99m}\text{Tc}$  SPECT/CT using ordered-subset expectation maximization with 3-dimensional resolution recovery, attenuation, and scatter correction. *J Nucl Med.* 2010;51:921–8.
108. Brosch J, Gosewisch A, Kaiser L, et al. 3D image-based dosimetry for Yttrium-90 radioembolization of hepatocellular carcinoma: Impact of imaging method on absorbed dose estimates. *Phys Medica.* 2020;80:317–26.
109. Elschot M, Nijssen JFW, Dam AJ, et al. Quantitative evaluation of scintillation camera imaging characteristics of isotopes used in liver radioembolization. *PLoS One.* 2011;6(11):e26174.
110. Willowson K, Bailey DL, Baldock C. Quantitative SPECT reconstruction using CT-derived corrections. *Phys Med Biol.* 2008;53:3099–112.
111. Balagopal A, Kappadath SC. Characterization of  $^{90}\text{Y}$ -SPECT/CT self-calibration approaches on the quantification of voxel-level absorbed doses following  $^{90}\text{Y}$ -microsphere selective internal radiation therapy: *Med Phys.* 2018;45:875–83.
112. Kao YH, Tan EH, Ng CE, et al. 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.* 2011;25:455–61.

113. Lam MGEH, Banerjee A, Goris ML, et al. 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.* 2015;42:1192–201.

114. Gnesin S, Canetti L, Adib S, et al. Partition model based  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA SPECT/CT predictive dosimetry compared to  $^{90}\text{Y}$  TOF PET/CT post-treatment dosimetry in radioembolisation of hepatocellular carcinoma: A quantitative agreement comparison. *J Nucl Med.* 2016; 57(11):1672-1678.

115. Vogel WV, Van Dalen JA, Wiering B, et al. Evaluation of image registration in PET/CT of the liver and recommendations for optimized imaging. *J Nucl Med.* 2007;48:910–9.

116. Bastiaannet R, Viergever MA, de Jong HWAM. Impact of respiratory motion and acquisition settings on SPECT liver dosimetry for radioembolization. *Med Phys.* 2017;44:5270–9.

117. Bastiaannet R, Kappadath SC, Kunnen B, et al. The physics of radioembolization. *EJNMMI Phys.* 2018;5(1):22.

118. Ao ECI, Wu NY, Wang SJ, et al. Improved dosimetry for targeted radionuclide therapy using nonrigid registration on sequential SPECT images. *Med Phys.* 2015;42:1060–70.

119. King MA, Long DT, Brill AB. Spect volume quantitation: Influence of spatial resolution, source size and shape, and voxel size. *Med Phys.* 1991;18:1016–24.

120. Uliel L, Royal HD, Darcy MD, et al. From the angio suite to the  $\gamma$ -camera: Vascular mapping and  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA hepatic perfusion imaging before liver radioembolization-A comprehensive pictorial review. *J Nucl Med.* 2012;53:1736–47.

121. Garin E, Lenoir L, Edeline J, et al. Boosted selective internal radiation therapy with  $^{90}\text{Y}$ -loaded glass microspheres (B-SIRT) for hepatocellular carcinoma patients: a new personalized promising concept. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013;40:1057–68.

122. Taebi A, Vu CT, Roncali E. Multiscale Computational Fluid Dynamics Modeling for Personalized Liver Cancer Radioembolization Dosimetry. *J Biomech Eng.* 2020;143.

123. Mañeru F, Abós D, Bragado L, et al. Dosimetry and prescription in liver

radioembolization with 90 Y microspheres: 3D calculation of tumor-to-liver ratio from global 99m Tc-MAA SPECT information. *Phys Med Biol.* 2017;62:9099–111.

124. Peters SMB, van der Werf NR, Segbers M, et al. Towards standardization of absolute SPECT/CT quantification: a multi-center and -vendor phantom study. *EJNMMI Phys.* 2019;26;6(1):29.

125. Kao YH, Magsombol BM, Toh Y, et al. Personalized predictive lung dosimetry by technetium-99m macroaggregated albumin SPECT/CT for yttrium-90 radioembolization. *EJNMMI Res.* 2014;4:33.

126. Richetta E, Pasquino M, Poli M, et al. *Physica Medica* PET-CT post therapy dosimetry in radioembolization with resin 90 Y microspheres : Comparison with pre-treatment SPECT-CT 99m Tc-MAA results. *Phys Medica.* 2019;64:16–23.

127. Knesaurek K. Comparison of posttherapy 90 Y positron emission tomography/computed tomography dosimetry methods in liver therapy with 90 Y microspheres . *World J Nucl Med.* 2020;19:359.

128. Gallio E, Richetta E, Finessi M, et al. Calculation of tumour and normal tissue biological effective dose in 90Y liver radioembolization with different dosimetric methods. *Phys Medica. Associazione Italiana di Fisica Medica;* 2016;32:1738–44.

129. Maughan NM, Garcia-Ramirez J, Arpidone M, et al. Validation of post-treatment PET-based dosimetry software for hepatic radioembolization of Yttrium-90 microspheres. *Med Phys.* 2019;46:2394–402.

130. Pelayo BDC. Radioterapia externa: lo que el médico general debe saber. *Rev Médica Clínica Las Condes;* 2013;24:705–15.

131. Ferreira P, Parafita R, Canudo A, et al. Gamma-index and dose-volume histograms (based on voxel dosimetry) to evaluate the predictive power of 99m Tc-MAA SPECT maps in comparison with post-radioembolization 90 Y PET maps. *IEEE;* 2017. p. 1–4.

132. Botta F, Ferrari M, Chiesa C, et al. Impact of missing attenuation and scatter corrections on 99mTc-MAA SPECT 3D dosimetry for liver radioembolization using the patient relative calibration methodology: A retrospective investigation on clinical images. *Med Phys.* 2018;45:1684–98.

133. Dewaraja YK, Ljungberg M, Fessier JA. 3-D Monte Carlo-based scatter compensation in quantitative I-131 SPECT reconstruction. *IEEE Trans Nucl Sci.* 2006;53:181–8.
134. Pasciak AS, Erwin WD. Effect of Voxel Size and Computation Method on Tc-99m MAA SPECT/CT-Based Dose Estimation for Y-90 Microsphere Therapy. *IEEE Trans Nucl Sci.* 2009;28:1754–8.
135. Protocolo español de control de calidad de la instrumentación de medicina nuclear. (Versión 2020). SEFM-SEMNUM-SEPR.
136. Jackson A, Ten Haken RK, Robertson JM, et al. Analysis of clinical complication data for radiation hepatitis using a parallel architecture model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;31:883–91.
137. Dawson LA, Haken RK Ten. Partial Volume Tolerance of the Liver to Radiation. *Semin Radiat Oncol.* 2005;15(4):279–83.
138. Michel R, Françoise I, Laure P, et al. Dose to organ at risk and dose prescription in liver SBRT. *Reports Pract Oncol Radiother.* 2017;22:96–102.
139. de Pooter JA, Wunderink W, Méndez Romero A, et al. PTV dose prescription strategies for SBRT of metastatic liver tumours. *Radiother Oncol.* 2007;85:260–6.
140. Benedict SH, Yenice KM, Followill D, et al. Stereotactic body radiation therapy: The report of AAPM Task Group 101. *Med Phys.* 2010;37:4078–101.
141. Pacilio M, Amato E, Lanconelli N, et al. Differences in 3D dose distributions due to calculation method of voxel S-values and the influence of image blurring in SPECT. 2015;60:1945–64.
142. Pasciak AS, Bourgeois AC, McKinney JM, et al. Radioembolization and the dynamic role of 90Y PET/CT. *Front Oncol.* 2014;4:38.
143. Levillain H, Bagni O, Deroose CM, et al. International recommendations for personalised selective internal radiation therapy of primary and metastatic liver diseases with yttrium-90 resin microspheres. *Eur J Nucl Med Mol Imaging;* 2021;48:1570–84.
144. Spreafico C, Sposito C, Vaiani M, et al. Development of a prognostic score to predict response to Yttrium-90 radioembolization for hepatocellular carcinoma with portal vein invasion. *J Hepatol. European Association for the Study of the Liver;* 2018;68:724–32.

145. Garin E, Tzelikas L, Guiu B, et al. Major impact of personalized dosimetry using  $^{90}\text{Y}$  loaded glass microspheres SIRT in HCC: Final overall survival analysis of a multicenter randomized phase II study (DOSISPHERE-01). *J Clin Oncol*; 2020;38:516.
146. Salem R, Padia SA, Lam M, et al. Clinical and dosimetric considerations for  $^{90}\text{Y}$ : recommendations from an international multidisciplinary working group. *Eur J Nucl Med Mol Imaging. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*; 2019;46:1695–704.
147. Sarfaraz M, Kennedy AS, Lodge MA, et al. Radiation absorbed dose distribution in a patient treated with yttrium-90 microspheres for hepatocellular carcinoma Radiation absorbed dose distribution in a patient treated with yttrium-90 microspheres for hepatocellular carcinoma. 2013;2449:1–6.
148. Jafargholi Rangraz E, Coudyzer W, Maleux G, et al. Multi-modal image analysis for semi-automatic segmentation of the total liver and liver arterial perfusion territories for radioembolization. *EJNMMI Res*; 2019;9:1–22.
149. Seret A, Nguyen D, Bernard C. Quantitative capabilities of four state-of-the-art SPECT-CT cameras. *EJNMMI Res*. 2012;2:1–19.
150. Gnesin S, Leite Ferreira P, Malterre J, et al. Phantom Validation of Tc-99m Absolute Quantification in a SPECT/CT Commercial Device. *Comput Math Methods Med*. 2016;2016.
151. Bland JM, Altman DG. Measuring agreement in method comparison studies. *Stat Methods Med Res*. 1999;8:135–60.
152. Cortés-Reyes É, Rubio-Romero JA, Gaitán-Duarte H. Statistical methods for evaluating diagnostic test agreement and reproducibility. *Rev Colomb Obstet Ginecol*. 2010;61:247–55.
153. Camacho Sandoval J. Coeficiente de concordancia para variables continuas. *Acta Med Costarric*. 2008;52:211–2.



# ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

## LISTA DE TABLAS

Tabla 1.1 Principales características de los dos tipos de microesferas marcadas con $^{90}\text{Y}$ disponibles para su uso en tratamientos de radioembolización hepática [12,14–16]. .....	18
Tabla 1.2 Reducción de la actividad recomendada según el fabricante para tratamientos con $^{90}\text{Y}$ -microesferas de resina en función del shunt hepato-pulmonar [14]. .....	26
Tabla 3.1 Escala cualitativa para valorar la heterogeneidad en función del coeficiente de variación. ....	60
Tabla 4.1 Características del tumor y del tratamiento. ....	88
Tabla 4.2 Actividad administrada de $^{99\text{m}}\text{Tc-MAA}$ y de $^{90}\text{Y}$ -microesferas, y SHP para los 13 pacientes incluidos en este estudio. ....	88
Tabla 4.3 Número de lesiones tumorales y volúmenes de los compartimentos: tumores individuales (rango), conglomerado tumoral, hígado sano diana e hígado sano total. ....	90
Tabla 4.4 Coeficiente de variación interlesión y promedio del coeficiente de variación intralesión. ....	96
Tabla 4.5 Índices TN del conglomerado tumoral, calculados mediante el método "ROIs" por cada uno de los especialistas ( $\text{Esp}_1$ y $\text{Esp}_2$ ), y su diferencia en porcentaje con respecto al promedio. ....	102
Tabla 4.6 Índices TN del conglomerado tumoral calculados mediante los métodos "VOIs" y "ROIs", y su error relativo. ....	104

Tabla 4.7 Sesgo y límites de concordancia de las diferencias en las dosis absorbidas en los diferentes compartimentos, debidas al método empleado para calcular el índice TN (“VOIs” y “ROIs”). ..... 109

Tabla 4.8 Valor promedio y coeficiente de variación de los factores de calibración absolutos para las diferentes variantes metodológicas evaluadas. .... 113

Tabla 4.9 Sesgo y límites de concordancia de las diferencias entre la actividad de <sup>99m</sup>Tc medida con el activímetro y la calculada partir los factores de calibración absolutos a evaluar. .... 116

Tabla 4.10 Factores de calibración relativos calculados a partir de las cuentas totales registradas en un VOI cúbico por dos observadores (Obs<sub>1</sub> y Obs<sub>2</sub>), y su diferencia en porcentaje con respecto al promedio. .... 118

Tabla 4.11 Diferencias en la dosis absorbida promedio en el tejido hepático sano diana y (HS<sub>diana</sub> y HS<sub>total</sub>), y su porcentaje con respecto al promedio, entre los diferentes modelos dosimétricos empleados. .... 131

Tabla 4.12 Sesgo y límites de concordancia de las diferencias en la dosis absorbida promedio en el hígado sano diana entre diferentes modelos dosimétricos. .... 134

Tabla 4.13 Sesgo y límites de concordancia de las diferencias en la dosis absorbida promedio en el hígado sano diana entre diferentes modelos dosimétricos, en porcentaje con respecto al promedio. .... 135

Tabla 4.14 Sesgo y límites de concordancia de las diferencias en la dosis absorbida promedio en el hígado sano total entre diferentes modelos dosimétricos. .... 137

Tabla 4.15 Sesgo, límites de concordancia y valores periféricos (outliers) de las diferencias entre los métodos LDM y DPK, en los parámetros dosimétricos derivados de los DVH, para el hígado sano diana y el hígado sano total. Asimismo, se presenta el resultado del análisis estadístico realizado para evaluar si el sesgo distinto de cero. .... 142

Tabla 4.16 Diferencias en la dosis absorbida promedio en el conglomerado tumoral entre los diferentes modelos dosimétricos empleados, y su porcentaje con respecto al promedio.. 144

Tabla 4.17 Resultados del Bland-Altman, valor de significación estadística del sesgo distinto de cero y coeficientes de correlación y concordancia para la comparativa de los modelos



dosimétricos utilizados para el cálculo de la dosis absorbida promedio en el conglomerado tumoral.....	147
Tabla 4.18 Resultados del Bland-Altman, valor de significación estadística del sesgo distinto de cero y coeficientes de correlación y concordancia para la comparativa de los modelos dosimétricos utilizados para el cálculo de la dosis absorbida promedio en las lesiones tumorales individuales. ....	151
Tabla 4.19 Resumen de los resultados de aplicar el modelo de regresión lineal: el coeficiente de determinación y los coeficientes de la recta de regresión con sus correspondientes intervalos de confianza. ....	153
Tabla 4.20 Sesgo, límites de concordancia y valores periféricos (outliers) de las diferencias entre los métodos LDM y DPK, para los tumores individuales. Asimismo, se presenta el resultado del análisis estadístico realizado para evaluar si el sesgo es distinto de 0. ....	161
Tabla 4.21 Resultados del parámetro NMSE para cada uno de los 13 pacientes incluidos en este estudio. ....	166

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1 Esquema de las diferentes etapas de un tratamiento de radioembolización con <sup>90</sup> Y-microesferas. ....	20
Figura 1.2 Imagen de <sup>99m</sup> Tc-MAA SPECT-CT donde se puede observar una captación en el duodeno (flecha). ....	22
Figura 1.3 Cálculo del SHP a partir de la imagen gammagráfica con <sup>99m</sup> Tc-MAA. Se delimita el contorno del pulmón derecho (rojo), izquierdo (verde) y del hígado (azul) en las proyecciones anterior y posterior. ....	24
Figura 1.4 Administración de un tratamiento de radioembolización con <sup>90</sup> Y-microesferas de resina en el quirófano híbrido, con la participación del radiólogo intervencionista (izquierda) y el médico nuclear (derecha).....	28

Figura 1.5 Representación bidimensional del plano central del kernel de convolución 3D del  $^{90}\text{Y}$  utilizado para el cálculo de dosis absorbida 3D a partir de una imagen de SPECT con un tamaño de vóxel de 4,8 mm. .... 38

Figura 1.6 Ejemplo de un histograma dosis-volumen diferencial. .... 39

Figura 1.7 Ejemplo de un histograma dosis-volumen acumulado. .... 40

Figura 1.8 Esquema con las variables de entrada que necesita cada método para el cálculo de la dosis absorbida a partir de la imagen SPECT. .... 45

Figura 3.1 Equipo SPECT-CT instalado en el Servicio de Medicina Nuclear de la Clínica Universidad de Navarra. Izquierda, vista frontal. Derecha, vista lateral. .... 54

Figura 3.2 Esquema del proceso de segmentación de los volúmenes. En azul se muestran las variables de entrada y en burdeos las de salida. .... 56

Figura 3.3 Esquema de los contornos delimitados en Pinnacle (estructuras) y los compartimentos que se generan, en los que se determinará la dosis absorbida. .... 58

Figura 3.4 Esquema de las diferentes metodologías para el cálculo del índice TN. .... 62

Figura 3.5 Cálculo del índice TN dibujando sobre la imagen de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA SPECT-CT regiones de interés del mismo tamaño sobre el hígado sano diana (rosa) y el tejido tumoral (amarillo). .... 63

Figura 3.6 Esquema de las diferentes metodologías empleadas para el cálculo del factor de calibración. .... 67

Figura 3.7 Adquisición de los estudios de imagen de una fuente puntual en aire en el tomógrafo SPECT-CT, para determinar el factor de calibración del tomógrafo. La flecha indica la posición de la fuente puntual. .... 68

Figura 3.8 VOI cúbico para determinar la cuentas totales registradas en la imagen SPECT de la fuente puntual. .... 69

Figura 3.9 VOI cúbico que engloba el maniquí cilíndrico, utilizado para determinar la cuentas totales registradas en la imagen SPECT. .... 70

Figura 3.10 Maniqués e insertos utilizados para la validación de los factores de calibración absolutos. En la parte inferior de cada imagen se indica la geometría en la que se ha utilizado. ....	72
Figura 3.11 Imágenes SPECT-CT obtenidas de las diferentes configuraciones geométricas. ....	73
Figura 3.12 VOI que engloba la imagen SPECT para determinar el número de cuentas totales registradas en la misma. Las imágenes se corresponden con la GEO-06 .....	74
Figura 3.13 Imágenes SPECT-CT del paciente 7, a partir de las cuales se determinaron las cuentas registradas en el parénquima hepático empleando: A) VOI cúbico y B) VOI ajustado al contorno del hígado. ....	76
Figura 4.1 Contornos definidos sobre el CT de la imagen <sup>99m</sup> Tc-MAA SPECT-CT del paciente 8: hígado (rojo), volumen diana correspondiente al lóbulo hepático derecho (rosa); y lesiones tumorales (azul y verde). ....	89
Figura 4.2 Imágenes de las máscaras obtenidas para el paciente 8, resultado de la segmentación de los VOIs realizada a partir de los contornos delimitados en Pinnacle: hígado (azul), volumen diana correspondiente al (lóbulo hepático derecho (rosa) lesiones tumorales (blanco). ....	89
Figura 4.3 Ejemplo de la heterogeneidad intralesión de la distribución de los <sup>99m</sup> Tc-MAA, correspondiente al paciente 7, en el que se muestra un corte axial de las siguientes imágenes: A) CT de simulación, B) máscaras resultantes de la segmentación de los VOIs, C) SPECT y D) fusión de las máscaras y el SPECT. ....	92
Figura 4.4 Coeficiente de variación intralesión de cada uno de los tumores individuales. Las líneas discontinuas separan las lesiones de cada uno de los pacientes, que están ordenados según la Tabla 4.1 .....	93
Figura 4.5 Histograma de los coeficientes de variación intralesión de los tumores incluidos en este estudio. ....	93
Figura 4.6 Relación entre el coeficiente de variación intralesión y el volumen de las lesiones, para los siguientes casos: A) lesiones con un volumen menor a 20 mL y B) lesiones con un volumen superior a 20 mL. ....	94

Figura 4.7 Cuentas promedio registradas en la imagen <sup>99m</sup>Tc-MAA SPECT-CT para aquellas lesiones tumorales que forman parte de un conglomerado tumoral con más de un tumor (N = 93). ..... 95

Figura 4.8 Ejemplo de la heterogeneidad interlesión de la distribución de los <sup>99m</sup>Tc-MAA, correspondiente al paciente 8, en el que se muestra un corte axial de las siguientes imágenes: A) CT de simulación, B) máscaras resultantes de la segmentación de los VOIs, C) SPECT y D) fusión de las máscaras y el SPECT. .... 95

En la *Figura 4.9* se representa el coeficiente de variación interlesión, propio de cada paciente. *Figura 4.9 Coeficiente de variación interlesión para aquellos pacientes con más de un tumor (N = 9)*. ..... 95

Figura 4.10 Hoja de cálculo diseñada para determinar la dosis absorbida mediante el nuevo modelo de partición multi-tumor. .... 101

Figura 4.11 Diagramas de dispersión y Bland-Altman de las diferencias entre los índices TN del conglomerado tumoral, calculados mediante el método "ROIs", por dos especialistas del Servicio de Medicina Nuclear (Esp<sub>1</sub> y Esp<sub>2</sub>). ..... 103

Figura 4.12 Diagramas de dispersión y Bland-Altman de las diferencias entre los índices TN calculados mediante los métodos "VOIs" y "ROIs". ..... 105

Figura 4.13 Diferencias en la dosis absorbida promedio calculada mediante el modelo MP, debidas al método empleado para el cálculo del índice TN del conglomerado tumoral (métodos "VOIs" y "ROIs"). ..... 107

Figura 4.14 Diagramas de dispersión y Bland-Altman de las diferencias entre las dosis absorbidas promedio calculadas a partir del modelo MP, utilizando dos metodologías diferentes para el cálculo del índice TN del conglomerado tumoral (métodos "VOIs" y "ROIs"). ..... 108

Figura 4.15 Diferencias entre el índice TN del conglomerado tumoral, calculado mediante el método "VOIs" y el índice TN<sub>i</sub> de las lesiones individuales.....111

Figura 4.16 Gráficos de dispersión y Bland-Altman de las diferencias entre el índice TN del conglomerado tumoral y el índice TN<sub>i</sub> de las lesiones individuales. ....111

Figura 4.17 Diagrama de cajas de los factores de calibración absolutos para las diferentes variantes metodológicas evaluadas. ....	112
Figura 4.18 Diagrama de cajas del error relativo entre la actividad de $^{99m}\text{Tc}$ medida en el activímetro y la calculada a partir de la imagen SPECT con los factores de calibración absolutos obtenidos para las diferentes variantes metodológicas a evaluar. ....	114
Figura 4.19 Diagramas de dispersión y Bland-Altman de la diferencia entre actividad de $^{99m}\text{Tc}$ total del maniquí medida en el activímetro, y la calculada a partir de la imagen SPECT-CT mediante los diferentes factores de calibración. ....	115
Figura 4.20 Diagramas de dispersión y Bland-Altman de la diferencia entre los factores de calibración relativos calculados a partir de las cuentas totales registradas en un VOI cúbico por dos observadores independientes ( $\text{Obs}_1$ y $\text{Obs}_2$ ). ....	118
Figura 4.21 Diagrama de cajas de los factores de calibración relativos calculados a partir de las cuentas totales registradas en las imágenes clínicas, utilizando diferentes VOIS (cubo e hígado). ....	119
Figura 4.22 Diagramas de dispersión y Bland-Altman de las diferencias entre los factores de calibración relativos calculados a partir de las cuentas totales registradas en las imágenes clínicas, empleando diferentes VOIs (cubo e hígado). ....	120
Figura 4.23 Diagrama de cajas de los factores de calibración absolutos calculados a partir de imágenes experimentales de un maniquí cilíndrico y relativos determinados a partir de las imágenes clínicas de cada paciente empleando un VOI ajustado al contorno del hígado. .	123
Figura 4.24 Histograma del porcentaje de actividad residual de $^{99m}\text{Tc}$ con respecto a la preparada. ....	124
Figura 4.25 Dosis absorbida promedio en: A) hígado sano diana y B) en el hígado sano total, calculados mediante el modelo multicompartimental MP y los dos modelos de dosimetría 3D (LDM y DPK). ....	130
Figura 4.26 Diferencias en la dosis absorbida promedio en el tejido sano ( $\text{HS}_{\text{diana}}$ y $\text{HS}_{\text{total}}$ ), calculada mediante diferentes métodos dosimétricos: (A) en Gy y (B) en porcentaje con respecto al promedio. ....	132

Figura 4.27 Gráficos de dispersión y Bland-Altman de las diferencias entre los métodos empleados para el cálculo de la dosis absorbida promedio en el hígado sano diana.....133

Figura 4.28 Diagramas de Bland-Altman de la diferencia en la dosis absorbida promedio en el hígado sano diana, en porcentaje con respecto al promedio, entre diferentes modelos dosimétricos. .... 135

Figura 4.29 Diagramas de dispersión y Bland-Altman de la diferencia en la dosis absorbida promedio en el hígado sano total, entre diferentes modelos dosimétricos. .... 136

Figura 4.30 DVH correspondientes al paciente 11: A) hígado sano diana y B) hígado sano total. .... 139

Figura 4.31 Diagramas de cajas de las diferencias entre los métodos de dosimetría a nivel de vóxel (LDM y DPK), en términos de los parámetros dosimétricos derivados de los DVH, para el hígado sano diana. .... 141

Figura 4.32 Diagramas de cajas de las diferencias entre los métodos de dosimetría a nivel de vóxel (LDM y DPK), en términos de los parámetros dosimétricos derivados de los DVH, para el hígado sano total..... 141

Figura 4.33 Diagrama de cajas de la dosis absorbida promedio obtenida mediante modelos multicompartimentales y 3D, para: A) el conglomerado tumoral y B) los tumores individuales. .... 144

Figura 4.34 Gráficos de dispersión que representan la correlación y concordancia entre los métodos empleados para el cálculo de la dosis absorbida promedio en el conglomerado tumoral..... 145

Figura 4.35 Gráficos de Bland-Altman de las diferencias entre los métodos empleados para el cálculo de la dosis absorbida promedio en el conglomerado tumoral. .... 146

Figura 4.36 Histograma de la distribución de las diferencias en las dosis absorbidas promedio en cada una de las lesiones tumorales calculadas con los diferentes métodos dosimétricos. .... 148

Figura 4.37 Gráficos de dispersión que representan la correlación y concordancia entre los métodos empleados para el cálculo de la dosis absorbida promedio en los tumores individuales..... 149

Figura 4.38 Gráficos de Bland-Altman de las diferencias entre los métodos empleados para el cálculo de la dosis absorbida promedio en los tumores individuales. ....	150
Figura 4.39 Dosis absorbida promedio en las lesiones tumorales, calculada mediante diferentes métodos dosimétricos, para aquellos pacientes con más de un tumor. ....	152
Figura 4.40 Relación entre las diferencias entre los métodos empleados para el cálculo de la dosis absorbida y las diferencias entre el índice TN del conglomerado tumoral y el índice TN <sub>i</sub> de cada lesión. ....	154
Figura 4.41 Perfiles de dosis correspondientes a las lesiones # tumorales # 68 (paciente 8), # 82 (paciente 10) # 89 y # 90 (paciente 11). ....	156
<i>Figura 4.42 DVH calculados mediante los métodos DPK y LDM, para las lesiones: A) #68 y B) #71. ....</i>	<i>158</i>
Figura 4.43 Diagramas de cajas de las diferencias entre los métodos LDM y DPK, en términos de dosis absorbida, para los tumores individuales: A) en Gy y B) en porcentaje con respecto al promedio. ....	159
Figura 4.44 Diagramas de cajas de las diferencias entre los métodos LDM y DPK, en términos de volumen irradiado, para los tumores individuales. Se incluyen 21 lesiones tumorales en el caso de V <sub>100</sub> y 31 para V <sub>80</sub> . ....	160
Figura 4.45 Distribución 3D de la dosis absorbida calculada mediante los modelos DPK y LDM, y las diferencias vóxel a vóxel entre ambas imágenes paramétricas (pacientes 1-7). ....	163
Figura 4.46 Distribución 3D de la dosis absorbida calculada mediante los modelos DPK y LDM, y las diferencias vóxel a vóxel entre ambas imágenes paramétricas (pacientes 8-13). ....	164
Figura 4.47 Función Gaussiana de la función de dispersión del punto de la gammacámara (línea punteada) y kernel de dosis empleado para el cálculo de la dosis absorbida mediante el método DPK. El muestreo se corresponde con el tamaño del vóxel de las imágenes <sup>99m</sup> Tc-MAA SPECT. ....	167
Figura 4.48 Algoritmo de recomendaciones, resultado del análisis de las diferentes metodologías analizadas en este trabajo. Se muestra en color gris la mejor opción para el cálculo de las dosis absorbidas. ....	173





# ANEXO I: ANÁLISIS ESTADÍSTICO

## 1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

Como medidas de tendencia central, que estiman el valor más típico o representativo de una muestra, se utilizaron la media aritmética (en adelante promedio) y la mediana. Para indicar la dispersión de los datos entorno al valor central se utilizaron la desviación estándar (SD), el CV y el rango o amplitud.

## 2. COMPARACIÓN DE MUESTRAS

Para evaluar las diferencias entre dos variables cuantitativas se aplicó la prueba correspondiente (ver Figura Al.1) teniendo en cuenta:

- la normalidad en la distribución de las variables o de sus diferencias.
- las muestras son independientes o relacionadas.

Para evaluar las diferencias entre tres o más variables se realizó un análisis de la varianza (ANOVA) de una vía. Una vez comprobada la significación estadística, se llevó a cabo una comparación de medias entre parejas de grupos (contrastos *a posteriori* o *post hoc*) mediante el método de Bonferroni.

Se tomó como valor de significación estadística  $p < 0,05$ , para rechazar la hipótesis nula.

Para verificar la normalidad de la distribución de las variables se utilizó el Test de Shapiro-Wilk. Se consideró que la normalidad es asumible siempre que  $p > 0,05$ .

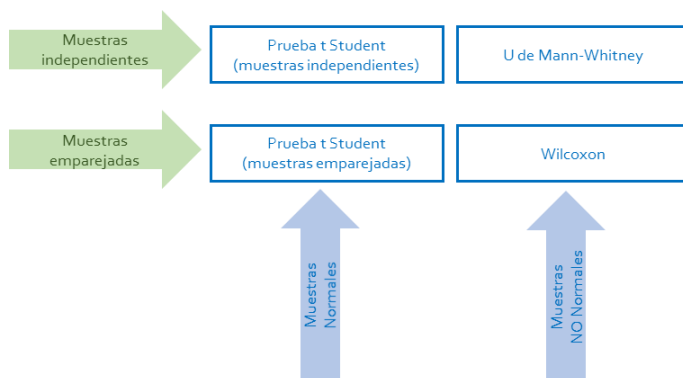


Figura A1.1 Pruebas utilizadas para comparar dos muestras, según sus características

### 3. CORRELACIÓN ENTRE VARIABLES

La finalidad de la correlación es examinar la dirección y magnitud de la asociación entre dos variables cuantitativas independientes, cuantificando el grado de asociación que mantienen. Para ello se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson en caso de cumplirse criterios de normalidad y el coeficiente de correlación de Spearman en caso contrario.

El coeficiente de correlación ( $\rho$ ) mide lo bien que se ajustan los puntos a una línea recta ideal. Cuando los puntos forman una línea perfecta creciente vale  $+1$ , y si forman una línea perfecta pero decreciente toma valor  $-1$ . El valor  $\rho$  será grande cuando los puntos estén muy concentrados en torno a la recta, y pequeño cuando los puntos del gráfico estén muy dispersos. No existe correlación entre métodos cuando  $\rho$  es igual a 0.

El grado de asociación entre las variables en función del coeficiente de correlación se muestra en la Tabla A1.1.

Tabla A1.1 Grado de correlación según el valor de los coeficientes de Pearson (muestras normales) o de Spearman (muestras no normales)

Grado de correlación	Valor de coeficiente de Pearson/Spearman
Débil	$< 0,3$
Moderada	$0,3 - 0,7$
Fuerte	$> 0,7$

Se evaluó la significación estadística ( $p$ ), tomando como hipótesis nula que el coeficiente de correlación vale 0. De forma que cuando  $p < 0,05$  se rechaza la hipótesis nula y se puede afirmar que hay evidencia de una correlación estadísticamente significativa entre las variables.

#### 4. REGRESIÓN LINEAL SIMPLE

La regresión lineal simple analiza la relación entre dos variables cuantitativas dependientes, evaluando si la variable predictora (causa) permite predecir, con cierto margen de error, el valor de la variable respuesta o dependiente (efecto), y verificando si dicha relación es lineal.

Para evaluar la dependencia entre dos variables se determinó, entre otros parámetros, el coeficiente de determinación ( $R^2$ ) que se define como el porcentaje de la variabilidad total de la variable dependiente ( $Y$ ) que es explicado por la variable independiente ( $X$ ).  $R^2$  puede tomar valores entre 0 (la recta no explica nada, no existe asociación entre  $X$  e  $Y$ ) y 1 (la recta daría una explicación perfecta, lo que supone que los valores de  $Y$  están totalmente determinados por  $X$ ). Nótese que la raíz cuadrada de  $R^2$  equivale al coeficiente de correlación de Pearson.

Asimismo, se calculó la ecuación de regresión ( $a$ : pendiente de la recta y  $b$ : ordenada en el origen) de la recta que mejor se ajusta a la nube de puntos mediante un ajuste de mínimos cuadrados, incluyendo su intervalo de confianza al 95 %.

Finalmente, se evaluó la significación estadística ( $p$ ), tomando como hipótesis nula que la pendiente de la recta vale 0. De forma que cuando  $p < 0,05$  se rechaza la hipótesis nula y se puede afirmar que hay evidencia de una asociación estadísticamente significativa entre las variables  $X$  e  $Y$ .

#### 5. CONCORDANCIA ENTRE VARIABLES

Dos metodologías empleadas para determinar una misma variable cuantitativa en una serie de  $N$  individuos se consideran intercambiables (idénticas) si los resultados obtenidos con ambas metodologías son concordantes. Esto implica que utilizar uno u otro método no tiene un impacto en los resultados obtenidos.

Para evaluar la concordancia o acuerdo entre metodologías se siguieron los siguientes pasos:

1. Representación gráfica de los resultados obtenidos con los métodos mediante un diagrama de dispersión, donde cada punto representa la pareja de medidas obtenida para cada individuo.

La diferencia de cada punto a la bisectriz es una medida de la concordancia existente entre ambos métodos. Si la concordancia fuera perfecta los puntos se situarían sobre la bisectriz ( $Y = X$ ). En base a la representación gráfica se evaluará si la diferencia entre métodos es debida a un error sistemático constante y proporcional (diferencia de medias), a un error aleatorio (no correlación) o la falta de concordancia.

2. Representación gráfica donde el eje Y corresponde a las diferencias entre los valores emparejados de los métodos A y B ( $A-B$ ), mientras que el eje X representa el correspondiente valor de la media de ambos métodos ( $(A+B)/2$ ), como mejor estimador del valor real de la variable (Método de Bland-Altman) [151].

En el gráfico se señala la diferencia media entre ambos métodos (línea horizontal continua) y los límites de concordancia (diferencia media  $\pm 1,96$  SD), entre los cuales se espera que se incluyan el 95% de las diferencias entre una técnica de medida y la otra (líneas horizontales discontinuas). Aquellos puntos que estén más allá de los límites de concordancia se consideran valores *outliers* o periféricos.

La media de las diferencias representa el error sistemático, también conocido como sesgo, mientras que la varianza de las diferencias mide la dispersión del error aleatorio, es decir, la imprecisión. Los límites de concordancia nos informan entre qué diferencias oscilan la mayor parte de las medidas tomadas. Para asumir que los dos métodos son intercambiables se valoró si estas diferencias son clínicamente asumibles.

3. Cálculo del coeficiente de correlación de concordancia (coeficiente de Lin), que puede tomar valores entre -1 y +1. En concreto, este coeficiente estima la medida en que los puntos de los resultados obtenidos con los dos métodos se aproximan o coinciden con la bisectriz. Cuanto mayor sea la proximidad de los puntos a la diagonal, más cercano a 1 será. Para la interpretación del grado de concordancia entre métodos se utilizaron los valores de la Tabla A1.2 sugeridos por otros autores [152,153].

Tabla A1.2 Grado de concordancia según el valor del coeficiente de Lin

Grado de concordancia	Valor de coeficiente de Lin
Casi perfecta	$> 0,99$
Sustancial	$0,95 - 0,99$
Moderada	$0,90 - 0,95$
Pobre	$< 0,90$

4. Comprobación de que el sesgo (diferencia promedio) es significativamente distinto de cero, mediante la realización de la prueba correspondiente para muestras emparejadas (ver apartado 2 de este Anexo).



# ANEXO II: PROGRAMACIÓN DE ALGORITMOS

## 1. PROGRAMAS DISEÑADOS PARA LA SEGMENTACIÓN DE LOS VOLÚMENES

Para la segmentación de los VOIs es necesario identificar los vóxeles que están dentro de los contornos delimitados en Pinnacle y los que no. Además, los contornos se dibujaron sobre la imagen CT, con una matriz  $512 \times 512$  y un tamaño de vóxel de  $0,85 \times 0,85 \times 5$  mm<sup>3</sup>, y el cálculo de la dosis absorbida se realiza sobre la imagen SPECT, con una matriz de  $128 \times 128$  y un tamaño de vóxel cúbico de  $4,8 \times 4,8 \times 4,8$  mm<sup>3</sup>. En consecuencia, es necesario un cambio de muestreo.

Para ello se diseñó un programa principal "VOIs\_SPECT", que utiliza el programa secundario "VOIs\_CT", y éste, a su vez integra la subrutina "Contornos". En la Figura All.1 se muestra un esquema de los programas, incluyendo una breve descripción de la función de cada uno de ellos. No obstante, a continuación, se detalla el contenido de cada algoritmo.

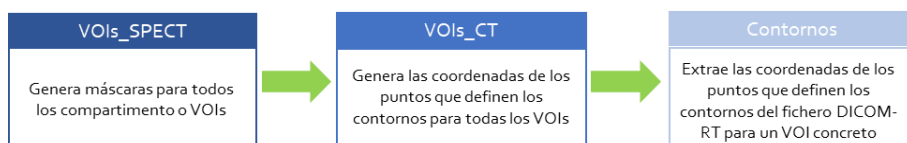


Figura All.1 Esquema de los programas diseñados para llevar a cabo la segmentación de cada uno de los compartimentos o VOIs, a partir de los contornos delimitados en Pinnacle.

El programa "VOIs\_SPECT" necesita como datos de entrada:

- Cabecera DICOM de la imagen <sup>99m</sup>Tc-MAA SPECT.

- Cabecera DICOM del fichero con formato DICOM-RT que contiene las estructuras delimitadas en Pinnacle.
- Coordenadas xyz de los puntos de conforman los contornos en la matriz CT, que darán lugar a los VOIs.
- Nombres de los contornos, que coincidirán con la nomenclatura que los programas diseñados le asignen a los VOIs.

Todos los datos de entrada a excepción de la cabecera DICOM de la imagen  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA SPECT los obtiene de los resultados proporcionados por el programa "VOIs\_CT".

Como resultado genera dos celdas cuyos elementos contienen:

- Los nombres de los contornos que se delimitaron en Pinnacle.
- Una matriz por cada uno de los contornos que se hayan delimitado, cuyo tamaño es el mismo que el de la imagen SPECT, y sus elementos contienen 0 y 1 (máscaras necesarias para la segmentación de los VOIs).

### **VOIs CT**

Este programa tiene como función leer la cabecera del fichero DICOM-RT exportado de Pinnacle y extraer la información de las coordenadas de los puntos que definen los contornos que se han delimitado y los nombres asignados a estos contornos, para ello se apoya en la subrutina "Contornos".

Al ejecutar el programa "VOIs\_CT", este pide por pantalla que se introduzca:

- El fichero DICOM-RT que contiene las estructuras que se han delimitado en pinnacle.

Como resultado genera cuatro celdas cuyos elementos contienen:

- Los nombres de los contornos que se delimitaron en Pinnacle.
- La cabecera DICOM del fichero DICOM-RT que contiene las estructuras que se han delimitado en Pinnacle.
- Una matriz por cada uno de los contornos que se hayan delimitado, cuyos elementos contienen las coordenadas xyz de dicho contorno. Su tamaño viene dado por el número de cortes y de puntos que se hayan generado en Pinnacle.



- Un vector por cada uno de los contornos que se hayan delimitado, cuyos elementos contienen la coordenada z de dicho contorno. Su tamaño viene dado por el número de cortes y de puntos que se hayan generado en Pinnacle.

La subrutina "Contornos" actúa sobre un contorno concreto y su función es ordenar la información contenida en la cabecera del fichero DICOM-RT, de forma que la coordenada z (corte del CT sobre el que se ha dibujado) se almacena en un vector y las coordenadas xyz de todos los puntos que conforman un contorno se almacenan en una matriz.

## 1.2 Códigos

```
function [VOINames,VxyzSPECT]=VOIS_SPECT (SPECTinfo)

%Lectura de la cabecera DICOM de la imagen SPECT
SPECT_original = dicomread(SPECTinfo);
SPECT = squeeze(double(SPECT_original));

%CARGAR COORDENADAS EN MATRIZ CT
[VzCT,VxyzCT,VOINames,VOISinfo]=VOIS_CT;

%DATOS DE CABECERA DE LA IMAGEN SPECT
Pixel=SPECTinfo.PixelSpacing;
SliceThickness=SPECTinfo.SliceThickness;
Origin=SPECTinfo.DetectorInformationSequence.Item_1.ImagePositionPatient;

%crear matrices con las coordenadas x,y del tamaño del SPECT
[x,y]=meshgrid(Origin(1)+Pixel(1).*(0:size(SPECT,1)-1),...
              Origin(2)+Pixel(2).*(0:size(SPECT,2)-1));
z=Origin(3):SliceThickness:(Origin(3)+SliceThickness*(size(SPECT,3)-1));

VxyzSPECT=cell(1,numel(VOINames));
NVOI=1;
VOIS=fieldnames(VOISinfo.ROIContourSequence)';
for i =1:numel(VOINames)
    VxyzSPECT{1,i}=zeros(size(SPECT));
    Ncontornos{i}=fieldnames(VOISinfo.ROIContourSequence. ...
                             (VOIS{NVOI}).ContourSequence);

    NVOI=NVOI+1;

    for j=1:numel(VxyzCT{1,i})
        in =
            inpolygon(x,y,VxyzCT{1,i}{1,j}(:,1),VxyzCT{1,i}{
1,j}(:,2));
        aux=((VzCT{1,i}(j)-z));
        [resta,index] = min(abs(aux));
```

```

VxyzSPECT{1,i}(:,:,index)=VxyzSPECT{1,i}(:,:,index)+reshape(in,size(SPECT,1),size(SPECT,2));
    if resta>2.30
        aux(index)=10;
        [resta,index] = min(abs(aux));
VxyzSPECT{1,i}(:,:,index)=VxyzSPECT{1,i}(:,:,index)+reshape(in,size(SPECT,1),size(SPECT,2));
    end;
end
end

for i =1:numel(VOINames)
    for j=1:size(SPECT,1)
        for k=1:size(SPECT,2)
            for l=1:size(SPECT,3)
                if VxyzSPECT{1,i}(j,k,l)>=1
                    VxyzSPECT{1,i}(j,k,l)=1;
                else
                    VxyzSPECT{1,i}(j,k,l)=0;
                end
            end
        end
    end
end
end
end

```

```

-----
function [VzCT,VxyzCT,VOINames,VOISinfo]=VOIS_CT

[file,path_CT]=uigetfile({'*.IMA'],'Selecciona el fichero con las
estructuras en formato DICOM-RT');
VOISinfo = dicominfo([path_CT,file]);

% Crear una celda con los nombres de cada una de las VOIS
campos=fieldnames(VOISinfo.ROIContourSequence)';
VOINames=cell(1,numel(campos));
for i=1:numel(campos)
    if strcmp(VOISinfo.ROIContourSequence. ...
        (campos{i}).ContourSequence.Item_1. ...
        ContourGeometricType,'CLOSED_PLANAR')

VOINames{i}=VOISinfo.StructureSetROISequence.(campos{i}).ROIName;
    end
end
%Crear una celda con los contornos de cada una de las VOIS
j=1;
while j<=length(VOINames)
    if isempty(VOINames{j})
        VOINames(j)=[];
        j=j-1;
    else
        [VzCT{j}, VxyzCT{j}]=Contornos(VOINames{j},VOISinfo);
    end
    j=j+1;
end
end
end

```

```

-----
function [zCT,xyzCT]=Contornos (VOI,VOISinfo)

% Buscamos el numero del VOI en la secuencia de VOIS DICOM
NVOI=0;
GetNVOI=0;
VOIS = fieldnames (VOISinfo.ROIContourSequence)';
while GetNVOI==0
    NVOI=NVOI+1;
    if strcmp (VOISinfo.StructureSetROISequence. (VOIS{NVOI}) ...
                .ROIName, ...
                VOI)
        GetNVOI=1;
    end
end

%Recorrer los cortes
Ncontornos= fieldnames (VOISinfo.ROIContourSequence. ...
                        (VOIS{NVOI}).ContourSequence);
zCT=zeros (numel (Ncontornos),1);
% coordena z de todos los cortes
xyzCT = cell (1,numel (Ncontornos));
% coordenadas xyz de todos los cortes

for i = 1:length (Ncontornos)
    if strcmp (VOISinfo.ROIContourSequence. ...
                (VOIS{NVOI}).ContourSequence. (Ncontornos{i}). ...
                ContourGeometricType, 'CLOSED_PLANAR')

Npoints=VOISinfo.ROIContourSequence. (VOIS{NVOI}).ContourSequence. ...
        (Ncontornos{i}).NumberOfContourPoints;

        xyzData=
VOISinfo.ROIContourSequence. (VOIS{NVOI}).ContourSequence. ...
        (Ncontornos{i}).ContourData;

        xyz=zeros (Npoints,3);
        if Npoints>0
            for j=1:Npoints
                xyz (j,1)=xyzData (3*j-2);
                xyz (j,2)=xyzData (3*j-1);
                xyz (j,3)=xyzData (3*j);

                if j==1
                    zCT (i)=xyz (j,3);
                end
            end
            xyzCT{i}=xyz;
        end
    end
end
[zCT,I]=sort (zCT);
xyzCT=xyzCT (I);

end

```

## 2. PROGRAMA DISEÑADO PARA EVALUAR LA HETEROGENEIDAD

Para calcular los parámetros necesarios para evaluar la heterogeneidad intra e interlesión, se desarrolló el programa "análisis\_cocoeff\_SPECT".

Al ejecutar el programa, éste pide por pantalla que se introduzca:

- Fichero en formato DICOM con la imagen  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA SPECT.
- Fichero en formato DICOM-RT con las estructuras delimitadas en Pinnacle.

Como resultado genera un fichero en formato Excel para cada una de las lesiones tumorales, que contiene:

- Información relativa al paciente y al compartimento: número de historia y nombre que se le ha asignado en Pinnacle al VOI.
- Parámetros necesarios para evaluar la heterogeneidad intra e interlesión: promedio, SD y CV del número de cuentas o eventos registrados en cada uno de los vóxeles de la imagen  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA SPECT contenidos en ese VOI concreto.

El programa "análisis\_cocoeff\_SPECT" necesita las máscaras de cada una de las lesiones tumorales resultantes de la segmentación, por lo que utiliza el programa "VOIs\_SPECT" descrito en el apartado anterior. Asimismo, integra la subrutina "Coeff\_SPECT".

### **Coeff\_SPECT**

Este programa calcula todos los parámetros necesarios para evaluar la heterogeneidad para un VOI concreto, y genera un fichero Excel con los resultados.

### 2.2 Códigos

```
function analisis_cocoeff_SPECT
%CARGAR SPECT
[file,path]=uigetfile({'*.IMA'}, 'Select SPECT image in DICOM format')
SPECTinfo = dicominfo([path,file]);
SPECT_original = dicomread(SPECTinfo);
SPECT = squeeze(double(SPECT_original));

%CARGAMOS LAS VOIS DIBUJADAS EN RADIOTERPIA (DICOM ESTRUCTURADO)
[VOINames,VxyzSPECT]=VOIs_SPECT(SPECTinfo);

%IDENTIFICAMOS METASTASIS
A=strfind(VOINames, 'MTS');
index=1-cellfun (@isempty,A);
```

```

Posicion=strfind(index,1);
VOITumorTotal=zeros(size(SPECT));
VOITumor=cell(1,numel(Posicion));
    for j=1:size(Posicion,2)
        VOITumorTotal=VOITumorTotal+VxyzSPECT{Posicion(j)};
        VOITumor{1,j}=VxyzSPECT{Posicion(j)};
    end

VOI_TOTAL=[VOITumor];

Name=cell(1,numel(VOI_TOTAL));
    for k=1:numel(VOI_TOTAL)
        Name{1,k} = ['MTS', num2str(k)];

    end
%CALCULA EL CV DE CADA TUMOR
for j=1:numel(VOI_TOTAL)
    VOI=VOI_TOTAL{1,j};
    Coeff_SPECT(Name{1,j},VOI,SPECT,SPECTinfo);
end

end

```

```

-----
function Coeff_SPECT(VOINames,VOI,SPECT,SPECTinfo)

    VOI_SPECT=SPECT.*VOI;

    Nvoxels=sum(VOI(:));

    %parametros
    SD=std(VOI_SPECT(VOI>0));
    Dmean=mean(VOI_SPECT(VOI>0));
    COV=SD/Dmean*100;

    Resultados={SPECTinfo.PatientID,VOINames,SD,Dmean,COV};
    filename=['COV_',VOINames,'.xlsx'];
    Nombre={'NH','VOI','SD','Dmean','COV'};
    xlswrite(filename,Nombre,1,'A1');
    xlswrite(filename,Resultados,1,'B1');

end

```

### 3. PROGRAMA DISEÑADO PARA CALCULAR EL ÍNDICE TN

Para el cálculo de los índices TN tanto del conglomerado tumoral como de cada una de las lesiones es necesario conocer el número total de cuentas o eventos registrados en cada compartimento en la imagen  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA SPECT. Para lo cual se desarrolló el programa “análisis\_cuentas\_totales”.

Al ejecutar el programa, éste pide por pantalla que se introduzca:

- Fichero en formato DICOM con la imagen  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA SPECT.
- Fichero en formato DICOM-RT con las estructuras delimitadas en Pinnacle.
- Tipo de tratamiento: Total o selectivo.

Como resultado genera un fichero en formato Excel para cada uno de los compartimentos, que contiene:

- Información relativa al paciente y al compartimento: número de historia y nombre que se le ha asignado en Pinnacle al VOI.
- Volumen del compartimento en mL
- Número de vóxeles de la imagen  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA SPECT que forman ese compartimento
- Número de cuentas o eventos totales registrados en los vóxeles de la imagen  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA SPECT que forman ese compartimento.

El programa "análisis\_coeff\_SPECT" necesita las máscaras tanto del tejido sano diana como de cada una de las lesiones tumorales resultantes de la segmentación, por lo que utiliza el programa "VOIs\_SPECT" descrito en el apartado anterior. Asimismo, integra la subrutina "Parámetros\_cuentas".

### **Parámetros cuentas**

Este programa calcula para un compartimento concreto, su volumen en mL, el número de vóxeles que lo integran, y el número total de cuentas registradas en los mismos; y genera un fichero Excel con los resultados.

## 3.2 Códigos

```
function analisis_cuentas_totales

%CARGAR SPECT
[file,path]=uigetfile({'*.IMA'}, 'Select SPECT image in DICOM format');
SPECTinfo = dicominfo([path,file]);
SPECT_original = dicomread(SPECTinfo);
SPECT = squeeze(double(SPECT_original));

%CARGAMOS LAS VOIS DIBUJADAS EN RADIOTERPIA (DICOM ESTRUCTURADO)
[VOINames,VxyzSPECT]=VOIs_SPECT(SPECTinfo);

%CONFIRMAR TIPO DE TRATAMIENTO (TOTAL O SELECTIVO)
prompt = 'Elija el tipo de tratamiento: (1) si es TOTAL / (2) si es
SELECTIVO ';
str = input(prompt,'s');
```

```

%IDENTIFICAMOS HIGADO, METASTASIS, HIGADO SANO,

if str == '1'

A=strfind(VOINames, 'HIGADO');
index=1-cellfun(@isempty,A);
VOILiver=VxyzSPECT{strfind(index,1)};

A=strfind(VOINames, 'MTS');
index=1-cellfun(@isempty,A);
Posicion=strfind(index,1);
VOITumorTotal=zeros(size(SPECT));
VOITumor=cell(1,numel(Posicion));
    for j=1:size(Posicion,2)
        VOITumorTotal=VOITumorTotal+VxyzSPECT{Posicion(j)};
        VOITumor{1,j}=VxyzSPECT{Posicion(j)};
    end

VOIHealthyLiver=(VOILiver-VOITumorTotal);
VOI_TOTAL=[VOIHealthyLiver,VOITumor];

Name=cell(1,numel(VOI_TOTAL));
    for k=1:numel(VOI_TOTAL)
        if k==1
            Name{1,k} = 'HS';
        else
            Name{1,k} = ['MTS', num2str(k-1)];
        end
    end

elseif str == '2'

A=strfind(VOINames, 'HIGADO');
index=1-cellfun(@isempty,A);
VOILiver=VxyzSPECT{strfind(index,1)};

A=strfind(VOINames, 'ANAT');
index=1-cellfun(@isempty,A);
VOITarget=VxyzSPECT{strfind(index,1)};

A=strfind(VOINames, 'MTS');
index=1-cellfun(@isempty,A);
Posicion=strfind(index,1);
VOITumorTotal=zeros(size(SPECT));
VOITumor=cell(1,numel(Posicion));
    for j=1:size(Posicion,2)
        VOITumorTotal=VOITumorTotal+VxyzSPECT{Posicion(j)};
        VOITumor{1,j}=VxyzSPECT{Posicion(j)};
    end

VOIHealthyTarget=(VOITarget-VOITumorTotal);
VOIHealthyLiver=(VOILiver-VOITumorTotal);
VOI_TOTAL=[VOIHealthyLiver,VOIHealthyTarget,VOITumor];

Name=cell(1,numel(VOI_TOTAL));

```

```

    for k=1:numel (VOI_TOTAL)
        if k==1
            Name{1,k} = 'HS';
        elseif k==2
            Name{1,k} = 'TARGET';
        else
            Name{1,k} = ['MTS', num2str(k-2)];
        end
    end
end
else
    disp('entrada no válida');
end

for j=1:numel (VOI_TOTAL)
    VOI=VOI_TOTAL{1,j};
    Parametros_cuentas (Name{1,j},VOI,SPECT,SPECTinfo);
end
end
-----

function Parametros_cuentas (VOINames,VOI,SPECT,SPECTinfo)
VOI_SPECT=SPECT.*VOI;

    Nvoxels=sum (VOI (:));

V_TOTAL=sum (VOI (:)).*prod (SPECTinfo.PixelSpacing).*SPECTinfo.SliceThickness/1000; %Volumen en cc
    Cttotal=sum (VOI_SPECT (VOI>0));

Resultados={SPECTinfo.PatientID,VOINames,V_TOTAL,Cttotal,Nvoxels};
    filename=['cuentas_totales',VOINames,'.xlsx'];
    Nombre={'NH','VOI','Volumen','Cttotal','Nvoxels'};
    xlswrite (filename, Nombre',1,'A1');
    xlswrite (filename,Resultados',1,'B1');

end

```

## 4. PROGRAMAS DISEÑADOS PARA DOSIMETRÍAS A NIVEL DE VÓXEL

Se desarrolló el algoritmo “análisis\_datos” para el cálculo de dosis absorbidas mediante el uso de diferentes métodos dosimétricos 3D (LDM y DPK) y aplicando factores de calibración calculados a partir de imágenes experimentales y clínicas. Éste es el programa principal y utiliza los resultados generados por otros programas más sencillos para generar los ficheros



resultado. Al ejecutar el programa, éste pide por pantalla que se introduzca la siguiente información:

- Fichero en formato DICOM con la imagen  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA SPECT.
- Fichero en formato DICOM-RT con las estructuras delimitadas en Pinnacle.
- Fichero en formato “.xls” con información de cada paciente relativa a:
  - La cantidad de  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA que han llegado al parénquima pulmonar (SHP).
  - Actividad neta administrada de  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA y hora de medida.
  - Actividad neta administrada de  $^{90}\text{Y}$ -microesferas.

Asimismo, es necesario que dentro la carpeta que contiene el código de los algoritmos se guarde en formato “.mat” el *kernel* de dosis apropiado, es decir, que se ajuste al tamaño de vóxel de la imagen  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA SPECT.

- Tipo de tratamiento: Total o selectivo.

El algoritmo está preparado para aplicarlo para cada paciente y obtener como resultado:

- Un fichero en formato DICOM en el que se almacenan la imagen de las máscaras creadas para todas las VOIs de un paciente concreto.
- Un fichero en formato DICOM para cada metodología dosimétrica empleada en el que se almacena la imagen paramétrica en términos de dosis absorbida.
- Un fichero en formato “.xls” para cada compartimento o VOI en el que se recogen los resultados de los DVH. En cada hoja del documento Excel se almacenan los resultados de aplicar las diferentes metodologías.
- Un fichero en formato “.xls” para cada compartimento o VOI en el que se recogen los resultados de los parámetros dosimétricos y su volumen en mL. En cada hoja del documento Excel se almacenan los resultados de aplicar las diferentes metodologías.

El algoritmo “análisis\_datos” utiliza dos programas secundarios, que a su vez utilizan resultados de otros programas más simples. Asimismo, necesita las máscaras resultantes de la segmentación, por lo que utiliza el programa “VOIs\_SPECT” descrito en el apartado 1 de este Anexo. En la Figura All.2 se muestra un esquema de la relación entre los diferentes

algoritmos, y una breve descripción de la función de los mismos. No obstante, a continuación, se resume de forma detallada el cometido de cada algoritmo.

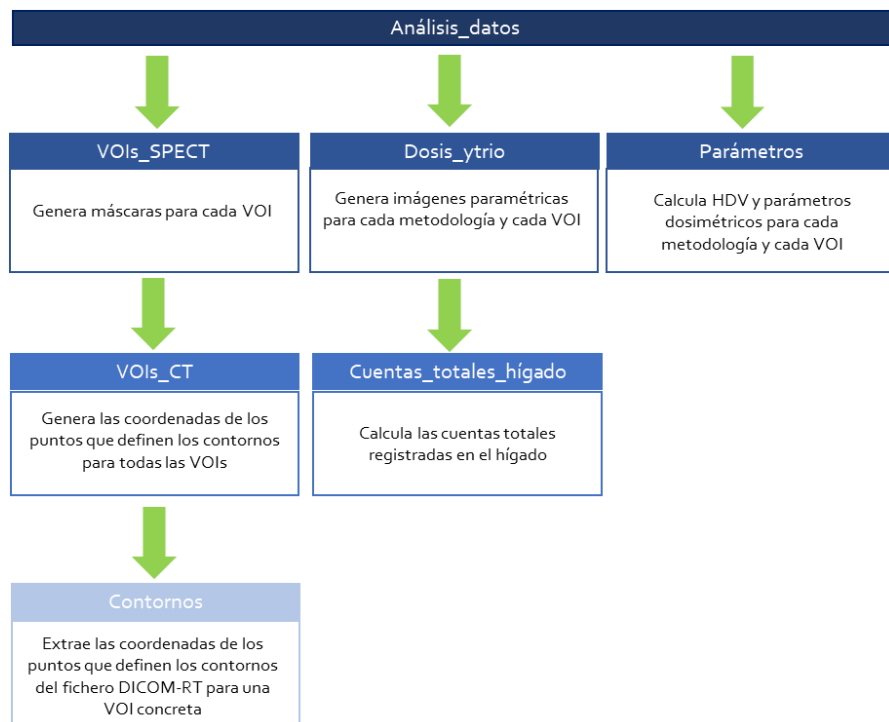


Figura AII.2 Esquema con los diferentes programas que se han desarrollado para el cálculo de la dosis absorbida con las diferentes metodologías 3D propuestas en este estudio.

### **Dosis\_ytrio**

Este programa tiene como función principal el cálculo de los mapas de la distribución de la dosis para cada una de las metodologías empleadas. En primer lugar, realiza una verificación de que los parámetros de adquisición y reconstrucción de las imágenes  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA SPECT sean los correctos, es decir, coincidan con los utilizados en la adquisición de las imágenes experimentales a partir de las que se determinó el factor de calibración del propio equipo. Este paso es imprescindible ya que este factor de calibración depende del número de proyecciones, del tiempo de adquisición y de los parámetros de reconstrucción seleccionados.

En segundo lugar, calcula la dosis absorbida en cada vóxel mediante los factores de calibración derivados de imágenes experimentales y de los estudios de imagen del propio

paciente, y aplicando dos metodologías dosimétricas 3D diferentes (LDM y DPK). Para aplicar el factor de calibración individualizado utiliza el algoritmo "cuentas\_totales\_hígado" que calcula el número de cuentas registradas en el compartimento hepático a partir de las VOIs delimitadas en Pinnacle.

Como resultado, genera una celda que contiene cuatro matrices en cuyos elementos se almacena la dosis absorbida en cada vóxel. Cada matriz se corresponde con una metodología diferente:

- Factor de calibración absoluto + modelo dosimétrico LDM.
- Factor de calibración absoluto + modelo dosimétrico DPK.
- Factor de calibración relativo+ modelo dosimétrico LDM.
- Factor de calibración relativo + modelo dosimétrico DPK.

### **Parámetros**

Este programa calcula los DVH y los parámetros dosimétricos de interés para una de las estructuras, evaluando la imagen paramétrica en términos de dosis absorbida en cada VOI a partir sus máscaras. Como resultado genera dos ficheros Excel, uno en el que se almacenan los DVH y otro en el que se almacenan los parámetros dosimétricos de interés.

## 4.2 Códigos

```
function analisis_datos_  
  
%CARGAR SPECT  
[file,path]=uigetfile({'*.IMA'},'Selecciona la imagen SPECT en formato  
DICOM')  
SPECTinfo = dicominfo([path,file]);  
SPECT_original = dicomread(SPECTinfo);  
SPECT = squeeze(double(SPECT_original));  
  
%CARGAMOS LAS VOIS DIBUJADAS EN RADIOTERPIA (DICOM ESTRUCTURADO)  
[VOINames,VxyzSPECT]=VOIs_SPECT(SPECTinfo);  
  
%CALCULAMOS LAS IMAGENES PARAMETRICAS  
[METODOS]=dosis_ytrio(VOINames,VxyzSPECT,SPECTinfo);  
  
%CONFIRMAR TIPO DE TRATAMIENTO (TOTAL O SELECTIVO)  
prompt = 'Elija el tipo de tratamiento: (1) si es TOTAL / (2) si es  
SELECTIVO ';  
str = input(prompt,'s');  
  
%IDENTIFICAMOS VOIs para tratamientos TOTALES
```

```

if str == '1'

A=strfind(VOINames, 'HIGADO');
index=1-cellfun (@isempty,A);
VOILiver=VxyzSPECT{strfind(index,1)};

A=strfind(VOINames, 'MTS');
index=1-cellfun (@isempty,A);
Posicion=strfind(index,1);
VOITumorTotal=zeros (size (SPECT));
VOITumor=cell (1,numel (Posicion));

    for j=1:size (Posicion,2)
        VOITumorTotal=VOITumorTotal+VxyzSPECT{Posicion(j)};
        VOITumor{1,j}=VxyzSPECT{Posicion(j)};
    end
VOIHealthyLiver=(VOILiver-VOITumorTotal);
VOI_TOTAL=[VOIHealthyLiver,VOITumor];

%GUARDAR UNA IMAGEN DICOM CON LAS MÁSCARAS PARA VERIFICACIÓN
segmentacion=zeros (size (SPECT));
    for i=1:numel (VOINames)
        segmentacion = segmentacion+VxyzSPECT{1,i};
        segm_info=SPECTinfo;
        segm_info.SeriesDescription='SPECT Segmentacion';

dicomwrite(reshape(uint16(segmentacion),size(SPECT_original)), 'segment
acion.dcm', segm_info, 'CreateMode', 'copy');
    end

Name=cell (1,numel (VOI_TOTAL));
    for k=1:numel (VOI_TOTAL)
        if k==1
            Name{1,k} = 'HS';
        else
            Name{1,k} = ['MTS', num2str(k-1)];
        end
    end

end

elseif str == '2'

%IDENTIFICAMOS VOIS PARA TRATAMIENTOS SELECTIVOS
A=strfind(VOINames, 'HIGADO');
index=1-cellfun (@isempty,A);
VOILiver=VxyzSPECT{strfind(index,1)};

A=strfind(VOINames, 'TARGET');
index=1-cellfun (@isempty,A);
VOITarget=VxyzSPECT{strfind(index,1)};

A=strfind(VOINames, 'MTS');
index=1-cellfun (@isempty,A);
Posicion=strfind(index,1);
VOITumorTotal=zeros (size (SPECT));
VOITumor=cell (1,numel (Posicion));

    for j=1:size (Posicion,2)
        VOITumorTotal=VOITumorTotal+VxyzSPECT{Posicion(j)};

```

```

        VOITumor{1,j}=VxyzSPECT{Posicion(j)};
    end

VOIHealthyLiver=(VOILiver-VOITumorTotal);
VOIHealthyTarget=(VOITarget-VOITumorTotal);
VOI_TOTAL=[VOIHealthyLiver,VOIHealthyTarget,VOITumor];

%GUARDAR UNA IMAGEN DICOM CON LAS MÁSCARAS PARA VERIFICACIÓN
segmentacion=zeros(size(SPECT));
for i=1:numel(VOINames)
    segmentacion = segmentacion+VxyzSPECT{1,i};
    segm_info=SPECTinfo;
    segm_info.SeriesDescription='SPECT Segmentacion';

dicomwrite(reshape(uint16(segmentacion),size(SPECT_original)), 'segmentacion.dcm', segm_info, 'CreateMode', 'copy');
end

Name=cell(1,numel(VOI_TOTAL));
for k=1:numel(VOI_TOTAL)
    if k==1
        Name{1,k} = 'HS';
    elseif k==2
        Name{1,k} = 'TARGET';
    else
        Name{1,k} = ['MTS', num2str(k-2)];
    end
end

end

else

    disp('entrada no válida');

end

%HISTOGRAMA DOSIS VOLUMEN Y PARAMETROS DOSIMETRICOS PARA TODOS LOS METODOS
for j=1:numel(VOI_TOTAL)
    VOI=VOI_TOTAL{1,j};
    Parametros(Name{1,j},VOI,METODOS,SPECTinfo);
end

end

-----

function [METODOS]=dosis_ytrio(VOINames,VxyzSPECT,SPECTinfo)

%CARGAR SPECT
SPECT_original = dicomread(SPECTinfo);
SPECT = squeeze(double(SPECT_original));
Pixel=SPECTinfo.PixelSpacing;
%cargar el kernel
kernel_ytrio_48mm=load('Z:\Datos\Radiofisica\2016\2016_ytrio_dosimetria\MATLAB\Programas dosis VERO\kernel_ytrio_48mm.mat');

```

```

%COMPROBAR TAMAÑO DE VÓXEL
if not (roundn(SPECTinfo.PixelSpacing,-1)==4.8 &
roundn(SPECTinfo.SliceThickness,-1)==4.8)
    ErrTxt=sprintf('El tamaño de voxel no es correcto');
    error(ErrTxt);
end;

%COMPROBAR LA RECONSTRUCCION
if not (SPECTinfo.ConvolutionKernel=='3DOSEM,8i,4s\Gauss,8,40mm')
    ErrTxt=sprintf('La reconstruccion no es correcta');
    error(ErrTxt);
end;

%HORA DE LA ADQUISICION SPECT (DESDE CABECERA)
Time_Acq=datetime(SPECTinfo.AcquisitionTime, 'HHMMSS');

%COGER DATOS DE LA HOJA EXCEL
[file,path]=uigetfile({'*.xlsx'},'Selecciona datos del paciente')
[datanum, datatext]=xlsread([path,'/',file]);
Act_MAA=datanum(1);
Time_MAA=datetime(num2str(datanum(2,1)), 'HHMMSS');
% PARA CORREGIR DECAY DE MAATime_MAA
Act_Y90=datanum(3); % NO SE CORRIGE DECAY DEL YTRIO
Act_Y90=Act_Y90;
SHP=datanum(4);
SHP=SHP/100;

%PASAR DE CPS A MBQ (FACTOR DE CALIBRACION DEL EQUIPO)
FCequipo=double(4.07*1e-9);
%GBq/ctas
SPECT_FCequipo=SPECT.*FCequipo;
%Paso de cps a MBq

Decay_time=(Time_Acq-Time_MAA)*24;
%Tiempo de decay desde calibración hasta adquisición (h)
Act_MAA_EQUIPO=Act_MAA*exp(-log(2)*Decay_time/6.0067);
%corrección decay hasta adquisición
Act_MAA_EQUIPO=Act_MAA_EQUIPO*37*1e-3;
%Pasar a MBq

SPECT_FCequipo=SPECT_FCequipo./Act_MAA_EQUIPO;
SPECT_FCequipo=SPECT_FCequipo.*Act_Y90;

%Imagen paramétrica en MBq Y90
%PASAR DE CPS A GBQ (FACTOR DE CALIBRACION DEL PACIENTE)
[C_total_higado]=cuentas_totales_higado (VOINames,VxyzSPECT,SPECT);
%Llamo a la función que calcula las cuentas totales en el higado

SPECT_FCpac=SPECT.*(1-SHP);
SPECT_FCpac=SPECT_FCpac.*Act_Y90;
SPECT_FCpac=SPECT_FCpac./C_total_higado;

%CALCULO DE ACTIVIDAD ACUMULADA PARA CADA FC
Act_acum_FCequipo=1.443.*SPECT_FCequipo.* 64.3 * 3600;
Act_acum_FCpac=1.443.*SPECT_FCpac.* 64.3 * 3600; %GBq.s

%APLICAR EL FACTOR DE DOSIS PARA EL METODO DE DEPOSICION LOCAL (LDM)

```

```

Fselfradiation=0.9267*1.6022e-13*1e9/(1.03e-3*(0.47952)^3); %Gy/GBq.s
SPECT_DOSIS_FCequipo_LDM=Act_acum_FCequipo.*Fselfradiation;
aux_info=SPECTinfo;
aux_info.SeriesDescription='SPECT_DOSIS_FCequipo_LDM';
dicomwrite(reshape(uint16(SPECT_DOSIS_FCequipo_LDM),size(SPECT_origina
l)), 'SPECT_DOSIS_FCequipo_LDM.dcm',aux_info, 'CreateMode', 'copy')

SPECT_DOSIS_FCpac_LDM=Act_acum_FCpac.*Fselfradiation;
aux_info=SPECTinfo;
aux_info.SeriesDescription='SPECT_DOSIS_FCpac_LDM';
dicomwrite(reshape(uint16(SPECT_DOSIS_FCpac_LDM),size(SPECT_original))
, 'SPECT_DOSIS_FCpac_LDM.dcm',aux_info, 'CreateMode', 'copy')

%APLICAR EL FACTOR DE DOSIS PARA EL METODO DE CONVOLUCION (DPK)

kernel_ytrio_48mm_ok = kernel_ytrio_48mm.kernel;    %Gy/GBq.s

SPECT_DOSIS_FCequipo_DPK=convn(Act_acum_FCequipo, kernel_ytrio_48mm_ok,
'same');
aux_info=SPECTinfo;
aux_info.SeriesDescription='SPECT_DOSIS_FCequipo_DPK';
dicomwrite(reshape(uint16(SPECT_DOSIS_FCequipo_DPK),size(SPECT_origina
l)), 'SPECT_DOSIS_FCequipo_DPK.dcm',aux_info, 'CreateMode', 'copy')

SPECT_DOSIS_FCpac_DPK=convn(Act_acum_FCpac, kernel_ytrio_48mm_ok, 'same'
);
aux_info=SPECTinfo;
aux_info.SeriesDescription='SPECT_DOSIS_FCpac_DPK';
dicomwrite(reshape(uint16(SPECT_DOSIS_FCpac_DPK),size(SPECT_original))
, 'SPECT_DOSIS_FCpac_DPK.dcm',aux_info, 'CreateMode', 'copy')

METODOS=cell(1,4);
METODOS{1,1}=SPECT_DOSIS_FCequipo_DPK;
METODOS{1,2}=SPECT_DOSIS_FCequipo_LDM;
METODOS{1,3}=SPECT_DOSIS_FCpac_DPK;
METODOS{1,4}=SPECT_DOSIS_FCpac_LDM;

-----

function [C_total_higado]=cuentas_totales_higado
(VOINames,VxyzSPECT,SPECT)

%IDENTIFICAMOS HIGADO
A=strfind(VOINames, 'HIGADO');
index=1-cellfun(@isempty,A);
VOILiver=VxyzSPECT{strfind(index,1)};

C_higado=SPECT.*VOILiver;
C_total_higado=sum(C_higado(VOILiver>0));

end
function Parametros(VOINames,VOI,METODOS,SPECTinfo)

VOI_METODOS=cell(1,4);

```

```

for i=1:size(METODOS,2)

    VOI_METODOS{1,i}=METODOS{1,i}.*VOI;

    Nvoxels=sum(VOI(:));

%histogramas
[Volumen,Dosis]=hist(VOI_METODOS{1,i}(VOI>0),Nvoxels*5);
Volumen=[1,Volumen];
Dmin=min(Dosis);
Dmax=max(Dosis);
Dosis=[0,Dosis];
Dmean=sum(Volumen.*Dosis)/sum(Volumen);
Volumen=1-(cumsum(Volumen)/sum(Volumen));
plot(Dosis,Volumen)
hold on
filename=['Hist_',VOINames,'.xlsx'];
xlswrite(filename,Dosis,i,'A1');
xlswrite(filename,Volumen,i,'B1');

%parametros
V_TOTAL=sum(VOI(:)).*prod(SPECTinfo.PixelSpacing).*SPECTinfo.SliceThic
kness/1000; %Volumen en cc
Dmean=mean(VOI_METODOS{1,i}(VOI>0));
Dtotal=sum(VOI_METODOS{1,i}(VOI>0));
Dmin=min(VOI_METODOS{1,i}(VOI>0));
Dmax=max(VOI_METODOS{1,i}(:));
D50=median(VOI_METODOS{1,i}(VOI>0));
D95=prctile(VOI_METODOS{1,i}(VOI>0),5);
D25=prctile(VOI_METODOS{1,i}(VOI>0),75);
D70=prctile(VOI_METODOS{1,i}(VOI>0),30);
D75=prctile(VOI_METODOS{1,i}(VOI>0),25);
D2=prctile(VOI_METODOS{1,i}(VOI>0),98);
D5=prctile(VOI_METODOS{1,i}(VOI>0),95);

V100=length(find((VOI_METODOS{1,i}(VOI>0))>100))*prod(SPECTinfo.PixelS
pacing).*SPECTinfo.SliceThickness/1000/V_TOTAL*100;

V80=length(find((VOI_METODOS{1,i}(VOI>0))>80))*prod(SPECTinfo.PixelSpa
cing).*SPECTinfo.SliceThickness/1000/V_TOTAL*100;

V20=length(find((VOI_METODOS{1,i}(VOI>0))>20))*prod(SPECTinfo.PixelSpa
cing).*SPECTinfo.SliceThickness/1000/V_TOTAL*100;

V30=length(find((VOI_METODOS{1,i}(VOI>0))>30))*prod(SPECTinfo.PixelSpa
cing).*SPECTinfo.SliceThickness/1000/V_TOTAL*100;

V50porct=length(find((VOI_METODOS{1,i}(VOI>0))>Dmax/2))*prod(SPECTinfo
.PixelSpacing).*SPECTinfo.SliceThickness/1000/V_TOTAL*100;

V_min=length(find((VOI_METODOS{1,i}(VOI>0))>Dmin))*prod(SPECTinfo.Pixe
lSpacing).*SPECTinfo.SliceThickness/1000/V_TOTAL*100;

Resultados={SPECTinfo.PatientID,VOINames,V_TOTAL,Dmean,Dtotal,Dmin,Dma
x,D50,D95,D25,D70,D75,D2,D5,V_min,V100,V80,V20,V30,V50porct};

```



```

        filename=['resultados_',VOINames,'.xlsx'];
Nombre={'NH','VOI','Volumen','Dmean','Dtotal','Dmin','Dmax','D50','D95',
        'D25','D70','D75','D2','D5','V(Dmin)','V100','V80','V20','V30','V50%'};
        xlswrite(filename, Nombre,i,'A1');
        xlswrite(filename,Resultados',i,'B1');

    end
end

```

## 5. PROGRAMAS DISEÑADOS PARA COMPARAR IMÁGENES PARAMÉTRICAS

Para comparar las dosis absorbidas resultantes de aplicar los métodos de dosimetría 3D (DPK y LDM) a partir de las imágenes paramétricas obtenidas, se desarrolló el programa "imagen\_resta", que realiza una sustracción vóxel a vóxel de ambas imágenes.

Al ejecutar el programa, éste pide por pantalla que se introduzca:

- Fichero en formato DICOM con la imagen paramétrica calculada con el método 1.
- Fichero en formato DICOM con la imagen paramétrica calculada con el método 2.

Como resultado genera dos ficheros en formato DICOM, que contienen:

- Imagen resta A (método 1 – método 2).
- Imagen resta B (método 2 – método 1).

Nótese que aquellos vóxeles cuyo valor es negativo, se muestran como ceros. Es decir, en la imagen resta A se muestran aquellos vóxeles en los que su valor en la imagen calculada mediante el método 1 es superior a su valor en la imagen calculada mediante el método 2.

Para determinar el parámetro NMSE definido en el apartado 7.3.2 de este Capítulo se desarrolló el programa "NMSE".

Al ejecutar el programa, éste pide por pantalla que se introduzca:

- Fichero en formato DICOM con la imagen paramétrica utilizada como referencia (método LDM).
- Fichero en formato DICOM con la imagen paramétrica calculada con el método DPK.

Como resultado el programa muestra por pantalla el valor del parámetro NMSE.

## 5.1 Códigos

```
function imagen_resta
```

```
%CARGAR IMAGEN DOSIS 1
[file,path]=uigetfile({'*.dcm'}, 'Selecciona la imagen paramétrica
calculada mediante el método DPK');
SPECTinfo = dicominfo([path,file]);
SPECT_DOSIS = dicomread(SPECTinfo);
SPECT_DOSIS_1 = squeeze(double(SPECT_DOSIS));
```

```
%CARGAR IMAGEN DOSIS 2
[file,path]=uigetfile({'*.dcm'}, 'Selecciona la imagen paramétrica
calculada mediante el método LDM');
SPECTinfo = dicominfo([path,file]);
SPECT_DOSIS = dicomread(SPECTinfo);
SPECT_DOSIS_2 = squeeze(double(SPECT_DOSIS));
```

```
%RESTA
A=SPECT_DOSIS_1-SPECT_DOSIS_2;
aux_info=SPECTinfo;
aux_info.SeriesDescription='DPK-LDM';
dicomwrite(reshape(uint16(A),size(SPECT_DOSIS)), 'DPK-
LDM.dcm',aux_info, 'CreateMode', 'copy')
```

```
B=SPECT_DOSIS_2-SPECT_DOSIS_1;
aux_info=SPECTinfo;
aux_info.SeriesDescription='LDM-DPK';
dicomwrite(reshape(uint16(B),size(SPECT_DOSIS)), 'LDM-
DPK.dcm',aux_info, 'CreateMode', 'copy')
```

```
end
```

```
-----
function [error]=NMSE
```

```
%CARGAR IMAGEN DOSIS 1
[file,path]=uigetfile({'*.dcm'}, 'Select SPECT LDM image in DICOM
format');
SPECTinfo = dicominfo([path,file]);
SPECT_DOSIS = dicomread(SPECTinfo);
SPECT_DOSIS_1 = squeeze(double(SPECT_DOSIS));
```

```
%CARGAR IMAGEN DOSIS 2
[file,path]=uigetfile({'*.dcm'}, 'Select SPECT DPK image in DICOM
format');
SPECTinfo = dicominfo([path,file]);
SPECT_DOSIS = dicomread(SPECTinfo);
SPECT_DOSIS_2 = squeeze(double(SPECT_DOSIS));
```

```
%NMSE =100 sum(xi-pi)^2/sum(pi)^2
%xi=LDM=SPECT_DOSIS_1 pi=DPK=SPECT_DOSIS_2
[x,y,z]=size(SPECT_DOSIS_1);
Numerador=0;
Denominador=0;
umbral=100;
for i = 1:x
    for j = 1:y
```

```

        for k = 1:z
            if SPECT_DOSIS_2(i,j,k)>umbral ||
SPECT_DOSIS_1(i,j,k)>umbral
                Numerador=Numerador+(SPECT_DOSIS_2(i,j,k)-
SPECT_DOSIS_1(i,j,k))^2;
                Denominador=Denominador+SPECT_DOSIS_1(i,j,k)^2;
            end
        end
    end
end

error=100*Numerador/Denominador;

end

```



# ANEXO III: MATERIAL COMPLEMENTARIO

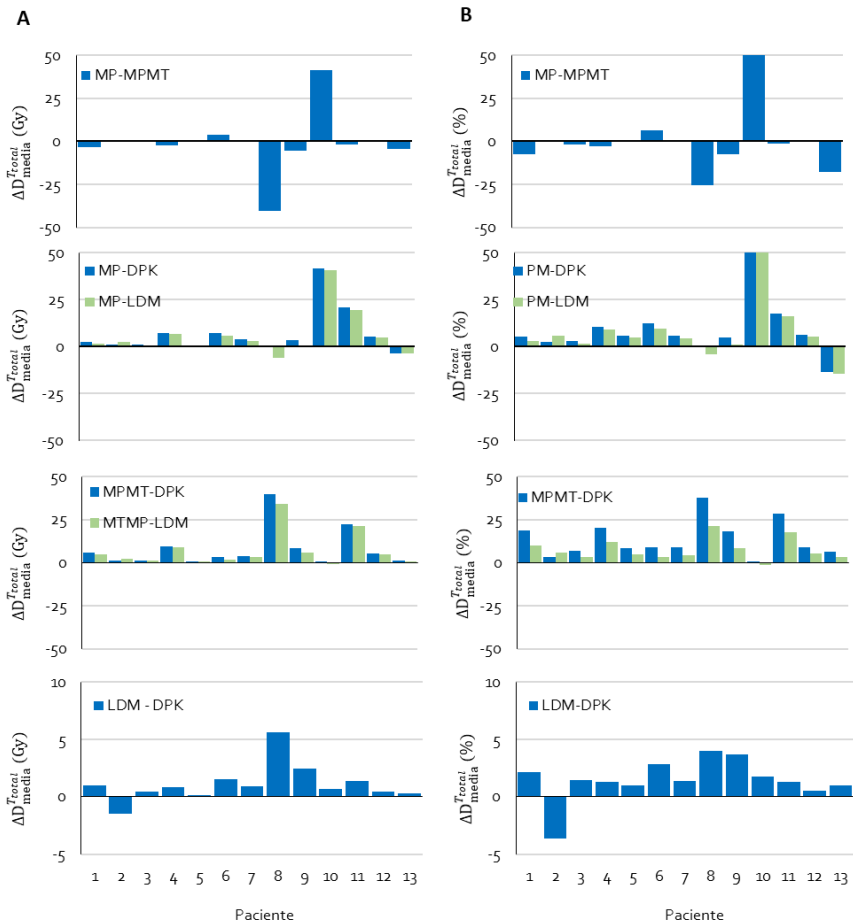


Figura.A.III.1 Diferencias en la dosis absorbida promedio en el conglomerado tumoral, calculada mediante diferentes métodos dosimétricos, para cada paciente: A) en Gy y B) en porcentaje con respecto al promedio.

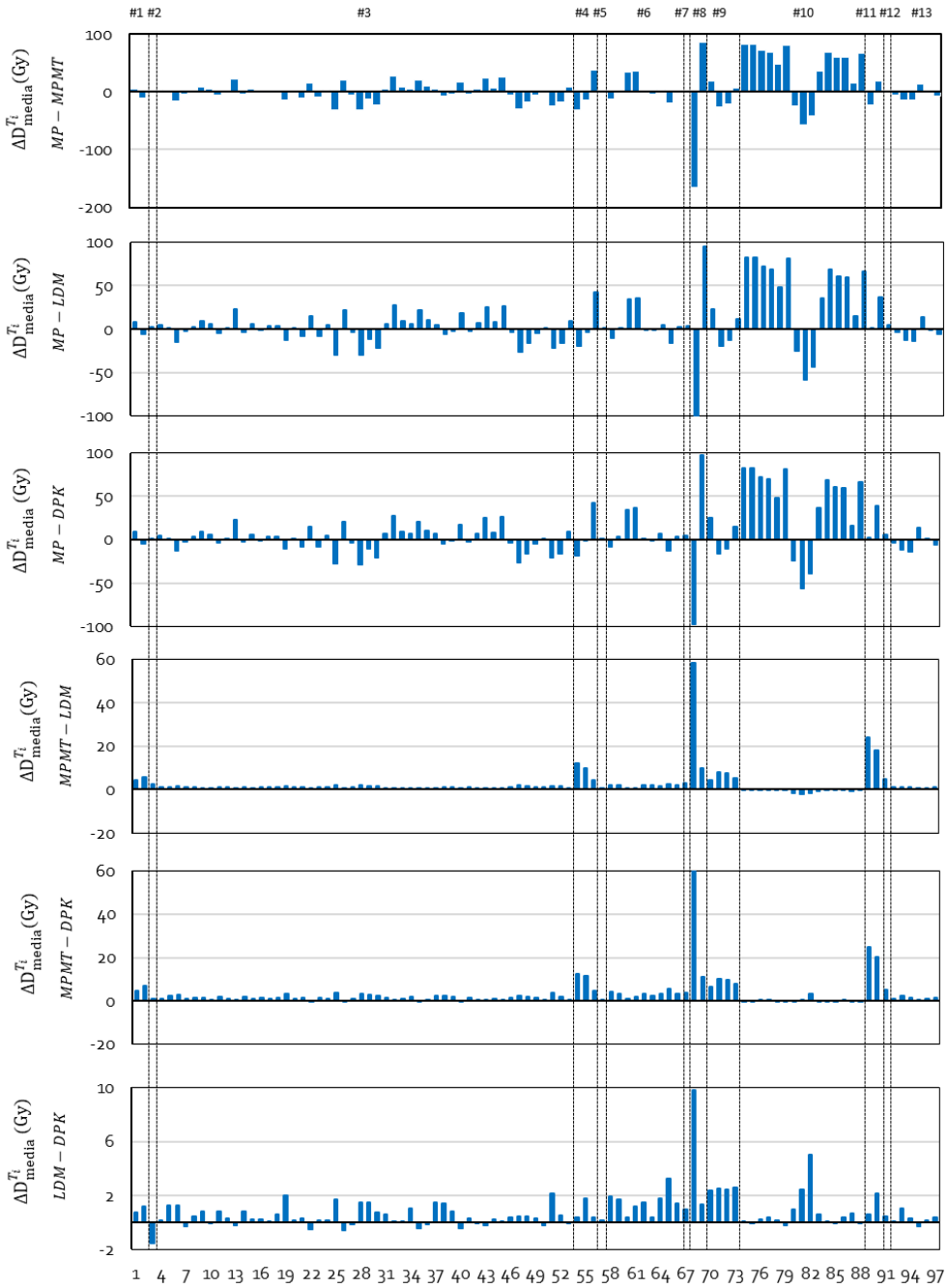


Figura AIII.2 Diferencias en Gy de la dosis absorbida promedio en cada uno de los 97 tumores individuales incluidos en este estudio, calculada mediante los diferentes métodos dosimétricos empleados.

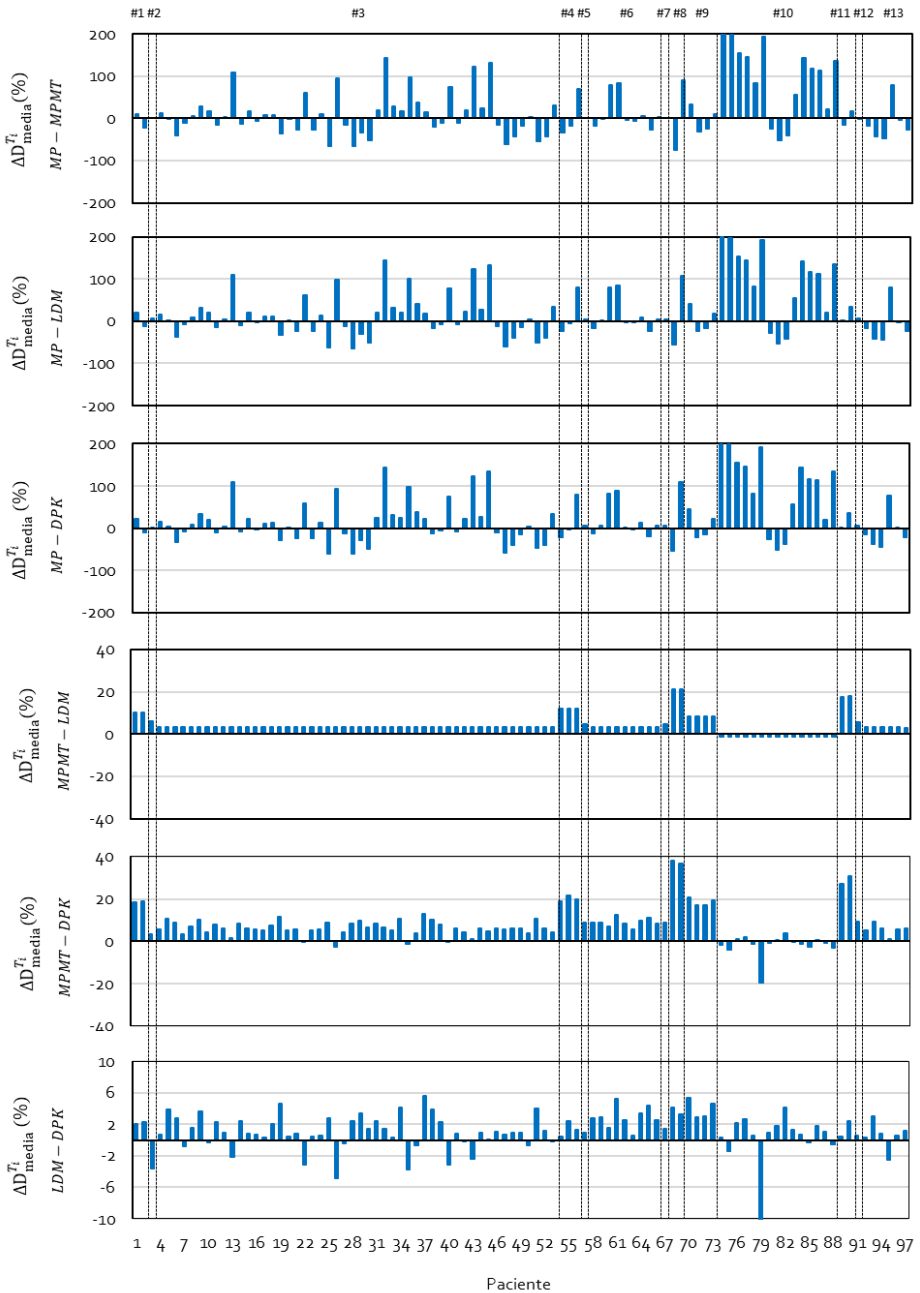


Figura AIII.3 Diferencias en la dosis absorbida promedio en cada uno de los 97 tumores individuales incluidos en este estudio, en porcentaje con respecto al promedio, calculada mediante los diferentes métodos dosimétricos empleados.





# ANEXO IV: PUBLICACIONES

## 1. PUBLICACIONES DERIVADAS DE ESTE TRABAJO

**TÍTULO:** Impact of the dosimetry approach on the resulting  $^{90}\text{Y}$  radioembolization planned absorbed doses based on  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA SPEC-CT. Is the agreement between dosimetry methods?

**AUTORES:** Verónica Morán, Elena Prieto, Lidia Sancho, Macarena Rodríguez-Fraile, Leticia Soria, Josep M Martí-Climent

**PUBLICACIÓN:** European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging Physics.

**AÑO:** 2020

**FACTOR DE IMPACTO:** 2,574

**TÍTULO:** Radioembolización Hepática con microesferas de  $^{90}\text{Y}$ : aspectos metodológicos y dosimétricos

**AUTORES:** Verónica Morán, Elena Prieto, Lidia Sancho, Macarena Rodríguez-Fraile, Josep M Martí-Climent

**PUBLICACIÓN:** Revista de Física Médica, 20 (1)

**AÑO:** 2019

**FACTOR DE IMPACTO:** -

## 2. PARTICIPACIONES EN CONGRESOS DERIVADAS DE ESTE TRABAJO

**TÍTULO:** Desarrollo de un modelo de partición multi-tumor para dosimetría pre-tratamiento en tratamientos de Radioembolización hepática con <sup>90</sup>Y-microesferas

**AUTORES:** Verónica Morán, Elena Prieto, Leticia Soria, Lidia Sancho, Macarena Rodríguez-Fraile, JM Martí-Climent

**CONGRESO:** 7º Congreso conjunto Sociedad Española de Física Médica y Sociedad Española de Protección Radiológica.

**TIPO DE PARTICIPACIÓN:** Oral

**PUBLICACIÓN:** <https://plataforma.congresosefmsepr.es/event/4/contributions/2398/>

**LUGAR DE CELBRACIÓN:** Online

**FECHA:** 30 mayo - 4 junio 2021

**TÍTULO:** Modelo de Partición en los estudios de radioembolización con <sup>90</sup>Y: Impacto del método empleado para determinar el índice TN en las dosis absorbidas.

**AUTORES:** Verónica Morán, Elena Prieto, Arantxa Zubiria, Lidia Sancho, Borja Aguilar, Macarena Rodríguez-Fraile, JM Martí-Climent

**CONGRESO:** 6º Congreso conjunto Sociedad Española de Física Médica y Sociedad Española de Protección Radiológica.

**TIPO DE PARTICIPACIÓN:** Póster

**PUBLICACIÓN:** <https://plataforma.congresosefmsepr.es/event/1/contributions/597/contribution.pdf>

**LUGAR DE CELBRACIÓN:** Burgos

**FECHA:** 11-14 junio 2019

**TITULO:** Evaluación del impacto de los modelos de cálculo 3D en tratamientos de radioembolización hepática con <sup>90</sup>Y.

**AUTORES:** Verónica Morán, Elena Prieto, Borja Aguilar, Arantxa Zubiria, Lidia Sancho, Macarena Rodríguez-Fraile, Luis Ramos, Edgar F Guillen, JM Martí-Climent

**CONGRESO:** 5º Congreso conjunto Sociedad Española de Física Médica y Sociedad Española de Protección Radiológica.

**TIPO DE PARTICIPACIÓN:** Comunicación Oral

**PUBLICACIÓN:** <https://sefm.es/wp-content/uploads/2017/07/BASE-LLIBRE-ABSTRACTS-REDUCIDO-210617.pdf>

**LUGAR DE CELBRACIÓN:** Girona

**FECHA:** 13-16 de junio 2017

**TITULO:** Dosimetría 3D en la planificación de tratamientos de radioembolización hepática con microesferas de <sup>90</sup>Y.

**AUTORES:** Verónica Morán, Elena Prieto, Arantxa Zubiria, Lidia Sancho, Macarena Rodríguez-Fraile, Luis Ramos, Edgar F Guillen, JM Martí-Climent

**CONGRESO:** 36º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular

**TIPO DE PARTICIPACIÓN:** Comunicación oral

**PUBLICACIÓN:** Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular 36 (Supl 1):1

**LUGAR DE CELBRACIÓN:** Palma de Mallorca

**FECHA:** 24-26 mayo 2017

**TÍTULO:** Personalized dosimetry planning in Radioembolization with <sup>90</sup>Y-microspheres: Methodological Considerations

**AUTORES:** Verónica Morán, Elena Prieto, Arantxa Zubiria, Lidia Sancho, Macarena Rodríguez-Fraile, Benigno Barbés, Luis Ramos. JM Martí-Climent

**CONGRESO:** 29<sup>th</sup> Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine

**TIPO DE PARTICIPACIÓN:** Póster

**PUBLICACIÓN:**

**LUGAR DE CELBRACIÓN:** Barcelona

**FECHA:** 15-19 octubre 2016

### **3. COLABORACIONES DOCENTES DERIVADAS DE ESTE TRABAJO**

**TÍTULO:** Radioembolización

**CURSO:** Dosimetría en Medicina Nuclear Terapéutica

**CENTRO ORGANIZADOR:** Hospital Universitario Central de Asturias

**LUGAR DE CELBRACIÓN:** Oviedo

**FECHA:** 21-22 febrero 2020

**TÍTULO:** Dosimetría en el tratamiento de radioembolización con <sup>90</sup>Y.

**TIPO CURSO:** Curso Pre-congreso

**CENTRO ORGANIZADOR:** 6º Congreso conjunto Sociedad Española de Física Médica y Sociedad Española de Protección Radiológica

**LUGAR DE CELBRACIÓN:** Burgos

**FECHA:** 11-14 junio 2019

