



Pontificia Universidad Javeriana  
Facultad de Ciencias  
Maestría en Física Médica

“Dosimetría en pacientes previa terapia con Lu-177 – DOTATATE”

GLORIA MILENA CAMACHO GARCIA

Trabajo de Grado presentado como requisito parcial para optar el título de  
Maestría en Física Médica

Bogotá, D.C - Colombia

2017

Pontificia Universidad Javeriana  
Facultad de Ciencias  
Maestría en Física Médica



“Dosimetría en pacientes previa terapia con Lu-177 – DOTATATE”

Trabajo de Grado para optar el título de Maestría en Física Médica  
GLORIA MILENA CAMACHO GARCIA

Director: AMILCAR ESTRADA MOLINA, PH.D.  
Profesor Facultad de Ciencias – Pontificia Universidad Javeriana

Co-director: LUZ STELLA VELOZA SALCEDO, PH.D  
Profesor Facultad de Ciencias – Universidad Nacional de Colombia


Bogotá, D.C - Colombia  
Noviembre de 2017


### **NOTA DE ADVERTENCIA**

“La Universidad no se hace responsable por los conceptos emitidos por sus alumnos en sus trabajos de tesis. Sólo velará porque no se publique nada contrario al dogma y a la moral católica y por qué las tesis no contengan ataques personales contra persona alguna, antes bien se vea en ellas el anhelo de buscar la verdad y la justicia”. Artículo 23 de la Resolución No. 13 de julio de 1946.


“Dosimetría en pacientes previa terapia con Lu-177 – DOTATATE”

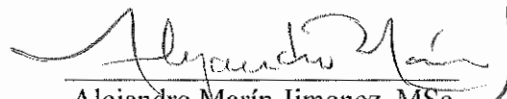
GLORIA MILENA CAMACHO GARCIA

  
Amilcar Javier Estrada Molina Ph. D  
Director

  
Luz Stella Veloz Salcedo, Ph.D  
Co- Director

  
Esperanza Castellanos, Ph.D  
Jurado 1

  
Juan Carlos Ramirez Fontalvo, MD  
Jurado 2

  
Alejandro Marín Jimenez, MSc  
Jurado 3

“Dosimetría en pacientes previa terapia con Lu-177 – DOTATATE”

GLORIA MILENA CAMACHO GARCÍA

---

Alba Alicia Trespacios Rangel, Ph. D  
Directora Programa de Posgrados  
Facultad de Ciencias

---

Concepción Judith Puerta, Ph.D  
Decana  
Facultad de Ciencias

PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA  
FACULTAD DE CIENCIAS  
MAESTRÍA EN FÍSICA MÉDICA  
2018

## **AGRADECIMIENTOS**

Quiero agradecer a todas las personas que estuvieron a mi lado durante este proceso de formación compartiendo sus conocimientos y experiencia. Especialmente agradezco a la Dra. Esperanza Castellanos, al Dr. Amilcar Estrada y a la Dra. Stella Veloza siempre dispuestos aun en la distancia.

Gracias a mi familia por apoyarme en cada decisión y proyecto que comienzo y a mis compañeros de maestría por permitirme compartir sus experiencias de vida.

También quiero agradecer a las instituciones que hicieron posible la realización de este trabajo de grado: Sabbag Radiólogos S.A. en la ciudad de Barranquilla, Clínica las Américas y CEDIMED en la ciudad de Medellín y a Importrans Radiactivos en la ciudad de Bogotá.

# INDICE GENERAL

AGRADECIMIENTOS .....	V
INDICE GENERAL .....	VI
INDICE DE FIGURAS.....	VII
INDICE DE TABLAS.....	VIII
RESUMEN.....	IX
<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>XI</b>
<b>2. MARCO TEÓRICO .....</b>	<b>14</b>
2.1. DECAIMIENTO RADIOACTIVO .....	16
2.1.1. Decaimiento $\alpha$ .....	17
2.1.2. Decaimiento $\beta$ .....	17
2.1.3. Decaimiento $\beta^+$ .....	18
2.1.4. Decaimiento por captura electrónica CE .....	20
2.1.5. Desexcitación nuclear .....	20
2.1.6. Decaimiento del Lu-177 .....	22
2.2. ACTIVIDAD Y DECAIMIENTO RADIOACTIVO .....	23
2.3. LA GAMMACÁMARA.....	25
2.3.1. Principios básicos de funcionamiento de la gammacámara .....	25
2.4. PROCESAMIENTO DE LA IMAGEN EN MEDICINA NUCLEAR.....	31
2.4.1. Regiones y volúmenes de interés .....	33
2.4.2. Curvas de actividad-tiempo.....	34
2.5. DOSIMETRÍA INTERNA .....	34
2.5.1. Dosis absorbida y dosis equivalente .....	35
2.5.2. Cálculo de dosis (Método del MIRD).....	36
<b>3. METODOLOGÍA .....</b>	<b>44</b>
3.1. MATERIALES .....	46
3.1.1. Gamma cámara Infinia Hawkeye 4.....	46
3.1.2. Fuentes radiactivas para calibración .....	47
3.1.3. Software OLINDA.....	48
3.2. CONDICIONES DE ADQUISICIÓN DE DATOS .....	49
3.3. DETERMINACIÓN DEL FACTOR DE CALIBRACIÓN .....	49
3.4. DETERMINACIÓN DEL FACTOR DE TRANSMISIÓN DEL PACIENTE .....	50
3.5. ADQUISICIÓN DE IMÁGENES POST-INYECCIÓN .....	51
<b>4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....</b>	<b>52</b>
4.1. ACTIVIDAD Y FRACCIÓN DE ACTIVIDAD INYECTADA EN CADA REGIÓN.....	52
4.2. FACTORES S.....	53
<b>5. CONCLUSIONES Y TRABAJO FUTURO .....</b>	<b>57</b>
<b>6. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>59</b>
<b>ANEXO A .....</b>	<b>61</b>

## INDICE DE FIGURAS

		Pág.
Figura 2.1	Esquema de decaimiento para emisión $\beta^-$	18
Figura 2.2	Esquema de decaimiento para emisión $\beta^+$	19
Figura 2.3	Esquema de decaimiento por ( $\beta^-$ , $\gamma$ ).	21
Figura 2.4	Esquema de decaimiento radiactivo del Lu-177	23
Figura 2.5	Principios básicos y componentes de la gammacámara.	26
Figura 2.6	Posición del cristal de NaI (Tl) respecto a los tubos fotomultiplicadores	27
Figura 2.7	Principios básicos de un tubo fotomultiplicador	28
Figura 2.8	Ilustración de los diferentes tipos de eventos que pueden ser detectados por una gammacámara	30
Figura 2.9	Ilustración de verificación de un ROI en un estudio de gammagrafía renal estática con DMSA	34
Figura 2.10	Esquema de representación de órgano blanco y órgano fuente.	37
Figura 2.11	Curva de actividad-tiempo hipotética en un órgano fuente. El área bajo la curva representa la actividad acumulada $\tilde{A}$ .	38
Figura 2.12	Relación entre Actividad acumulada y vida media promedio de un radionúclido por decaimiento exponencial.	39
Figura 3.1	Gamma cámara Infinia Hawkeye 4	46
Figura 3.2	Fuente planar de Co-60	48
Figura 3.3	Determinación del factor de calibración para adquisiciones planares	50
Figura 3.4	Determinación del factor de transmisión. (a) Imagen de tasa de conteo con la fuente de transmisión a través del paciente. (b) Imagen de tasa de conteo con la fuente de transmisión en aire	50
Figura 3.5	Adquisición de imágenes del paciente post-inyección	51
Figura 4.1	Curvas de porcentaje de Fracción de Actividad Inyectada (FIA%) para los órganos fuente	53



## INDICE DE TABLAS

		Pág.
Tabla 2.1	Radionúclidos comunes utilizados en un servicio de medicina nuclear	15
Tabla 3.1	Características de la Gammacámara Infinia Hawkeye 4	47
Tabla 3.2	Características de la fuente planar de Co-57	48
Tabla 4.1	Valores de Actividad y Fracción de actividad inyectada para los órganos fuente	52
Tabla 4.2	Número de desintegraciones por unidad de actividad administrada(Bq-h/Bq) en órganos Fuente	54
Tabla 4.3	Factores S para diferentes órganos	55

## RESUMEN

Las terapias con Lutecio-177 (Lu-177) ofrecen un beneficio clínico a pacientes con tumores neuroendocrinos inoperables o que han generado metástasis, por su impacto en la calidad de vida, control de los síntomas y ralentización de la progresión tumoral. Sin embargo, una desventaja de esta terapia es su potencial toxicidad para los órganos y tejidos vecinos, en particular para la médula ósea y los riñones. Por lo anterior, se hace necesario realizar una evaluación de las dosis de radiación que recibirán los pacientes que van a ser sometidos a este tipo de terapia con el fin de predecir los efectos del tratamiento y evitar toxicidad en órganos sanos. En este trabajo, se realizó la evaluación de la dosis de radiación en un paciente candidato a terapia con Lu-177, empleando para esto, el software OLINDA® (Organ Level INternal Dose Assessment) con el método de cuantificación basado en imágenes planares.

La metodología utilizada para el desarrollo de este trabajo se basó en el documento técnico MIRD Pamphlet No. 16, el cual describe las técnicas recomendadas para la adquisición y análisis de datos de la biodistribución radiofarmacéutica en humanos para estimar dosis. Se seleccionó a un paciente voluntario de 45 años, candidato a terapia con Lu-177, a quien previo a dicha terapia se le administró una actividad de 2 mCi de Lu-177, permitiendo de esta manera una adquisición secuencial de imágenes con información de la biocinética del radiofármaco en el paciente.

Para la adquisición de datos y posterior delimitación de las regiones de interés (ROIs) se seleccionaron como órganos a cuantificar, los riñones, el hígado y bazo del paciente. Para determinar la distribución del radiofármaco, se utilizaron imágenes secuenciales gammagráficas planares adquiridas a las 0.5, 3.2 y 23.3 horas con la gammacámara Infinia Hawkeye 4 ® (GE). El análisis de las imágenes permitió la determinación de la actividad acumulada en las ROIs, datos que fueron posteriormente ingresados al software OLINDA® para la determinación de la dosis absorbida en dichas regiones permitiendo establecer los valores de actividad máxima de

Lu-177 a inyectar al paciente para la realización de la terapia sin superar los valores de toxicidad en los órganos en riesgo.

Se analizaron los resultados obtenidos por el método de adquisición de imágenes planares con resultados publicados que utilizaron métodos de adquisición de imágenes SPECT evidenciándose que la técnica SPECT es más exacta debido a que las imágenes planares son proyecciones bidimensionales, con lo cual se pierde la información de profundidad del órgano bajo estudio, además de la reducción del contraste de la imagen lo cual dificulta la detección de las lesiones pequeñas y la diferenciación entre órganos o lesiones que se encuentren superpuestos o ubicados a lo largo de una misma línea de proyección.

Sin embargo, para la implementación de la técnica SPECT se debe garantizar el uso adecuado de parámetros de adquisición, la correcta calibración del sistema de obtención de imágenes y la existencia de un algoritmo de reconstrucción que permita la reconstrucción y procesamiento de la imagen 3D y actualmente esto no es posible con las herramientas convencionales que se tienen en el servicio de medicina nuclear.

Finalmente, se encontró que la implementación de la metodología de imágenes planares para la realización de dosimetría paciente-específico previa a la terapia con Lu-177 en el centro de medicina nuclear es la mejor opción teniendo en cuenta que los valores de dosis obtenidos pueden ser oportunamente mejorados, garantizando la elección de una actividad para tratamiento sin toxicidad a órganos en riesgo y logrando un beneficio clínico en el paciente.

## 1. INTRODUCCIÓN

El empleo de radiofármacos como agentes terapéuticos para el tratamiento del cáncer, cobró una especial relevancia en el campo de la Medicina Nuclear a partir de la década del 90 y se le conoce con el nombre de Radioterapia Metabólica. Los radiofármacos que se han usado más ampliamente para este propósito son, en general, biomoléculas marcadas con radionúclidos emisores  $\beta^-$ , que presentan la propiedad de acumularse selectivamente en un cierto órgano, tejido o lesión. Se aprovecha entonces, el metabolismo seguido por estas moléculas en el organismo, para que se capten selectivamente en la región a tratar y la radiación  $\beta^-$ , la cual tiene la energía necesaria para destruir células y tejidos con los cuales interacciona, pero a corto alcance, lo cual permite que su acción se limite con buena aproximación al sitio donde se acumula el radiofármaco, sin causar daño relevante a las células sanas que rodean la lesión.

El Lu-177 se marca mediante enlace covalente con otras moléculas que hacen el transporte, emite partículas  $\beta^-$  con energías adecuadas para tratamiento presentando una ventaja adicional con respecto a otros radionúclidos emisores beta de mayor energía empleados en Radioterapia Metabólica debido a que emite fotones con energías en el rango de detección de los sistemas de obtención de imágenes empleados en un servicio de medicina nuclear lo que permite la realización de cálculos dosimétricos utilizando estos sistemas.

Las terapias con radionúclidos receptores de péptidos con análogos de la somatostatina, en este caso terapia con  $^{177}\text{Lu}$ - DOTATATE, ofrecen un beneficio clínico a pacientes con tumores neuroendocrinos inoperables o que han sufrido metástasis, gracias al impacto que generan en la calidad de vida del paciente, control de síntomas, ralentización de la progresión tumoral y baja toxicidad.

Por otro lado, la terapia es potencialmente tóxica para los órganos y tejidos vecinos, en particular la médula ósea y los riñones; grandes cantidades de péptidos radiomarcados se conservan en la corteza renal y causan altas dosis de radiación que pueden resultar en la pérdida permanente de la masa de las nefronas y causar como resultado falla renal crónica.

En la actualidad existen diversos protocolos de realización de la terapia en donde se propone una dosis acumulada total dividida en cierto número de ciclos (por ejemplo, de 600 a 800 mCi divididos de 3 a 4 ciclos), sumado a un esquema de protección renal con la infusión de aminoácidos vía endovenosa.

Estos esquemas generalizados pierden aún más exactitud en aquellos pacientes con mayor riesgo de mielo toxicidad (sinergia con fármacos que causen inmunosupresión) o hemogramas cuyo conteo celular esté en el límite inferior tolerado; lo cual hace relevante la realización de dosimetría al paciente para predecir los efectos del tratamiento y evitar toxicidad en órganos sanos.

Debido al auge de la terapia metabólica en el país, es de notable interés en nuestra comunidad fortalecer primero el papel del físico médico en el ámbito de la medicina nuclear, en las áreas de radioprotección y aseguramiento de la calidad, así como en el desarrollo de técnicas de planificación dosimétrica y segundo la realización de terapias adaptadas a las necesidades y condiciones de nuestros pacientes y de los servicios de nuclear.

A razón de lo expuesto anteriormente, fue pertinente la estimación de la dosimetría en pacientes previa terapia con Lu-177 – DOTATATE, en el marco de un trabajo de grado de Maestría en Física Médica. Los objetivos planteados son los siguientes:

**General:** Implementar procedimientos de dosimetría paciente específico previa a terapias con Lu-177-DOTATATE en el servicio de Medicina Nuclear de Sabbag Radiólogos en la ciudad de Barranquilla.

### **Específicos:**

1. Escoger una técnica de adquisición de datos y de medida cuantitativa para el análisis de la biodistribución del radiofármaco, que se ajuste a las necesidades del servicio.
2. Proponer un método ajustado a la práctica para la realización de dosimetría a pacientes previa terapia con Lu-177 – DOTATATE.
3. Diseñar un formato para presentar los datos dosimétricos y decidir el esquema de tratamiento.

Para lo anterior se realizó la evaluación de la dosis de radiación en un paciente candidato a terapia con Lu-177, empleando un método de cuantificación basado en adquisición de imágenes planares y utilizando el software OLINDA® para el procesamiento de los datos obtenidos.

Este documento está dividido en tres capítulos. El primero hace referencia al marco teórico del trabajo desarrollado, en donde se exponen los principios básicos de funcionamiento de la gammacámara, el tratamiento de las imágenes en medicina nuclear para la determinación de regiones y volúmenes de interés y curvas de actividad – tiempo y los principios de dosimetría interna teniendo en cuenta el formalismo del MIRD para el cálculo de la dosis. El segundo capítulo evidencia la metodología seguida para la realización del trabajo, la cual se basó en el documentos técnicos MIRD Pamphlet No. 16 y muestra los materiales utilizados, las condiciones de adquisición de datos, la determinación de los factores de calibración del equipo y de transmisión del paciente hasta llegar a la adquisición de imágenes. El tercer capítulo presenta los resultados obtenidos de Actividad y Fracción de Actividad Inyectada (FIA) y los ajustes necesarios aplicados para la obtención final de los valores de dosis. Este trabajo de grado culmina con la presentación de las conclusiones y la elección del método a seguir para la realización de dosimetría a pacientes con Lu-177 en el servicio de medicina nuclear.

## 2. MARCO TEÓRICO

La medicina nuclear es una especialidad médica que utiliza material radiactivo para el diagnóstico, tratamiento, investigación y prevención de enfermedades.

Usa pequeñas cantidades de compuestos marcados con radionúclidos emisores gamma, para obtener imágenes de un órgano o tejido en particular; estos compuestos marcados se denominan radiofármacos. Una vez el radiofármaco ha sido administrado en el paciente se hace la biocinética del fármaco que deposita la actividad al blanco y a los órganos. El isótopo al desintegrarse emite energía de rayos gamma y beta, los gamma son capaces de salir del cuerpo del paciente siendo dispersada y/o atenuada por el mismo. Esta radiación es detectada por un dispositivo externo sensible a los rayos gamma, denominado gammacámara, que permite la formación de una imagen gracias a la distribución del radionúclido en el cuerpo del paciente. Estas imágenes proveen información biológica del órgano bajo estudio[1].

Con la gammacámara se pueden adquirir imágenes en dos modalidades: imágenes planares y tomografía computarizada por emisión de fotón único SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography). Las imágenes planares muestran la distribución del radionúclido en el paciente desde un ángulo en particular con lo cual se pierde información de profundidad en el órgano de interés, mientras que las imágenes con SPECT son obtenidas de una colección de datos de sección transversal, desde múltiples ángulos alrededor del paciente, favoreciendo la reconstrucción volumétrica de los órganos de interés.

Adicionalmente algunos radiofármacos son utilizados para la realización de terapias. Los radionúclidos usados deben ser emisores de partículas cargadas que depositen su energía dentro de un volumen pequeño. En la tabla 2.1 se listan algunos de los radionúclidos más comunes usados en Medicina Nuclear diagnóstica y terapéutica.

**Tabla 2.1.** Radionúclidos comunes utilizados en un servicio de medicina nuclear

Radionúclido	Tiempo de vida media <sup>1</sup>	Modo de decaimiento	Principales emisiones de fotones $\gamma$	Uso en Medicina Nuclear
<sup>18</sup> F	109.77 min	$\beta^+$	511 keV	Diagnóstico
<sup>131</sup> I	8.025 d	$\beta^-$	364 keV	Terapia / Diagnóstico
<sup>67</sup> Ga	3.261 d	$CE^2$	93, 185, 300 keV	Diagnóstico
<sup>32</sup> P	14.268 d	$\beta^-$	_____	Terapia
<sup>99m</sup> Tc	6.006 h	$TI^3$	140 keV	Diagnóstico
<sup>177</sup> Lu	6.647 d	$\beta^-$	113, 208 keV	Terapia

<sup>1</sup>Brookhaven National Labs – chart of the Nuclides(www.nndc.bnl.gov/chart/chartNuc.jsp)

<sup>2</sup>Captura Electrónica

<sup>3</sup>Transición Isomérica

Los radionúclidos empleados en Medicina Nuclear tienen algunas consideraciones específicas dentro de las cuales están:

- **Tipo y energía de las emisiones.** Se busca que por cada desintegración del radionúclido se tengan rayos  $\gamma$  (para la formación de la imagen) con energía entre 50-600 keV, ya que el rango de detección en energía de la gammacámara es de ese orden. Por ejemplo, los fotones con energías menores a 50 keV tienen una alta probabilidad de ser absorbidos en el cuerpo del paciente y por lo tanto no ser detectadas por el equipo, trayendo como consecuencia un aumento en la dosis de radiación recibida por el paciente.
- **Vida media física.** Debe estar en el rango de segundos a días, preferiblemente minutos u horas debido a que los radionúclidos de vida media larga causan mayor dosis de radiación en el paciente, además de periodos de almacenamiento muy largos para su correcta gestión como desechos radiactivos.
- **Actividad específica.** Se determina por la masa del compuesto que es introducida para una dosis de radiación dada. Los radionúclidos ideales tendrán una actividad específica alta, es decir una concentración de actividad por unidad de volumen significativa, debido a que el radionúclido no debe causar perturbaciones, desde el punto de vista farmacológico, en el sistema biológico bajo estudio.



- **Pureza radionuclídica.** Definida como la fracción de la radiactividad total en la muestra presente en la forma del radionúclido deseado; los contaminantes radionuclídicos incrementan la dosis de radiación en el paciente por lo que se establecen valores límites para el uso de los diferentes radionúclidos.
- **Propiedades químicas.** Se requieren radionúclidos de elementos que se puedan producir usando precursores (formas químicas que se hacen reaccionar fácilmente para formar una amplia gama de productos marcados) y que puedan incorporarse fácilmente en moléculas sin cambios significativos en sus propiedades bioquímicas.

## 2.1. DECAIMIENTO RADIATIVO

El decaimiento radiactivo es un proceso nuclear causado por inestabilidad del núcleo, en el cual éste se transforma en un núcleo más estable mediante la emisión de partículas o radiación electromagnética, liberando energía en el proceso; es, por lo tanto, un proceso espontáneo y no se ve afectado por eventos externos al núcleo.

Durante el decaimiento radiactivo hay conversión de masa en energía; la cantidad de conversión masa-energía total es llamada energía de transición (a veces referido como valor Q) y la mayor parte de esta energía es impartida en forma de energía cinética a las partículas emitidas o convertida en fotones, con una pequeña cantidad cedida como energía cinética al núcleo en retroceso.

Cada nucleído radiactivo tiene un conjunto de propiedades características, entre las que se destacan el modo de decaimiento radiactivo, el tipo de emisiones, la energía de transición y la vida media del radionucleído.

### 2.1.1. Decaimiento $\alpha$

En el decaimiento por emisión  $\alpha$ , un núcleo inestable emite una partícula compuesta por dos protones y dos neutrones denominada partícula  $\alpha$ ; en notación estándar este tipo de decaimiento se representa como [2]:



La desintegración  $\alpha$  ocurre principalmente en núcleos pesados en donde puede garantizarse que el valor de  $Q_\alpha$  sea positivo. Esto implica que la masa en reposo del núcleo padre  $M(X)$  debe ser mayor que la sumatoria de las masas en reposo del núcleo hijo  $M(Y)$  y de la partícula  $\alpha$   $m_\alpha$ , por lo tanto, el valor  $Q_\alpha$  de la desintegración, en términos de la masa nuclear  $M$ , está representado por:

$$Q_\alpha = \{M(X) - [M(Y) + m_\alpha]\}c^2 \quad (2.2)$$

### 2.1.2. Decaimiento $\beta^-$

En este proceso un neutrón en el núcleo es transformado en un protón generando como consecuencia la emisión de un electrón y un antineutrino (la cual no tiene relevancia desde el punto de vista dosimétrico). Esquemáticamente la conversión del neutrón se representa como [2]:



La partícula  $\beta^-$  y el antineutrino  $\bar{\nu}$  son expulsados desde el núcleo y llevan la energía cedida en el proceso en forma de energía cinética. El electrón es llamado partícula  $\beta^-$  y el antineutrino es una partícula no cargada con un rango de alcance del orden de km.

El decaimiento por emisión  $\beta^-$  puede ser representado en notación nuclear estándar como:

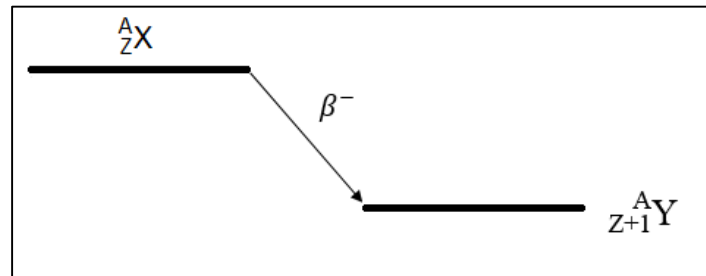


El radionúclido padre (X) y el producto hijo (Y) representan núcleos de diferentes átomos debido a que el número atómico se incrementa en 1; el número másico es el mismo debido a que el número total de nucleones no cambia, éste es por lo tanto un modo de decaimiento isobárico.

El decaimiento  $\beta^-$  puede ocurrir cuando la masa del núcleo padre  $M(X)$  excede la masa del núcleo hijo  $M(Y)$  por más del valor de la masa en reposo del electrón  $m_e$ , con lo anterior el valor  $Q_{\beta^-}$  (en términos de la masa nuclear  $M$ ) de la desintegración está representado por:

$$Q_{\beta^-} = \{M(X) - [M(Y) + m_e]\}c^2 \quad (2.5)$$

En la Fig. 2.1 se puede ver el diagrama de decaimiento para la emisión  $\beta^-$ .



**Figura 2.1.** Esquema de decaimiento para emisión  $\beta^-$ .

Las partículas  $\beta^-$  son difíciles de detectar en Medicina Nuclear debido a su corto poder de penetración en los materiales sólidos; para tejido blando el poder de penetración es de unos pocos milímetros, lo cual impide su detección cuando un detector se ubica fuera del cuerpo del paciente.

### 2.1.3. Decaimiento $\beta^+$

En el decaimiento por emisión de positrones un protón en el núcleo se transforma en un neutrón y en un positrón; tanto positrón  $\beta^+$  como el neutrino son eyectados del núcleo. La conversión del protón se representa esquemáticamente como:

$$p^+ \rightarrow n + \beta^+ + \nu \quad (2.6)$$

Un positrón es la antipartícula de un electrón; después de la eyección del núcleo el positrón pierde su energía mediante colisiones con los electrones atómicos a unos pocos milímetros dentro del tejido humano hasta llegar a aniquilarse (en reposo o en vuelo) con un electrón.

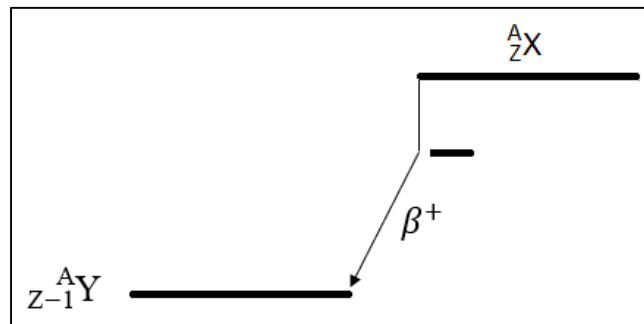
En notación estándar el decaimiento  $\beta^+$  puede ser representado como [2]:

$${}^A_ZX \rightarrow {}^A_{Z-1}Y + \beta^+ + Q_{\beta^+} \quad (2.7)$$

El decaimiento  $\beta^+$  puede ocurrir cuando la masa del núcleo padre  $M(X)$  excede la masa del núcleo hijo  $M(Y)$  por más del valor de la masa en reposo de un positrón  $m_e$ , con lo anterior el valor  $Q_{\beta^+}$  de la desintegración esta representado por:

$$Q_{\beta^+} = \{M(X) - [M(Y) + m_e]\}c^2 \quad (2.8)$$

El esquema de decaimiento se representa en la Fig. 2.2.



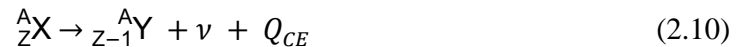
**Figura 2.2.** Esquema de decaimiento para emisión  $\beta^+$

#### 2.1.4. Decaimiento por captura electrónica CE

En el proceso de captura electrónica (CE) un electrón orbital es capturado por el núcleo y se combina con un protón para formar un neutrón; el proceso se representa como:



El neutrino es emitido desde el núcleo llevando parte de la energía de transición, el restante de energía aparece en forma de rayos X característicos y electrones de Auger, los cuales son emitidos por el hijo cuando la vacancia del electrón orbital es ocupada. El decaimiento por CE puede ser representado como[2]:



El proceso de CE puede darse cuando la masa del núcleo padre  $M(X)$  combinada con la masa del electrón  $m_e$  excede la masa del núcleo hijo  $M(Y)$ ; en este caso  $Q_{CE}$  está dado como:

$$Q_{CE} = \{[M(X) + m_e] - M(Y)\}c^2 \quad (2.11)$$

#### 2.1.5. Desexcitación nuclear

Los decaimientos por emisiones  $\alpha$ ,  $\beta^-$ ,  $\beta^+$  y por CE pueden resultar en un núcleo hijo que queda en un estado excitado; el núcleo hijo podrá desexcitarse mediante uno de los siguientes dos procesos [2]:

- **Decaimiento  $\gamma$**

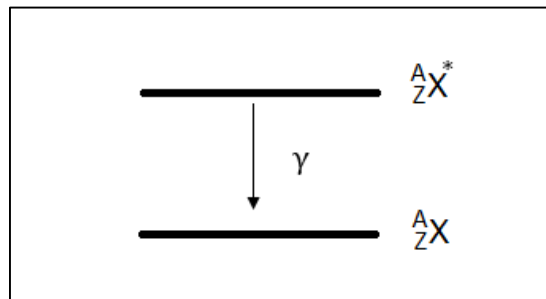
En este proceso el núcleo hijo emite un fotón  $\gamma$  para alcanzar su estado base. En notación estándar este es representado como,



En donde  ${}^A_ZX^*$  representa el núcleo padre y  ${}^A_ZX$  el núcleo hijo; el padre y el hijo representan el mismo radionúclido excepto que el padre está en un estado excitado y el núcleo hijo está en un estado menos excitado o en el estado base. El valor  $Q_\gamma$  de la desintegración es la suma de la energía del fotón  $\gamma$   $E_\gamma$  y de la energía cinética de retroceso del hijo  $(E_K)_H$  de la siguiente forma:

$$Q_\gamma = E_\gamma + (E_K)_H \quad (2.13)$$

Los rayos  $\gamma$  son mas penetrantes que las partículas  $\beta^-$  por lo que pueden ser fácilmente detectados por los equipos utilizados en Medicina Nuclear. En la Fig. 2.3 se observa el esquema de decaimiento por emisión  $\gamma$ .

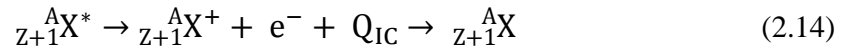


**Figura 2.3.** Esquema de decaimiento para emisión  $\gamma$ .

En ciertas ocasiones el núcleo hijo puede formarse en un estado metaestable o isomérico de larga vida; el decaimiento de este estado metaestable o isomérico por la emisión de un rayo  $\gamma$  es llamado una transición isomérica (TI). Un núcleo en un estado metaestable es identificado con la letra m; en Medicina Nuclear diagnóstica uno de los radionúclidos más utilizados es el Tc-99m.

- **Conversión interna CI**

Si el núcleo hijo decae por transferencia de energía a un electrón orbital, el cual es eyectado en lugar del rayo  $\gamma$ , el proceso se denomina conversión interna CI y el electrón eyectado se denomina electrón de conversión. El proceso es representado como sigue:



en donde  ${}_{Z+1}^AX^*$  representa al núcleo hijo luego del decaimiento  $\alpha$  o  $\beta$ ,  ${}_{Z+1}^AX^+$  representa al estado ionizado del hijo luego de ocurrir el decaimiento por CI y  $Q_{IC}$  representa la energía de transición por CI.

Una pequeña parte de la energía de desexcitación nuclear  $Q_\gamma$  es necesaria para superar la energía de enlace  $E_B$  del electrón, la parte restante de  $Q_\gamma$  es compartida entre el electrón de conversión y el núcleo hijo de retroceso por lo tanto  $Q_{IC}$  se representa como:

$$Q_{IC} = Q_\gamma - E_B = (E_K)_{IC} + (E_K)_H \quad (2.15)$$

en donde  $Q_\gamma$  es la diferencia de energía entre los dos estados excitados;  $(E_K)_{IC}$  es la energía cinética del electrón de conversión eyectado desde el átomo y  $(E_K)_H$  es la energía cinética de retroceso del núcleo hijo.

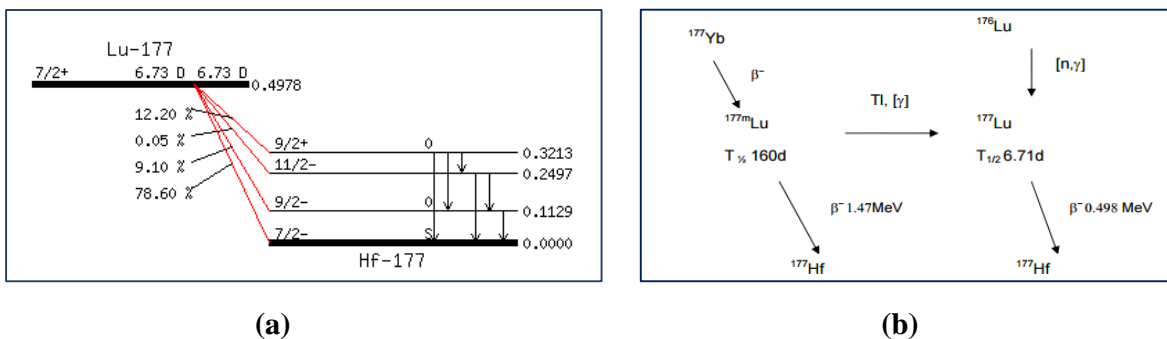
### 2.1.6. Decaimiento del Lu-177

En la Fig. 2.4(a) se muestra el esquemas de decaimiento del Lu-177. El Lu-177 decae por emisión  $\beta^-$  con energías de 498 keV (78,6%), 385 keV (9,1%) y 176 keV (12,2%); estas partículas tienen una penetración moderada en el tejido (de aproximadamente 3 mm), esto lo hace un radionúclido adecuado para el tratamiento de células tumorales que capten el fármaco o metástasis captantes, tras entregar la energía de los betas a células malignas sin que salgan a otros tejidos, eso sería el

ideal, pero sí el radiofármaco se frena en algún órgano sano o en la sangre produce modificaciones celulares que llevan a daños en el tejido y en el órgano.

Adicionalmente, durante el proceso de decaimiento se producen rayos  $\gamma$  con energías de 113 keV (6.4%) y 208 keV (11%) apropiados para obtener imágenes gammagráficas. Este es un aspecto muy importante debido a que al tener acceso a datos farmacocinéticos se puede estimar la dosis de radiación tumoral y por lo tanto se pueden realizar cálculos de dosimetría paciente específico. [3].

En la Fig. 2.4(b) se muestra el esquema de obtención del Lu-177. El Lu-177 puede obtenerse de dos formas, irradiando Lu-176 con neutrones que por activación neutrónica generan Lu-177 o por decaimiento  $\beta^-$  de Yb-177.



**Figura 2.4.** Esquema de decaimiento (a) y obtención (b) de Lu-177[3].

## 2.2. ACTIVIDAD Y DECAIMIENTO RADIOACTIVO

Si se tiene una muestra que contiene  $N$  átomos radiactivos de un radionúclido conocido, la tasa de decaimiento promedio,  $dN/dt$ , para la muestra estará dada por:

$$\frac{dN}{dt} = -\lambda N \tag{2.16}$$

en donde  $\lambda$  es la constante de decaimiento para el radionúclido. Esta constante tiene un valor característico para cada radionúclido y representa la fracción de átomos en una muestra, de un



mismo radionúclido, que sufren decaimiento radiactivo por unidad de tiempo durante un periodo tan corto que sólo una pequeña fracción decae durante ese intervalo [4].

La tasa de decaimiento promedio es la actividad de la muestra. La actividad tiene dimensiones de desintegraciones por segundo (dps) o desintegraciones por minuto (dpm) y es esencialmente el número de desintegraciones por unidad de tiempo de una muestra radiactiva; su unidad de medida en el sistema internacional de medidas es el Bequerel (Bq). La unidad tradicional de medida de la Actividad es el Curio (Ci), el cual tiene un valor de  $3.7 \times 10^{10}$  dps.

A medida que transcurre el tiempo el número  $N$  de átomos activos en la muestra disminuye, por lo tanto, la actividad  $A$  disminuye; lo anterior está descrito por la ecuación exponencial de decaimiento radiactivo:

$$N(t) = N(0)e^{-\lambda t} \quad (2.17)$$

en donde  $N(t)$  es el número de átomos restantes después de un tiempo  $t$ ,  $N(0)$  es el número de átomos presentes en el tiempo  $t = 0$  y  $e^{-\lambda t}$  es la fracción de átomos radiactivos que quedan después de un tiempo  $t$ , llamado factor de decaimiento.

Debido a que la actividad es proporcional al número de átomos el factor de decaimiento aplica también para la actividad en función del tiempo:

$$A(t) = A(0)e^{-\lambda t} \quad (2.18)$$

El decaimiento radiactivo se caracteriza por la desaparición de una fracción constante de la actividad presente en la muestra durante un intervalo de tiempo. Con lo anterior se define la vida media como el tiempo requerido para que la muestra decaiga al 50% de su valor de actividad inicial [4].

Una muestra radiactiva puede contener isotopos estables del elemento representado por el radionúclido de interés. La actividad presente del radioisótopo requerido del total de masa  $M$  de la muestra es llamada actividad específica  $a$  y tiene unidades de Bequerels por gramo; entonces  $a$  se representa como:

$$a = \frac{A}{M} = \frac{\lambda N}{M} = \frac{\lambda N_A}{\mathcal{A}} \quad (2.19)$$

En donde  $N_A$  es el número de Avogadro y  $\mathcal{A}$  es el número másico.

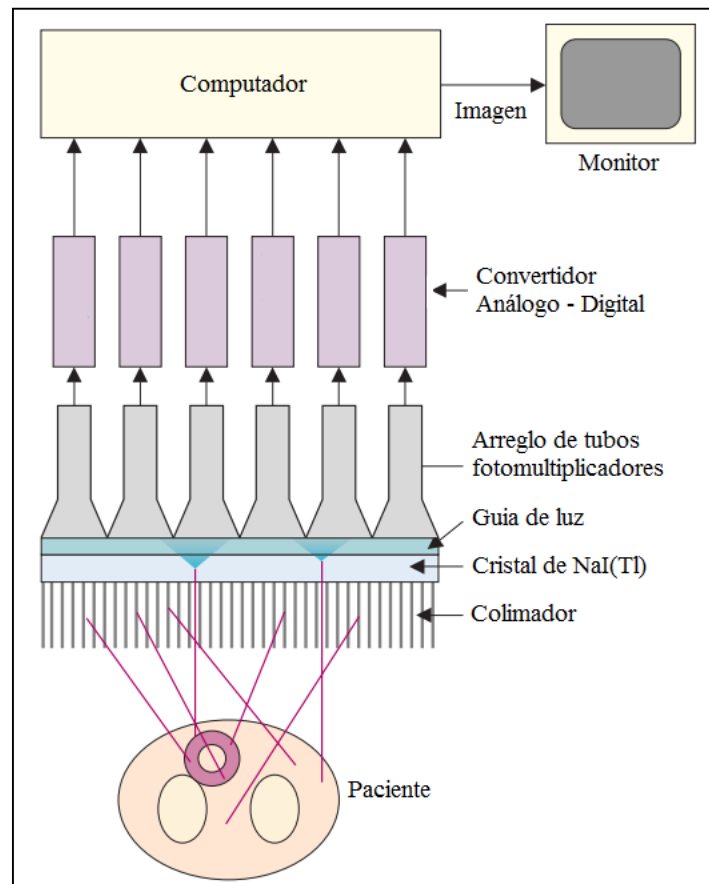
### 2.3. LA GAMMACÁMARA

El propósito de obtener imágenes en Medicina Nuclear es contar con un mapeo de la distribución del radionúclido en el órgano o tejido de interés; lo anterior se logra mediante la ubicación de detectores de radiación externos colocados a diferentes ángulos al cuerpo del paciente.

Las emisiones preferidas son las provenientes de rayos  $\gamma$  con un rango de energía aproximado de 80-300 keV. Los rayos  $\gamma$  de estas energías son lo suficientemente penetrantes en el tejido como para ser detectados y frenados eficientemente por detectores de centelleo. Las partículas alfa y beta son muy poco usadas para la formación de imágenes debido a su corto poder de penetración, lo que hace que en su mayoría sean absorbidas dentro del cuerpo del paciente.

#### 2.3.1. Principios básicos de funcionamiento de la gammacámara

La Fig. 2.5 [1] ilustra los principios básicos de formación de la imagen en una gammacámara. Entre sus componentes principales están un colimador, un cristal de centelleo de NaI(Tl), una guía de luz y un arreglo de tubos fotomultiplicadores.

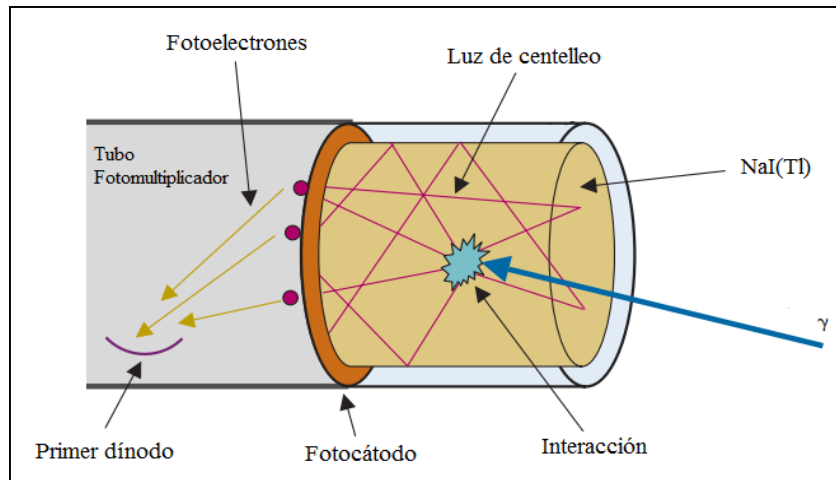


**Figura 2.5.** Principios básicos y componentes de la Gammacámara [1].

El colimador es usado para definir la dirección del rayo  $\gamma$  a ser detectado ya que éstos son emitidos isotrópicamente desde cada porción del radionúclido presente en el paciente. El colimador consiste en una superficie de plomo que contiene un número determinado de ranuras; su función es controlar cuales rayos  $\gamma$  llegarán al detector, por lo que el colimador permite la formación de una imagen proyectada de la distribución de los rayos  $\gamma$  sobre la superficie del cristal de NaI (Tl).

La función del cristal de NaI (Tl), es absorber la radiación proveniente del paciente y por procesos de fluorescencia emitir haces de luz que serán dirigidos a los tubos fotomultiplicadores (ver Fig. 2.6). Dentro de las principales características para su uso en detección de imágenes están:

- conversión eficiente de energía en radiación luminosa.
- transparencia del material a la luz que emite.
- tiempo de emisión de luz mínimo (fluorescencia).
- versatilidad para la construcción de detectores de diversos tamaños y formas.
- propiedades físicas y químicas adecuadas (densidad, índice de refracción, longitud de onda, resistencia mecánica y química, etc.).

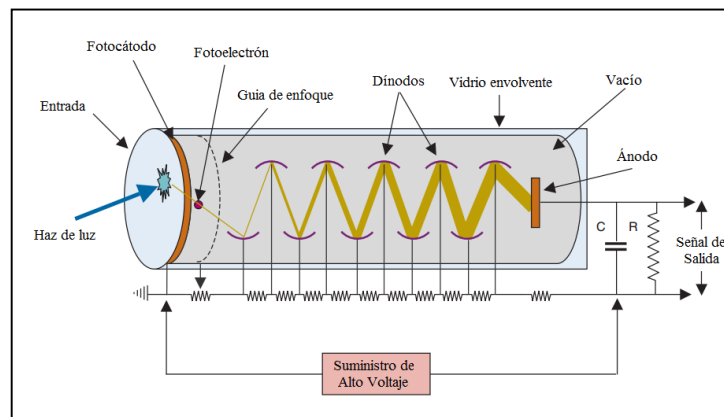


**Figura 2.6.** Posición del cristal de NaI (Tl) respecto a los tubos fotomultiplicadores [1].

En algunas configuraciones de equipos, se ubica una guía de luz entre el cristal de NaI (Tl) y los tubos fotomultiplicadores, ver fig. 2.5; la función de la guía de luz es incrementar la eficiencia de colección de luz, canalizando la luz de centelleo fuera de los huecos que se encuentran entre los tubos fotomultiplicadores y mejorando la uniformidad de colección de luz en función de la posición (esto se logra grabando un patrón diseñado cuidadosamente en la cara de entrada de la guía de luz).

Los tubos fotomultiplicadores son tubos electrónicos que producen un pulso de corriente eléctrica cuando son estimulados por las señales de luz emitidas desde el cristal de centelleo; estas haces de luz interactúan con el fotocátodo que está posicionado a la entrada del tubo liberándose fotoelectrones que incidirán sobre un arreglo específico de dinodos como se muestra en la Fig. 2.7.

Los dinodos son platos metálicos que son mantenidos a un voltaje positivo relativo al fotocátodo y cuya función es atraer los fotoelectrones eyectados desde éste. Al incidir los fotoelectrones contra la superficie del dinodo se liberan algunos electrones secundarios; los electrones secundarios liberados desde el primer dinodo son atraídos hacia el segundo dinodo y así sucesivamente hasta que un haz de electrones incide sobre el ánodo. Con lo anterior un pulso de corriente relativamente grande es producido cuando el tubo es estimulado con una señal incluso muy débil.



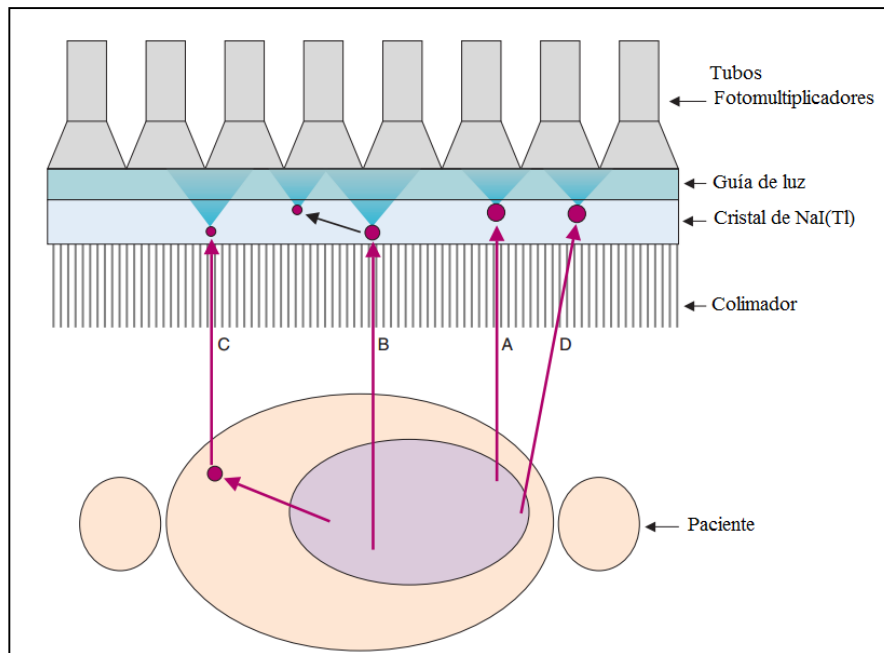
**Figura 2.7.** Principios básicos de un tubo fotomultiplicador [1].

Las señales eléctricas producidas por los tubos fotomultiplicadores son correlacionadas a circuitos lógicos de posición digital o electrónica los cuales determinan la localización de cada evento de centelleo (mediante el uso del peso promedio de las señales del tubo).

Eventos individuales serán analizados por energía sumando las señales de todos los tubos fotomultiplicadores; cuando un evento cae dentro de una ventana de energía seleccionada, la transferencia de las señales de posición X y Y en el monitor es habilitada. Los valores X y Y son almacenados en una matriz bidimensional discreta de elementos de imagen o pixeles y la imagen se forma desde un histograma del número de eventos en cada localización X y Y posible. Un gran número de eventos son requeridos para formar una imagen con calidad que facilite su interpretación debido a que cada pixel debe tener un número suficiente de cuentas para lograr un nivel de señal-ruido aceptable.

Hay cuatro tipos de eventos que pueden ser detectados por la gammacámara y son ilustrados en la Fig. 2.8 [1] de la siguiente manera:

- A. *Eventos válidos:* Un evento es válido cuando el rayo  $\gamma$  es emitido paralelo a una de las ranuras del colimador e interactúa fotoeléctricamente en el cristal de NaI (TI), depositando toda su energía en una única ubicación.
  
- B. *Eventos de dispersión con el detector:* El rayo  $\gamma$  es emitido paralelo a una ranura del colimador e interactúa por dispersión Compton en el cristal de NaI (TI). El fotón dispersado puede interactuar con el detector cediendo el resto de su energía o puede escapar del detector en cuyo caso solamente parte de la energía es cedida en el proceso; en este último caso es probable que el evento sea rechazado ya que no satisface el criterio de energía establecido.
  
- C. *Eventos de dispersión con un objeto:* Puede suceder que un rayo  $\gamma$  dispersado por el cuerpo del paciente pase a través del colimador para ser detectado, estos fotones dispersados producirán una señal muy pequeña en el detector; algunos de estos eventos serán rechazados por discriminación de energía y en algunos casos si el ángulo de dispersión es menor a  $45^\circ$ , la pérdida de energía será muy pequeña siendo el evento aceptado. En estos casos el evento es posicionado unos centímetros fuera del sitio original de emisión, lo cual trae como consecuencia contribuciones al fondo de la imagen y por lo tanto pérdida de contraste.
  
- D. *Penetración septal:* En estos casos el rayo  $\gamma$  es emitido hacia el colimador, pero no en dirección paralela; puede suceder que el rayo  $\gamma$  no sea completamente absorbido por las delgadas paredes del colimador (septas) e interactúe con el cristal de NaI (TI) produciendo como resultado disminución en la nitidez de la imagen.



**Figura 2.8.** Ilustración de los diferentes tipos de eventos que pueden ser detectados por una gammacámara [1].

Los eventos B, C y D pueden causar pérdida de nitidez y contraste en la imagen por lo que el diseño de la gammacámara y los colimadores es muy importante en Medicina Nuclear. Por ejemplo, los colimadores son diseñados para energías específicas con lo que se minimiza la penetración septal mientras se maximiza la sensibilidad para la energía  $\gamma$  dada.

Adicionalmente, puede suceder que se presente la combinación de más de un evento a la vez (por ejemplo, dispersión con el paciente y penetración septal al mismo tiempo) o que ocurra la detección simultánea de dos o más eventos, lo que se denomina acumulación de pulsos; los pulsos tienen un tiempo de duración finita, así que, si un segundo pulso aparece antes de que desaparezca el primero, los dos pulsos se solaparán para formar un solo pulso distorsionado. La acumulación de pulsos conduce a pérdidas de conteo y distorsión de la imagen en la gamma cámara de la siguiente forma:

- **Pérdidas de conteo:** Producen tasas de conteo imprecisas; dichas imprecisiones son descritas por modelos convencionales de tiempo muerto (referido como el tiempo

requerido para procesar los eventos detectados individuales) y pueden ser significativos en el momento de realizar estudios de cuantificación de alta tasa de conteo (por ejemplo, estudios de perfusión miocárdica). Generalmente en una gammacámara cada evento introduce un tiempo muerto sin importar si el evento es realmente contado, entonces si un evento ocurre durante el tiempo muerto de un evento anterior no se contabiliza, pero aun así introduce su tiempo muerto durante el cual no se pueden registrar los sucesos posteriores.

- **Distorsión de la imagen:** En una gammacámara dos eventos detectados **simultáneamente** en diferentes posiciones en el detector son grabados como un evento único con una energía igual a la suma de los dos eventos, en una posición en algún lugar entre ellos. Si los dos eventos son válidos en el fotopico, su energía total va a exceder el valor límite aceptado por la ventana del analizador de alto pulso y por lo tanto los dos eventos serán rechazados, dando como resultado perdidas de conteo; por otra parte, es posible que dos fotones dispersados tengan un total de energía que esté dentro del límite aceptado y por lo tanto los dos eventos inválidos sean aceptados como un evento único válido. El resultado visible a altas tasas de conteo es que se añade un fondo difuso a la imagen lo que finalmente se traduce en pérdida de contraste.

#### 2.4. PROCESAMIENTO DE LA IMAGEN EN MEDICINA NUCLEAR

En Medicina Nuclear las imágenes son grabadas como imágenes digitales, con el fin de poder procesar dichas imágenes una vez han sido adquiridas y así maximizar la información de interés.

Una imagen digital es aquella en la cual los eventos son localizados dentro una matriz que comprende un número finito de elementos de imagen discretos llamados pixeles; cada pixel tiene una localización digital dentro de la matriz. Para una imagen en la gammacámara, cada pixel corresponde a un rango de localizaciones físicas posibles medidas desde el centro del detector. La subdivisión electrónica de la imagen de la gammacámara en una matriz de pixeles es lograda usando un convertidor análogo-digital sobre las señales de posición x-y para cada evento grabado. Cuando la adquisición de la imagen se termina, la intensidad de cada pixel tiene un



valor entero discreto correspondiente al número de eventos registrados en su localización correspondiente.

Las imágenes digitales son caracterizadas por el tamaño de la matriz y la profundidad del pixel. El tamaño de la matriz se refiere al número de elementos de imagen discretos en la matriz; en Medicina Nuclear se pueden usar tamaños de matriz desde (32 x 32) hasta (1024 x 1024) pixeles. La profundidad del pixel se refiere al número máximo de eventos que pueden ser grabados por pixel; esto afecta el número de escalas de grises que pueden ser verificados en la imagen.

Las imágenes adquiridas pueden ser verificadas y procesadas en programas más o menos sofisticados dependiendo del modelo de la gammacámara y de la modalidad del servicio de Medicina Nuclear. Existe una gran variedad de técnicas de procesamiento, algunas de las cuales son automáticas (realizadas completamente por el equipo) mientras que otras son interactivas (requiriendo el ingreso manual de datos por parte del usuario).

Dentro de las técnicas de procesamiento de imágenes se tienen varias herramientas de visualización de la imagen, por ejemplo, se puede realizar el cambio de una escala de grises lineal a una escala de color o a una escala de gris no lineal y limitar el rango de valores de pixeles mostrados. Esto permite manejar el contraste en la imagen para resaltar un área de interés.

Pueden utilizarse técnicas de suavizado con el fin de promediar los valores locales del pixel para reducir el efecto de variación de pixel a pixel y así reducir el ruido en la imagen, sin embargo, este efecto puede potenciar la pérdida de detalles en la imagen.

La técnica de segmentación permite dividir la imagen hasta un nivel de subdivisión en el que se aislen las regiones de interés, con lo anterior se pueden definir automáticamente ROIs que permitan clasificar diferentes tipos de tejidos basados en su captación del radiotrazador.

Es común en Medicina Nuclear realizar múltiples imágenes en diferentes tiempos del mismo tejido y órgano, por ejemplo, en el caso de control de progresión de una enfermedad en donde se

piden imágenes diagnósticas con periodicidad semestral o anual. Para poder comparar precisamente estas imágenes es necesario que las mismas sean perfectamente alineadas; este proceso es conocido como co-registro infra modal de imágenes; en general el co-registro permite la comparación de imágenes en una misma técnica o entre diferentes técnicas, por ejemplo, permite comparar imágenes gammagráficas con imágenes de resonancia o imágenes tomográficas.

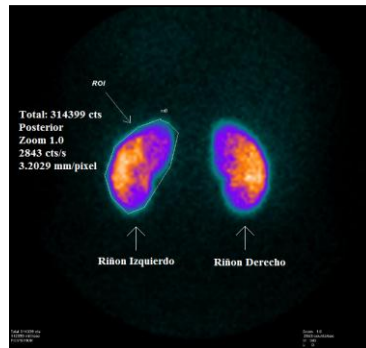
A continuación, se definen las dos técnicas de interés para la realización de dosimetría interna en medicina nuclear.

#### **2.4.1. Regiones y volúmenes de interés**

Las imágenes planares y de SPECT pueden proveer información cuantitativa de la distribución del radiotrazador en el cuerpo. Las imágenes en 2-D pueden adicionalmente dar información de la concentración relativa de un radiotrazador en diferentes áreas.

Las regiones de interés o ROI (Regions of Interest) son usadas para extraer datos numéricos de estas imágenes y son en esencia una delimitación que se superpone a la imagen. El tamaño, el contorno y la posición de la ROI puede ser definido y posicionado por el usuario, utilizando una selección predeterminada de contornos geométricos (rectángulos, círculos etc.); alternativamente se puede crear una ROI irregular usando el cursor de imagen en la pantalla.

En el monitor se pueden analizar ROIs que contienen información del número total de cuentas, número promedio de cuentas por segundo entre otros parámetros, tal como se muestra en la Fig. 2.9. En este caso la ROI se dibujó manualmente sobre una imagen estática posterior realizada a un paciente de estudio gammagrafía renal. El radiofármaco utilizado (Tc-99m –DMSA) permite que la actividad administrada al paciente se deposite en los riñones.



**Figura 2.9.** Ilustración de verificación de un ROI en un estudio de gammagrafía renal estática

Algunas estructuras de interés se extienden en 3-D y cubren múltiples planos de imágenes en un conjunto de datos tomográficos. En estos casos para asegurar que los valores de las ROIs están representando la estructura completa es necesario dibujarlas sobre todos los múltiples planos continuos que contengan el objeto; así todas las ROIs pueden ser conectadas para formar lo que se denomina un volumen de interés o VOI (Volume of Interest).

#### 2.4.2. Curvas de actividad-tiempo

En Medicina Nuclear es de interés conocer la tasa de cambio de captación del radiotrazador en un órgano o tejido específico debido a que esto provee información directa acerca de un proceso biológico en particular. Los datos son analizados definiendo un ROI sobre una toma específica o copiando el ROI a través de varias tomas; los datos de los diferentes ROI a través de las tomas pueden usarse para crear curvas de Actividad-Tiempo, mostrando la concentración del radiotrazador en función del tiempo en el tejido definido por el ROI. Ver Fig. 2.11[1].

### 2.5. DOSIMETRÍA INTERNA

Debido a que los radiofármacos pueden causar daño a nivel celular, es necesario estimar cuantitativamente la dosis recibida por los tejidos involucrados a fin de conocer el riesgo potencial de daño que puede causar la radiación ionizante en dichos tejidos y órganos.

Uno de los aspectos más importantes para evaluar los efectos de la radiación ionizante en un órgano es conocer la cantidad de energía de radiación depositada por unidad de masa en el órgano en un estudio o terapia en particular; el cálculo de la energía de radiación depositada por los radionúclidos internos es el objetivo de la dosimetría interna. Con lo anterior la dosimetría interna permite, utilizando la información anatómica del paciente (en forma de imágenes funcionales planáres o SPECT), realizar el cálculo de la dosis de radiación que será absorbida por los distintos órganos de interés y por lo tanto tomar las medidas necesarias para disminuir la toxicidad del tejido sano y órganos en riesgo durante la realización de una terapia, garantizando por lo tanto una mejor predicción y control del tratamiento.

### 2.5.1. Dosis absorbida y dosis equivalente

- **Dosis absorbida  $D$ :** En términos de la energía impartida  $\epsilon$  podemos definir  $D$  como el valor esperado de la energía impartida a la materia por unidad de masa en un punto de interés [4]; entonces  $D$  en un punto  $P$  en un volumen  $V$  puede ser representada como sigue:

$$D = \frac{d\epsilon}{dm} \quad (2.20)$$

En donde  $d\epsilon$  esta dado para un volumen infinitesimal  $dv$  en un punto  $P$ , y  $dm$  es la masa en  $dv$ . Las unidades de medida de la dosis absorbida son el gray (Gy) y el rad, en donde 1 Gy es equivalente a 100 rad.

- **Dosis absorbida promediada en un órgano o tejido,  $D_T$ :** Es una magnitud de interés en protección radiológica que se define como la dosis absorbida promediada sobre el volumen de un órgano o tejido  $T$  (no en un punto) [4], entonces  $D_T$  se define como:

$$D_T = \frac{1}{m_T} \int D dm = \frac{\bar{\epsilon}}{m_T} \quad (2.21)$$

En donde  $\bar{\epsilon}$  es la energía media impartida al órgano o tejido y  $m_T$  es la masa del órgano o tejido en consideración.

- **Dosis equivalente  $H_T$ :** Esta cantidad tiene en cuenta el daño biológico relativo causado por la interacción de la radiación con el tejido. La definición de dosis equivalente se basa en la dosis absorbida promediada  $D_{T,R}$  en el volumen de un órgano o tejido específico  $T$ , debido a un tipo de radiación  $R$  ( $R$  se refiere al tipo y energía de la radiación incidente sobre el cuerpo humano o emitida por radionúclidos residentes dentro del cuerpo[5]). La dosis equivalente en un órgano o tejido  $H_T$  se define como:

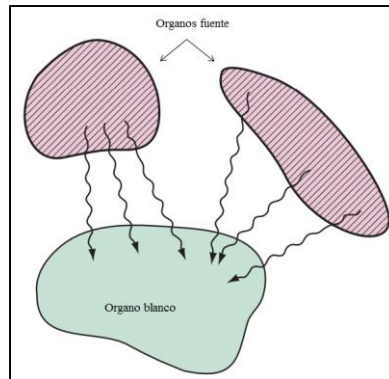
$$H_T = \sum_R W_R D_{T,R} \quad (2.22)$$

En donde la suma es realizada sobre todos los tipos de radiación involucrados y  $W_R$  es el factor de ponderación de la radiación  $R$ ; estos valores son establecidos por la ICRP (International Commission on Radiological Protection) y se basan en datos experimentales de la eficacia biológica relativa (cociente entre una dosis de radiación de referencia y la dosis de radiación considerada que producirá el mismo efecto biológico) de los diferentes tipos de radiación para dosis bajas.

Las unidades de medida para la dosis equivalente son el sievert (Sv).

### 2.5.2. Cálculo de dosis (Método del MIRD)

La dosis depositada en los órganos tratados por medio de terapias metabólicas en Medicina Nuclear se basa principalmente en el modelo dosimétrico descrito en el MIRD (Medical Internal Radiation Dose) [1]. El formalismo se basa en el método dosimétrico de fracción absorbida en el cual se calcula la dosis liberada a un *órgano blanco* debido a la radiactividad contenida en uno o más *órganos fuente* en el cuerpo, Fig. 2.10. La fuente y el blanco pueden ser en ciertos casos el mismo órgano.



**Figura 2.10.** Esquema de representación de órgano blanco y órgano fuente [1].

Para el cálculo de la dosis absorbida promedio el formalismo asume una distribución de actividad uniforme en el órgano fuente y que la deposición de energía en los órganos blancos es homogénea. Adicionalmente el modelo presenta constantes obtenidas de modelos matemáticos humanoides con órganos y estructuras atómicas de tamaño y contornos de referencia, así como valores estándar de posición y distancia entre ellos.

El procedimiento general para el cálculo de la *dosis de radiación*  $D$  en un órgano blanco debido a la radiactividad en un órgano fuente es el siguiente:

1. Se determina el tiempo y actividad cedida por la radiación en el órgano fuente.
2. Se calcula la cantidad de energía de radiación emitida por el órgano fuente; esta depende de las energías de emisión del radionúclido y de su frecuencia de emisión.
3. Se determina la fracción de energía emitida por el órgano fuente que es absorbida por el órgano blanco; ésta depende del tipo y energía de emisión y de las características anatómicas de los órganos fuente y blanco (tamaño, contorno y distancia entre ellos).

Existen variaciones en el metabolismo y distribución de los radionúclidos en cada uno de los pacientes, especialmente dependiendo del estadio de la enfermedad; adicionalmente la distribución dentro del órgano puede no ser homogénea, dando lugar a incertidumbres en la especificación de la dosis.

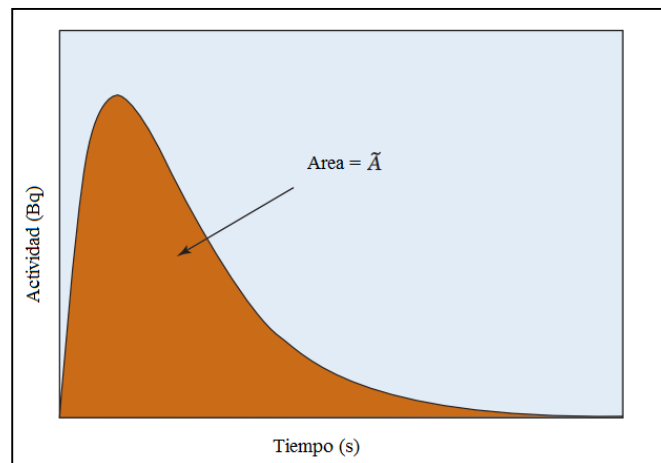
### 2.5.2.1. Actividad acumulada, $\tilde{A}$

La actividad acumulada  $\tilde{A}$  es la medida del número total de desintegraciones radiactivas que ocurren durante el tiempo en que el radionúclido está presente en el órgano [5]. En el sistema internacional de medidas, la actividad acumulada se expresa en términos de Bq x s.

Debido a que cada radiotrazador tiene su propia distribución espacial y temporal en el cuerpo, determinada por el metabolismo, captación, excreción del paciente como también por el decaimiento físico del radionúclido, la cantidad de actividad contenida en el órgano fuente varía con el tiempo. Si se conoce la curva de actividad-tiempo se puede calcular la actividad acumulada por un órgano fuente midiendo el área bajo la curva, ver Fig. 2.11. Matemáticamente si la curva de actividad-tiempo es descrita como una función de  $A(t)$ , entonces

$$\tilde{A} \approx \int_0^{\infty} A(t)dt \quad (2.23)$$

Se asume que la actividad es administrada al paciente en un tiempo  $t = 0$  y es medida hasta ser eliminada completamente en el órgano ( $t = \infty$ ).



**Figura 2.11.** Curva de actividad-tiempo hipotética en un órgano fuente. El área bajo la curva representa la actividad acumulada  $\tilde{A}$  [1].

Para estimar la dosis de radiación recibida por un radiotrazador particular son necesarias las curvas de actividad-tiempo de los órganos principales. Para simplificar el cálculo se pueden tener en cuenta las siguientes situaciones:

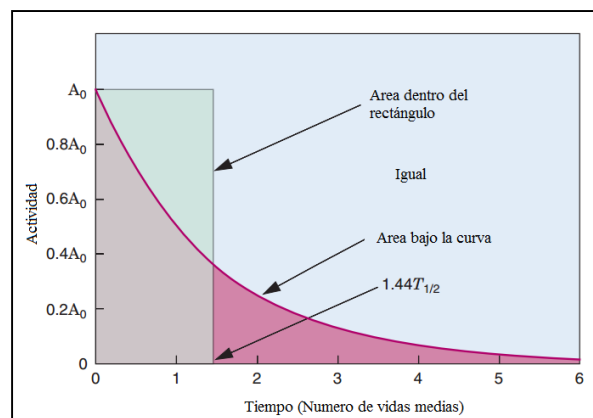
1. *Que la captación por el órgano sea instantánea*, es decir muy rápida con respecto a la vida media del radionúclido y por lo tanto no se produzca excreción biológica. En este caso la curva de actividad-tiempo se describirá teniendo en cuenta la Ec. (2.18). de la siguiente forma:

$$\tilde{A} \approx A_0 \int_0^{\infty} e^{-\frac{0.693t}{T_p}} dt = 1.44T_p A_0 \quad (2.24)$$

En donde la cantidad  $1.44T_p$  es el tiempo de vida promedio del radionúclido; por lo tanto, la actividad acumulada en el órgano fuente, cuando es eliminada solamente por decaimiento físico, es igual a la actividad inicial  $A_0$  en  $t$  igual a cero.

Ver Fig. 2.12. El tiempo de vida promedio  $\tau$  de los átomos en una muestra radiactiva tiene un valor que es característico del núclido y se relaciona con la constante de decaimiento  $\lambda$  por:

$$\tau = \frac{1}{\lambda} = \frac{T_{1/2}}{\ln 2} \quad (2.25)$$



**Figura 2.12.** Relación entre actividad acumulada y el tiempo de vida promedio de un radionúclido por decaimiento exponencial [1].



2. *Que la captación sea instantánea y la eliminación sea solamente por excreción biológica, no por decaimiento físico o que la vida media física sea muy larga en comparación de la excreción biológica.* Esto puede ser descrito por un conjunto de componentes de excreción exponencial en donde una fracción  $f_1$  de actividad inicial  $A_0$  sea excretada con una vida media biológica  $T_{b1}$ , una fracción  $f_2$  con  $T_{b2}$  y así sucesivamente; la actividad acumulada estará dada entonces por

$$\begin{aligned}\tilde{A} &\approx A_0 \int_0^{\infty} f_1 e^{-\frac{0.693t}{T_{b1}}} dt + A_0 \int_0^{\infty} f_2 e^{-\frac{0.693t}{T_{b2}}} dt + \dots \\ &= 1.44T_{b1}f_1A_0 + 1.44T_{b2}f_2A_0 + \dots\end{aligned}\quad (2.26)$$

3. *Que la captación sea instantánea pero la eliminación por excreción biológica y decaimiento físico seas significativas.* En este caso si la excreción biológica es descrita por una curva exponencial de un sólo componente con vida media biológica  $T_b$ , y vida media física  $T_p$ , entonces la eliminación total estará descrita por esta curva con una vida media efectiva  $T_e$  dada por:

$$\frac{1}{T_e} = \frac{1}{T_p} + \frac{1}{T_b}\quad (2.27)$$

En donde la actividad acumulada está dada por:

$$\tilde{A} \approx 1.44T_eA_0\quad (2.28)$$

Si existe más de un componente para la curva de excreción biológica, se aplica el mismo concepto de la ecuación 2.16 reemplazando la vida media biológica por la vida media efectiva.

4. *Que la captación no sea instantánea*, en este caso una cantidad significativa de decaimiento físico ocurre durante el proceso de captación, antes de que la actividad alcance el órgano fuente de interés. Frecuentemente la captación puede ser descrita por una ecuación exponencial de la forma:

$$A(t) = A_0 \left( 1 - e^{-\frac{0.693t}{T_u}} \right) \quad (2.29)$$

En donde  $T_u$  es el tiempo medio de captación biológica; la actividad acumulada está dada por:

$$\tilde{A} \approx 1.44 T_e A_0 \left( \frac{T_{ue}}{T_u} \right) \quad (2.30)$$

En donde  $T_e$  es la vida media de excreción efectiva y  $T_{ue}$  es el tiempo medio de captación efectivo.

### 2.5.2.2. *Constante de dosis absorbida de equilibrio, $\Delta$ [1]*

Esta constante corresponde a la energía emitida por unidad de actividad acumulada y debe ser calculado para cada tipo de emisión del radionúclido y está dado por:

$$\Delta_i = 1.6 \times 10^{-13} N_i E_i \quad (2.31)$$

Las unidades de medida serán en Gy. Kg / Bq. s;  $E_i$  es la energía promedio de la emisión  $i^{th}$  y  $N_i$  es la frecuencia relativa de esa emisión por el radionúclido.

El producto entre la actividad acumulada y la constante de dosis absorbida de equilibrio es igual a la energía de radiación emitida por la emisión  $i^{th}$ , durante el tiempo que la radiactividad está presente en el órgano fuente.

### 2.5.2.3. *Fracción absorbida, $\phi$*

El paso final es determinar la fracción de energía emitida por el órgano fuente que es absorbida en el órgano blanco, es decir la fracción absorbida  $\phi$ . La fracción absorbida depende de cantidad de radiación que llegue al órgano blanco, así como de su volumen y composición, es decir del tipo y energía de la emisión y de la relación anatómica del par fuente-blanco.

El valor de  $\phi$  debe ser calculado para cada tipo de emisión desde el radionúclido y para cada par fuente-blanco. La notación  $\phi_i(r_k \leftarrow r_h)$  se usa para indicar la fracción absorbida de energía liberada desde un órgano fuente  $r_h$  a un órgano blanco  $r_k$  para la emisión  $i^{th}$  del radionúclido.

La energía total absorbida está dada por:

$$\text{Energía total absorbida (Gy} \cdot \text{Kg)} = \tilde{A} \sum_i \phi_i(r_k \leftarrow r_h) \Delta_i \quad (2.32)$$

La sumatoria incluye los valores de  $\phi_i$  y  $\Delta_i$  para todas las emisiones del radionúclido. La energía absorbida por el órgano blanco dividida por la masa del órgano blanco  $m_i$  da como resultado la dosis absorbida promedio en Gy por el órgano blanco debida a la actividad en el órgano fuente:

$$\bar{D}(r_k \leftrightarrow r_h) = \frac{\tilde{A}}{m_t} \sum_i \phi_i(r_k \leftrightarrow r_h) \Delta_i \quad (2.33)$$

Con lo anterior la dosis total para un órgano blanco es obtenida sumando las dosis desde todos los órganos fuente en el cuerpo.

### 2.5.2.4. *Fracción absorbida específica $\phi$ y teorema de reciprocidad de dosis*

La fracción absorbida específica es la fracción de radiación emitida por el órgano fuente que es absorbida por gramo de masa del órgano blanco y está dada por:

$$\varphi = \frac{\phi}{m_t} \quad (2.34)$$

El teorema de la reciprocidad dice que para un par de órganos dados la fracción absorbida específica es la misma, sin importar cuál es el órgano fuente y cuál el órgano blanco:

$$\varphi_i(r_k \leftarrow r_h) = \varphi_i(r_h \leftarrow r_k) \quad (2.35)$$

Con lo anterior la energía absorbida por gramo es la misma para radiación viajando desde  $r_h$  hacia  $r_k$  que desde  $r_k$  hacia  $r_h$ .

#### **2.5.2.5. Dosis media por actividad acumulada, S**

Los cálculos de dosis de radiación pueden ser complejos debido a las múltiples emisiones que se deben considerar; debido a esto se introdujo el concepto de dosis media por actividad acumulada S (en unidades de Gy/Bq) de la siguiente forma:

$$S(r_k \leftrightarrow r_h) = \frac{1}{m_k} \sum_i \phi_i(r_k \leftrightarrow r_h) \Delta_i \quad (2.36)$$

Finalmente, si se tienen los valores S y la actividad acumulada  $\tilde{A}$ , la dosis promedio en un órgano está dada por:

$$\bar{D}(r_k \leftrightarrow r_h) = \tilde{A} \times S(r_k \leftrightarrow r_h) \quad (2.37)$$

### 3. METODOLOGÍA

La metodología seguida para la realización de este trabajo se basó en el documento técnico MIRD Pamphlet No. 16 [7]; este reporte describe las técnicas recomendadas para la adquisición y análisis de datos de biodistribución radiofarmacéutica en humanos para estimar dosis usando el esquema MIRD.

Para determinar la distribución del radiofármaco se utilizaron imágenes secuenciales, obteniendo los datos cuantitativos de adquisiciones gammagráficas planares; se siguieron tres etapas: recolección, análisis y procesamiento de datos, como se describe a continuación:

- Primera etapa (recolección de datos): se procedió a la identificación de las regiones fuente, la determinación de muestras temporales y la adquisición de datos. Para la identificación de las regiones fuente, se utilizaron vistas conjugadas de imágenes planares secuenciales (usando vista anterior y posterior). En la determinación de muestras temporales, se seleccionaron los tiempos de muestreo mientras que para la adquisición de datos se realizaron conteos de transmisión a través del paciente, la verificación del factor de calibración del sistema y conteos de imágenes cuantitativas planares utilizando una gamma cámara de doble cabeza.
- Segunda etapa (análisis de datos): con los factores de calibración y datos de conteo obtenidos, se realizó el cálculo de la actividad en los ROI en función del tiempo. Teniendo en cuenta lo establecido en el documento técnico MIRD Pamphlet 16 [7], la Actividad en cada órgano se cuantificó con el método de conteo de vista conjugada como sigue:

$$A = F \sqrt{\frac{I_{AP}}{F}} \times \frac{f}{c} \quad (3.1)$$

En donde,

- $I_A$  y  $I_P$  son las tasas de conteo obtenidas en cada región ROI en las posiciones anterior y posterior respectivamente, estos datos fueron corregidos teniendo en cuenta el factor de corrección de background  $F$  (cuantificados dibujando ROIs en el tejido circundante a cada órgano de interés) y el factor de transmisión por atenuación del paciente  $\mathcal{F}$ .
- $C$  es el factor de calibración de la gammacámara, con un valor de 1.6 cps/MBq para la gammacámara usada.
- El factor  $f$  tiene en cuenta las correcciones por atenuación de la región fuente y espesor de la fuente.

Se realizaron correcciones por superposición entre el hígado y riñón aplicando el siguiente factor de corrección:

$$I_{SO} = \frac{I_O - I_S}{N_O - N_S} \times N_O \quad (3.2)$$

En donde,

- $I_{SO}$  es la tasa de conteo neto de la region superpuesta
- $I_O$  y  $I_S$  son las tasas de conteo obtenidas en el organo y en la region superpuesta y
- $N_O$  y  $N_S$  son las cuentas por pixel en el organo y en la región superpuesta.
- Tercera etapa (procesamiento de los datos obtenidos): en esta etapa se procedió a la integración de curvas actividad-tiempo (determinación del área bajo estas curvas) con el fin de obtener la suma de todas las transiciones nucleares y la actividad acumulada en cada región fuente.

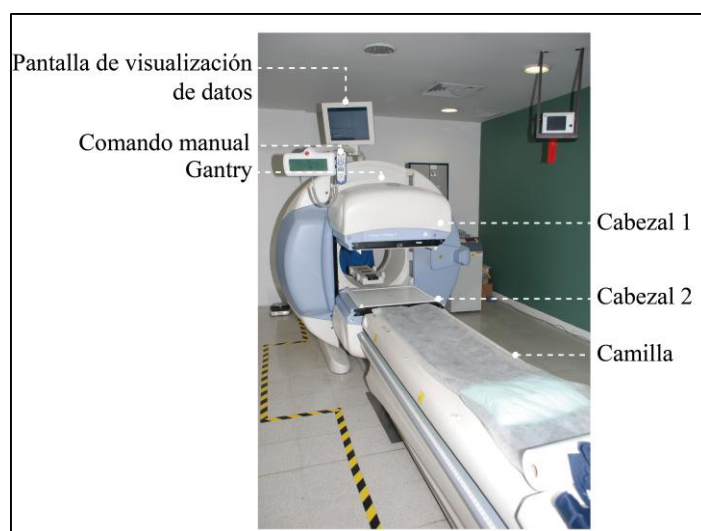
Con los valores de porcentaje de fracción de actividad inyectada se calcularon los factores  $S$  o valores de dosis media por unidad de actividad acumulada haciendo uso de la herramienta computacional OLINDA. Finalmente, con los valores de dosis en los órganos blanco se establecieron los valores de actividad máxima a inyectar al paciente, con el fin de garantizar una dosis absorbida en riñones de 23 Gy.

### 3.1. MATERIALES

#### 3.1.1. Gamma cámara Infinia Hawkeye 4

Para la realización de las imágenes se utilizó la gamma cámara Infinia Hawkeye 4 (casa comercial GE Healthcare, sede central Waukesha, USA) de doble cabeza; ver Fig. 3.1. Las dos cabezas pueden ser posicionadas en varias localizaciones sobre el gantry circular, lo que permite adquirir dos diferentes vistas del paciente. Por ejemplo, permite la adquisición de una imagen de cuerpo entero, con las dos cabezas posicionadas a 180° la una de la otra, de tal manera que se obtengan imágenes planares simultaneas en las posiciones anterior y posterior del paciente. Las características del equipo se encuentran descritas en la tabla 3.1.

Adicionalmente a la adquisición de imágenes planares, el equipo puede adquirir imágenes tomográficas en modo SPECT (single photon emission tomography) y SPECT/CT (computed tomography) formando un sistema de imágenes híbrido. Con el SPECT se tienen imágenes en dos dimensiones (2-D) proyectadas a diferentes ángulos alrededor del cuerpo del paciente (vistas anterior, posterior, lateral y oblicua) y con la tecnología de SPECT/CT se pueden correlacionar los datos de la distribución biocinética del radiofármaco, obtenidos con el SPECT, con los datos de reparo anatómico obtenidos de la imagen CT.



**Figura 3.1** Gamma cámara Infinia Hawkeye 4.

**Tabla 3.1** Características de la gamma cámara Infinia Hawkeye 4 [14].

Característica	Tipo y/o cantidad
Detectores	NaI
Número de tubos fotomultiplicadores	59 circulares
Tamaño de pixel	76 y 38 mm
Rango de energía de lectura	40 – 511 keV

### 3.1.2. Fuentes radiactivas para calibración

Para obtener el factor de calibración de la gamma cámara y el factor de transmisión, se utilizaron las siguientes fuentes radiactivas:

- Fuente planar de Co-57
- Fuente puntual de Lu-177

La fuente radiactiva planar de Co-57 está fabricada en un material epóxico de entre 60 y 65 cm de diámetro, en forma rectangular, que contiene Co-57 dispersado uniformemente, (ver Fig. 3.2). El encapsulado está certificado por el fabricante para garantizar condiciones de hermeticidad durante su transporte y manipulación en el servicio de medicina nuclear. La actividad de la fuente de Co-57, utilizada en el momento de la adquisición de los datos, fue de 4.49 mCi. Sus características pueden ser verificadas en la tabla 3.2.





**Figura 3.2** Fuente planar de Co-60

La fuente puntual de Lu-177 se adquiere en el momento de realización de las medidas; la muestra es manipulada en la cámara de bioseguridad del cuarto caliente del servicio, siguiendo los protocolos de protección radiológica. La actividad utilizada para la obtención del factor de transmisión fue de 2 mCi.

**Tabla 3.2** Características de la fuente planar de Co-57

Característica	Tipo y/o cantidad
Serie	1375-104
Actividad inicial	270 MBq (10 mCi)
Fecha de referencia	1 de Nov. de 2009
Área activa	61 cm x 42 cm
Cápsula	IPL parte 038482
Material de base y recubrimiento	Termoplástico duro

### 3.1.3. Software OLINDA

El software OLINDA (Organ Level Internal Doses Assessment) utiliza factores S para múltiples isotopos y modelos antropomórficos, permitiendo la realización de cálculos y modelado cinético

para dosis de radiofármacos a partir de regresión de los datos de actividad acumulada suministrados por el usuario.

La aplicación tiene una biblioteca de modelos que permite el cálculo de estas dosis para personas de diferentes edades y tamaños y para mujeres en diferentes etapas del embarazo. Además, la aplicación ha incorporado resultados para varios sistemas de órganos diferentes no incluidos en estos modelos de todo el cuerpo, específicamente un modelo de próstata, cavidad peritoneal, cabeza y cerebro, riñón de múltiples partes y esferas de densidad unitaria.

### **3.2. CONDICIONES DE ADQUISICIÓN DE DATOS**

Para la implementación del MIRD 16 [7], se seleccionó un paciente voluntario de 45 años de edad, candidato a terapia con Lu-177 / DOTATATE, a quien se le administró 2 mCi (antes de la terapia) de Lu-177 para la formación de las imágenes a las 0.5, 4 y 24 horas. Para la adquisición de datos y posterior obtención de ROIs se identificaron como regiones fuente los riñones, hígado, y bazo del paciente. Las técnicas de cuantificación de las imágenes obtenidas fueron realizadas mediante la obtención de ROIs a adquisiciones planares de vista conjugada.

### **3.3. DETERMINACIÓN DEL FACTOR DE CALIBRACIÓN**

Para obtener el factor de calibración de la gammacámara Infinia Hawkeye 4, se realizaron adquisiciones de la siguiente manera:

- Se llevó a cabo con un conteo planar estándar durante 5 minutos, de la fuente puntual de Lu-177 de 2 mCi, ubicada en la camilla; ver Fig. 3.3.

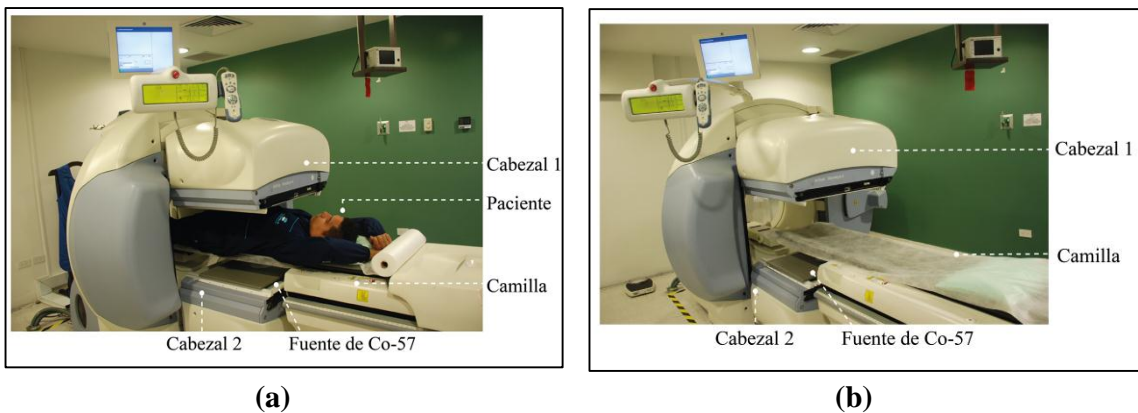


**Figura 3.3** Determinación del factor de calibración para adquisiciones planares.

El factor de calibración fue medido en cada tiempo de adquisición para verificar que la respuesta del sistema se mantuvo constante durante la toma de imágenes y por lo tanto no existieron cambios que pudieran afectar la tasa de cuentas.

### 3.4. DETERMINACIÓN DEL FACTOR DE TRANSMISIÓN DEL PACIENTE

El factor de transmisión fue calculado utilizando la fuente de Co-57. Las imágenes se realizaron con paciente y sin paciente (ver Fig. 3.4). Para estas medidas, al paciente no se le administró material radiactivo.



**Figura 3.4** Determinación del factor de transmisión. (a) Imagen de tasa de conteo con la fuente de transmisión a través del paciente. (b) Imagen de tasa de conteo con la fuente de transmisión en aire.

La medida del factor de transmisión fue basado en la adquisición de cuentas relativas con y sin paciente y permitió la obtención de los datos de corrección por la atenuación producida por el paciente.

Adicionalmente a estos datos se obtuvieron datos de transmisión a diferentes espesores para tener en cuenta la profundidad de cada uno de los órganos bajo estudio.

### 3.5. ADQUISICIÓN DE IMÁGENES POST-INYECCIÓN

La adquisición de las imágenes planares, al paciente inyectado con 2 mCi de Lu-177, se realizaron en las vistas anterior y posterior, para los tiempos establecidos (0.5, 4 y 24 horas). Las regiones de interés (ROIs) para cuerpo entero, hígado, riñones y bazo fueron definidas sobre las imágenes obtenidas en las vistas anterior y posterior. Ver figura 3.5.

Para la adquisición de las imágenes se utilizó una fuente patrón con el fin de tener en cuenta el decaimiento físico de la fuente radiactiva a lo largo de los diferentes tiempos de adquisición del protocolo.

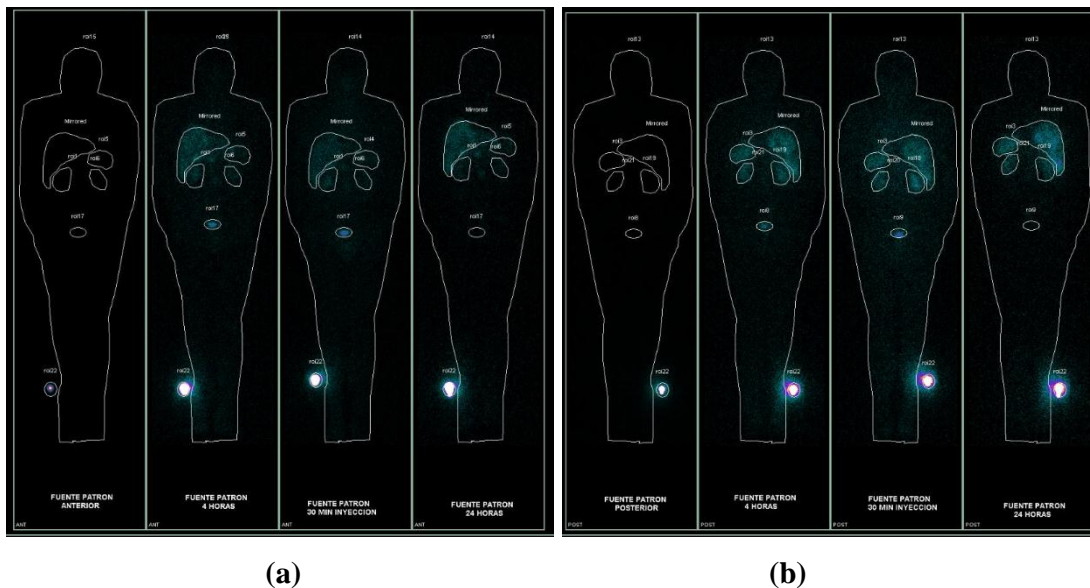


Figura 3.5 Adquisición de imágenes planares post-inyección. (a) Anterior. (b) Posterior.

## 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En este capítulo se presentan los resultados obtenidos de la etapa de recolección de datos, así mismo el análisis de los datos obtenidos para los tiempos establecidos y finalmente los resultados de la dosis máxima a administrar al paciente con el fin de garantizar las restricciones de dosis a riñón de 23 Gy y a medula ósea de 2 Gy .

### 4.1 ACTIVIDAD Y FRACCIÓN DE ACTIVIDAD INYECTADA EN CADA REGIÓN

En la tabla 4.1 se presentan los valores de actividad y fracción de actividad inyectada obtenidos para cada uno de los ROIs escogidos. Los valores de fracción de actividad inyectada fueron determinados en cada caso dividiendo la Actividad en el ROI ( $A_{ROI}$ ) por la Actividad administrada ( $A_0$ ).

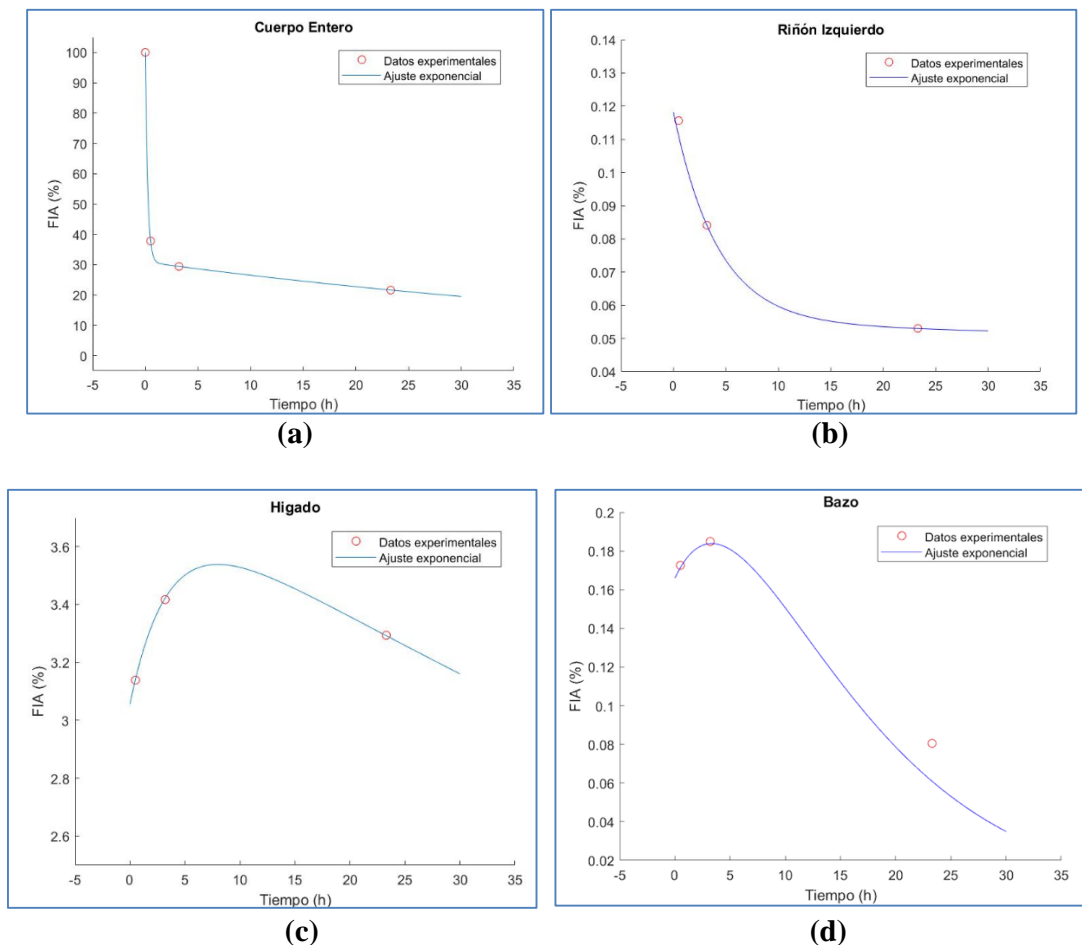
**Tabla 4.1.** Valores de Actividad y Fracción de actividad inyectada para los órganos fuente

Órgano	Tiempo (h)	Actividad (MBq)	Fracción de Actividad Inyectada FIA (%)
Cuerpo entero	0,5	29,108	37,822
	3,2	22,639	29,417
	23,3	16,641	21,624
Riñón derecho	0,5	0,112	0,145
	3,2	0,087	0,113
	23,3	0,064	0,084
Riñón izquierdo	0,5	0,089	0,116
	3,2	0,065	0,084
	23,3	0,041	0,053
Hígado	0,5	2,416	3,139
	3,2	2,630	3,417
	23,3	2,535	3,294
Bazo	0,5	0,133	0,173
	3,2	0,142	0,185
	23,3	0,062	0,081

## 4.2 FACTORES S

Las curvas de fracción de actividad inyectada en función del tiempo, obtenidas para los diferentes órganos, fueron ajustadas a funciones exponenciales con coeficientes de transferencia constante. Los datos obtenidos en la tabla 4.1 fueron ajustados mediante mínimos cuadrados (no lineales) integrados en el software OLINDA®.

Como se observa en las Fig. 4.1 (a) y 4.1 (b) los datos para cuerpo entero y riñones son bien ajustados con un modelo bi-compartimental con dos fases de eliminación, mientras que para el caso del hígado y el bazo los datos fueron ajustados a un modelo bi-compartimental con una fase de captación y una de eliminación.



**Figura 4.1** Curvas de porcentaje de Fracción de Actividad Inyectada (FIA%) para los órganos fuentes. (a) FIA para cuerpo entero [ $FIA = 30.9e^{-0.015t} + 69.1e^{-4.54t}$ ]. (b) FIA para riñones

[ $FIA = 0.0567e^{-0.383t} + 0.0985e^{-0.00684t}$ ]. (c) FIA para Hígado [ $FIA = 3.08e^{-0.00614t} - 0.743e^{-0.280t}$ ]. (d) FIA para vaso [ $FIA = 1.07e^{-0.101t} - 0.9e^{-0.133t}$ ].

La curva de cuerpo completo muestra un comportamiento inicial en el que el proceso de eliminación biológica es predominante y posteriormente la mayor contribución a la disminución de dosis es el decaimiento físico del radionúclido.

El comportamiento bi-compartmental de la curva de cuerpo entero muestra una disminución rápida, seguida de una disminución mas lenta. Este resultado es comparable con los estudios realizados por Garkavij M y colaboradores [15] y G Brolin y colaboradores [16].

Los resultados obtenidos demuestran que el punto de medición a las 24 horas es indispensable para garantizar la interpretación de las graficas obtenidas manteniendo un balance entre la seguridad del paciente y la aplicabilidad clínica.

El número de desintegraciones en cada órgano se obtuvo mediante la integración de las curvas. Estos valores están reportados en la tabla No. 4.2.

**Tabla 4.2.** Número de desintegraciones por unidad de actividad administrada(Bq-h/Bq) en órganos Fuente

Órgano	(Bq-h/Bq administrado)
Riñones	0,0901
Hígado	3,62
Bazo	0,0358
Cuerpo Entero	2,03

Los factores S obtenidos con OLINDA para algunos órganos, multiplicando las masas de los órganos del fantoma para el hombre de referencia por un factor de 1.17 (determinado por el peso del paciente) son presentados en la tabla 4.3.

Con el valor S obtenido para riñones se puede realizar la estimación de la actividad terapéutica usando el factor limitante de dosis máxima absorbida en riñones de 23 Gy [11], obteniendo en este caso que para una actividad administrada de 200 mCi, el paciente recibe en riñones una dosis de 228 mGy, lo cual puede permitir la realización de los 3 ciclos de terapia sin sobrepasar el límite.

El otro valor a considerar para la realización de la terapia es la aplicación del límite de 2 Gy en médula ósea[11]; en este caso de los resultados obtenidos se puede verificar que la dosis en médula fue de aproximadamente de 115,4 mGy, lo cual permitiría la realización de los 3 ciclos.

**Tabla 4.3.** Factores S para diferentes órganos

Órgano	Dosis Órgano (mSv/ MBq)
Intestino Delgado	0,021
Pared Estomacal	0,0208
Pared del Corazón	0,0211
Riñones	0,0307
Hígado	0,169
Pulmones	0,0207
Páncreas	0,0219
Medula Ósea	0,0156
Bazo	0,0188
Testículos	0,0199
Tiroides	0,0202
Cuerpo Entero	0,0248

Para la realización de dosimetría con Lu-177 se recomienda en la literatura [17] la adquisición de 3 a 5 imágenes en diferentes tiempos. En este estudio se utilizaron tres puntos de adquisición teniendo en cuenta que el proceso implica tiempo de máquina y que adicionalmente se debía garantizar la estabilidad del radiofármaco. Con lo anterior para los cálculos de actividad acumulada se considera que a partir del último de adquisición se presente únicamente decaimiento físico del radiofármaco y no la eliminación biológica lo que hace más restrictivos los resultados garantizando así las diferencias que puedan presentarse por la no adquisición de puntos posteriores.



Los resultado de la dosimetría mostrados en esta sección son confiables dado que aunque la técnica de imágenes planares depende de la delimitación de la ROI y del entrenamiento propio del usuario se pudo comprobar que estas regiones fueron correctamente definidas en las imágenes planares obtenidas para la cuantificación de la dosimetría al compararlas con imágenes SPECT-CT que se muestran en la Fig. 4.2.

El formato establecido como recomendación a seguir para la presentación de resultados obtenidos de dosimetría interna previa terapia con Lu-177-DOTATATE, se encuentra en el anexo A. En este formato entre otras cosas se encuentra lo referente a los datos personales del paciente, las características del equipo y fuentes radiactivas utilizadas, técnica de adquisición de imágenes factores de corrección utilizados, fuente de obtención de los valores S etc. Toda esta información contenida en el formato esta acorde a la literatura especializada en dosimetría interna [18] y a las necesidades del servicio.

## 5. CONCLUSIONES Y TRABAJO FUTURO

Con los resultados obtenidos se puede concluir que es viable la implementación del procedimiento de dosimetría interna para pacientes, previa a terapias con Lu-177- DOTATATE, en la práctica clínica, siguiendo el método de adquisición de imágenes planares y utilizando la herramienta computacional OLINDA.

Los resultados dosimétricos obtenidos para el paciente candidato a terapia nos permiten calcular una actividad máxima de administración superior a 600 mCi, garantizando una dosis absorbida en riñón por debajo de 23 Gy. Sin embargo para complementar el procedimiento se establece que la dosis absorbida en medula debe ser obtenida por medición actividad de muestras en sangre en diferentes tiempos con el fin de garantizar la restricción de 2 Gy.

Se evidenció que los datos dosimétricos obtenidos por medio de la técnica de imágenes planares pueden ser influenciados por la forma de delineación de los ROIs en el momento de obtención de las tasas de conteo en los órganos blanco lo que se traduce en una mayor sensibilidad en los resultados de actividad en función del tiempo. Para los datos obtenidos en hígado es necesario aplicar correcciones por los tumores presentes y por la superposición con el riñón derecho.

Para los datos ajustados de las curvas actividad-tiempo en cuerpo entero, el hecho de tener un modelo bi-compartimental con dos fases de eliminación puede sugerir que el paciente realizó una eliminación mayor por heces que por orina en la primera fase; éstas consideraciones pueden ser estudiadas con un número mayor de datos experimentales para diferentes pacientes, lo cual abre la posibilidad de realizar estudios posteriores.

No se pueden comparar nuestros resultados con el comportamiento del tiempo de residencia en pacientes sanos por cuanto no se tienen valores de tiempos de residencia de Lu-177 para los diferentes órganos en pacientes sanos,

Como trabajo futuro se busca comparar los resultados obtenidos con esta técnica de imágenes planares y los que se obtengan con técnicas de imágenes 3D; como también comparar para una misma técnica diferentes algoritmos de obtención de factores S.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

- [1] **Simon R. Cherry, James A. Sorenson, Michael E. Phelps.** *Physics in Nuclear Medicine*, 3Edición.
- [2] **Ervin B. Podgorsak.** *Radiation Physics for Medical Physicists*, 2 Edición.
- [3] **Jerrold T. Bushberg, J Anthony Seibert, Edwin M. Leidholdt, JR, Jhon M. Boone.** *The Essential Physics of Medical Imaging*, 2 Edición.
- [4] **Frank Herbert Attix.** *Introduction to Radiological Physics and Radiation Dosimetry*, Wiley-Interscience publication/Jhon Wiley & Sons, Inc. NJ, USA. 1986.
- [5] **Michael G. Stabin.** *Fundamentals of Nuclear Medicine Dosimetry*.
- [6] **Herman Cember, Thomas E. Johnson.** *Introduction to Health Physics*, 4 Edición.
- [7] **Jeffrey A. Siegel, Stephen R. Tomas, James B. Stubbs, Michael G. Syabin et al.** “*MIRD Pamphlet No. 16: Techniques for Quantitative Radiopharmaceutical Biodistribution Data Acquisition and Analysis for Use in Human Radiation Dose Estimates*”. Jnm.snmjournals.org. Apr 7, 1998.
- [8] **Michael Garkavij, Mattias Nickel, Katarina Sjo , Michael Ljungberg, Tomas Ohlsson, Karin Winga , Sven-Erik Strand, y Jan Tennvall.** “*<sup>177</sup>Lu-[DOTA<sup>0</sup>,Tyr<sup>3</sup>] Octreotate Therapy in Patients With Disseminated Neuroendocrine Tumors: Analysis of Dosimetry With Impact on Future Therapeutic Strategy*”. Cancer. 1084-1092. (2010)
- [9] **F. Guerriero, M.E.Ferrari, F.Botta, F.Fioroni, E.Grassi, A.Versari, A.Sarnelli, M.Pacilio, E.Amato, L.Strigari, L.Bodei, G.Paganelli, M.Iori, G.Pedroli, and M.Cremonesi.** “*Kidney Dosimetry in <sup>177</sup>Lu and <sup>90</sup>Y Peptide Receptor Radionuclide Therapy: Influence of Image Timing, Time-Activity Integration Method, and Risk Factor*”. Hindawi Publishing Corporation ,ID 93535.(2013).

- [10] **Michael Ljungberg, Anna Celler, Mark W. Konijnenberg, Keith F. Eckerman, Yuni K. Dewaraja, and Katarina Sjögren-Gleisner.** “*MIRD Pamphlet No. 26: Joint EANM/MIRD Guidelines for Quantitative <sup>177</sup>Lu SPECT Applied for Dosimetry of Radiopharmaceutical Therapy*”. J Nucl Med. DOI: 10.2967/jnumed.115.159012. (2016).
- [11] **Mattias Sandström, Ulrike Garske-Román, Dan Granberg , Silvia Johansson, Charles Widström, Barbro Eriksson, Anders Sundin , Hans Lundqvist, and Mark Lubberink.** “*Individualized Dosimetry of Kidney and Bone Marrow in Patients Undergoing <sup>177</sup>Lu-DOTA-Octreotate Treatment*”. J Nucl Med. DOI: 10.2967/jnumed.112.107524. (2013).
- [12] **Johan Gustafsson, Gustav Brolin, Maurice Cox, Michael Ljungberg, Lena Johansson and Katarina Sjögren Gleisner.** “*Uncertainty propagation for SPECT/CT-based renal dosimetry in <sup>177</sup>Lu peptide receptor radionuclide therapy*”. (2015).
- [13] **Barry W. Wessels, Mark W. Konijnenberg, Roger G. Dale et al.** “*MIRD Pamphlet No. 20: The Effect of Model Assumptions on Kidney Dosimetry and Response – Implications for Radionuclide Therapy*”. Jnm.snmjournals.org. Nov 2008
- [14] **5195413-100** *Infinia Hawkeye 4 Product datasheet. Copyright GE Healthcare. 2007.*
- [15] **Chisrtiane Schuchardt, Harshad R. Kulkarni, Vikas Prasad et al.** *The Bad Berka Dose Protocol: Comparative Results of Dosimetry in Peptide Receptor Radionuclide Therapy using <sup>177</sup>LuDOTATATE, <sup>177</sup>LuDOTANOC, and <sup>177</sup>LuDOTATOC.* 2012.
- [16] **Gustav Brolin, Johan Gustafsson, Michael Ljungberg and Katarina Sjogreen Gleisner.** *Pharmacokinetic digital phantoms for accuracy assessment of image- based dosimetry in <sup>177</sup>Lu-DOTATATE peptide receptor radionuclide therapy.* 2015.
- [17] **E Guerrero, M. E. Ferrari, F Botta, F Fiorori et al.** Kidney Dosimetry in Lu-177 and Y-90 Peptide Receptor Radionuclide Therapy: Influence of Image Timing, Time – Activity Integration Method, and Risk Factors.
- [18] **M Lassmann, C. Chiesa, G Flux, M. Bardies.** EANM Dosimetry Committee Guidance Document: good practice of clinical dosimetry reporting

## **ANEXO A**

### **FORMATO DE DOSIMETRIA INTERNA TERAPIA CON Lu-177-DOTATATE**

**FORMATO DE DOSIMETRIA INTERNA  
TERAPIA CON Lu-177-DOTATATE**

**FECHA:** \_\_\_\_\_ **SEDE:** \_\_\_\_\_

**1. INFORMACIÓN DEL PACIENTE**

**Nombre:** \_\_\_\_\_ **C.C.:** \_\_\_\_\_

**Ocupación:** \_\_\_\_\_ **Ingreso No.:** \_\_\_\_\_

**Edad:** \_\_\_\_\_ **Peso:** \_\_\_\_\_ **Estatura:** \_\_\_\_\_

**Resumen de Datos Clínicos:**

---

---

---

**Fecha realización terapia:** \_\_\_\_\_ **Médico Responsable:** \_\_\_\_\_

**2. INFORMACIÓN DE EQUIPOS Y FUENTES DE CALIBRACIÓN**

**Sede:** \_\_\_\_\_

**Gammacámara:**

**S/N:** \_\_\_\_\_ **Modelo:** \_\_\_\_\_ **Software:** \_\_\_\_\_

**Fuente de Co-57:**

**S/N:** \_\_\_\_\_ **Actividad:** \_\_\_\_\_ **Fecha actividad inicial:** \_\_\_\_\_

**Activímetro:**

S/N: \_\_\_\_\_ Modelo: \_\_\_\_\_ Fecha control de calidad: \_\_\_\_\_

**3. CALCULOS DOSIMÉTRICOS**

**a. Recolección de datos:**

Tipo de imágenes a adquirir: \_\_\_\_\_

Método de dosimetría aplicado y software: \_\_\_\_\_

Regiones de interés: \_\_\_\_\_

Actividad de Lu-177: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_ Hora: \_\_\_\_\_

Proveedor:

ESPACIO PARA ETIQUETA DE RADIOFARMACIA

Numero de puntos de datos para el paciente: \_\_\_\_\_

<b>FECHA</b>	<b>HORA</b>	<b>TIPO DE IMÁGENES REALIZADAS</b>	<b>OBSERVACIONES</b>



**b. Análisis de datos:**

- Valores de actividad y fracción de actividad inyectada:

Órgano	Tiempo (h)	Actividad (MBq)	Fracción de Actividad Inyectada FIA (%)
Cuerpo entero			
Riñón derecho			
Riñón izquierdo			
Hígado			
Bazo			

- Valores S: Fuente: \_\_\_\_\_

**Resumen dosimétrico**

Órgano	Dosis Órgano (mSv/ MBq)
Intestino Delgado	
Pared Estomacal	
Pared del Corazón	
Riñones	
Hígado	
Pulmones	
Páncreas	
Medula Ósea	
Bazo	

<b>Testículos</b>	
<b>Tiroides</b>	
<b>Cuerpo Entero</b>	

Correcciones aplicadas: \_\_\_\_\_

- Actividad máxima a inyectar:

Restricción: \_\_\_\_\_ Actividad maxima de Lu-177 a inyectar: \_\_\_\_\_

Restricción: \_\_\_\_\_ Actividad maxima de Lu-177 a inyectar: \_\_\_\_\_

Restricción: \_\_\_\_\_ Actividad maxima de Lu-177 a inyectar: \_\_\_\_\_

Restricción: \_\_\_\_\_ Actividad maxima de Lu-177 a inyectar: \_\_\_\_\_

**OBSERVACIONES:** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**FIRMA FÍSICO MÉDICO:** \_\_\_\_\_ **FECHA:** \_\_\_\_\_