ESCUELA DE DOCTORADO
INTERNACIONAL DE LA USC

Sara
Neira Castro

Tesis doctoral

Dosimetría individualizada de radiofármacos en medicina nuclear: cálculos Monte Carlo, modelos biocinéticos y modelos de respuesta.

Santiago de Compostela, 2022

Programa de doctorado en Física Nuclear y de Partículas

TESIS DE DOCTORADO

DOSIMETRÍA INDIVIDUALIZADA DE RADIOFÁRMACOS EN MEDICINA NUCLEAR: CÁLCULOS MONTE CARLO, MODELOS BIOCINÉTICOS Y MODELOS DE RESPUESTA

Sara Neira Castro

ESCUELA DE DOCTORADO INTERNACIONAL DE LA UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

PROGRAMA DE DOCTORADO EN FÍSICA NUCLEAR Y DE PARTÍCULAS

SANTIAGO DE COMPOSTELA

AÑO 2022

DECLARACIÓN DO AUTOR/A DA TESE

D./Dna. **Sara Neira Castro**

Título da tese: **Dosimetría individualizada de radiofármacos en medicina nuclear: cálculos Monte Carlo, modelos biocinéticos y modelos de respuesta**

Presento a miña tese, seguindo o procedemento axeitado ao Regulamento, e declaro que:

1) A tese abarca os resultados da elaboración do meu traballo.
2) De ser o caso, na tese faise referencia ás colaboracións que tivo este traballo.
3) Confirmo que a tese non incorre en ningún tipo de plaxio doutros autores nin de traballos presentados por min para a obtención doutros títulos.
4) A tese é a versión definitiva presentada para a súa defensa e coincide a versión impresa coa presentada en formato electrónico

E comprométome a presentar o Compromiso Documental de Supervisión no caso de que o orixinal non estea na Escola.

En **Santiago de Compostela**, **03 de Decembro de 2021**.

Sinatura electrónica

AUTORIZACIÓN DO DIRECTOR / TITOR DA TESE

Dosimetría individualizada de radiofármacos en medicina nuclear: cálculos Monte Carlo, modelos biocinéticos y modelos de respuesta

D. Juan Pardo Montero, D. Jacobo Guiu Souto e D. Faustino Gómez Rodríguez

INFORMA/N:

Que a presente tese, correspóndese co traballo realizado por Dna. Sara Neira Castro, baixo a miña dirección/titorización, e autorizo a súa presentación, considerando que reúne os requisitos esixidos no Regulamento de Estudos de Doutoramento da USC, e que como director desta non incorre nas causas de abstención establecidas na Lei 40/2015.

De acordo co indicado no Regulamento de Estudos de Doutoramento, declara tamén que a presente tese de doutoramento é idónea para ser defendida en base á modalidade de Monográfica con reprodución de publicacións, nos que a participación do/a doutorando/a foi decisiva para a súa elaboración e as publicacións se axustan ao Plan de Investigación.

En ....., ... de ..... de 20..

Asdo. Juan Pardo Montero (codirector)

Asdo. Jacobo Guiu Souto (codirector)

Asdo. Faustino Gómez Rodríguez (titor)

Agradecimientos

Los que me conozcan saben que soy un poco “toxo”. Con diferencia, esta es la parte de esta tesis que más comeduras de cabeza ha costado. Espero que la gratitud que siento no se resienta por la mala calidad de estas líneas.

En primer lugar, me gustaría agradecer este trabajo a mis directores de tesis de los que he aprendido tanto. Al Dr. Juan Pardo Montero, que siempre se ha preocupado porque este proyecto saliera adelante. Gracias por la experiencia, motivación y por la confianza depositada, por tu generosidad y apoyo. Especialmente, por tu tolerancia “con estos jóvenes que se van de botellón” que no apreciamos el buen cine de actualidad, como las películas de *Alien* o *Rambo*, ni conocemos a los hermanos Marx. Al Dr. Jacobo Guiu Souto, por sus consejos y por haberme motivado a introducirme en el “mundillo” de la investigación.

Quiero hacer mención la Dra. Araceli Gago Arias por esas horas y cafés compartidos. También a mi tutor, el Dr. Faustino Gómez Rodríguez, por su tiempo.

Gracias también a todos los coautores de los distintos trabajos que forman parte de este proyecto, a los servicios de Radiofísica del Hospital Universitario de Santiago de Compostela y Centro Oncológico de Galicia, y al Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela.

Finalmente, en el plano personal hay demasiada gente a la que agradecer por su apoyo tanto en los momentos malos como en los buenos. Gracias especialmente a Javier por sus ánimos y apoyo incondicional a lo largo de los años. A toda mi familia, especialmente a mis padres, Ana y Jose Luis, a mi hermana Esther y muy cariñosamente a mi abuela Regina. A María José y José Manuel que, a pesar de no ser familia de sangre me tratan como si lo fuera. A mis amigos, por seguir estando ahí a pesar de la distancia y sacarme siempre una sonrisa. Gracias a todos.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Financiación

Este trabajo fue financiado por el Instituto de Salud Carlos III dentro del proyecto "Desarrollo de una plataforma para dosimetría interna individualizada en pacientes tratados con terapias metabólicas con radionucleidos". Proyecto con número de expediente PI17/01428, en virtud de su Resolución definitiva de 11 de diciembre de 2017 por la que se conceden subvenciones para Proyectos de Investigación en Salud de la convocatoria 2017 de la Acción Estratégica en Salud 2013-2016 del Programa Estatal de Investigación orientada a los retos de la sociedad, en el marco del Plan Estatal de Investigación Científica y Tecnológica y de Innovación 2013-2016.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Resumen

Actualmente, los métodos dosimétricos empleados en aplicaciones con radionucleidos, tanto en radioterapia metabólica (MRT) como en imagen diagnóstica PET/SPECT, no son individualizados para cada paciente. Estos se basan en modelos biocinéticos generalistas y factores dosimétricos calculados sobre maniquíes. En consecuencia, la estimación de la dosis de radiación recibida por el paciente no se realiza con la precisión necesaria, esencial desde el punto de vista de la protección radiológica y que limita el potencial curativo de los tratamientos MRT. El objetivo principal de este proyecto es el desarrollo de una herramienta que permita la evaluación de la dosimetría interna en pacientes reales más individualizada y precisa. Para ello, este trabajo se centra en la exploración y desarrollo de métodos Monte Carlo y modelos biocinéticos, además de la incorporación de modelos radiobiológicos.

Resumo

Na actualidade, os métodos dosimétricos empregados en aplicacións con radionucleidos, tanto en radioterapia metabólica (MRT) como en imaxe diagnóstica PET/SPECT, non son individualizados para cada paciente. Estes baséanse en modelos biocinéticos xenerais e factores dosimétricos calculados sobre manequíns. En consecuencia, a estimación da dose de radiación recibida polo paciente non se realiza coa precisión necesaria, esencial dende o punto de vista da protección radiolóxica e que limita o potencial de curación dos tratamentos MRT. O obxectivo principal deste proxecto é o desenvolvemento dunha ferramenta que permita a avaliación da dosimetría interna en pacientes reais dun xeito máis individualizado e preciso. Para isto, este traballo céntrase na exploración e desenvolvemento de métodos Monte Carlo e modelos biocinéticos, además da incorporación de modelos radiobiolóxicos.

Abstract

Currently, the dosimetric methods employed for applications with radionuclides, both in molecular radiotherapy (MRT) and diagnostic imaging PET/SPECT, are not individualized for every patient. Simple and general biokinetic models, along with phantom-based dosimetric factors are employed instead. As a consequence, the radiation dose estimation that is received by the patient is not performed with enough accuracy, which is essential from the point of view of radiological protection and limits the healing potential of the MRT treatments. The main aim of this project is to develop a tool that allows for more individualized and accurate internal dosimetry evaluation in real patients. With this purpose, this work is focused on the development and study of Monte Carlo methods and biokinetic models, together with the incorporation of radiobiologic models.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Índice general

Agradecimientos **v**

Financiación **vi**

Resumen **vii**

Símbolos y definiciones **xi**

Trabajos relacionados **xiii**

I Introducción **1**
1 Radiación en medicina nuclear 2
1.1 Desintegración nuclear 2
1.2 Interacción radiación-materia 5
1.3 Efectos biológicos de la radiación ionizante 7
2 Medicina nuclear 8
2.1 Imagen diagnóstica 8
2.2 Radioterapia molecular 17
3 Dosimetría en medicina nuclear 18
3.1 Magnitudes 18
3.2 Formalismo MIRD 20
3.3 Métodos de convolución 26
3.4 Monte Carlo 28
3.5 Dosimetría clínica 29
4 Modelos radiobiológicos 30

II Motivación y objetivos **33**
1 Presentación del problema 34
2 Objetivo principal 35
3 Objetivos específicos 36

III Metodología **37**

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

1 Plataforma dosimétrica 38
1.1 Segmentación 40
1.2 Registro 43
1.3 Generación de la geometría 44
1.4 Generación de la fuente 45
1.5 Simulación Monte Carlo 50
1.6 Procesado de la simulación 60
1.7 Interfaz gráfica de usuario 61
2 Métodos específicos 72
2.1 Modelos biocinéticos compartimentales 72
2.2 Identificabilidad 77
2.3 Optimización 78
2.4 Análisis de sensibilidad 81
2.5 Criterio de información de Akaike 84
2.6 Métodos numéricos de resolución de EDOs 85

IV Resultados **89**
1 Dosimetría de pacientes FDG-PET 90
1.1 Introducción 92
1.2 Materiales y Métodos 94
1.3 Resultados 101
1.4 Discusión 110
1.5 Conclusiones 113
1.6 Materiales Suplementarios 114
2 Dosimetría de pacientes FCH-PET 133
2.1 Introducción 135
2.2 Materiales y métodos 137
2.3 Resultados 142
2.4 Discusión 151
2.5 Conclusiones 153
2.6 Materiales suplementarios 154
3 Modelo biocinético para el ^{131}I 159
3.1 Introducción 161
3.2 Materiales y Métodos 162
3.3 Resultados y discusión 166
3.4 Conclusiones 171
4 Modelo biocinético del ^{131}I-CLR1404 172
4.1 Introducción 174
4.2 Materiales y métodos 175
4.3 Resultados 183
4.4 Discusión 190
4.5 Conclusiones 194
4.6 Materiales Suplementarios 196

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

5 Modelo de daño continuo por radiación 205
5.1 Introducción 207
5.2 Materiales y Métodos 209
5.3 Resultados y discusión 216
5.4 Conclusiones 220

V Conclusiones y trabajo futuro **223**
1 Conclusiones 224
1.1 Plataforma dosimétrica: desarrollo y aplicación experimental 224
1.2 Modelado biocinético compartimental 225
1.3 Modelado radiobiológico 226
2 Perspectivas de futuro 226

Referencias **227**

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Símbolos y definiciones

$\tilde{A}$	actividad acumulada
AF	fracciones absorbidas
AIC	criterio de información de Akaike
CT	tomografía computarizada
DICOM	formato estándar en imagen médica (*Digital Imaging and Communication On Medicine*)
dósel	vóxel de imagen de dosis 3D
EBRT	radioterapia de haz externo
EDO	ecuación diferencial ordinaria
GUI	interfaz gráfica de usuario
HU	unidades Hounsfield
LQ	modelo lineal-cuadrático
MC	Monte Carlo
MN	medicina nuclear
MRT	radioterapia molecular
PET	tomografía por emisión de positrones
phantom	modelo anatómico humano
píxel	elemento de área mínimo de imagen 2D
SA	método de optimización *simulated annealing*
SAF	fracciones absorbidas específicas
S.I.	sistema internacional de unidades
slices	cortes en Z de una imagen tridimensional
SPECT	tomografía computarizada por emisión de fotón único
TAC	curva de actividad en función del tiempo
vóxel	elemento de volumen mínimo de imagen 3D
WRSS	suma ponderada de las diferencias cuadradas

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Trabajos relacionados

Contribuciones científicas ligadas a esta tesis

Artículos

- Guiu-Souto, Jacobo; Neira-Castro, Sara; Sánchez-García, Manuel; López Pouso, Óscar; Pombar-Cameán, Miguel; Pardo-Montero, Juan. Adaptive biokinetic modelling of iodine-131 in thyroid cancer treatments: implications on individualised internal dosimetry. *J Radiol Prot*; **38**(4):1501–1511. doi:10.1088/1361-6498/aae44e. *Revista*: Journal of Radiological Protection. *Categoría*: Nuclear Science & Technology (20/34). *IF*: 1.394 (Q3).
  Contribuciones de la doctoranda a esta publicación: conceptualización, metodología, software, análisis, validación y escritura.

- Neira, Sara; Guiu-Souto, Jacobo; Díaz-Botana, Pablo; Pais, Paulino; Fernández, Carlos; Pubul, Virginia; Ruibal, Álvaro; Candela-Juan, Cristian; Gago-Arias, Araceli; Pombar, Miguel; Pardo-Montero, Juan. Quantification of internal dosimetry in PET patients: individualized Monte Carlo vs generic phantom-based calculations. *Med Phys*; **47**(9):4574–4588. doi:10.1002/mp.14344. *Revista*: Medical Physics. *Categoría*: Radiology, Nuclear Medicine & Medical Imaging (32/133). *IF*: 4.071 (Q1).
  Contribuciones de la doctoranda a esta publicación: conceptualización, metodología, software, análisis, datos, validación y escritura.

- Neira, Sara; Guiu-Souto, Jacobo; Pais, Paulino; Pombar, Miguel; Fernández, Carlos; Pardo-Montero, Juan. Quantification of internal dosimetry in PET patients II: individualized Monte Carlo-based dosimetry for [18F] fluorocholine PET. *Med Phys*;**49**(9):5448-5458. doi:10.1002/mp.15090. *Revista*: Medical Physics. *Categoría*: Radiology, Nuclear Medicine & Medical Imaging (32/133). *IF*: 4.071 (Q1).
  Contribuciones de la doctoranda a esta publicación: conceptualización,

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

metodología, software, análisis, datos, validación y escritura.

- Neira, Sara; Gago-Arias, Araceli; Guiu-Souto, Jacobo; Pardo-Montero, Juan. A kinetic model of continuous radiation damage to populations of cells: comparison to the LQ model and application to molecular radiotherapy. *Phys Med Biol*; **65**(24):245015. doi:10.1088/1361-6560/aba21d. *Revista*: Physics in Medicine and Biology. *Categoría*: Radiology, Nuclear Medicine & Medical Imaging (45/133). *IF*: 3.609 (Q2).
  Contribuciones de la doctoranda a esta publicación: conceptualización, metodología, software, análisis, datos, validación y escritura.

- Neira, Sara; Gago-Arias, Araceli; González-Crespo, Isabel; Guiu-Souto, Jacobo; Pardo-Montero, Juan. Development of a compartmental pharmacokinetic model for molecular radiotherapy with 131I-CLR1404. *Pharmaceutics*; **13**(9):1497. doi:10.3390/pharmaceutics13091497. *Revista*: Pharmaceutics. *Categoría*: Pharmacology & Pharmacy (29/276). *IF*: 6.321 (Q1).
  Contribuciones de la doctoranda a esta publicación: conceptualización, metodología, software, análisis, datos, validación y escritura.

Capítulos

- Neira-Castro, Sara, Guiu-Souto, Jacobo; Pardo-Montero, Juan. Dosimetry in Positron Emission Tomography. En: *Reference Module in Biomedical Sciences*. 1º ed. Elsevier; doi:10.1016/B978-0-12-822960-6.00026-0

Contribuciones a congresos

- Neira, Sara (oradora); Guiu-Souto Jacobo; Pais, Paulino; Fernández, Carlos; Pubul, Virginia; Ruibal, Álvaro; Candela-Juan, Cristian; Gago-Arias, Araceli; Pombar, Miguel; Pardo-Montero, Juan. Dosimetría interna individualizada Monte Carlo para radiofármacos: aplicación a pacientes FDG-PET [Contribución oral]. *VIII Encontro da Mocidade Investigadora*. (online, 26-28 de mayo del 2021).

- Neira, Sara; Guiu-Souto, Jacobo; Pais, Paulino; Fernández-Fernández, Carlos; Pubul-Núñez, Virginia; Ruibal-Morell, Álvaro; Candela-Juan, Cristian; Gago-Arias, María Araceli; Pombar-Cameán, Miguel; Pardo-Montero, Juan. Dosimetría individualizada Monte Carlo para radioisótopos I: desarrollo de una plataforma basada en Gate [Póster]. *7° Congreso conjunto SEFM/SEPR online 2021*. (online, 31 de mayo al 6 de junio del 2021).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

- Guiu-Souto, Jacobo; Neira, Sara (oradora); Fernández-Fernández, Carlos; Pais, Paulino; Pubul-Núñez, Virginia; Pombar-Cameán, Miguel; Ruibal-Morell, Álvaro; Candela-Juan, Cristian; Gago-Arias, María Araceli; Pardo-Montero, Juan. Dosimetría individualizada Monte Carlo para radioisótopos II: aplicación a una cohorte de pacientes FDG-PET [Contribución oral]. *7° Congreso conjunto SEFM/SEPR online 2021*. (online, 31 de mayo al 6 de junio del 2021).

Otras publicaciones

- Neira, Sara; Brualla-Gónzalez, Luis; Prieto-Pena, Juan; Gómez, Faustino; Pardo-Montero, Juan. A kinetic model of diode detector response to pulsed radiation beams. *Phys Med Biol*; **64**(20):205007. doi:10.1088/1361-6560/ab4460. *Revista*: Physics in Medicine and Biology. *Categoría*: Radiology, Nuclear Medicine & Medical Imaging (45/133). *IF*: 3.609 (Q2).

- Rodríguez-Barbeito, Pedro; Díaz-Botana, Pablo; Gago-Arias, Araceli; Feijoo, Manuel; Neira, Sara; Guiu-Souto, Jacobo; López-Pouso, Óscar; Gómez- Caamaño, Antonio; Pardo-Montero, Juan. A model of indirect cell death caused by tumor vascular damage after high-dose radiotherapy. *Cancer Res*; **79**(23):6044–6053. doi:10.1158/0008-5472.CAN-19-0181. *Revista*: Cancer Research. *Categoría*: Oncology (17/242). *IF*: 12.701 (D1).

- Gago-Arias, Araceli; Neira, Sara; Pombar, Miguel; Gómez-Caamaño, Antonio; Pardo-Montero, Juan. Evaluation of indirect damage and damage saturation effects in dose–response curves of hypofractionated radiotherapy of early-stage NSCLC and brain metastases. *Radiother Oncol*; **161**:1–8. doi:10.1016/j.radonc.2021.05.012. *Revista*: Radiotherapy and Oncology. *Categoría*: Radiology, Nuclear Medicine & Medical Imaging (15/133). *IF*: 6.280 (Q1).

- Gago-Arias, Araceli; Neira, Sara; Terragni, Filippo; Pardo-Montero, Juan. A mathematical model of thyroid disease response to radiotherapy. *Mathematics*; **9**(19):2365. doi:10.3390/math9192365. *Revista*: Mathematics. *Categoría*: Mathematics (24/330). *IF*: 2.258 (D1).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Capítulo I

Introducción

Este capítulo presenta el estado del arte y los fundamentos que motivan esta tesis. En la primera sección se introducen los principios físicos y biológicos en los que se basa la medicina nuclear. En la segunda sección se define el concepto de radiofármaco y se describen las distintas aplicaciones diagnósticas y terapéuticas en medicina nuclear. Posteriormente, se presentan las técnicas dosimétricas más habituales en la literatura científica y se repasa la práctica clínica en dosimetría. La última sección introduce brevemente algunos de los conceptos clave en radiobiología, campo que, junto con la dosimetría, constituye una especialidad clave en potenciar las aplicaciones de la medicina nuclear.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

1 Radiación en medicina nuclear

El nacimiento de la física nuclear está marcado por dos hitos: el descubrimiento de la radioactividad por H. Becquerel en 1896 y el aislamiento del radio por M. Curie en 1898. Estos hallazgos, junto con el anterior descubrimiento de los rayos X de la mano de W. Röntgen en 1895, se incorporaron rápidamente al campo de la medicina. Aquí supusieron un cambio inmediato de paradigma, haciendo posible la toma de imágenes anatómicas del interior del cuerpo de forma no invasiva.

Sin embargo, hay que esperar a la primera mitad del siglo XX para el nacimiento de la medicina nuclear de la mano de G. de Hevesy, responsable de la conceptualización y síntesis de los primeros radiotrazadores. La posibilidad de producir radioisótopos artificiales y el desarrollo de equipos de imagen, en conjunto con otros avances instrumentales y matemáticos, dieron lugar al nacimiento de la medicina nuclear tal y como se la conoce hoy en día. Esta disciplina abrió la puerta a la imagen funcional en pacientes así como a las terapias sistémicas con radioisótopos. A continuación se repasan los principales principios físicos y biológicos explotados en medicina nuclear (MN).

1.1 Desintegración nuclear

La desintegración física es un fenómeno según el cual un núcleo inestable se transforma en otro de forma natural, emitiendo radiación y liberando energía. El modelo que gobierna la probabilidad de desintegración en función del tiempo se conoce como a *ley de desintegración física*. En la práctica, esta se suele expresar en función de la *actividad* mediante la expresión[1]:

$$A(t) = A_0\, e^{-\lambda\, t}, \tag{I.1.1}$$

donde t es el tiempo y $A_0 = A(t{=}0)$ es la actividad inicial. La actividad, $A(t)$, representa el número de desintegraciones que se producen en la muestra por unidad de tiempo, expresadas en becquerels (1 Bq = 1 desintegración/s) según las unidades del SI[†]. Esta relación modela la tasa de desintegraciones en función del tiempo, que decrece gobernada por la constante de desintegración λ (s^{-1}).

Un núcleo inestable (padre) se puede desintegrar según uno o varios tipos o *modos de desintegración*. En este caso, la Ecuación I.1.1 representa la desintegración del núcleo teniendo en cuenta la totalidad de los modos:

$$\lambda = \sum_i \lambda_i. \tag{I.1.2}$$

[†]Sistema Internacional de Unidades

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

donde λ_i es la constante de desintegración del i-ésimo modo. La probabilidad de que la desintegración de un núcleo ocurra según un cierto modo i viene dada por el factor λ_i/λ, conocido como *fracción de ramificación* o intensidad relativa del modo. Para más información se refiere al lector al trabajo de Krane y Halliday [1].

En medicina nuclear son de interés los tres tipos principales de desintegración: α, β y γ.

Desintegración α

Este modo de desintegración consiste en la emisión espontánea de una partícula α, la cual se representa según la siguiente notación:

$$ {}^{\mathrm{A}}_{\mathrm{Z}}\mathrm{X}_{\mathrm{N}} \rightarrow {}^{\mathrm{A}-4}_{\mathrm{Z}-2}\mathrm{Y}_{\mathrm{N}-2} + \alpha, \tag{I.1.3} $$

donde ${}^{\mathrm{A}}_{\mathrm{Z}}\mathrm{X}_{\mathrm{N}}$ es el núcleo padre que transmuta a otro elemento distinto, ${}^{\mathrm{A}-4}_{\mathrm{Z}-2}\mathrm{Y}_{\mathrm{N}-2}$. Los dos protones y dos neutrones perdidos por el núcleo padre se emiten como un núcleo de ${}^{4}_{2}\mathrm{He}_2$ o partícula α monoenergética. En MN, hay algunos ejemplos de emisores α, como el ^{223}Ra usado en el tratamiento de metástasis óseas, aunque no son el tipo de radioisótopos más extendidos.

Desintegración β

El modo de desintegración β consiste en la transformación de un neutrón en un protón (o viceversa) de forma que tiene lugar la emisión de un neutrino (o antineutrino) y, según el modo, una partícula cargada. Esta clasificación engloba tres tipos de procesos distintos: β^-, β^+ y captura electrónica (c.e.):

$$ \begin{aligned} {}^{\mathrm{A}}_{\mathrm{Z}}\mathrm{X}_{\mathrm{N}} &\rightarrow {}^{\mathrm{A}}_{\mathrm{Z}+1}\mathrm{Y}_{\mathrm{N}-1} + \mathrm{e}^- + \bar{\nu}_{\mathrm{e}} \quad (\beta^-) \\ {}^{\mathrm{A}}_{\mathrm{Z}}\mathrm{X}_{\mathrm{N}} &\rightarrow {}^{\mathrm{A}}_{\mathrm{Z}-1}\mathrm{Y}_{\mathrm{N}+1} + \mathrm{e}^+ + \nu_{\mathrm{e}} \quad (\beta^+) \\ {}^{\mathrm{A}}_{\mathrm{Z}}\mathrm{X}_{\mathrm{N}} + \mathrm{e}^- &\rightarrow {}^{\mathrm{A}}_{\mathrm{Z}-1}\mathrm{Y}_{\mathrm{N}+1} + \nu_{\mathrm{e}} \quad (\text{c.e.}) \end{aligned} \tag{I.1.4} $$

Las desintegraciones $\beta^{\mp}$ consisten en la conversión de un neutrón en un protón (o viceversa), creando un electrón (o positrón) y un antineutrino (neutrino) que son emitidos según una distribución continua de energía. En el caso de la emisión de un positrón (β^+) a esta le sucede su aniquilación con un electrón del medio, emitiendo dos fotones de 511 keV.

Los radioisótopos que presentan este tipo de desintegraciones son los más empleados en NM. Los emisores β^+ permiten la adquisición de imágenes a partir de los dos fotones de aniquilación, como es el caso del ^{18}F. Mientras, los β^-

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

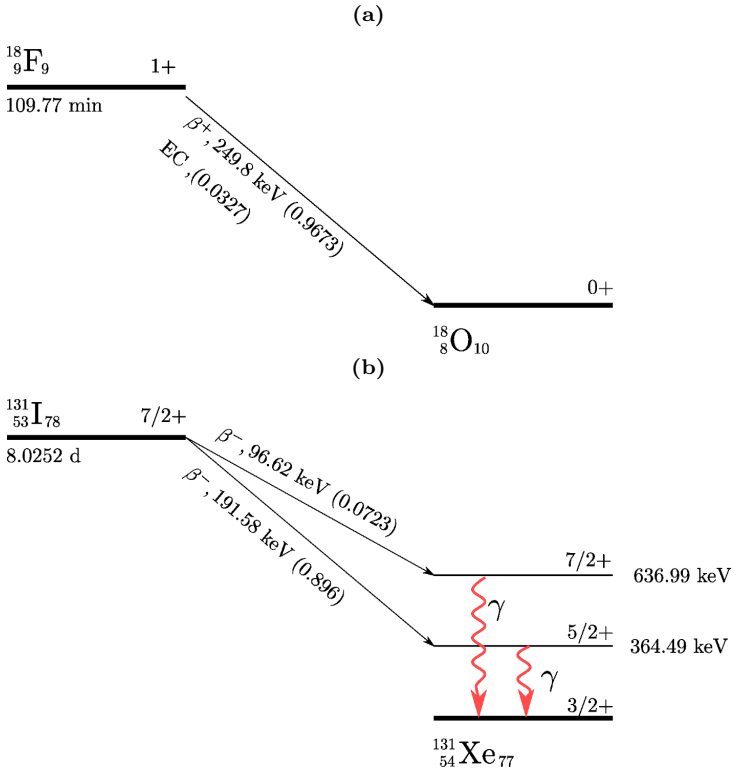


Figura I.1.1: Esquemas de desintegración simplificados para los radioisótopos: (**a**) ^{18}F, emisor β^+; y (**b**) ^{131}I, emisor β^- y γ. Datos tomados de la Live Chart of Nuclides de la International Atomic Energy Agency[†].

son comunes en terapia, como el ^{131}I para el tratamiento de cáncer de tiroides o el ^{177}Lu de tumores neuroendocrinos.

El tercer tipo de desintegración β es la captura electrónica. Durante esta desintegración, el núcleo capta un electrón orbital que se combina con un protón, dando lugar a un neutrón y a la emisión de un neutrino monoenergético. Tras la c.e. se observan emisiones secundarias en forma de rayos X característicos o electrones Auger. Algunos de los radioisótopos usados en imagen en MN presentan c.e., como el ^{123}I empleado en el diagnóstico del cáncer de tiroides, aunque el potencial de este tipo de desintegración en terapia todavía está siendo investigado [2].

[†] `https://www-nds.iaea.org/relnsd/vcharthtml/VChartHTML.html`. Última consulta: 25 feb 2022.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Desintegración γ

Este modo de desintegración ocurre cuando el núcleo se encuentra en un estado excitado o metaestable que decae hacia un estado energético inferior emitiendo un fotón γ monoenergético. Este tipo de emisiones se suelen producir tras desintegraciones α o β a un núcleo hijo en un estado excitado. La Figura I.1.1b representa un ejemplo de desintegración γ para el ^{131}I, el cual decae mediante β^- a estados excitados del ^{131}Xe. En MN, las desintegraciones γ se explotan en diagnóstico para la adquisición de imágenes.

1.2 Interacción radiación-materia

La desintegración nuclear conlleva la emisión de varios tipos de partículas que interaccionan con la materia. Las partículas cargadas α y β se clasifican como *radiación ionizante*, dado que interaccionan principalmente mediante la ionización del medio. Los fotones emitidos durante la desintegración (γ) o fruto de otras interacciones secundarias (rayos X, aniquilación, etc.) se conocen como *radiación ionizante indirecta*, ya que su interacción con la materia provoca la emisión de partículas cargadas secundarias. En medicina nuclear cabe destacar algunas de las interacciones más relevantes en este tipo de aplicaciones, considerando los materiales particulares (tejidos orgánicos) y rango de energía de las partículas emitidas (de 10 keV a 5 MeV).

1.2.1 Partículas cargadas

En esta categoría entran tanto los electrones y positrones ($e^{\pm}$) como las partículas α ($^4_2\mathrm{He}^{+2}$). En el contexto de la MN, estas partículas pierden energía principalmente mediante *ionización*. Un electrón orbital del átomo es expulsado tras experimentar las fuerzas de atracción y repulsión al paso cercano de una partícula cargada, Figura I.1.2a. El resultado es la emisión de un electrón secundario que se lleva parte de la energía de la partícula incidente, la ralentización de la partícula cargada y la ionización del átomo. Esta interacción se percibe como una colisión entre la partícula cargada y el electrón. Las α, debido a su mayor carga, poseen mayor poder ionizante que los $e^{\pm}$.

En función del tipo de partícula incidente, su trayectoria y atenuación en el medio difiere. Las α pierden pequeñas fracciones de su energía tras cada colisión, lo que se traduce en una pérdida continua y paulatina de la energía y trayectorias característicamente rectilíneas. Por ello, estas partículas presentan rangos cortos, del orden de unos pocos micrómetros en agua y tejidos blandos. En contraste, los electrones y positrones sufren reflexiones muy acusadas tras cada colisión, que resultan en transferencias aleatorias de energía. Su trayectoria es tortuosa e impredecible, y la pérdida de energía es discontinua. El rango

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

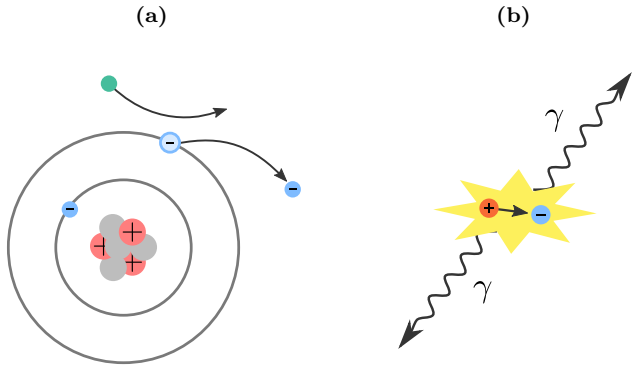


Figura I.1.2: Esquema de las dos principales interacciones radiación-materia de las partículas cargadas de interés en medicina nuclear: **(a)** ionización, y **(b)** aniquilación.

medio de las partículas β emitidas durante la desintegración es del orden de unos pocos milímetros en agua.

Además de la ionización, cabe mencionar un último tipo de interacción exclusivo de los positrones: la *aniquilación electrón-positrón*, Figura I.1.2b. La aniquilación se produce cuando un positrón que ha perdido la totalidad de su energía se aniquila con un electrón del medio. Esta interacción da lugar a la emisión de dos fotones de 511 keV, con la misma trayectoria pero en direcciones opuestas. Esta interacción es la base de la adquisición de imágenes en MN mediante la tecnología PET (Sección 2.1).

1.2.2 Fotones

Los fotones son partículas no cargadas que pueden ser emitidas por varios procesos: desintegración γ, aniquilación, desplazamiento de un electrón orbital (rayos X característicos) o interacción de una partícula cargada con un núcleo (*bremsstrahlung*). Este tipo de radiación electromagnética puede recorrer grandes distancias antes siquiera de sufrir la primera interacción.

En medicina nuclear, son dos las interacciones principales mediante las cuales un fotón pierde energía: el efecto fotoeléctrico y la dispersión Compton, siendo la primera dominante a energías bajas. Ambas resultan en la emisión de un electrón del átomo, además de posible radiación secundaria. La partícula cargada puede interaccionar otra vez mediante la ionización del medio.

Los fotones, debido a que se trata de radiación muy penetrante, son explotados mediante las técnicas de imagen en medicina nuclear.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

1.3 Efectos biológicos de la radiación ionizante

La exposición de un organismo vivo a la radiación ionizante conlleva la formación de radicales libres de alto poder reactivo. Esto resulta en reacciones químicas en cadena que son nocivas para las células, ya que provocan daños estructurales como la rotura de la cadena de ADN o aberraciones cromosómicas. El daño por radiación altera la funcionalidad, capacidad reproductiva y de reparación celular, pudiendo incluso provocar su muerte. Las alteraciones funcionales se pueden extender durante varios ciclos reproductivos y condicionar la aparición de mutaciones.

La intensidad y gravedad de los daños está condicionada por varios factores que dependen tanto de las propiedades celulares como de las características de la exposición. Por ejemplo, las partículas α y β provocan mayores daños que los fotones debido a la gran fracción de energía depositada en un menor rango. La especialidad encargada del estudio de los mecanismos de respuesta biológica a la radiación así como de los factores que la condicionan es la *radiobiología* [3–5].

Los daños provocados a nivel celular son la base de acción de las aplicaciones terapéuticas de la radiación. Tanto los tratamientos en medicina nuclear como la radioterapia de haz externo (*external beam radiotherapy*, EBRT), explotan la muerte celular radioinducida como medio, por ejemplo, de eliminación de tumores. Sin embargo, tanto en diagnóstico como en terapia, los tejidos sanos también reciben daños colaterales.

Los daños celulares se traducen en efectos sobre la salud de los pacientes. La *protección radiológica* se encarga de su estudio a nivel epidemiológico y de derivar recomendaciones en función del tipo de exposición y actividad asociada. En este ámbito, cabe destacar el trabajo de la ICRP (*International Commission on Radiological Protection*), la cual estudia, compendia y actualiza periódicamente las recomendaciones de protección radiológica [6–8].

Según la ICRP, los efectos de la radiación ionizante sobre la salud se pueden clasificar en dos categorías. Los *efectos deterministas* son aquellos que se refieren a la reacción de los tejidos como consecuencia de una muerte celular pronunciada. Son clínicamente observables por encima de cierto umbral de exposición, predecibles y se manifiestan generalmente tras un corto periodo de tiempo. Un ejemplo es la inflamación local de la piel (eritema) en áreas expuestas a altas intensidades de radiación.

Por el contrario, los *efectos estocásticos* están gobernados por una cierta probabilidad que tiende a aumentar con la dosis de radiación, pero que no es directamente proporcional, y se cree que son consecuencia de daños no letales sobre en la cadena de ADN celular. Estos efectos se caracterizan por largos periodos de latencia. Un ejemplo es la inducción de cáncer asociada a procedimientos con radiación.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Como se verá en la siguiente sección, las técnicas terapéuticas en medicina nuclear explotan el papel de la radiación ionizante en la muerte celular mientras que las aplicaciones diagnósticas se benefician de las características físicas para la obtención de imágenes, aunque no de sus efectos biológicos. En ambos tipos de aplicaciones es necesario controlar los daños por radiación y posibles efectos sobre la salud de los pacientes.

2 Medicina nuclear

La medicina nuclear es la especialidad que abarca las aplicaciones médicas con radiofármacos. Un *radiofármaco* es un compuesto formado por la unión de un isótopo radiactivo y un vector portador, cuya formulación particular depende de los objetivos y tipo de aplicación. El vector portador es una sustancia que presenta afinidad por los receptores diana de cierto tipo de células, responsables de la captación del radiofármaco en dichos tejidos específicos. Esta sustancia puede ser de varios tipos, como pequeñas moléculas, péptidos o anticuerpos, los cuales ofrecen diferencias en cuanto a los ritmos de captación y eliminación [9]. Mientras, el radioisótopo, desde aquellos tejidos afines al radiofármaco, emite partículas producto de la desintegración física.

La medicina nuclear comprende alrededor de 10 millones de procedimientos anuales en Europa [10], dentro de los que se distinguen dos tipos de aplicaciones: diagnósticas o terapéuticas. Los procedimientos diagnósticos engloban las técnicas de imagen funcional que permiten obtener imágenes tridimensionales del interior de los pacientes con alto valor diagnóstico. Por otra parte, las aplicaciones terapéuticas son aquellas que explotan los efectos biológicos de la radiación para el tratamiento de enfermedades. En este apartado se revisan sus principales características.

2.1 Imagen diagnóstica

La medicina nuclear engloba fundamentalmente dos técnicas de imagen diagnóstica: la *tomografía por emisión de positrones* (PET) y la *tomografía por emisión de fotón único* (SPECT). Estas se emplean con fines diagnósticos de cara a la detección, estadificación y seguimiento de enfermedades, principalmente en oncología aunque también en otras especialidades como cardiología o neurología [11,12].

Aunque las PET y SPECT se fundamentan en fenómenos físicos diferentes, ambas técnicas comparten características comunes. Al paciente se le administra un radiofármaco que se metaboliza y distribuye por el organismo, acumulándose en los tejidos afines. La radiación emitida debido a la desintegración del

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

radioisótopo permite adquirir imágenes tridimensionales y cuantitativas de la concentración de actividad en el organismo del paciente. En ambos casos, la cantidad de radiofármaco administrada es pequeña, del orden de los $\sim$200$-$300 MBq, lo que se traduce en niveles de exposición a la radiación ionizante relativamente bajos.

Actualmente, los equipos de imagen multimodal o híbridos PET/CT y SPECT/CT están más extendidos que los de imagen de emisión dedicados. Estos permiten tomar de forma casi simultánea una imagen de emisión (PET o SPECT) y una de transmisión CT (tomografía computarizada). La combinación de ambas técnicas ofrece varias ventajas. Por un lado, la captación selectiva del radiofármaco permite la identificación de enfermedades sobre la imagen de emisión, incluso de volúmenes pequeños y en estadios tempranos. Mientras, la CT ofrece una imagen anatómica más detallada que mejora la interpretación de las imágenes de emisión y aporta información de cara a la corrección por atenuación sobre la imagen PET/SPECT.

En este apartado se introducen las modalidades de imagen tridimensional PET y SPECT. La imagen CT no forma parte de la medicina nuclear. Sin embargo, debido al uso extendido de equipos de imagen multimodal y para dar contexto a los cálculos realizados, se le dedica un breve apartado. Se define también el concepto de artefacto y el formato estándar de imagen médica. Para profundizar en los fundamentos de la imagen en medicina nuclear se refiere a los libros de Bushberg [13] y Cherry et al. [14]

2.1.1 Tomografía de emisión de positrones

La tomografía por emisión de positrones (*Positron Emission Tomography*, PET) es una técnica de imagen rutinaria en hospitales que representa el estándar en imagen funcional diagnóstica en oncología [11]. La tecnología PET se basa en la detección de fotones producidos durante una reacción de aniquilación ($e^+ + e^- \rightarrow 2\gamma$). Por ello, los radioisótopos empleados en imagen PET son emisores β^+.

Actualmente, la [^{18}F]fluoro-2-deoxy-D-glucosa (FDG) es el radiofármaco de referencia en PET. Esto se debe a que existe un amplio espectro de tumores de diferente naturaleza que presentan un metabolismo ávido de la glucosa, como es el caso del cáncer de pulmón o los linfomas, y a la capacidad del organismo de incorporar la FDG al proceso de glucólisis [15,16]. No obstante, existen muchos otros radiofármacos aprobados para uso clínico que han demostrado afinidad en casos en los que la FDG no es adecuada [17]. Es el caso de la [^{18}F]fluorocholina (FCH), aplicada para la detección y control del cáncer de próstata [18]; o del [^{68}Ga]-DOTATATE, que presenta buena afinidad por células tumorales neuroendocrinas [19].

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

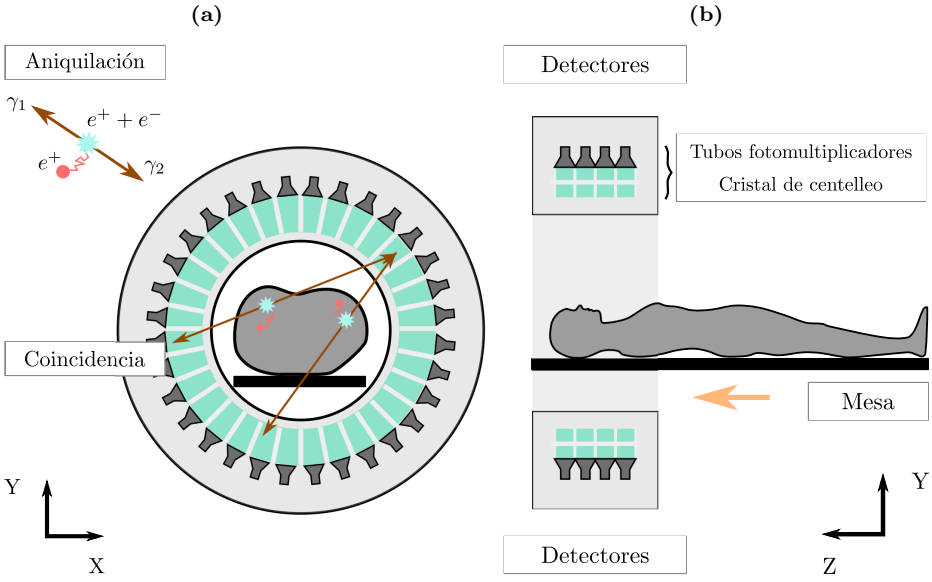


Figura I.2.3: Esquema de la estructura básica de un equipo PET. (**a**) Sección en el plano XY, donde se representa el sistema de detección. Si dos fotones producto de la misma aniquilación impactan sobre detectores opuestos antes de sufrir dispersión, el sistema registra este evento como una coincidencia. El detector superior opera en multicoincidencia con los detectores inferiores. (**b**) Sección del plano YZ donde se representa el sistema de traslación la camilla, perpendicular al plano de los detectores.

La estructura simplificada de un equipo de imagen PET, Figura I.2.3a, consiste en una matriz de detectores dispuestos de forma circular en torno a una apertura central, ocupada por una camilla móvil en la que se posiciona el paciente decúbito supino. El sistema de detección circular permite adquirir secciones bidimensionales (*slices*) en el plano axial (XY) del paciente con una cierta cobertura a lo largo del eje Z.

Un estudio PET consiste en una serie de adquisiciones *multislice*. Durante cada adquisición se miden varios cortes axiales secuenciales de forma simultánea, cubriendo hasta unos ∼20 cm a lo largo del paciente. Al finalizar, la camilla se desplaza progresivamente a través de la apertura (Figura I.2.3b). Una PET de cuerpo completo ronda actualmente el orden de los ∼40 min. La combinación de las imágenes axiales 2D tomadas a lo largo del paciente conforma la imagen tridimensional PET.

Gran parte de las PET rutinarias son estáticas, es decir, producen una imagen que refleja la distribución de actividad en un cierto instante de tiempo. No obstante, algunos equipos permiten realizar adquisiciones dinámicas en un

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

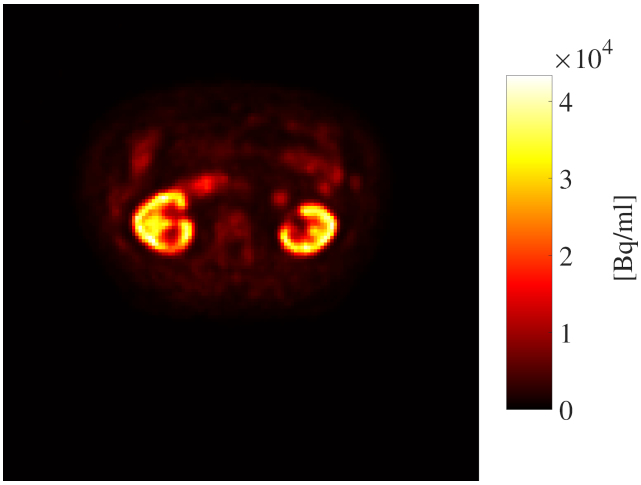


Figura I.2.4: *Slice* de una imagen FCH-PET de un paciente en la que se puede apreciar una alta captación en los riñones. Cada uno de los vóxeles de la imagen representa la concentración de actividad de ^{18}F. Imagen de uno de los pacientes de la cohorte de Neira et al.[20], tomada mediante el sistema híbrido Ingenuity TF PET/CT (Philips Healthcare, Best, the Netherlands).

cierto intervalo de tiempo. Este modo de adquisición ofrece información sobre la cinética del metabolismo del radioisótopo, aunque limitada por la amplitud del campo axial (∼20 cm en Z).

La tecnología PET se basa en la detección de coincidencias. Tras una desintegración β^+, el positrón emitido sufre una aniquilación con un electrón que resulta en la emisión de dos γ de 511 keV con un ángulo aproximado de 180°. El impacto de los γ sobre el detector resulta en el registro por parte del sistema del momento de la detección y de su posición sobre la matriz de detectores. A partir de esta información, el sistema clasifica como una *coincidencia* la detección de dos eventos de forma (casi) simultánea en cristales opuestos. Es decir, considera que ambos fotones son producto de la misma aniquilación. Cada coincidencia detectada contribuye a la línea de respuesta que une ambos detectores sobre la que se ha producido la aniquilación.

Las imágenes tridimensionales PET se obtienen tras aplicar los algoritmos pertinentes de reconstrucción y corrección a los datos adquiridos. La resolución típica resultante ronda los 4×4×4 mm^3. La imagen PET es cuantitativa, donde cada vóxel expresa la concentración de actividad (actividad por unidad de volumen del vóxel) del radioisótopo presente en el organismo del paciente, Figura I.2.4.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

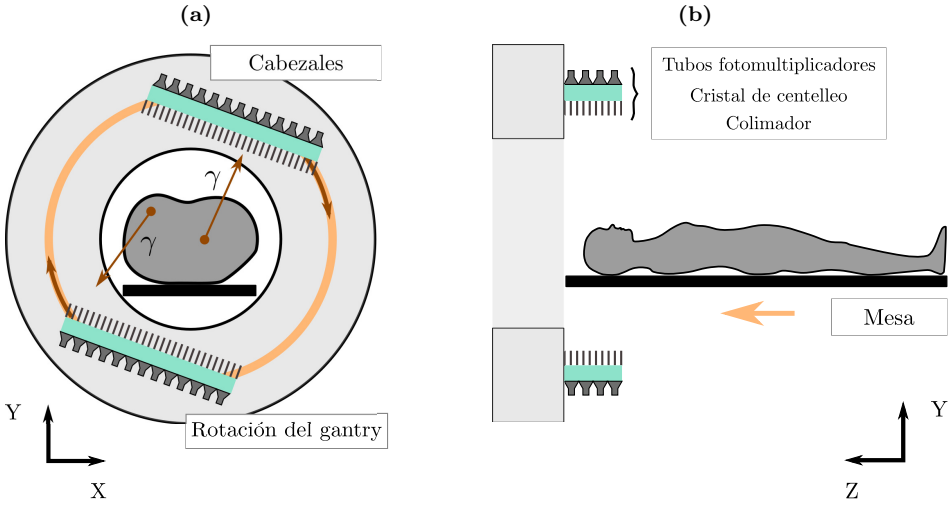


Figura I.2.5: Esquema de la estructura básica de un equipo SPECT. **(a)** Sección del plano axial XY, donde se aprecian dos cabezas de detectores que rotan en torno al paciente. Los fotones emitidos que llegan perpendiculares a las aperturas del colimador y dentro de la ventana de energía contribuyen a los eventos registrados a lo largo de la línea de respuesta. **(b)** Sección del plano YZ donde se representa el sistema de traslación de la camilla.

2.1.2 Tomografía computarizada por emisión de fotón único

La tomografía computarizada por emisión de fotón único (*Single Photon Emission Computed Tomography*, SPECT) es otra de las principales modalidades de imagen diagnóstica extendida en oncología. Su tecnología se basa en la detección de fotones únicos emitidos durante la desexcitación del núcleo (radiación γ) mediante el método de colimación absorbente. De forma análoga a la PET, la SPECT ofrece una imagen de la distribución del radiofármaco en el organismo del paciente. En oncología, es de especial interés desde el punto de vista de las aplicaciones terapéuticas con radiofármacos, ya que permite realizar un seguimiento y evaluación del tratamiento.

Los radioiótopos empleados en imagen SPECT son emisores γ en el rango de energía $100-400$ keV. Algunos de los actualmente empleados en la clínica son: el ^{111}In, ^{90m}Tc, ^{67}Ga o el ^{123}I[12]. La mayoría de los radioisótopos empleados en SPECT decaen mediante desintegración β^- o c.e. a estados excitados de otros elementos, lo que conlleva emisión de radiación γ de desexcitación.

La estructura externa y principio de funcionamiento de un equipo SPECT es similar a la PET salvo por un sistema de detección intrínsecamente distinto,

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Figura I.2.5a. El sistema de detección del SPECT es una gamma cámara de una, dos o hasta tres cabezales de detectores que rotan en torno al paciente. Cada cabezal está formado por una matriz de detectores diseñados para operar a energías γ en el rango de $\sim$100$-$400 keV. De forma similar a la PET, el sistema de detección permite una cobertura axial multislice del paciente, del orden de los $\sim$20 cm, mientras que el movimiento progresivo de la camilla se encarga de la cobertura longitudinal.

Durante el estudio, los fotones emitidos desde el interior del paciente impactan en los cabezales de detectores. Un colimador filtra los fotones en función de su trayectoria de forma que (idealmente) únicamente aquellos que viajan siguiendo la orientación del colimador impactan sobre el cristal de centelleo y son registrados por el sistema.

A pesar de que originalmente se trata de un tipo de imagen cualitativa, los equipos actuales incluyen métodos de calibración, corrección y reconstrucción que permiten recuperar la capacidad cuantitativa de la imagen SPECT [21]. No obstante, la calidad de la imagen SPECT es inferior a la alcanzada en PET debido a las características físicas de la radiación y al consecuente diseño de los sistemas de detección.

2.1.3 Tomografía computarizada y sistemas híbridos

Los equipos de imagen multimodal o híbridos combinan dos técnicas de adquisición que permiten recopilar información funcional y anatómica de forma casi simultánea. Aunque se empiezan a integrar equipos de resonancia magnética [22], los sistemas multimodales más utilizados constan de dos módulos de adquisición: uno de imagen de emisión, PET o SPECT, y uno de transmisión, CT. Este tipo de equipos están más extendidos que los dedicados PET y SPECT.

La tomografía computarizada (*Computed Tomography*, CT) es una técnica de imagen de transmisión que permite adquirir imágenes anatómicas tridimensionales de alta resolución, del orden de $1.2{\times}1.2{\times}1.5$ mm^3. Aunque no se engloba dentro de la MN, la CT es una herramienta diagnóstica clave en este área. A pesar del alto valor funcional de las imágenes de emisión PET y SPECT, estas ofrecen información anatómica y resolución limitadas. Por ello, la combinación de las técnicas de emisión con la CT en un mismo equipo conlleva ciertas ventajas, como una mejor interpretación diagnóstica o la obtención de pares de imágenes corregistradas.

La imagen CT se basa en la irradiación de los tejidos mediante un haz de rayos X externo para obtener una imagen tridimensional del paciente. La imagen resultante, Figura I.2.6, es cuantitativa, ya que sus vóxeles reflejan el valor de la atenuación lineal, μ, de los distintos tejidos. Dado que el coeficiente obtenido representa el promedio respecto del rango de energías específico del

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

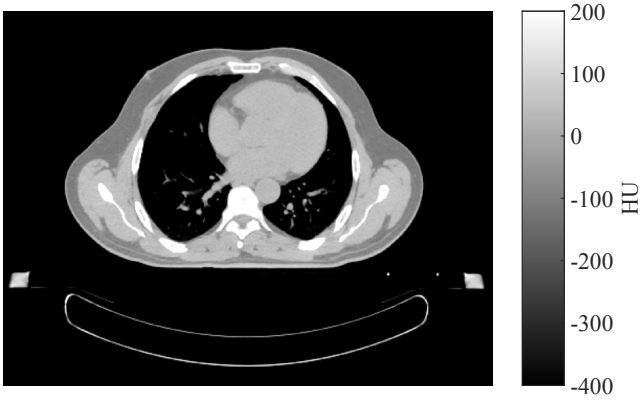


Figura I.2.6: Corte transversal (*slice*) de la imagen CT de un paciente en la que se pueden apreciar los pulmones y el corazón. Imagen tomada mediante el sistema híbrido Ingenuity TF PET/CT (Philips Healthcare, Best, the Netherlands).

espectro de rayos X, en la práctica a los vóxeles de la imagen CT se les asocia un coeficiente lineal de atenuación normalizado respecto de su valor en agua, conocido como Unidades Hounsfield (HU):

$$HU_i = 1000\,\frac{\mu_i - \mu_{\mathrm{H_2O}}}{\mu_{\mathrm{H_2O}}}, \tag{I.2.5}$$

donde μ_i es el coeficiente lineal de atenuación del i-ésimo vóxel y $\mu_{\mathrm{H_2O}}$ el coeficiente de atenuación en agua. En esta escala, el límite inferior viene dado por HU $= -1000$, que se corresponde a los vóxeles de aire, mientras que los tejidos blandos de la imagen CT reflejan valores de HU $\simeq 0$. El límite superior de las HU no está definido, aunque puede arrojar valores tan altos como HU $= 3000$ en hueso e incluso superiores para materiales ajenos al paciente.

Estrictamente, el valor en HU de cada tejido depende tanto su densidad como de su composición elemental, por lo que a priori no es posible resolver el material del vóxel de forma unívoca. Sin embargo, en el rango de composición de los tejidos humanos sí es posible relacionar de forma aproximada el valor de HU según una dependencia lineal con la densidad del tejido y asignarlos a un material concreto [23]. A este proceso se le conoce como calibración del escáner [24].

2.1.4 Artefactos

Las técnicas de imagen en MN pueden dar lugar a la aparición de *artefactos*. Un artefacto es una anomalía en la imagen que afecta a su calidad y

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

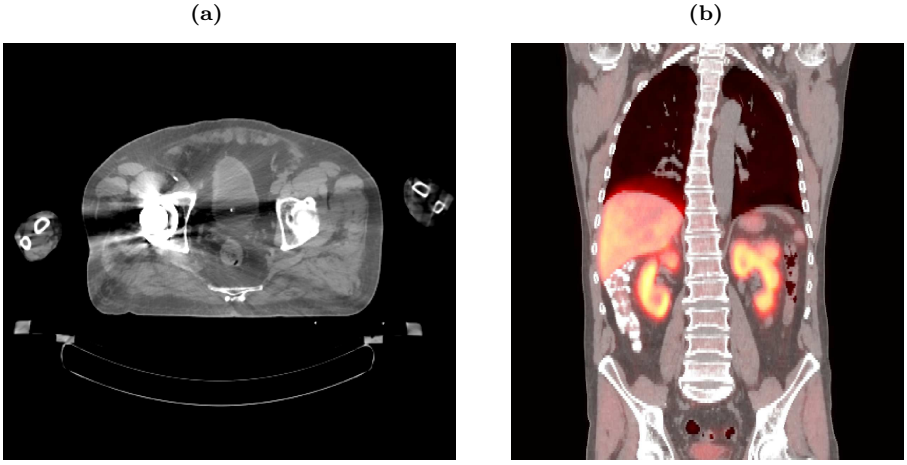


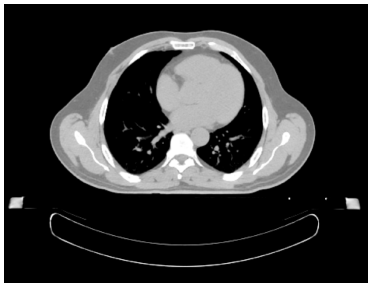
Figura I.2.7: Ejemplo de dos artefactos. (**a**) Artefacto sobre una imagen axial CT debido a un implante de cadera. El material del implante de alta densidad provoca sombras sobre la imagen debido una excesiva atenuación del haz. (**b**) Artefacto sobre una imagen coronal parcial PET. Como consecuencia de la respiración y la adquisición prolongada PET respecto de la CT, parte de la actividad del hígado aparece desplazada hacia el pulmón derecho.

propiedades cuantitativas. Su causa puede ser un fenómeno físico inherente a la técnica, limitaciones del equipo o errores durante la adquisición. La aparición de artefactos generalmente se controla mediante un correcto mantenimiento y calibración del equipo, diseño del protocolo, y/o la aplicación de métodos matemáticos de corrección, aunque nunca es posible garantizar su ausencia. En técnicas de imagen híbrida es necesario lidiar no solo con los artefactos propios de la imagen de emisión y de transmisión [25], sino también exclusivos de la imagen multimodal [26,27].

Como ejemplo, uno de los artefactos más frecuentes causado por un fenómeno físico es aquel debido a la presencia de materiales de alta densidad en el paciente. Como se puede ver en la Figura I.2.7a, la presencia de un implante de cadera provoca zonas de luz y de sombra en la imagen CT debido a los efectos de *beam hardening* y *photon starving* [25]. La cuantificación en la imagen de emisión se puede ver también afectada por este artefacto si se aplica un método de corrección por atenuación basado en la imagen CT.

Otra fuente recurrente de artefactos son los movimientos involuntarios del paciente relacionados con procesos fisiológicos, como la respiración o el latido del corazón. Estos son especialmente problemáticos en las imágenes de emisión debido a los largos tiempos de adquisición, mientras que su prevención es más

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA



Filename: CT_1.dcm	
ImageType: DERIVED\SECONDARY\AXIAL	
StudyDate: 20200213	
Modality: CT	
Manufacturer: Philips	
StudyDescription: PET/CT F18 COLINA	
InstitutionalDepartmentName: Medicina Nuclear	
ManufacturerModelName: Ingenuity TF PET/CT	
PatientID: COG_FCH12	
ScanOptions: HELIX	
SliceThickness: 3	
PatientPosition: HFS	
SliceLocation: -471.8200	

Figura I.2.8: Ejemplo de los datos contenidos en un archivo DICOM, compuesto por una *slice* CT (izq.) y una muestra de los campos de la cabecera (dcha.).

factible en el caso de la CT[26]. Se presenta un ejemplo en la Figura I.2.7b, donde el hígado en la PET aparece desplazado hacia los pulmones en la imagen CT como consecuencia de un artefacto respiratorio.

Si la aparición y corrección de posibles artefactos no es debidamente tenida en cuenta, estos pueden introducir importantes incertidumbres en los cálculos derivados de las imágenes.

2.1.5 Formato DICOM

Dado que se menciona a lo largo de toda la tesis, cabe mencionar brevemente el formato estándar internacional en el que se almacena y transmite la información recopilada en imagen médica: el formato DICOM (*Digital Imaging and Communication On Medicine*). Su objetivo es facilitar la compatibilidad de la información entre distintos dispositivos, fabricantes e instituciones.

Un archivo DICOM (extensión *.dcm*) está compuesto por un conjunto de datos (una imagen médica CT/PET/SPECT/MRI/etc.) y una cabecera o metadatos[28], como se ejemplifica en la Figura I.2.8. Los metadatos almacenan información relevante de todo tipo según una estructura reglamentada que garantiza su compatibilidad entre distintos equipos y servicios. A su vez, esta se organiza en varios módulos que agrupan los distintos atributos en los que se almacena todo tipo de información relevante, como por ejemplo: datos del paciente; parámetros del estudio; o métodos de corrección y reconstrucción empleados. Dentro del formato DICOM estándar, los módulos obligatorios y opcionales varían según la modalidad de imagen[‡].

[‡] `https://dicom.innolitics.com/ciods`. Última consulta: 25 feb 2022.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

2.2 Radioterapia molecular

La radioterapia molecular (*Molecular Radiotherapy*, MRT), también conocida como terapia con radionúclidos dirigida y radioterapia metabólica, engloba un tipo de tratamientos que se basan en la administración de radiofármacos. El principio de acción es análogo a los casos de imagen funcional. El radiofármaco, diseñado según las características de la enfermedad y los objetivos terapéuticos, es captado por aquellos tejidos afines, los cuales son irradiados debido a la desintegración del radioisótopo asociado.

La MRT se aplica principalmente en el campo de la oncología (cáncer de tiroides, tumores neuroendocrinos, linfoma, etc.), donde ha demostrado su eficacia y ventajas complementarias respecto de otros tratamientos. Como terapia sistémica favorece especialmente el tratamiento de tumores diseminados y metastásicos. Este tipo de tumores pueden ser difícilmente tratables mediante técnicas localizadas, como la EBRT, e incluso pasar desapercibidos durante las pruebas diagnósticas de imagen. La MRT se caracteriza además por tasas de dosis relativamente bajas y tiempos de exposición largos (del orden de horas a días), lo que está asociado a una baja toxicidad y a la aparición de efectos adversos leves para el paciente, en contraste con otras terapias sistémicas como la quimioterapia.

El objetivo principal de la MRT es la muerte radioinducida de células cancerígenas. Por ello, los radioisótopos empleados se caracterizan por ser emisores de radiación de corto rango, generalmente partículas α y β. Sus cortos rangos garantizan la deposición (casi) local de energía y, por lo tanto, la irradiación de aquellos tejidos afines al radiofármaco. En contraste con la imagen diagnóstica, las actividades administradas en terapia son significativamente superiores, del orden de varios GBq. Por ejemplo, en el caso de terapia con ^{177}Lu-DOTATATE los pacientes reciben 4 ciclos de 7.4 GBq cada uno [29].

Otro rasgo de la MRT es su compatibilidad, en ciertos casos, con la imagen funcional. Algunos de los radioisótopos empleados en terapia, además de ser emisores α o β, emiten fotones en el rango aproximado de energías 100-400 keV. Estos fotones, aunque contribuyen a una dosis deslocalizada sobre el paciente, permiten realizar un seguimiento y evaluación del tratamiento mediante imagen. Debido al uso extendido de emisores α y β^-, la imagen funcional se realiza principalmente mediante SPECT. Es el caso, por ejemplo, del ^{131}I, usado en el tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides e hipertiroidismo.

Gracias a sus características, la MRT está en expansión y ha motivado el desarrollo de nuevos radiofármacos (Sgouros et al. [9], Tabla 2). No obstante, este tipo de terapia está actualmente limitada a unos pocos tipos de cáncer, aunque bien establecidos en la práctica clínica [29]. Es el caso, por ejemplo, del radioiodo (^{131}I); del ^{177}Lu-DOTATATE empleado para el tratamiento de

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

tumores neuroendocrinos, ambos emisores β^-; o del uso de ^{223}Ra (emisor α) en el tratamiento de metástasis óseas derivadas del cáncer de próstata.

A pesar de que la MRT ha demostrado su eficacia, se considera que todavía no se ha explorado totalmente su potencial. Esto se debe principalmente a la falta de planificación e individualización de los procedimientos debido a las limitaciones de los métodos dosimétricos actuales. Sin embargo, este campo está siendo exhaustivamente explorado de cara a la propuesta de métodos de optimización e individualización de la MRT que permitan potenciar su capacidad de curación.

3 Dosimetría en medicina nuclear

La exposición a la radiación ionizante provoca daños celulares y efectos sobre la salud de los pacientes. El daño por radiación viene condicionado principalmente por un factor: la cantidad de energía depositada en los tejidos. La *dosimetría* es la disciplina que se centra en la cuantificación y estudio de la distribución de la energía depositada por la radiación en el organismo como principal indicador de toxicidad.

Esta sección introduce las magnitudes básicas en dosimetría en medicina nuclear así como los métodos dosimétricos y aplicación clínica actuales. Este tema se abordó en el contexto de la dosimetría PET en un trabajo anterior [30].

3.1 Magnitudes

En medicina nuclear, la cantidad de radiofármaco administrada al paciente al inicio de un procedimiento se expresa en función de la *actividad inicial administrada*, A_0. Consecuentemente, la cantidad de radiofármaco presente en el organismo en cada instante de tiempo se denota en función de la actividad de su radioisótopo, $A(t)$. Su evolución en el tiempo está gobernada tanto por la desintegración física como por los mecanismos de captación-eliminación biológicos.

A su vez, la cantidad de energía depositada en los tejidos durante la desintegración está condicionada por el número partículas emitidas. Por ello, además de la actividad, otra magnitud fundamental en dosimetría es la *actividad acumulada*, definida como:

$$\tilde{A} = \int_{t_0}^{t_1} A(t)\,\mathrm{d}t, \tag{I.3.6}$$

donde los límites de integración generalmente van desde el instante de la

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

administración ($t_0 = 0$) hasta el momento en el que el radioisótopo se ha desintegrado por completo ($t_1 = \infty$). La actividad acumulada expresa el número total de desintegraciones producidas en este intervalo, en unidades de $\mathrm{Bq} \cdot \mathrm{s}$. Los distintos métodos dosimétricos permiten estimar la cantidad de energía depositada en los tejidos a partir del número de desintegraciones producidas y del esquema de desintegración del radioisótopo.

En dosimetría y protección radiológica se emplean varias magnitudes que expresan el daño causado por la exposición a la radiación. La magnitud de referencia es la *dosis absorbida* o *dosis de radiación*, definida como la energía absorbida por unidad de masa del tejido durante la irradiación. Su unidad en el S.I. es el *gray* (Gy), el cual equivale a 1 Gy = 1 J/kg. La dosis absorbida se suele emplear como indicador de toxicidad de la radiación a los tejidos.

Sin embargo, esta magnitud no tiene en cuenta otros factores que afectan a los riesgos asociados a la exposición a la radiación. La *dosis equivalente* incorpora la efectividad biológica de cada tipo de radiación a la definición, por lo que es más adecuada como indicador del daño. Se define como:

$$H_{\mathrm{T}} = \sum_i D_{\mathrm{T},i}\, \omega_i, \tag{I.3.7}$$

donde $D_{\mathrm{T},i}$ es la dosis media absorbida en el órgano T debido al i-ésimo tipo de radiación (α, $e^{\pm}$, fotones, etc.). El *factor de ponderación de la radiación*, ω_i, es una constante adimensional que depende del tipo y energía de la radiación. Para fotones y $e^{\pm}$, los tipos de radiación más empleados en MN, $\omega_{e^{\pm}/\mathrm{fotones}} = 1$ [6]. La unidad de la dosis equivalente es el *sievert* (Sv).

Otra magnitud de referencia es la *dosis efectiva* (E), la cual refleja el riesgo de efectos estocásticos asociados a un cierto procedimiento. Este indicador condensa la información que ofrece la dosis equivalente en cada órgano, ponderándola según la radiosensibilidad de los tejidos. Se define como:

$$E = \sum_{\mathrm{T}} H_{\mathrm{T}}\, \omega_{\mathrm{T}}, \tag{I.3.8}$$

donde ω_{T} es un factor de ponderación adimensional que depende de la sensibilidad del tejido T al daño por radiación [6]. La unidad de referencia de la dosis efectiva es el Sv. La dosis efectiva permite intercomparar distintas aplicaciones médicas de la radiación.

Tanto la dosis efectiva como la equivalente son indicadores concebidos en un contexto diagnóstico y de bajas dosis de radiación. La dosis efectiva da información epidemiológica pero no individual, mientras que la dosis equivalente obvia la distribución espacial de la dosis, por lo que únicamente es recomendable en procedimientos cuya potencial toxicidad para el paciente sea baja.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

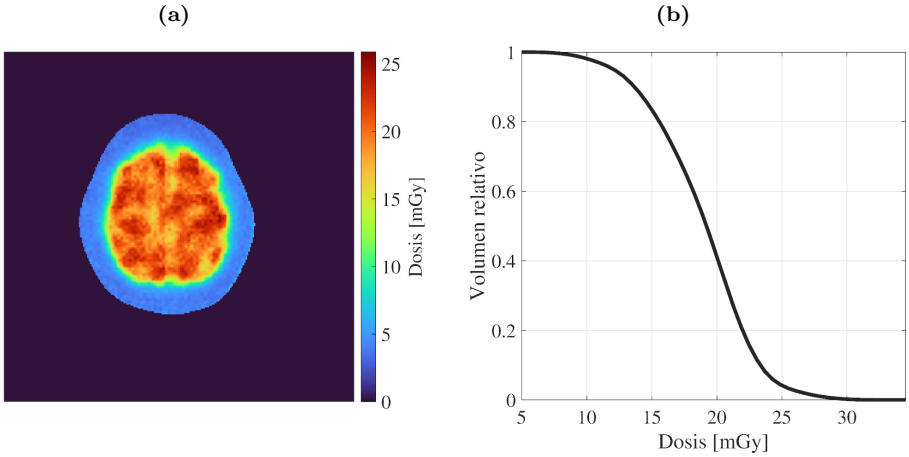


Figura I.3.9: Ejemplo de otros indicadores usados en dosimetría terapéutica. (**a**) Distribución tridimensional de dosis en el cerebro para un paciente sometido a un estudio FDG-PET [31]. (**b**) DVH acumulativo para el cerebro, donde se aprecia el volumen relativo de tejido que recibe una dosis mayor o igual a la representada.

En MRT es necesario además la estimación de la distribución espacial de la dosis dentro de cada órgano, Figura I.3.9a. Sin embargo, este requisito depende del tipo de método dosimétrico empleado. Si es posible obtener el mapa de dosis, esta información se puede condensar mediante herramientas comúnmente empleadas en EBRT, que faciliten la evaluación y optimización de la terapia. Un ejemplo son los histogramas dosis-volumen (DVH), Figura I.3.9b, que permiten determinar si existen subvolúmenes de los órganos y tumores sub o sobreirradiados.

3.2 Formalismo MIRD

El formalismo MIRD es un método de cálculo de dosis interna originalmente propuesto a finales de los años 60 por el comité MIRD (*Committee on Medical Internal Radiation Dose*) y que, aunque se ha beneficiado de algunas mejoras gracias al continuo desarrollo computacional e instrumental, se ha mantenido prácticamente invariable en el tiempo. Aunque recogido originalmente en varias publicaciones anteriores [32,33], actualmente es el MIRD Phamphlet No. 21 [34] el que recopila la descripción más actualizada del formalismo.

La formulación más extendida del método MIRD se desarrolla en el marco de una distribución de actividad homogénea a nivel órgano e independencia temporal. El método se puede entender a partir de la definición de dosis

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

absorbida. Supongamos dos órganos T y S de masas respectivas m_{T} y m_{S}, y que el órgano fuente S contiene un cierto radioisótopo distribuido homogéneamente. Durante la desintegración se emiten distintas partículas que alcanzan el órgano diana T y depositan total o parcialmente su energía. La dosis absorbida en T debida a una desintegración en S, $DF_{(\mathrm{T}\leftarrow\mathrm{S})}$, se puede expresar como:

$$DF_{(\mathrm{T}\leftarrow\mathrm{S})} = \frac{E^{\mathrm{dep.}}}{m_{\mathrm{T}}}, \tag{I.3.9}$$

donde $E^{\mathrm{dep.}}$ es la energía depositada en T.

Cada desintegración puede conllevar la emisión de uno o más tipos de partículas. Por lo tanto, la expresión anterior se puede reescribir según la contribución individual de cada tipo de emisión:

$$DF_{(\mathrm{T}\leftarrow\mathrm{S})} = \frac{\sum_i p_i\, E_i^{\mathrm{dep.}}}{m_{\mathrm{T}}}, \tag{I.3.10}$$

siendo i la i-ésima partícula y p_i su probabilidad de emisión.

Puesto que cada una de las partículas emitidas por S deposita parte de su energía en T, esta se puede expresar en función de la energía emitida como:

$$E_i^{\mathrm{dep.}} = \phi_i\, E_i, \tag{I.3.11}$$

donde E_i es la energía de la i-ésima partícula (en el caso de desintegración $\beta^{\pm}$ se toma como la energía promedio del espectro) y ϕ_i es la fracción de energía absorbida respecto de la emitida, denotada como *fracción absorbida* (*absorbed fraction*, AF).

De esta forma, por cada desintegración producida en la fuente S, la dosis en un órgano diana T de masa m_{T} se calcula, en unidades de mGy/Bq·s, como:

$$DF_{(\mathrm{T}\leftarrow\mathrm{S})} = 1.602{\times}10^{-13}\frac{\sum_i p_i\, \phi_i\, E_i}{m_{\mathrm{T}}}, \tag{I.3.12}$$

donde m_{T} se expresa en kg y E_i en MeV, siendo $1.602{\times}10^{-13}$ el factor de conversión de MeV a J. Esta ecuación expresa la dosis absorbida en un órgano diana T como consecuencia de cada una de las emisiones del órgano fuente S durante una desintegración. En el formalismo MIRD esta magnitud se conoce como *fracción de dosis* (*dose fraction*, DF) o *factor S*. Es común también expresar esta relación en función de la *fracción específica absorbida* (*specific absorbed fraction*, SAF), definida como $\Phi_i = \phi_i/m_{\mathrm{T}}$.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

El cálculo de la dosis absorbida en el órgano diana se extiende a la contribución de N_{S} órganos fuente, incluyendo la autoirradiación T ← T, según:

$$D_{\mathrm{T}} = \sum_{\mathrm{S}}^{\mathrm{N_S}} \tilde{A}_{\mathrm{S}} \cdot DF_{(\mathrm{T}\leftarrow\mathrm{S})}, \tag{I.3.13}$$

donde $\tilde{A}_{\mathrm{S}}$ es la actividad acumulada que representa el número total de desintegraciones producidas en cada órgano fuente S. Finalmente, extendiendo el cálculo de la dosis a cada uno de los órganos de la geometría, la expresión anterior se puede formular como el producto entre matrices:

$$\boldsymbol{D}_{\mathrm{T}} = \tilde{\boldsymbol{A}}_{\mathrm{S}} \cdot \boldsymbol{DF}_{(\mathrm{T}\leftarrow\mathrm{S})}, \tag{I.3.14}$$

siendo aquí $\tilde{\boldsymbol{A}}_{\mathrm{S}}$ el vector fila $1\times N_{\mathrm{S}}$ de la actividad acumulada en cada órgano; $\boldsymbol{DF}_{(\mathrm{T}\leftarrow\mathrm{S})}$ la matriz $N_{\mathrm{S}}\times N_{\mathrm{T}}$ que contiene las fracciones de dosis de irradiación cruzada y autoirradiación; y $\boldsymbol{D}_{\mathrm{T}}$ el vector columna $N_{\mathrm{T}}\times 1$ de la dosis absorbida de cada uno de los órganos diana. Por lo tanto, para calcular la dosis absorbida para un paciente basta con determinar el número de desintegraciones en cada órgano y las DFs de irradiación.

Respecto del cálculo de las DFs, los esquemas de desintegración de cada radioisótopo están experimentalmente caracterizados y documentados[‡] por lo que cada una de las variables de la Ecuación I.3.12 es conocida, salvo las masas y las AFs. El método MIRD propone su cálculo asumiendo un modelo anatómico de referencia (*phantom*) y métodos Monte Carlo (MC) de transporte de radiación. La simulaciones MC se lanzan para cada órgano fuente, tipo de partícula y energía.

Las AFs resultantes, calculadas para cada par diana-fuente, se compendian en forma de tabla (Tabla I.3.1). En la literatura también se suelen reportar las tablas de las DFs calculadas para un cierto radioisótopo. Aunque las simulaciones conllevan un alto coste computacional, una vez resueltas las AFs (o las DFs) el cálculo de la dosis en el paciente es prácticamente inmediato a partir de la Ecuación I.3.14.

En cuanto a la caracterización de la actividad acumulada el método MIRD no establece un procedimiento concreto. En dosimetría diagnóstica es común recurrir a coeficientes de actividad de referencia, estimados a partir de estudios en cohortes de pacientes en los que se caracteriza la dinámica del metabolismo del radiofármaco. Las actividades acumuladas se promedian para ser aplicadas

[‡]Estos datos se pueden consultar, por ejemplo, en la Live Chart of Nuclides ofrecida por la International Atomic Energy Agency: `https://www-nds.iaea.org/relnsd/vcharthtml/VChartHTML.html` (Última consulta: 25 feb 2022)

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla I.3.1: Ejemplo de AFs para fotones monoenergéticos emitidos por el cerebro del *phantom* adulto masculino propuesto por Cristy y Eckerman [35].

			Energía de los fotones			
Diana	←	Fuente	30 keV	50 keV	100 keV	m_T [g]
Cerebro	←	Cerebro	5.4×10^{-1}	2.7×10^{-1}	1.7×10^{-1}	1420
Riñones	←	Cerebro	2.6×10^{-10}	2.1×10^{-7}	1.5×10^{-6}	299
Hígado	←	Cerebro	1.2×10^{-8}	4.2×10^{-6}	5.9×10^{-5}	1910

a nivel poblacional [36]. Sin embargo, el formalismo MIRD también admite actividades individualizadas de cada paciente.

En definitiva, el formalismo MIRD en su versión de distribución de actividad homogénea e independencia temporal aporta una metodología de dosimetría interna sencilla y de bajo coste computacional. No obstante, en contrapartida las estimaciones en dosis presentan incertidumbres no despreciables, debidas principalmente a las diferencias anatómicas entre los modelos de referencia y los pacientes [37,38]. Asimismo, el uso de distribuciones de actividad de referencia en lugar de individualizadas es otra importante fuente de incertidumbre asociada a este formalismo [38,39].

3.2.1 *Phantoms*

El método MIRD requiere de un modelo geométrico de referencia o *phantom* para su implementación. Es decir, una representación anatómica de un paciente estándar cuyos atributos (forma de los órganos, distancia relativa, masa, etc.) se definen en base a promedios anatómicos poblacionales.

La colección de *phantoms* más conocida es la familia de Cristy y Eckerman [35], publicada por primera vez a finales de los años 80 e inspirada en otras propuestas previas. Consta originalmente de un total de 6 modelos de pacientes hermafroditas†: varón adulto; niños de 15, 10, 5 y 1 año; y recién nacido, que fueron ampliados por Stabin et al. [40] mediante modelos para: mujer adulta y mujer en los tres trimestres de embarazo. Estos modelos son de tipo estilizado, es decir, la geometría de cada uno de los órganos/tejidos se define a partir de cuerpos geométricos, lo que resulta en un modelo visualmente poco realista pero que da una aproximación razonable a nivel dosimétrico, Figura I.3.10a.

La popularidad de este modelo se debe parcialmente a su implementación en el software OLINDA/EXM 1.0 [41]. Este software permite aplicar el formalismo

†Representaban simultáneamente órganos sexuales femeninos y masculinos aunque con dimensiones promedio solo del sexo masculino.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

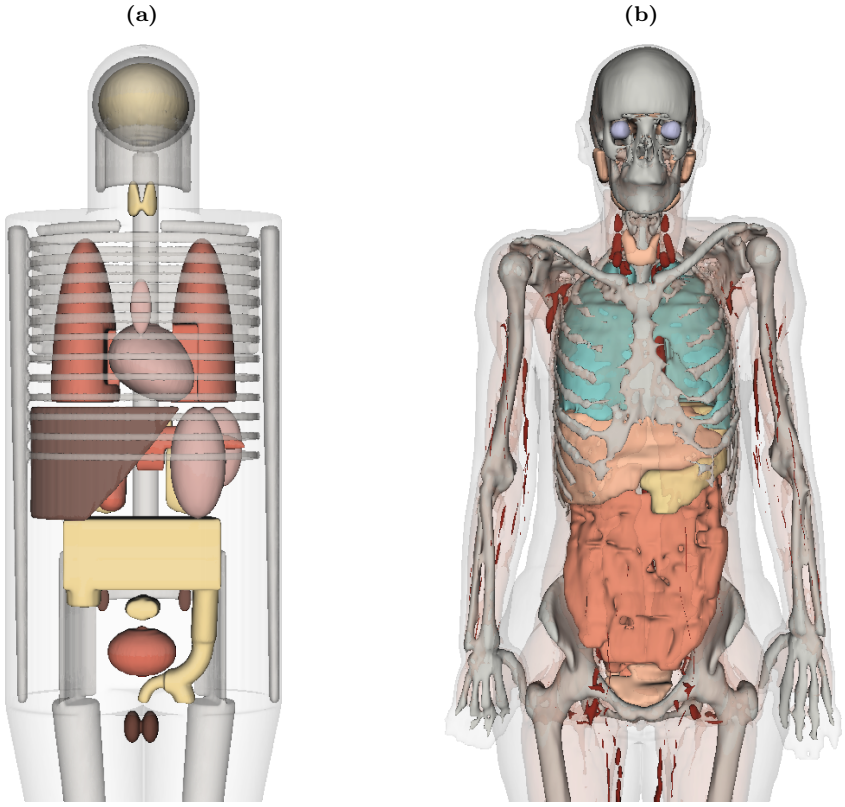


Figura I.3.10: (a) Representación tridimensional del torso *phantom* masculino-hermafrodita estilizado propuesto por Cristy y Eckerman [35]. **(b)** Representación tridimensional del torso *phantom* femenino voxelizado propuesto por la ICRP [42,43].

MIRD a partir de su biblioteca de DFs, calculada en base a esta familia de *phantoms* para un amplio rango de radioisótopos de interés en MN. Su uso está ampliamente extendido en el campo de la investigación. Además, parte de las recomendaciones de la ICRP se han realizado en base a estos modelos anatómicos, como es el caso de los coeficientes de dosis diagnóstica publicados en la ICRP-128 [36].

Sin embargo, a lo largo de los años los desarrollos computacionales han permitido mejorar los modelos anatómicos. Un ejemplo son los nuevos *phantoms* propuestos por Stabin et al. [44,45], basados en la representación NURBs (*non-uniform b-splines*) y fundamentados en las dimensiones anatómicas poblacionales recomendadas en por la ICRP-89 [46]. Estos nuevos modelos mejoran el realismo anatómico de los modelos de Cristy-Eckerman y están incluidos en la nueva

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

versión del software OLINDA/EXM 2.0. La familia de *phantoms* está compuesta por un total de 15 miembros diferenciados para ambos sexos: adultos; niños/as de 15, 10, 5 y 1 año; recién nacido/a; y mujer en cada trimestre de embarazo. Las AFs asociadas se pueden consultar en la página web del RADAR-MIRD[‡].

La tercera colección la proporciona la ICRP, que ha comenzado recientemente a dejar atrás el modelo de Cristy-Eckerman para proponer una nueva familia de *phantoms* voxelizados, Figura I.3.10b. Estos modelos están basados en imágenes CT segmentadas y modificadas en base a las características anatómicas poblacionales recogidas en la ICRP-89 [46]. Actualmente, la ICRP contempla los mismos grupos poblacionales que los NURBs de Stabin et al., algunos de los cuales se pueden consultar junto con los SAFs asociados en las ICRPs 110 [42] y 133 [43] para los modelos adultos femenino y masculino, y en la reciente ICRP-143 para los *phantoms* infantiles según distintos rangos de edad [47]. Asimismo, la ICRP propone su propio software dosimétrico, IDAC-Dose 2.1[§] [48], que sigue una metodología análoga al formalismo MIRD.

Estas tres familias de *phantoms* son las más empleadas, aunque en la literatura se han propuesto otros muchos modelos [49]. Sin embargo, a pesar de los avances, los *phantoms* Cristy-Eckerman se siguen tomando como referente y la transición hacia los nuevos modelos es paulatina. Algunas de las actuales recomendaciones todavía vigentes se basan en cálculos sobre estos modelos estilizados, como el compendio de recomendaciones diagnósticas de la ICRP-128 [36] o de los coeficientes de actividad pediátrica de la EANM [50]. La situación es similar en el ámbito académico, en el que muchas de las publicaciones todavía toman como referencia el software OLINDA/EXM 1.0, aunque cada vez son más los estudios que emigran a nuevas versiones o emplean *phantoms* propios basados en las nuevas técnicas de modelado.

3.2.2 Corrección en masa

Parte de la incertidumbre en dosis del método MIRD se debe a las diferencias anatómicas entre los *phantom* y la morfología real de los pacientes. Snyder et al. [51–53] propusieron un método de escalado de las SAFs por la masa real de los órganos del paciente que permite corregir parte de las discrepancias. El método se recoge también en el trabajo de Stabin et al. [41]

En el caso de la dosis de partículas α y $e^{\pm}$, en MN se puede asumir una deposición local de energía. Bajo esta suposición, las AFs de irradiación cruzada son nulas, mientras para las de autoirradiación $\phi_{(\mathrm{T}\leftarrow\mathrm{T})} = 1$. Por lo tanto, la contribución a la dosis de α y $e^{\pm}$ de autoirradiación se corrige a partir de las

[‡] `https://www.doseinfo-radar.com/RADARphan.html`. Última consulta: 25 feb 2022.
[§] `https://www.idac-dose.org/#/`. Última consulta: 25 feb 2022.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

SAFs originales como:

$$\Phi^*_{(\mathrm{T}\leftarrow\mathrm{T})} = \Phi_{(\mathrm{T}\leftarrow\mathrm{T})}\frac{m_\mathrm{T}}{m^*_\mathrm{T}}, \tag{I.3.15}$$

donde m_T/Φ y m^*_T/Φ^* son las masas del órgano T y las SAFs en el *phantom* y el paciente, respectivamente.

La dosis fotónica presenta dependencias más complejas. Snyder et al.[51,52] demostraron que, bajo la suposición de un órgano esférico; pequeño en relación al camino libre medio de los fotones; y distribución homogénea de la actividad, las AFs de autoirradiación presentan una dependencia lineal con la raíz cúbica de la masa. Por lo tanto, la corrección en masa fotónica de autoirradiación queda como:

$$\Phi^*_{(\mathrm{T}\leftarrow\mathrm{T})} = \Phi_{(\mathrm{T}\leftarrow\mathrm{T})}\left(\frac{m_\mathrm{T}}{m^*_\mathrm{T}}\right)^{2/3}. \tag{I.3.16}$$

En el caso de irradiación cruzada, suponiendo una distancia relativa alta y constante entre los órganos diana-fuente, la dependencia de las AFs con la masa es lineal. En consecuencia, la dosis fotónica de irradiación cruzada es aproximadamente independiente de la masa de los órganos.

No obstante, estas aproximaciones, *a priori* aplicables a buena parte de las casuísticas de los pares diana-fuente, no corrigen totalmente las diferencias anatómicas. Varios factores afectan a sus resultados. Por ejemplo, estas fórmulas fallan en órganos que presentan una morfología pared-contenidos[53], en el caso de órganos extensos como el esqueleto[54,55], o si la distancia relativa entre órganos fuente-diana varía[56].

3.3 Métodos de convolución

Los métodos dosimétricos de convolución son una de las alternativas más populares. Aquí se pueden distinguir dos métodos similares: kernel puntual de dosis (*dose-point kernel*, DPK)[57] y el formalismo MIRD vóxel a vóxel (*Voxel S Value*, VSV)[58].

El método DPK consiste en una operación de convolución entre una imagen de actividad tridimensional del paciente y un *kernel* de dosis. El *kernel* de dosis es una función que describe la distribución de dosis respecto de la distancia radial a una fuente radioactiva puntual, isotrópica e inmersa en un medio homogéneo (generalmente agua o tejido blando). Los *kernel* son únicos según el tipo de partícula, energía y medio y se suelen calcular mediante simulación MC de transporte de radiación.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Una vez determinados los *kernel*, la operación de convolución se realiza como:

$$D(r) = K(r) * \tilde{A}(r), \tag{I.3.17}$$

donde $D(r)$ es la dosis en el vóxel posicionado en r y $K(r)$ es el kernel de dosis [Gy/(MBq·s)]. La integral asociada se resuelve aplicando transformadas de Fourier [57] que devuelven una distribución de dosis tridimensional y heterogénea.

Debido a que esta operación originalmente conllevaba cargas computacionales altas surge el método VSV, equivalente al formalismo MIRD vóxel a vóxel [58]. El cálculo de dosis se realiza según:

$$D_i = \sum_{j=1}^{N_j} \tilde{A}_j \cdot DF_{(i \leftarrow j)}, \tag{I.3.18}$$

donde D_i es la dosis absorbida en el i-ésimo vóxel diana, $\tilde{A}_j$ es la actividad acumulada en el j-ésimo vóxel fuente y N_j es el número total de vóxeles en los que está dividida la geometría. El factor $DF_{(i \leftarrow j)}$ representa la fracción de dosis absorbida por el vóxel diana i debido a las emisiones del vóxel fuente j. Estos factores son matrices equivalentes a los *kernel* de dosis $K(r)$: representan la distribución voxelizada de dosis debido a una fuente vóxel isotrópica en un medio homogéneo y se calculan vía MC o DPK.

La diferencia entre el DPK y el VSV es que los factores DFs responden a un voxelizado específico. Sin embargo, debido al voxelizado y discretización, el VSV presenta una mayor eficiencia computacional respecto del DPK. En contraposición, el voxelizado debe coincidir con las dimensiones de la imagen de actividad.

Los métodos de convolución permiten salvar varias de las limitaciones del formalismo MIRD. El DPK y el VSV preservan la anatomía y el metabolismo individualizado del paciente y permiten obtener distribuciones de dosis tridimensionales y heterogéneas. Asimismo, los tiempos de cálculo son asumibles gracias al precálculo de los *kernel*. Sin embargo, estos métodos no contemplan heterogeneidades en los tejidos, sino que consideran que el paciente está formado por tejido blando o por agua. Aunque las estimaciones pueden ser aceptables en ciertas áreas, como la región abdominal [59], esta aproximación causa importantes incertidumbres en tejidos heterogéneos o de otro material distinto, como los pulmones [60,61].

Gracias a las ventajas intrínsecas de los métodos de convolución, existen algunas herramientas comerciales de dosimetría basadas en estos algoritmos. Es

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

el ejemplo de PLANET® Dose[†] [62], STRATOS®[‡] (Philips) o MIM SurePlan™ MRT[§], entre otros. Adicionalmente, se están haciendo esfuerzos de cara a la reducción de las incertidumbres. Por ejemplo, Sanchez-García et al. [63,64] y Lee et al. [61] proponen variaciones de estos métodos que se extienden a medios heterogéneos, o Akhavanallaf et al. [65] que propone una técnica de *deep learning*.

3.4 Monte Carlo

Las simulaciones Monte Carlo (MC) de transporte de radiación y basadas en datos individuales de los pacientes son la tercera alterativa dosimétrica en MN. El método Monte Carlo se puede definir como un conjunto de algoritmos que permiten resolver problemas *a priori* deterministas modelándolos como estocásticos. Para ello, el cálculo se fundamenta en algoritmos de generación de números aleatorios y modelos físicos.

El MC está considerado el método de referencia en transporte de radiación debido que modela la física de las interacciones radiación-materia de forma más realista y compleja. El viaje las partículas a través del medio se modela mediante una secuencia de interacciones según las cuales estas pierden energía. Las características de cada interacción (fracción de energía perdida, ángulo de reflexión y/o producción de partículas secundarias) se simula gracias a funciones de probabilidad asociadas a cada uno de los procesos físicos. Para profundizar acerca de los fundamentos de los MC se refiere al trabajo de Rogers y Bielajew [66] o a la introducción del manual de PENELOPE [67].

El desarrollo de algoritmos MC es complejo. Por ello, actualmente existen paquetes software preprogramados y de código abierto, orientados a distintas áreas de estudio. Para aplicaciones en MN se pueden encontrar una gran variedad de códigos de transporte de radiación multiaplicación, validados para un gran rango de energías, tipos de partículas y flexibles según el tipo de problema. Entre los más conocidos cabe destacar: EGSnrc [68]; MCNP [69]; FLUKA [70], PENELOPE [67]; GEANT4 [71–73]; o GATE [74], un software basado en GEANT4 orientado a la simulación de equipos PET y SPECT. Sin embargo, estos software son motores MC orientados a la investigación y todavía no existen alternativas comerciales de cara a la dosimetría en MN.

En dosimetría, el MC se considera el *gold standard*. Estos algoritmos permiten simular la desintegración del radioisótopo con una alta precisión, así como integrar información individualizada del paciente, incluidas las heterogeneidades de los tejidos y captación de actividad. El flujo de trabajo suele consistir en

[†] `https://www.dosisoft.com/products/planet-dose/`.
[‡] `https://www.philips.com/a-w/imalytics/specialized-modules/dosimetry.html`.
[§] `https://www.mimsoftware.com/nuclear_medicine/sureplan_mrt`
Última consulta: 25 feb 2022.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

tres etapas: una de pre-procesado, durante la cual se reconstruyen los modelos anatómico y metabólico individualizados del paciente, generalmente a partir de imágenes PET/SPECT/CT; una simulación MC; y una etapa de post-procesado, que da como resultado un mapa tridimensional y heterogéneo de dosis, a partir del cual es posible derivar otros indicadores de interés. Puesto que se trata de una técnica de cálculo más que de un método pautado, los métodos específicos involucrados varían según el tipo de aplicación y la disponibilidad de datos experimentales.

La dosimetría MC presenta ventajas similares a la convolución respecto del formalismo MIRD: la individualización del cálculo y la obtención de distribuciones de dosis tridimensionales. Esta última característica es especialmente relevante en terapia, ya que la eficacia del tratamiento sobre el tumor no queda bien descrita mediante un único indicador de dosis, sino que es necesario considerar su distribución espacial. Sin embargo, a diferencia de la convolución, el MC permite tener en cuenta las heterogeneidades en términos de la composición y densidad de los tejidos.

En contrapartida, la dosimetría MC conlleva gran carga de trabajo y es computacionalmente costosa, en el rango de varias horas. Por ello, los algoritmos MC en MN no están sistematizados y se consideran actualmente inasequibles en la práctica clínica. Sin embargo, se están realizando esfuerzos en esta dirección debido a su alto potencial como herramienta de planificación y evaluación. Además de la presente tesis, otros grupos de investigación han propuesto métodos que merecen especial mención. Es el caso de las plataformas como: RAYDOSE[75], OEDIPE[76], VIDA[77], RAPID[78], o, más recientemente, DOSIS[79].

3.5 Dosimetría clínica

Estos tres tipos de métodos dosimétricos son bien conocidos en el ámbito académico, aunque no todos se aplican en la práctica clínica. Actualmente, la dosimetría clínica está fuertemente basada en el método MIRD, ya que ofrece tiempos de cálculo y cargas de trabajo asumibles.

En España, la dosimetría interna en MN viene legislada principalmente por los Reales Decretos 1841/1997[80] y 601/2019[81], consistentes con otras otras normas de carácter internacional como la directiva 2013/59/Euratom[82]. Con carácter general, la norma establece que toda aplicación en MN debe de ser justificada, mostrar una relación riesgo-beneficio positiva y minimizar la exposición de tejidos sanos en balance con los objetivos del procedimiento. Además, se distinguen normas diferenciadas para procedimientos diagnósticos y terapéuticos.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

En imagen diagnóstica, la regulación actual remarca la necesidad de optimizar la exposición para el paciente, para lo que establece límites de acti-

vidad administrada. En la práctica, la dosimetría se basa en coeficientes de dosis-actividad precalculados según el formalismo MIRD y en base a modelos metabólicos poblacionales. Estas tablas, compendiadas y actualizadas por la ICRP [36], ofrecen un método de cálculo rápido a cambio de grandes incertidumbres asociadas y capacidad de individualización limitada (por grupos de edad y sexos). La dosimetría diagnóstica emplea la dosis efectiva como indicador de referencia y sus resultados se documentan de cara al control histórico de la exposición de los pacientes.

En MRT, la norma más reciente establece la necesidad de una optimización y planificación del tratamiento, así como de una dosimetría individualizada sobre los volúmenes de interés. De nuevo se recurre al formalismo MIRD, aunque incluyendo medidas de actividad individualizadas para determinar la dosis absorbida en cada órgano. Los procedimientos específicos varían en función del hospital y del tipo de tratamiento. No obstante, en la práctica la dosimetría generalmente se realiza *a posteriori* o, en el mejor de los casos, tras el primer ciclo de tratamiento. Hoy en día, las terapias con radioisótopos se caracterizan por la falta de planificación individualizada y precisa debido a la falta de métodos viables en el contexto clínico. Esto contrasta con lo que sucede en EBRT, donde la planificación y optimización individualizadas de los tratamientos es rutinaria.

Como ejemplo, en MRT contra el cáncer de tiroides, basada en ^{131}I, la actividad administrada es fija o, en el mejor de los casos, ponderada por el peso del paciente. Sin embargo, en ocasiones se realiza una dosimetría pretratamiento para modular la actividad a administrar. Para obtener datos metabólicos del paciente se administra una pequeña actividad del radiofármaco (trazador) que permite la toma de datos metabólicos. La dosis se calcula finalmente mediante el formalismo MIRD y la actividad del tratamiento se modula en función del resultado. No obstante, en casos como la terapia con ^{177}Lu-DOTATATE contra neuroblastomas, la actividad se administra según un protocolo estándar, en general, invariable independientemente del paciente [29].

4 Modelos radiobiológicos

La exposición a la radiación ionizante provoca daños sobre las estructuras celulares, lo que desencadena una respuesta biológica, como la muerte celular [3,83]. Aunque no es el único factor condicionante de la respuesta biológica, hay una relación directa entre la dosis absorbida y la magnitud de los daños. Las características del tratamiento y de los tejidos como son el rango de la radiación, tiempo de exposición, homogeneidad de la dosis, la tasa de dosis, o la oxigenación y radiosensibilidad específica de las células/tejidos también afectan a la respuesta. La *radiobiología* es la especialidad que estudia los efectos biológicos a nivel molecular y celular como respuesta a la exposición a la radiación

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

ionizante.

La radiobiología ha sido especialmente importante en el desarrollo de mejores tratamientos en EBRT. La EBRT está enfocada hacia el tratamiento de tumores mediante la irradiación localizada de estos volúmenes empleando haces de radiación externa, a altas tasas de dosis de corta duración y en varias sesiones de fraccionamiento. Los formalismos radiobiológicos actuales fueron concebidos en EBRT y algunos están normalizados a nivel clínico. Estos métodos permiten predecir la respuesta biológica a un esquema de irradiación, por lo que se usan en la planificación y optimización individualizadas de los tratamientos [84].

El modelo radiobiológico históricamente más importante en EBRT ha sido el modelo lineal-cuadrático (LQ) [85], el cual modela la relación dosis-efecto en términos de la supervivencia celular [86–88]. El LQ predice la relación dosis-respuesta tras la exposición a la radiación mediante la ecuación general:

$$log(SF) = -\alpha\, D - \beta\, D^2, \tag{I.4.19}$$

donde D es la dosis administrada y SF es la fracción de supervivencia (*surviving fraction*) de las células con capacidad de reproducción (clonogénicas).

Según la Ecuación I.4.19, la muerte celular se debe a dos tipos de lesiones celulares. La constante α [Gy^{-1}] representa las lesiones letales producidas por un único evento de ionización. Mientras, la constante β [Gy^{-2}] representa la acumulación de lesiones subletales provocadas por eventos de ionización independientes. El cociente α/β da cuenta de la respuesta del tumor u órgano a distintos fraccionamientos de dosis. La determinación de este parámetro, mediante el análisis de datos clínicos e *in vitro* usando el modelo LQ, ha sido fundamental para el desarrollo de distintos fraccionamientos de dosis más efectivos y menos tóxicos en multitud de tumores.

A partir del modelo LQ se desarrollan otros formalismos de especial interés, como los modelos de control tumoral (*tumor control probability*, TCP). Estos permiten estimar la probabilidad de que el tratamiento resulte en la eliminación de la enfermedad. El modelo más sencillo hipotetiza que la supervivencia de las células clonogénicas en el tumor sigue una distribución de probabilidad de Poisson y que el tumor se controla si todas la células clonogénicas se eliminan tras tratamiento::

$$TCP = e^{-n_0\, SF}, \tag{I.4.20}$$

donde n_0 es el número de células clonogénicas antes del tratamiento y la SF viene dada por la Ecuación I.4.19.

Estos formalismos se han usado en EBRT para la planificación y optimización individualizada de los esquemas de irradiación (fraccionamiento y dosis).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Sin embargo, no son de aplicación directa a MRT, principalmente debido a sus características de bajas tasas de dosis y tiempos de irradiación prolongados. Esto resulta en una reparación de parte del daño subletal durante el transcurso del tratamiento y en un efecto radiobiológico menor. En esquemas de irradiación prolongada, este efecto se puede incluir en el formalismo LQ mediante la denominada *función de protracción*:

$$log(SF) = -\alpha\, D - \beta\, G(r(t), \{\mu\})\, D^2, \tag{I.4.21}$$

donde $G(r(t), \{\mu\})$ es la función de protracción que depende de la tasa de dosis, $r(t)$, además de otros parámetros, $\{\mu\}$. En el límite de irradiación instantánea $G{\sim}1$ mientras que $G{<}1$ en el caso de tratamientos prolongados, como tasas de dosis continuas o esquemas de fraccionamiento en EBRT.

Aunque el LQ es un modelo flexible, simple, y que presenta buen ajuste a los datos de supervivencia en EBRT, todavía se debate acerca de si refleja con suficiente realismo los mecanismos de respuesta biológica o si solamente proporciona un ajuste empírico [89–92]. Los formalismos LQ y TCP no incorporan información acerca de las dinámicas celulares durante el tratamiento, por lo que no ofrecen información durante su transcurso. No obstante, existen otro tipo de modelos de naturaleza más mecanicista que permiten caracterizar la evolución del tumor durante el tratamiento. Típicamente, estos consisten en sistemas de ecuaciones diferenciales que modelan la dinámica de distintos tipos de células en el tumor. Estos modelos más complejos se pueden usar, por ejemplo, para estudiar qué tipo de parámetros afectan más a la respuesta a la terapia y usar dicha información para diseñar, de forma individualizada, estrategias de tratamiento más efectivas [93–95].

A estos problemas se le unen las limitaciones dosimétricas en MRT. Al contrario que en EBRT, la estimación de la dosis sufre de importantes incertidumbres que se extrapolan a los modelos radiobiológicos. Por ello, la mejora de la dosimetría es un requisito fundamental para la expansión de la radiobiología en medicina nuclear. El desarrollo de métodos más precisos que permitan una dosimetría y planificación individualizada de la MRT tiene el potencial de mejorar su efectividad.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Capítulo II

Motivación y objetivos

En este capítulo se contextualiza el problema en el que se centra la tesis junto con una lista de los principales objetivos marcados para abordarlo. Los distintos objetivos se clasifican según principales o específicos.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

1 Presentación del problema

La medicina nuclear (MN) es aquella especialidad que abarca las aplicaciones con radiofármacos. Su principio de acción es la captación de un radiofármaco por aquellos tejidos por los que es afín. La desintegración localizada del radioisótopo emite partículas que irradian estos tejidos provocando una respuesta biológica y que, en algunos casos, se pueden detectar mediante equipos de imagen.

Las aplicaciones diagnósticas de MN engloban las técnicas de imagen funcional, las cuales permiten obtener imágenes de la biodistribución del radiofármaco en el paciente. Mientras, las terapéuticas comprenden la radioterapia molecular (MRT). La MRT se trata de una terapia sistémica, de baja toxicidad y que permite el tratamiento de enfermedades diseminadas mediante irradiación, como es el caso de metástasis cancerígenas.

Al igual que otras aplicaciones médicas de la radiación, como la radioterapia de haz externo (EBRT), conocer el daño por radiación en los tejidos es fundamental para poder aplicar medidas de protección radiológica y planificar y evaluar los tratamientos. La dosis de radiación es el indicador de referencia tanto de la efectividad del tratamiento como de su toxicidad en los tejidos. Sin embargo, en MN la dosimetría actual se caracteriza por su poca precisión y falta de individualización.

La dosimetría clínica en MN está centrada en el formalismo MIRD. La dosis de radiación se estima mediante *phantoms*, asumiendo distribuciones de actividad homogéneas por órgano y, generalmente, mediante modelos metabólicos estandarizados. Los protocolos dosimétricos se basan en cálculos *a posteriori*, tanto en imagen como en MRT, y rara vez se realiza una planificación exhaustiva del tratamiento. Esto da como resultado una dosimetría poco precisa para cada paciente.

En el ámbito académico se han propuesto otros métodos alternativos al formalismo MIRD, como la dosimetría basada en convolución o en Monte Carlo. Estos métodos mejoran la precisión del cálculo de transporte de radiación y permiten, *a priori*, un grado mayor de individualización para el paciente. Sin embargo, estas herramientas no se usan en la práctica clínica debido a su mayor coste computacional, a la carga de trabajo que conlleva la individualización y a la falta de software específicos.

En contraste, en EBRT la optimización se realiza de forma rutinaria mediante software planificadores del tratamiento. La facilidad de caracterización de la fuente de radiación externa permite la modulación de la magnitud y distribución de dosis administrada sobre los tejidos, de forma individualizada y exacta para el paciente. Los modelos de dosis-respuesta permiten optimizar los

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

niveles de irradiación, balanceando el poder antitumoral del tratamiento con la toxicidad a tejidos sanos.

Aplicar este tipo de procedimientos en MN es deseable, especialmente en MRT, aunque problemático. Esto se debe principalmente a las características de la fuente de radiación: el radioisótopo. Su distribución en el organismo varía con el tiempo, es muy heterogénea y depende del metabolismo particular de cada paciente. Esto hace que la caracterización sea complicada, esté sujeta a importantes incertidumbres y conlleve una considerable carga de trabajo. A esto se le unen otros factores, como la variabilidad anatómica entre pacientes. Estas limitaciones dosimétricas se extrapolan también al campo de la radiobiología, aquel que estudia la respuesta de los tejidos vivos a la radiación. En el contexto de la MRT, las limitaciones dosimétricas condicionan el desarrollo y la aplicación de modelos de dosis-respuesta, fundamentales para la planificación y optimización de los procedimientos.

En imagen funcional las dosis de radiación suelen ser bajas. Por lo tanto, la falta de una dosimetría precisa supone un problema principalmente en términos de la protección radiológica. Esto afecta al control y registro histórico de la exposición del paciente, que permite evaluar la probabilidad de efectos estocásticos a largo plazo y, por lo tanto, al requisito de optimización del procedimiento. En MRT, las limitaciones dosimétricas implican además la imposibilidad de realizar una correcta planificación y posterior evaluación del pronóstico de los tratamientos de forma individual. Como consecuencia, se estima que la efectividad de este tipo de terapias está actualmente limitado [96].

Esta necesidad de individualizar y optimizar las aplicaciones en MN se comienza a reflejar también a nivel legislativo. Por ejemplo, la reciente directiva del 2013/59/Euratom [82] del Consejo Europeo amplía los requisitos de protección en medicina nuclear. Establece que se debe de minimizar la dosis en tejidos sanos, mientras que en terapia refleja la necesidad de individualización de la dosimetría, aunque sin especificar métodos concretos. De acuerdo con este cambio de paradigma, se plantea la presente tesis.

2 Objetivo principal

El objetivo principal de esta tesis es la propuesta de una plataforma de dosimetría interna para aplicaciones con radiofármacos basada en simulaciones Monte Carlo. El método planteado permite calcular la dosis de radiación en un paciente de forma individualizada, basándose en la previa adquisición de medidas experimentales funcionales y anatómicas.

El desarrollo y validación de la plataforma se centran especialmente en la técnica de imagen multimodal PET/CT, debido a la alta disponibilidad de

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

recursos. Sin embargo, la metodología propuesta pretende ser transversal hacia el resto de aplicaciones en medicina nuclear, tanto en imagen SPECT/CT como en radioterapia molecular. Particularmente, el objetivo último es avanzar hacia el desarrollo de un software de planificación de dosis en MRT que permita potenciar su efectividad.

Entre los objetivos implicados en el desarrollo de la plataforma se encuentran:

- Adquirir datos experimentales en pacientes.
- Procesar imágenes.
- Segmentar estructuras (órganos/tejidos) sobre las imágenes de los pacientes.
- Obtener la distribución espacio-temporal del metabolismo del radiofármaco en cada paciente a partir de la optimización de modelos biocinéticos y datos experimentales individuales.
- Implementar simulaciones Monte Carlo de transporte de radiación y paralelización.
- Procesar las simulaciones para obtener la distribución de dosis en el paciente.
- Unificar el flujo de trabajo en un prototipo de interfaz gráfica de usuario.

3 Objetivos específicos

En paralelo al desarrollo de la plataforma, con la intención de contribuir a una dosimetría interna más precisa, se abordan una serie de objetivos específicos:

- Validar el motor Monte Carlo GATE.
- Validar el método de dosimetría propuesto, cuantificar las incertidumbres e identificar potenciales limitaciones.
- Estudiar y desarrollar modelos biocinéticos compartimentales que permitan estudiar el metabolismo de distintos radiofármacos y ser optimizados de cara a una dosimetría interna individualizada.
- Estudiar las discrepancias entre el método individualizado propuesto y el formalismo MIRD.
- Estudiar y proponer modelos radiobiológicos específicos para MRT.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Capítulo III

Metodología

En este capítulo se presentan los distintos métodos utilizados durante la tesis, clasificados en dos secciones. En la primera, se describe la implementación de la plataforma de dosimetría interna individualizada propuesta, siguiendo una estructura que abarca en detalle las distintas etapas del cálculo dosimétrico de los pacientes. En la segunda sección se abordan los detalles de otros métodos matemáticos empleados, tanto durante el desarrollo de la plataforma como de los objetivos específicos.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

1 Plataforma dosimétrica

La plataforma de dosimetría interna propuesta permite estimar de forma individualizada la distribución de dosis en un paciente sometido a un procedimiento con radiofármacos en medicina nuclear (imagen diagnóstica o terapia). Para ello se fundamenta en la adquisición de imágenes anatómicas y funcionales del paciente como base de una simulación Monte Carlo (MC). El flujo de trabajo de la plataforma se esquematiza en la Figura III.1.1.

El primer paso consiste en obtener información del paciente. El método parte de la adquisición de dos tipos de imágenes: una anatómica y otra funcional. La imagen anatómica se obtiene mediante un estudio CT. Esta imagen tridimensional del paciente contiene información relacionada con la densidad y composición de los tejidos. Las adquisiciones PET y SPECT generan una imagen funcional, la cual cuantifica la distribución heterogénea de actividad en el organismo del paciente en un determinado instante de tiempo. En la práctica clínica, estas adquisiciones se realizan generalmente mediante equipos de imagen multimodal PET/CT o SPECT/CT, los cuales generan pares de imágenes alineadas por defecto (Capítulo I).

El método presentado puede trabajar a partir de una única adquisición multimodal PET/CT o SPECT/CT, preferentemente de cuerpo completo. Sin embargo, también es posible, e incluso deseable, contar con más de un estudio multimodal tomado a distintos instantes de tiempo. Esto aporta una muestra de datos mayor a partir de la cual caracterizar el metabolismo del paciente. En este caso particular las imágenes secuenciales no están corregistradas, por lo que es necesario aplicar un algoritmo de registro de imagen para unificar la alineación del cuerpo del paciente a un mismo marco común. El registro puede ser necesario también en otros escenarios: si las adquisiciones se realizan en sistemas dedicados o para corregir pequeños movimientos del paciente entre adquisiciones de un estudio multimodal.

De forma complementaria, durante esta primera etapa se pueden realizar medidas experimentales no basadas en imagen, como medidas de actividad en sangre o en orina. Estos datos se usan durante la etapa del modelado biocinético.

El siguiente paso consiste en la segmentación de las imágenes. El modelo anatómico 3D resultante (Figura III.1.2) es esencial en cada una de las etapas posteriores, ya que permite identificar las estructuras y órganos de interés sobre los distintos tipos de imágenes del paciente.

Una vez concluida la segmentación, por un lado se genera la geometría del paciente que servirá como base de la simulación MC. Esta consiste esencialmente en la imagen CT ligeramente procesada. Paralelamente, se genera la imagen fuente que recoge la localización espacial y número de desintegraciones

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

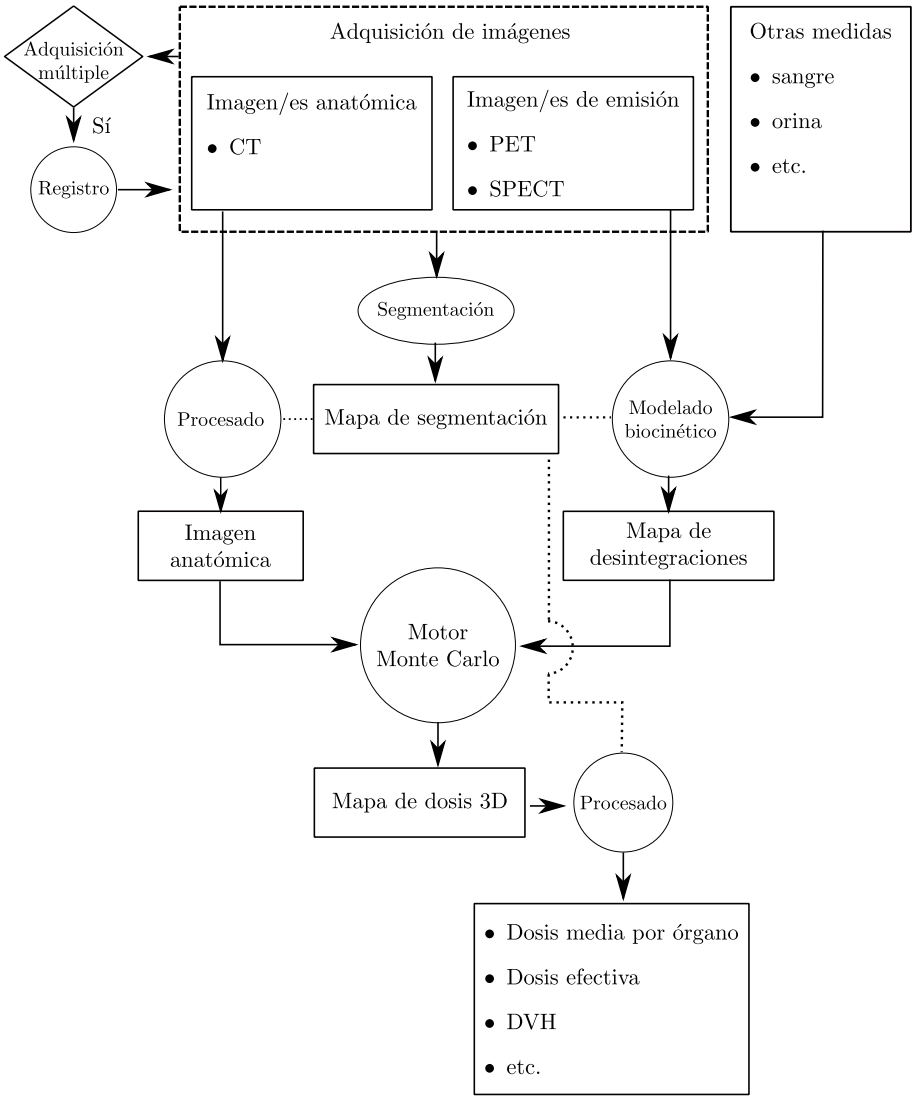


Figura III.1.1: Diagrama de flujo de trabajo de la plataforma

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

producidas en el interior del paciente como consecuencia de la administración del radioisótopo. Este paso involucra un modelado biocinético previo a partir de los datos metabólicos recopilados, durante el que se reconstruye el metabolismo individual del paciente.

A partir de la geometría y fuente calculadas, el motor Monte Carlo simula la radiación producto de la desintegración del radioisótopo, registrando la magnitud y localización de la energía depositada en el paciente. Tras la simulación, se obtiene un mapa de dosis tridimensional del paciente a partir del que se pueden derivar distintos indicadores de interés, como la dosis media por órgano o histogramas dosis-volumen (DVH).

Durante el desarrollo, aplicación y validación de la plataforma se utilizaron distintas herramientas. El código necesario para la generación de fuente, geometría y procesado de la simulación se implementó en MATLAB. Para las tareas de segmentación, cálculo Monte Carlo y gestión del *cluster* de procesadores se optó por el uso de software preexistente. Solo durante la última etapa de este trabajo la mayoría de las operaciones se unificaron dentro de un prototipo de software para el cálculo dosimétrico (Sección 1.7).

Como se verá en el siguiente capítulo, la plataforma se aplicó únicamente en procesos diagnósticos PET para los que se disponía de una única imagen PET/CT. Esto se debe principalmente a alta disponibilidad de imágenes diagnósticas en nuestra institución, en contraste con la escasez de datos disponibles para procedimientos terapéuticos. Sin embargo, los métodos y el flujo de trabajo descritos son extrapolables a otros escenarios, tanto diagnósticos como terapéuticos, siendo la dosimetría terapéutica la motivación principal de este trabajo.

Por simplicidad, de aquí en adelante aunque la plataforma se defina para PET debe de entenderse que el cálculo se extiende también a imagen SPECT.

1.1 Segmentación

La segmentación o contorneo de imágenes médicas consiste en la identificación de las diferentes estructuras anatómicas (órganos y tejidos) reflejadas en una imagen del paciente con el fin de obtener información sobre su forma y localización espacial. En este caso esta información se almacena en una matriz tridimensional, donde cada vóxel toma un valor numérico correspondiente a un identificador único para cada estructura segmentada, Figura III.1.2. La superposición del *mapa de segmentación* sobre otras imágenes generadas durante el flujo de trabajo permite realizar cálculos sobre cada estructura concreta, como extraer la dosis media en un órgano.

Actualmente, existen varios software destinados a este fin, tanto comerciales de uso clínico como de código abierto. Durante las primeras etapas del trabajo

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

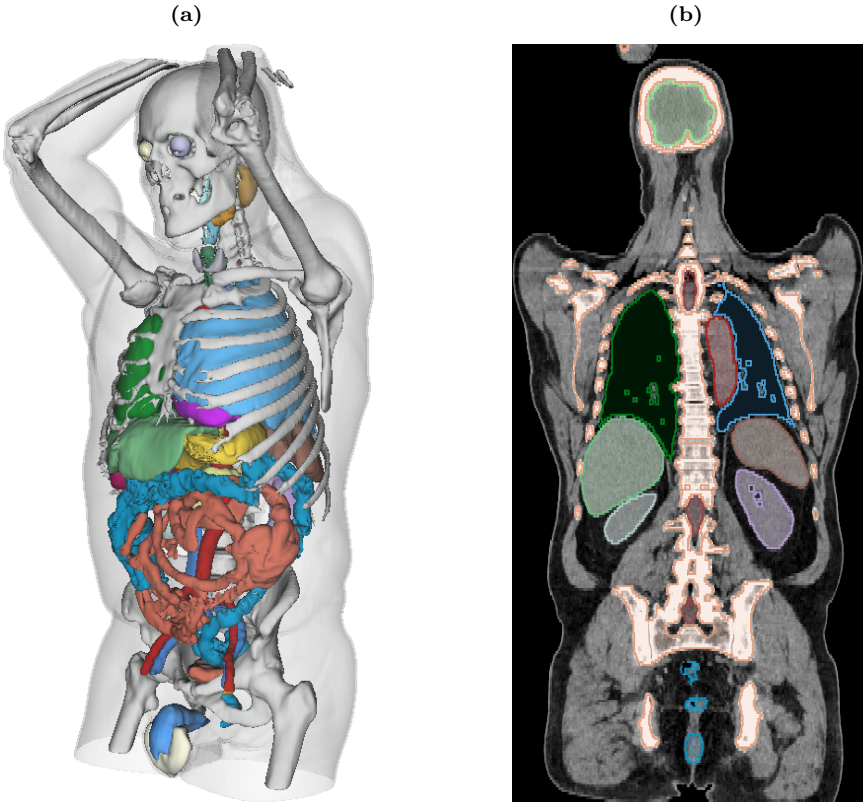


Figura III.1.2: Ejemplo de un mapa de segmentación para un paciente sometido a un estudio PET/CT. **(a)** Renderizado 3D de los segmentos. **(b)** Vista coronal 2D de la matriz de segmentación superpuesta sobre el CT, donde se pueden apreciar: huesos, cerebro, pulmones, aorta, hígado, riñones, bazo y parte del intestino grueso.

se empleó la herramienta de contorneo del planificador de tratamiento Eclipse (Varian Medical Systems; Palo Alto, CA), aunque finalmente se migró hacia el software libre 3D Slicer [97]†.

Previamente a la segmentación, para acortar tiempos de ejecución MC, se reduce la resolución de la imagen CT en el eje Z (número de *slices*) a la mitad de la original. La resolución final típica es de $1.17 \times 1.17 \times 3$ mm^3.

La segmentación consiste en un contorneo manual con ayuda de algunos métodos semiautomáticos, como métodos *threshold* o de interpolación entre *slices*. Se toma una versión reducida de la imagen CT como referencia, superponiendo

†`https://www.slicer.org/`. Última consulta: 25 feb 2022.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

la imagen PET como referencia secundaria en áreas anatómicas ambiguas. El mapa final, consistente en unas ∼40 estructuras por paciente, se exporta en formato DICOM para ser posteriormente re-importado desde el código MATLAB propio. Sus dimensiones coinciden con las del CT de referencia. Como guía durante la segmentación se empleó el atlas anatómico de Ellis et al.[98]

Las dimensiones del mapa de segmentación coinciden con las del CT de referencia. Esto supone un problema en la identificación de estructuras sobre la imagen PET dado que esta presenta distinta resolución (∼4×4×4 mm^3). La manera de abordarlo consiste en la definición de un segundo mapa de segmentación, consistente con el tamaño de vóxel PET, mediante la interpolación por el método del vecino más cercano (*nearest-neighbour*) del mapa de segmentación original.

1.1.1 Segmentación de la vejiga

En adquisición multimodal, entre la finalización de la imagen de transmisión (CT) y la de emisión (PET o SPECT) pueden pasar del orden de ∼30 min. Este amplio intervalo de tiempo puede originar discrepancias entre ambas imágenes como consecuencia de algunas funciones fisiológicas del organismo.

En algunos pacientes PET/CT se observaron diferencias no despreciables en el volumen de la vejiga debido a su llenado progresivo entre ambas adquisiciones[31]. Esto llevó a valorar el efecto del artefacto sobre la dosimetría (Capítulo IV), y a la propuesta de un método de corrección para aquellos casos en los que: i) la excreción por vía urinaria sea una de las principales rutas de eliminación del radiofármaco, y/o ii) haya un aumento importante del volumen de la vejiga entre ambas imágenes.

El procedimiento propuesto se basa en el contorneo automático de los contenidos de la vejiga mediante el algoritmo `activecontour` de MATLAB, basado en el método de *active contours* de Chan y Vese[99]. En este caso, el algoritmo se configura para operar según el siguiente esquema:

1. Definición de una matriz binaria, de las mismas dimensiones que la imagen CT, cuyos vóxeles no nulos contengan el segmento de la vejiga.
2. Aumento de la resolución de la imagen PET a la CT mediante interpolación lineal tridimensional.
3. Lanzamiento del algoritmo `activecontour` sobre la imagen PET interpolada, tomando la matriz binaria como solución inicial.
4. Tras el cálculo, del orden de unos pocos segundos, se obtiene una nueva matriz binaria con los nuevos contornos que representan los contenidos de la vejiga.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

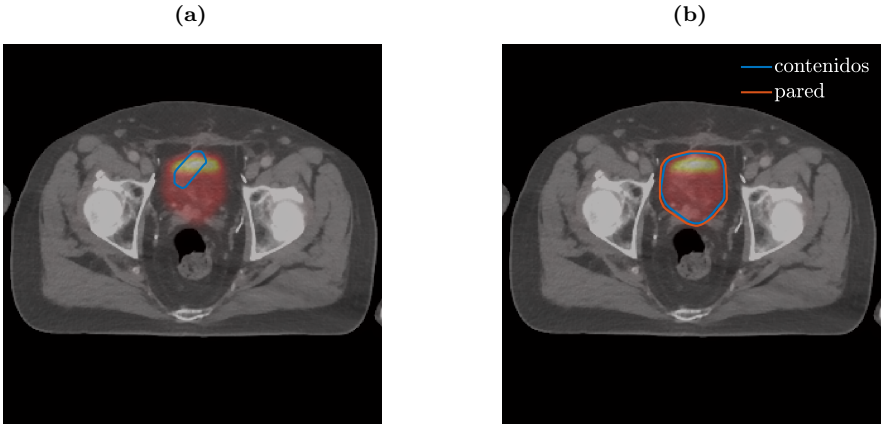


Figura III.1.3: Aplicación del método de segmentación de la vejiga. **(a)** Segmentación manual de los contenidos sobre CT. **(b)** Segmentación Chan-Vese sobre PET y generación automática de la pared.

5. Los vóxeles vecinos inmediatamente exteriores a los contenidos se reasignan como "pared de la vejiga", dando un grosor de ∼3 mm en función del tamaño de vóxel.

6. Los vóxeles de la vejiga se eliminan del mapa de segmentación y se sustituyen por los nuevos segmentos.

El resultado es un mapa de segmentación que permite englobar la totalidad de la actividad real en vejiga, al contrario que el definido directamente sobre la imagen CT (ver Figura III.1.3). La nueva pared permite hacer una estimación más veraz la dosis en vejiga aunque todavía con considerables incertidumbres.

1.2 Registro

En el caso particular en el que se consideren adquisiciones secuenciales es necesario registrar las imágenes. Esta operación consiste esencialmente en encontrar la transformación óptima que permita alinear una imagen sobre otra de referencia. Este paso es fundamental para realizar el cálculo dosimétrico sobre un mismo marco de referencia sin necesidad de repetir la operación de segmentación en cada par de imágenes PET/CT.

En el método propuesto, es necesario aplicar un algoritmo de registro deformable dado que el movimiento del paciente no se puede describir adecuadamente mediante transformaciones afines. Además, aunque es posible corregistrar imágenes de distinta modalidad (p. ej. CT sobre PET), el resultado mejora

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

notablemente si los valores y contrastes entre imágenes son equiparables (p. ej. CT sobre CT). En el trabajo de Oliveira[100] se pueden consultar algunos de los métodos de registro actualmente propuestos.

Este paso no se llegó a implementar en las aplicaciones prácticas de la plataforma dado que solo se disponía de una única imagen PET/CT. Sin embargo, una de las herramientas consideradas para llevar a cabo esta operación fue `elastix`[101,102], un paquete de algoritmos orientados al corregistro de imágenes médicas actualmente disponible desde la herramienta de segmentación 3D Slicer.

1.3 Generación de la geometría

La geometría sobre la que opera la simulación MC se define mediante la imagen CT. Sus vóxeles cuantifican la atenuación de los tejidos, expresada en unidades Hounsfield (HU), a partir de la cual es posible redefinir la densidad y composición elemental de los tejidos del paciente[23]. Esta operación se aborda en la Sección 1.5.1.

También es importante atender a los posibles artefactos o potenciales fuentes de error que pueda presentar la imagen CT, y corregirlos según cada caso para no introducir incertidumbres adicionales en el cálculo. Por ejemplo, en dosimetría de pacientes FDG y FCH-PET (Secciones IV.1 y IV.2) se observó que las HU en el aparato digestivo eran comparables a las del tejido óseo en lugar de tejido blando, como cabría esperar. Esto se debe a que en CT es habitual el uso de agentes de contraste exógenos que facilitan la identificación de regiones con sospecha patológica. Al paciente se le administra, vía oral o intravenosa, una sustancia que se acumula o recubre temporalmente ciertos tejidos y que provoca una mayor atenuación de los fotones que mejora el contraste de la imagen CT (Figura III.1.4a).

La presencia de tejidos realzados por contraste en la imagen CT conlleva una asignación de composición y densidad no realistas durante la simulación MC, que puede originar pequeñas desviaciones en el cálculo dosimétrico. Por lo tanto, es necesario compensar las altas HU reescribiéndolas a tejido blando. Esta operación se programó en un *script* encargado de detectar los vóxeles de contraste (HU $\gtrsim$ 100) dentro del órgano, definido por el mapa de segmentación, y de sobrescribirlos. Las nuevas HU se definieron específicamente para cada paciente en función de vóxeles similares. En este caso, de vóxeles del tracto gastrointestinal no identificados como contraste, Figura III.1.4b.

Como se adelantó en la Sección 1.1, la resolución de la imagen original CT se reduce para acortar tiempos de cálculo MC y carga de trabajo durante la segmentación. Esta reducción consiste en la eliminación de *slices* intermedias a lo largo del eje Z, de forma que la separación entre cortes original (del orden de

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

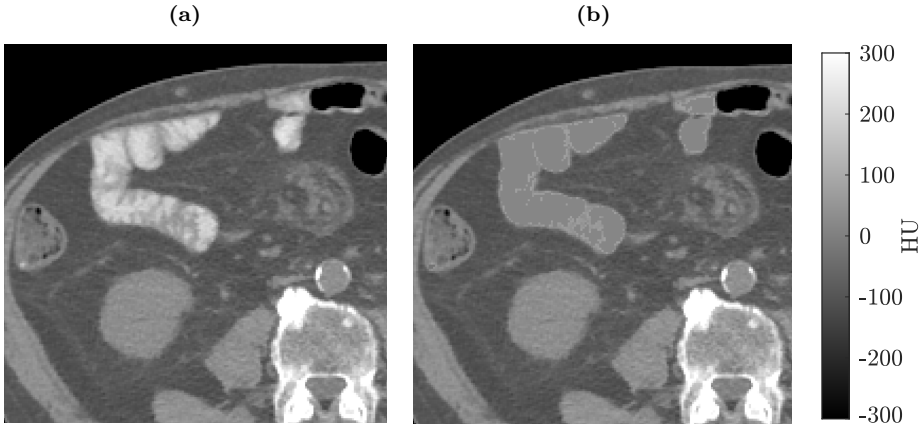


Figura III.1.4: Detalle de la corrección del contraste en intestino debido a la administración de una solución de bario sobre la imagen CT. **(a)** Imagen original en la que el intestino presenta HU comparables a tejido óseo, **(b)** resultado de la compensación.

∼1.5 mm) se amplía a los ∼3 mm. Las siguientes referencias a la imagen CT aluden a esta imagen CT reducida.

1.4 Generación de la fuente

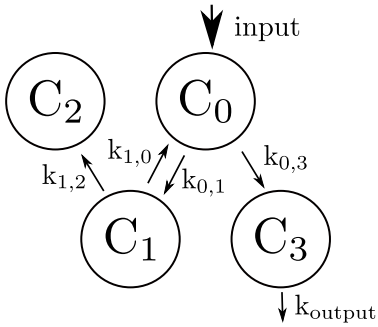
Uno de los pasos de configuración de la simulación es proporcionar información acerca del número de partículas emitidas. Esta información se almacena en forma de imagen tridimensional, cuyos vóxeles cuantifican el número de desintegraciones producidas en cada posición. Por lo tanto, esta imagen refleja una distribución heterogénea, individualizada y realista de cómo se distribuyen las desintegraciones en el organismo del paciente.

La generación de esta *imagen fuente* o *mapa de desintegraciones* se realiza en dos etapas: i) modelado y reconstrucción individualizada de la biocinética del radiofármaco en el organismo; y ii) generación de la imagen final. Ambas operaciones se implementaron en MATLAB.

1.4.1 Modelado biocinético

Un modelo biocinético consiste en una cierta forma funcional que describe la distribución dinámica del radiofármaco en el organismo. Mediante un proceso de optimización de sus parámetros a partir de datos experimentales, es posible reconstruir el metabolismo del paciente de forma individualizada. La evolución del radiofármaco en el organismo se expresa en función de las curvas de actividad

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA



$$\begin{cases} \dot{y}_0(t) = k_{1,0}\, y_1(t) - (k_{0,3} + k_{0,1} + \lambda)\, y_0(t) \\ \dot{y}_1(t) = k_{0,1}\, y_0(t) - (k_{1,0} + k_{1,2} + \lambda)\, y_1(t) \\ \dot{y}_2(t) = k_{1,2}\, y_1(t) - \lambda\, y_2(t) \\ \dot{y}_3(t) = k_{0,3}\, y_0(t) - (k_{out} + \lambda)\, y_3(t) \end{cases}$$

Figura III.1.5: Ejemplo de un modelo biocinético de cuatro compartimentos, donde el compartimento C_0 recibe la administración del radiofármaco y el compartimento C_3 lo elimina hacia el exterior. Representación gráfica y correspondiente sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias.

(*time-activity curves*, TACs), es decir, de la actividad en función del tiempo. La forma funcional específica del modelo depende de la aplicación concreta. Durante el desarrollo de la plataforma se consideran dos alternativas principales: uso de modelos biocinéticos compartimentales o funciones simples.

Los modelos compartimentales, descritos en profundidad en la Sección 2.1, permiten diseñar sistemas biológicamente coherentes; comprender los mecanismos de captación y eliminación en los tejidos; y reconstruir del sistema para algunos compartimentos no medidos experimentalmente. Sin embargo, generalmente estas construcciones matemáticas están gobernadas por un alto número de parámetros, Figura III.1.5. Esto puede suponer un problema de cara a la optimización ya que requiere de una disponibilidad relativamente alta de medidas experimentales del paciente, lo que habitualmente no es factible a nivel clínico.

La segunda opción consiste en plantear formas funcionales más sencillas, generalmente exponenciales de entre uno y tres términos. Estas funciones requieren de un menor número medidas experimentales. No obstante, pueden limitan la coherencia biológica del sistema y plantear simplificaciones con respecto a la captación y eliminación del radioisótopo que condicionen la precisión del cálculo.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

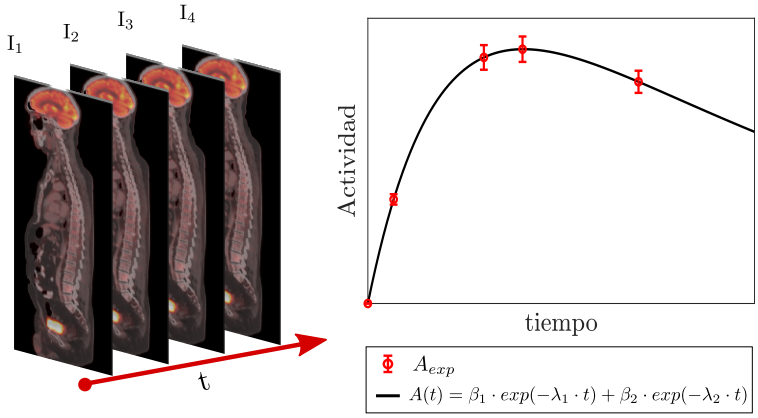


Figura III.1.6: Ejemplo de un caso hipotético en el que se dispone de imágenes secuenciales y se aplica un ajuste directo de las actividades adquiridas a una función biexponencial.

La elección de una u otra alternativa depende de varios factores, principalmente: la disponibilidad de datos experimentales; si el tipo de aplicación es diagnóstica o terapéutica; y la biocinética del radiofármaco. Cada caso debe de ser estudiado en detalle según los resultados que se persigan.

Por ejemplo, en un caso de adquisición imágenes funcionales secuenciales los puntos de actividad se pueden ajustar directamente a una función biexponencial, Figura III.1.6. En contraste, si la biocinética del radiofármaco es compleja, se dispone de un volumen de datos experimentales considerable y/o es necesario caracterizar con coherencia biológica la biocinética, se debe valorar la optimización de un modelo compartimental. Estos modelos ofrecen formas funcionales más complejas que permiten, por ejemplo, modelar picos de captación-eliminación acusados en las TACs debido a la presencia del radioisótopo en el flujo sanguíneo y su redistribución por el organismo.

Una vez escogido el modelo, sus parámetros se ajustan según los datos experimentales disponibles. De esta manera, se obtienen las TACs individualizadas para cada paciente, $A(t)$. En el caso de los modelos biocinéticos compartimentales el problema se plantea como un proceso de optimización, que en este caso se aborda mediante un algoritmo basado en el *simulated annealing*. Para el caso de formas funcionales simples es posible usar otros métodos de ajuste menos pesados o incluso recurrir al cálculo analítico. En la Sección 2 se detalla el proceso de desarrollo y optimización de un modelo biocinético. En el Capítulo IV se abordan el resto de detalles, específicos de cada aplicación.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

1.4.2 Generación de la imagen

Tras calcular las TACs del paciente se genera la *imagen fuente* de la simulación Monte Carlo. Su función es aportar información espacial y cuantitativa sobre el total de desintegraciones que se producen en el interior del paciente. La imagen fuente se calcula a partir de la integración de las TACs y preservando las heterogeneidades en la captación reflejadas en la imagen PET. En función del tipo de modelo biocinético escogido el procedimiento varía sensiblemente.

Para un modelo compartimental, tras la optimización se obtiene una curva de actividad por cada uno de los compartimentos representados en el modelo (Figura III.1.5). Al integrar la actividad en cada compartimento, $y_i(t)$, según:

$$\tilde{y}_i = \int_0^\infty y_{\mathrm{i}}(t)\, dt, \tag{III.1.1}$$

se obtiene la actividad acumulada, $\tilde{y}_i$, la cual representa el número de desintegraciones totales producidas en cada compartimento. El intervalo de integración simboliza el rango de tiempo desde la administración del radiofármaco (t = 0) hasta su completa eliminación del organismo (t = ∞). En la práctica, esta operación se realiza mediante un método de integración numérico (p. ej. método del trapecio), y se toma un límite superior para el cual el radioisótopo remanente en el organismo sea aproximadamente nulo.

El siguiente paso consiste en derivar la actividad acumulada para cada uno de los órganos y tejidos segmentados. Aunque depende de la configuración del modelo, el número de órganos no tiene por qué coincidir con el de compartimentos. Tomando como ejemplo el modelo de la Figura III.1.5, en este caso se obtienen cuatro valores de $\tilde{y}_i$. Suponiendo que el compartimento central C_0 representa la sangre y que en el paciente se segmentaron dos órganos, el cálculo de la actividad acumulada en cada órgano, $\tilde{A}_{O_i}$, puede venir descrita, por ejemplo, por:

$$\begin{aligned} \tilde{A}_{O_1} &= \alpha_1 \cdot \tilde{y}_0 + \tilde{y}_1 + \tilde{y}_2 \\ \tilde{A}_{O_2} &= \alpha_2 \cdot \tilde{y}_0 + \tilde{y}_3 \end{aligned} \tag{III.1.2}$$

donde la actividad acumulada se representa como $\tilde{y}_i$ para el compartimento i-ésimo y como $\tilde{A}_{O_{1/2}}$ para los órganos.

En este ejemplo, el *órgano 1* está descrito por dos compartimentos en el modelo (C_1 y C_2), mientras que el *órgano 2* solo por uno (C_3). Las desintegraciones en sangre, $\tilde{y}_0$, se redistribuyen como una contribución relativa a cada órgano mediante las constantes α_i que representan el volumen en sangre relativo que contiene cada órgano. Estas fracciones en sangre se pueden ajustar

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

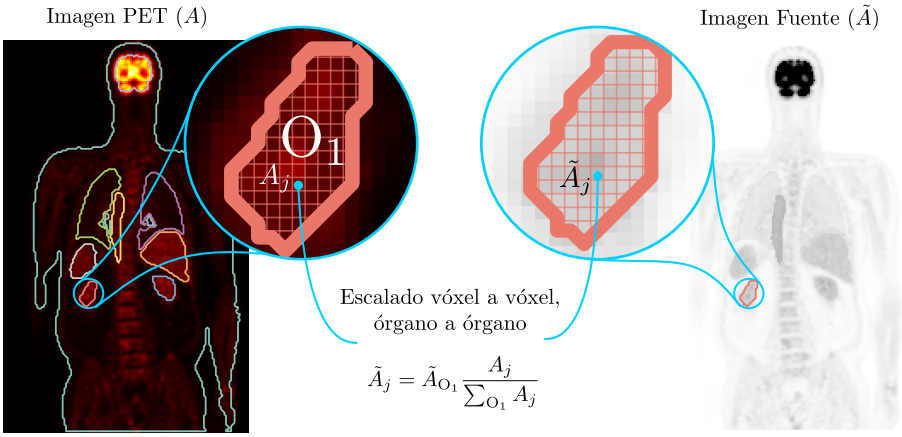


Figura III.1.7: Esquema de generación de una imagen fuente a partir de la actividad acumulada calculada mediante un modelo biocinético. La actividad acumulada en cada vóxel fuente ($\tilde{A}_j$) se calcula mediante el escalado de la actividad acumulada total del órgano ($\tilde{A}_{O_1}$) a partir de los valores de actividad de la imagen PET en ese órgano.

con el resto de coeficientes durante la optimización, o bien fijar a valores de referencia[46,103].

Una vez determinado el número de desintegraciones en cada estructura segmentada, se construye la *imagen fuente* tridimensional. Cada uno de sus vóxeles representa el número de desintegraciones producidas en esa localización. Se construye mediante un reescalado de las $\tilde{A}_{O_i}$ totales en función del valor de cada uno de los vóxeles PET para preservar la heterogeneidad de la captación. Para cada vóxel j identificado dentro de una estructura O_i, su valor $\tilde{A}_j$ se calcula como:

$$\tilde{A}_j = \tilde{A}_{O_i} \frac{A_j}{\sum_j A_j}, \qquad \text{donde } j \in O_i \tag{III.1.3}$$

siendo A_j el valor de la actividad del vóxel j en la imagen de referencia PET y $\tilde{A}_{O_i}$ la actividad integrada total dentro de la estructura O_i. Este proceso se esquematiza en la Figura III.1.7. Si se dispone de múltiples imágenes PET o SPECT, es necesario seleccionar una de ellas como referencia para el escalado.

Si se opta por una forma funcional más sencilla como modelo biocinético, el cálculo de la imagen de desintegraciones se simplifica. Por ejemplo, en el caso de un estudio formado por una serie de imágenes secuenciales corregistradas, la $\tilde{A}$ en cada uno de los órganos se puede calcular mediante ajuste directo a la función escogida. En este caso, se obtiene la $\tilde{A}$ directamente en las estructuras segmentadas y el mapa de desintegraciones se deriva a partir de la Ecuación III.1.3.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

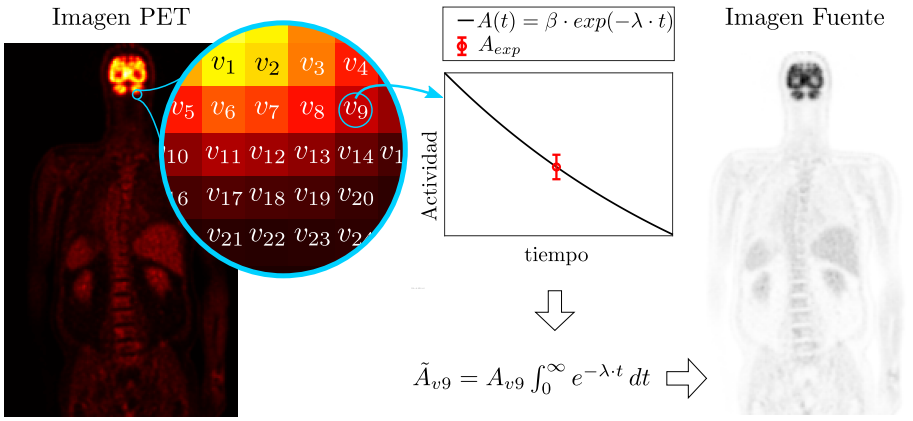


Figura III.1.8: Esquema de generación de una imagen fuente a partir del modelado biocinético mediante una función simple. Cada vóxel de la imagen se ajusta individualmente a la forma funcional seleccionada, obteniendo así una TAC por vóxel. Cada TAC se integra para despejar la actividad acumulada en el vóxel equivalente del mapa de desintegraciones.

Adicionalmente, algunos casos admiten un ajuste vóxel a vóxel directo, en lugar de órgano a órgano. En la Figura III.1.8 se ejemplifica un escenario en el se adquiere un único estudio PET y para el que se escoge una función exponencial como modelo biocinético. En este caso, cada vóxel se ajusta a la función de forma individual. Esto resulta en una TAC por cada uno de los vóxeles que, integradas, permiten reconstruir la imagen fuente sin necesidad de recurrir al mapa de segmentación.

Una vez calculado el mapa de desintegraciones, este se exporta en formato DICOM. Sin embargo, antes es necesario realizar un último escalado. Durante la aplicación de la metodología se comprobó que GATE no es capaz de leer formatos numéricos superiores a *int16*, es decir, fuera del rango $[-32768, 32767]$. Por lo tanto, la imagen fuente exportada a DICOM se escala para cumplir con este requisito. Como se verá en la siguiente sección, el número total de desintegraciones simuladas por GATE no viene definido por esta imagen, la cual solo aporta información sobre la distribución relativa de las desintegraciones.

1.5 Simulación Monte Carlo

De entre los múltiples códigos MC de transporte de radiación disponibles, durante este proyecto se escogió el software GATE[†] como motor de cálculo

[†] A lo largo de esta investigación la versión de GATE se fue actualizando de las versiones 8.0 y 8.1 a, finalmente, la 9.0.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

de las simulaciones. Esta herramienta, basada a su vez en GEANT4 [71–73], está orientada hacia aplicaciones de imagen médica y radioterapia y ha sido extensivamente validada a lo largo de la literatura [104,105]. Uno de los motivos principales de su elección fue la simplicidad que ofrece GATE de cara la importación de imágenes voxelizadas en distintos formatos, además de una amplia colección de herramientas de cálculo.

El sistema de configuración de una simulación en GATE se basa en la elaboración de una serie de *scripts* (extensión ".mac"), escritos en un lenguaje macro exclusivo de GATE. Para ilustrar cada paso, a continuación se describe la configuración típica de una simulación de la dosis depositada en un paciente, siguiendo el orden de ejecución de los comandos.

1.5.1 Geometría

La geometría de la simulación es la imagen CT del paciente, previamente procesada y reducida respecto de la original. GATE permite la importación de modelos voxelizados en distintos formatos de imagen, entre los que se escoge el formado DICOM. Este tipo de archivo permite almacenar tanto la propia imagen como otra información en los campos de los metadatos. Por ello, algunos de los parámetros relevantes para la simulación se definen dentro de los propios archivos como, por ejemplo, las dimensiones del vóxel o el número de *slices* que componen a la imagen 3D, a los que GATE tiene acceso.

El fragmento de código que describe la geometría de la simulación tiene la forma:

```
1  # World
2  /gate/world/geometry/setXLength x_side [units]
3  /gate/world/geometry/setYLength y_side [units]
4  /gate/world/geometry/setZLength z_side [units]
5  /gate/world/setMaterial Air
6
7  # Geometry
8  /gate/world/daughters/name patient
9  /gate/world/daughters/insert ImageRegionalizedVolume
10 /gate/patient/geometry/setImage pathGeo/geo(1).dcm
```

Este comienza con la definición un paralelepípedo denominado `world`, de lados `x/y/z_side` y compuesto por un cierto material (lins. 1-5). En el interior del paralelepípedo `world` se define el resto de componentes geométricos y tiene lugar la simulación del transporte de radiación.

La geometría del paciente se define a partir del primer archivo de un directorio que contenga únicamente los ficheros DICOM (lin. 10). Previamente,

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

es necesario especificar el algoritmo de parametrización (lin. 9), encargado de realizar el seguimiento de las partículas vóxel a vóxel durante la simulación. En este caso se optó por el *Regionalized parameterization method*, ya que permite acelerar considerablemente la simulación gracias su método de simplificación de fronteras entre vóxeles de materiales semejantes.

1.5.2 Materiales

El siguiente paso es la definición de los materiales (tejidos) que componen al paciente. Esta operación se realiza mediante la conversión de las HU de la imagen CT (geometría) a materiales, definidos en términos de su composición elemental y densidad. Para ello, GATE cuenta con una serie de instrucciones que ejecutan el método de conversión de Schneider et al.[23] y generan los archivos necesarios de forma semiautomática. Las instrucciones específicas se pueden consultar en el manual[†].

Para convertir las HU de la imagen CT a densidad y composición de los materiales son necesarios dos archivos: el primero contiene la curva de calibración del equipo CT, que relaciona las HU con la densidad del material, mientras que el segundo describe la composición elemental de cada rango de valores de las HU. Es necesario además especificar una tolerancia en términos de densidad, la cual condiciona el número de materiales generados de distinta densidad para cada rango de valores de HU. En las aplicaciones de la plataforma esta se fijó a 0.1 g/cm^3.

El traductor de HU a materiales de GATE interpola estos datos para finalmente generar dos archivos. El primero contiene la descripción de cada uno de los materiales en base a su densidad y composición, según el siguiente formato:

```
1  [Materials]
2  # Material corresponding to H=[ -1050;-950 ]
3  Air_0: d=1.21 mg/cm3; n=3;
4  +el: name=Nitrogen; f=0.755
5  +el: name=Oxygen; f=0.232
6  +el: name=Argon; f=0.013
7
8  # Material corresponding to H=[ -950;-852 ]
9  Lung\textunderscore 1: d=102.695 mg/cm3; n=9;
10 +el: name=Hydrogen; f=0.103
11 +el: name=Carbon; f=0.105
12 +el: name=Nitrogen; f=0.031
```

[†] Voxelized source and phantom/Example of voxelized phantom description macro. Última consulta: 25 feb 2022.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

```
+el: name=Oxygen; f=0.
+el: name=Sodium; f=0.002
+el: name=Phosphor; f=0.002
+el: name=Sulfur; f=0.003
+el: name=Chlorine; f=0.003
+el: name=Potassium; f=0.002
```

El segundo divide el rango [HU_{min}, HU_{max}] en subintervalos en base a la tolerancia definida, asignándole a cada cual el identificador específico de un material:

```
-1050 -950 Air_0
-950 -852 Lung_1
```

Finalmente, ambos ficheros se enlazan al *script* de simulación mediante los comandos:

```
/gate/geometry/setMaterialDatabase data/HUmaterials.db
/gate/patient/geometry/setHUToMaterialFile data/HU2mat.dat
```

1.5.3 Físicas

Aunque es posible especificar individualmente cada uno de los procesos físicos y modelos asociados que se quieren incluir en la simulación, tanto en GATE como en GEANT4 se recomienda el uso del sistema de listas. Una lista de físicas está compuesta por una combinación de procesos físicos y modelos asociados predefinidos, orientados hacia un tipo de aplicación específico. Por ejemplo, para la simulación de procesos electromagnéticos (γ, e^-/e^+) con una alta precisión se recomiendan los constructores como *emstandard*, en sus opciones *opt3* y *opt4*, *livermore* o *penelope*[†]. Para aplicaciones dentro de los rangos de energías empleados en medicina, la lista *emstandard_opt4* es la más recomendada.

Este sistema permite la definición de la física de la simulación a partir de un único comando. No obstante es necesario completar la configuración mediante opciones adicionales. En este caso, el código que define las físicas en la simulación queda como:

[†]Low energy physics lists: twiki.cern.ch/twiki/bin/view/Geant4/LowePhysicsLists
Physics lists EM constructors in Geant4 10.4: geant4.web.cern.ch/node/1731
Última consulta: 25 feb 2022

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

```
1 /gate/physics/addPhysicsList emstandard_opt4
2 /gate/physics/addProcess RadioactiveDecay GenericIon
3 /gate/physics/SetMinKineticEnergyInRegion world 10 keV
4 /gate/physics/ActivateSpecialCuts gamma
5 /gate/physics/ActivateSpecialCuts e-
```

El primer comando se encarga de llamar a la lista de físicas usada durante la simulación. Además de esta lista fue necesario añadir el proceso `RadioactiveDecay` (lin. 2) para poder simular la desintegración del radioisótopo según los esquemas de desintegración y espectros incluidos en las bibliotecas de GEANT4. Finalmente, se define un umbral por debajo del cual las partículas generadas depositan su energía localmente mediante un *special cut*. Este parámetro, que se fijó en 10 keV para γ y e^- (lins. 3-5), evita extender de forma innecesaria el tiempo de simulación.

Cabe mencionar que al comienzo de este proyecto se utilizó la lista *emstandard_opt3*. Esto se debe a que esta opción en vGATE 8.0 y 8.1 reducía drásticamente del tiempo de cálculo respecto de la *opt4*, sin observar cambios significativos en los resultados de la simulación. Sin embargo, con el paso de los años GEANT4 ha ido optimizado su código de forma que actualmente (vGATE 9.0) los tiempos de cálculo para el paquete *emstandard_opt4* son viables. Por lo tanto, mientras que para las simulaciones más antiguas se usó la *opt3*, para las más recientes se migró hacia la *opt4*.

1.5.4 Extracción de datos

La extracción de los datos de la simulación en GATE se realiza llamando a los denominados *actores*. El software proporciona un amplio catálogo de actores que permiten registrar y exportar varias magnitudes tras la simulación como, por ejemplo, el espectro de energía de las partículas emitidas o las matrices de dosis y energía depositadas. Aunque durante la validación del Monte Carlo se recurrió a varias de estas herramientas, de cara a la dosimetría interna en pacientes es de especial interés el *Simulation Statistic Actor* y el *Dose Actor*.

El *Simulation Statistic Actor* permite registrar información acerca de algunos parámetros globales de la simulación como su duración, velocidad de cálculo, número de eventos, etc. Este actor se define mediante un único comando y, opcionalmente, mediante una segunda orden que permite exportar el actor durante la ejecución, en este caso cada 600 s:

```
1 /gate/actor/statistics/save SimStatistic.txt
2 /gate/actor/statistics/saveEveryNSeconds 600
```

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Por otro lado, el *Dose Actor* es la herramienta que registra la deposición tridimensional de dosis y energía en la geometría. El bloque de instrucciones que define al actor es:

```
1 /gate/actor/addActor DoseActor dose
2 /gate/actor/dose/save dosActor.txt
3 /gate/actor/dose/attachTo patient
4 /gate/actor/dose/setResolution resol_x resol_y resol_z
5 /gate/actor/dose/stepHitType random
6 /gate/actor/dosis/enableDose true
7 /gate/actor/dosis/enableEdep true
8 /gate/actor/dosis/enableUncertaintyDose true
9 /gate/actor/dosis/enableUncertaintyEdep true
```

En las dos primeras líneas se define el actor y el archivo en el que se escribirá el resultado de la simulación. En la línea 3 se especifica el volumen al que el actor está vinculado, en este caso la geometría del paciente. Mientras, en la línea 4 se define la resolución deseada para la matriz de salida. Para la dosimetría en pacientes se escogió una resolución equivalente a la mitad de los vóxeles en X e Y, conservando la resolución en el eje Z respecto del CT. De esta forma se redujeron sensiblemente los largos tiempos de computación. La lin. 5 configura en que punto a lo largo del paso se deposita la energía, en este caso es aleatorio.

Finalmente, las líneas 6-7 especifican qué magnitudes se exportan, en este caso la dosis (Gy) y/o la energía depositada (MeV). El comando final `enableUncertainty` (lins. 8-9) permite exportar la matriz de incertidumbre y la suma cuadrada de la dosis/energía depositada por cada primario.

Actualmente, GATE permite elegir entre dos métodos de cálculo de la dosis por dósel: el *volume weighting* y el *mass weighting*. En este caso se utilizó el algoritmo por defecto, *volume weighting*, debido a que la parametrización regionalizada es incompatible con la otra opción. Sin embargo, cabe mencionar que el uso del método *mass weighting*, según sus autores, presenta una mejoría leve de la precisión en las interfaces entre vóxeles de materiales con densidades muy diferentes, como es el caso de la piel-aire [106].

1.5.5 Fuente

La importación de la fuente es similar a la de la geometría, como se puede ver en el fragmento del *script*:

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

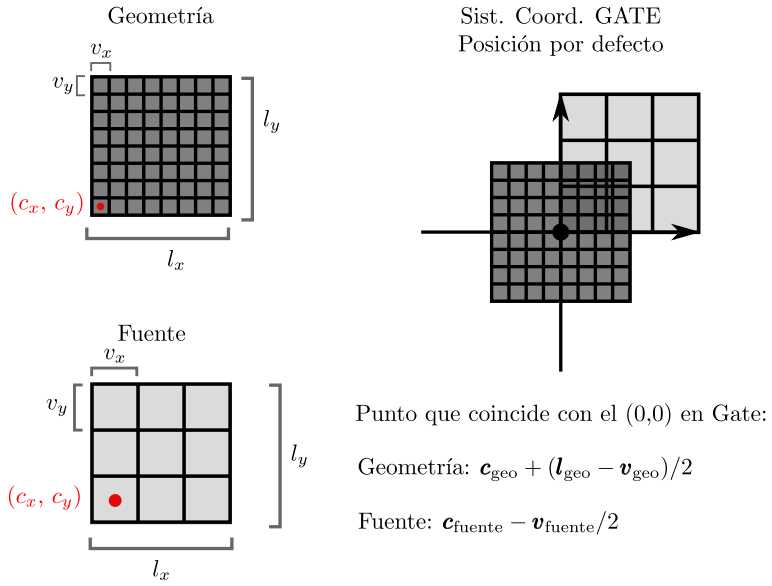


Figura III.1.9: Posicionamiento por defecto de las imágenes fuente y geometría con respecto al centro de coordenadas de GATE. Se representa el caso en 2D, extensible a 3D.

```
1 /gate/source/addSource phsource voxel
2 /gate/source/phsource/reader/insert image
3 /gate/source/phsource/imageReader/translator/insert linear
4 /gate/source/phsource/imageReader/linearTranslator/setScale 1 Bq
5 /gate/source/phsource/imageReader/readFile source(1).dcm
6 /gate/source/source/setPosition x y z
7 /gate/source/source/dump 1
```

La imagen fuente se importa como imagen DICOM (lins. 1,2 y 5). Adicionalmente, se define el tipo de traductor de GATE, encargado de interpretar cada vóxel de la imagen como actividad. En este caso (lins. 3 y 4) se selecciona un traductor lineal que convierte el valor de vóxel de la fuente directamente a actividad en Bq. Aunque es posible definir así las desintegraciones simuladas, en este caso el número total de desintegraciones viene dado por un comando posterior que sobrescribe esta configuración.

Finalmente (línea 6), se especifica el posicionamiento de la fuente. Este paso presenta una particularidad en GATE: por defecto, la imagen fuente se posiciona en el primer cuadrante del sistema de coordenadas GATE, al contrario de la geometría que por defecto está centrada (Figura III.1.9). Por lo tanto, la

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

fórmula de traslación de la fuente que permite alinear ambas imágenes se puede escribir como:

$$(x, y, z) = (\boldsymbol{c}_{\text{fuente}} - \boldsymbol{v}_{\text{fuente}}/2) - (\boldsymbol{c}_{\text{geo}} - \boldsymbol{v}_{\text{geo}}/2 + \boldsymbol{l}_{\text{geo}}/2), \tag{III.1.4}$$

donde $\boldsymbol{c}$ es el vector que contiene la posición de la esquina superior derecha de la imagen en su propio sistema de coordenadas, información almacenada en el campo *ImagePositionPatient* del DICOM; $\boldsymbol{v}$ representa las dimensiones del vóxel; y $\boldsymbol{l}$ las de la imagen.

Una vez definida la fuente y su posición, se especifica el radioisótopo que se desea simular mediante la serie de comandos:

```
1 /gate/source/phsource/gps/particle ion
2 /gate/source/phsource/gps/ion 9 18 0 0
3 /gate/source/phsource/setForcedUnstableFlag true
4 /gate/source/phsource/gps/energytype Mono
5 /gate/source/phsource/gps/monoenergy 0.
6 /gate/source/phsource/useDefaultHalfLife
```

En este ejemplo, para la desintegración del radioisótopo $^{18}_{9}\text{F}$, se define una partícula tipo `ion` y se selecciona el radioisótopo deseado (lins. 1-2). De esta forma las características de la desintegración se importan desde las librerías de GATE.

Una vez definido el radioisótopo se especifica el número de *primarios* que se desean simular. En el caso de la fuente tipo `ion`, el número de primarios se refiere al total de desintegraciones del radioisótopo. La instrucción viene dada por:

```
1 /gate/application/setTotalNumberOfPrimaries Nprimaries
```

Este comando sobrescribe las actividades derivadas para la imagen fuente, forzando al Monte Carlo a simular exactamente el número de desintegraciones especificado. El número de primarios escogido para simular un paciente ronda los 10^8, cantidad que permite un balance entre una incertidumbre baja y tiempos de computación asumibles. En ausencia de este comando, GATE obedece el valor de actividad derivado para cada vóxel de la imagen fuente y el tiempo interno de adquisición (siguiente extracto, lins. 1-3). En este caso el número de desintegraciones simuladas no es fijo, sino que depende de la probabilidad de desintegración del radioisótopo.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Finalmente, se definen los tiempos de adquisición de la simulación, no relevantes en el caso de definición explícita de los primarios, la semilla (en este caso aleatoria) y da comienzo la simulación:

```
/gate/application/setTimeSlice 1. s
/gate/application/setTimeStart 0.
/gate/application/setTimeStop 1.
/gate/random/setEngineSeed auto
/gate/application/startDAQ
```

1.5.6 Paralelización

Para atajar los largos tiempos de cálculo asociados al método Monte Carlo, cada simulación completa se paralelizó entre varios procesadores (*cores*). El método de paralelización consiste en generar tantos *scripts* como procesadores dedicados haya disponibles, distribuyendo el total de desintegraciones a simular. La independencia de los eventos generados permite fusionar los ficheros resultantes para dar la contribución de dosis total.

Para esta tarea GATE dispone de dos herramientas propias que permiten generar y fusionar los ficheros de la paralelización: el *job splitter* y el *file merger*. Sin embargo, debido a la simplicidad del proceso de paralelización, a la incompatibilidad del *file merger* con el formato ASCII, y a la conveniencia de controlar manualmente la generación y localización de los archivos de simulación, se optó por la implementación en MATLAB de dos pequeños *scripts* encargados de generar ficheros y, posteriormente, fusionar los ficheros de simulación.

La ejecución de los archivos de configuración en distintos *cores* se realizó mediante la línea de comandos en *bash*:

```
#! /bin/sh ../GATE_directory/Gate file(1).mac
```

encargada de abrir GATE y ejecutar el archivo de configuración especificado en uno de los *cores* lógicos disponibles. El comando de ejecución para cada fichero se escribió en un archivo *.submit*, ejecutado en *bash* para lanzar todas las simulaciones simultáneamente.

La ejecución las simulaciones se realizó en un *cluster* de procesadores, facilitado por el Centro de Supercomputación de Galicia (CESGA). El *cluster* consistió en una máquina virtual en la que se instaló vGATE 8.1, constituida por 12 cores lógicos iniciales, los cuales fueron posteriormente ampliados a 20, y 64 GB de memoria. La gestión de las simulaciones en la máquina se llevó a

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

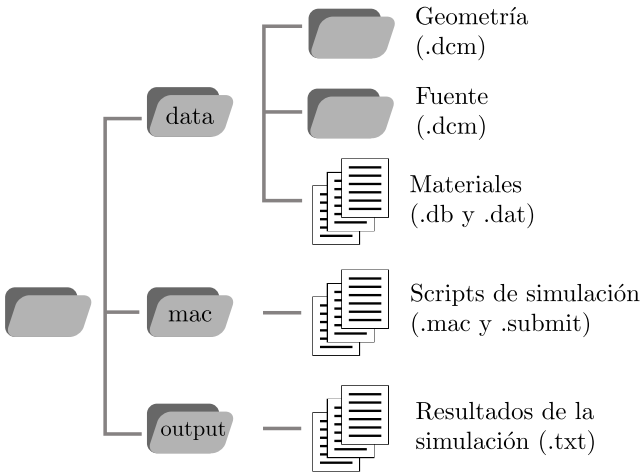


Figura III.1.10: Estructura de directorios y archivos de una simulación GATE. Dentro de la carpeta de simulación se crean tres directorios: i) *data*, donde se almacenan los datos del paciente; ii) *mac*, que contiene los archivos de configuración; y iii) *output*, donde se almacenan los resultados.

.

cabo de forma remota a través de una VPN. A modo orientativo, la velocidad de estos procesadores permitió simular las desintegraciones del ^{18}F dentro de la geometría de los pacientes a razón de unos ∼300 primarios por segundo, dependiendo de la saturación de los procesadores. Es decir, los tiempos de simulación para cada paciente rondaron las 100 h para un solo *core*.

1.5.7 Estructura de directorios

Los ficheros de configuración y los de resultados se organizan en un sistema de directorios como los de la Figura III.1.10. Esta estructura permite tener organizados los datos de la simulación, aunque no es un requisito para su ejecución.

Los archivos se organizan dentro de un directorio que contiene exclusivamente tres carpetas:

- *data*. Contiene los archivos de los pacientes: dos carpetas con los DICOM de la fuente y la geometría, y los ficheros de calibración de los materiales.
- *mac*. Contiene los *scripts* de configuración de la simulación (.mac) y el (.submit) en el caso de simulaciones paralelizadas.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

- *output*. Carpeta inicialmente vacía en la que GATE escribe los resultados de la simulación.

1.6 Procesado de la simulación

El fin de la simulación, según la configuración descrita a lo largo de la sección 1.5, da como resultado tres matrices de dosis y/o energía por cada uno de los procesadores: *dosActor-Dose.txt*, *dosActor-Dose-Squared.txt*, y *dosActor-Uncertainty.txt*. Estos ficheros ASCII se importan y almacenan como array numérico en MATLAB. Posteriormente, la matriz de dosis total se calcula mediante la suma de cada una de las matrices de dosis obtenidas por cada procesador como:

$$\boldsymbol{D} = \sum_{c=1}^{N_{\text{cores}}} \boldsymbol{D}_c, \tag{III.1.5}$$

donde $\boldsymbol{D}_c$ es la matriz de dosis del procesador c, almacenada en *dosActor-Dose.txt*, y N_{cores} es el número de procesadores entre los que se divide la simulación. Para el cálculo de la incertidumbre estadística asociada a la simulación se emplea la relación reflejada en Chetty et al.[107]:

$$\boldsymbol{S} = \frac{N_p}{\sqrt{N_p(N_p-1)}} \sqrt{\sum_{c=1}^{N_{cores}} (\boldsymbol{S}_c^{squared}) - \frac{\boldsymbol{D}^2}{N_p}}, \tag{III.1.6}$$

donde $\boldsymbol{S}$ es la matriz de incertidumbre de la dosis $\boldsymbol{D}$ en términos absolutos; N_p es el número de primarios de la simulación completa; y $\boldsymbol{S}^{squared}$ es una matriz almacenada como *dosActor-Dose-Squared.txt*, para la que cada vóxel toma el valor:

$$S_{c,j}^{squared} = \sum_{i=1}^{N_p} d_{i,j}^2, \tag{III.1.7}$$

siendo $d_{i,j}$ la contribución a la dosis de cada primario i al vóxel j.

El archivo *dosActor-Uncertainty.txt* devuelve la incertidumbre estadística para el número de primarios lanzados en cada uno de los procesadores, empleando la misma relación de la Ecuación III.1.7. En el caso en el que la simulación no se paralelice, la matriz de incertidumbre $\boldsymbol{S}$ se puede exportar directamente desde este fichero, mientras que en caso contrario no se utiliza.

Al final de este cálculo se obtiene una matriz de dosis del paciente bidimensional, con número de vóxeles $(N_x, N_y \times N_z)$. Para obtener la matriz de

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

dosis tridimensional final se realizan tres operaciones adicionales. Por un lado, la matriz 2D se transforma a 3D mediante la relación:

$$\boldsymbol{D}^{*}_{\mathrm{3D}}(1{:}N_x,\, 1{:}N_y,\, n) = \boldsymbol{D}(N_y{\cdot}(n-1){+}1{:}N_y{\cdot}n,\, :), \tag{III.1.8}$$

siendo n los enteros en el rango $[1, N_z]$.

Sin embargo, la resolución de $\boldsymbol{D}^{*}_{\mathrm{3D}}$ es inferior a la del mapa de segmentaciones, siendo la de este de $(2N_x, 2N_y, N_z)$. Para igualar las dimensiones del mapa de dosis con el de segmentaciones y la imagen CT, $\boldsymbol{D}^{*}_{\mathrm{3D}}$ se interpola linealmente mediante la función `interp3` de MATLAB.

El tercer y último paso consiste en la normalización de la dosis según la actividad acumulada en el paciente, que no coincide con el número de desintegraciones simuladas. La simulación del total de las desintegraciones reales no es necesaria, ya que con una cantidad menor se mantienen incertidumbres estadísticas bajas a la vez que se acortan significativamente los tiempos de cálculo. Por tanto, la matriz final de dosis se normaliza según:

$$\boldsymbol{D}_{\mathrm{3D}} = \boldsymbol{D}^{*}_{\mathrm{3D}} \frac{\tilde{A}_{\mathrm{total}}}{N_p}, \tag{III.1.9}$$

donde $\tilde{A}_{\mathrm{total}}$ se calcula sumando cada uno de los vóxeles de la matriz de actividades acumuladas. Se obtiene así la matriz final $\boldsymbol{D}_{\mathrm{3D}}$ que refleja la distribución de dosis individualizada en el paciente. El tratamiento de incertidumbres de las magnitudes derivadas se realizó aplicando la relación de propagación [108].

Este mapa de dosis es la base a partir de la que obtener otras magnitudes dosimétricas, como la dosis equivalente o los histogramas dosis-volumen. Estos cálculos se implementaron como funciones en MATLAB siguiendo las definiciones presentadas en el Capítulo I. Las operaciones sobre el mapa de dosis se realizaron gracias a la superposición del mapa de segmentaciones para la clasificación de los vóxeles de cada estructura.

1.7 Interfaz gráfica de usuario

La metodología presentada se unificó en un software con interfaz gráfica de usuario (*Graphic User Interface*, GUI). Su implementación se realizó en MATLAB mediante el módulo *App Designer*. El objetivo de esta tarea es la creación de un prototipo que permita unificar el flujo de trabajo de forma intuitiva para el usuario, sin necesidad de que este tenga conocimientos específicos sobre los métodos involucrados. Este software se concibe como un prototipo, por lo que algunas de sus prestaciones aún se encuentran en desarrollo. En esta sección se describen brevemente las características y utilidades del software. Las imágenes correspondientes se adjuntan hacia el final de la sección.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

1.7.1 Asistente de importación

Tras abrir la aplicación, aparece en pantalla el asistente de importación de los estudios, Figura III.1.11. En este menú, el usuario indica los directorios que contienen las imágenes PET/CT o SPECT/CT (formato DICOM o NRRD) que se quieren incluir en el cálculo, mediante los botones $\oplus$ y $\ominus$. Tras pulsar el botón *Load*, el programa carga las imágenes correspondientes y abre el primer módulo de la aplicación principal.

Aunque la herramienta de registro de imágenes todavía está en desarrollo, el asistente permite cargar varios estudios PET/CT o SPECT/CT de manera simultánea. En este caso, el programa le pide al usuario que identifique el estudio *master*, es decir, el par de imágenes PET/CT o SPECT/CT que se usarán como referencia durante la segmentación y registro.

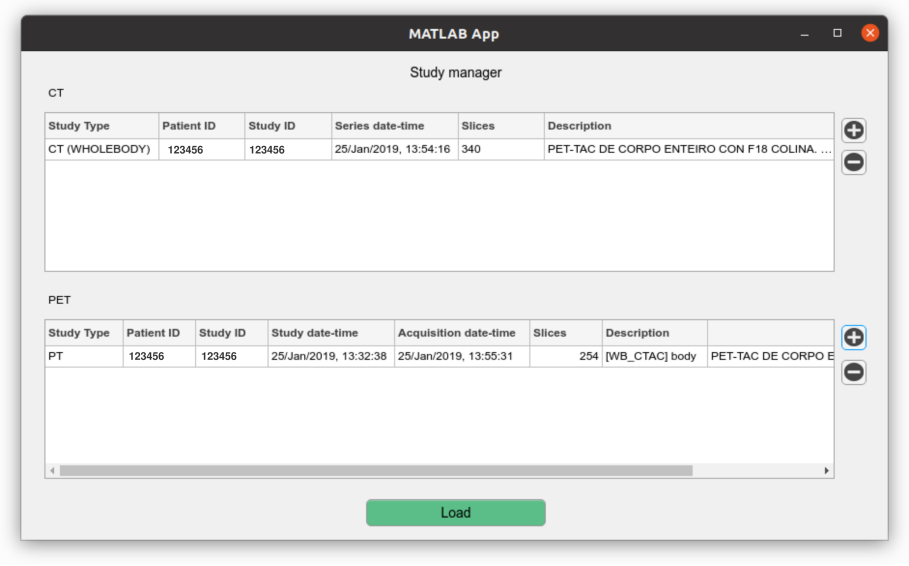


Figura III.1.11: Primera pantalla que aparece tras abrir la aplicación. La ventana muestra un gestor que permite cargar múltiples estudios PET/CT (o SPECT/CT) que se quieran incluir en el cálculo dosimétrico.

1.7.2 Primer módulo: procesado de imagen

El estudio PET/CT (o SPECT/CT) de referencia se carga en la aplicación principal, la cual se abre en el primer módulo de *procesado de imagen*, Figura III.1.12. Este módulo ofrece herramientas de procesado y segmentación de cara

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

a las siguientes etapas del cálculo. Actualmente, aunque se prevé la inclusión de otras herramientas como el registro de imagen, este módulo permite:

- Visualizar las imágenes PET/SPECT/CT, el mapa de segmentación y el nombre de los segmentos (tabla izq.).
- Definir cuales son los órganos/tejidos principales que participan más activamente de la biocinética, necesarios en la siguiente fase.
- Importar el mapa de segmentación y sus identificadores (*Load metadata*) en formato DICOM o NRRD ó, alternativamente, segmentar dentro de la propia aplicación (botón *Segmenter*).

La aplicación cuenta con una herramienta propia para crear el mapa de segmentación del paciente. Se accede a esta desde el botón *Segmenter* que abre una segunda ventana, Figura III.1.13. A su derecha se encuentra un visualizador que permite navegar a lo largo de los distintos cortes del paciente, mientras que a la izquierda está el menú con distintas herramientas de segmentación. La segmentación se realiza principalmente mediante la herramienta *pincel* (botón superior izq.), dibujando directamente sobre la imagen, e identificando los contornos mediante un identificador único (tabla). Adicionalmente, el prototipo cuenta con otras herramientas, de arriba a abajo:

- *Pincel*, que permite dibujar órganos manualmente, con opción de un método *threshold* local.
- *Goma*, que permite borrar parte de los segmentos.
- Herramienta de contorneo automático del cuerpo del paciente.
- *Threshold global*, que permite dibujar automáticamente dentro de un rango de valores del vóxel.
- Herramienta de contorno automático de la vejiga y su pared, según la metodología descrita en la Sección 1.1.1.
- Sobrescritura de vóxeles a un cierto valor, necesaria, por ejemplo, durante la corrección del contraste oral (Sección 1.3).

Los tres botones que siguen contienen opciones que afectan a la visualización (de arriba a abajo):

- Renderizado 3D de los contornos.
- Controles de la superposición del PET/CT y contraste de la imagen.
- Restauración de la imagen al original.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

1.7.3 Segundo módulo: modelado biocinético

Tras definir el mapa de segmentación, el siguiente módulo permite reconstruir la biocinética del radiofármaco en el paciente y la imagen fuente a través de varias etapas.

Modelo

En la pestaña *Model type* (Figura III.1.14) se escoge la forma funcional que ajusta los datos experimentales de actividad del paciente. Tal y como se describe en la Sección 1.4.1, la aplicación permite seleccionar, bien una forma funcional sencilla, bien un modelo biocinético compartimental.

En la Figura III.1.14 se ejemplifica este último caso. En el panel superior, el usuario puede diseñar gráficamente el modelo mediante un sistema de *click and drag*, sin necesidad de escribir el sistema de EDOs asociado. El menú superior ofrece las opciones de generación de compartimentos y de relaciones entre ellos.

Una vez definido el modelo, la tabla inferior muestra cada una de las constantes de paso asociadas. En esta misma tabla, el usuario puede especificar (opcionalmente) el valor inicial y la tolerancia de los parámetros de cara a la etapa de optimización.

Optimización

Si se escoge la opción de modelo compartimental, la aplicación permite seleccionar la pestaña de optimización, Figura III.1.15. A la izquierda, el programa refleja los datos en actividad cuantificados en el PET/SPECT, así como la actividad inyectada en el paciente y el tipo de radioisótopo. El usuario puede introducir opcionalmente otras medidas experimentales de actividad, por ejemplo, adquiridas mediante muestras en sangre o en orina. Estas series de datos se introducen en la tabla superior derecha.

Para el siguiente paso de optimización es necesario definir la función coste en la tabla inferior derecha. El usuario debe especificar qué expresión teórica se corresponde con las medidas experimentales (o combinaciones lineales de las mismas). Estas expresiones simples se convierten internamente en una función coste, definida como la suma ponderada de las diferencias cuadradas (WRSS). Es posible incluir parámetros adicionales en el ajuste no reflejados por el sistema de EDOs, como las fracciones de volumen en sangre. El programa detecta automáticamente los parámetros adicionales (columna *Parameter*), a los que se les puede asignar también un valor inicial y una tolerancia.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Creación de la fuente

Una vez completado el ajuste, el programa permite crear la imagen fuente siguiendo el procesado definido en la Sección 1.4.2. El tipo de integración varía en función del modelo escogido. En el caso del modelo compartimental, la integración opera estructura a estructura usando el mapa de segmentación, mientras que en el caso de la forma funcional sencilla esta es vóxel a vóxel.

1.7.4 Tercer módulo: simulación Monte Carlo

El módulo de simulación permite configurar y exportar los *scripts* de simulación de GATE de forma sencilla, Figura III.1.16. La aplicación permite generar la estructura de ficheros necesaria para una ejecución manual. Si detecta que GATE está instalado, también permite lanzar los ficheros de simulación desde la propia aplicación. Se incluye además la opción de paralelización de la simulación mediante la activación de la pestaña *Parallel computing*.

1.7.5 Cuarto módulo: dosimetría

La simulación se procesa en el módulo de dosimetría, Figura III.1.17. A partir del directorio que contiene la salida de la simulación, el programa calcula automáticamente la matriz de dosis según la metodología descrita en la Sección 1.6. Esta matriz se visualiza en el panel derecho, superpuesta sobre el CT del paciente. La aplicación extrae además la dosis media en cada estructura (definida por el mapa de segmentación), así como los DVHs correspondientes. En la aplicación se implementó además el formalismo MIRD, al cual se puede acceder desde este mismo módulo (botón *Phantom*).

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

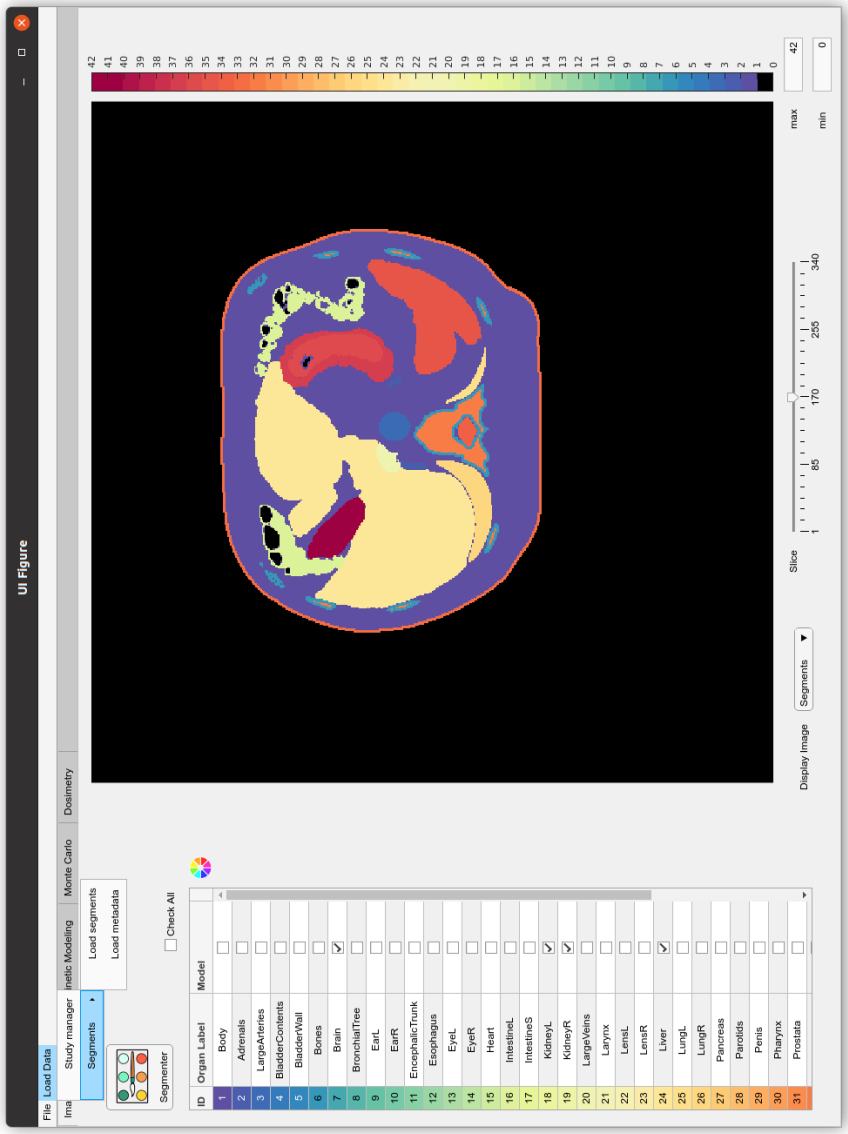


Figura III.1.12: Componentes del módulo de procesado de imagen y ejemplo de un mapa de segmentación importado. El módulo cuenta con varias herramientas de visualización, importación de contornos y de segmentación.

Figura III.1.13: Ventana de segmentación. A la derecha se representa un corte axial del paciente donde se pueden visualizar superpuestos un CT y sus segmentos. En este ejemplo se usaron las herramientas *pincel* y *umbral local* para segmentar el hígado (amarillo), los pulmones (azul) y huesos (rojo)

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

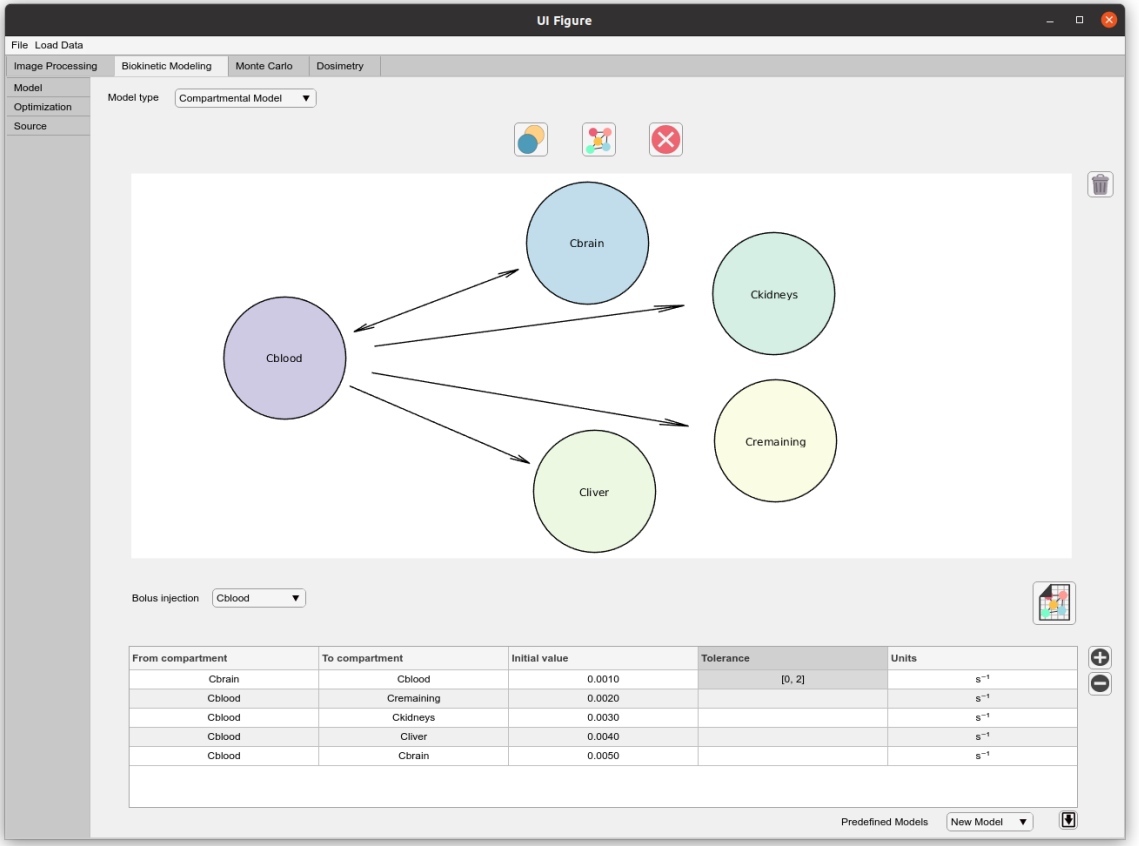


Figura III.1.14: Módulo de modelado biocinético, definición de un modelo compartimental. En el panel superior, el usuario puede diseñar el modelo de forma gráfica, generando los compartimentos (◯) y definiendo las relaciones entre ellos (→y ←). En la tabla del panel inferior se reflejan las constantes de paso entre compartimentos.

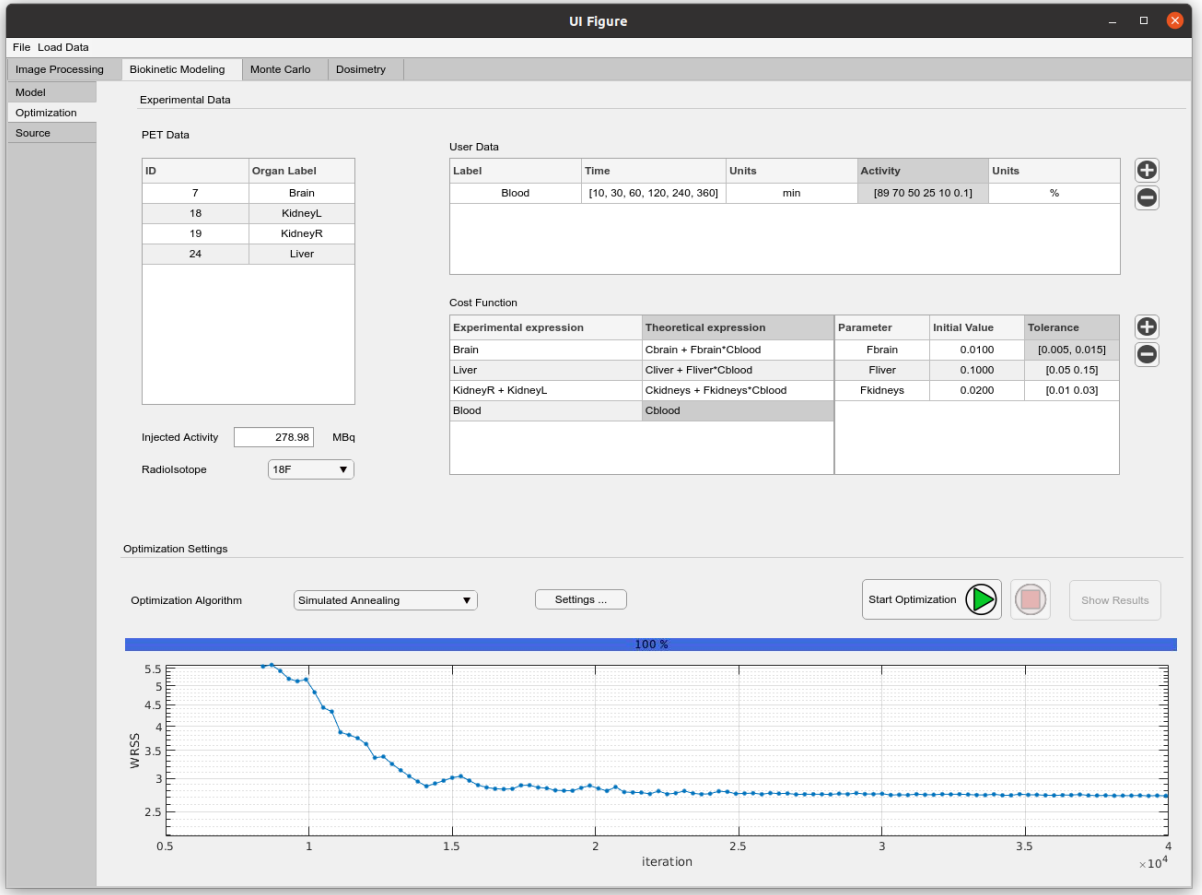


Figura III.1.15: Módulo de modelado biocinético, optimización de un modelo compartimental. La aplicación permite ajustar el modelo compartimental definido a los datos experimentales del paciente mediante un método de optimización.

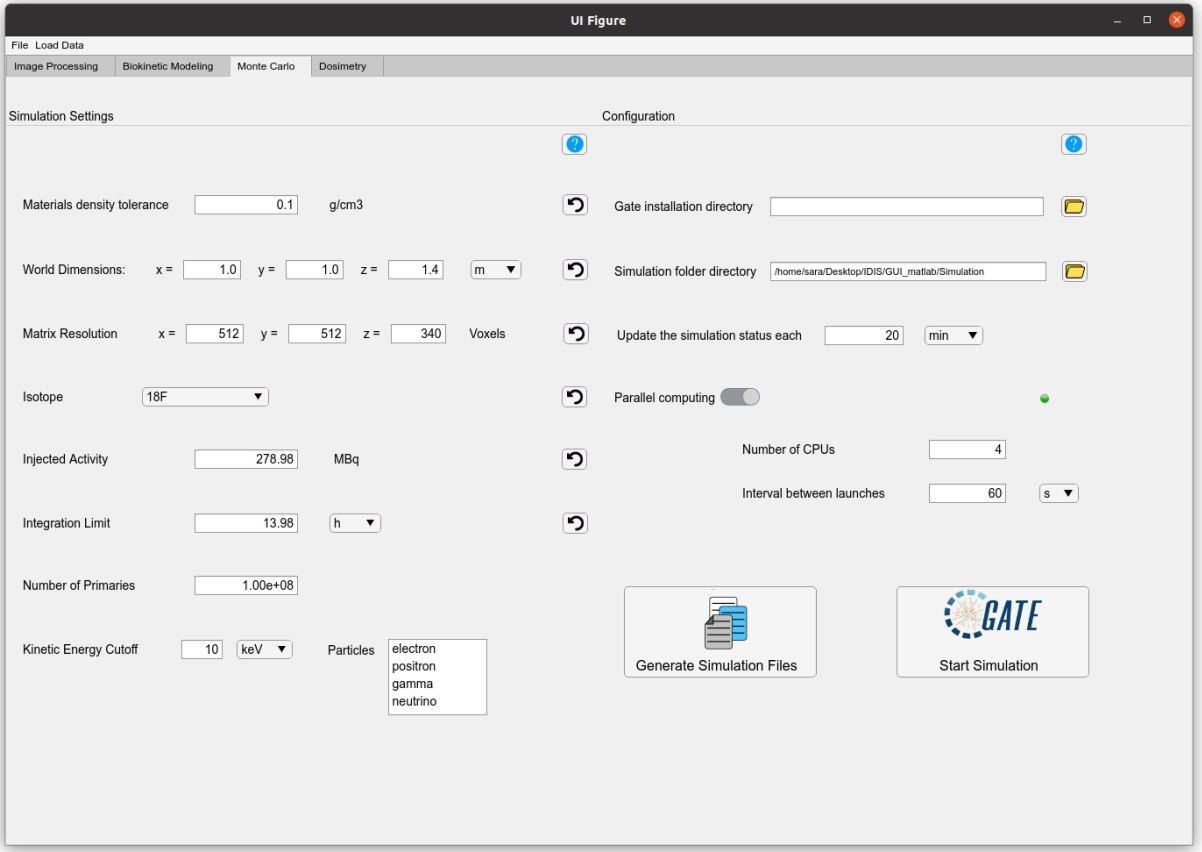


Figura III.1.16: Módulo de simulación, donde se configuran los parámetros de la simulación Monte Carlo y se genera la estructura de archivos GATE.

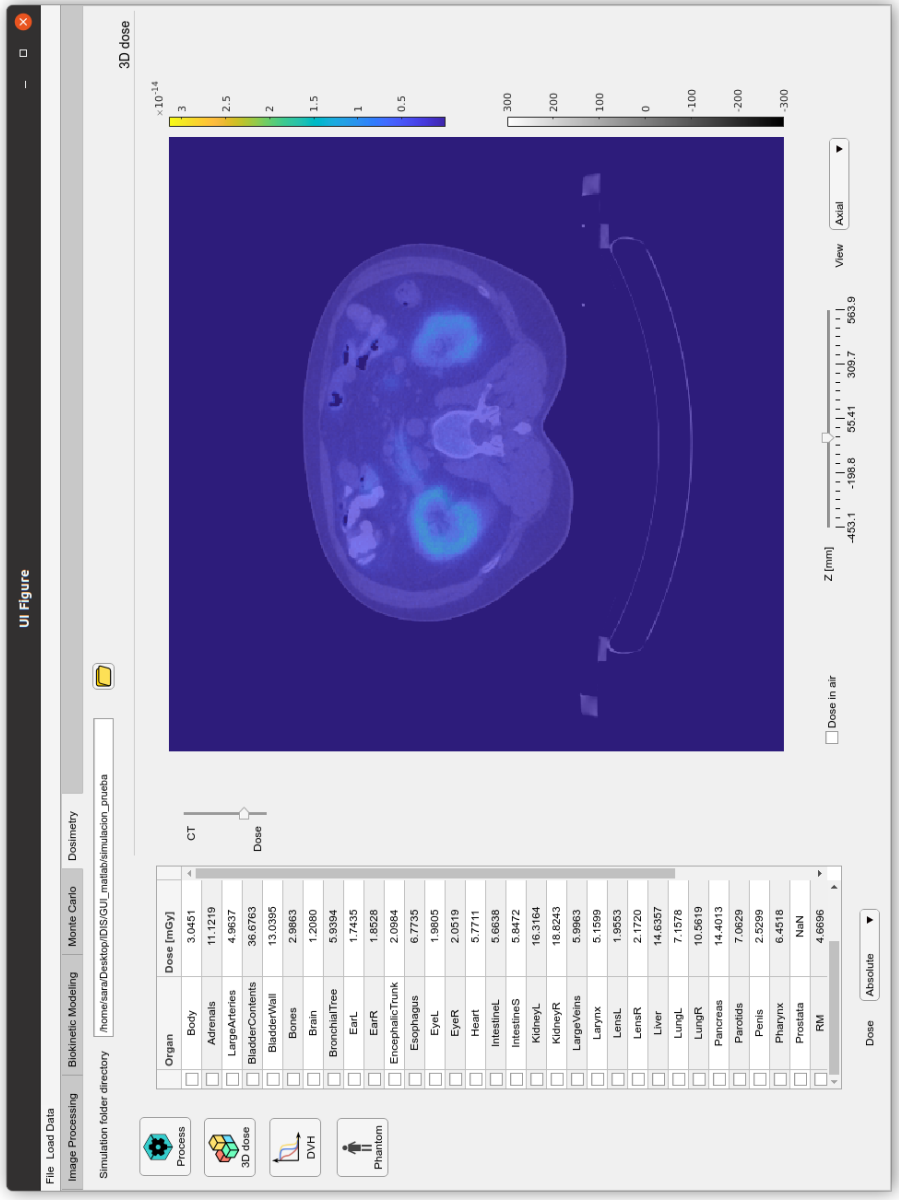


Figura III.1.17: Módulo de dosimetría, encargado de fusionar los archivos originados por la simulación y representar la dosimetría del paciente.

1.7.6 Limitaciones de la aplicación y trabajo futuro

Durante el desarrollo de este prototipo se observaron algunas limitaciones. Por un lado, el *App Designer* de MATLAB supone una herramienta útil, rápida e intuitiva para el desarrollo de aplicaciones sencillas. No obstante, en este caso se comprobó que este presenta problemas relacionados con la velocidad de carga de la interfaz, los cuales se empezaron a agravar según se iba ampliando en número de módulos. Probablemente, este problema será abordado en futuras versiones de MATLAB, aunque esta limitación provoca que actualmente la GUI no se ejecute de forma fluida. Por lo tanto, de cara a futuros desarrollos parece necesario migrar hacia otros lenguajes de programación como Python o Java.

Parte del trabajo futuro consistirá además en la ampliación de las prestaciones de la plataforma, como la inclusión de métodos de registro de imagen, o la inclusión de una biblioteca de modelos biocinéticos y algoritmos de optimización predefinidos. Adicionalmente, se desarrollará un módulo dedicado a la aplicación de modelos radiobiológicos.

2 Métodos específicos

En esta sección se describen distintos métodos matemáticos empleados a lo largo de la tesis que no fueron abordados en la sección anterior como parte del desarrollo de la plataforma. La mayoría de los métodos presentados aquí se relacionan con la propuesta y análisis de modelos compartimentales. Su descripción pretende ser generalista, dado que las especificaciones concretas de cada aplicación se detallan en el siguiente capítulo.

2.1 Modelos biocinéticos compartimentales

Uno de los objetivos de esta tesis ha sido el desarrollo de modelos biocinéticos para radiofármacos empleados en medicina nuclear. Desde el punto de vista de la dosimetría interna, el planteamiento y ajuste de modelos biocinéticos es una herramienta clave. Estos permiten obtener curvas individualizadas de actividad del radiofármaco en función del tiempo (TACs) a partir de las que se deriva la actividad acumulada durante el cálculo dosimétrico. En la literatura se pueden encontrar varios ejemplos enfocados a la dosimetría interna de radioisótopos [109–111].

En este caso, el foco se puso sobre aquellos modelos compartimentales basados en sistemas de ecuaciones diferenciales ordinarias (EDOs) frente a otros tipos de estructuras [112]. En medicina nuclear, estos modelos permiten describir la biodistribución del radiofármaco en el organismo mediante una expresión

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

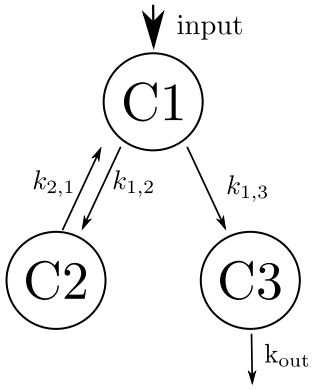


Figura III.2.18: Ejemplo de un modelo biocinético compartimental de tres compartimentos que describe el metabolismo de un cierto radiofármaco, con constante de desintegración λ.

matemática. Como ejemplo, se supone un modelo compartimental hipotético, Figura III.2.18, que representa el metabolismo de un cierto radiofármaco y está compuesto de una serie de compartimentos (C1, C2 y C3) interconectados (flechas). Cada compartimento puede representar bien un órgano/tejido concreto, un conjunto de órganos/tejidos, o un cierto estado bioquímico de la sustancia. Mientras, las relaciones entre compartimentos simbolizan el intercambio de la sustancia; una transformación bioquímica de un estado a otro; o ambas a la vez.

Estas estructuras se traducen matemáticamente en un sistema de EDOs que, en el caso del modelo de la Figura III.2.18, tiene la siguiente forma funcional:

$$\begin{aligned}
\frac{\mathrm{d}y_1(t)}{\mathrm{d}t} &= u(t) + k_{2,1}\, y_2(t) - (k_{1,2} + k_{1,3} + \lambda)\; y_1(t) \\
\frac{\mathrm{d}y_2(t)}{\mathrm{d}t} &= k_{1,2}\, y_1(t) - (k_{2,1} + \lambda)\; y_2(t) \\
\frac{\mathrm{d}y_3(t)}{\mathrm{d}t} &= k_{1,3}\, y_1(t) - (k_{\mathrm{out}} + \lambda)\; y_3(t),
\end{aligned} \tag{III.2.10}$$

donde $y_i(t)$ es la actividad o concentración de actividad en el compartimento i-ésimo, $k_{i,j}$ son *constantes de paso* que expresan la cantidad relativa de sustancia que pasa del compartimento i al j por unidad de tiempo, y k_{out} es la constante de paso responsable de la eliminación de la sustancia hacia el exterior del sistema. El parámetro λ es la constante de desintegración del radioisótopo que gobierna su eliminación mediante desintegración física. La función *input*, $u(t)$, representa la entrada del radiofármaco que contribuye de forma positiva en el sistema. Las condiciones iniciales se definen como $y_i(t{=}0) = 0$, suponiendo

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

que el radiofármaco no está presente en el sistema antes del momento de la administración. En el caso límite en el que se considere una administración instantánea, el término $u(t)$ se reemplaza por la condición inicial $y_1(t{=}0) = A_0$, siendo A_0 la actividad inicial administrada.

Generalmente, durante este trabajo se plantearon modelos biocinéticos compartimentales basados en sistemas lineales de EDOs, cuya expresión general para un modelo de N_c compartimentos (y N_c ecuaciones) se puede escribir como:

$$\frac{\mathrm{d}y_i(t)}{\mathrm{d}t} = \sum_{\substack{j=1 \\ j\neq i}}^{N_c} k_{j,i}\, y_j(t) - \left(\sum_{\substack{j=1 \\ j\neq i}}^{N_c} k_{i,j} + \lambda \right) y_i(t), \qquad \text{para } i = 1, ..., N_c,$$

donde, de forma general, $k = k(t)$. Dado que este sistema es lineal se puede resolver analíticamente. Sin embargo, en casos puntuales a lo largo de esta tesis fue necesario introducir términos no lineales. Independientemente del caso, durante el desarrollo y ajuste de estos modelos, se recurrió a métodos numéricos de integración, descritos en la Sección 2.6.

Generalmente, el planteamiento inicial de un modelo compartimental se basa en el conocimiento previo de los mecanismos involucrados en el metabolismo de las sustancias. Por ejemplo, es sabido que, tras la inyección de una sustancia en el torrente sanguíneo, esta se redistribuye hacia el resto de órganos. Por lo tanto, muchos modelos se diseñan en base a un compartimento central (sangre) y varios compartimentos conectados a este.

Sin embargo, el desarrollo de modelos compartimentales tiene además un claro componente *ad hoc*. Es decir, el procedimiento habitual consiste en el planteamiento de una estructura sencilla inicial, por ejemplo, de un compartimento por cada órgano/tejido con alta captación, que se ajusta de forma preliminar a datos experimentales de los pacientes. La estructura del modelo se refina posteriormente en base a los resultados obtenidos, pudiendo aumentar o disminuir el número de compartimentos e interconexiones en función de la calidad del ajuste. Por lo tanto, el modelo final resulta en un acuerdo entre los mecanismos metabólicos realistas y una serie de aproximaciones que, aunque no totalmente realistas, permiten reconstruir las curvas de actividad.

2.1.1 Método de la *forcing function*

El flujo de trabajo durante el diseño de un modelo suele consistir en los siguientes pasos: i) planteamiento inicial de una estructura; ii) ajuste a las

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

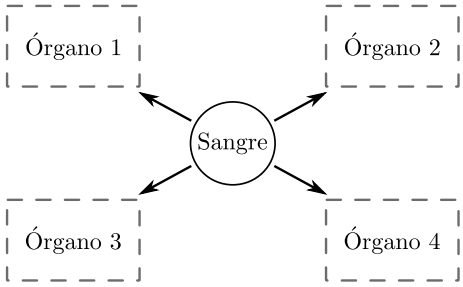


Figura III.2.19: Estructura preliminar de un modelo compartimental hipotético, formada por un compartimento sanguíneo central a partir del cual el radiofármaco se redistribuye hacia los distintos órganos.

medidas experimentales; iii) análisis y refinamiento del modelo. Sin embargo, en el caso de estructuras complejas este proceso puede resultar abrumador debido al alto número de variables en estudio. Una solución, expuesta por Foster [113], consiste en aplicar un método de desacoplado del sistema haciendo uso de una *forcing function*. Esta técnica se basa en el estudio de subsistemas más simples que, una vez refinados, se acoplan para formar el modelo completo. Este método se ilustra a través de un ejemplo de un modelo sencillo.

Se supone el caso hipotético de un paciente al que se le administra un cierto radiofármaco mediante inyección intravenosa. Tras un proceso de adquisición, se obtienen varias series de medidas experimentales de actividad a lo largo del tiempo en distintos órganos/tejidos del paciente: A_{sangre}, A_{O_1}, A_{O_2}, A_{O_3} y A_{O_4}. El objetivo es plantear un modelo biocinético compartimental que se ajuste a estas medidas experimentales y permita reconstruir el metabolismo del radiofármaco en el organismo.

En este caso, el modelo consta de un compartimento central que representa la sangre, donde se inyecta el radiofármaco y desde donde este se redistribuye al resto del organismo, Figura III.2.19. Sin embargo, la configuración que mejor describe los mecanismos de intercambio de la actividad dentro de cada órgano es desconocida. Para simplificar el estudio de los distintos esquemas que se proponen se recurre a la técnica del desacoplado y uso de una *forcing function*.

Para uno de los órganos se plantea la estructura de la Figura III.2.20: un compartimento central (sangre) y dos compartimentos interconectados por tres constantes de paso, que representan el intercambio y transformación del radiofármaco en el interior del órgano. Se obvia el resto de compartimentos involucrados en el metabolismo. El sistema de EDOs asociado a este submodelo es:

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

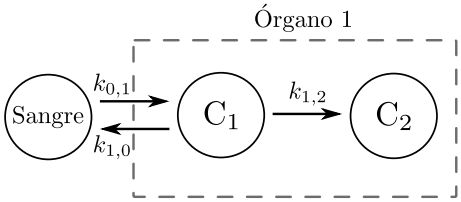


Figura III.2.20: Ejemplo de un subsistema de intercambio entre el compartimento sanguíneo y el órgano 1, descrito por un sistema de dos compartimentos (C_1 y C_2) y tres constantes de paso.

$$\begin{aligned}
\frac{\mathrm{d}y_0(t)}{\mathrm{d}t} &= k_{1,0}\, y_1(t) - (k_{0,1} + \lambda)\, y_0(t) \\
\frac{\mathrm{d}y_1(t)}{\mathrm{d}t} &= k_{0,1}\, y_0(t) - (k_{1,0} + k_{1,2} + \lambda)\, y_1(t) \\
\frac{\mathrm{d}y_2(t)}{\mathrm{d}t} &= k_{1,2}\, y_1(t) - \lambda y_2(t).
\end{aligned} \tag{III.2.11}$$

Las condiciones iniciales vienen dadas por $y_i(0) = 0$ excepto para la sangre, donde se administra una actividad inicial instantánea: $y_0(0) = A_0$.

Este sistema omite la mayoría de los intercambios que parten del compartimento sanguíneo hacia otros tejidos, por lo que un ajuste a las series experimentales daría resultados poco coherentes. Este problema se solventa introduciendo una *forcing function* para la sangre, $h(t)$, que permite "forzar" o "fijar" la evolución de la sangre en el sistema sin necesidad de definir el resto de componentes del modelo. En la práctica, $h(t)$ adopta cualquier forma funcional que se ajuste correctamente a la serie experimental correspondiente como, por ejemplo, una combinación lineal de exponenciales o una función de interpolación.

Tras introducir la *forcing function*, la ecuación diferencial de la sangre desaparece y su contribución al resto de compartimentos queda reflejada mediante $h(t)$:

$$\begin{aligned}
\frac{\mathrm{d}y_1(t)}{\mathrm{d}t} &= k_{0,1}\, h(t) - (k_{1,0} + k_{1,2} + \lambda)\, y_1(t) \\
\frac{\mathrm{d}y_2(t)}{\mathrm{d}t} &= k_{1,2}\, y_1(t) - \lambda\, y_2(t).
\end{aligned} \tag{III.2.12}$$

Este sistema de dos compartimentos se ajusta finalmente a la serie de medidas experimentales del órgano correspondiente, sin necesidad de tener en cuenta el resto de contribuciones. Debido al reducido número de parámetros, el ajuste es rápido. El resultado obtenido permite evaluar la idoneidad de la estructura

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

y reajustarla en caso necesario. Una vez hallada la estructura más adecuada, este mecanismo se repite hasta obtener una descripción de cada una de las componentes del modelo. Finalmente, las distintas subestructuras se acoplan, la *forcing function* de la sangre se levanta, y se repite el proceso de análisis y ajuste para el modelo compartimental resultante.

La técnica de la *forcing function* aporta varias ventajas respecto al planteamiento inicial de un modelo completo, ajuste y análisis en bloque. Por un lado, permite estudiar un sistema complejo paso a paso mediante estructuras sencillas, lo que facilita la comparación de distintos esquemas. Asimismo, permite estimar un valor inicial de las constantes de paso de cara al ajuste final del modelo, lo que agiliza la optimización. Esta técnica se empleó en el desarrollo del modelo biocinético compartimental presentado en la Sección IV.4.

2.2 Identificabilidad

En el campo del modelado matemático, la propiedad de identificabilidad de un modelo es aquella que establece si "es posible o no, bajo condiciones ideales de observaciones sin ruido y estructura del modelo sin errores (*a priori*) e independientemente de los valores particulares de los parámetros (estructural), estimar los parámetros desconocidos del modelo postulado a partir del experimento diseñado" (Audoli et al., 1998, p.1) [114]. Es decir, la identificabilidad indica si el modelo, a partir de la información experimental introducida, permite obtener o no una solución única de sus parámetros. Esta propiedad está condicionada tanto por la estructura del modelo, dado que aún bajo condiciones experimentales ideales ciertos modelos no presentan solución única, como por la disponibilidad de datos, que puede ser insuficiente y limitar la posibilidad de despejar sus parámetros.

La identificabilidad es una propiedad deseable de un modelo matemático. Refleja que, en teoría, es posible obtener los parámetros libres a partir de un ajuste a datos experimentales y si su valor es fiable o no. Sin embargo, el análisis de identificabilidad es un problema matemático complejo que, generalmente, no es posible abordar de forma analítica. Su resolución implica complejos sistemas de ecuaciones algebraicas con un alto grado de no linealidad, el cual aumenta según la complejidad del modelo [112,115]. No es el objetivo de esta tesis entrar en detalle acerca de los métodos involucrados, por lo que para una mayor comprensión de la propiedad de identificabilidad se refiere al lector al trabajo de Cobelli et al. [112]

A lo largo del desarrollo de la tesis, se analizó la identificabilidad de algunos de los modelos propuestos gracias al software DAISY† [116,117], basado en el

†`https://daisy.dei.unipd.it`. Última consulta: 25 feb 2022.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

lenguaje REDUCE[‡]. Este algoritmo permite, mediante una serie de comandos simples, ejecutar un análisis de identificabilidad automático que caracteriza el grado de identificabilidad del modelo según sea:

- *Globalmente identificable*: dada una cierta configuración experimental, existe una solución única para cada uno de los parámetros del modelo.
- *Localmente identificable*: la solución del modelo no es única pero es finita, lo que se puede deber a la multiplicidad de valores para uno o más de sus parámetros.
- *No identificable*: el número de soluciones es infinito.

La herramienta DAISY se utilizó para estudiar la identificabilidad de los modelos presentados en las referencias [95,118].

2.3 Optimización

En varias etapas de este proyecto fue necesario ajustar datos experimentales a un modelo biomatemático (farmacocinético o de respuesta tumoral). Este ajuste consiste en un proceso de optimización, en el que se minimiza (o maximiza) una función de verosimilitud entre el modelo y los datos experimentales. Para ello, se optó por la implementación del algoritmo *simulated annealing*, el cual permite abordar problemas de optimización intrincados de forma relativamente sencilla.

El *simulated annealing* [119] es un método de optimización estocástico, iterativo y global. Las principales ventajas de este método son su capacidad de evitar la convergencia a mínimos locales (método global), y la facilidad de uso cuando el modelo no presenta soluciones en forma cerrada, lo que limita la aplicación de los métodos convencionales basados en el descenso de gradiente.

El planteamiento original del algoritmo tiene analogía con los procesos físicos involucrados en el templado de sólidos, modelados por la mecánica estadística. Durante el proceso de templado, el material se calienta hasta que se funde, estado en el que sus átomos se encuentran dispuestos de forma aleatoria y en movimiento (temperatura $T > 0$). Según el material se enfría, este pierde energía y sus átomos se ralentizan hasta llegar a un estado de solidificación o congelación ($T = 0$). Si el proceso de enfriamiento se realiza lentamente, el sólido alcanza un estado de mínima energía según la cual sus átomos quedan dispuestos en una estructura ordenada, lo que da lugar a la formación de cristales. En caso contrario, se alcanza un estado metaestable donde los átomos quedan

[‡] `https://reduce-algebra.sourceforge.io`. Última consulta: 25 feb 2022.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

distribuidos de forma aleatoria dando lugar a la aparición de defectos en los cristales.

En analogía, el *simulated annealing* modela los distintos estados del sistema como el conjunto de valores que toman los parámetros $\{k_i\}$ a ajustar. La función coste que se quiere minimizar, denotada aquí como $f_{coste}(\{k_i\})$, representa la energía del estado. La temperatura, que en este contexto carece de significado físico, está representada por un parámetro de control T. El algoritmo trabaja según el siguiente pseudocódigo:

```
1  %% PARÁMETROS DEL ALGORITMO
2
3  T                            % temperatura inicial
4  k_old                        % valor de los parámetros
5  E_old = fCoste(k_old);       % valor de la función coste
6  MAXIT                        % iteraciones máximas a T cte
7
8  %% SIMULATED ANNEALING
9
10 while condición == true      % hasta alcanzar la congelación
11        for i=1:MAXIT         % generación de estados
12               k_new = fPerturbación(k_new);
13               E_new = fCoste(k_new);
14
15               if E_new < E_old
16               % mejoría de la solución
17                      k_old = k_new;
18                      E_old = E_new;
19               elseif rand <= exp(-(E_new-E_old)/T)
20               % probabilidad de aceptación de soluciones peores
21                      k_old = k_new;
22                      E_old = E_new;
23               end
24        end
25        T = fEnfriamiento(T); % esquema de enfriamiento del sistema
26 end
```

El sistema, que inicialmente se encuentra a una temperatura `T`, parte de una cierta configuración inicial de sus parámetros, caracterizada por `k_old`, y de energía asociada `E_old`. El algoritmo comienza mediante la búsqueda de una nueva solución `k_new` de energía `E_new`, que se genera mediante una perturbación aleatoria del conjunto de parámetros anterior `k_old` (linea 12). Este nuevo estado se evalúa y se admite en el caso de mejoría (`E_new` $<$ `E_old`, líneas 17-18), al igual que un algoritmo de búsqueda local. Sin embargo, en el caso de encontrar

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

una solución de energía mayor (`E_new` $\geq$ `E_old`) la solución no se descarta directamente, sino que se acepta o no con una cierta probabilidad (línea 19). Esta probabilidad de aceptación se conoce como el *criterio de Metrópolis* y tiene su origen en el factor de probabilidad de Boltzman:

$$p = \exp\left\{\frac{E(\{k_i\})}{k_B\,T}\right\}, \tag{III.2.13}$$

el cual representa la probabilidad de que el sólido se encuentre, dada una temperatura T, en el estado de energía $E(\{k_i\})$ de configuración $\{k_i\}$, donde k_B representa la constante de Boltzman.

Este conjunto de operaciones se repite un cierto número de veces a temperatura constante, denotado por `MAXIT`, tras el cual la temperatura se enfría (línea 25) y el proceso vuelve a comenzar. El algoritmo finaliza cuando se cumple una cierta condición que indica que el sistema se ha congelado. Gracias al *criterio de Metrópolis*, según el cual parte de los estados de mayor energía propuestos son aceptados, si el número de iteraciones `MAXIT` es suficientemente alto y el esquema de enfriamiento suficientemente lento el sistema es capaz de alcanzar un estado de equilibrio a cada temperatura constante y la convergencia al mínimo global queda garantizada.

En cada iteración del algoritmo el espacio de soluciones estudiado se reduce según el sistema se enfría. Por ejemplo, de la siguiente forma:

```
k_new = k_old + k_old.*(rand(size(k_old))-0.5)*T/T0;
```

donde `T_0` es la temperatura inicial del sistema; la función `rand` permite crear un vector de números pseudoaleatorios según una distribución uniforme en el rango $[0, 1]$; y `size` devuelve las dimensiones del vector `k_old`. El rango de valores admisible para los parámetros se restringe aquí al intervalo $[0, \infty)$.

A su vez, el esquema de enfriamiento es otro aspecto importante. Durante las distintas aplicaciones presentadas se recurrió a un enfriamiento de tipo exponencial, según el cual la temperatura se reduce como:

```
T = alpha^n*T0;
```

donde `alpha` es una constante que puede tomar valores en el rango $(0, 1)$, aunque generalmente se define en $[0.9, 1)$ para garantizar un enfriamiento suficientemente lento, y `n` es el número de reducciones de `T`. Más detalles acerca de las propiedades del algoritmo se pueden consultar en el libro de Laarhoven y Aarts [120].

Como se puede intuir a partir del pseudocódigo, este algoritmo se adapta a un amplio abanico de problemas de distinta complejidad debido a la flexibilidad en la definición de la función objetivo. En este trabajo, esta se define habitualmente como la *suma ponderada de las diferencias cuadradas* (*weighted residual*

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

sum of squares, WRSS) entre el modelo y los datos experimentales:

$$f_{coste}(\{k_i\}) = \sum_{j=1}^{\hat{N}} \left(y\left(\{k_i\}, t_j\right) - \hat{y}_j\right)^2 / \sigma_j^2, \tag{III.2.14}$$

donde $y(\{k_i\}, t_j)$ es la predicción del modelo en función del valor de los parámetros $\{k_i\}$; $\hat{y}_j$ es el conjunto de $\hat{N}$ medidas experimentales disponibles; y σ_j^2 es la varianza de la medida.

2.4 Análisis de sensibilidad

Para mejorar la comprensión de los modelos desarrollados algunos de ellos se sometieron a un análisis de sensibilidad. La sensibilidad es una propiedad que permite cuantificar la variabilidad de una función en términos de la variación de sus parámetros. Esto permite, por ejemplo, eliminar parámetros innecesarios de un modelo o conocer cuales son los más importantes para describir un sistema. Para estudiar la sensibilidad se adoptó el enfoque de Saltelli et al.[121] para el cálculo del los índices de Sobol, un método de análisis global que permite cuantificar la sensibilidad de un modelo y realizar ciertos ajustes acorde a los resultados. En este apartado se resumen sus fundamentos teóricos y la técnica de computación empleada.

Siguiendo una notación similar a la de Saltelli et al.[121], dado un modelo f definido según:

$$Y = f(\boldsymbol{K}), \tag{III.2.15}$$

donde $\boldsymbol{K} = \{K_1, K_2, ..., K_{N_k}\}$ es el vector de N_k-parámetros del modelo, el objetivo del análisis de sensibilidad es determinar cómo la variación de los parámetros $\boldsymbol{K}$ afecta a la respuesta del modelo, Y. El método de Sobol se basa en la descomposición de la varianza como una contribución de cada uno de sus parámetros de la forma:

$$\mathbb{V}(Y) = \sum_i \mathbb{V}_i + \sum_i \sum_{j>i} \mathbb{V}_{i,j} + \sum_i \sum_{j>i} \sum_{l>j} \mathbb{V}_{i,j,l} + ... + \mathbb{V}_{1,2,...,N_k}, \tag{III.2.16}$$

donde $\mathbb{V}(Y)$ es la varianza de la función de respuesta Y cuando $\boldsymbol{K}$ toma valores en el espacio de parámetros.

Cada uno de los términos de esta ecuación representa la varianza condicionada, de primer a N_k-orden, que da cuenta de la importancia relativa de los cambios en Y a consecuencia de la variación de uno de los parámetros de forma individual (primer orden) o de interacciones entre ellos (orden>1), de ahí el

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

calificativo de condicionada. Las varianzas condicionadas se expresan según la notación:

$$\mathbb{V}_i = \mathbb{V}_{K_i}(\mathbb{E}_{\boldsymbol{K}_{\sim i}}(Y|K_i = k_i)) \tag{III.2.17}$$

$$\mathbb{V}_{ij} = \mathbb{V}_{K_i,K_j}(\mathbb{E}_{K_{\sim i,j}}(Y|K_i = k_i, K_j = k_j)) - \mathbb{V}_i - \mathbb{V}_j \tag{III.2.18}$$

...

donde k_i es un valor constante de K_i; $\mathbb{E}_{\boldsymbol{K}_{\sim i}}(Y|K_i = k_i)$ representa el valor esperado de Y al variar todos los parámetros $\boldsymbol{K}_{j\neq i}$, manteniendo constante K_i; y $\mathbb{V}_{K_i}$ representa la varianza al perturbar únicamente K_i. Esto se extiende a órdenes mayores, donde dos o más parámetros se mantienen constantes.

La Ecuación III.2.16 se puede normalizar, a partir de la varianza $\mathbb{V}(Y)$, y simplificar, dando lugar a la siguiente expresión:

$$\sum_i S_i + \sum_i \sum_{j>i} S_{ij} + \sum_i \sum_{j>i} \sum_{l>j} S_{ijl} + ... + S_{12...k} = 1, \tag{III.2.19}$$

teniendo en cuenta que:

$$S_i = \frac{\mathbb{V}_i}{\mathbb{V}(Y)}. \tag{III.2.20}$$

Los elementos del primer término de la Ecuación III.2.19 reflejan la variación de la función Y a consecuencia de la variación individual de cada parámetro K_i. Son los *índices de Sobol de primer orden*, definidos como:

$$S_i = \frac{\mathbb{V}_{K_i}(\mathbb{E}_{\boldsymbol{K}_{\sim i}}(Y|K_i))}{\mathbb{V}(Y)}, \tag{III.2.21}$$

donde la notación $(Y|K_i = k_i)$ se simplifica a $(Y|K_i)$. Como se puede deducir de la Ecuación III.2.19, el índice de primer orden está acotado al rango $[0, 1]$, donde $S_i \sim 1$ es indicativo de un parámetro de gran influencia sobre la varianza de la función de salida y $S_i \sim 0$ de su nulo efecto a primer orden. Sin embargo, este último caso no significa necesariamente que el modelo sea insensible al parámetro K_i. Primero es necesario estudiar su contribución a órdenes superiores.

El resto de términos de la Ecuación III.2.19 da cuenta de las variaciones de la función Y como consecuencia de la variación simultánea de dos o más de sus parámetros, las cuales no quedan reflejadas por los índices a primer orden. En la práctica, la expresión desglosada de estos índices de orden superior no es práctica ya que el número de términos se eleva a 2^{N_k}. Por lo tanto, toda la

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

información acerca de la contribución de ese parámetro (de primer a N_k-orden) se condensa en el *índice de Sobol de orden total*, S_{T_i}, definido como:

$$S_{\mathrm{T}_i} = 1 - \frac{\mathbb{V}_{\boldsymbol{K}_{\sim i}}(\mathbb{E}_{K_i}(Y|\boldsymbol{K}_{\sim i}))}{\mathbb{V}(Y)} = \frac{\mathbb{E}_{\boldsymbol{K}_{\sim i}}(\mathbb{V}_{K_i}(Y|\boldsymbol{K}_{\sim i}))}{\mathbb{V}(Y)}. \tag{III.2.22}$$

Por ejemplo, en el caso de un modelo de $N_k = 3$ parámetros, el índice de orden total S_{T} del parámetro k_1 es:

$$S_{\mathrm{T}_1} = S_1 + S_{1,2} + S_{1,3} + S_{1,2,3}. \tag{III.2.23}$$

Por definición, $S_{\mathrm{T}_i} \geq S_i$ y toma valores en el rango $[0, 1]$. En este caso, $S_{\mathrm{T}_i} \sim 0$ es un indicador fiable de que el parámetro en estudio tiene nula influencia en el modelo, lo que justifica la posibilidad de eliminarlo como parámetro libre.

A lo largo del proyecto, los índices de sensibilidad de Sobol se calcularon mediante el método de Saltelli et al.[121] Este parte del cálculo de una matriz de coeficientes muestreados aleatoriamente, de dimensiones $2N \times N_k$:

$$\boldsymbol{M} = \begin{bmatrix} k_1^{(1)} & k_2^{(1)} & k_3^{(1)} & \dots & k_{N_k}^{(1)} \\ k_1^{(2)} & k_2^{(2)} & k_3^{(2)} & \dots & k_{N_k}^{(2)} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ k_1^{(2N)} & k_2^{(2N)} & k_3^{(2N)} & \dots & k_{N_k}^{(2N)} \end{bmatrix}, \tag{III.2.24}$$

donde N_k es el número de parámetros del modelo y $2N$ el número de muestreos aleatorios en el espacio de parámetros. Los elementos de esta matriz se dividen para formar dos submatrices: $\boldsymbol{A}$, que contiene los N primeros parámetros, y $\boldsymbol{B}$ que contiene los $N + 1$ siguientes. Adicionalmente, se define una tercera matriz, $\boldsymbol{C}_i$, como:

$$\boldsymbol{C}_i = \boldsymbol{A}, \quad \text{donde } col_i(\boldsymbol{C}_i) = col_i(\boldsymbol{B}). \tag{III.2.25}$$

Es decir, $\boldsymbol{C}_i$ es igual a la matriz $\boldsymbol{A}$ excepto por la i-ésima columna que coincide con la i-ésima columna de $\boldsymbol{B}$. A partir de estas matrices y de sus equivalentes vectores solución: $\boldsymbol{y}_A = f(\boldsymbol{A})$, $\boldsymbol{y}_B = f(\boldsymbol{B})$ y $\boldsymbol{y}_{C_i} = f(\boldsymbol{C}_i)$, se estiman numéricamente las varianzas condicionadas. Gracias a este sistema de sustitución de matrices, el coste computacional asociado a este método es de $N(N_k + 2)$ iteraciones.

Aunque existen otras alternativas, se recurrió a la propuesta de Saltelli et al.[122] para el cálculo de los coeficientes de primer orden y orden total:

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

$$S_i = \left[\frac{1}{N} \sum_{j=1}^{N} \left(y_B^{(j)} \left(y_{C_i}^{(j)} - y_A^{(j)} \right) \right) \right] / V \tag{III.2.26}$$

$$S_{\mathrm{T}_i} = \left[\frac{1}{2N} \sum_{j=1}^{N} \left(y_A^{(j)} - y_{C_i}^{(j)} \right)^2 \right] / V, \tag{III.2.27}$$

donde la varianza V se calcula como:

$$V = \frac{1}{2N} \sum_{j=1}^{N} \left({y_A^{(j)}}^2 + {y_B^{(j)}}^2 \right) - \left(\frac{1}{2N} \sum_{j=1}^{N} \left(y_A^{(j)} + y_B^{(j)} \right) \right)^2 . \tag{III.2.28}$$

Más detalles acerca de la derivación de estas expresiones y el rendimiento del algoritmo se pueden consultar en la publicación original[122]. Para profundizar en el campo del análisis de sensibilidad se refiere al lector al libro de Saltelli et al.[121]

2.5 Criterio de información de Akaike

Durante el proceso de modelado es común proponer distintas configuraciones del modelo de forma simultánea para finalmente seleccionar la forma más adecuada. A la hora de intercomparar modelos, es necesario considerar no sólo la bondad del ajuste, sino también el número de parámetros del modelo. El *Criterio de Información de Akaike*[123] (*AIC*) es una de las metodologías más usadas con este propósito.

Este estimador surge en el campo de la teoría de la información a partir de la extensión del principio de máxima verosimilitud. Dada una serie de observaciones y asumida una cierta distribución de probabilidad, el *AIC* cuantifica la información perdida durante el modelado, definida a partir de la separación entre la distribución de la muestra (verdadera) y aquella predicha por el modelo (estimada). Su desarrollo queda fuera de los objetivos de esta tesis, por lo que para más detalles acerca de su origen se refiere al lector a los trabajos originales de Akaike[123], de Myung[124], y de Banks y Joyner[125] para su extensión en el marco teórico de mínimos cuadrados.

Según el principio de máxima verosimilitud, la pérdida de información de un modelo se puede expresar según la fórmula general del AIC como:

$$AIC = -2\, log(\mathcal{L}(\boldsymbol{k}_{\mathrm{MLE}}|Y)) + 2\, N_k, \tag{III.2.29}$$

donde N_k es el número total de parámetros del modelo y $\mathcal{L}(\boldsymbol{k}_{\mathrm{MLE}}|Y)$ representa el máximo de la función de verosimilitud $\mathcal{L}$, dada por los parámetros estimados

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

$\boldsymbol{k}_{\mathrm{MLE}}$ para el conjunto de datos experimentales $\{\hat{y}_i\}$ en función de la respuesta del modelo Y.

Si el ajuste no se basa en la maximización de la función de verosimilitud, sino en la minimización de los residuales, el AIC se puede escribir, bajo ciertas hipótesis [125], como:

$$AIC = \hat{N}\, log\left(\frac{WRSS}{\hat{N}}\right) + 2N_k, \tag{III.2.30}$$

Las Ecuaciones III.2.29 y III.2.30 asumen que la muestra de datos experimentales, $\hat{N}$, es suficientemente grande respecto del número de parámetros N_k. En casos prácticos, donde no siempre se cumple, se incluye un término que modifica el AIC para dar cuenta del tamaño de la muestra:

$$AIC_{\mathrm{c}} = \hat{N}\, log\left(\frac{WRSS}{\hat{N}}\right) + \frac{2\,\hat{N}\;(N_k+1)}{\hat{N}-N_k}. \tag{III.2.31}$$

El primer término de las Ecuaciones III.2.30 y III.2.31 tiene en cuenta la bondad del ajuste, mientras que el segundo representa un factor de penalización que depende del número de parámetros del modelo. Por lo tanto, para que el AIC priorice un modelo de mayor número de parámetros respecto a otro, la mejoría del ajuste debe de ser importante. El AIC debe de considerarse como un indicador relativo dentro del conjunto de modelos estudiados, no como una variable cuantitativa: a menor valor, mejor opción entre las distintas estructuras propuestas.

2.6 Métodos numéricos de resolución de EDOs

A lo largo de la tesis se emplearon principalmente dos métodos para la resolución de los sistemas de ecuaciones diferenciales ordinarias (EDOs) asociados a los modelos desarrollados: *Euler* y un *Runge-Kutta* por pares. En este apartado se resumen los algoritmos usados. Para un mayor detalle acerca de estos métodos se recomiendan las guías de Ascher y Petzold [126] y la de Press et al. [127]

Un sistema de EDOs plantea un problema de valor inicial que se puede escribir como:

$$y'(t) = f(t, y(t)), \;\; \text{con c.i. } \; y(t{=}0) = v_0, \tag{III.2.32}$$

donde $y'(t) = \mathrm{d}y(t)/\mathrm{d}t$. El objetivo de su resolución es la obtención de una aproximación para $y(t)$. Para ello, los métodos de resolución numéricos parten de

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

la discretización del intervalo de integración $[0, b]$ para la variable independiente t, en N_h nodos separados por un tamaño de paso h:

$$t_0, t_1, t_2, ...t_{N_h} \quad \text{donde} \quad h = t_{n+1} - t_n. \tag{III.2.33}$$

En el nodo n-ésimo, la aproximación de la solución se denota como $y(t_n) \simeq y_n$.

Los métodos *Runge-Kutta* (RK) son una familia de métodos de resolución de EDOs de un solo paso. Se fundamentan en la propagación de la solución del nodo anterior hacia el siguiente nodo en base a la expansión de serie de Taylor y fórmulas de cuadratura. Su formulación general se puede escribir como:

$$\begin{aligned} y_i^* \quad &= y_i + h \sum_{j=1}^{N_s} a_{ij}\, f(t_n + c_j h,\, y_j^*) \\ y_{n+1} &= y_n + h \sum_{i=1}^{N_s} b_i\, f(t_n + c_i\, h,\, y_i^*), \end{aligned} \tag{III.2.34}$$

donde las y_i^* son aproximaciones a la solución "provisionales" en nodos intermedios del intervalo de integración, a partir de las cuales se construye la solución definitiva en el nodo n; y N_s es el número de etapas. En la práctica los métodos RK se suelen expresar mediante la notación:

$$\begin{array}{c|c} \boldsymbol{c} & \boldsymbol{A} \\ \hline & \boldsymbol{b^T} \end{array} \tag{III.2.35}$$

donde aquí $\boldsymbol{A}$ es una matriz $N_s \times N_s$ de coeficientes a_{ij}; $\boldsymbol{b}$ es el vector de coeficientes b_i; y $\boldsymbol{c}$ el de coeficientes $c_i = \sum_{j=1}^{s} a_{ij}$.

A lo largo de esta tesis se emplearon dos métodos *explícitos* para la resolución de los EDOs asociados a los modelos compartimentales. Por un lado, el método de Euler (*forward*), el más básico de la familia RK, que se expresa como:

$$\begin{array}{c|c} 0 & 0 \\ \hline & 1 \end{array} \tag{III.2.36}$$

o, equivalentemente:

$$y_{n+1} = y_n + h\, f(t_n, y_n). \tag{III.2.37}$$

La interpretación del método de Euler es que, conocida la solución en el nodo n, la solución original $y(t_{n+1})$ en un nodo $n+1$ suficientemente cercano se encuentra aproximadamente en la dirección de la línea tangente al nodo n.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Aunque simple, el método de Euler implica un error global relativamente alto en comparación con otros métodos numéricos y puede presentar inestabilidad. En la práctica, esto se modula disminuyendo el paso de discretización, lo que aumenta dramáticamente el número de iteracciones y lo hace computacionalmente ineficiente.

Por lo tanto, en general es necesario usar métodos que garanticen una mayor precisión, eficiencia y estabilidad. Durante esta tesis se recurrió además a la función `ode45`[†] [128], incluida en MATLAB. Esta implementa un método RK por pares 4 y 5, de paso adaptativo y computacionalmente muy eficiente.

Los métodos RK por pares surgen de la necesidad de controlar el error y adaptar el paso h de forma dinámica según la evolución función. Para ello, combinan la implementación de dos RK de orden distinto, generalmente p y $p+1$. A partir de la diferencia entre ambas soluciones, es posible estimar el error de truncamiento local cometido por el RK de orden menor, según el cual se modula el tamaño del paso. Ambos RK comparten las mismas ecuaciones en sus etapas N_s, por lo que el coste computacional total es igual al del RK de mayor orden. Su notación ilustra esta característica:

$$\begin{array}{c|c} \boldsymbol{c} & \boldsymbol{A} \\ \hline & \boldsymbol{b^T} \\ \hline & \boldsymbol{\bar{b}^T} \end{array} \tag{III.2.38}$$

donde $\boldsymbol{b^T}$ y $\boldsymbol{\bar{b}^T}$ son los vectores de coeficientes b_i de los RK de orden p y $p+1$, respectivamente.

En concreto, la función `ode45` de MATLAB implementa el algoritmo propuesto por Dormand y Prince [129], basado en un par RK4(5) optimizado para reducir la magnitud del error. El valor de sus coeficientes y otros detalles se pueden consultar en la publicación original [129].

[†] `https://uk.mathworks.com/help/matlab/ref/ode45.html`. Último acceso: 25 feb 2022.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Capítulo IV

Resultados

En este capítulo se presentan los resultados obtenidos durante la tesis, donde cada sección se corresponde con una publicación. La estructura no sigue un orden cronológico, sino que los artículos se agrupan por temáticas.

Las dos primeras secciones presentan los trabajos desarrollados en dosimetría individualizada en pacientes FDG- y FCH-PET. Estos artículos comprenden la aplicación de la plataforma de dosimetría propuesta y su validación. Las siguientes dos secciones exponen los modelos biocinéticos propuestos para dos radiofármacos, ambos basados en el radioisótopo ^{131}I. Estos modelos suponen una herramienta para la reconstrucción de la distribución de actividad en dosimetría en medicina nuclear. La última sección presenta un modelo radiobiológico que supone una alternativa al formalismo LQ en aplicaciones que involucren tasas de dosis continuas.

Los artículos originales se tradujeron del inglés, manteniendo su estructura y minimizando los cambios necesarios para unificar el formato, respetando así los derechos de autor correspondientes. Por ello, puede que la notación de algunas publicaciones no sea coherente con el resto de la tesis. Al comienzo de cada sección se especifica: la referencia a la publicación original, contribución de cada autor, indicadores de calidad, así como la licencia de *copyright* que autoriza a la reproducción y traducción de sus contenidos.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

1 Cuantificación de la dosimetría interna en pacientes PET: Monte Carlo individualizado frente a cálculos genéricos basados en *phantoms*

Sara Neira[1], Jacobo Guiu-Souto[2], Pablo Díaz-Botana[1,3], Paulino Pais[4], Carlos Fernández[2], Virginia Pubul[5] , Álvaro Ruibal[5,6,7,8] , Cristian Candela-Juan[9], Araceli Gago-Arias[1,10], Miguel Pombar[6,11], Juan Pardo-Montero[1,11].

[1]Grupo de Física Médica y Biomatemáticas, Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago (IDIS), Santiago de Compostela, España.

[2]Departamento de Radiofísica, Centro Oncolóxico de Galicia, A Coruña, España.

[3]Centro de Supercomputación de Galicia (CESGA), Santiago de Compostela, España.

[4]Departamento de Medicina Nuclear, Centro Oncolóxico de Galicia, A Coruña, España

[5]Departamento de Medicina Nuclear, Complexo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España

[6]Grupo de Imagen Molecular y Oncología, Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago (IDIS), Santiago de Compostela, España.

[7]Grupo de Imagen Molecular, Departamento de Radiología, Facultad de Medicina, Universidade de Santiago de Compostela, Campus Vida, Santiago de Compostela, España.

[8]Fundación Tejerina, Madrid, España.

[9]Centro Nacional de Dosimetría, Instituto Nacional de Gestión Sanitaria, Valencia, España.

[10] Instituto de Física, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago de Chile, Chile.

[11]Departamento de Radiofísica, Complexo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España.

Contribuciones. Conceptualización: SN, JGS, JPM; metodología: SN, PDB, JGS, JPM, AGA; software: SN, PDB, JGS, JPM, AGA. análisis: SN, JGS, JPM, AGA, MPC; datos: SN, JGS, JPM, AGA, MPC, VP, AR, CF, PP; validación: SN, JGS, JPM, AGA, CCJ; escritura: SN, JGS, JPM; supervisión: JGS, JPM; financiación: AGA, JPM.

Indicadores de Calidad. Revista: Medical Physics; categoría: Radiology, Nuclear Medicine & Medical Imaging (32/133); IF: 4.071 (Q1).

Consentimiento ético: Todos los procedimientos realizados en estudios que involucraron participantes humanos fueron aprobados por los comités éticos: regional, CEIm-G (código del estudio: JPM-TRNT-2019-01); y nacional, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS, código del estudio JPM-IOD-2019-01), de acuerdo con los estándares éticos de la declaración de Helsinki 1964 y sus modificaciones posteriores o o estándares éticos comparables. Se obtuvo el consentimiento informado de todos los participantes individuales incluidos en el estudio.

Esta es una traducción al español por Sara Neira Castro, a partir de un artículo originalmente publicado en inglés en el journal *Medical Physics*: Neira, S.; Guiu-Souto, J.; Díaz-Botana, P.; Pais, P.; Fernández, C.; Pubul, V.; Ruibal, Á.; Candela-Juan, C.; Gago-Arias, A.; Pombar, M.; et al. Quantification of internal dosimetry in PET patients: individualized Monte Carlo vs generic phantom-based calculations. *Med Phys.* 2020; **47**(9):4574–4588. doi:10.1002/mp.14344. El contenido original de este trabajo está sometido a los términos de la licencia *Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0)* ©2020 The Authors. Reproducido con permiso de John Wiley and Sons, número de licencia: 5114101489454.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Resumen

La legislación actual remarca la necesidad de desarrollar métodos precisos e individualizados en el campo de la dosimetría interna, con el fin de mejorar la evaluación de los posibles riesgos y optimizar el tratamiento de pacientes sometidos a procedimientos con radiofármacos. De acuerdo con estas directrices, el objetivo de este trabajo es el cálculo de la distribución de dosis individualizada en pacientes sometidos a estudios ^{18}F-FDG PET/CT y compararla con el resultado obtenido tras aplicar un método no individualizado basado en *phantoms* (MIRD). Con este fin, se desarrolló una metodología Monte Carlo, basada en imágenes PET y CT, y en un modelo biocinético para obtener la actividad acumulada. Adicionalmente, se calcularon las dosis depositadas según el método no individualizado MIRD basado en los *phantoms* de Cristy-Eckerman, Stabin, e ICRP-133.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

1.1 Introducción

El uso de radiofármacos en medicina está ampliamente extendido tanto en diagnóstico como en terapia [130,131]. El Grupo de Trabajo de Dosimetría Interna de la Asociación Europea de Medicina Nuclear (EANM) ha informado recientemente de una expansión significativa del uso de radiofármacos [29]. La tomografía por emisión de positrones (PET) representa el procedimiento de referencia de la imagen funcional en multitud de aplicaciones, como oncología, neurología y cardiología [11,132,133]. El uso del PET se está incrementando; cada año se realizan 5 estudios por cada 1000 habitantes a nivel mundial [134]. El radiofármaco emisor de positrones más empleado en PET es la ^{18}F-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) [15].

La dosimetría de radiaciones en pacientes sometidos a procesos que involucran radiofármacos está todavía lejos de la precisión alcanzada para otras aplicaciones con radiación. La dosis absorbida se asocia al control tumoral y a la toxicidad en terapia, mientras que en procedimientos diagnósticos se relaciona con un cierto riesgo de inducción de cáncer [132]. Para cuantificar estos riesgos es importante conocer de forma precisa la dosis absorbida [135]. Por lo tanto, surge la necesidad de desarrollar métodos precisos e individualizados en el campo de la dosimetría interna. Esta necesidad fue remarcada en la reciente directiva 2013/59/Euratom del Consejo Europeo (Artículo 56) [82]. Esta directiva establece unos requisitos de seguridad mínimos para la exposición a radiación ionizante en los estados miembros de la UE.

Tradicionalmente, la dosimetría interna en este campo se calcula mediante factores dosimétricos basados en *phantoms*, los conocidos como *factores S*, que relacionan las desintegraciones producidas en un cierto órgano con la dosis depositada en otro. Las distribuciones internas de dosis se pueden calcular aplicando estos factores S a una distribución de actividades para cada órgano (medida o calculada mediante un modelo biocinético no individualizado). Hoy en día, el cálculo de los factores S se puede realizar mediante métodos de cálculo de dosis precisos basados en Monte Carlo (MC) [43,45]. Sin embargo, las distribuciones internas de dosis obtenidas mediante estos métodos presentan limitaciones puesto que los cálculos no están individualizados para cada paciente; los *phantoms* pueden no suponer una buena representación anatómica del paciente; y no se conserva la heterogeneidad espacial de las actividades en los órganos y tumores [38,60,136,137].

Por otro lado, los métodos de convolución/superposición son métodos de dosimetría interna más precisos, que se basan en un cálculo minucioso de los *kernels* de deposición de dosis a partir de simulaciones Monte Carlo y su convolución con la distribución de actividades medidas en el paciente [64]. Los *kernels* se calculan normalmente para medios homogéneos, lo que requiere su escalado con la distancia radiológica cuando se aplican a un paciente (heterogéneo).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Uno de los programas más empleados en dosimetría es el *Organ Level Internal Dose Assessment for Exponential Modeling* (OLINDA/EXM)[41] , basado en el formalismo RADAR (*Radiation Dose Assessment Resource*). Esta plataforma emplea un set de *phantoms* genéricos para transformar (mediante factores de escala) la biocinética del radiofármaco en dosis absorbidas en los órganos. OLINDA/EXM permite incluir medidas experimentales de la biocinética, así como considerar la dosis debida a la autoirradiación de regiones patológicas como los tumores. Actualmente, existe una nueva generación de *phantoms* que permiten deformar los estándares MIRD/ICRP de los *phantom* computacionales voxelizados a las características propias del paciente[77]: los *phantoms* basados en NURBs[138].

Los métodos Monte Carlo también se pueden emplear para obtener distribuciones de dosis internas. Son considerados como el método de referencia en dosimetría, a pesar del alto coste computacional y largos tiempos de cálculo asociados. Actualmente, existen múltiples códigos MC que se pueden usar con este objetivo, desde códigos multiaplicación de uso general, como GEANT4[104], MCNP[139] o FLUKA[70]; a códigos más centrados en aplicaciones específicas, como EGSnrc[140] (dosimetría en radioterapia), o GATE†[74,141,142] (imagen médica). Los métodos MC ya se han usado para obtener distribuciones internas en procedimientos médicos con radioisótopos, tanto para aplicaciones terapéuticas como diagnósticas[143–145]. Algunos de ellos evolucionaron desde plataformas de radioterapia externa, como MINERVA[146] o DPM[147]. Esta última, basada en el lenguaje Fortran, presenta ventajas significativas en cuanto a la velocidad de cálculo respecto de otras plataformas Monte Carlo para geometrías voxelizadas. Por otra parte, otras se desarrollaron *ad hoc* a partir de colaboraciones Monte Carlo de código abierto, como VIDA[77] o RAYDOSE[75], que implementan cálculos dosimétricos específicos para cada paciente basados en GEANT4. Recientemente, se presentó la plataforma RAPID[78], un método de dosimetría para radioterapia molecular basado en GEANT4 y específico para cada paciente, el cual toma como base para el cálculo el CT del paciente y fuentes construidas a partir de imágenes PET/SPECT. Esta plataforma fue validada a partir de cálculos de factores S en *phantoms*. Aunque todos estos códigos fueron validados a partir de métodos basados en *phantoms*, no han sido empleados de forma extensiva ni en pacientes ni en ensayos clínicos.

En este estudio, se sigue una metodología similar a la de RAPID, aunque centrada en la dosimetría interna en pacientes sometidos a estudios FDG-PET. Este método realiza cálculos MC de dosis individualizada sobre el CT del paciente, con fuentes de actividad construidas a partir de un único estudio PET y un modelo biocinético. Se optó por el código GATE ya que permite introducir de forma sencilla geometrías y fuentes voxelizadas, además de incluir varias

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

†`www.opengatecollaboration.org`. Última consulta: 25 feb 2022.

herramientas interesantes de cara a la dosimetría interna. Aquí se presentan los resultados para 14 pacientes, que se comparan con aquellos obtenidos a partir de métodos no individualizados de cálculo de dosis basados en varios *phantoms* genéricos: la familia Cristy-Eckerman (CE) [35]; Stabin, basados en las dimensiones de la ICRP-89 [45,148]; y los adultos computacionales de referencia de la ICRP-133 [43]. También se analizaron en profundidad las fuentes de incertidumbre asociadas a los cálculos realizados. La dosimetría individualizada MC en pacientes sometidos a estudios PET todavía no ha sido totalmente abordada, por lo que los estudios centrados en este tipo de cálculos, así como en la comparación con los métodos basados en *phantoms*, pueden resultar de especial interés para la comunidad de físicos médicos y médicos nucleares. Hasta donde sabemos, este es el primer estudio que presenta cálculos de dosimetría interna individualizada MC para un grupo de pacientes FDG-PET y compara los resultados con los métodos no individualizados basados en *phantoms*.

1.2 Materiales y Métodos

1.2.1 Equipo PET/CT

Las adquisiciones PET/CT de cuerpo completo se obtuvieron mediante un equipo Ingenuity TF PET/CT (Philips Healthcare, Best, Países Bajos). El sistema PET incluye la tecnología de *tiempo-de-vuelo* con un campo de visión axial de 18 cm y transaxial de 67 cm. Los detectores están compuestos por cristales LYSO de tamaño $4\times4\times22$ mm^3. El sistema tiene una sensibilidad de 7400 cps/MBq (en el centro), un 11.7 % de resolución en energía, y 495 ps de resolución temporal. El sistema CT presenta 64 *slices* con cobertura de 40 mm y emplea detectores de estado sólido GOS.

1.2.2 Estudio y cohorte de pacientes

Se invitó a participar en este estudio a pacientes sometidos a un escáner PET/CT. En la primera fase del estudio se reclutaron 14 pacientes. El estudio se restringió a pacientes sometidos a PET/CT de cuerpo completo para evitar la presencia de sesgos en los cálculos dosimétricos debidos a la actividad perdida. Las principales características de la cohorte de pacientes se resumen en la Sección Suplementaria 1.6.2.1 y en la Tabla Suplementaria IV.1.1.

1.2.3 Protocolo PET/CT

Previamente a la inyección de FDG, los pacientes ayunaron como mínimo durante 6 horas antes. La actividad administrada se calculó en función del

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

índice de masa corporal (IMC) del paciente, dando un valor medio de 256.2 MBq (rango de 166.5-333.0 MBq) por paciente. Durante la media hora previa a la administración los pacientes esperaron en una habitación templada, al igual que durante los 45 minutos posteriores a la inyección para asegurar una correcta biodistribución. Los estudios PET/CT duraron de media alrededor de 35 min y consistieron en un escáner CT (modo helicoidal, con *pitch* de 0.828 y grosor de *slice* de 3 mm, matriz de reconstrucción de 512×512, 1 mm de tamaño de pixel, y 3 mm de grosor de *slice*, 120 kV, modulación de corriente mediante *DoseRight*, tiempo de revolución de 0.5 s y *slice* del colimador de 64×0.625 mm), seguido por la adquisición PET (modo de adquisición 3D, 2 min por cama, y resolución 144×144 de la matriz de reconstrucción).

1.2.4 Segmentación de la imagen

Se segmentaron aquellos órganos o tejidos considerados como importantes, bien para la evaluación de la dosis o porque participan de forma significativa en la biocinética del FDG (bien de forma directa o debido a su alta irrigación sanguínea). Se incluyeron aquellos órganos y tejidos principales (se puede consultar la lista completa en la Tabla Suplementaria IV.1.2). La segmentación se realizó sobre las imágenes CT gracias a la herramienta Eclipse (Varian Medical Systems; Palo Alto, CA) con asistencia del algoritmo *Smart Segmentation*. Dicho algoritmo incluye un atlas, un método basado en modelos para el contorneo automático sobre la anatomía del paciente.

Para la segmentación de la vejiga, debido a los cambios observados entre el volumen registrado por las adquisiciones CT y PET, también se usó la imagen PET en la segmentación. El proceso se llevó a cabo como sigue. En primer lugar, los contornos de la vejiga se dibujaron de forma manual para incluir toda la actividad de la imagen PET debida a la vejiga (incluyendo, por ejemplo, efectos de difusión de la actividad en vejiga). Estos contornos se usaron para modelar el vaciado (sección Sección 1.2.5). En segundo lugar, la vejiga se segmentó usando el método *active contours* de Chan-Vese [99]. La motivación y análisis de incertidumbres asociadas con la metodología escogida se discuten en profundidad en la Sección Suplementaria 1.6.2.2.

1.2.5 Modelo biocinético

Los estudios PET adquiridos fueron estáticos, es decir, no se registró información cinética dinámica de la biodistribución del FDG. Por lo tanto, es necesario incluir modelos de biodistribución que permitan reconstruir las curvas de actividad en cada vóxel, a partir de las cuales se derivan las actividades acumuladas ($\tilde{A}$). Para determinar la biodistribución del FDG en el organismo se consideró una simplificación del modelo de Hays y Segal [109]. En la Figura

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Suplementaria IV.1.1 se presenta un diagrama de este modelo. El modelo consiste en siete compartimentos que representan: la sangre, hígado, cerebro, paredes del corazón, pulmones, contenidos de la vejiga y tejidos restantes. El conjunto de ecuaciones diferenciales que describen la variación de la actividad, y, en cada compartimento en función del tiempo se pueden escribir como:

$$\begin{aligned}
\dot{y}_{\text{blood}} &= k_{\text{rt}\to\text{blood}}\, y_{\text{rt}} + k_{\text{liv}\to\text{blood}}\, y_{\text{liv}} + k_{\text{ht}\to\text{blood}}\, y_{\text{ht}} - (k_{\text{blood}\to\text{rt}} + k_{\text{blood}\to\text{liv}} + \\
&\quad k_{\text{blood}\to\text{brain}} + k_{\text{blood}\to\text{ht}} + k_{\text{blood}\to\text{lngs}} + k_{\text{blood}\to\text{ubc}} + \lambda)\, y_{\text{blood}} \\
\dot{y}_{\text{rt}} &= k_{\text{blood}\to\text{rt}}\, y_{\text{blood}} - (k_{\text{rt}\to\text{blood}} + \lambda)\, y_{\text{rt}} \\
\dot{y}_{\text{liv}} &= k_{\text{blood}\to\text{liv}}\, y_{\text{blood}} - (k_{\text{liv}\to\text{blood}} + \lambda)\, y_{\text{liv}} \\
\dot{y}_{\text{brain}} &= k_{\text{blood}\to\text{brain}}\, y_{\text{blood}} - \lambda\, y_{\text{brain}} \\
\dot{y}_{\text{ht}} &= k_{\text{blood}\to\text{ht}}\, y_{\text{blood}} - (k_{\text{ht}\to\text{blood}} + \lambda)\, y_{\text{ht}} \\
\dot{y}_{\text{lngs}} &= k_{\text{blood}\to\text{lngs}}\, y_{\text{blood}} - \lambda\, y_{\text{lngs}} \\
\dot{y}_{\text{ubc}} &= k_{\text{blood}\to\text{ubc}}\, y_{\text{blood}} - \lambda\, y_{\text{ubc}},
\end{aligned} \tag{IV.1.1}$$

donde las k son los parámetros de captación/eliminación del i-ésimo compartimento, y λ es la constante de desintegración. La resolución del sistema de EDOs resultante proporciona las curvas de actividad en función del tiempo (TAC) para cada compartimento presente en el modelo biocinético. La integración de estas TACs en el intervalo $[0, \infty)$ da el valor de la actividad acumulada en cada compartimento. La principal ventaja de este procedimiento es que permite obtener una buena descripción de la distribución de la actividad sin la necesidad de realizar múltiples medidas experimentales a lo largo del tiempo.

El modelo se optimizó para cada paciente usando un algoritmo de *simulated annealing* (SA) [119]. Durante el ajuste, se optimizaron nueve parámetros cinéticos más cinco fracciones en sangre. La función coste se definió como la suma ponderada de las diferencias cuadradas entre los datos experimentales y los teóricos:

$$C = \sum_{i=1}^{n} \frac{(E_i - T_i)^2}{\sigma_i^2}, \tag{IV.1.2}$$

donde E_i y T_i son, respectivamente, los datos experimentales y teóricos del paciente, y σ_i es la incertidumbre asociada a los datos experimentales.

Debido a la falta de datos dinámicos solo se dispuso de único punto experimental (en el momento del estudio, t_{estudio}) para cada órgano. Al optimizar existe una degeneración intrínseca de la solución, por lo que las curvas de actividad obtenidas pueden diferir de los valores reportados. Para establecer una restricción a la forma de las TACs reconstruidas y ajustar las actividades experimentales se introdujo una segunda serie de datos para los pulmones,

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

cerebro, hígado y sangre. Las curvas de actividad relativa en esos órganos se obtuvieron a partir de estudios dinámicos PET publicados [109,149] y se usaron para incorporar restricciones a la actividad en $t' \simeq 20$ min. El nuevo dato se escaló a partir de la curva publicada y de acuerdo con las actividades experimentales medidas en este estudio a tiempo t_{estudio}:

$$A(t') = A_{\text{ref}}(t') \frac{A(t_{\text{estudio}})}{A_{\text{ref}}(t_{\text{estudio}})}, \tag{IV.1.3}$$

donde A_{ref} es la curva de actividad tomada de la literatura, $A(t')$ es el valor escalado de A_{ref} a tiempo 20 min, y $A(t_{\text{estudio}})$ es la actividad a tiempo t_{estudio} medida en los pacientes.

Durante la optimización se asignaron distintos pesos a las curvas de actividad dependiendo del origen de los datos: para las actividades experimentales propias se usó que $\sigma = 5\,\%$; para la segunda serie (restricciones a $t' = 20$ min extraídas de estudios dinámicos) se consideró $\sigma = 30\,\%$; y $\sigma = 50\,\%$ para el caso especial de la sangre. Respecto de los datos propios, ese 5 % representa un compromiso entre los órganos grandes con gran captación de actividad, que pueden presentar incertidumbres por debajo de esa cantidad, y los órganos pequeños, para los que la incertidumbre puede ser mayor. Por otro lado, para los puntos usados como restricción, tomados de otros experimentos, se consideraron incertidumbres mucho mayores para permitir la variación entre pacientes y flexibilidad en el ajuste de las curvas de actividad. La incorporación de datos tomados de la literatura restringió el conjunto de soluciones válidas que se podrían obtener durante la optimización, causadas por las limitaciones de la configuración experimental (estudio PET estático).

Como parte del modelo biocinético se asumió que los pacientes vacían su vejiga a un tiempo t_{bladder}. Esto hace que la actividad en vejiga se elimine, afectando a las estimaciones de dosis absorbidas, especialmente en las proximidades.

1.2.6 Cálculo de las actividades acumuladas

El primer paso para calcular los mapas de actividad acumulada por vóxel fue cargar los archivos PET en un array 3D de MATLAB (The Mathworks, Natick, MA), el cual se escala por el volumen del vóxel para obtener la actividad experimental por vóxel, A_i^{pet}. El siguiente paso consistió en aplicar el modelo biocinético descrito en la Sección 1.2.5. El sistema de ecuaciones resultante IV.1.1 se resolvió y se integró en un intervalo de tiempo suficientemente largo. Las heterogeneidades de las actividades en los órganos se preservaron durante la construcción del mapa fuente: la actividad acumulada en cada vóxel perteneciente a un determinado órgano se calculó, considerando la $\tilde{A}$ de dicho órgano

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

(modelo biocinético) y la actividad del vóxel en la imagen PET, como:

$$\tilde{A}_i = \tilde{A}_{\text{organo}} \frac{A_i^{\text{pet}}}{\sum_i^N A_i^{\text{pet}}}, \tag{IV.1.4}$$

donde i representa el vóxel i-ésimo, N el número total de vóxeles en ese órgano, y A_i^{pet} es la actividad del vóxel i-ésimo en la imagen PET. La $\tilde{A}$ de los tejidos restantes se comparte entre todos los órganos y tejidos que se consideraron explícitamente en el modelo biocinético, de acuerdo a esta misma ecuación.

Para tener en cuenta la dosis depositada debida a la actividad en sangre, la actividad en el compartimento sanguíneo se distribuyó entre el resto de estructuras. La actividad acumulada en sangre en un vóxel i perteneciente a un determinado órgano, $\tilde{A}_{\text{blood},i}$, se calculó como la actividad acumulada total $\tilde{A}_{\text{blood}}$ multiplicada por un peso asociado al órgano y dividida por el número de vóxeles del órgano al que pertenece. Estos pesos asociados al órgano, que no deben de ser confundidos con el peso físico, dependen del porcentaje de volumen sanguíneo que contiene el órgano. Los valores de referencia se extrajeron de la literatura para pacientes de distinta edad y sexo (sección 7.7.2 en ICRP [46] y Tabla 5 en Wayson et al. [103]). Estos valores se ajustaron durante la optimización para las fracciones en sangre del hígado, pulmones, corazón, cerebro y tejidos restantes. Finalmente, la fuente quedó compuesta por la suma de la actividad en sangre $\tilde{A}_{\text{blood},i}$, más la contribución intrínseca $\tilde{A}_i$. Las Figuras Suplementarias IV.1.2 y IV.1.3 muestran un par de *slices* de ejemplo de una imagen PET original y de la fuente de $\tilde{A}$, respectivamente.

Por consistencia, también se investigó la distribución de dosis usando actividades acumuladas no individualizadas extraídas del modelo biocinético propuesto por la ICRP-106 [150] para el FDG, cuyo uso está ampliamente extendido de cara a cálculos de dosis internas [151].

1.2.7 Plataforma Monte Carlo

Para llevar a cabo las simulaciones Monte Carlo se empleó el software vGATE versión 8.1. GATE es un código MC orientado hacia aplicaciones en imagen que actualmente contiene herramientas orientadas al cálculo de dosimetría interna. La metodología propuesta involucra tres pasos principales para la evaluación de la dosimetría interna: preprocesado, simulación MC y posprocesado. El pre y posprocesado se realizaron en MATLAB.

La geometría individualizada se creó a partir de una imagen CT que se importó como archivo DICOM en GATE. El archivo fuente (actividades acumuladas por vóxel) se construyó tal y como está descrito en la sección anterior y se convirtió a formato DICOM para poder ser usado por GATE.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Las simulaciones se lanzaron en una máquina virtual remota alojada en el CESGA (Centro de Supercomputación de Galicia). Para esta etapa preliminar, el personal del CESGA dispuso una máquina virtual de 12 procesadores (*cores*) y 64 GB de memoria, ejecutada en la nube OpenNebula. El paquete de físicas seleccinado fue el *emstandard_opt3*, con *cutoff* en energía de 10 keV para γ y e^-. La simulación se lanzó para 10^8 desintegraciones, divididas entre dos procesadores por simulación. El número de desintegraciones se escogió en base a un comisionado preliminar de la simulación, el cual mostró que esta cantidad es suficiente para obtener una estadística adecuada. Típicamente, una simulación completa tarda alrededor de 36 h (6 h si se usa la capacidad completa de la máquina virtual). Tras la simulación, el resultado de ambos procesadores se fusionó siguiendo las directrices de Chetty et al.[107] GATE devuelve una matriz 3D de dosis absorbidas, a partir de la cual se extrajo la dosis media absorbida por órgano/tejido mediante la identificación de cada vóxel perteneciente cierta estructura. En la Sección 1.6.2.3 se puede consultar información más detallada relacionada con el pre y posprocesado.

1.2.8 Validación de las simulaciones Monte Carlo

La validación de las simulaciones Monte Carlo se realizó por tres vías. En primer lugar, la deposición de dosis de GATE se comparó con la de EGSnrc[152], el cual es un referente del cálculo de la deposición de dosis dentro del rango de energías empleados en medicina. Esta tarea se llevó a cabo mediante modelos geométricos simples consistentes en paralelepípedos de agua con cavidades de distintos materiales, y en geometrías de pacientes reales (CT). En segundo lugar, se empleó el código desarrollado para obtener las fracciones específicas absorbidas (SAFs) del *phantom* adulto masculino de la ICRP-133, y se compararon con los resultados reportados en la literatura. Finalmente, se usó un *phantom* Jaszczak lleno de una solución de ^{18}F para medir las dosis depositadas en su interior y exterior usando dosímetros de extremidades[153,154], y estas se compararon con las dosis calculadas en una simulación en GATE. En la Sección Suplementaria 1.6.2.4 se puede encontrar información más detallada.

1.2.9 Métodos basados en *phantoms* genéricos

Los valores de dosis obtenidos a partir del método MC individualizado propuesto se compararon con aquellos calculados mediante un método basado en *phantoms* genéricos. En particular, se emplearon tres modelos de referencia: la familia de Cristy-Eckerman[35] (CE), los modelos de Stabin[45,148] (S89), y los adultos de referencia computacionales de la ICRP-133[43].

Para estimar las dosis fue necesario calcular las fracciones de dosis (DFs) a partir de las SAFs, de acuerdo con el esquema de desintegración del radioisótopo.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

El método de cálculo específico lo describen Snyder et al.[52] Tras obtener las DFs, la dosis media para un órgano diana r_k se calculó finalmente como:

$$D(r_k) = \sum_h \tilde{A}_h \times DF(r_h \rightarrow r_k), \tag{IV.1.5}$$

donde r_h es el órgano fuente y $\tilde{A}_h$ es la actividad acumulada total en cada órgano fuente. La matriz de actividades acumuladas en cada órgano se obtuvo a partir de la matriz fuente descrita en la Sección 1.2.6, es decir, no se usaron actividades acumuladas tabuladas sino actividades individualizadas para cada paciente, de acuerdo con los datos experimentales y el modelo biocinético.

Se estudió también la adición de información específica del paciente en los métodos genéricos basados en *phantoms*. Las SAFs tabuladas para los distintos modelos de *phantoms* se escalaron a partir de la masa de los órganos de cada paciente, tal y como se describe en Stabin et al.[41]

1.2.10 Fuentes de incertidumbre

Las incertidumbres de las dosis calculadas (tanto MC como mediante *phantoms*) pueden ser elevadas. Tienen su origen en tres fuentes principales: i) incertidumbres estadísticas del cálculo MC; ii) el modelo biocinético que incluye la actividad debida a la captación del radiofármaco y el vaciado de la vejiga; iii) la segmentación de los órganos que pueden cambiar de volumen entre el estudio CT y el PET (en particular la vejiga), así como la fusión de los estudios PET/CT. Para evaluar la contribución de estos factores a la incertidumbre de la dosis se realizó un estudio exhaustivo.

Por un lado, las incertidumbres estadísticas derivadas de la simulación MC son proporcionales a $1/\sqrt{N}$, siendo N el número de partículas simuladas. Esta contribución se investigó en relación con el número de desintegraciones.

Debido a la falta de información dinámica, las incertidumbres que están asociadas al modelo biocinético pueden ser altas y es importante su estudio. Con este propósito, se realizaron dos test distintos. Un primer análisis (Test 1) consistió en medir cómo la degeneración de la solución en el problema de optimización (Ecuación IV.1.2) afectaba a las actividades acumuladas: se lanzó un conjunto de 100 optimizaciones para dos pacientes distintos y las $\tilde{A}$ asociadas se calcularon a partir de los parámetros cinéticos obtenidos para cada optimización. La segunda prueba (Test 2) proporcionó una estimación del impacto de las incertidumbres de los parámetros cinéticos sobre las dosis absorbidas: las constantes de intercambio obtenidas tras una optimización fueron sometidas a perturbaciones según una distribución gaussiana, con una desviación estándar igual al 10 % de la media. Se analizó el efecto de estas

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

perturbaciones sobre la $\tilde{A}$ de cada órgano. Este experimento se repitió un total de 500 veces. Adicionalmente, se estudió como las variaciones en $\tilde{A}$ se propagaban a variaciones en las dosis absorbidas. Este último análisis se limitó a un paciente.

El momento en el que la vejiga se vacía, si no se monitoriza adecuadamente, introduce una incertidumbre adicional en la distribución de dosis. Por ello, se estudió el efecto de los distintos valores de t_{bladder} sobre las distribuciones de dosis interna. Se realizó un análisis en profundidad respecto del efecto de diferentes enfoques en cuanto a la segmentación de la vejiga urinaria (UB), motivado por las diferencias críticas en el volumen observado en las imágenes CT y PET. Los detalles de este estudio se incluyen en la Sección Suplementaria 1.6.2.2.

1.2.11 Estadística

El análisis estadístico se llevó a cabo mediante un test-t de muestras pareadas. Se empleó la *statistics toolbox* de MATLAB. La significancia estadística se definió como $p < 0.05$. La dispersión de los datos de los pacientes se representó usando *boxplots*: la marca central muestra la mediana de los datos, mientras que la caja abarca desde el percentil 25 al 75; y las barras se extienden hasta los datos más extremos sin incluir los valores atípicos (más allá de 2.7σ), que se representan como puntos individuales.

1.3 Resultados

1.3.1 Validación

La comparación entre las distribuciones de dosis obtenidas mediante GATE y EGSnrc mostró resultados similares, tanto para el *phantom* como para la geometría CT del paciente. Sin embargo, se observaron algunas inconsistencias en aquellas regiones de baja densidad (p. ej. aire), donde las dosis en GATE fueron más bajas que las de EGS para los fotones (ver Figuras Suplementarias IV.1.5, IV.1.6, IV.1.7 y IV.1.8). Respecto del cálculo de los SAFs para el *phantom* masculino de la ICRP-133, los resultados en GATE concuerdan dentro del $\pm 5\,\%$ respecto de los valores tabulados para la mayoría de los pares de órganos. En algunos casos se observaron diferencias importantes para pares de órganos distantes (p. ej. hígado-cerebro) y para los electrones de baja energía. Los resultados se muestran en la Figura Suplementaria IV.1.9. Las diferencias observadas se deben probablemente a diferencias entre los paquetes de físicas de cada software Monte Carlo [155]. La comparación entre las dosis experimentales y las MC calculadas en distintas posiciones a lo largo del modelo Jaszczak,

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla IV.1.1: Variación relativa (std/media) de las actividades acumuladas en distintos órganos debido a las perturbaciones del modelo biocinético para dos pacientes (P1 y P2). El Test 1 mide la variabilidad como consecuencia de la degeneración del mínimo de la función coste, mientras que el Test 2 cuantifica el efecto de las perturbaciones gaussianas introducidas en los parámetros biocinéticos (ver Sección 1.2.10).

		Sangre	RT	Hígado	Cerebro	Corazón	Pulmones	Vejiga
Test 1	P1	3.5 %	1.2 %	20.9 %	3.1 %	4.1 %	1.3 %	3.1 %
	P2	5.2 %	1.2 %	19.8 %	4.0 %	7.1 %	5.4 %	3.8 %
Test 2	P1	7.0 %	3.9 %	11.4 %	9.6 %	7.1 %	8.8 %	11.5 %
	P2	6.8 %	4.5 %	9.9 %	10.9 %	6.9 %	6.9 %	11.3 %

lleno con una solución de ^{18}F, mostró, en general, una buena concordancia (Figura Suplementaria IV.1.10). Los detalles de estos resultados y su discusión se presentan en la Sección Suplementaria 1.6.3.1.

1.3.2 Fuentes de incertidumbre

Las incertidumbres estadísticas derivadas de la simulación Monte Carlo en general son bajas debido al alto número de desintegraciones simuladas. Durante este trabajo la incertidumbre estadística relativa de la dosis media depositada en cada órgano se encuentra en el rango de ∼0.02 % (para órganos grandes que reciben una importante dosis, p. ej. el cerebro) al ∼5 % para las lentes, las cuales reciben bajas dosis y constan de pocos vóxeles. De ser necesario, esta incertidumbre se podría reducir si se incrementara el número de desintegraciones simuladas, a costa de aumentar los tiempos de cálculo.

Los parámetros del mejor ajuste del modelo biocinético aplicados a cada paciente se muestran en las Tablas Suplementarias IV.1.3 y IV.1.4. En la Tabla IV.1.1 se reportan los resultados del análisis de incertidumbre del modelo biocinético. Durante el análisis de degeneración, se observó que la existencia de múltiples mínimos no representaba un gran impacto sobre la variabilidad de la $\tilde{A}$ para la mayoría de los compartimentos, siendo esta normalmente menor al 5 % aunque llegando al 20 % para el hígado. Por otra parte, la adición de perturbaciones gaussianas para los parámetros cinéticos óptimos conlleva variaciones de $\tilde{A}$ del orden del 10 % para la mayoría de los compartimentos. Es importante destacar que estas diferencias se refieren a las $\tilde{A}$: las curvas de actividad en función del tiempo pueden ser muy diferentes entre ellas y, aún así, dar valores de $\tilde{A}$ muy similares. En la Figura IV.1.1 se muestran algunas de las TACs más representativas, obtenidas tras el método de ajuste planteado: en general las TACs concuerdan con la forma de las curvas reportada en los

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

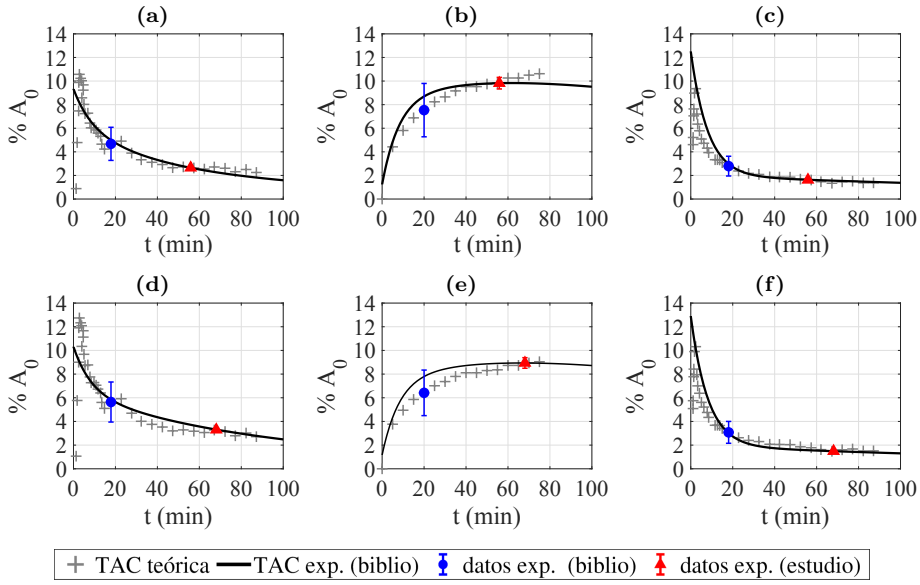


Figura IV.1.1: Curvas de actividad obtenidas tras el ajuste mediante *simulated annealing* para dos pacientes, **(a)**-**(c)** y **(d)**-**(f)**, y distintos órganos: hígado, **(a)** y **(d)**; cerebro, **(b)** y **(e)**; pulmones **(c)** y **(f)**. Los marcadores (+) representan las curvas experimentales que se incorporaron de la literatura y que se escalaron a la actividad del PET en el momento del estudio para cada paciente. Estos datos se importaron del los estudio de Hays et al.[109] para el hígado y pulmones, y Kaushik et al.[149] para el cerebro. Los marcadores (△) muestran el valor de la actividad experimental que se obtuvo directamente del estudio PET (a $t > 40$ min), y (○) aquella escalada a partir de las curvas de actividad PET publicadas (a $t = 20$ min). Las barras de error representan los pesos estimados permitidos durante la optimización SA (5 % y 30 %, respectivamente). La línea sólida (—) muestra el ajuste del modelo biocinético a los datos experimentales.

estudios dinámicos. En la Figura IV.1.2 se muestra el efecto de la degeneración y la perturbación de los parámetros en TACs representativas.

Como consecuencia de las diferencias en el rango entre fotones y positrones, la mayor contribución a la dosis absorbida es positrónica. Por lo tanto, se considera que los resultados referentes a la incertidumbre en $\tilde{A}$ tienen una correlación directa con la incertidumbre de la dosis, evitando así la necesidad de lanzar múltiples simulaciones. Sin embargo, para un paciente se lanzaron cuatro simulaciones GATE, una para las $\tilde{A}$s calculadas a partir de los parámetros cinéticos óptimos, y tres para otras combinaciones distintas de parámetros que dan lugar a diferentes $\tilde{A}$s. En la Figura IV.1.3 se muestran las dosis absorbidas en cada órgano para cada simulación. Las variaciones en dosis ΔD se

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

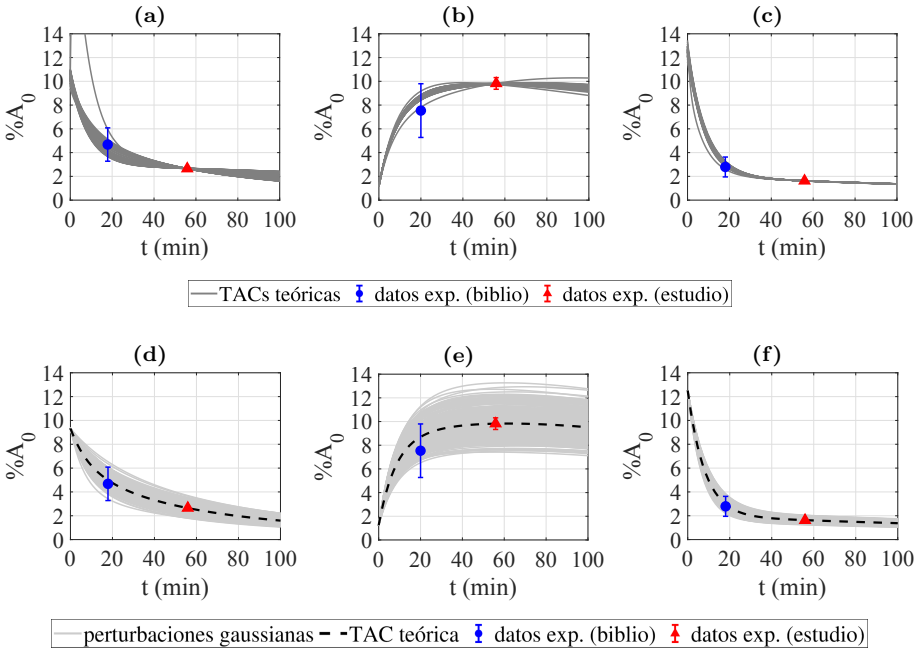


Figura IV.1.2: Análisis de incertidumbre del modelo biocinético. Cada columna representa un compartimento: hígado **(a, d)**, cerebro **(b, e)**, pulmones **(c, f)**; y cada fila un test (**a-c** para el Test 1, y **d-f** para el Test 2). En la primera fila, las líneas sólidas (—) muestran el resultado de lanzar 75 optimizaciones SA para un paciente particular. En la segunda fila, se aplicó una perturbación gaussiana a los parámetros del modelo biocinético con $\sigma = 10\,\%$. (- -) muestra el mejor ajuste (sin perturbación). Las curvas de actividad están normalizadas por la actividad inyectada (A_0). Los datos experimentales bibliográficos se importaron del los estudio de Hays et al. [109] para el hígado y pulmones, y Kaushik et al. [149] para el cerebro.

correlacionan linealmente con las variaciones en $\tilde{A}$, $\Delta\tilde{A}$, también representadas en la Figura IV.1.3. La correlación sigue la relación $\Delta D = 0.7\Delta\tilde{A}$. La pendiente no es igual a uno debido a que parte de la dosis se debe a fotones emitidos por órganos y tejidos distantes, y existe una variación de las proporciones de ambas contribuciones para distintos valores de los parámetros biocinéticos. Esta pendiente se corresponde con el ajuste del conjunto total de órganos: las pendientes individuales de cada órgano pueden ser mayores o menores, dependiendo de si la captación del órgano es elevada o no. A partir de esta correlación y del estudio de las incertidumbres en las $\tilde{A}$ como consecuencia del modelo biocinético, las incertidumbres de las dosis calculadas debido a la biocinética deberían de ser menores del 10 % en la mayoría de los órganos.

En la Sección Suplementaria 1.6 se muestra y discute en profundidad el

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

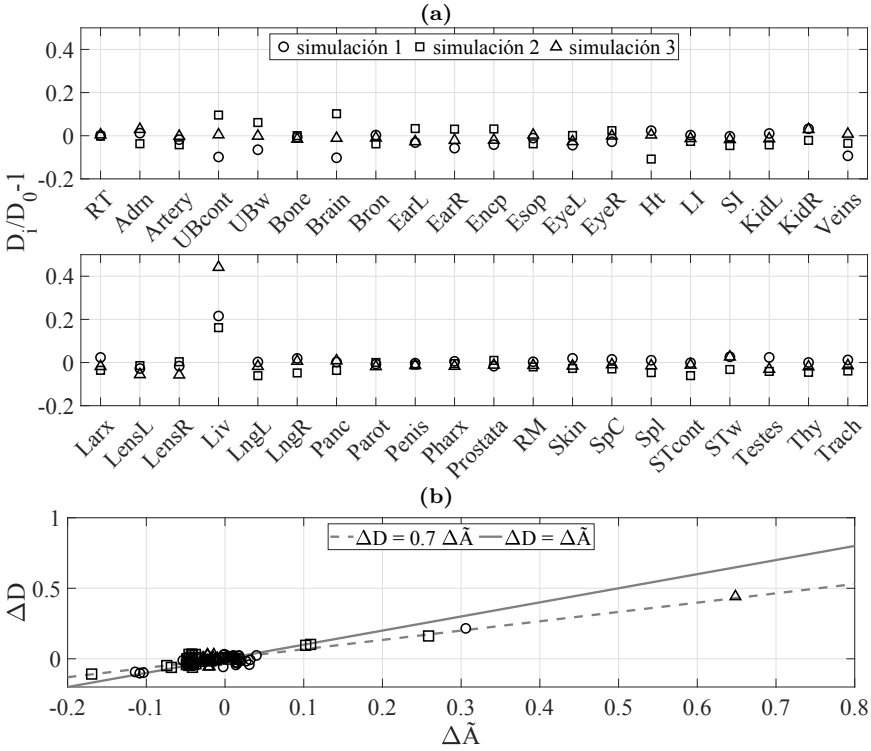


Figura IV.1.3: Estudio del efecto de las incertidumbres biocinéticas: **(a)** diferencias relativas entre las dosis medias MC en distintos órganos/tejidos para un paciente para cuatro combinaciones de parámetros biocinéticos. D_0 se refiere a las dosis obtenidas según los parámetros de referencia, mientras que D_i representa las dosis obtenidas para tres perturbaciones distintas de dichos parámetros. **(b)** Correlación entre las diferencias en actividad acumulada y las diferencias en dosis media absorbida. Los símbolos representan diferentes simulaciones. La línea discontinua (- -) muestra la curva de mejor ajuste, $\Delta D = 0.7 \times \Delta\tilde{A}$, mientras que la sólida (—) representa la curva $\Delta D = \Delta\tilde{A}$, donde $\Delta\tilde{A} = \tilde{A}_i/\tilde{A}_0 - 1$ y $\Delta D = D_i/D_0 - 1$.

efecto del vaciado y segmentación de la vejiga. Brevemente, tanto el momento en el que se vacía la vejiga como la segmentación afectan a la dosis recibida por la pared de la vejiga y los órganos cercanos. Este efecto es despreciable sobre el resto de órganos y tejidos.

Las dosis reportadas a partir de aquí se corresponden con un vaciado de la vejiga a las 4 h posinyección y con la segmentación descrita como caso C (se usan los contornos de la vejiga sobre el PET para calcular la actividad acumulada, incluyendo el vaciado, y para calcular las dosis; ver Secciones Suplementarias 1.6.2.2 y 1.6.3.2).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

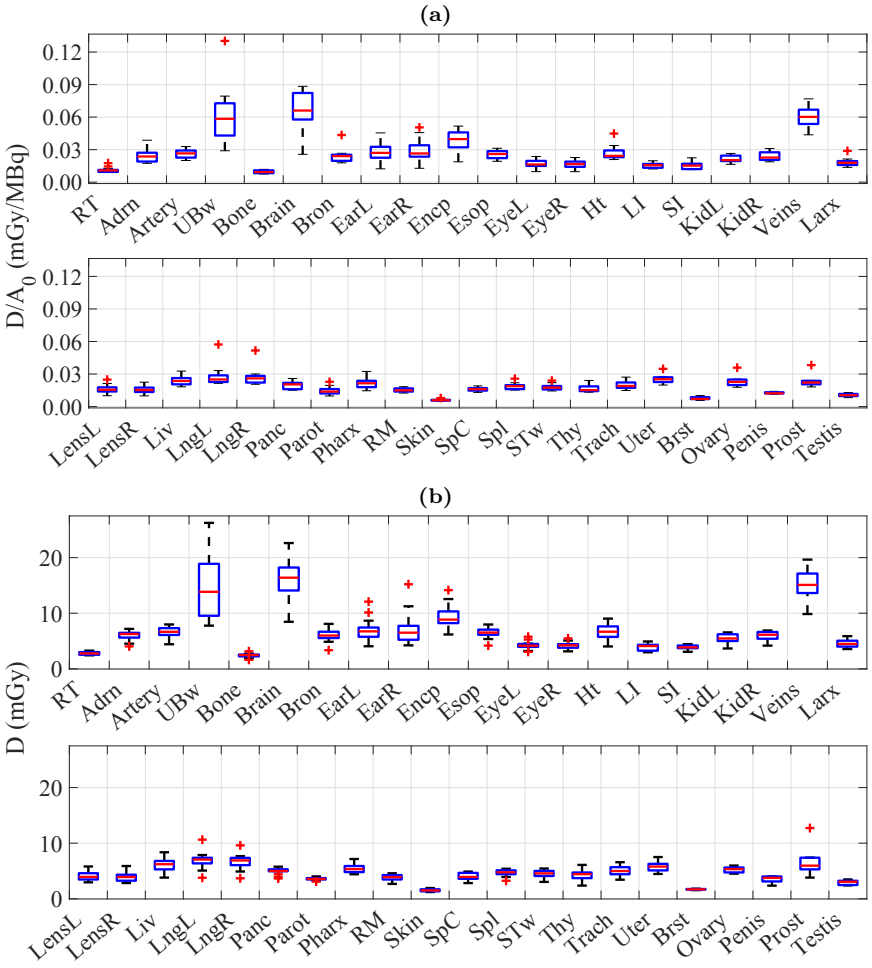


Figura IV.1.4: (a) Boxplot de la dosis media MC por unidad de actividad inyectada para los distintos órganos/tejidos de la cohorte de pacientes. **(b)** Boxplot de la dosis media MC para la cohorte de pacientes (nótese que a los pacientes se les inyectaron distintas actividades, de ahí la mayor dispersión de estos datos).

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

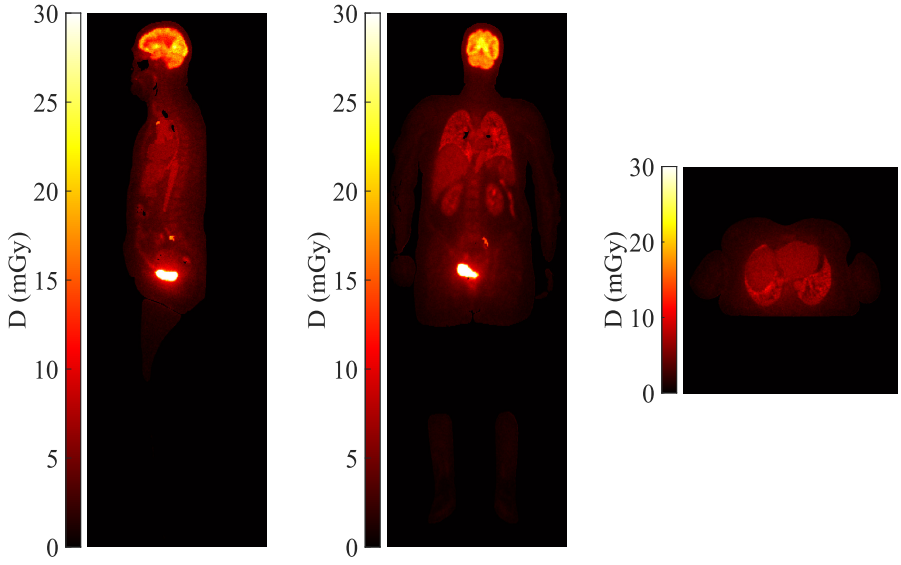


Figura IV.1.5: Distribución de dosis en *slices* representativas del paciente. Nótese que la escala de colores está saturada a 30 mGy para facilitar la diferenciación entre los órganos más relevantes (las dosis en la vejiga alcanzan valores más altos, de hasta 100 mGy).

1.3.3 Dosimetría individualizada Monte Carlo

En la Figura IV.1.4 se presentan los boxplot para las dosis medias por actividad inyectada para distintos órganos y tejidos, calculadas mediante el método MC. Adicionalmente, se representan las dosis medias en la cohorte de pacientes (nótese que a los pacientes se les inyectaron valores de actividad distintos, de ahí la mayor dispersión de estos datos). La mayoría de los valores medios de dosis/actividad se encuentran en el rango de $0.01 - 0.03$ mGy/MBq, siendo las dosis más altas aquellas recibidas por la pared de la vejiga, las venas principales y el cerebro (con medianas de 0.058, 0.060, 0.066 mGy/MBq, respectivamente, y valores atípicos que alcanzan los 0.130, 0.077, y 0.088 mGy/MBq). En la Figura IV.1.5 se muestra la distribución de dosis en tres *slices* representativas para un paciente.

El cálculo de la dosis efectiva por actividad administrada dio un resultado de 0.019 ± 0.003 mSv/MBq, que es consistente con el valor previamente reportado de 0.019 mSv/MBq [156]. Los tiempos de residencia obtenidos a partir del modelo biocinético propuesto se compararon con aquellos derivados del modelo biocinético publicado en la ICRP-106 [150], obteniendo un buena concordancia general para la mayoría de los órganos, a excepción del corazón (Tabla Suplementaria IV.1.5).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

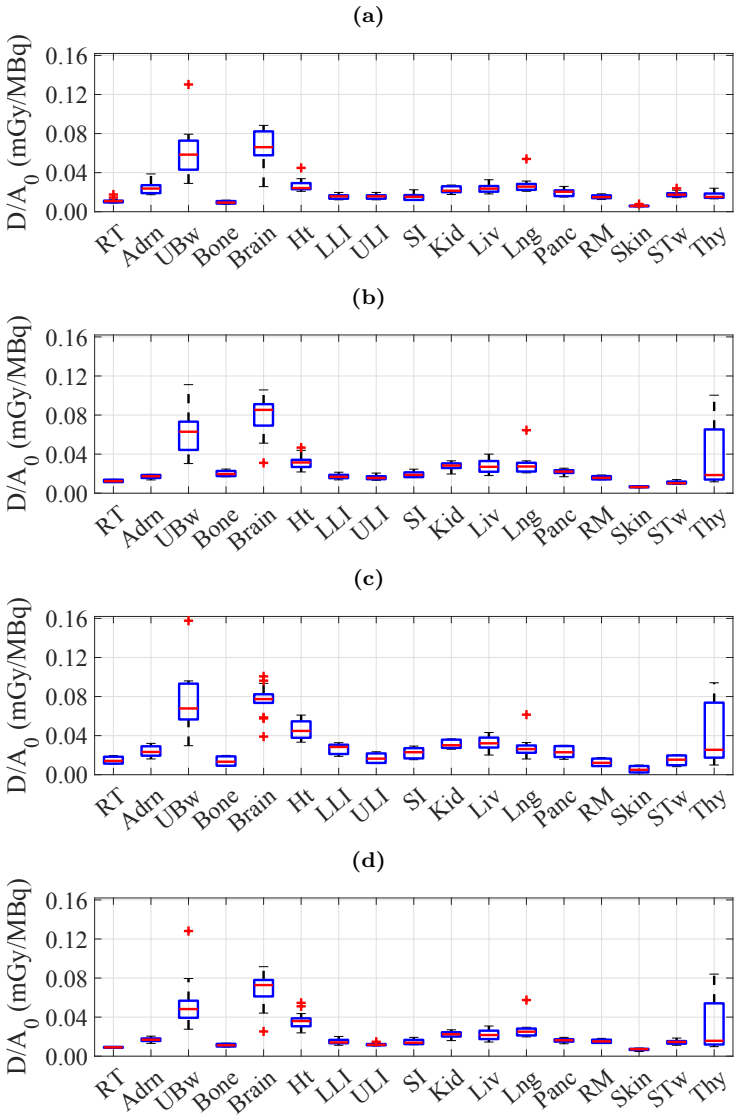


Figura IV.1.6: Boxplots de las dosis medias por unidad de actividad inyectada, calculadas mediante **(a)** MC individualizado y el método basado en *phantoms* con: **(b)** Cristy-Eckerman, **(c)** Stabin, y **(d)** ICRP-133, para 17 órganos/tejidos incluidos en el formalismo.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

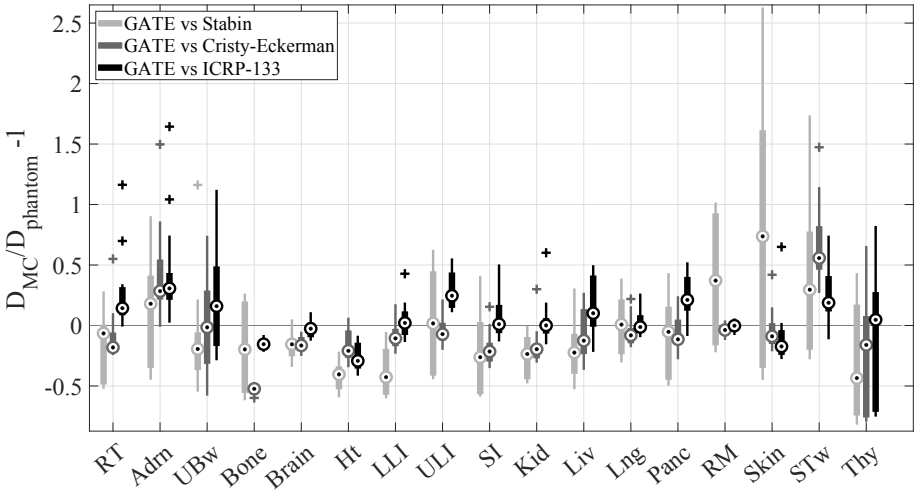


Figura IV.1.7: Boxplots de la dosis media por unidad de actividad inyectada calculada mediante los métodos MC y basados en *phantoms*. Para cada órgano/tejido, se reportan las diferencias entre los resultados MC y los *phantoms* de Stabin (izq. ▬), Cristy-Eckerman (central, ▬) e ICRP-133 (dcha., ▬).

1.3.4 Comparación con la dosimetría basada en *phantoms* genéricos

En la Figura IV.1.6 se representan las dosis medias por unidad de actividad, calculadas mediante el método MC individualizado y el método basado en *phantoms*, para diecisiete órganos/tejidos incluidos en estos formalismos. En la Figura IV.1.7, se representan los boxplots para las diferencias relativas, los cuales muestran grandes discrepancias en varios casos, dentro del rango $-82\,\%$ a $262\,\%$.

Se estudió la significancia de las diferencias entre la dosis en órgano calculada mediante la metodología Monte Carlo y la dosimetría basada en *phantoms* genéricos. Esta comparación se limitó al modelo de la ICRP-133 ya que se trata del más reciente y, probablemente, del más preciso. En la Figura IV.1.8 se muestran los valores p para cada órgano. Las diferencias son significativas para varios de ellos, a saber: los tejidos restantes, glándulas suprarrenales, pared de la vejiga, huesos, intestino grueso superior, corazón, páncreas, piel y pared del estómago.

En la Figura IV.1.9 se muestra el efecto de incluir correcciones basadas en el escalado en masa para los resultados obtenidos con los *phantoms* genéricos. En general, esta corrección no mejora la concordancia entre el Monte Carlo y la dosimetría basada en *phantoms*. En la Figura Suplementaria IV.1.12 se compara la dosis MC frente a la de los *phantoms* cuando las actividades

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

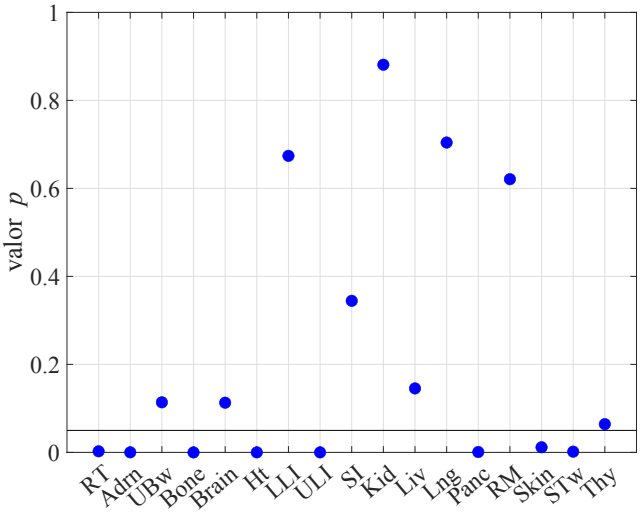


Figura IV.1.8: Estudio de significancia de las diferencias entre las dosis de los órganos evaluadas mediante el Monte Carlo individualizado y la dosimetría genérica basada en *phantoms* (modelo de la ICRP-133): valores p obtenidos a partir de un test-t de muestras pareadas.

acumuladas se calculan usando el modelo biocinético presentado (ajustado a cada paciente individual mediante optimización), y el modelo de la ICRP-106 (con y sin escalado en masa) para los *phantoms* genéricos. El uso de actividades acumuladas no individualizadas magnifica las diferencias entre el MC y los cálculos *phantom*, tal y como se esperaba.

1.4 Discusión

Hay un creciente interés por desarrollar métodos de cálculo de distribución de dosis precisos e individualizados para pacientes sometidos a procedimientos médicos con radiofármacos. Aunque ya se han desarrollado distintos métodos Monte Carlo con este propósito, actualmente apenas se han empleado en pacientes. En este trabajo se presenta una metodología basada en Monte Carlo para cálculos en dosimetría interna individualizada. El método de cálculo se basa en imágenes CT (para la segmentación de órganos y deposición de dosis), imágenes PET (para la segmentación de órganos y distribución de actividades), y un modelo biocinético (para derivar las actividades acumuladas). Para realizar los cálculos MC se optó por el software vGATE 8.1. Se escogió GATE debido a su flexibilidad a la hora de manejar imágenes CT y archivos fuente en formato DICOM, los cuales contienen las actividades acumuladas específicas del paciente.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

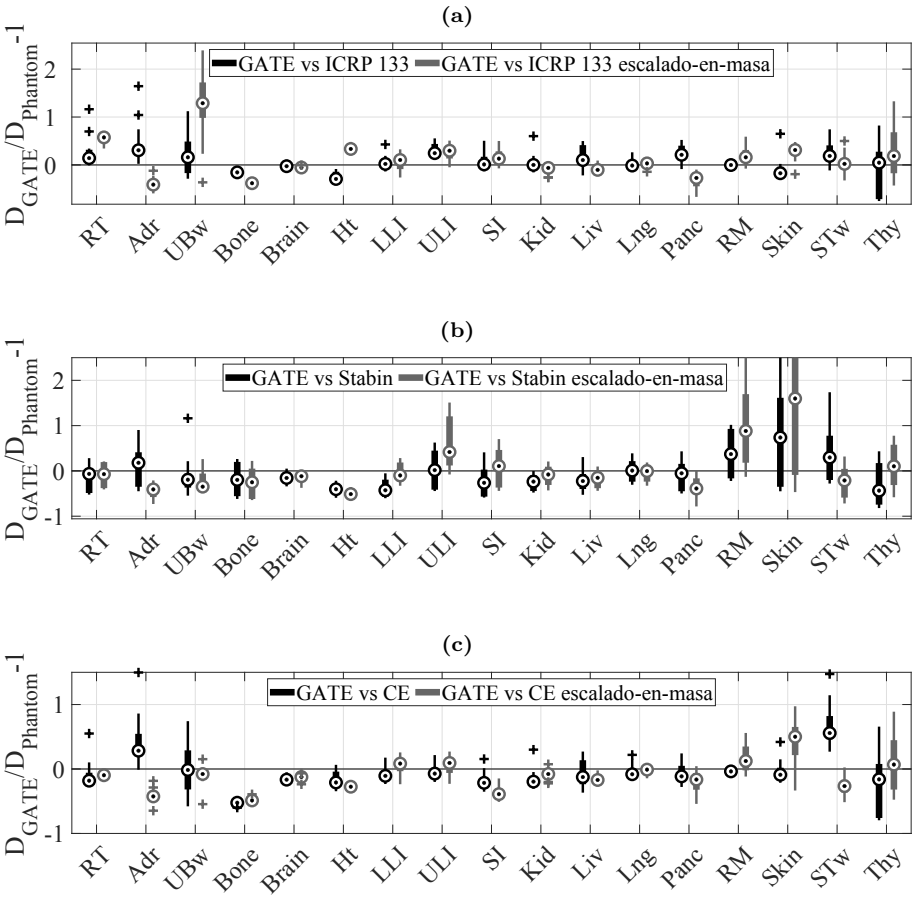


Figura IV.1.9: Boxplots de las diferencias en dosis media por unidad de actividad inyectada entre el MC y los cálculos con *phantoms* genéricos con/sin escalado en masa de los factores S: **(a)** ICRP-133, **(b)** Stabin, **(c)** Cristy-Eckerman (CE).

El cálculo en dosis se realizó en remoto en un clúster de procesadores. Si bien en este estudio preliminar se empleó un volumen de recursos informáticos modesto, este tipo de implementación podría escalarse mediante el uso de superordenadores con un número superior de nodos y acelerar los tiempos de computación al orden de minutos.

La comparación entre las distribuciones de dosis obtenidas mediante GATE y EGSnrc mostró resultados similares, tanto para los *phantom* como para la geometría CT del paciente. Se observaron diferencias importantes en regiones de aire cuyo origen no se pudo identificar, aunque podrían estar relacionadas con

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

las distintas implementaciones de las físicas más relevantes en cada uno de los códigos. Sin embargo, la importancia de estas diferencias de cara a la aplicación clínica es insignificante, puesto que la dosis en las cavidades llenas de aire no es relevante y normalmente se fija a cero. Respecto al cálculo de los SAFs en el *phantom* masculino de la ICRP-133, los resultados en GATE concuerdan dentro del $\pm 5\,\%$ con los valores tabulados de la mayoría de los órganos. Las mayores diferencias se observan para órganos distantes y electrones de energías bajas. Es muy probable que este efecto se deba a discrepancias entre los paquetes de físicas de cada código MC. La comparación entre las medidas experimentales en dosis y el cálculo MC en el *phantom* Jaszczak, lleno de una solución de ^{18}F, también presentó buena concordancia, teniendo en cuenta las incertidumbres asociadas a las medidas experimentales y a la simulación.

La metodología propuesta se aplicó a una cohorte de pacientes sometidos a estudios FDG-PET, encontrando importantes diferencias entre las dosis individualizadas MC y aquellas calculadas mediante un método no individualizado basado en *phantoms*. La mediana de los valores dosis/actividad calculados por el MC están dentro del rango $0.015 - 0.03$ mGy/MBq, siendo las dosis más altas aquellas recibidas por la pared de la vejiga, las venas principales y el cerebro (con medianas de 0.059, 0.059, 0.065 mGy/MBq, respectivamente). La comparación respecto de los valores obtenidos a partir del método no individualizado basado en *phantoms* mostró diferencias importantes en varios casos (aproximadamente en el rango $-80\,\%$ a $250\,\%$).

Estas diferencias se sometieron a un test estadístico, donde se encontró significancia ($p < 0.05$) para varios de los órganos/tejidos, a saber: los tejidos restantes, glándulas suprarrenales, pared de la vejiga, huesos, intestino grueso superior, corazón, páncreas, piel y pared del estómago.

La adición de información específica del paciente (es decir, el escalado por la masa de los órganos) no supuso una reducción de las diferencias con GATE en todos los órganos ni modelos. En general, se observó que su mejoría estaba condicionada por diversos factores. Por ejemplo, una desviación excesiva de la masa del órgano segmentado respecto de la del *phantom* tiende a incrementar las discrepancias. Este es el caso de la tiroides, cuya masa está por encima del promedio poblacional para varios de los pacientes. Otro factor parece ser la cantidad de actividad acumulada. Los órganos cuya dosis depende principalmente de la contribución positrónica, por ejemplo el hígado, tienden a dar mejores aproximaciones. Finalmente, la distribución heterogénea de la actividad frente a la homogénea podría explicar por qué algunos órganos fáciles de segmentar y con captación alta no coinciden completamente con los resultados en GATE, como es el caso del cerebro.

Parte de este estudio se dedicó a analizar las distintas fuentes de incertidumbre. Es importante destacar que las incertidumbres de las dosis calculadas

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

son elevadas. Estas incertidumbres surgen principalmente de dos fuentes: el modelo biocinético, usado para reconstruir la captación de la actividad debida al radiofármaco junto con el vaciado de la vejiga, y la segmentación de los órganos, que pueden sufrir variaciones de volumen entre los estudios PET y CT, particularmente la vejiga. Respecto de la primera, esta se podría reducir si se realizaran estudios dinámicos PET. Sin embargo, adquirir PET dinámicos en cada paciente con el objetivo de mejorar la precisión de los cálculos dosimétricos no suele ser clínicamente viable, lo que habitualmente obliga a emplear modelos biocinéticos (a costa de incrementar la incertidumbre de los resultados). Aquí se combinó un estudio PET estático con un modelo biocinético junto con una serie de restricciones sobre las curvas de actividad derivadas de estudios dinámicos PET. Este trabajo sugiere que, si bien este enfoque está sujeto a incertidumbres, estas pueden ser aceptables de cara a la evaluación de las dosis de pacientes sometidos a estudios PET. El orden de las mismas no debería de ser aceptable al evaluar la dosis en radioterapia molecular, aunque es importante remarcar que una larga vida media del radioisótopo podría impactar sobre la incertidumbre asociada al modelado biocinético. Respecto de las incertidumbres que surgen de la segmentación, estas se ven limitadas en el caso de estudios PET/CT duales. En otras situaciones, sería necesario contar con herramientas avanzadas de fusión de imagen.

No obstante, es importante señalar que estas incertidumbres son de tipo B, por lo que aplican tanto a dosis MC como a las basadas en *phantoms*, ya que afectan el cálculo de las actividades acumuladas que utilizan ambos métodos. Por tanto, aunque elevadas, no comprometen las diferencias encontradas entre las dosis obtenidas con el método MC el basado en *phantoms*.

1.5 Conclusiones

En este trabajo se aplicaron dos métodos de dosimetría interna a una cohorte de 14 pacientes sometida a estudios PET/CT. Las dosis obtenidas mediante el método Monte Carlo individualizado fueron, en algunos casos, significativamente diferentes de aquellas estimadas mediante el método no individualizado basado en *phantoms* genéricos.

La metodología presentada en este trabajo constituye una herramienta útil y viable para el cálculo individualizado de distribuciones internas de dosis para pacientes sometidos a procedimientos médicos con radiofármacos. Esta herramienta permite mejorar la precisión que ofrecen los métodos basados en *phantoms*, cumpliendo así con las directrices establecidas por la directiva 2013/59/Euratom del Consejo Europeo. El cálculo remoto en superordenadores emerge como una opción prometedora de cara a obtener distribuciones de dosis MC individualizadas de forma rápida, lo que permitiría la implementación del

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

método en hospitales que no albergan grandes recursos computacionales propios. El pre y posprocesado extensivos, requeridos por este tipo de cálculos, podría automatizarse fácilmente y fusionarse en un paquete de software. La excepción sigue siendo el proceso de segmentación, el cual es manual y conlleva una alta carga de trabajo y tiempo. Sin embargo, en este campo podrían surgir avances prometedores en los próximos años[157].

Esta metodología se podría extender directamente a estudios PET con otros radiofármacos, además de estudios SPECT/CT, siempre que se garantice una cuantificación de calidad de la actividad en cada vóxel de la imagen SPECT, así como la corrección del efecto de volumen parcial. Si bien la relación coste-beneficio, exigente a nivel computacional, es discutible respecto de la dosimetría en procedimientos diagnósticos, este tipo de técnicas podrían ser útiles de cara a la evaluación y mejora de los métodos basados en *phantoms*.

Más importante todavía, esta metodología se podría extender a pacientes sometidos a radioterapia molecular, siempre que estén disponibles imágenes y modelos que permitan conocer la biocinética particular del radiofármaco. En este sentido, sería interesante desarrollar modelos biocinéticos fiables que puedan asistir en el cálculo.

1.6 Materiales Suplementarios

1.6.1 Introducción

En este documento de materiales suplementarios se presentan varias tablas y figuras que complementan a los métodos y resultados presentados en la publicación principal. Todas ellas aparecen referenciadas en el artículo principal. Se incluyen detalles extra respecto de otros aspectos secundarios del artículo. Las referencias bibliográficas que aparecen en este documento se corresponden con la lista que aparece en la publicación principal.

1.6.2 Materiales y métodos

1.6.2.1 Cohorte de pacientes

En este estudio se incluyeron 14 pacientes que fueron sometidos a un escáner PET/CT: 7 hombres y 7 mujeres. La edad media de la cohorte es de 62 años, con un rango de 30 a 91. A los pacientes se les administró una actividad media de 256.2 MBq. Los datos específicos están recogidos en la Tabla Suplementaria IV.1.1.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

1.6.2.2 Segmentación de la vejiga

Se llevó a cabo un análisis en profundidad sobre de la segmentación de la vejiga urinaria (UB), motivada por las diferencias críticas entre el volumen observado en la imagen CT y la PET: aunque los estudios PET/CT son secuenciales, en algunos pacientes existen diferencias significativas en la forma de la vejiga debido al llenado. La vejiga se segmentó tanto en la imagen CT como en el PET (Sección 1.2.4). Se estudió el efecto de la segmentación de la vejiga sobre las dosis depositadas considerando tres alternativas (ilustradas en la Figura Suplementaria IV.1.1 para una paciente que presenta un gran llenado entre las imágenes PET y CT):

(i) Caso A: se usan los contornos de la vejiga sobre el CT para calcular tanto la actividad acumulada (incluyendo el vaciado de la vejiga) como la dosis.

(ii) Caso B: se usan los contornos de la vejiga sobre el PET para calcular la actividad acumulada (incluyendo el vaciado de la vejiga) y el contorno sobre el CT para calcular las dosis.

(iii) Caso C: se usan los contornos sobre el PET tanto para calcular la actividad acumulada (incluyendo el vaciado de la vejiga) como la dosis.

1.6.2.3 Plataforma Monte Carlo

El cálculo dosimétrico MC implicó tres etapas: preprocesado, simulación MC y posprocesado. La geometría individualizada se crea a partir de la imagen CT. En la mayoría de los casos, el preprocesado consiste en la creación de un CT reducido, disminuyendo a la mitad el número de *slices*. Pueden ser necesarias otras modificaciones en el caso de que se haya administrado un contraste intravenoso. En esos casos, los vóxeles con $HU > 120$ en el estómago e intestinos grueso y delgado se reescriben a agua ($HU = 0$). Esta operación evita que estos vóxeles sean identificados como hueso debido a la alta HU en el tracto digestivo.

La simulación GATE se configura primero mediante la importación de la geometría y fuente voxelizadas en formato DICOM, las cuales se definen dentro de un espacio (*world*) que tiene forma de paralelepípedo de dimensiones $1{\times}1{\times}2$ m^3 y compuesto por aire. Para la conversión de las HU a materiales se usa la calibración por defecto propuesta por GATE, con una tolerancia en densidad de 0.1 g/cm^3. Esta operación genera un total de 45 materiales, los cuales describen el rango completo de HU de la imagen CT. La fuente se definió de tipo *ion* de ^{18}F, cuyos detalles están incluidos en la base de datos de GATE. El paquete de físicas escogido fue el *emstandard_opt3*, con *cutoffs* en energía de 10 keV para los fotones y electrones.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tras la simulación, se procesan las matrices de distribución de dosis obtenidas. En primer lugar, las dosis se reescalan para equipararlas a la actividad inyectada real en el paciente. Es decir, el mapa de dosis se multiplica por el número total de desintegraciones ($\tilde{A}$ total en el paciente) y se divide por el número de desintegraciones simuladas (10^8). En segundo lugar, se realiza una interpolación lineal 2D para equiparar la matriz a las dimensiones de la geometría original (de 256 a 512 vóxeles por *slice* en las direcciones X e Y). Finalmente, aquellos vóxeles identificados como aire en el CT ($HU \leq -950$) se fijan a cero en la distribución de dosis. Las dosis medias se obtienen a partir de estos mapas de dosis procesados.

El mecanismo usado durante la paralelización está parcialmente descrito en el propio manual de usuario de GATE. La herramienta *job splitter* (opción `openmosix`) permite dividir el número total de desintegraciones simuladas (10^8) entre varios archivos ".mac", y se crea un archivo ".submit". Este archivo se lanza mediante el comando *bash*, que permite correr una simulación por procesador. El *file merger* no se usó. En su lugar, el resultado de las simulaciones se recuperaron como archivos ".txt", los cuales se leyeron, fusionaron y procesaron en MATLAB. El método de fusión de los mapas de dosis e incertidumbre asociada de los procesadores se realizó siguiendo las directrices de Chetty et al. [107]

1.6.2.4 Validación de las simulaciones Monte Carlo

La validación de las simulaciones Monte Carlo se realizó en tres pasos:

1. Se compararon las distribuciones de dosis calculadas con GATE y EGSnrc, el cual actúa como referente en el cálculo de la deposición de dosis para el rango de energías empleado en medicina. Este cálculo se realizó en modelos geométricos (*phantoms* paralelepípedos compuestos por agua y cavidades de distintos materiales) y la geometría de un paciente real (CT). Primero se compararon las distribuciones de dosis (*percentage depth dose curves*, PDDs) de los haces de fotones incidentes sobre un paralelepípedo, compuesto de agua y dos capas de aire (-10 cm) y tejido pulmonar (-5 cm), y sobre la geometría real de un paciente. En segundo lugar, se compararon las distribuciones de dosis de una fuente, de 3×3×3 cm^3 de ^{18}F, en el interior de un *phantom* (cubo de agua de 20×20×20 cm^3 con cuatro cubos en su interior de 3×3×3 cm^3: dos de tejido pulmonar, posicionados en (-7.5, -7.5, 0) cm y (5, -5, 0) cm; dos de aire en (7.5, 7.5, 0) cm y (-5, 5, 0) cm; y una fuente interna de 10×10×10 cm^3 de ^{18}F en un paciente. Se emplearon fuentes con forma de paralelepípedo debido a que se implementan fácilmente en EGSnrc.
2. El código desarrollado se empleó en el cálculo de las *Specific Absorbed*

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Fractions (SAFs) del *phantom* masculino de la ICRP-133, y se compararon los resultados con los valores tabulados.

3. Para un *phantom* Jaszczak lleno con una actividad de ^{18}F se midieron las dosis equivalentes en su interior y exterior. Las medidas se tomaron en cinco localizaciones distintas mediante un dosímetro DXT-RAD (Thermo Fisher Scientific, USA), modelo 707H-2. Cada uno de los dosímetros presenta una ventana de entrada de espesor másico 3.3 mg/cm^2 y una energía optimizada y respuesta angular para los fotones y partículas beta [153,154]. Para cada localización se emplearon uno, dos o hasta tres dosímetros, dependiendo del caso. Dos posiciones se encontraban en el interior del *phantom* (adheridos a la pared o en el centro), mientras que tres en el exterior (cercanos a la tapa, adheridos a la pared y a 8 cm de distancia del *phantom*). El *phantom* se llenó con 375.9 MBq de actividad y se sometió a un estudio PET. Se esperó a que la actividad total decayera durante 24 h antes de quitar y leer los dosímetros. Se realizó una simulación en GATE a partir de las imágenes PET/CT como fuente y geometría, definiendo cubos de agua de 2×2×2 mm^3 como dosímetros.

1.6.3 Resultados

1.6.3.1 Validación experimental y Monte Carlo

La comparación de las distribuciones de dosis obtenidas mediante GATE y EGSnrc mostraron resultados similares, tanto en *phantom* como en la geometría CT. Sin embargo, se observaron algunas inconsistencias en las regiones de baja densidad (aire), para las que las dosis en GATE fueron menores que las de EGS (principalmente las debidas a la contribución fotónica). Ver las Figuras Suplementarias IV.1.5-IV.1.8.

Respecto del cálculo de las SAFs en el *phantom* de la ICRP-133, los resultados en GATE concuerdan dentro del ±5 % con los valores tabulados para la mayoría de los pares de órganos fuente-diana. En algunos casos se observaron diferencias importantes para pares de órganos distantes (por ejemplo, cerebro-hígado) y para electrones de baja energía. Los resultados se muestran en la Figura Suplementaria IV.1.9. Las diferencias observadas están probablemente causadas por los distintos paquetes de físicas que emplea cada software MC [155].

Las dosis medidas se compararon con las dosis simuladas GATE, cuyos resultados se muestran en la Figura Suplementaria IV.1.10. En general, las dosis experimentales y simuladas concuerdan, excepto para el dosímetro #5. La repetición de las simulaciones permitió observar que las dosis medias son muy sensibles tanto a la resolución de la geometría como a pequeñas variaciones en la posición de los dosímetros (desplazamiento de 1 voxel). Sin embargo, estas

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

pequeñas discrepancias no afectan a los cálculos presentados para pacientes, ya que la mayoría de los tejidos presentan volúmenes mucho mayores que los de los dosímetros.

1.6.3.2 Efecto del vaciado de la vejiga

En la Figura Suplementaria IV.1.11 se muestra el efecto del vaciado de la vejiga, comparando los momentos de vaciado para 2.5 h, 4 h y sin vaciado (este último se toma como referencia). En este contexto, las diferencias observadas para la mayoría de los órganos son bajas, aunque para la pared de la vejiga y de los órganos circundantes a esta las discrepancias alcanzan el 56 % (2.5 h vs sin vaciado). Sin embargo, las diferencias entre los vaciados a 2.5 h y 4 h, tiempos que semejan clínicamente realistas, están por debajo del 27 % para la pared de la vejiga, del 10 % en órganos circundantes y son despreciables para el resto de órganos.

Las distintas segmentaciones tienen un efecto importante en las dosis depositadas en la pared de la vejiga, siguiendo la relación $D_{\text{casoA}} > D_{\text{casoB}} > D_{\text{casoC}}$, con diferencias relativas de hasta el 80 % (caso B frente a caso C para UBc) en el caso más extremo ($< 15\,\%$ en general). El impacto en los órganos/tejidos circundantes es pequeño y despreciable en el caso de órganos/tejidos distantes (Figura Suplementaria IV.1.4). Esto demuestra las grandes incertidumbres en las dosis para la pared de la vejiga cuando existe un llenado significativo. Durante este trabajo se siguió el esquema C, el cual parece ser la mejor aproximación aún cuando la correspondencia con las *HU* de la imagen CT no es precisa. Idealmente, la imagen PET podría deformarse hasta hacerla coincidir con el CT (o viceversa), pero este procedimiento es complejo y está sujeto a grandes incertidumbres como consecuencia de la mala resolución de las imágenes PET y otros efectos asociados como el *spill-out*.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

1.6.4 Tablas Suplementarias

Tabla Supl. IV.1.1. Características de la cohorte de pacientes.

Media (min-max)	Cohorte	Mujeres	Hombres
Número de pacientes	14	7	7
Edad [años]	62 (30 – 91)	52 (30 – 71)	72 (54 – 91)
IMC [a]	29.33 (18.28 – 35.71)	29.14 (18.28 – 35.13)	29.53 (18.73 – 35.71)
A_0 [MBq]	256.2 (166.5 – 333.0)	228.7 (166.5 – 273.4)	283.7 (185.7 – 333.0)

[a] IMC = peso[kg]/altura^2[m^2]

Tabla Supl. IV.1.2. Órganos segmentados en la cohorte de pacientes y acrónimos.

Acrónimo	Órgano	Acrónimo	Órgano
RT[a]	tejidos restantes	Pharx	Faringe
Adrn	glándulas suprarrenales	RM	médula roja
Artery	arterias principales	Skin	piel
UBc	contenidos de la vejiga	Encp	tronco encefálico
UBw	pared de la vejiga	Esop	esófago
Bone	huesos	EyeL	ojo izq.
Brain	cerebro	EyeR	ojo dcho.
Bron	árbol bronquial	Thy	tiroides
EarL	oído izq.	Trach	tráquea
EarR	oído dcho.	Brst	mamas
KidL	riñón izq.	Uter	útero
KidR	riñón dcho.	Ovary	ovarios
Veins	venas principales	Prost	próstata
Larx	laringe	Penis	pene
Ht	corazón	Testis	testículos
LensL	lente izq.	SpC	médula espinal
LensR	lente dcha.	Spl	bazo
Liv	hígado	STc	contenidos del estómago
LngL	pulmón izq.	STw	pared del estómago
LngR	pulmón dcho.	LI	intestino grueso[b]
Panc	páncreas	SI	intestino delgado
Parot	parótidas		

[a] Tejidos que se segmentaron explícitamente.
[b] LI = LLI + ULI, donde LLI = intestino grueso inferior y ULI = intestino grueso superior.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla Supl. IV.1.3. Constantes de paso del modelo biocinético, k [h^{-1}], óptimas para cada paciente. Se presenta el mejor set de coeficientes que se usó durante la estimación de dosis reportada.

Paciente	$k_{\text{sangre}-\text{RT}}$	$k_{\text{RT}-\text{sangre}}$	$k_{\text{sangre}-\text{Liv}}$	$k_{\text{Liv}-\text{sangre}}$	$k_{\text{sangre}-\text{Brain}}$
P1	6.94×10^{-1}	5.18	3.46×10^{-1}	1.47	6.57×10^{-1}
P2	5.53×10^{-1}	4.44	2.26×10^{-1}	8.47×10^{-1}	4.66×10^{-1}
P3	6.30×10^{-1}	5.14	3.05×10^{-1}	8.36×10^{-1}	3.15×10^{-1}
P4	1.18	5.61	1.08×10^{-1}	2.01×10^{-3}	3.50×10^{-1}
P5	1.31	5.69	1.47×10^{-1}	7.21×10^{-3}	3.98×10^{-1}
P6	5.56×10^{-1}	4.56	3.39×10^{-1}	2.52×10^{-1}	4.88×10^{-1}
P7	2.53×10^{-2}	2.33	1.28×10^{-1}	1.02×10^{-2}	8.41×10^{-1}
P8	1.05	5.64	1.10	2.76	4.30×10^{-1}
P9	6.68×10^{-1}	5.25	2.02×10^{-1}	9.13×10^{-1}	5.07×10^{-1}
P10	6.58×10^{-1}	5.07	3.66×10^{-1}	1.42	3.10×10^{-1}
P11	6.88×10^{-1}	4.89	7.63×10^{-1}	1.62	5.12×10^{-1}
P12	6.61×10^{-1}	4.92	1.60×10^{-1}	9.10×10^{-2}	4.88×10^{-1}
P13	7.49×10^{-1}	5.08	3.69×10^{-1}	9.82×10^{-1}	5.78×10^{-1}
P14	4.97×10^{-1}	4.95	1.57×10^{-1}	8.48×10^{-2}	1.71×10^{-1}

Paciente	$k_{\text{RT}-\text{Ht}}$	$k_{\text{Ht}-\text{sangre}}$	$k_{\text{sangre}-\text{Lngs}}$	$k_{\text{sangre}-\text{UBc}}$
P1	9.54×10^{-3}	9.94×10^{-2}	5.93×10^{-2}	1.52×10^{-1}
P2	2.70×10^{-2}	5.92×10^{-2}	3.63×10^{-1}	9.34×10^{-2}
P3	4.26×10^{-2}	7.10×10^{-3}	6.38×10^{-2}	2.26×10^{-1}
P4	2.90×10^{-3}	1.60	2.23×10^{-2}	1.35×10^{-1}
P5	1.48×10^{-3}	1.50×10^{-2}	6.60×10^{-6}	2.43×10^{-1}
P6	1.73×10^{-1}	1.04	5.54×10^{-2}	1.72×10^{-1}
P7	3.50×10^{-2}	1.64×10^{-1}	1.00×10^{-1}	5.55×10^{-1}
P8	3.35×10^{-3}	3.65×10^{-2}	4.63×10^{-2}	2.68×10^{-1}
P9	5.07×10^{-2}	1.74×10^{-2}	7.83×10^{-2}	1.19×10^{-1}
P10	3.87×10^{-2}	3.45×10^{-3}	7.60×10^{-2}	2.09×10^{-1}
P11	3.25×10^{-2}	2.62×10^{-2}	6.86×10^{-2}	1.68×10^{-1}
P12	5.58×10^{-2}	2.69×10^{-3}	6.73×10^{-2}	1.87×10^{-1}
P13	2.28×10^{-2}	1.17×10^{-1}	4.81×10^{-2}	1.68×10^{-1}
P14	3.95×10^{-2}	6.65×10^{-1}	8.33×10^{-2}	1.32×10^{-1}

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla Supl. IV.1.4. Fracciones de sangre óptimas para cada paciente.

Paciente	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7
Corazón	9.9	9.7	10.0	10.6	10.8	10.3	10.2
Cerebro	1.2	1.2	1.1	1.2	1.2	1.2	1.1
Hígado	9.3	10.3	9.6	10.5	10.0	10.9	9.6
Pulmones	12.5	13.5	13.1	12.8	13.1	12.2	11.5
RT	67.0	65.3	66.1	64.8	64.8	65.4	67.6
Paciente	P8	P9	P10	P11	P12	P13	P14
Corazón	10.6	10.0	10.1	10.0	9.9	9.7	10.0
Cerebro	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.1
Hígado	9.7	9.8	10.3	10.1	10.8	10.3	10.6
Pulmones	12.9	12.9	12.9	12.8	12.4	12.9	12.2
RT	65.6	66.2	65.6	65.9	65.6	65.9	66.1

Tabla Supl. IV.1.5. Tiempos de residencia para la cohorte de pacientes y comparación con la ICRP-106 [150].

Órganos	GATE Media (min - max) [minutos]	ICRP-106 Media [minutos]
Cerebro	26.2 (9.1 – 42.0)	12.6
Corazón	3.2 (2.3 – 4.8)	6.6
Pulmones	6.4 (3.2 – 20.5)	4.7
Hígado	8.2 (4.9 – 12.17)	7.8
Otros tejidos	103.2 (91.2 – 117.0)	102.0
Contenidos de la vejiga	10.0 (4.1 – 20.9)	15.6

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

1.6.5 Figuras Suplementarias

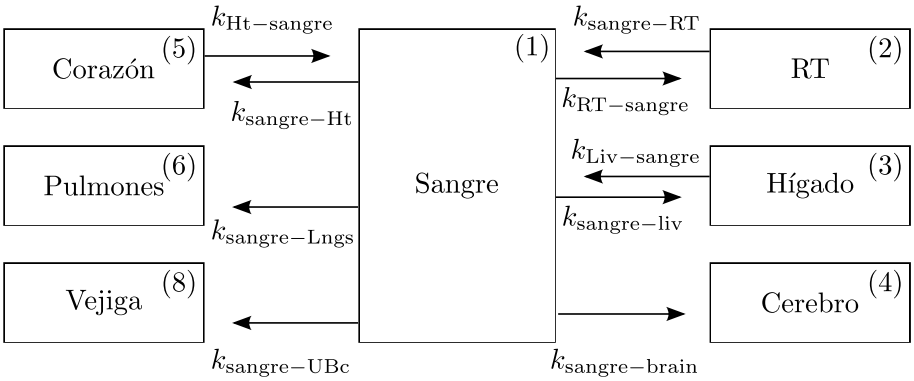


Figura Supl. IV.1.1. Diagrama del modelo biocinético que se usó en este estudio. El modelo es una simplificación de otro más complejo propuesto por Hays et al. [109]

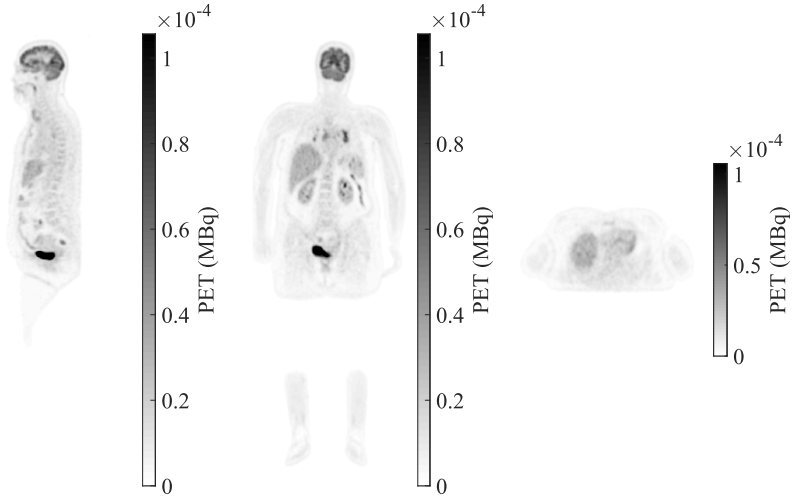


Figura Supl. IV.1.2. *Slices* representativas de un PET estático de un paciente. Nótese que el mapa de color está saturado, el máximo real se encuentra a 6×10^{-4} MBq.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

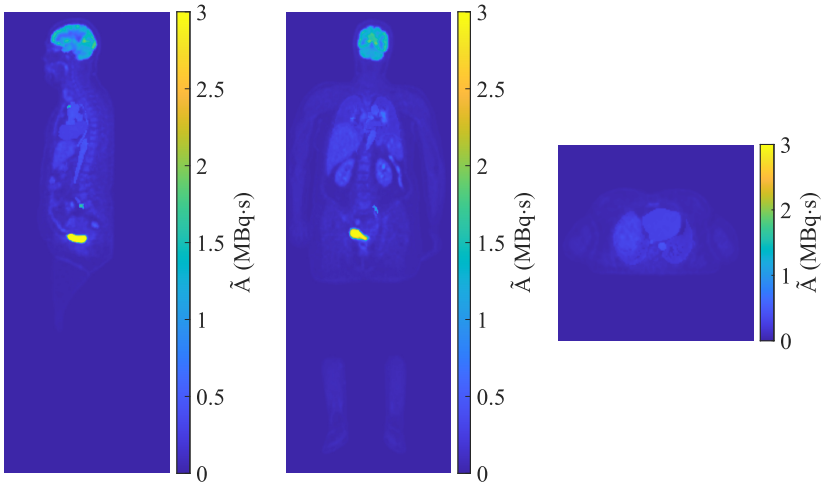


Figura Supl. IV.1.3. *Slices* representativas de la fuente de $\tilde{A}$ de un paciente. Nótese que el mapa de color está saturado, el máximo real se encuentra a 14.9 MBq·s.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

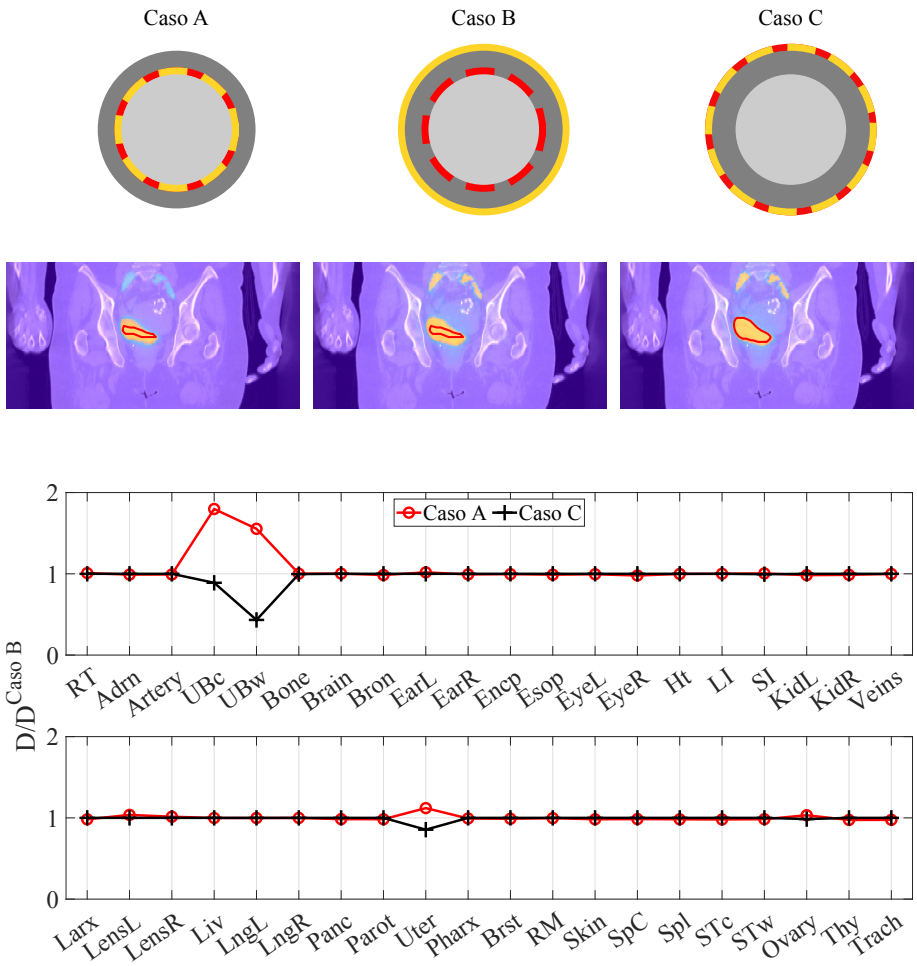


Figura Supl. IV.1.4. Ilustración de los distintos enfoques de la segmentación de la vejiga (Casos A, B y C, ver Sección Suplementaria 1.6.2.2) y efecto sobre la dosis media en cada órgano (dosis relativas al caso B). Los círculos grises exteriores e interiores representan la vejiga tal y como se observa en el CT y PET, mientras que las líneas sólida y discontinua representan los contornos que se usan para calcular la actividad acumulada y la dosis, respectivamente.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

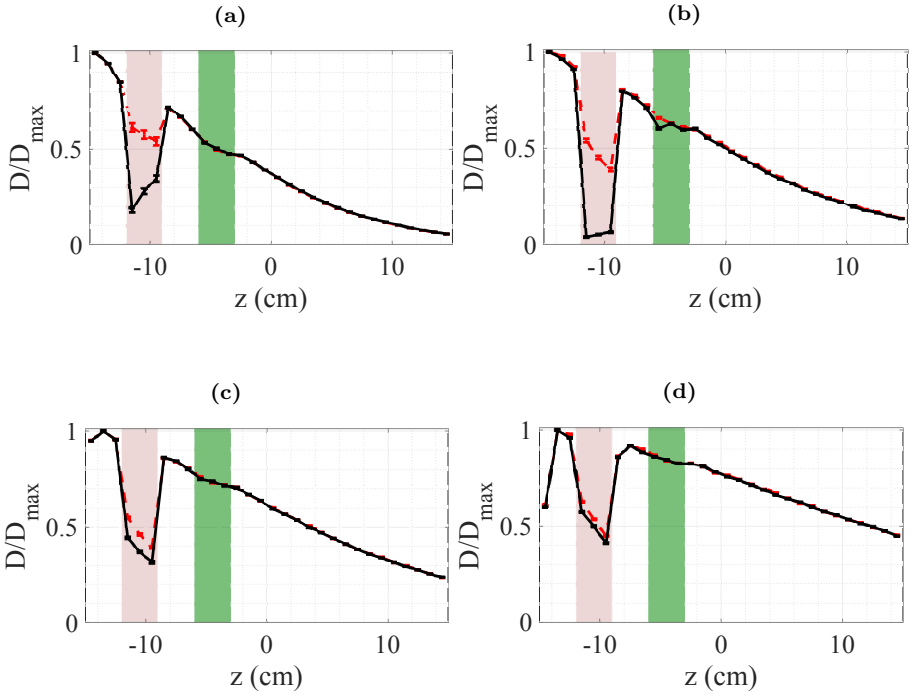


Figura Supl. IV.1.5. Simulación de la deposición de la dosis en profundidad (DDP) de un haz de fotones de 5×5 cm^2 para distintas energías, incidente desde $z = -15$ cm en un paralelepípedo compuesto por agua, una capa de aire (-10 cm) y tejido pulmonar (-5 cm). Las gráficas representan los perfiles de deposición de dosis calculados con EGSnrc (- -) y GATE (—). Las energías se leen de izquierda a derecha y de arriba a abajo como: **(a)** 200 keV, **(b)** 511 keV, **(c)** 1000 keV, **(d)** 3000 keV. Para las zonas de aire y las energías más bajas, se observa una marcada diferencia entre los dos cálculos.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

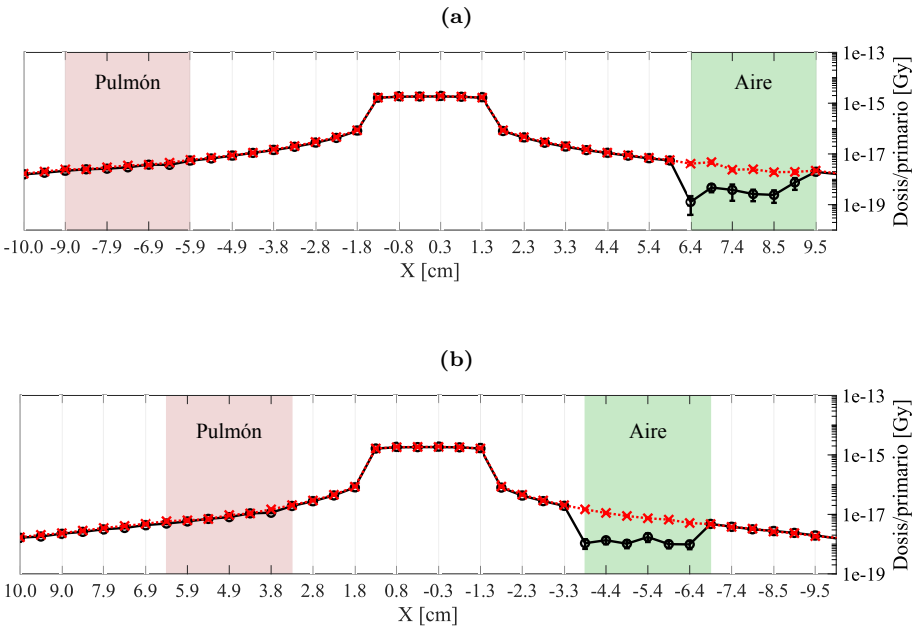


Figura Supl. IV.1.6. Simulación de la deposición de dosis en una configuración simple en GATE y EGSnrc. La configuración consiste en un cubo de agua de 20×20×20 cm^3 centrado en el origen. En su interior, hay dos cubos de tejido pulmonar de 3×3×3 cm^3, posicionados en $(-7.5, 7.5, 0)$ cm y $(5, -5, 0)$ cm. Adicionalmente, se definen dos cubos de aire en $(7.5, 7.5, 0)$ cm y $(-5, 5, 0)$ cm. La fuente se define como un cubo central de positrones con el espectro de energías del ^{18}F, de dimensiones 3×3×3 cm^3. **(a)** Perfil de dosis a lo largo de la diagonal y **(b)** la antidiagonal. Los marcadores $(-\times-)$ simbolizan los resultados para EGSnrc, mientras que los círculos $(-\mathrm{O}-)$ se corresponden con los de GATE. Nótese la marcada diferencia entre ambos cálculos en aire.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

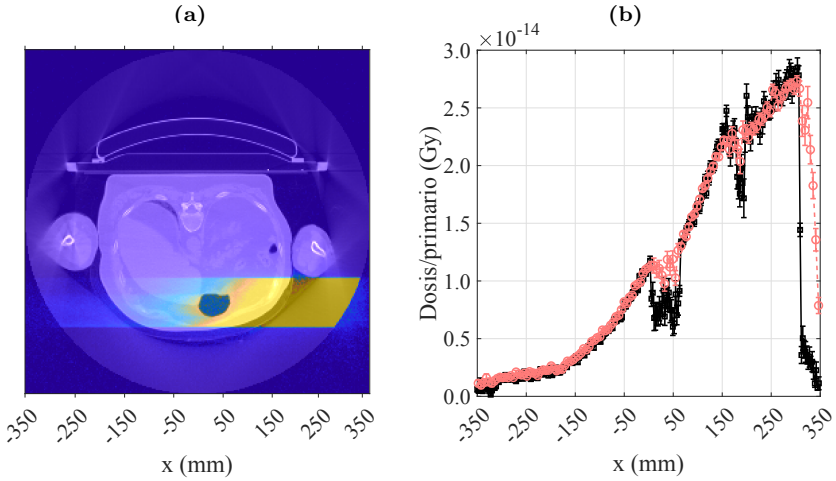


Figura Supl. IV.1.7. Simulación de la deposición de dosis en profundidad de un haz de fotones, de 511 keV y 10×10 cm^2, en la geometría de un paciente: **(a)** *slice* 2D y **(b)** perfiles de dosis (PDD) calculados con EGSnrc (--○--) y GATE (–□–). Nótese la marcada diferencia entre ambos cálculos para las regiones de baja densidad (exterior del paciente e interior del estómago).

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

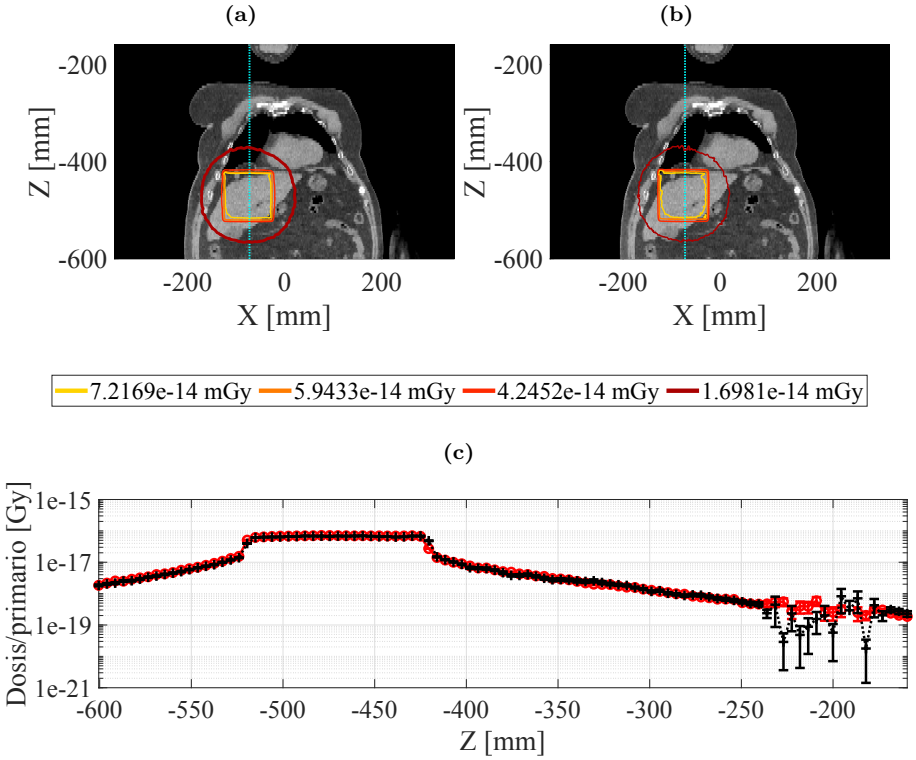


Figura Supl. IV.1.8. Simulación de la deposición de dosis en la geometría CT de un paciente en GATE y EGSnrc. En la primera fila se representan las isodosis simuladas en **(a)** EGSnrc y **(b)** GATE para una fuente cúbica de positrones, de $10\times10\times10$ cm^3 centrada en el hígado en $(-750, -50, -470)$ mm. Para los positrones se empleó el espectro beta de energías del ^{18}F. El panel **(c)** compara el perfil de dosis a lo largo de la línea indicada por (- -) obtenido en EGSnrc (○) y GATE (+).

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

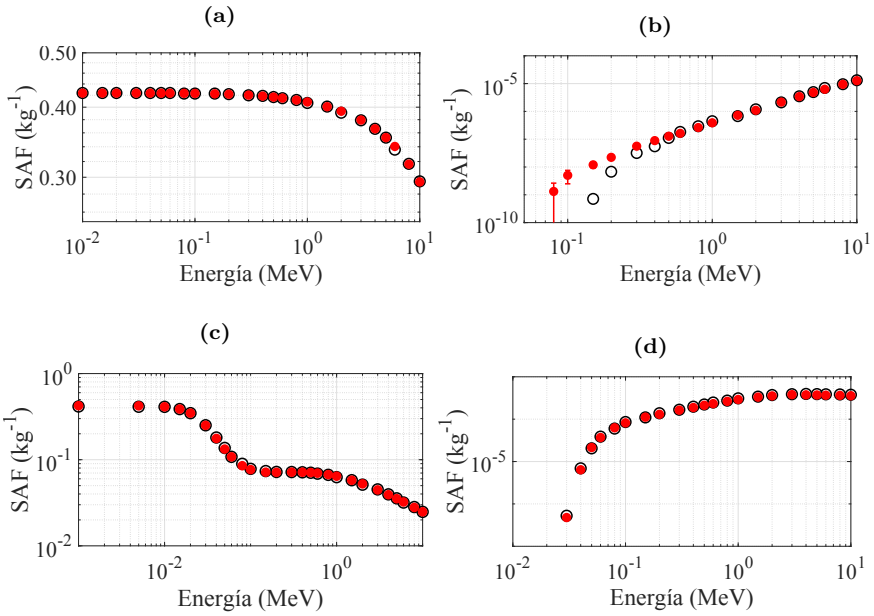


Figura Supl. IV.1.9. Cálculo de las SAFs para el *phantom* masculino de la ICRP-133 en función de la energía emitida, comparación entre los valores tabulados (○) y las simulaciones en GATE (●). Cada panel representa los SAFs calculadas para un par de órganos fuente-diana y una partícula: **(a)** hígado-hígado, electrones; **(b)** hígado-cerebro, electrones; **(c)** hígado-hígado, fotones; **(d)** hígado-cerebro, fotones. Nótese que las escalas de los ejes X e Y no son iguales para todos los paneles.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

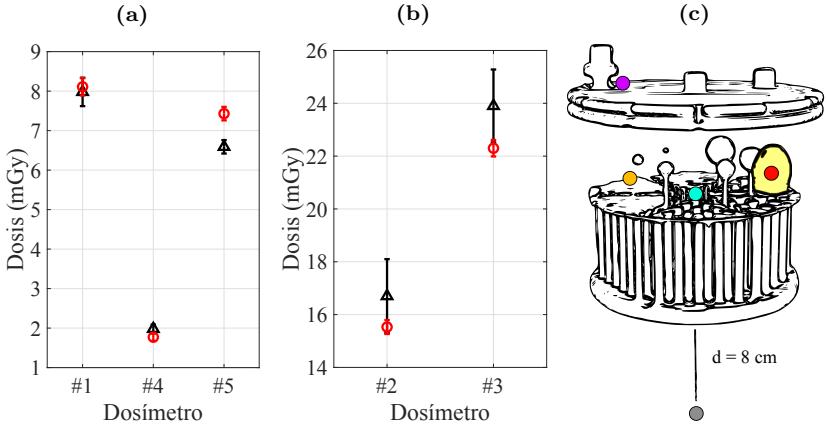


Figura Supl. IV.1.10. Validación experimental de las simulaciones MC en GATE (○) y comparación con las medidas de cinco dosímetros (△). Los paneles muestran las lecturas de dosis **(a)** fuera y **(b)** dentro del *phantom*. El panel **(c)** muestra un boceto de la localización de cada dosímetro en la configuración experimental: ● #1, ● #2, ● #3, ● #4 ● #5. El dosímetro #2 se colocó en el interior de una cáscara llena de aire (resaltada en amarillo). Las incertidumbres se reportan con un factor de cobertura $k = 1$.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

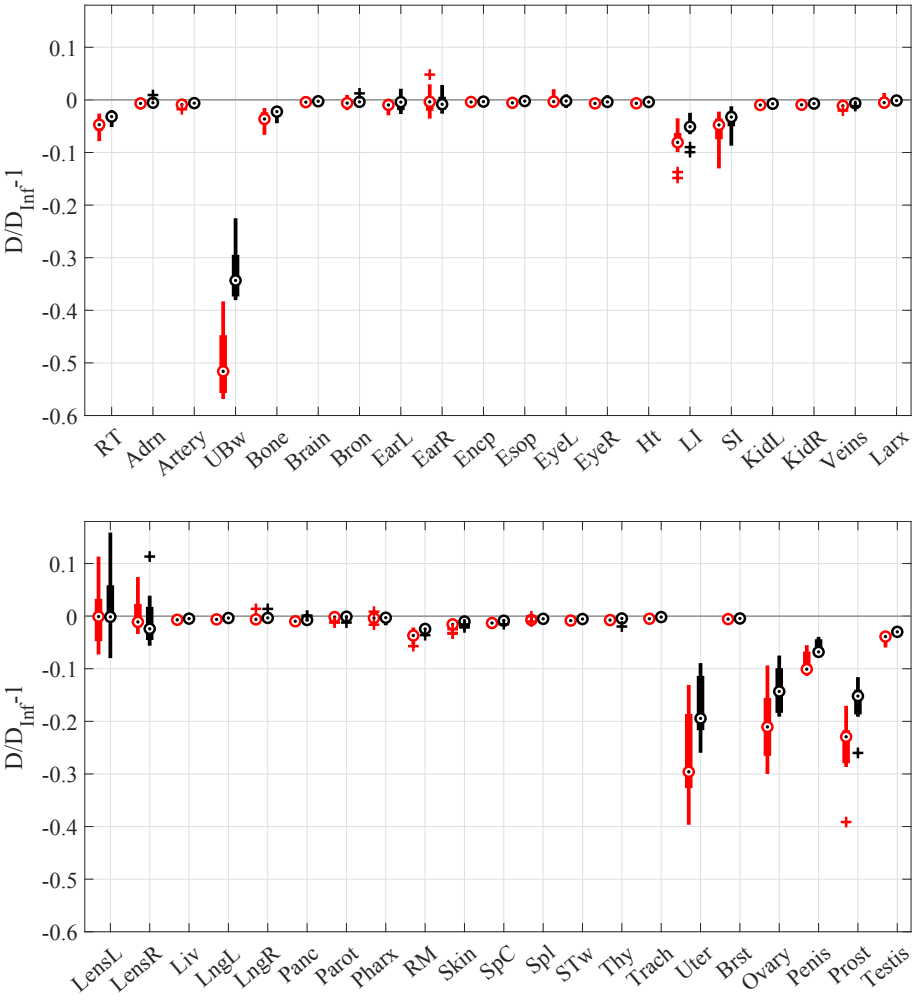


Figura Supl. IV.1.11. Efecto relativo de los distintos momentos de eliminación de la vejiga sobre las dosis en órgano: 2.5 h (izq. —) y 4 h (dcha. —) relativos al caso sin eliminación.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

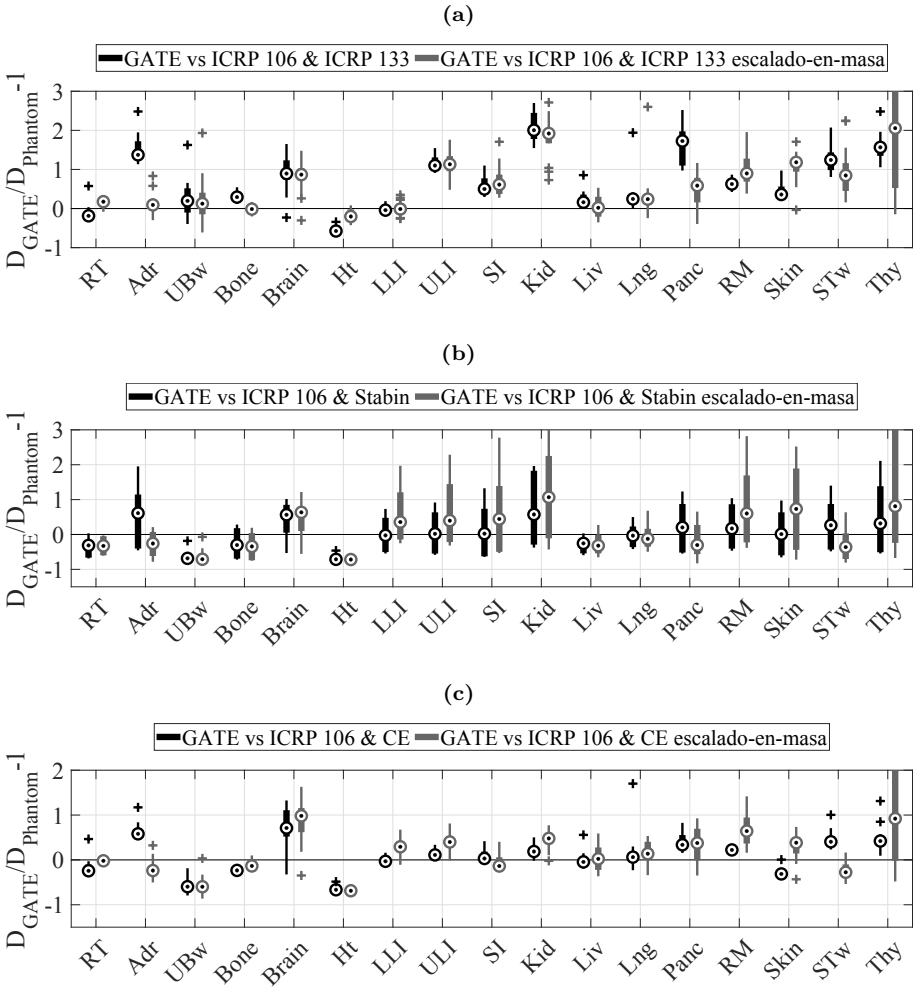


Figura Supl. IV.1.12. Boxplots de las diferencias, en términos de dosis media por unidad de actividad inyectada, entre el cálculo MC (modelo biocinético individualizado) y cálculos en *phantoms* genéricos (modelo biocinético de la ICRP-106).

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

2 Cuantificación de la dosimetría interna en pacientes PET II: Monte Carlo individualizado para el [^{18}F]fluorocolina PET

Sara Neira[1], Jacobo Guiu-Souto[2], Paulino Pais[3], Sofía Rodríguez Martínez del Llano[3], Carlos Fernández[2], Virginia Pubul[4], Álvaro Ruibal[4,5,6,7], Miguel Pombar[5,8], Araceli Gago-Arias[1,8,9], Juan Pardo-Montero[1,8].

[1]Grupo de Física Médica y Biomatemáticas, Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago (IDIS), Santiago de Compostela, España.

[2]Departamento de Radiofísica, Centro Oncolóxico de Galicia, A Coruña, España.

[3]Departamento de Medicina Nuclear, Centro Oncolóxico de Galicia, A Coruña, España

[4]Departamento de Medicina Nuclear, Complexo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España

[5]Grupo de Imagen Molecular y Oncología, Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago (IDIS), Santiago de Compostela, España.

[6]Grupo de Imagen Molecular, Departamento de Radiología, Facultad de Medicina, Universidade de Santiago de Compostela, Campus Vida, Santiago de Compostela, España.

[7]Fundación Tejerina, Madrid, España.

[8]Departamento de Radiofísica, Complexo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España.

[9]Instituto de Física, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago de Chile, Chile.

Contribuciones. Conceptualización: SN, JGS, JPM; metodología: SN, JGS, JPM, AGA; software: SN, JGS, JPM, AGA; análisis: SN, JGS, JPM, AGA, MPC; datos: SN, JGS, JPM, AGA, MPC, VP, AR, CF, PP, SM; validación: SN, JGS, JPM, AGA; escritura: SN, JGS, JPM; supervisión: JGS, JPM; financiación: AGA, JPM.

Indicadores de Calidad. Revista: Medical Physics; categoría: Radiology, Nuclear Medicine & Medical Imaging (32/133); IF: 4.071 (Q1).

Consentimiento ético: este estudio fue aprobado por el comité ético CEIm-G. Se obtuvo consentimiento informado de todos los participantes individuales incluidos en el estudio.

Esta es una traducción al español por Sara Neira Castro a partir de un artículo originalmente publicado en inglés en el journal *Medical Physics*: Neira, S.; Guiu-Souto, J.; Pais, P.; Rodríguez Martínez de Llano, S.; Fernández, C.; Pubul, V.; Ruibal, Á.; Pombar, M.; Gago-Arias, A.; Pardo-Montero, J. Quantification of internal dosimetry in PET patients II: individualized Monte Carlo-based dosimetry for [18F]fluorocholine PET. *Med Phys.* 2021; **48**(9):5448–5458. doi:10.1002/mp.15090. El contenido original de este trabajo está sometido a los términos de la licencia *Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0)* ©2021 The Authors. Reproducido con permiso de John Wiley and Sons, número de licencia: 5121800622474.

Resumen

La dosimetría interna de procedimientos médicos con radiofármacos está migrando desde métodos basados en promedios poblacionales hacia métodos individualizados, impulsada por la nueva legislación de algunos países, como la directiva 2013/59/Euratom del Consejo Europeo. Generalmente, en la práctica los cálculos dosimétricos se realizan a partir de coeficientes poblacionales y no individualizados, lo que resta precisión a la estimación de los posibles riesgos y posibilidad de individualización de las aplicaciones con radiofármacos. Siguiendo las directrices marcadas por el Consejo Europeo, el objetivo de este estudio es obtener la distribución de dosis interna individualizada en pacientes sometidos a estudios [^{18}F]FCH-PET, una importante herramienta para el diagnóstico del cáncer de próstata. Esta dosimetría se lleva a cabo a partir de un método Monte Carlo, basado en imágenes PET/CT de los pacientes, y se compara con las estimaciones derivadas del método MIRD.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

2.1 Introducción

La imagen cuantitativa PET/CT a partir del radiofármaco [^{18}F]fluorocolina se ha convertido en una importante herramienta para el diagnóstico del cáncer de próstata [158]. Esta resulta especialmente útil en la estadificación de pacientes que presentan reincidencia bioquímica tras un tratamiento con radioterapia. Se ha demostrado que la PET/CT con [^{18}F]FCH es más sensible que la [^{18}F]fluoro-2-desoxi-2-d-glucosa (FDG) para la detección de ganglios linfáticos metastásicos y lesiones metastásicas óseas [159]. Su uso en el diagnóstico del cáncer de próstata se debe a la alta tasa metabólica que presentan las células tumorales, las cuales requieren colina para la biosíntesis de fosfolípidos [160]. Adicionalmente, la FCH tiene otras aplicaciones como, por ejemplo, la detección de tumores cerebrales, donde no se recomienda la FDG debido a su alta captación en el cerebro [161].

La dosimetría interna de procedimientos médicos con radiofármacos está migrando desde métodos basados en promedios poblacionales hacia métodos individualizados, impulsada por la nueva legislación de algunos países, como la directiva 2013/59/Euratom del Consejo Europeo en su artículo no. 56 [82]. En la práctica, los cálculos dosimétricos generalmente se basan en promedios poblacionales tabulados. Por ejemplo, en aplicaciones diagnósticas con [^{18}F]FCH, la ICRP-128 [36] recomienda una serie de estimaciones dosimétricas basadas en coeficientes tabulados de dosis absorbidas por unidad de actividad administrada. Asimismo, no aporta soluciones de cara a la individualización de la dosis más allá de una clasificación en función de la edad. Estas tablas se obtienen a partir de la aplicación del rápido, simple y bien establecido formalismo MIRD (*Medical Internal Radiation Dose*) [34,162]. Este conjunto de coeficientes de dosis-actividad se precalcula a partir de simulaciones Monte Carlo (MC) de geometrías con dimensiones poblacionales promedio y distribuciones de actividad homogéneas en cada órgano. Estas estimaciones en dosis se pueden mejorar si se incluyen distribuciones de actividad específicas de cada paciente, permitiendo así un mayor grado de individualización que los coeficientes de la ICRP por sí solos. Sin embargo, la geometría sigue siendo genérica y, aunque a lo largo de los años se han desarrollado múltiples familias de *phantoms* computacionales [49], las diferencias con los cuerpos reales de los pacientes siguen inevitablemente presentes.

Ya se ha demostrado que el uso de distribuciones de actividad genéricas y geometrías no personalizadas inducen incertidumbres considerables. El MIRD pamphlet no.11 [41] ya destacó como una limitación las variaciones de las fracciones específicas absorbidas (*Specific Absorbed Coefficients*, SAFs) debidas a la discrepancia en masa entre los pacientes reales y los *phantoms* computacionales. En esa publicación se propuso un método de corrección de los SAFs para los fotones y las partículas beta, el cual se incorporó en el conocido software OLINDA/EXM [41]. Estas fórmulas de corrección en masa ya fueron validadas

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

en múltiples estudios, así como las diferencias que pueden surgir de la aplicación de geometrías no individualizadas. Petoussi-Henss et al.[56] obtuvieron resultados compatibles con las fórmulas de escalado en masa para la mayoría de los pares de órganos fuente-diana, aunque destacaron que la distancia entre órganos supone otra fuente de discrepancias para las SAFs fotónicas de irradiación cruzada. Los estudios complementarios de Marine et al.[37] y Clark et al.[163] cuantificaron la incertidumbre de las SAFs fotónicas en una familia de *phantoms* computacionales debida a las variaciones geométricas de distintos tipos de cuerpos y niveles de obesidad. La pérdida de heterogeneidad de las distribuciones de actividad supone otro inconveniente del formalismo MIRD. En varios estudios se reportaron diferencias considerables entre la dosimetría directa Monte Carlo frente al uso de *phantoms* computacionales[38,60]. Una publicación reciente de nuestro grupo para el FDG-PET demostró ser consistente con estos resultados[31].

La aplicación de métodos dosimétricos no individualizados tiene un impacto de cara a procedimientos con radiofármacos, tanto diagnósticos como terapéuticos. En el caso de imagen diagnóstica, aunque los niveles de daño por radiación que recibe el paciente en un estudio PET son relativamente bajos, una dosimetría precisa es interesante desde el punto de vista de la protección radiológica (especialmente para aquellos pacientes que son sometidos de forma recurrente a estos estudios, como parte de un tratamiento prolongado o proceso de monitorización). En el caso de aplicaciones terapéuticas, es importante contar con métodos dosimétricos precisos de cara al desarrollo de sistemas de planificación del tratamiento, los cuales podrían permitir optimizar la terapia de forma personalizada. Adicionalmente, la consideración de una captación heterogénea permitiría obtener histogramas dosis-volumen (DVH), los cuales son esenciales para la evaluación de distribuciones de dosis, especialmente en tumores[164].

El principal objetivo de este trabajo es proporcionar una estimación dosimétrica en PET totalmente personalizada para pacientes sometidos a estudios diagnósticos PET/CT con [^{18}F]FCH. Durante este estudio, se caracterizan las diferencias entre el enfoque propuesto, el método MIRD y las recomendaciones actuales de la ICRP, incluyendo información específica del paciente en el método MIRD cuando sea posible. Adicionalmente, se evalúan las distintas fuentes de incertidumbre y se estudian aquellas limitaciones asociadas al cálculo dosimétrico a partir de protocolos PET/CT habituales, que típicamente consisten en imágenes parciales y estudios estáticos. Este trabajo se puede entender como una continuación de un estudio previo[31], donde se presentó una metodología de cálculo dosimétrico basado en MC aplicada a una cohorte de pacientes sometidos a FDG-PET. Cabe mencionar otros trabajos que también han presentado plataformas y metodologías para cálculos de dosis individualizadas MC en aplicaciones con radiofármacos, como: RAPID[78], VIDA[77], OEDIPE[76], o RAYDOSE[75].

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

2.2 Materiales y métodos

2.2.1 Cohorte de pacientes

Se reclutaron 17 pacientes varones, con una edad media de 67 años (rango entre 54-83 años) y un índice de masa corporal (IMC) medio de 29.1 kg/m^2 (rango 22.6-37.9 kg/m^2). La cohorte está compuesta por pacientes de cáncer de próstata, de los cuales el 65 % (11 pacientes) se sometieron a una prostatectomía total. La actividad media administrada fue de 244.3 MBq (rango 166.1-297.9 MBq) de [^{18}F]FCH por vía intravenosa.

2.2.2 Equipo PET/CT y protocolo de imagen

Las imágenes PET/CT se obtuvieron mediante un sistema híbrido Ingenuity TF PET/CT (Philips Healthcare, Best, Netherlands). Esta unidad implementa la tecnología *tiempo-de-vuelo*, presenta un campo de visión de 18 cm, y usa detectores de cristal LYSO de 4×4×22 mm^3. El CT dispone de un modo de adquisición helicoidal con 4 cm de cobertura axial y 64 detectores.

El protocolo de adquisición comprende dos fases. La primera consistió en un examen de la zona pélvica (una cama) para evaluar la interferencia de la orina radiactiva en las vías de excreción. A los pacientes se les administró un contraste oral de bario 15 min antes del CT. La adquisición PET comenzó inmediatamente tras la inyección de [^{18}F]FCH. Sin embargo, este primer PET/CT (que es parte del protocolo clínico) no se empleó durante este estudio, ya que al adquirirse tan pronto no permitió medir contenidos en la vejiga ni en ningún otro tejido, como los riñones, que sólo se registraron parcialmente.

Durante la segunda etapa, realizada de media a los 70 min posinyección (rango 30-100 min), se invitó a los pacientes a vaciar la vejiga y, posteriormente, se adquirió una imagen desde la parte superior del cráneo a la parte superior de las piernas. Las imágenes PET se adquirieron en modo 3D y se reconstruyeron mediante el algoritmo de *ordered subset expectation maximization likelihood* del fabricante, tras la corrección por atenuación basada en la imagen CT. El tiempo por posición de cama se fijó a 3 min y la resolución de la imagen a 144×144 píxeles, con un grosor de *slice* de 4 mm.

Durante ambas fases, los pacientes se posicionaron en decúbito supino, con los brazos cruzados sobre la cabeza. El protocolo CT consistió en un escáner helicoidal de 120 kV, grosor de *slice* de 3 mm, y matriz de adquisición de 512×512 píxeles. Los parámetros de la reconstrucción de las imágenes se fijaron a: 3 iteraciones, 33 *subsets*, *kernel* de 14.1 mm, y un valor del parámetro de relajación igual a 1. No se aplicó corrección por PSF.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

2.2.3 Segmentación

Se segmentaron manualmente varios órganos y tejidos de interés sobre la segunda imagen CT de cada paciente (ver Tabla Suplementaria IV.2.1 para lista completa de órganos y tejidos, y sus abreviaciones). Para esta tarea, se usó el software 3DSlicer[165]†, el cual incluye varias herramientas semiautomáticas útiles que agilizan la segmentación. La vejiga urinaria (UB) se segmentó de forma semiautomática gracias al método Chan-Vese[99]. El contorno inicial de entrada se segmentó manualmente sobre la imagen CT, mientras que el algoritmo `activecontour` se lanzó sobre la imagen PET en MATLAB (The MathWorks, Natick, MA). Este procedimiento es similar al que se usó en un estudio previo[31].

2.2.4 Reconstrucción de las actividades acumuladas

2.2.4.1 Modelado biocinético

Para obtener las curvas de actividad en función del tiempo (TACs) para cada paciente se usó un modelo biocinético. Actualmente, la ICRP-128 propone un modelo biocinético tabulado para la [^{18}F]FCH que incluye a los principales tejidos involucrados en la biocinética de la FCH[36]. Sin embargo, se trata de un modelo basado en valores promedio poblacionales que permite una escasa individualización para cada paciente. La propuesta de la ICRP-128 se basa en datos obtenidos en distintos estudios[110,166,167] , durante los cuales se cuantificó minuciosamente la biodistribución de la FCH para distintas cohortes de pacientes. En particular, el estudio de Giussani et al.[110] es de especial interés, donde se desarrolla un modelo biocinético compartimental que permite ajustar actividades experimentales. Sin embargo, la medida de la actividad en varios instantes de tiempo no es habitual en un escenario clínico realista. El ajuste del modelo a un solo punto de actividad por compartimento probablemente conduciría a la degeneración de las TACs estimadas.

Varios estudios han sugerido que las TACs de la FCH podrían quedar bien descritas mediante un modelo exponencial simple[167,168]. En este trabajo se asumió esta aproximación para reconstruir las TACs, aunque previamente se realizaron una serie de cálculos para cuantificar las posibles desviaciones causadas por esta simplificación, en comparación con otros modelos más complejos sugeridos en el marco del proyecto MADEIRA[110,166–169]. Por lo tanto, las actividades acumuladas ($\tilde{A}$) se calcularon mediante la corrección por desintegración de la actividad en la imagen PET al momento de la inyección ($t = 0$), e

† `www.slicer.org`. Última consulta: 25 feb 2022.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

integrando la distribución de actividad inicial en el rango $[0, \infty)$:

$$\tilde{A} = \int_0^{\infty} A_i^0 \, e^{-\lambda \, t} \, dt = \frac{A_i^0}{\lambda} = \frac{A_i^{\mathrm{PET}} e^{-\lambda \, t_{\mathrm{PET}}}}{\lambda}, \qquad \text{(IV.2.1)}$$

donde i es el i-ésimo vóxel de la imagen, $\lambda = 1.05{\times}10^{-4}$ s^{-1} es la constante de desintegración del ^{18}F, t_{PET} es el punto temporal al cual se corrige la imagen PET (comienzo de la adquisición) con respecto del instante de inyección, y A_i^{PET} es la distribución de actividad medida en el PET. Este enfoque usado en el modelado de la farmacocinética del radioisótopo asume que la captación inicial en cada tejido es instantánea y que no hay intercambio ni eliminación biológicos a lo largo del tiempo.

Para justificar la elección de un modelo exponencial simple e investigar posibles desviaciones sistemáticas en el cálculo de las actividades acumuladas se caracterizaron las diferencias entre el modelo biocinético de Giussani, un ajuste biexponencial y el modelo exponencial simple implementado en este estudio. Con este objetivo, se importaron los datos experimentales reportados en el trabajo de Giussani[110] (datos de 10 pacientes) y se analizaron las series de datos para el hígado, los riñones y el bazo.

2.2.4.2 Vaciado de la vejiga

Las actividades de la vejiga urinaria medidas en el PET son excretadas en algún momento posterior. Sin embargo, puesto que la excreción de cada paciente no se caracterizó, es posible que la dosis en ese órgano y otros cercanos no se puedan estimar con precisión. Para evaluar el efecto del vaciado de la vejiga sobre la dosis media, el mapa de $\tilde{A}$ se modificó para incluir un escenario donde la vejiga se vacía diez minutos después de la finalización del estudio PET y no se vuelve a llenar. La actividad en aquellos vóxeles que pertenecen al contenido de la vejiga se calcula, en este caso, como:

$$\tilde{A}_{i \in \mathrm{UB}} = \int_0^{t_{\mathrm{vacia}}} A_{i \in \mathrm{UB}}^0 \, e^{-\lambda \, t} \, dt = \frac{A_{i \in \mathrm{UB}}^{\mathrm{PET}} \, e^{-\lambda \, t_{\mathrm{PET}}}}{\lambda} \left(1 - e^{-\lambda t_{\mathrm{vacia}}}\right), \qquad \text{(IV.2.2)}$$

donde la t_{vacia} es el momento en el que se considera la vejiga se vacía por completo. Los dos escenarios presentados se corresponden con una vejiga estática, de contenido de actividad variable para cada paciente (aquel medido en el PET) que en un caso nunca se excreta y que en otro se elimina "lo antes posible".

2.2.5 PET/CT de cuerpo completo frente a imágenes parciales

Tal y como se mencionó en la Sección 2.2.2, durante este estudio solo se dispuso de imágenes PET/CT parciales del paciente. En concreto, la parte

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

baja de las piernas y los brazos/manos no se registraron. A pesar de que se espera que la concentración de actividad en las piernas y brazos sea baja y no contribuya a la dosis en otros tejidos, se investigó el efecto ocasionado por la falta de estas actividades.

Desde la última *slice* de los muslos se definió nuevo tejido blando mediante la extrusión y adelgazamiento de los tejidos de la pierna (simulando la variación del grosor desde el muslo al tobillo), incluyendo RT, huesos y piel. Las piernas artificiales se extendieron hasta completar la altura del paciente, haciéndola coincidir con aquella reportada en los metadatos de la PET/CT. Las nuevas HU y actividades se extrapolaron a partir de la última *slice* original de la PET/CT. Finalmente, se lanzaron simulaciones con y sin piernas artificiales, y se compararon las dosis medias para cada órgano. Este proceso se presenta con más detalle en la Sección 2.6.2.2, donde en la Figura Suplementaria IV.2.1 se muestra como ejemplo una *slice* de las piernas reconstruidas para un paciente.

Para validar este procedimiento este se aplicó también a dos pacientes con FDG-PET/CT de cuerpo entero, estudiados en un trabajo anterior [31]. Para estos pacientes se extrajeron las piernas a partir de la mitad del muslo, se crearon las piernas artificiales y se les asignó una distribución de actividades. Posteriormente, se calcularon y compararon las dosis medias para los tres casos: con piernas originales, piernas reconstruidas, y sin piernas.

Por otro lado, para tener en cuenta la actividad ausente de los/las antebrazos/manos se conectaron ambas secciones del brazo por un semitoro, mediante una estrategia similar al caso de las piernas. Esta aproximación a la geometría real, aunque tosca, permitió estimar las desviaciones esperadas de las dosis. El procedimiento completo se detalla en la Sección Suplementaria 2.6.

2.2.6 Simulaciones Monte Carlo

Se utilizó el software Monte Carlo GATE[‡] (vGATE 9.0) [141] para calcular la distribución interna de dosis. GATE está orientado a aplicaciones de imagen médica y radioterapia, y ha sido ampliamente validado para cálculos de dosimetría interna [104,105]. Constituye una herramienta flexible con distintas características útiles, como su compatibilidad con el formato DICOM. Las operaciones necesarias de pre y post procesado de la simulación se implementaron en código MATLAB (The Matworks, Natick, MA).

El primer paso de cara a la simulación consistió en calcular los archivos de geometría y actividad individualizados para cada paciente, los cuales se escribieron en formato DICOM respetando las dimensiones CT y PET, respectivamente. La geometría consistió en la imagen CT original ligeramente modificada. Como

[‡] `www.opengatecollaboration.org`. Última consulta: 25 feb 2022.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

consecuencia de la administración del contraste de bario, los tejidos del estómago y los intestinos a menudo presentaban unidades Hounsfield (HU) elevadas. Para evitar que el traductor de HU a materiales de GATE los identificara como tejido óseo, estos vóxeles se corrigieron para hacerlos coincidir aproximadamente con la densidad del agua. La traducción de las HU a densidades se realizó mediante las tablas proporcionadas por GATE, estableciendo una tolerancia para la densidad de 0.1 g/cm^3. Las *slices* originales del CT se redujeron al 50 %, a un espacio entre *slices* de 3 mm, para evitar que el tiempo de simulación se disparara. La fuente se calculó tal y como está descrita en la Sección 2.2.4, donde cada vóxel representa el número de desintegraciones que ocurren en su interior (actividad acumulada). Se crearon dos fuentes distintas: con y sin vaciado de la vejiga, tal y como se describe en la Sección 2.2.4.2.

Las simulaciones en GATE se configuraron para el paquete de físicas *emstandard_opt4*, con *cutoffs* en energía de 10 keV para fotones y electrones. Se empleó la fuente incluida en GATE para el ^{18}F (partícula tipo *ion*) y se simularon 10^8 primarios (desintegraciones ^{18}F) para cada paciente. Se comprobó que esta cantidad de primarios era suficientemente alta como para obtener incertidumbres estadísticas para la dosis media (métrica en estudio en este trabajo) por debajo del 1 % para la mayoría de órganos, calculadas a partir de la propagación de errores de la incertidumbre en vóxel. Las simulaciones se lanzaron en una máquina virtual de 20 procesadores y 64 GB de memoria, alojada en el CESGA (Centro de Supercomputación de Galicia). Cada simulación conllevó aproximadamente 100 horas de cálculo en un procesador, por lo que cada una se dividió entre varios procesadores para acelerar el tiempo de cómputo. El cálculo en paralelo produjo varios ficheros de dosis, los cuales se fusionaron en un único archivo considerando la propagación de las incertidumbres estadísticas asociadas con el cálculo de dosis [105]. Puesto que el número de desintegraciones simuladas no coincide con la actividad total acumulada, la dosis se escaló linealmente por un factor $\tilde{A}_{\text{total}}/N_{\text{primarios}}$. Las dosis medias se calcularon para cada órgano empleando el mapa de segmentación de los órganos.

2.2.7 *Phantoms* computacionales

La metodología propuesta se comparó con el método MIRD. Para ello, se escogieron dos *phantoms* computacionales: el hombre adulto de Cristy-Eckerman [35] (CE) y el recientemente propuesto hombre adulto de las ICRPs 110 [42] y 133 [43].

Esencialmente, en el formalismo MIRD la actividad acumulada en cada órgano/tejido (que se distribuye de forma homogénea) se multiplica por los factores de conversión de dosis (factores S[§]) asociados a una geometría específica

[§] También denotados como DFs.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

(*phantom*). Los detalles acerca del método MIRD se pueden consultar a lo largo de la literatura[34,162]. Los factores S se pueden corregir añadiendo información específica del paciente[41] para tener en cuenta las diferencias en masa entre los pacientes reales y los *phantoms*. Las SAFs de autoirradiación escaladas en masa, para las partículas gamma y beta, se obtienen según:

$$\Phi_\beta\left(r_\mathrm{T} \leftarrow r_\mathrm{T}\right)' = \Phi_\beta\left(r_\mathrm{T} \leftarrow r_\mathrm{T}\right) \frac{m_{r_\mathrm{T}}^{\mathrm{phantom}}}{m_{r_\mathrm{T}}^{\mathrm{paciente}}}, \tag{IV.2.3}$$

$$\Phi_\gamma\left(r_\mathrm{T} \leftarrow r_\mathrm{T}\right)' = \Phi_\gamma\left(r_\mathrm{T} \leftarrow r_\mathrm{T}\right) \left(\frac{m_{r_\mathrm{T}}^{\mathrm{phantom}}}{m_{r_\mathrm{T}}^{\mathrm{paciente}}}\right)^{2/3}, \tag{IV.2.4}$$

donde $\Phi_{\beta,\,\gamma}$ representan los SAFs para la radiación beta y gamma, y $m_{r_\mathrm{T}}^{\mathrm{phantom/paciente}}$ es la masa del órgano del *phantom* o del paciente.

2.3 Resultados

2.3.1 Análisis de las distintas fuentes de incertidumbre

2.3.1.1 Incertidumbre del modelo biocinético

En la Figura IV.2.1 se presentan las diferencias, en términos de las TACs y $\tilde{A}$, entre los modelos monoexponencial, biexponencial, y el propuesto por Giussani para el hígado, los riñones y el bazo (los datos experimentales se extrajeron del trabajo de Giussani et al.[110]). Las diferencias medias para las actividades acumuladas, entre los ajustes biexponencial y monoexponencial, alcanzaron valores de 0.05 %, −4.6 %, y −4.7 % para el hígado, riñones y bazo, respectivamente. Las diferencias entre el modelo exponencial y el de Giussani fueron de −8.1 %, −0.72 %, y 3.4 % para los mismos tejidos.

2.3.1.2 Incertidumbre del vaciado de la vejiga

En la Figura IV.2.2 se muestra el efecto del vaciado de la vejiga a 10 min tras la finalización del escáner PET frente al caso donde no se vacía y en términos de la dosis media para la cohorte de pacientes. La mayor discrepancia se observa para la pared de la vejiga urinaria con una mediana de $5.27{\times}10^{-3}$ mGy/MBq (rango [$2.91{\times}10^{-3}$, $2.18{\times}10^{-2}$]), aproximadamente una diferencia relativa del 30 % entre medianas. La próstata también presenta discrepancias no despreciables entre ambos casos con diferencias medianas de $7.10{\times}10^{-4}$ mGy/MBq (rango [$3.25{\times}10^{-4}$, $2.14{\times}10^{-3}$]), aproximadamente una diferencia del 5 % entre medianas. El vaciado de la vejiga no afectó a la dosis de la mayoría de los órganos.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

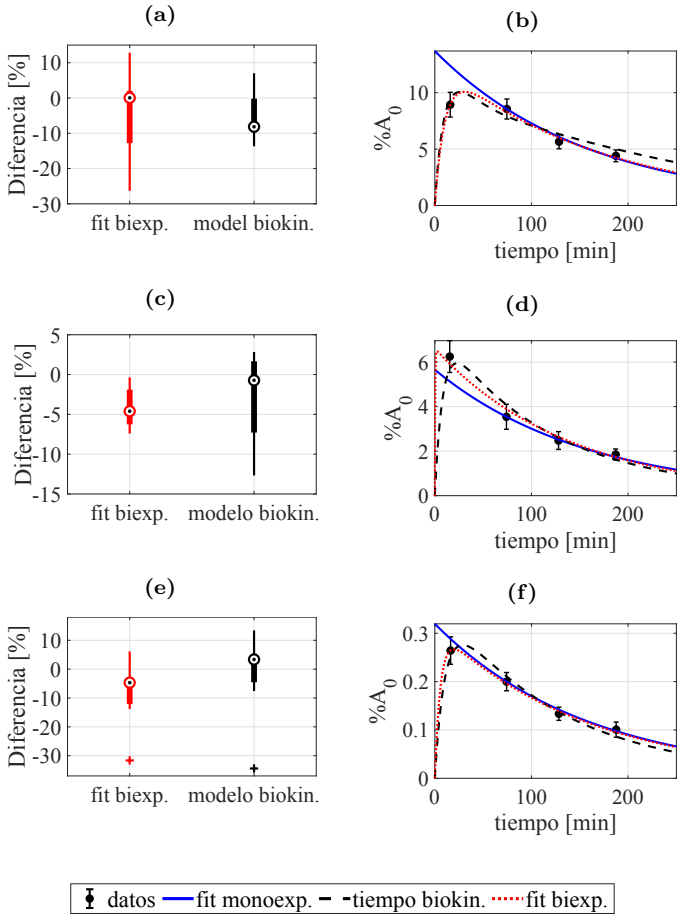


Figura IV.2.1: Evaluación de las actividades acumuladas ($\tilde{A}$) obtenidas para tres tipos de ajustes a los datos experimentales para la cohorte de pacientes de Giussani et al. Paneles izquierdos: comparación de las $\tilde{A}$ predichas por el ajuste monoexponencial frente el biexponencial y el modelo biociético, $(\tilde{A}_{\text{exp}} - \tilde{A}_{\text{modelo}})/\tilde{A}_{\text{modelo}}$, para : **(a)** hígado, **(c)** riñones, y **(e)** bazo. Paneles derechos: ejemplo de ajustes para **(b)** hígado, **(c)** riñones, y **(f)** bazo.

2.3.1.3 Efecto de las imágenes parciales PET/CT

Se lanzó una simulación para la que se reconstruyeron artificialmente las piernas de tres pacientes, para la fuente y geometría. Las dosis medias en órgano se compararon con el caso de las imágenes originalmente incompletas. La dosis media de la mayoría de los órganos no se vio afectada por la adición de las piernas (Figura IV.2.3).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

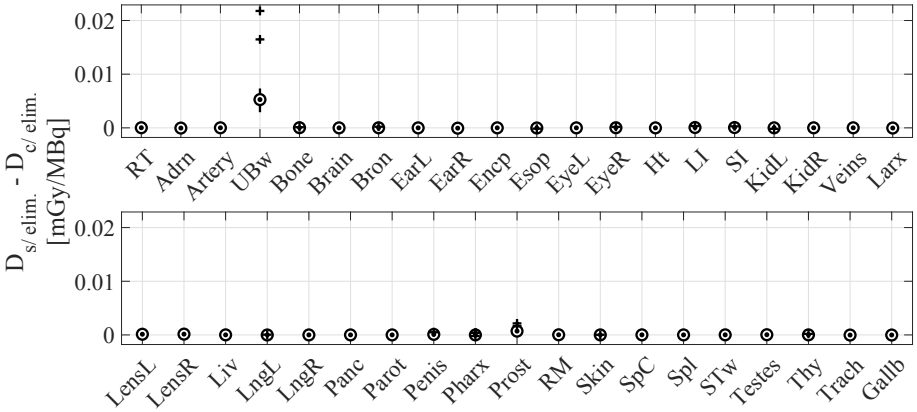


Figura IV.2.2: Variación de la dosis media por órgano como consecuencia del vaciado de la vejiga urinaria (con/sin eliminación) en términos de la dosis media por unidad de actividad inyectada para la cohorte de pacientes.

Sin embargo, se observa una notable reducción de la dosis media para los huesos, piel y RT, con valores medios del 10 %, 15 % y 3 %, respectivamente. Por otra parte, la dosis en pene y testículos aumenta hasta un 5 % y 8 %, respectivamente. Esto se debe a su proximidad a las piernas, dado que los fotones originados en estas depositan una dosis significativa en las estructuras cercanas.

La validación del método de reconstrucción de las piernas para los dos pacientes FDG confirmó la idoneidad del procedimiento. En este caso, las diferencias observadas entre las imágenes geometría/fuente incompletas versus completas alcanzó valores del ∼8 % para los RT, ∼30 % para los huesos, y ∼ 8 % para la piel. Estas diferencias se redujeron al ∼−2.5 %, ∼8 %, y ∼6 % para RT, huesos y piel, tras recrear artificialmente las piernas (Figura Suplementaria IV.2.2). Las dosis medias en testículos y pene, las cuales se redujeron un ∼5 % y ∼3 % en ausencia de las piernas, se recuperaron casi por completo mediante el método de reconstrucción (diferencias $\leq 0.5\,\%$).

Tres pacientes, cuyos antebrazos y manos no se registraron en las imágenes, se simularon tras aplicar el procedimiento de reconstrucción de brazos. Las dosis resultantes (Figura IV.2.4) mostraron una reducción de la dosis media para los RT del 5 % con respecto del caso sin antebrazos. La dosis media en huesos y piel también decreció en un 11 % y 5 %, respectivamente. Además, se advierte un ligero incremento del ∼2 % en la dosis a cerebro.

Cabe señalar que la variabilidad relativa observada en tejidos de pequeño tamaño y baja captación, tales como los oídos y las lentes, está causada por las incertidumbres estadísticas MC.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

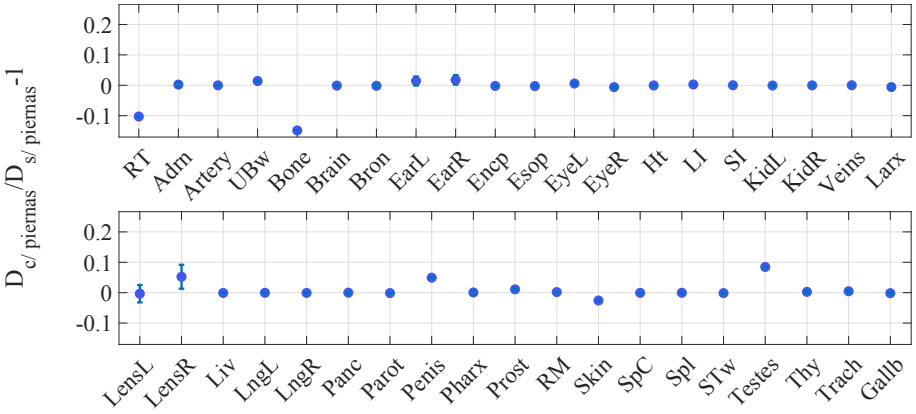


Figura IV.2.3: Variación de la dosis media por órgano como consecuencia de la reconstrucción de las piernas, expresada como la media de ±1 desviación típica de las diferencias relativas.

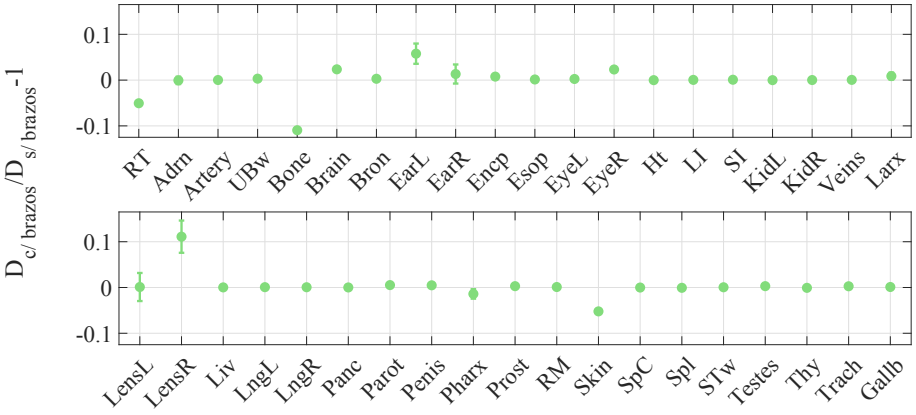


Figura IV.2.4: Variación de la dosis media por órgano como consecuencia de la reconstrucción de los brazos, expresada como la media de ±1 desviación típica de las diferencias relativas.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

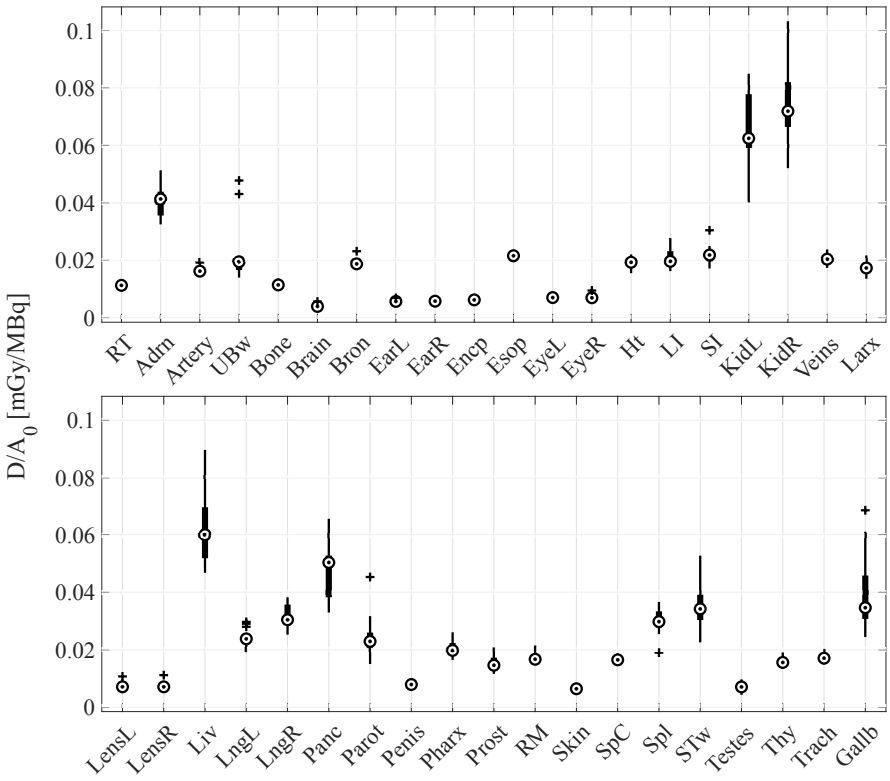


Figura IV.2.5: Dosis por actividad inyectada en la cohorte de pacientes FCH-PET. No se considera eliminación para la vejiga urinaria.

2.3.2 Dosimetría de la cohorte de pacientes: cálculos MC versus MIRD

Las dosis reportadas en esta sección se corresponden con los cálculos para los que no se consideró el vaciado de la vejiga y donde ignoró la contribución de las actividades ausentes de los brazos y piernas. La dispersión de los datos entre los pacientes se representa mediante *boxplots*, donde los *ticks* centrales muestran la mediana, la caja cubre el rango entre los percentiles 25 al 75, y las barras se extienden hasta los datos más extremos, excluyendo los valores atípicos (más allá de 2.7σ).

En la Figura IV.2.5 se presenta la dosis por unidad de actividad inyectada obtenida para la cohorte de pacientes. Las dosis más altas se observaron para los riñones izquierdo y derecho, hígado y páncreas, con medianas de 6.25×10^{-2} y 7.19×10^{-2}, 6.00×10^{-2} y 5.04×10^{-2} mGy/MBq respectivamente. La vesícula

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

biliar, glándulas suprarrenales o la pared del estómago también presentan dosis relativamente altas, con medianas de 3.46×10^{-2}, 4.13×10^{-2} y 3.42×10^{-2} mGy/MBq. Las incertidumbres relativas son menores al 1 % para la mayoría de los órganos, a excepción de algunos tejidos pequeños y de baja captación, como las lentes y los oídos para los que las incertidumbres rondan el 1 %−4 %.

La dosis efectiva se calculó a partir de los factores de ponderación para los tejidos recomendados por la ICRP-103 [6]. Se obtuvo un valor de $(2.24 \pm 0.28)\times10^{-2}$ mSv/MBq, consistente con el valor reportado por la ICRP-128 [36] para el varón adulto: 2.0×10^{-2} mSv/MBq.

La comparación en términos de la dosis media entre el cálculo en GATE y los dos *phantoms* mostró importantes discrepancias (Figura IV.2.6). Las diferencias relativas respecto a GATE oscilan aproximadamente en el rango [−37 %, 17 %] para el *phantom* CE, y [−33 %, 10 %] para el de la ICRP. La discrepancia más importante se registró en los riñones del *phantom* CE, con una diferencia mediana del 33 % y un amplio rango de variabilidad entre pacientes ([−20 %, 64 %]). Tanto el LLI como el ULI se compararon con la dosis media del LI segmentado manualmente. Para la comparación con el *phantom* de la ICRP, se consideró que el ULI era equivalente al tramo derecho del colon y el LLI aproximadamente igual al tramo izquierdo más el recto y el colon sigmoide. Las dosis en el *phantom* de la ICRP de los sistemas gastrointestinal y respiratorio (incluyendo los intestinos, estómago y pulmones) se reportan para las capas de células madres y el intersticio alveolar, respectivamente.

Las discrepancias disminuyeron en algunos casos tras aplicar la corrección en masa (Figura IV.2.7). La mejora es especialmente notable para aquellos órganos que presentan alta captación. Por ejemplo, los riñones, donde la corrección en masa redujo las diferencias entre el cálculo Monte Carlo y las dosis en *phantom* a un valor mediano de −5.6 % (rango [−12 %, 2 %]). Sin embargo, para algunos tejidos las diferencias relativas se mantuvieron tras el escalado en masa.

Finalmente, los coeficientes de dosis por actividad inyectada de la ICRP-128 mostraron un desacuerdo importante respecto del cálculo en GATE para la cohorte de pacientes, tal y como se muestra en la Figura IV.2.8. Las diferencias para las dosis en riñón son particularmente notables, con valores de 0.1 mGy/MBq en la ICRP en comparación con el valor mediano de 0.06 mGy/MBq en GATE, y la vejiga urinaria con valores de 0.06 mGy/MBq de la ICRP frente a la mediana de 0.02 mGy/MBq en GATE. La comparación en términos del tiempo de residencia, definido como el número total de desintegraciones por unidad de actividad inyectada, entre la cohorte y los valores recomendados de la ICRP-128 mostraron un buen acuerdo, Tabla IV.2.1. Se advirtió una excepción para los contenidos de la vejiga urinaria, los cuales presentaron actividades acumuladas notablemente más bajas.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

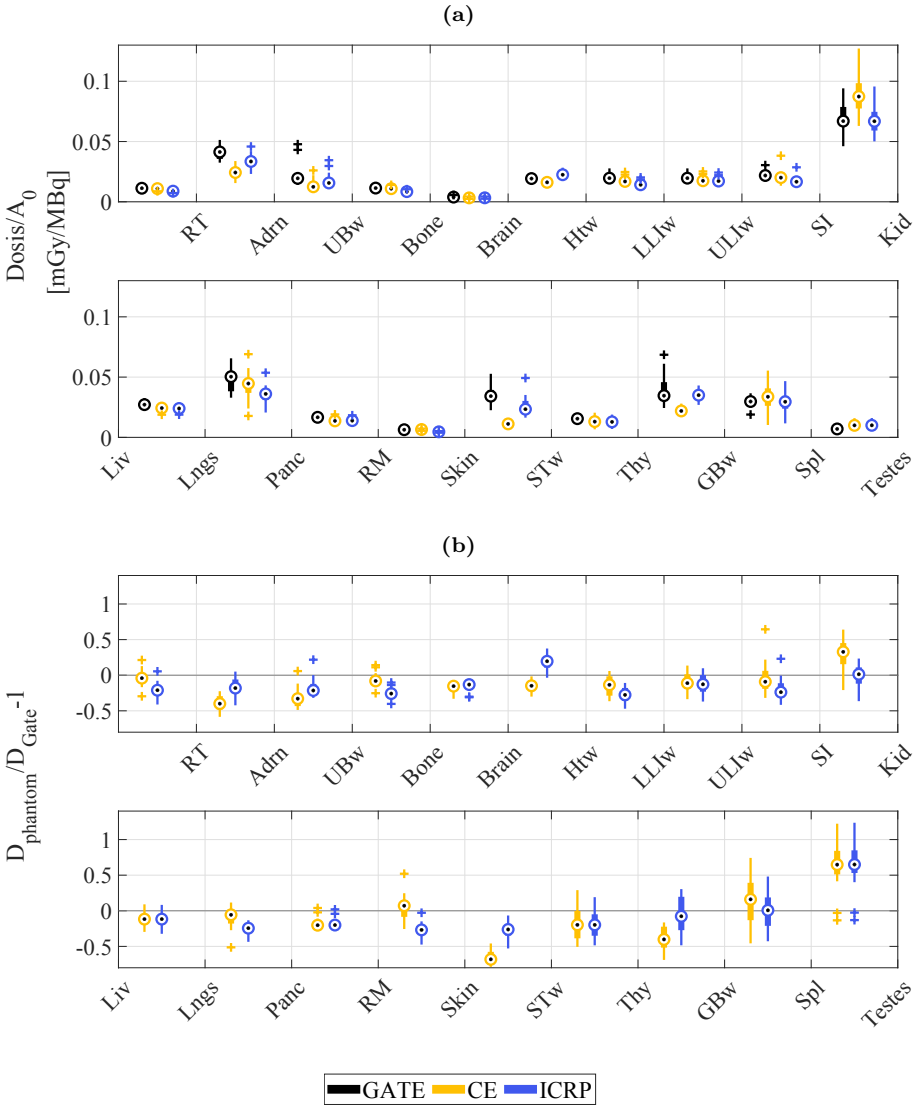


Figura IV.2.6: Comparación entre las dosis medias Monte Carlo personalizado y MIRD (*phantoms* de Cristy-Eckerman e ICRP). **(a)** Dosis media por unidad de actividad inyectada estimada por GATE, *phantom* CE e ICRP sin corrección en masa. **(b)** Diferencias entre los cálculos en GATE y ambos *phantoms*. Las cajas cubren el rango desde el percentil 25 al 75, las barras se extienden hasta los datos más extremos excluyendo los valores atípicos (2.7σ), que están representados por el símbolo (+).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

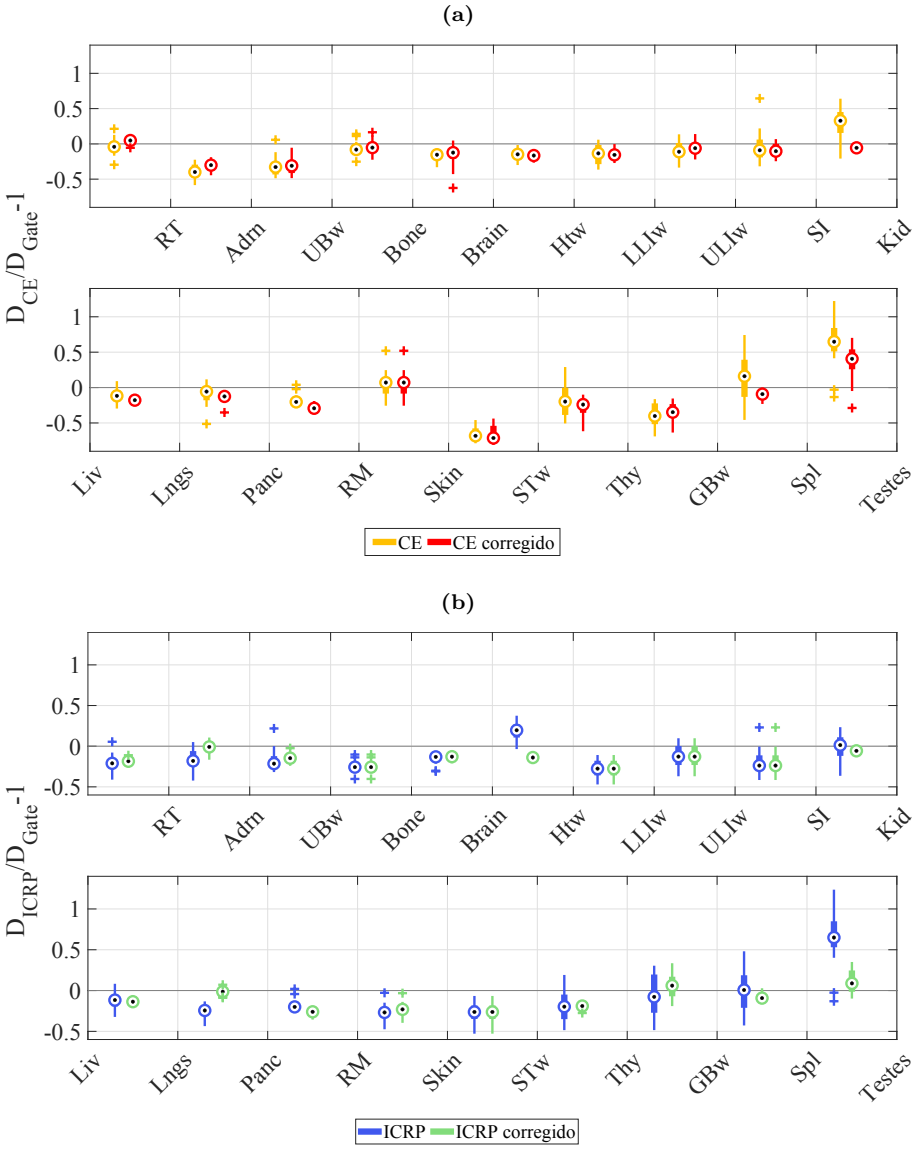


Figura IV.2.7: Diferencias entre los cálculos en GATE y los *phantoms* computacionales, con y sin corrección en masa para: **(a)** Cristy-Eckerman, **(b)** ICRP. Las cajas cubren el rango desde el percentil 25 al 75, las barras se extienden hasta los datos más extremos excluyendo los valores atípicos (2.7σ), que están representados por el símbolo (+).

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla IV.2.1: Tiempos de residencia para la cohorte de pacientes y comparación con los valores recomendados para la FCH por la ICRP-128 [36].

Órganos	Tiempo de residencia (minutos)		
	GATE		ICRP-128
	Media	[min, max]	
Hígado	24.91	[16.04, 31.21]	25.2
Bazo	1.52	[0.10, 2.82]	1.32
Riñones	7.95	[5.38, 11.7]	8.4
Vejiga (sin elim.)	0.88	[0.32, 2.44]	6
Vejiga (con elim.)	0.40	[0.13, 1.26]	6
Otros órganos	100.28	[85.92, 111.65]	97.8

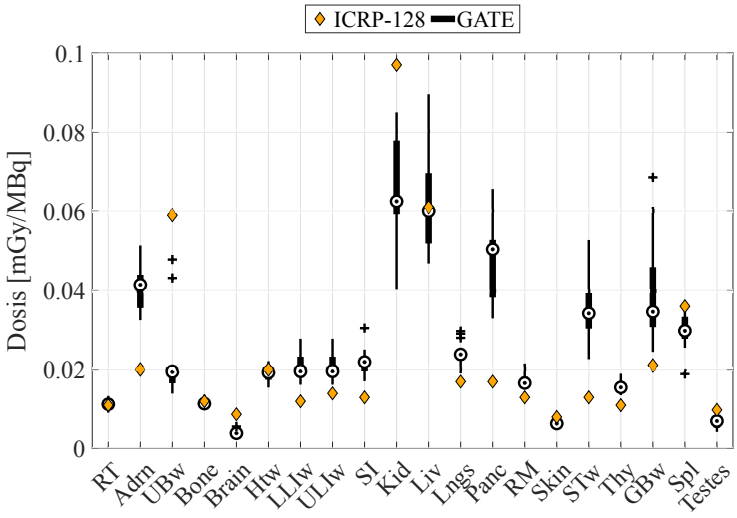


Figura IV.2.8: Comparación entre la dosis calculada mediante el Monte Carlo en la cohorte de pacientes frente a los coeficientes recomendados por la ICRP-128.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

2.4 Discusión

En este trabajo, se calcularon las dosis individualizadas Monte Carlo para una cohorte de 17 pacientes sometidos a estudios [^{18}F]FCH-PET, siguiendo una metodología previamente empleada para la FDG [31]. El proceso incluye geometrías y mapas de actividad individualizados, los cuales se integran en una simulación Monte Carlo dentro del sistema GATE. Con el objetivo de examinar la idoneidad de los formalismos no individualizados, se compararon las dosis MC con los valores obtenidos con métodos basados en *phantoms* ampliamente extendidos.

Los resultados muestran una alta variabilidad en las dosis relativas de los pacientes de la cohorte, siendo los riñones y el hígado los órganos que reciben las dosis de radiación más altas, con medianas sobre los $\sim 6 \times 10^{-2}$ mGy/MBq. Otras estructuras, como la pared del estómago, el páncreas, las glándulas suprarrenales, y la vesícula biliar también presentaron dosis moderadas a altas, con medianas cercanas a los $\sim 3.5 \times 10^{-2}$ mGy/MBq. Probablemente, esto se deba parcialmente a la contribución fotónica del hígado a los tejidos más cercanos. Adicionalmente, se observaron diferencias no despreciables entre los pulmones y riñones, izquierdo y derecho. En ambos casos el órgano derecho recibe una dosis más alta que el izquierdo, lo que puede estar causado por la contribución fotónica del hígado. El exceso de dosis en el pulmón derecho también podría estar ligeramente afectado por un artefacto en el diafragma debido a la respiración y por efecto de volumen parcial (PVE) proveniente del hígado. Los artefactos de respiración se pueden evitar parcialmente en el CT mediante el protocolo: usando el modo helicoidal de adquisición rápida y entrenando al paciente para que aguante su respiración, sin alcanzar la capacidad de inspiración máxima, hasta el final de la adquisición CT. Sin embargo, estos pueden aparecer en las imágenes PET debido a su largo tiempo de adquisición.

Para algunos órganos/tejidos las dosis MC presentaron discrepancias respecto del método MIRD en el caso en el que no se aplica corrección en masa. En la mayoría de los casos las diferencias se sitúan en el rango de $[-30, 15]$ %. La corrección en masa de los factores S conduce a una mejor concordancia entre los métodos MC y MIRD, especialmente en el caso de órganos grandes y de alta captación. Sin embargo, los factores de corrección en masa no mejoran la concordancia para los órganos con una importante contribución fotónica a la dosis, como el cerebro, la tiroides, las glándulas suprarrenales o los testículos. Adicionalmente, dependiendo del *phantom*, la dosis en algunos tejidos no se puede corregir fácilmente. Por ejemplo, el tracto gastrointestinal humano (*human alimentary tract*, HAT) del *phantom* de la ICRP solo reporta los factores S para las células madre de las paredes. En este caso el uso de relaciones de escalado en masa, tal y como las describen Stabin et al. [41], podría no ser apropiado. También fueron problemáticos otros casos, en particular los órganos

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

huecos (compuestos por una pared y contenidos). La segmentación de estos órganos puede ser difícil debido a los límites en resolución de las imágenes PET/CT. Adicionalmente, la variación de los factores S con la masa de los contenidos/pared, aunque está extensamente estudiada en la literatura [53,170], no obedece las mismas relaciones que aquellas determinadas para la autoirradiación y la irradiación cruzada en la mayoría de los pares de órganos fuente-diana (Ecuaciones IV.2.3 y IV.2.4). En consecuencia, pueden surgir discrepancias en órganos tales como los intestinos o la vesícula biliar.

Finalmente, la comparación con los coeficientes de dosis recomendados por la ICRP-128 mostró el impacto de la variabilidad entre pacientes en el caso en el que se aplican niveles bajos de individualización en un caso práctico, resultando en una sub/sobreestimación de la dosis en varios de los tejidos, como el páncreas o los riñones.

Se investigaron varias fuentes de incertidumbre en los valores de dosis calculados. Entre ellas, la reconstrucción de las curvas de actividad en función del tiempo a partir de un único (o un número limitado) de escáneres PET puede ser importante. El efecto de esta fuente de incertidumbre se podría reducir mediante el empleo de estudios PET dinámicos para cada paciente, aunque esto no suele ser clínicamente viable. No obstante, la rápida captación de la FCH por parte de los tejidos y la lenta eliminación biológica, características resaltadas en varios estudios, facilitan el modelado biocinético a partir de un simple ajuste exponencial. El error obtenido mediante este método, en términos de las actividades acumuladas, se estima en menos del $\pm 10\,\%$ para aquellos órganos que participan activamente de la biocinética. Las incertidumbres de las dosis absorbidas, asociadas con el enfoque escogido para el modelo biocinético, deberían de ser similares a aquellas estimadas para la actividad acumulada, especialmente en aquellos órganos de alta captación, tal y como se muestra en un estudio anterior [31].

Sin embargo, estas incertidumbres podrían ser mayores en el caso de la vejiga urinaria, como sugiere el desajuste entre ICRP-128 y los tiempos de residencia de la cohorte. La falta de información acerca del patrón de vaciado dificulta una evaluación más precisa. Un análisis de la cohorte de pacientes mostró que la tasa de llenado media hasta el final del estudio PET fue de $\sim 0.018\,\%$ de la actividad inyectada por minuto, compatible con los datos recopilados por Giussani et al. [110] Teniendo en cuenta que a los pacientes se les pidió que vaciaran su vejiga antes de la PET/CT, una parte importante de la actividad en vejiga ya había sido eliminada en el momento de la realización de la PET/CT, lo que introduce un sesgo en el cálculo de las dosis en vejiga y los tiempos de residencia. Puesto que el tiempo de residencia recomendado por la ICRP se corresponde con un esquema de vaciado de 3.5 h, se consideró que este valor estaba sobreestimado con respecto a la cohorte estudiada, aunque sin

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

descartar la posibilidad de subestimación en los cálculos debido a la simplificación usada para el modelo biocinético.

La comparación entre los casos límite para el vaciado de la vejiga mostró un efecto mínimo sobre la dosis en la mayoría de los órganos. La dosis en la pared de la vejiga es la más afectada, aunque solo para dos pacientes las diferencias superaron los 1.0×10^{-2} mGy/MBq, equivalentes a $\sim$2.5 mGy para la cantidad típica de actividad inyectada. La próstata, el segundo órgano más afectado, presenta cambios de hasta 0.6 mGy.

Se ha demostrado, aunque para un número limitado de pacientes, que el uso de imágenes PET/CT parciales afecta principalmente a las dosis medias calculadas para los tejidos restantes, la piel y los huesos. Este efecto puede explicarse por la gran contribución de las extremidades a esas estructuras y por la baja dosis que reciben las extremidades. Por lo tanto, si los brazos y piernas no se incluyen en el cálculo, esto conduce a una sobreestimación de las dosis en estas estructuras. Esta limitación se podría tener en cuenta mediante la inclusión de un factor de escala en los casos de adquisición de imágenes parciales, lo que es habitual.

La aplicación de una metodología Monte Carlo a nivel clínico todavía no parece factible. Los principales inconvenientes son los largos tiempos de cálculo que exigen de potentes recursos computacionales; los requisitos en términos de habilidad y tiempo asociados con la tarea de segmentación de imagen (y otros procedimientos de procesado de imagen); y la necesidad de aplicar protocolos clínicos que permitan recolectar más información de cara al modelado biocinético. Los avances que permitan mejorar estas limitaciones serán fundamentales para extender la aplicación de herramientas de cálculo individualizado de dosis para radiofármacos.

2.5 Conclusiones

En este trabajo, se aplicó un método Monte Carlo previamente descrito para la individualización de los cálculos dosimétricos en pacientes sometidos a estudios [^{18}F]FCH-PET/CT. La metodología basada en Monte Carlo demostró grandes discrepancias respecto del método MIRD, independientemente del *phantom* empleado. La corrección en masa de los factores S a partir de información específica de los pacientes permitió reducir sustancialmente las diferencias en tejidos de alta captación. Sin embargo, todavía se observaron limitaciones considerables para órganos con una mayor contribución fotónica debido a la irradiación cruzada. La discrepancia entre los resultados MC y las recomendaciones generales de la ICRP-128 para la dosimetría en procedimientos diagnósticos resaltó la importancia de los cálculos individualizados.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

2.6 Materiales suplementarios

2.6.1 Introducción

Este documento presenta información adicional tal como figuras, tablas, métodos extendidos y resultados. El material proporcionado aquí no es esencial para entender el estudio principal sino que tiene como objetivo ofrecer una visión más profunda del problema.

2.6.2 Materiales y métodos

2.6.2.1 Reconstrucción de las piernas

A partir del último corte de las piernas se definen los nuevos tejidos (hueso, piel y RT). Los nuevos tejidos blandos (RT) se crean mediante la extrusión y adelgazamiento del tejido de la pierna (simulando la variación del grosor entre el muslo y el tobillo), creando una forma de cono. La estructura del hueso en esa *slice* se repite para cada nuevo corte, mientras que la capa más externa entre el tejido y el aire se asigna de forma automática a la piel. Las piernas artificiales se extienden hasta completar la altura total del paciente, valor reportado en los metadatos de la PET/CT. Las nuevas HU y actividades (sin vaciado de UB) se asignan de acuerdo a los valores medios en piel y tejidos restantes de las últimas cuatro *slices* originales. En la Figura Suplementaria IV.2.1 se reportan cortes representativos de la reconstrucción de las piernas en los tres tipos de imágenes.

2.6.2.2 Reconstrucción de los brazos

Para la mayoría de los pacientes de la cohorte las imágenes PET/CT no registraron los brazos completamente. En el caso más extremo faltan los antebrazos del paciente, aunque generalmente estos se registraron parcialmente. Para caracterizar el efecto en la dosis de la actividad que falta, se realizaron una serie de simulaciones para las que se reconstruyeron de forma aproximada los antebrazos para tres pacientes. Se reescribieron las imágenes fuente y geometría añadiendo un semitoro de tejido blando (RT), conectado a ambas secciones de los brazos y rodeado por una capa de piel. El tejido óseo se definió como un segundo toro concéntrico. Los antebrazos reconstruidos se componen de, aproximadamente, 3.3 kg de tejido blando (RT), 800 g de hueso, y 300 g de piel. La actividad y las HU asociadas a la nueva estructura se definieron a partir del valor medio de cada tejido en las últimas tres *slices* originales de la PET/CT. Los resultados de la simulación permitieron cuantificar las incertidumbres que pueden surgir a consecuencia de la ausencia de parte del tejido de los brazos. Sin embargo, es necesario tener en cuenta que la reconstrucción escogida representa

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

un caso límite para el que, probablemente, la actividad y las masas están sobreestimadas.

2.6.2.3 Modelo exponencial versus compartimental

Mediante el software Engauge Digitizer[††], se extrajeron los datos experimentales de la evolución de las actividades en varios órganos reportados por Giussani et al.[110] Estos datos se utilizaron para estimar las diferencias en términos de la actividad acumulada obtenidas a partir del modelo de Giussanni y un modelo biexponencial (ambos ajustados a múltiples puntos tiempo-actividad), y un ajuste monoexponencial, considerando solamente un único punto de actividad al igual que en este estudio. En este último caso se escogió como valor de referencia el segundo punto de actividad ($t \simeq 75$ min) reportado por Giussani.

Finalmente, se puso el foco sobre la contribución de la sangre a la actividad acumulada total. Como ya se demostró, la actividad inyectada desaparece rápidamente del torrente sanguíneo. La integración de la concentración de actividad en sangre a partir de los datos de DeGrado et al.[167] (Tabla 2) arrojó una concentración relativa de actividad con $\tilde{A} \simeq 10\,\%$ en la sangre durante los 30 primeros minutos tras la inyección. Los datos de Giussani et al.[110], quienes advirtieron de una posible sobreestimación en el compartimento de la sangre, establecen una contribución relativa del $\sim$10 %. Sin embargo, en su estudio obtienen volúmenes de sangre no realistas para la cohorte (de hasta ~ 25 l). Si se integran las TACs sanguíneas reportadas en los Materiales Suplementarios de Giussani para los pacientes en los que se tomaron medidas en sangre a tiempos cortos (pacientes 5, 6, 8, 9 y 10), se halla un volumen de sangre más plausible de 5 l y se puede ver que la contribución de la sangre es tan baja como $\sim$3.5 %. Este valor parece respaldar que la actividad en sangre no tiene un efecto importante sobre las distribuciones internas de dosis.

[††] `markummitchell.github.io/engauge-digitizer`. Última consulta 25 feb 2022.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

2.6.3 Tablas y Figuras suplementarias

Tabla Supl. IV.2.1. Lista de abreviaciones de los órganos segmentados.

Acrónimo	Órgano	Acrónimo	Órgano
RT[a]	tejidos restantes	Pharx	faringe
Adrn	glándulas suprarrenales	RM	médula roja
Artery	arterias principales	Skin	piel
UBc	contenidos de la vejiga	Encp	tronco encefálico
UBw	pared de la vejiga	Esop	esófago
Bone	huesos	EyeL	ojo izq.
Brain	cerebro	EyeR	ojo dcho.
Bron	árbol bronquial	Thy	tiroides
EarL	oído izq.	Trach	tráquea
EarR	oído dcho.	Brst	mamas
KidL	riñón izq.	Uter	útero
KidR	riñón dcho.	Ovary	ovarios
Veins	venas principales	Prost	próstata
Larx	laringe	Penis	pene
Ht	corazón	Testis	testículos
LensL	lente izq.	SpC	médula espinal
LensR	lente dcha.	Spl	bazo
Liv	hígado	STc	contenidos del estómago
LngL	pulmón izq.	STw	pared del estómago
LngR	pulmón dcho.	LI	intestino grueso[b]
Panc	páncreas	SI	intestino delgado
Parot	parótidas	Gall	vesícula biliar

[a] Tejidos que no se segmentaron explícitamente.
[b] El intestino grueso (LI) se segmentó manualmente como una única estructura en la cohorte. Al compararlo con el *phantom* de Cristy-Eckerman, se considera que está compuesto por la suma del intestino grueso inferior (LLI) más el superior (ULI). Para el *phantom* de la ICRP, se considera que el LI está formado por el colon derecho (RC), el colon izquierdo (LC) y el tramo recto-sigmoide (RS).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

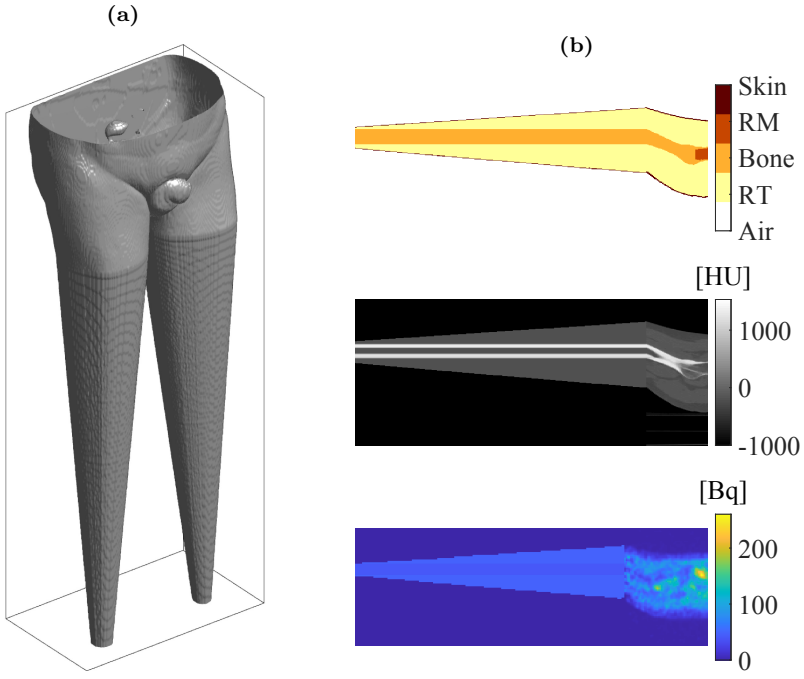


Figura Supl. IV.2.1. Ejemplo de piernas reconstruidas para una representación **(a)** 3D de la geometría y **(b)** slices representativas de, de arriba a abajo: el mapa de segmentación, mapa de unidades Hounsfield, y mapa de actividad.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

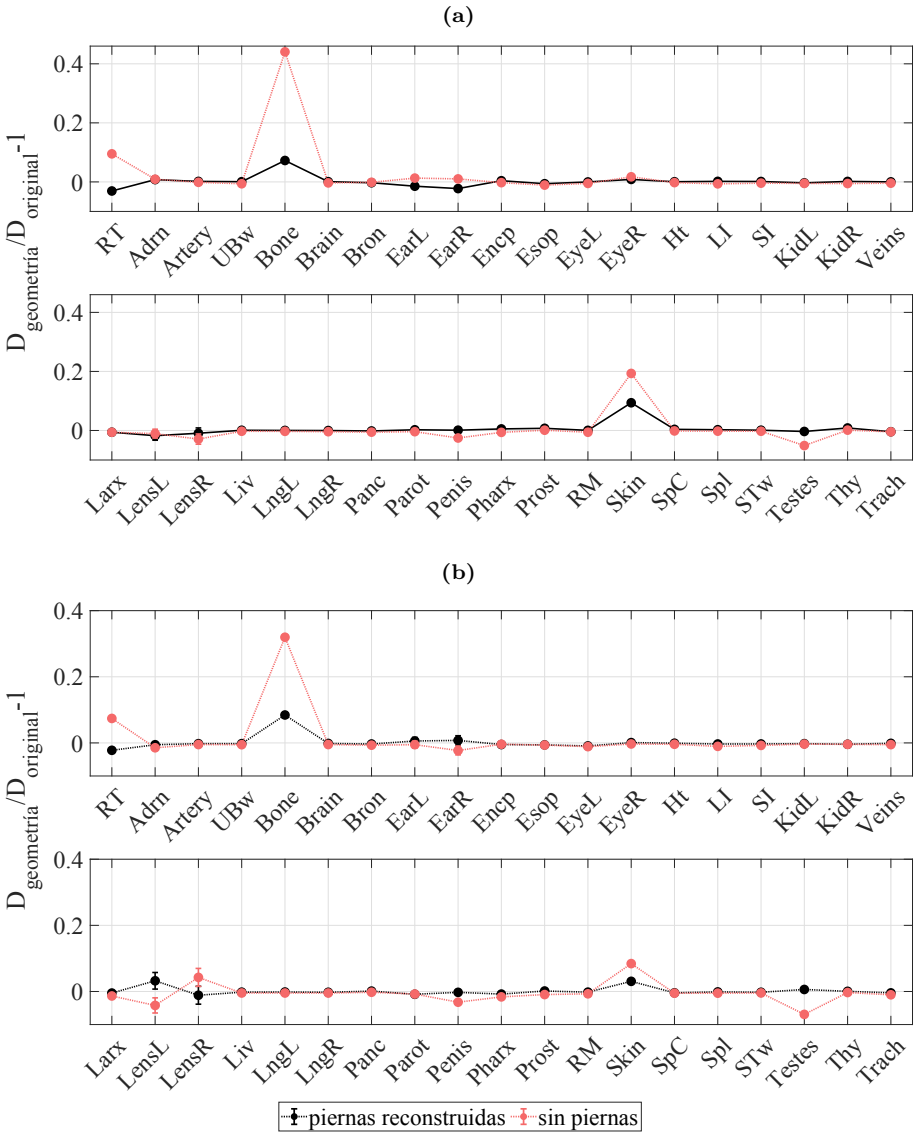


Figura Supl. IV.2.2. Validación de la reconstrucción de las piernas a partir de dos (**a** y **b**) pacientes con FDG-PET/CT de cuerpo completo tomados de un estudio previo [31]. Las dosis calculadas para el paciente al eliminar las piernas difieren hasta un 40 % para el hueso y un 20 % para la piel. Estas diferencias se reducen considerablemente cuando se aplica la metodología de reconstrucción (<10 %).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

3 Modelado biocinético adaptativo del iodo-131 en tratamientos de cáncer de tiroides: implicaciones de la dosimetría interna individualizada.

Jacobo Guiu-Souto[1], Sara Neira-Castro[2,3], Manuel Sánchez-García[1], Óscar López-Pouso[2], Miguel Pombar-Cameán[1,3], Juan Pardo-Montero[1,3].

[1]Departamento de Radiofísica e Protección Radiolóxica, Complexo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, España.

[2]Departamento de Matemática Aplicada, Universidad de Santiago de Compostela, España.

[3]Grupo de Imagen Molecular, Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago (IDIS), Santiago de Compostela, España.

Contribuciones. Conceptualización: SN, JGS; metodología: SN, JGS, JPM, OLP; software: SN, JGS, JPM; análisis: SN, JGS; datos: JGS, MPC, MSG; validación: SN, JGS, JPM, MPC, MSG; escritura: SN, JGS, JPM; supervisión: JGS, JPM; financiación: JPM.

Indicadores de Calidad. Revista: Journal of Radiological Protection. Categoría: Nuclear Science & Technology (20/34). IF: 1.394 (Q3).

Esta es una traducción al español por Sara Neira Castro a partir de un artículo originalmente publicado en inglés en el *Journal of Radiological Protection*: Guiu-Souto, J.; Neira-Castro, S.; Sánchez-García, M.; López Pouso, O.; Pombar-Cameán, M.; Pardo-Montero, J. Adaptive biokinetic modelling of iodine-131 in thyroid cancer treatments: implications on individualised internal dosimetry. *J Radiol Prot.* 2018; **38**(4):1501–1511. doi:10.1088/1361-6498/aae44e, ©2018 IOP Publishing Ltd. Reproducido con permiso de IOP Publishing. Reservados todos los derechos. La traducción no ha sido verificada por IOP Publishing.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Resumen

Las últimas recomendaciones del Consejo Europeo dictaminan que los tratamientos metabólicos deberían de ser planificados de acuerdo a las dosis de radiación administradas a los pacientes individuales, de forma análoga a la radioterapia de haces externos. Siguiendo estas directrices, en este trabajo se presenta un modelo biocinético novedoso para el ^{131}I, que permite obtener distribuciones de actividad realistas para pacientes particulares con cáncer de tiroides en ausencia de metástasis. A diferencia de otros modelos anteriormente propuestos, este permite individualizar la distribución de actividad de cada paciente a partir de medidas experimentales y un método de optimización.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

3.1 Introducción

El cáncer de tiroides presenta una tasa de incidencia de 6/100 000 mujeres y 2/100 000 hombres[172], que se ha ido incrementado durante las últimas décadas[173,174]. Incluso si la tendencia se mantiene, este tipo de cáncer se puede convertir en uno de los más comunes en los Estados Unidos de América[175]. El radioiodo ^{131}I es el tratamiento de referencia para pacientes con cáncer de tiroides bien diferenciado (CTD). Hasta la fecha, el principal enfoque de esta terapia todavía se basa en la administración de actividades fijas, que en ciertos casos pueden depender del peso del paciente[29]. Este método no permite conocer las dosis en tumor y en los órganos en riesgo. Los tratamientos repetitivos, requeridos en el caso de recurrencia de la enfermedad, pueden resultar en dosis preocupantes para órganos en riesgo, como la médula roja. Otra opción es el uso de modelos biocinéticos generalistas que son la base para cálculos dosimétricos. Sin embargo, los modelos generalistas no son útiles para obtener una dosimetría individualizada ya que cada paciente presenta su propio metabolismo.

Durante estas últimas décadas, las estimaciones de la dosis absorbida han progresado más que los modelos biocinéticos, yendo desde *phantoms* adultos hermafroditas estándar[33,35] a otros más realistas, como por ejemplo los *phantoms* antropomórficos/deformables[45,138,176,177] o incluso, análogamente a lo que ocurre en radioterapia externa, calculando sobre la anatomía del paciente real mediante tomografía computerizada[178]. Por lo tanto, el principal desafío pendiente no es la mejora de los cálculos en dosis, sino conocer la distribución de la actividad real en los pacientes. Unos modelos biocinéticos adaptativos más realistas pueden ser herramientas muy útiles de cara a alcanzar este objetivo.

La distribución biocinética del iodo se ha estudiado de forma extensiva y ya existen varios modelos que tratan de describirla[179–183]. El modelo presentado por la *International Commission on Radiological Protection* (ICRP) en su *Publication 53*[184] muestra una cinética simplificada con un bajo número de compartimentos. Esta simplicidad implica una alta imprecisión sobre la actividad acumulada y, por tanto, sobre el cálculo en dosis. Sin embargo, en la *Publication 128*[36] la ICRP presenta un modelo más complejo que describe el metabolismo del iodo con gran detalle, usando un gran número de compartimentos interconectados mediante sus correspondientes conjuntos de constantes de paso estándar. El ajuste de estas constantes a los datos experimentales, a partir de medidas experimentales de pacientes individuales, es difícil debido al alto número de grados de libertad que presenta el modelo. Asimismo, en ocasiones estos modelos no están indicados para pacientes que reciben cantidades terapéuticas de radioiodo ya que estas altas dosis de iodo podrían afectar a su metabolismo, como ocurre en el modelo reportado por la *Medical Internal Radiation Commission* (MIRD) en su informe de estimación de dosis No.5[180]. El modelo de la ICRP y los valores para la dosis absorbida presentados están

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

destinados para el uso en medicina nuclear diagnóstica y en investigación clínica con radioisótopos, y no se deberían emplear en terapia con radioisótopos.

La directiva Europea 2013/59/Euratom[82] dictamina que todas las exposiciones médicas de los pacientes con fines radioterapéuticos, incluyendo terapias de medicina nuclear (en adelante, radioterapia metabólica), deben de especificar las exposiciones de los volúmenes diana y los órganos en riesgo de forma individual. Adicionalmente, los volúmenes no-diana deben de recibir dosis tan bajas como sea razonablemente posible. Es importante enfatizar que el resultado del tratamiento depende de la dosis absorbida en tumor y no de la actividad administrada. De acuerdo con el último informe de la *European Association of Nuclear Medicine* (EAMN) sobre dosimetría interna[29], las terapias basadas en ^{131}I representan el 84 % de los pacientes en tratamiento y el 71 % de los tratamientos metabólicos, donde en la mayoría de los casos no se realiza una planificación de la dosis absorbida. Hasta la fecha, en el tratamiento del CDT no existen modelos y métodos bien establecidos para cuantificar las dosis absorbidas en los remanentes del tumor, que se podrían usar posteriormente como valores de prescripción, sino que el tratamiento se realiza mediante la administración de una actividad fija (según el estadio de la enfermedad).

Por lo tanto, es necesario desarrollar modelos biocinéticos adaptativos que permitan personalizar la dosimetría interna en cada tratamiento. En este trabajo se presenta un modelo biocinético a medio camino entre los modelos de la ICRP-53 y la ICRP-128. La ventaja de este modelo es que presenta una buena descripción de la biocinética del radioiodo, al mismo tiempo que su baja complejidad permite el ajuste del conjunto de constantes de paso a datos experimentales de pacientes. Estos datos se basan únicamente en tres medidas de actividad en distintas posiciones: cuerpo completo, tejido tiroideo y muestras en sangre. El cálculo de la distribución de actividad individualizada se obtiene mediante un método de optimización que ajusta el modelo a las medidas experimentales. Se analizó un grupo de varios pacientes y se comparó con los modelos biocinéticos generalistas previamente mencionados, además de a otros modelos empíricos estándar para la dosimetría en médula roja[185,186]. Este trabajo se centra en pacientes con cáncer de tiroides en ausencia de metástasis.

3.2 Materiales y Métodos

3.2.1 Descripción del modelo y cálculos dosimétricos

El modelo presentado aquí (ver Figura IV.3.1a) deriva de la ICRP *Publication 53*. Para adaptar este modelo al tratamiento del CTD se añadieron compartimentos adicionales. Primero, dado que el ^{131}I se administra vía oral, se usaron aquellos compartimentos correspondientes al modelo gastrointestinal

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

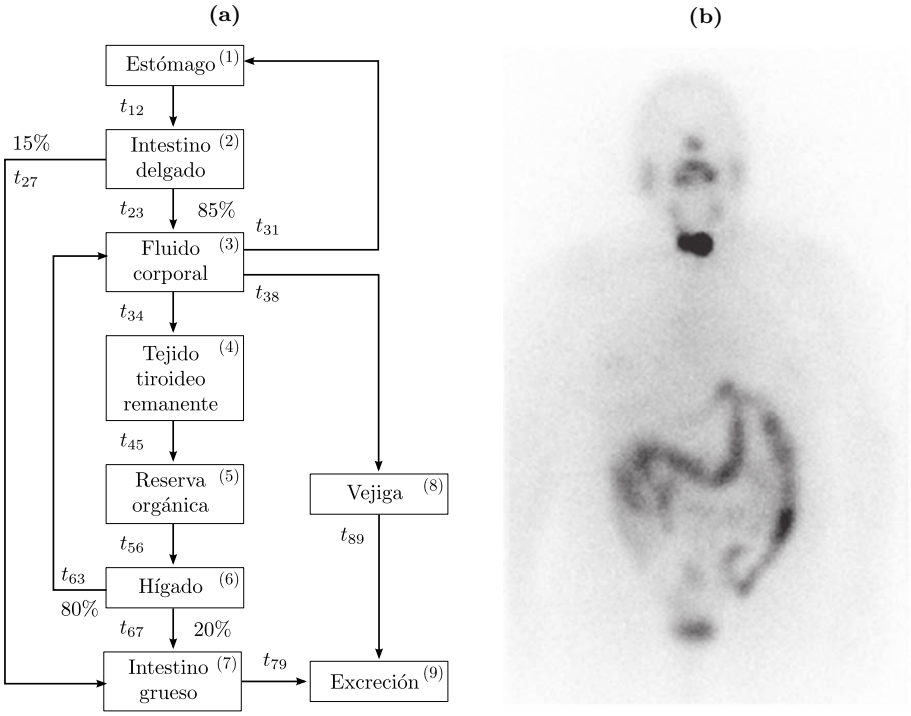


Figura IV.3.1: (a) Esquema del modelo compartimental propuesto para la biocinética del ^{131}I, t_{ij} se refiere a los coeficientes de vida media entre compartimentos. **(b)** Gammagrafía planar ilustrativa 24 h después de la administración de 3.7 GBq de ^{131}I.

humano[187]: estómago, intestino delgado, intestino grueso, vejiga y fluido corporal. En este punto, de acuerdo con la literatura reciente[36], se introdujo una retroalimentación entre el fluido corporal y el estómago. También se incluyó un compartimento que modela el tejido tiroideo remanente (TTR) postiroidectomía. El iodo orgánico e inorgánico se encuentran en dos reservas separadas, es decir: la reserva orgánica y los fluidos corporales, respectivamente. La desionización de las hormonas tiroideas tiene lugar en el hígado y, en ese momento, parte del iodo (en forma inorgánica) retorna al fluido corporal. Tal y como se muestra en la Figura IV.3.1b, los principales órganos que aparecen en la gammagrafía están incluidos en el modelo. Las glándulas salivares no se consideran debido a las limitaciones experimentales en la adquisición de los datos.

El modelo viene descrito por el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias acopladas:

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla IV.3.1: Valores iniciales de las constantes de paso para el modelo biocinético de la Figura IV.3.1. Las constantes de paso se expresan en términos de la vida media.

Compartimento de salida	Compartimento de entrada	Vida media (h)	Constante de paso[a] (h^{-1})
Estómago(1)	Intestino delgado(2)	$t_{12} = 3$	$k_{12} = 0.23$
Intestino delgado(2) [b]	Fluido corporal(3)	$t_{23} = 5$	$k_{23} = 0.14$
Intestino delgado(2) [b]	Intestino grueso(7)	$t_{27} = 5$	$k_{27} = 0.14$
Fluido corporal(3)	Estómago(1)	$t_{31} = 0.34$	$k_{31} = 2.04$
Fluido corporal(3)	TTR(4)	$t_{34} = 6$	$k_{34} = 0.12$
Fluido corporal(3)	Vejiga(8)	$t_{38} = 6$	$k_{38} = 0.12$
TTR(4)	Reserva orgánica(5)	$t_{45} = 480$	$k_{45} = 0.03$
Reserva orgánica(5)	Hígado(6)	$t_{56} = 8$	$k_{56} = 0.09$
Hígado(6)	Intestino delgado(7)	$t_{67} = 10$	$k_{67} = 0.07$
Hígado(6)	Fluido corporal(3)	$t_{63} = 10$	$k_{63} = 0.07$
Intestino grueso(7)	Exterior(9)	$t_{79} = 24$	$k_{79} = 0.03$
Vejiga(8)	Exterior(9)	$t_{89} = 8$	$k_{89} = 0.09$

[a] $k_{ij} = \log(2)/t_{ij}$.
[b] Fracciones de ramificación: (2)→(3) [85 %], (2)→(7) [15 %], (6)→(7) [20 %], (6)→(3) [80 %].

$$\frac{\mathrm{d}A_j(t)}{\mathrm{d}t} = (-k_{ji} - \lambda)A_j + \sum_{i \neq j} k_{ij} A_i(t) \qquad \text{(IV.3.1)}$$

donde $\lambda = 0.0864$ d^{-1} es la constante de desintegración del ^{131}I, A_j es la actividad del compartimento j, y $k_{ij} = \log(2)/t_{ij}$ son las constantes de paso, con t_{ij} como los coeficientes de vida media entre los compartimentos i y j. Los valores iniciales de las constantes de paso para el método de optimización se presentan en la Tabla IV.3.1. Estos valores se obtuvieron a partir de modelos biocinéticos generalistas [36,180–184]. Para resolver el modelo se empleó el método Runge-Kutta clásico de cuarto orden [127]. Como condición inicial, se consideró la actividad administrada (A_0) en el estómago y nula en el resto de compartimentos. Para obtener la actividad acumulada se usó el método de integración compuesto de Simpson [188].

Las dosis absorbidas se calcularon a partir de la actividad acumulada, aplicando *fracciones específicas absorbidas* (factores S) basadas en *phantoms* antropomórficos [35]. Los factores S permiten conocer la cantidad de radiación emitida por un órgano que es absorbida por otros órganos o por sí mismo. Estos factores dependen únicamente de la geometría/anatomía del *phantom*. Los resultados obtenidos se compararon frente a distintos modelos generalistas: ICRP-53, MIRD-5 e ICRP-128, considerando el valor de captación tabulado más bajo, normalmente del 5 %.

usc UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

3.2.2 Optimización y métodos numéricos

En este trabajo se implementó un método de optimización para ajustar las constantes de paso a la biocinética particular de cada paciente. La función coste se corresponde con las diferencias cuadradas entre las actividades teóricas y experimentales para el conjunto de compartimentos (C) y tiempos (N):

$$m(\boldsymbol{k}) = \min_{\boldsymbol{k}} \left\{ \sum_{m=1}^{C} \left(\sum_{n=1}^{N} \left(A_m(t_n) - X_m(t_n) \right)^2 \right) \right\} \qquad \text{(IV.3.2)}$$

donde $A(t)$ y $X(t)$ representan el valor de las actividades teóricas y experimentales para un determinado tiempo, n, respectivamente; y $\boldsymbol{k}$ es el vector de constantes de paso k_{ij}. Debido al alto número de constantes de paso involucradas en la optimización, la simulación por "fuerza bruta" no es adecuada. Por lo tanto, para minimizar la función objetivo se implementó un algoritmo tipo *annealing* [119]. Para cada iteración del método de optimización, el algoritmo resuelve las ecuaciones del modelo para un conjunto de constantes de paso aleatoriamente perturbadas y evalúa la función objetivo. La solución óptima es aquella que presenta el valor mínimo de la función objetivo.

La degeneración de la solución óptima está asociada con el número de entradas experimentales independientes. Para evaluar este fenómeno, se repitieron varias optimizaciones para obtener una distribución de las posibles soluciones (dosis absorbidas) del modelo. Primero, se obtuvo una distribución mediante el ajuste del modelo únicamente a un compartimento (denotada como *Optimización-1C*). Posteriormente, se extrajo una segunda distribución basada en tres compartimentos (*Optimización-3C*). El intervalo de degeneración de la dosis, correspondiente al i-ésimo compartimento para cada distribución, se determina mediante $C_i = (D_{i,9} - D_{i,1})/D_{i,5}$, donde $D_{i,d}$ denota la dosis absorbida (mGy MBq^{-1}) normalizada para el decil d-ésimo de la distribución asociada al compartimento i-ésimo. El parámetro C_i mide la dispersión de la distribución de dosis en cada compartimento. Se consideró que la amplitud del intervalo está definida por los deciles 10 % y 90 %, y se usó el valor central (D_5) como factor de normalización. La comparación entre ambas optimizaciones se analizó en función del coeficiente de reducción: $R_i = 1 - C_{i,\mathrm{Op-3C}}/C_{i,\mathrm{Op-1C}}$.

3.2.3 Datos experimentales

La estimación de la actividad en el cuerpo completo (WB) y TTR se realizó mediante un detector de centelleo (*Exploranium GR-130 Radiation Spectrometer Scintillation Detector*). La tasa de dosis externa medida en el paciente, es decir, la exposición (μSv h^{-1}), se midió a distintos tiempos tras la administración del radioiodo. El detector se colocó en distintas posiciones: a 2 m delante del

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

paciente para el WB y en contacto con el cuello cercano a la tiroides. En ambos casos, la cabeza y el cuerpo se mantuvieron erguidos y el detector se posicionó delante del paciente a la altura del cuello. El punto efectivo del detector se posicionó a 10 cm de la superficie del paciente. Solo se consideraron para este estudio pacientes con TTR (tras la tiroidectomía) en el cuello y ausencia de metástasis.

El coeficiente de calibración (19.2 ± 1.2 μSv kBq^{-1}), que transforma los valores en dosis del detector en actividad, se obtuvo mediante dos *phantoms* de inundación (longitud/radio: 10/5 cm y 30/15 cm) calibrados con 74 MBq de ^{131}I. El *phantom* pequeño representaba los remanentes (captación residual de la tiroides) y la calibración se realiza por contacto, mientras que el otro representaba el WB y se posicionó a 2 m del detector. Estos *phantoms* permitieron evaluar la constancia de las lecturas del detector durante del experimento. Adicionalmente, se compararon los coeficientes WB con las medidas correspondientes, tomadas justo después de la administración oral de ^{131}I cuando toda la actividad todavía se encontraba en el interior del paciente, es decir, 18.1 ± 1.1 μSv kBq^{-1}. Se observó un buen acuerdo entre ambos valores.

Se tomaron un total de seis muestras en sangre siguiendo un patrón similar al usado para las medidas de WB. Se recogieron muestras de 1 ml en tubos de ensayo y se analizaron mediante un monitor de contaminación (Berthold LB 124 SCINT). Se determinó un factor de conversión de 0.33 ± 0.05 cpm kBq^{-1} mediante una medida inicial del tubo de ensayo, calibrada a 37 MBq de ^{131}I. Finalmente, tras la estimación del volumen de sangre del paciente a partir de la fórmula de Nalder[189], se obtuvo la actividad total en este compartimento.

Se analizaron un total de 20 pacientes con cáncer de tiroides bien diferenciado: 15 mujeres con una edad media de 49 años (entre 34 y 78 años) y peso de 74 ± 12 kg; y 5 varones con una edad media de 49 años (entre 40 y 55 años) y peso de 90 ± 18 kg. Los pacientes seleccionados presentaban cáncer de tiroides, de tipo papilar o folicular, y tiroidectomía total. El TTR se trató mediante administración oral de 3.7 GBq de ^{131}I tras un régimen de suspensión del iodo durante 3 semanas.

3.3 Resultados y discusión

La Figura IV.3.2 muestra la actividad en los compartimentos del modelo para un paciente individual. Las medidas experimentales también se incluyen en la figura para el TTR, WB y fluido corporal. La evolución de la actividad total contenida en el paciente presenta un decaimiento exponencial, con un tiempo de residencia de 26.2 h. A las 30 h tras la administración el 80 % del iodo ha sido excretado, principalmente mediante la orina. La principal contribución a la actividad total a las 90 h se debe al TTR. Los fluidos corporales presentan un

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

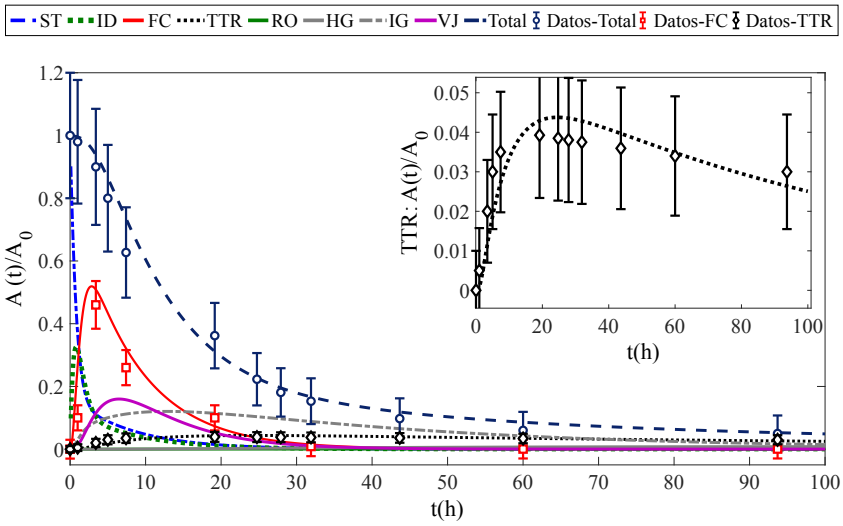


Figura IV.3.2: Actividad normalizada $(A(t)/A_0$ a $A_0 = 3.7$ GBq) de cada compartimento del modelo frente al tiempo (horas). "ST" denota el estómago; "ID" intestino delgado; "FC" fluido corporal; "TTR" tejido tiroideo remanente; "RO" reserva orgánica; "HI" hígado; "IG" intestino grueso; y "VJ" vejiga. "Total" representa la suma de actividad en todos los compartimentos, y "Datos" las medidas experimentales. La subfigura muestra un zoom de la región de baja actividad para destacar la actividad en TTR.

comportamiento biexponencial, con un tiempo de residencia de $9.2{\times}10^{-4}$ h/ml. El pico de la curva del fluido corporal se produce a las 5 h, la tasa de captación es más rápida que la de transferencia hacia la sangre. El compartimento TTR alcanza el máximo de captación a las 27 h tras la administración, con un valor de 4.7 %. Posteriormente, la cinética del compartimento está controlada fundamentalmente por la desintegración del iodo. El ajuste del modelo concuerda bien con los datos experimentales.

La dosimetría en médula roja se obtiene mediante la aplicación de los coeficientes de absorción de dosis (factores S) [35] a la actividad acumulada derivada de la Figura IV.3.2. La dosis equivalente en la médula roja (RM) es de 280 mGy. Este valor está en buen acuerdo con aquellos obtenidos mediante otros métodos empíricos, como el de la *Italian Association of Physics in Medicine* (AIFM) con un valor de 335.6 mGy [55,190], y Traino et al. con un valor de 329.1 mGy [191]. El método de la EAMN presenta un valor mayor, de 465.8 mGy [192,193]. El enfoque de la EANM evalúa la dosis absorbida en sangre asumiendo que es la misma que en la RM, de forma análoga al trabajo de Benua [194]. La AIMF estima directamente la dosis en la RM, basándose en

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

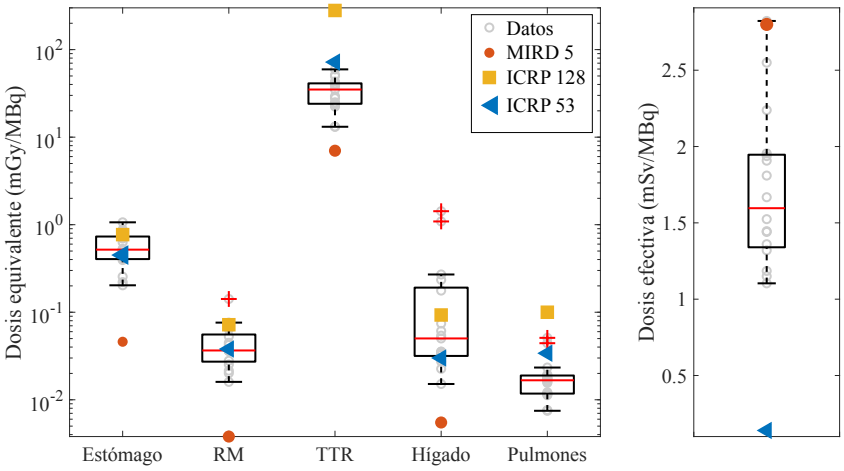


Figura IV.3.3: Imposibilidad de los modelos generalistas de describir la variabilidad entre pacientes: modelos de la ICRP-53, MIRD-5 e ICRP-128 frente al modelo propuesto. Número de pacientes analizados: 20. Panel izq.: dosis equivalente (mGy/MBq) para un conjunto de compartimentos: estómago, médula roja (RM), tejido tiroideo remanente (TTR), hígado y pulmones. Derecha: dosis efectiva (mSv/MBq). (○) se corresponde con las estimaciones del modelo; (●) al MIRD-5; (■) a la ICRP-128; y (◀) a la ICRP-53. En cada una de las cajas, la línea central indica la mediana, mientras que los límites inferior y superior de la caja indican los percentiles 25 y 75, respectivamente. Las barras se extienden hasta los puntos más extremos, con valores atípicos denotados por (+).

el escalado lineal de los factores S con la masa del paciente y asumiendo que las concentraciones de actividad en sangre y RM son iguales en radioterapia metabólica, mientras que Traino et al. proponen un método de escalado no lineal de los factores S por la masa de RM específica del paciente.

Cuando el modelo se ajusta a los datos experimentales, las soluciones obtenidas tras el *simulated annealing* pueden presentar cierta degeneración, dependiendo del número de grados de libertad del sistema. Esta degeneración se cuantifica mediante la realización de un conjunto de simulaciones repetidas, manteniendo condiciones iniciales y medidas experimentales idénticas, tal y como muestra la Figura IV.3.2. En la Tabla IV.3.2 se muestra la influencia sobre la dosimetría de incluir diferentes conjuntos de datos experimentales en el método de optimización. Se observó que usando solo un compartimento experimental, como la actividad total, la degeneración del modelo se incrementaba. El intervalo de degeneración normalizado, $C_{i,\mathrm{Op-1C}}$, es del orden de la mediana o superior para la mayoría de los compartimentos. La dosis en el TTR presenta variaciones entre 31.3 y 78.9 mGy/MBq, y la RM varía entre 0.056 a 0.085 mGy/MBq.

UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Esta degeneración sobre la dosis en RM no permite comparar el valor obtenido para la dosis en RM en el límite de la depresión de la médula roja (2 Gy). Por lo tanto, la optimización mediante un compartimento (basada en medidas en WB) no es adecuada para realizar una dosimetría individualizada.

Sin embargo, al añadir más datos experimentales a la optimización, para los compartimentos de sangre y TTR, la degeneración se reduce significativamente. El intervalo de degeneración normalizado $C_{i,\mathrm{Op-3C}}$ se reduce alrededor de un 80 % con respecto a $C_{i,\mathrm{Op-1C}}$. Una de las principales reducciones se observa para el TTR ($R_{\mathrm{TTR}} = 98.8\,\%$), lo que supone un resultado esperado debido a la relación de este compartimento con las medidas experimentales. La degeneración para la RM se reduce entorno al 77.1 %. Otra disminución importante tiene lugar para la vejiga, debido a la relación entre la vejiga y el fluido corporal (ver Figura IV.3.1), el cual se mide experimentalmente.

En la Figura IV.3.3 se presenta la comparación entre los modelos generalistas: ICRP-53, MIRD-5 e ICRP-128, y el modelo propuesto para el conjunto de pacientes. En primer lugar, se observó que las diferencias entre los pacientes es considerable y que los modelos generalistas no son capaces de describir cada biocinética individual. El modelo del MIRD 5 subestima la dosis para el conjunto completo de pacientes. La dosis equivalente por unidad de actividad en el estómago varía entre los 0.02 a los 0.14 mGy/MBq. La mediana de la distribución de pacientes es de 0.51 mGy/MBq, lo que concuerda con los dos modelos de la ICRP. Para el hígado, la dosis equivalente por unidad de actividad va desde 0.015 a 1.4 mGy/MBq, con una mediana de 0.05 mGy/MBq, valores que concuerdan con los modelos de la ICRP. La distribución de la dosis equivalente en los pulmones varía entre 0.007 y 0.05 mGy/MBq. En este caso, la mediana de la distribución de los pacientes, 0.017 mGy/MBq, es menor que la predicción de ambos modelos de la ICRP, con valores de 0.034 mGy/MBq y 0.1 mGy/MBq. El TTR presenta valores en el rango de 13.1 a 72 mGy/MBq, con una mediana de 34.9 mGy/MBq.

Para los pacientes considerados en este estudio, es decir, tratados con 3.7 GBq, la mediana de la dosis equivalente en RM es 133 mGy y el valor más alto es de 518 mGy. Estos valores están muy por debajo del límite de dosis de 2 Gy, asociado a la depresión de la médula roja[194,195]. En concordancia, la actividad de ^{131}I máxima permisible, considerando el valor máximo de distribución para la RM, es de 14.2 GBq, lo que concuerda con los resultados de Miranti et al.[186]

Finalmente, la dosis efectiva de los pacientes va desde los 4.1 Sv a 10.4 Sv. En este caso, los valores obtenidos están en el intervalo definido por las ICRP-53 e ICRP-128.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla IV.3.2: Degeneración del modelo en términos de de mGy/MBq para ciertos órganos. Número de simulaciones realizadas: 50. $D_{i,1}$, $D_{i,5}$, y $D_{i,9}$ son el primer decil, mediana y noveno decil, respectivamente. $C_{i,\mathrm{Op.-1C/3C}} = (D_{i,9} - D_{i,1})/D_{i,5}$ representa el intervalo de degeneración normalizado por la mediana. $R_i = 1 - C_{i,\mathrm{Op.-1C}}/C_{i,\mathrm{Op.-3C}}$ representa la reducción de la degeneración. RM—médula roja, TTR—tejido tiroideo remanente, y WB—cuerpo completo.

	Optimización de 1-compartimento					Optimización de 3-compartimentos					
Órganos	Media	$D_{i,1}$	$D_{i,5}$	$D_{i,9}$	$C_{i,\mathrm{Op.-1C}}$	Media	$D_{i,1}$	$D_{i,5}$	$D_{i,9}$	$C_{i,\mathrm{Op.-3C}}$	R(%)
Estómago	0.64	0.291	0.454	1.393	2.42	0.635	0.421	0.645	0.886	0.72	70.3
Intestino grueso	0.040	0.029	0.042	0.054	0.59	0.047	0.045	0.047	0.052	0.16	73.7
Riñones	0.038	0.024	0.035	0.059	0.98	0.054	0.047	0.058	0.059	0.20	79.4
Hígado	0.090	0.024	0.037	0.228	5.54	0.051	0.048	0.053	0.053	0.10	98.2
Pulmones	0.014	0.018	0.025	0.043	1.01	0.043	0.042	0.044	0.044	0.05	95.2
RM	0.065	0.056	0.065	0.085	0.44	0.076	0.068	0.076	0.081	0.17	77.1
TTR	59.4	31.3	68.1	78.9	0.69	44.5	44.3	44.5	44.7	0.01	98.8
Vejiga	0.49	0.072	0.27	1.38	4.87	0.32	0.21	0.29	0.455	0.85	82.6
WB	0.074	0.067	0.075	0.079	0.16	0.075	0.074	0.075	0.076	0.02	85.9

3.4 Conclusiones

En este trabajo se presenta un modelo biocinético novedoso con un grado de complejidad intermedio entre la ICRP-53 y la ICRP-128, que permite realizar dosimetría individualizada de forma realista para pacientes con cáncer de tiroides en ausencia de metástasis. Para ajustar el modelo a la biocinética de los pacientes, se implementa un método de optimización basado en el algoritmo *simulated annealing*. La degeneración inherente de la solución del modelo se reduce de manera significativa al añadir diferentes medidas experimentales (RTT, muestras en sangre y WB), tal y como se muestra en la Tabla IV.3.2. Se observa que usando solo un único conjunto de medidas experimentales (optimización de un único compartimento), la distribución de dosis en la médula roja es tan amplia que no permite comparar el valor obtenido con el límite de 2 Gy para la médula roja (asociado a la depresión de médula). Al contrario, la optimización basada en tres compartimentos ajusta los datos experimentales con buena concordancia y reduce significativamente la degeneración a un valor unívoco para la médula roja. Adicionalmente, este valor de dosis equivalente en médula roja es similar al de otros modelos empíricos basados en muestras de sangre y medidas en WB [185,186].

Se analizó un conjunto de pacientes y los resultados se compararon con los modelos generalistas, dos de la ICRP y el del MIRD. Se encontraron diferencias importantes entre distribuciones de dosis de pacientes obtenidas mediante el modelo propuesto y las predicciones generalistas. Los modelos generalistas están basados en valores de captación y constantes de paso estándar. Por este motivo, sus predicciones pueden ser útiles en aplicaciones poblacionales pero no en dosimetría individualizada. A nivel de médula roja se obtuvieron valores de dosis muy inferiores al límite de 200 cGy y las estimaciones de las actividades permisibles concuerdan con las de la literatura [185,186]. Para determinar de forma precisa la biocinética de cada paciente, no solo a nivel de RM, podría ser útil la programación de tratamientos en distintas fases: una de ellas consistente en la determinación de la tasa de dosis absorbida por órgano a partir de una actividad administrada conocida; y la otra consistente en optimizar el tratamiento de acuerdo con los valores de dosis recomendados para los tejidos sanos, así como para el tumor. Adicionalmente, la determinación de la dosis equivalente en TTR es crucial de cara a futuros estudios dosis-efecto.

En el futuro es necesario trabajar en la mejora de estos resultados, desarrollando procedimientos de imagen cuantitativa y cálculos de dosis más precisos, basados en la anatomía real del paciente. Para concluir, cabe destacar que el número de radiofármacos, así como sus aplicaciones, se han expandido significativamente y que el método abordado en este manuscrito es extensible a otros tratamientos metabólicos.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

4 Desarrollo de un modelo biocinético compartimental para radioterapia molecular con ^{131}I-CLR1404

Sara Neira[1], Araceli Gago-Arias[1,2,3], Isabel González-Crespo[1], Jacobo Guiu-Souto[4], Juan Pardo-Montero[1,2].

[1]Grupo de Física Médica y Biomatemáticas, Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago (IDIS), Santiago de Compostela, España.

[2]Departamento de Radiofísica, Complexo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, España.

[3]Instituto de Física, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago de Chile, Chile.

[4]Departamento de Radiofísica, Centro Oncolóxico de Galicia, A Coruña, España.

Contribuciones. Conceptualización: SN, JPM; metodología: SN, JPM; software: SN; análisis: SN, AGA, IGC, JGS, JPM; datos: SN, IGC; validación: SN, AGA, IGC, JGS, JPM; escritura: SN, JPM; supervisión: AGA, JGS, JPM; financiación: AGA, JGS, JPM

Indicadores de Calidad. Revista: Pharmaceutics. Categoría: Pharmacology & Pharmacy (29/276). IF: 6.321 (Q1).

Esta es una traducción al español por Sara Neira Castro a partir de un artículo originalmente publicado en inglés en el journal *Pharmaceutics*: Neira, S.; Gago-Arias, A.; Gónzalez-Crespo, I.; Guiu-Souto, J.; Pardo-Montero, J. Development of a Compartmental Pharmacokinetic Model for Molecular Radiotherapy with ^{131}I-CLR1404. *Pharmaceutics*. 2021; **13**(9):1497. doi:10.3390/pharmaceutics13091497. El contenido original de este trabajo está sometido a los términos de la licencia *Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)* ©2021 The Authors.

Resumen

En este trabajo se presenta un modelo farmacocinético para el CLR1404, un éter fosfolípido marcado con ^{124}I/^{131}I que ha surgido como un prometedor agente teragnóstico. Su construcción de centra en un proceso de desacoplado y un análisis posterior que permite refinar el modelo de forma óptima. Adicionalmente, se estudian una serie de alternativas más simples que pueden ser más adecuadas a nivel práctico: un modelo compartimental simplificado, y funciones bi- y monoexponenciales. Los datos experimentales empleados como referencia se extraen de la literatura. El modelo final queda compuesto por 17 compartimentos que describen la biocinética del CLR1404 y proporcionan una interpretación de los procesos involucrados en metabolismo del ^{124}I/^{131}I-CLR1404 a nivel de órgano.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

4.1 Introducción

El éter-fosfolípido CLR1404 (18-(p-iodofenil)octadecil fosfocolina) ha surgido en los últimos años como un interesante compuesto para aplicaciones en medicina nuclear. Los radiofármacos derivados, ^{124}I- y ^{131}I-CLR1404, tienen potencial interés en radioterapia molecular (MRT) como dúo teragnóstico. Varios estudios preclínicos han demostrado la supresión del crecimiento tumoral, su alta especificidad tumoral y de metástasis, y una retención prolongada para una variedad de líneas celulares, manteniendo una baja toxicidad en tejido sano [196–201]. Ya se han realizado algunos estudios en pacientes humanos [202–205] y el fármaco se encuentra actualmente en fase II del desarrollo clínico†. La administración del ^{124}I-CLR1404 permite realizar una evaluación pretratamiento de la biocinética del paciente mediante imagen PET, la cual ofrece una mayor calidad de imagen que la SPECT, mientras que el ^{131}I proporciona el efecto terapéutico debido a su vida media más larga y esquema de desintegración específico.

Los modelos biocinéticos compartimentales se llevan utilizado en cálculos de dosimetría interna en medicina nuclear desde hace tiempo. Estas herramientas matemáticas permiten modelar los mecanismos metabólicos del radiofármaco administrado, así como caracterizar la distribución de actividad en el organismo en función del tiempo. Por lo tanto, representan un recurso importante de cara a la dosimetría en MRT. Históricamente, se han empleado para derivar coeficientes de actividad estándar basados en medidas de actividad de cohortes de pacientes [150]. Estos valores tabulados sirven de base para el bien establecido formalismo MIRD, una metodología dosimétrica basada en el uso de coeficientes de dosis-actividad no individualizados que está normalizada tanto en aplicaciones diagnósticas como terapéuticas [34]. En este sentido, se han ido desarrollando varios modelos biocinéticos de radiofármacos, orientados tanto hacia terapia como diagnóstico [109,171,181–183,206,207].

Durante los últimos años se ha producido un cambio en las directrices referentes a los cálculos dosimétricos en medicina nuclear. Actualmente, la legislación de algunos países exige que la dosimetría interna sea individualizada para cada paciente que se somete a un procedimiento con radiofármacos, tal y como refleja la Directiva del Consejo Europeo 2013/59/Euratom [82] para la Unión Europea. Unos métodos de dosimetría interna más precisos para estas aplicaciones permitiría optimizar el tratamiento de forma individual, realizar estimaciones de riesgo asociado a la exposición a la radiación, así como evaluar el posible resultado del tratamiento [8]. Uno de los principales requisitos para lograr estimaciones de dosis de radiación precisas es una meticulosa caracterización de la biocinética, ya que representa la principal fuente de incertidumbre en los cálculos

† `https://www.cellectar.com/product-pipeline/clr-131`. Última consulta: 20 jul 2021.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

no individualizados [39]. Actualmente, muchos de los métodos y plataformas propuestos para la dosimetría individualizada se basan en la adquisición de datos biocinéticos experimentales específicos de los pacientes, tales como imágenes PET/SPECT en distintos puntos temporales tras la administración [31,58,75–78], que son posteriormente ajustados a una cierta forma funcional para obtener la distribución de actividad individualizada para cada paciente.

La caracterización de la captación del radiofármaco es posible si se adquieren suficientes imágenes, dinámicas o secuenciales, a lo largo del tiempo. Sin embargo, la adquisición exhaustiva de datos no siempre es viable en la práctica clínica, donde lo más habitual es que se disponga solo de unas pocas imágenes. En este contexto se puede emplear un modelo biocinético como la forma funcional necesaria para derivar distribuciones de actividad realistas y biológicamente coherentes en pacientes, ajustando el modelo a los datos experimentales disponibles para "completar los huecos" y obtener las curvas individualizadas de actividad en función del tiempo. Los modelos biocinéticos también pueden ser útiles de cara al estudio y optimización de los puntos temporales de adquisición en un contexto clínico.

En este trabajo, se presenta el desarrollo de un modelo biocinético compartimental para el ^{124}I/^{131}I-CLR1404. El modelo se construyó en base a series de datos experimentales previamente disponibles [202,203], mediante el ajuste de una *forcing function* para los datos en sangre y desacoplando cada serie de datos en subsistemas compartimentales. Posteriormente, se usó una metodología rigurosa que incluía la bondad del ajuste, un análisis de sensibilidad de Sobol y el Criterio de Información de Akaike para construir la forma óptima del modelo. Su principal objetivo es proporcionar una interpretación completa del comportamiento metabólico de este novedoso radiofármaco a nivel de tejido, así como asistir en el cálculo dosimétrico de cara a la planificación individualizada de tratamientos de MRT. Se evaluó el potencial del modelo como herramienta dosimétrica, en conjunto con otras alternativas más simples que pudieran ser más adecuadas para cálculos dosimétricos individualizados de aplicaciones con ^{124}I/^{131}I-CLR1404. Hasta donde sabemos, este es el primer modelo biocinético compartimental propuesto para el ^{124}I/^{131}I-CLR1404, que puede probar ser útil en el análisis de futuros datos clínicos relacionados con estos radiofármacos.

4.2 Materiales y métodos

4.2.1 Datos experimentales y procesado de datos

Puesto que el ^{124}/^{131}I-CLR1404 es un radiofármaco novedoso, todavía no aprobado para uso clínico ni comercialmente disponible, se emplearon los limitados datos disponibles en la literatura. Se importaron los datos del estudio

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

de Besemer et al.[202], donde a una paciente de cáncer de mama se le administraron actividades pretratamiento y terapéuticas de ^{124}I- y ^{131}I-CLR1404, respectivamente. En dicho estudio, se midió la concentración de actividad en diferentes instantes de tiempo mediante PET (^{124}I) y SPECT (^{131}I), y se reportaron para el hígado, pulmones, médula ósea (BM), pared del corazón, bazo, riñones, médula espinal y tumor (Figura 2 en Besemer et al.[202]). Adicionalmente, se importaron medidas de actividad en sangre y orina del trabajo de Grudzinski et al.[203] puesto que Besemer et al.[202] no reporta dichas series. En dicho estudio[203], se examinó la biocinética del ^{131}I-CLR1404 y se recopilaron muestras de orina y sangre a lo largo del tiempo para una cohorte de pacientes.

Los datos importados de estas publicaciones se procesaron para adaptarlos a los requisitos de este estudio. Las concentraciones de actividad por masa del órgano, reportadas por Besemer et al.[202], se convirtieron a concentraciones absolutas de actividad. Dado que las masas específicas de los órganos del paciente no fueron publicadas, se adoptaron los valores de referencia femeninos a partir de las publicaciones ICRP-89[46] e ICRP-133[43], tal y como se presentan en la Tabla IV.4.1. La actividad en la médula espinal, reportada por Besemer et al.[202], no se tuvo en cuenta durante el desarrollo del modelo debido a su baja captación de actividad. Para los órganos, durante el ajuste se incluyeron los conjuntos de datos tanto de la SPECT como de la PET: los datos PET extendidos hasta las 120 h posinyección y los datos SPECT desde las 120 h a las 505 h (el primer punto de la SPECT se encontraba en el rango cubierto por el PET y, por lo tanto, se descartó). En el caso del tumor había una importante discordancia entre la concentración de actividad PET y SPECT. Por lo tanto, los puntos SPECT se ajustaron a una función exponencial y se escalaron a partir del último punto PET (120 h). Para el proceso de ajuste de los datos, se consideró una incertidumbre relativa del 5 % para cada medida experimental, a excepción de los datos derivados del SPECT para el tumor para los que se tomó un valor del 10 %.

Los datos de Grudzinski et al.[203] se procesaron para incluir la desintegración física. Se tomó la media y las desviaciones estándar para la cohorte como medidas de actividad en orina y sangre con su correspondiente incertidumbre. Se omitió del análisis uno de los puntos de la serie de orina ($t = 120$ h) dado que su dispersión era demasiado baja como para representar fielmente la distribución de la cohorte.

4.2.2 Datos experimentales en modelos de xenoinjerto y procesado de datos

Para una validación más completa del modelo se incorporaron datos disponibles a partir de un estudio en ratones. Baiu et al.[196] inocularon una actividad diagnóstica de ^{124}I-CLR1404 en modelos de ratón de xenoinjerto con distintas

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla IV.4.1: Resumen de las masas de los órganos empleadas para escalar las actividades por masa, reportadas por Besemer et al.[202], a actividades relativas totales y contenido relativo de sangre por órgano en humanos: [a] tomado de la Tabla A.2 de la ICRP-133[43] (tejido con sangre); [b]Tabla 2.8 de la ICRP-89[46] (tejido con sangre); [c]Masa reportada por Besemer et al.[202]; [d]Tabla 7.7.2 de la ICRP-89[46].

Órgano	Masa [g]	Fracciones de sangre iniciales[d] [%]
Pared del corazón	291[a]	1.0
Riñones	357[a]	2.0
Hígado	1810[a]	10.0
Pulmones	950[b]	10.5
Médula ósea (BM)	1064[a]	4.0
Bazo	187[a]	1.4
Tumor	38[c]	0.0

líneas de células tumorales. La evolución de la actividad en tejido se recogió mediante la adquisición de varios escáneres PET/CT secuenciales a lo largo del tiempo y las actividades resultantes se corrigieron para tener en cuenta la desintegración física del ^{131}I-CLR1404. Los resultados de estas medidas, reportados en sus Materiales Suplementarios (Tablas 2-5), se importaron y procesaron con el objetivo de ajustar el modelo propuesto. Sin embargo, al contrario que Besemer et al.[202], no se reportan datos ni de actividad excretada ni de sangre.

En esta publicación, las actividades en los órganos se expresan como concentraciones, en unidades de %/g, aunque no se publicaron las masas específicas de los ratones. Para transformar estas concentraciones de actividad a actividades absolutas, se adoptaron las masas del modelo murino de 30 g reportado por Keenan et al.[208], Tabla IV.4.2. Se asumió que la masa de los órganos se mantiene constante durante el intervalo de tiempo entre la inyección de la actividad y la completa eliminación del radiofármaco del organismo.

Tras la inyección diagnóstica, Baiu et al.[196] administraron una inyección terapéutica de ^{131}I-CLR1404 y midieron la evolución del volumen del tumor con el tiempo (Figura 4 de Baiu et al.[196]). Esta variación en volumen se tuvo en cuenta al procesar las concentraciones de actividad para el tumor.

4.2.3 Métodos matemáticos

Los ajustes del modelo biocinético a los datos experimentales se llevaron a cabo mediante un código de optimización propio basado en el algoritmo *simulated annealing*[211] (SA), el cual se implementó en MATLAB (The MathWorks, Natick, MA). La función objetivo se formuló como la suma ponderada de los residuales

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla IV.4.2: Masas de los órganos empleadas para escalar las concentraciones de actividad [%/g] a actividades absolutas [%], y fracciones en sangre teóricas en ratón. Las masas y fracciones en sangre se tomaron de Keenan et al.[208] y Kaliss y Pressman[209], a excepción de: [a]la masa de Kostou et al.[210], y [b]la misma fracción en sangre que en humanos, tomada de la ICRP-89[46].

Órgano	Masa [g]	Fracciones de sangre iniciales [%]
Corazón[b]	0.291	0.1
Riñones	0.374	4.8
Hígado	2.150	23.0
Pulmones	0.107	2.6
Médula ósea[a, b]	1.049	4.0

cuadrados (*weighted residual sum of squares*, *WRSS*):

$$WRSS = \sum_{s=1}^{S} \sum_{p=1}^{P_S} \frac{\left(A_{s,p}^{\mathrm{obs}} - A_{s,p}^{\mathrm{th}}\right)^2}{\sigma_{s,p}^2}, \tag{IV.4.1}$$

donde A^{obs} es la actividad relativa medida y A^{th} es la predicción del modelo; s recorre cada uno de los órganos/tejidos; y p el número de puntos temporales en cada órgano/tejido. Los pesos se definen como la inversa de la varianza de la medida, $\sigma_{s,p}^2$.

Puesto que la actividad experimental en cada órgano se modela como una fracción en sangre más una o varias contribuciones del tejido seco, las actividades modeladas se calcularon como:

$$A_s^{\mathrm{th}} = \sum_{i \in s} y_i(t) + f_s \; y_{\mathrm{sangre}}(t), \tag{IV.4.2}$$

donde $A_s^{\mathrm{th}}(t)$ es la actividad en el órgano/tejido s a tiempo t, f_s es su fracción en sangre, e i representa cada uno de los compartimentos que conforman el s-órgano correspondiente. Las fracciones en sangre de referencia, tomadas de la ICRP-89[46] (Tabla 7.7.2 correspondiente), se reportan en la Tabla IV.4.1. Tanto la contribución en sangre para la vejiga como para el tumor se consideraron despreciables. La variabilidad de las fracciones en sangre, f_s, se limitó durante el ajuste al rango $\pm 30\,\%$ de su valor inicial.

Para comparar modelos con distinto número de parámetros y valores de la función objetivo, en varias etapas se emplea el Criterio de Información de Akaike con corrección para el tamaño de la muestra[125] (AIC_{c}). Esta metodología clasifica los modelos de acuerdo al valor de su función objetivo y el número de parámetros:

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

$$AIC_{\mathrm{c}} = N \log\left(\frac{WRSS}{N}\right) + 2K + \frac{2K(K+1)}{N-K-1}, \qquad \text{(IV.4.3)}$$

siendo N el número total de puntos experimentales y K el número de parámetros del modelo. Se priorizan los modelos con bajo AIC_{c}.

En búsqueda de potenciales fuentes de mejora y simplificación, durante el desarrollo del modelo se llevó a cabo un análisis de sensibilidad. Para investigar cuales son los parámetros que afectan en mayor medida al ajuste de los datos experimentales y cuales podrían descartarse se recurrió a los índices de Sobol[121,122]. Los índices de Sobol de primer orden y orden total se obtienen mediante la descomposición de la varianza de la salida de una función, en función de la varianza de sus parámetros. Los índices de primer orden, S_i, miden el impacto de la variación individual de cada parámetro, donde $S_i \sim 1$ indica que un parámetro condiciona fuertemente la salida de la función y $S_i \sim 0$ sugiere poca influencia a primer orden. Por otra parte, los índices de orden total, $S_{T,i}$, consideran no solo la variación de cada parámetro de forma separada, sino cada una de las diferentes interacciones entre ellos. Esto es, un parámetro puede afectar a la salida de la función cuando interacciona en combinación con otros factores. Un valor bajo del índice de orden total, $S_{T,i} \sim 0$, indica que el parámetro no es relevante para el modelo (tanto individualmente como en asociación con otros) y que, por lo tanto, se puede omitir. Los detalles acerca de la metodología de Sobol se recogen en la Sección Suplementaria 4.6.

4.2.4 Construcción del modelo biocinético: desacopado y *forcing function*

El modelo biocinético se construye siguiendo un procedimiento sistemático basado en un proceso de desacoplado, aplicado a los datos experimentales y apoyado por un análisis en función de: la bondad del ajuste, un análisis de sensibilidad de Sobol y el criterio de información de Akaike. Esta metodología se aplicó sobre los datos clínicos reportados en la Sección 4.2.1. Los datos preclínicos (Sección 4.2.2) sirvieron para una validación más extensa, aunque no durante la construcción del modelo.

El sistema se desacopló en subsistemas usando una *forcing function* asociada al compartimento sanguíneo, como describe Foster[113]. Esta metodología permitió además obtener un valor inicial aproximado de las constantes de paso, empleado durante el ajuste final. El método se aplicó de la siguiente forma: en primer lugar, se definió una *forcing function* mediante el ajuste de los datos en sangre a una función biexponencial; posteriormente, esta forma funcional se usó para bloquear la evolución de la actividad en sangre del subsistema; finalmente, esta estructura se ajustó a los datos experimentales del órgano en estudio y se evaluó su idoneidad. Se investigaron distintas alternativas para el modelado

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

funcional de las actividades en cada órgano/tejido.

Este procedimiento se ilustra en las Figuras IV.4.1 y IV.4.2. Matemáticamente, la ecuación que describe la alternativa más simple (ver Figura IV.4.1a) viene dada por:

$$\frac{\mathrm{d}y_{\text{tejido}}}{\mathrm{d}t}(t) = k_2\ h_{\text{sangre}}(t) - k_1\ y_{\text{tejido}}(t), \tag{IV.4.4}$$

donde h_{sangre} es la *forcing function* biexponencial, y_{tejido} es la curva de actividad en función del tiempo en el tejido, y k_1 y k_2 son las constantes de paso que comunican los compartimentos. Las ecuaciones resultantes se ajustan a los datos experimentales del órgano bajo estudio, considerando que la actividad medida es la suma de dos contribuciones: una fracción debida al contenido de sangre del órgano más la contribución de un compartimento que representa la proporción de *tejido seco* (tejido que no contiene sangre). Como consecuencia, el número de parámetros a resolver es el número de constantes de paso k más las fracciones de volumen en sangre. Los detalles precisos acerca del proceso de ajuste se abordan en la siguiente sección.

4.2.5 Simplificaciones del modelo y aplicación clínica

En el contexto clínico es habitual que solo se puedan realizar unas pocas medidas experimentales. En esta situación, los modelos biocinéticos complejos pueden verse limitados debido al restringido número de datos experimentales, lo que puede implicar que los parámetros del modelo no puedan ser determinados de forma única. Por ello, un modelo más simple puede resultar más conveniente. En este caso, se caracterizó el comportamiento de tres simplificaciones en comparación con el modelo biocinético completo, evaluando el compromiso entre el error en la predicción y el número de medidas:

i) una versión simplificada del modelo completo, con un único compartimento por órgano (dos constantes de paso), a excepción del tumor.

ii) un ajuste biexponencial, tanto para el el conjunto completo de datos experimentales como para diferentes combinaciones de cuatro de estas medidas.

iii) un ajuste monoexponencial (desintegración física) a solamente uno de los puntos experimentales (24 h, 48 h, o 120 h).

El resultado de las distintas aproximaciones se comparó en términos de la actividad integrada en el tiempo (actividad acumulada, $\tilde{A}$).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

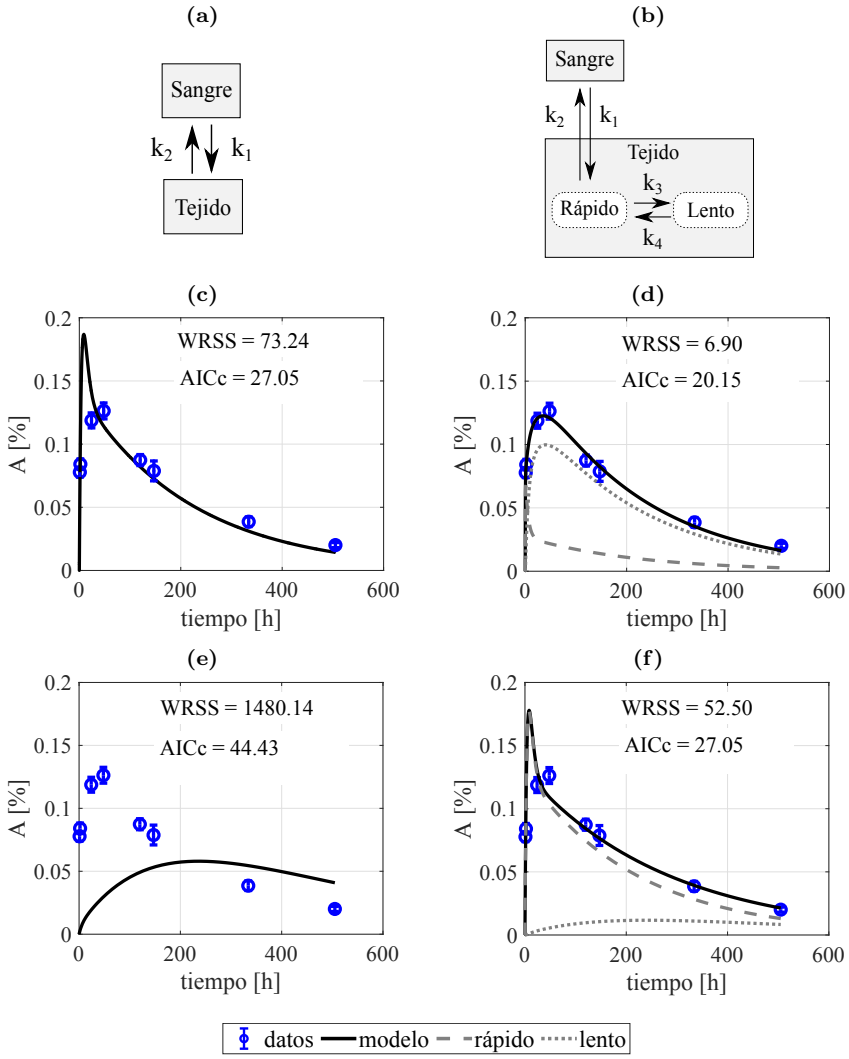


Figura IV.4.1: Ejemplo del método de desacoplado para el subsistema del tumor, restringido por una *forcing function* biexponencial para el compartimento de la sangre. El panel (**a**) muestra un modelo simple de dos compartimentos que se ajustó a los datos asumiendo: (**c**) intercambio bidireccional sangre-tejido y (**e**) solo la dirección sangre-tejido ($k_2 = 0$). El panel (**b**) muestra un modelo de tres compartimentos que se ajustó asumiendo: (**d**) cuatro direcciones de intercambio sangre-*rápido* y sangre-*lento* y (**f**) tres rutas de intercambio (*lento*-*rápido* se cancela, $k_4 = 0$). $WRSS$ y AIC_c se refieren a la suma ponderada de los residuales cuadrados y al Criterio de Información de Akaike con corrección por el tamaño de la muestra para cada ajuste.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

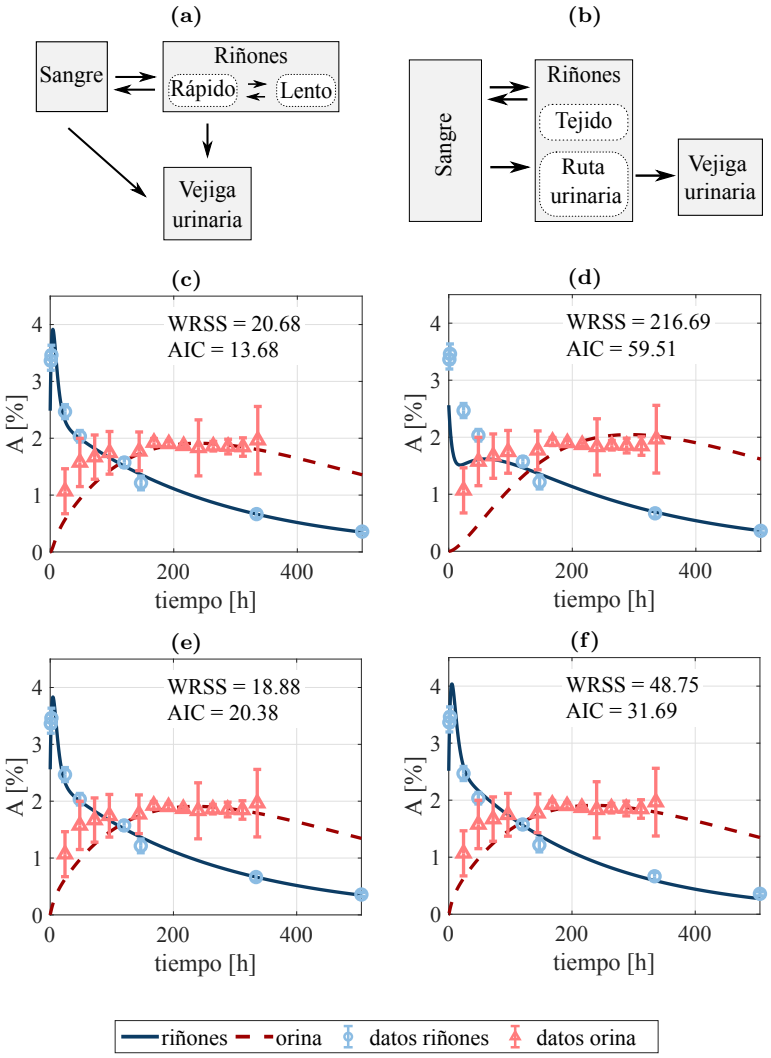


Figura IV.4.2: Diseño compartimental durante el proceso de desacoplado para los datos de actividad excretada: (**a**) la actividad excretada puede llegar desde la componente *rápida* de los riñones o directamente desde la sangre. Los datos se ajustaron para varias combinaciones del sistema, definidas mediante la cancelación de distintas constantes de paso, entre ellas: (**c**) eliminadas las componentes sangre-vejiga y *lenta*-a-*rápida* y (**e**) ninguna. Se examinó un segundo esquema (**b**) donde la actividad excretada pasa desde la sangre a la vejiga a través de la ruta urinaria (estructura análoga a la empleada por Giussani et al.[110] para la FCH). El ajuste se realizó para los casos donde se anuló: (**d**) la componente tejido-sangre y (**f**) ninguna. $WRSS$ y AIC_c se refieren a la suma ponderada de los residuales cuadrados y al Criterio de Información de Akaike con corrección por el tamaño de la muestra para cada ajuste.

4.3 Resultados

4.3.1 Construcción del modelo biocinético

El proceso de construcción del modelo mediante el desacoplado se ilustra en la Figura IV.4.1 (para el tumor). Se propusieron dos estructuras para cada órgano. El modelo más simple considera que el tejido queda descrito por un único compartimento, Figura IV.4.1a. Los datos del órgano se ajustaron considerando bien un intercambio bidireccional entre el tejido y la sangre ($k_1 \neq 0$, $k_2 \neq 0$, Figura IV.4.1c), bien que el tejido se comporta como un sumidero de actividad[‡] ($k_2 = 0$, Figura IV.4.1e). Asimismo, se consideró un segundo tipo de estructura para la cual el tejido está formado por dos componentes: una *rápida* y una *lenta* (Figura IV.4.1b). De forma análoga al caso anterior, los datos se ajustaron considerando cuatro direcciones de intercambio ($k_1 \neq$, $k_2 \neq 0$, $k_3 \neq 0$, $k_4 \neq 0$, Figura IV.4.1d) y el caso donde la componente *lenta* se comporta como sumidero ($k_4 = 0$, Figura IV.4.1f). Los ajustes resultantes se evaluaron en función del valor de la función objetivo y el AIC_c, indicadores a partir de los cuales se seleccionó la estructura más adecuada para ser incorporada al modelo final. En el caso del ejemplo presentado, el modelo escogido fue el de dos compartimentos y cuatro constantes de paso (Figura IV.4.1d).

Para el caso particular del modelado de la actividad excretada se examinaron dos escenarios ligeramente distintos. En la primera estructura (Figura IV.4.2a), la actividad en la vejiga urinaria puede entrar tanto desde la componente *rápida* de los riñones como directamente desde la sangre. En el segundo escenario (Figura IV.4.2b), la actividad en la vejiga pasa desde la sangre a través de una *ruta urinaria*. Este último esquema es análogo al implementado por Giussani et al.[110] para modelar la biocinética de la fluorocolina. Al igual que en el caso anterior, se realizaron varios ajustes para distintas combinaciones de las constantes de paso. Finalmente, se escogió el modelo representado en la Figura IV.4.2a, sin la ruta sangre-vejiga, como la mejor opción (ajuste mostrado en la Figura IV.4.2c). Esta estructura resultó en un $AICc$ de 13.68, (versus un 20.38, 31.69, y 59.51 para las alternativas mostradas en las Figuras IV.4.2e,f,d, respectivamente).

Tras el proceso de desacoplado, el modelo completo resultante (Figura IV.4.3) quedó formado por 18 compartimentos, los cuales representan 10 estructuras: 7 órganos (bazo, médula ósea, pared del corazón, riñones, hígado y pulmones), una estructura para los tejidos restantes (que tiene en cuenta los tejidos no modelados explícitamente, RT), el tumor, la sangre y los contenidos de la vejiga urinaria. El análisis tras el desacoplado reveló que, en general, cada órgano quedaba bien modelado mediante dos compartimentos y cuatro paráme-

[‡]Es decir, la actividad que entra se fija al tejido y no presenta eliminación biológica hacia otros compartimentos.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

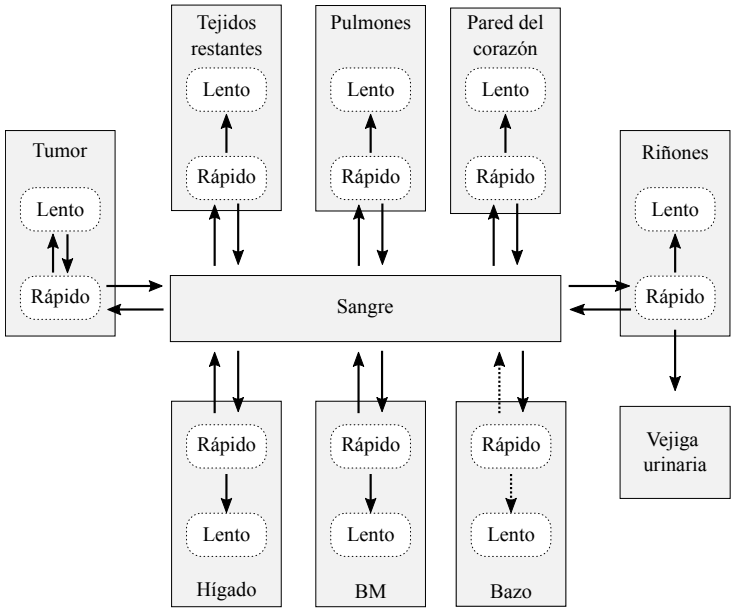


Figura IV.4.3: Esquema del modelo biocinético compartimental propuesto para el CLR1404. Las flechas discontinuas representan aquellas contribuciones que se consideraron inicialmente tras el proceso de desacoplado pero que se descartaron tras un cuidadoso análisis. Las flechas sólidas representan las rutas de intercambio del modelo final.

tros ajustables: tres constantes de paso que describen el flujo de CLR1404 entre los compartimentos *rápido* y *lento* y la sangre; más un parámetro extra que tiene en cuenta el volumen de sangre de cada órgano, denotado como *fracción en sangre*. Por lo tanto, los compartimentos para cada uno de los órganos caracterizados en el modelo deben de ser interpretados como *tejido seco* (sin incluir la fracción en sangre).

El modelo compartimental presentado en la Figura IV.4.3 se describe matemáticamente mediante un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias (EDOs):

$$\frac{\mathrm{d}y_i}{\mathrm{d}t}(t) = \sum_j k_{j,i}\ y_j(t) - \sum_j k_{i,j}\ y_i(t) - \lambda\ y_i(t), \qquad \text{(IV.4.5)}$$

donde y_i es el porcentaje de actividad inicial inyectada en el i-ésimo compartimento, $k_{i,j}$ es la constante de paso entre el compartimento i al j, y λ es la constante de desintegración física del radioisótopo. El sistema de EDOs detallado

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

se presenta en la Sección Suplementaria 4.6.

4.3.2 Refinado del modelo: ajuste de los datos

Esta primera propuesta para el modelo (Figura IV.4.3) se analizó en busca de fuentes de simplificación. En primer lugar, se levantó la restricción de la *forcing function* sobre la sangre y se ajustó el modelo completo a los datos experimentales disponibles. El proceso de ajuste se realizó minimizando la *WRSS*, dada por la Ecuación IV.4.1, con actividades dadas por la Ecuación IV.4.2.

El ajuste mostró que la constante de paso entre las componentes *rápida*-a-*lenta* para el bazo convergía a cero. Por lo tanto, se eliminó el compartimento *lento* del bazo.

4.3.3 Refinado del modelo: análisis de Sobol

Para cada parámetro del modelo se estimaron los índices de Sobol de primer orden y orden total. El análisis de la varianza se realizó mediante un cálculo Monte Carlo donde se perturbaron los parámetros del modelo siguiendo una distribución normal, de media cero y desviación típica relativa del 10 %. Este proceso involucró un coste computacional total de $M(K+2)$ operaciones, con $M = 5{\times}10^4$ y K representando el número de parámetros del modelo.

El análisis de Sobol, cuyos resultados se muestran en la Sección Suplementaria 4.6 (Tablas Suplementarias IV.4.1 y IV.4.2), condujo a una simplificación adicional: la dirección de intercambio bazo-sangre se eliminó (haciendo que el bazo se comporte como un sumidero) debido a que ambos índices de Sobol se anulan.

4.3.4 Ajuste final del modelo

El modelo final quedó compuesto por 17 compartimentos, gobernados por 24 constantes de paso y 6 fracciones en sangre, tal y como se muestra en la Figura IV.4.3 (solo flechas sólidas). El software DAISY [116] lo clasificó como *globalmente identificable*, bajo condiciones iniciales de actividad nula para todos los compartimentos, a excepción de la inyección instantánea en la sangre.

En las Figuras IV.4.4 y IV.4.5 se presenta el ajuste del modelo a los datos experimentales, mientras que en la Tabla IV.4.3 se recoge el valor de los parámetros tras el ajuste. La bondad del ajuste, calculada como la *WRSS* dividida por el número de grados de libertad, alcanzó un valor de 1.22. Las incertidumbres de los parámetros se estimaron mediante una simulación Monte Carlo [212], donde se ajustó el modelo a distintos conjuntos de medidas experimentales aleatoriamente

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla IV.4.3: Valores de los parámetros y desviaciones típicas calculadas mediante simulaciones Monte Carlo, obtenidas tras 100 lanzamientos del algoritmo de optimización con conjuntos de datos muestreados estocásticamente a partir de los puntos experimentales y sus incertidumbres.

Constante de paso [h^{-1}]			
Descripción	Valor±std	Descripción	Valor±std
Sangre to corazón-*rápido*	$(2.3 \pm 0.6)\times10^{-1}$	Pulmones-*rápido* a *lento*	$(3.6 \pm 1.0)\times10^{-3}$
Corazón-*rápido* a sangre	(6.8 ± 1.7)	Hígado *rápido* a sangre	$(9.2 \pm 3.7)\times10^{-1}$
Corazón-*rápido* a *lento*	$(9.3 \pm 2.7)\times10^{-4}$	Sangre a hígado-*rápido*	$(6.1 \pm 3.1)\times10^{-2}$
Sangre a riñones-*rápido*	$(1.2 \pm 0.7)\times10^{-2}$	Hígado-*rápido* a *lento*	$(2.5 \pm 1.0)\times10^{-3}$
Riñones-*rápido* a sangre	$(4.1 \pm 1.8)\times10^{-1}$	Sangre a BM-*rápido*	$(1.0 \pm 0.3)\times10^{-3}$
Riñones-*rápido* a *lento*	$(2.1 \pm 0.7)\times10^{-3}$	BM-*rápido* a sangre	$(2.9 \pm 1.3)\times10^{-2}$
Sangre a tumor-*rápido*	$(1.7 \pm 0.6)\times10^{-2}$	BM-*rápido* a lento	$(2.0 \pm 0.9)\times10^{-3}$
Tumor-*rápido* a sangre	$(2.0 \pm 0.8)\times10^{1}$	Sangre a RT-*rápido*	$(3.6 \pm 0.4)\times10^{-2}$
Tumor-*rápido* a *lento*	$(1.0 \pm 0.2)\times10^{-1}$	RT-*rápido* a sangre	$(2.8 \pm 0.4)\times10^{-2}$
Tumor-*lento* a *rápido*	$(2.6 \pm 0.5)\times10^{-2}$	RT-*rápido* a *lento*	$(1.1 \pm 0.2)\times10^{-3}$
Sangre a pulmones-*rápido*	$(3.4 \pm 2.0)\times10^{-3}$	Riñones-*rápido* a orina	$(1.9 \pm 0.4)\times10^{-2}$
Pulmones-*rápido* a sangre	$(5.0 \pm 3.1)\times10^{-2}$	Sangre a bazo	$(1.6 \pm 0.3)\times10^{-5}$
Fracción de sangre [%]			
Órgano	Valor±std	Órgano	Valor±std
Médula ósea	3.9 ± 0.2	Hígado	8.2 ± 1.5
Pared del corazón	0.8 ± 0.1	Pulmones	7.7 ± 0.4
Riñones	2.7 ± 0.5	Bazo	1.3 ± 0.1

Tabla IV.4.4: Ejemplo de algunas de las simplificaciones examinadas (donde se eliminó la componente *rápida* de algunos órganos del modelo) y sus valores para la WRSS, bondad del ajuste y criterio de información de Akaike.

Descripción	WRSS	Bondad del ajuste	AIC_c
Modelo completo	62.16	1.22	75.76
Compart. corazón-*lento* eliminado	76.92	1.48	87.93
Compart. hígado-*lento* eliminado	83.09	1.60	94.19
Compart. hígado y corazón -*lentos* eliminados	86.73	1.64	92.76
Compart. *lentos* eliminados excepto tumor	108.90	1.91	93.40

perturbadas (siguiendo una distribución normal y la desviación típica de los datos). Este proceso se repitió para 100 lanzamientos del algoritmo SA, tras los cuales se estimó la incertidumbre a partir de la desviación típica de los parámetros ajustados.

Aunque la estructura presentada en la Figura IV.4.3 es la mejor alternativa, durante la construcción del modelo se realizaron varios exámenes sobre algunas versiones modificadas, cuyas métricas se presentan en la Tabla IV.4.4.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

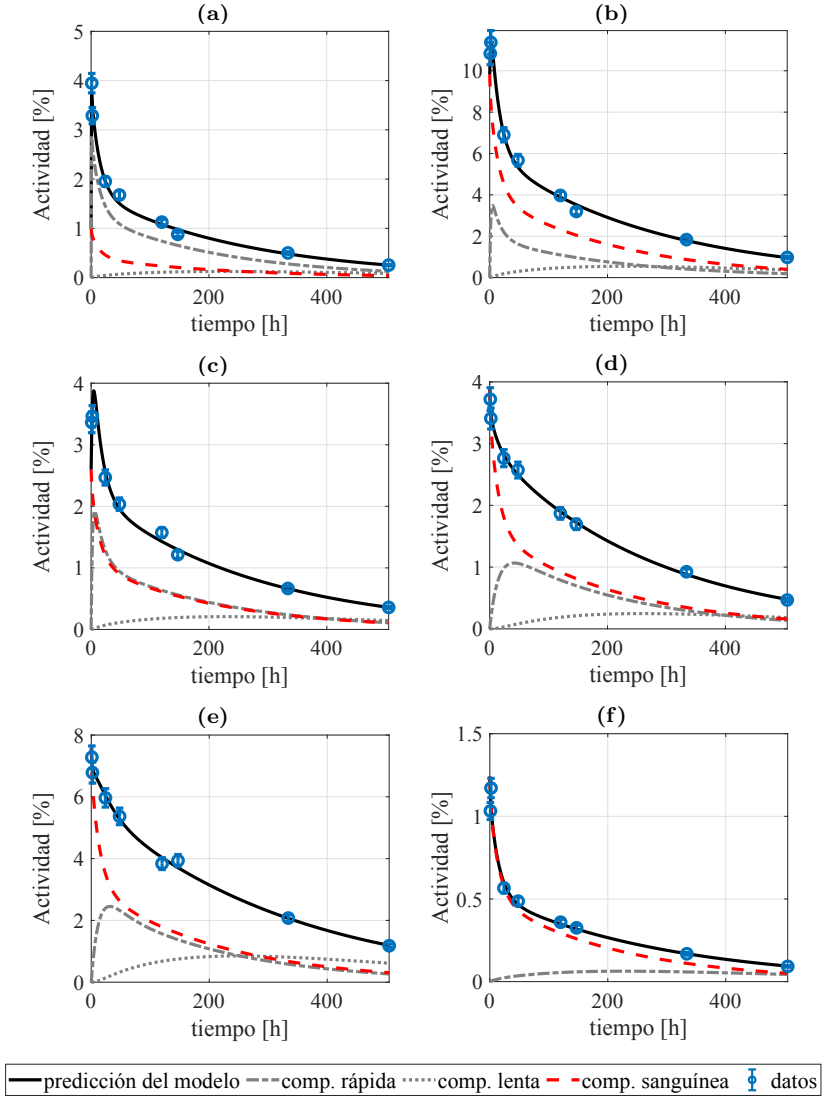


Figura IV.4.4: Ajuste del modelo a los datos biocinéticos ^{131}I-CLR1404 de los órganos: (**a**) pared del corazón, (**b**) hígado, (**c**) riñones, (**d**) BM, (**e**) pulmones, y (**f**) bazo. La contribución de cada compartimento (rápida, lenta y sanguínea) a la actividad en el órgano está representada por las líneas discontinuas, mientras que la línea sólida representa la suma de todas ellas. Las desviaciones típicas de los datos se tomaron como un 5 % de la medida, ya que en los estudios de referencia no se reporta información acerca de las incertidumbres. Tanto las actividades experimentales como modeladas tienen en cuenta la desintegración física del ^{131}I.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

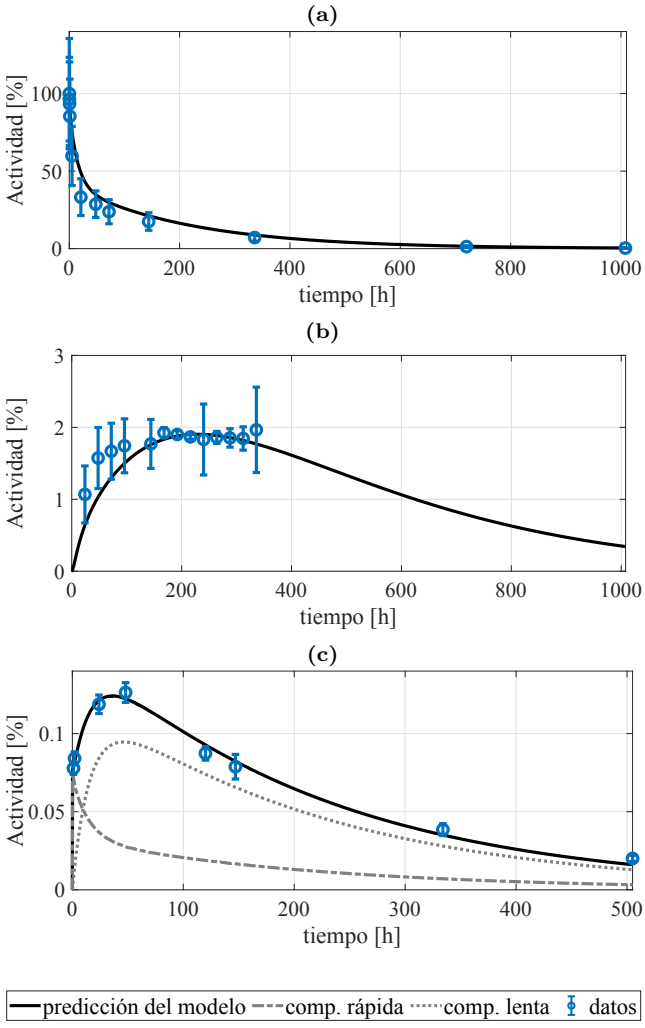


Figura IV.4.5: Ajuste del modelo a los datos en: (**a**) sangre, (**b**) orina, (**c**) tumor. Para el tumor se toma una desviación típica del 5 % para las medidas en PET y 10 % para las medidas en SPECT (últimos 3 puntos). Para la sangre y la orina la desviación típica representa la dispersión del grupo de pacientes de Grudzinski et al.[203] Tanto las actividades experimentales como modeladas tienen en cuenta la desintegración física del ^{131}I.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla IV.4.5: Diferencias relativas para las actividades acumuladas de ^{131}I-CLR1404 en varios órganos, obtenidas para el modelo biocinético completo presentado en este trabajo ($\tilde{A}$) y varias simplificaciones: "SM" (simplificación del modelo completo sin las componentes lentas excepto para RT y tumor); "BE1" (ajuste biexponencial del conjunto de datos completo); "BE2" (ajuste biexponencial de solo 4 puntos a [2, 24, 120, 505] h); "E 24h", "E 48h", "E 120h" (ajustes exponentiales considerando la desintegración física de las actividades medidas a 24h, 48h, and 120h posinyección, respectivamente).

		$100 \cdot (\tilde{A}_{\text{simplificación}} - \tilde{A})/\tilde{A}$					
Órgano	$\tilde{A}$ [%·h]	SM	BE1	BE2	E 24h	E 48h	E 120h
Pared del corazón	482.60	−0.8 %	0.5 %	1.0 %	23.0 %	15.0 %	−0.1 %
Riñones	648.14	−1.5 %	−0.8 %	2.5 %	15.3 %	3.6 %	3.9 %
Tumor	33.65	7.8 %	6.3 %	5.4 %	6.8 %	23.9 %	11.1 %
Pulmones	1878.90	−3.3 %	0.9 %	−0.5 %	−3.9 %	−5.7 %	−12.6 %
Hígado	1761.30	−1.3 %	0.2 %	1.1 %	18.7 %	6.3 %	−3.6 %
Médula ósea	824.43	−1.1 %	−0.4 %	−1.9 %	1.5 %	3.0 %	−3.0 %
Bazo	162.27	0.0 %	0.0 %	0.1 %	5.6 %	−1.0 %	−5.3 %
Vejiga	1272.20	10.4 %	173.3 %	—	−74.6 %	−59.2 %	−46.2 %

4.3.5 Comparación con modelos más simples

Los modelos biocinéticos simples se compararon con el modelo completo en términos de la actividad acumulada: los resultados se muestran en la Figura IV.4.6 y Tabla IV.4.5. Para el modelo biocinético simplificado, la predicción de la actividad acumulada difiere menos del 5 % en la mayoría de los casos, a excepción del tumor y de los contenidos de la vejiga urinaria, con un 8 % y 12 %. Sin embargo, a pesar de la concordancia cualitativa de las actividades acumuladas, la bondad del ajuste aumentó a un valor de 1.91 tras la simplificación. El cálculo de la AIC_c también descartó esta versión del modelo como la mejor opción, con un valor de 93.40 frente al 75.76 para el modelo completo (Tabla IV.4.4).

Los ajustes biexponenciales mostraron un buen acuerdo general con el modelo biocinético completo en términos de las actividades acumuladas, con diferencias en el rango de $[-1, 6]$ % excepto para los contenidos de la vejiga, donde la tasa de eliminación del ajuste biexponencial es mucho más lenta, lo que resulta en mayores actividades integradas. Si el ajuste biexponencial se limita a cuatro puntos experimentales, el mejor resultado se obtiene para la serie de medidas a [2, 24, 120, 505] h (Figura Suplementaria IV.4.1).

Los ajustes exponenciales a un único dato (a t=24 h) mostraron discrepancias mucho mayores, con diferencias en el rango $[-75, 24]$ %. Sin embargo, estas diferencias disminuyeron al considerar puntos a tiempos más largos (48 and 120 h). En este caso, las estimaciones en actividad acumulada no sufrieron grandes desviaciones, a excepción del tumor (11 %), los pulmones (−13 %), y

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

los contenidos de la vejiga (−46 %).

4.3.6 Ajuste a los datos preclínicos

Adicionalmente, se ajustaron los datos de actividad de los modelos de xenoinjerto al modelo completo final. Las medidas de las cuatro líneas celulares tumorales se ajustaron simultáneamente (las constantes de paso y las fracciones en sangre son las mismas para las cuadro líneas), a excepción de los parámetros que gobiernan el comportamiento del tumor, a los que se les permitió variar de forma independiente para cada una de las líneas tumorales. Los resultados del ajuste se presentan en la Figura IV.4.7, donde se puede comprobar que el modelo proporciona un buen ajuste cualitativo a los datos experimentales.

Si se levanta la restricción sobre las constantes de paso y las fracciones en sangre indicada anteriormente, los ajustes mejoran cualitativamente como consecuencia de un mayor número de grados de libertad (Sección Suplementaria 4.6, Figuras Suplementarias IV.4.2, IV.4.3, IV.4.4 y IV.4.5).

4.4 Discusión

En este trabajo se siguió una metodología rigurosa para la progresiva construcción de un modelo biocinético para el CLR1404, usando una estrategia de desacoplado y refinado basados en los resultados del ajuste y un análisis de sensibilidad. En este modelo, la actividad contenida en un órgano/tejido se interpreta como la suma de varias componentes. Por un lado, la fracción en sangre de cada órgano/tejido, siendo su contribución relativa a la actividad total integrada importante en la mayoría de los casos (varía entre un mínimo del 21 % en la pared del corazón, a un máximo del 77 % en el bazo). Por otro lado, el tejido seco del órgano se modela mediante dos componentes: una *rápida*, que domina a tiempos cortos posinyección pero que pierde peso con el tiempo, cuando la componente *lenta* cobra importancia. La estructura de este modelo proporcionó los mejores resultados para la mayoría de los órganos, a excepción del bazo, donde el mecanismo de intercambio de actividad es más sencillo: la optimización y análisis de sensibilidad mostraron que el bazo podía aproximarse mediante una única componente, con un comportamiento tipo sumidero debido al lento/nulo retorno de la actividad hacia la sangre. Asimismo, la biocinética del tumor presenta una evolución particular: no se evidenció la necesidad de un compartimento de captación permanente (sumidero) de actividad en el tejido del tumor. Sin embargo, este comportamiento debería de ser examinado más a fondo con medidas experimentales en otros pacientes y líneas tumorales.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

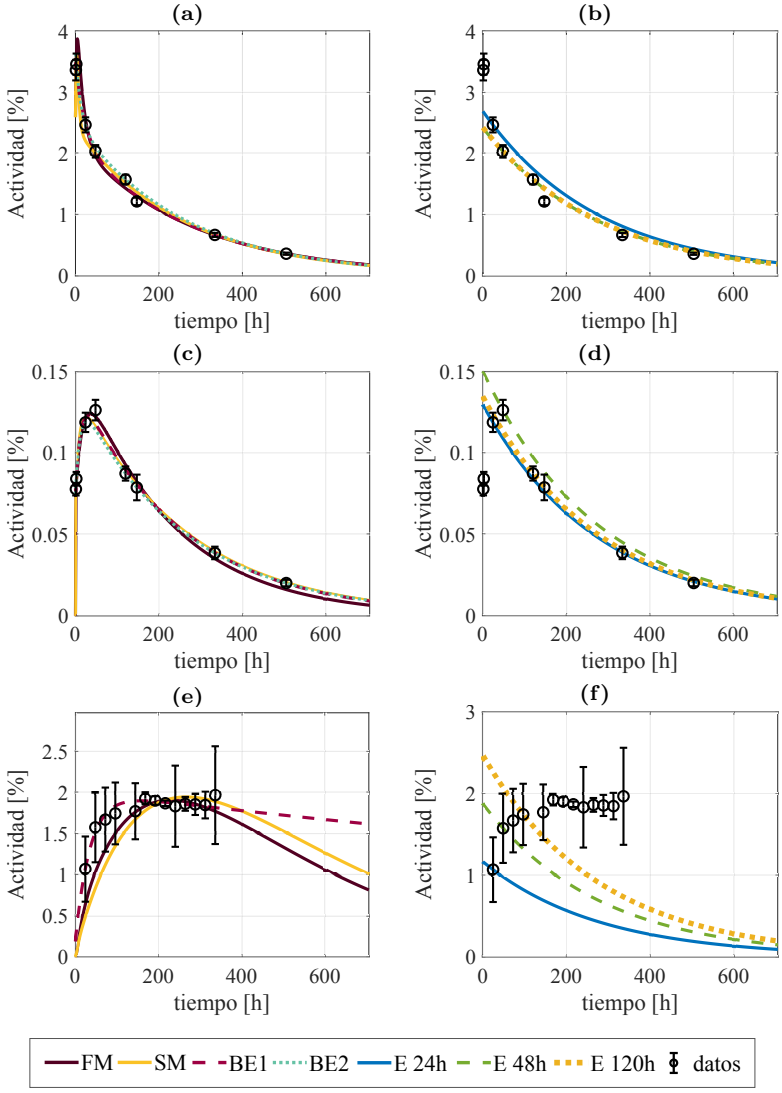


Figura IV.4.6: Comparación de los ajustes para las curvas de actividad (riñones, paneles (**a,b**); tumor, paneles (**c,d**); actividad excretada, paneles (**e,f**)) obtenidas con el modelo completo y distintas aproximaciones: "FM", modelo completo; "SM", modelo simplificado sin las componentes *lentas* excepto para los RT y el tumor; "BE1", ajuste biexponencial para el conjunto completo de datos; "BE2" ajuste biexponencial a solo cuatro puntos a [2, 24, 120, 505] h; "E 24h", "E 48h", "E 120h", ajustes exponenciales considerando la desintegración física de las actividades medidas a 24 h, 48 h, y 120 h posinyección, respectivamente.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

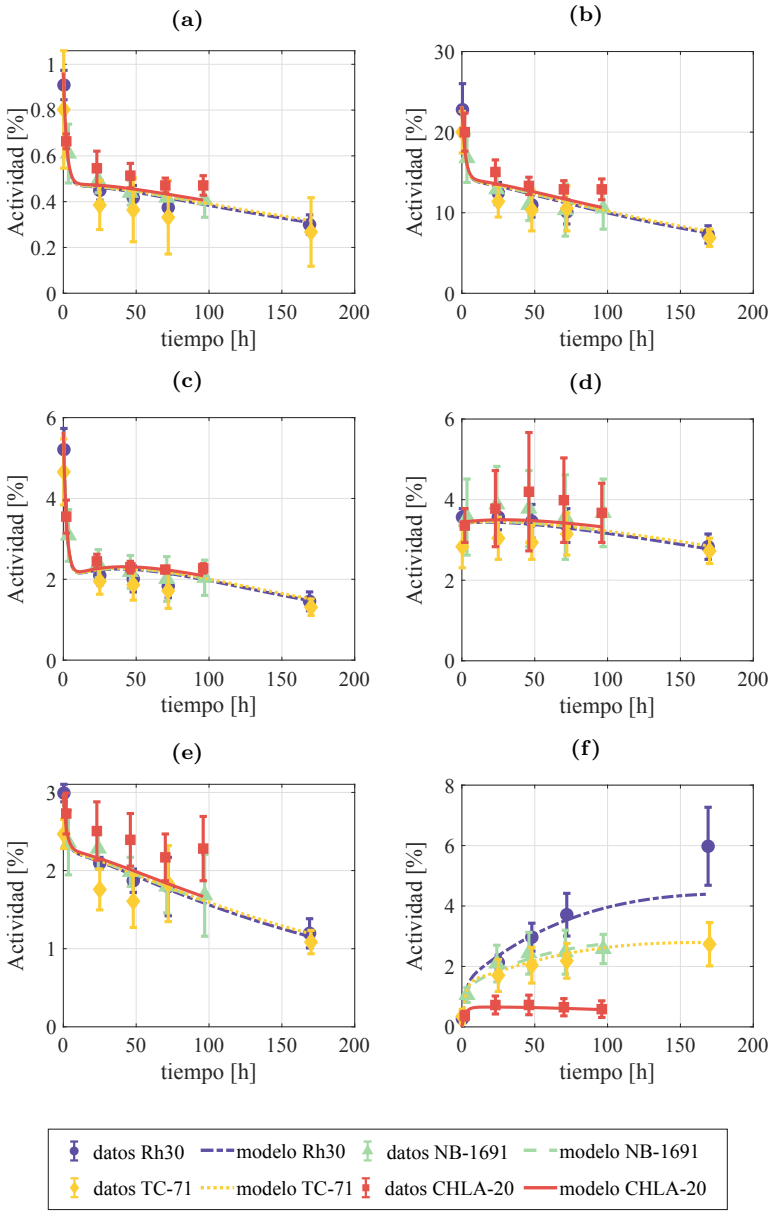


Figura IV.4.7: Ajuste del modelo completo a las actividades combinadas reportadas para los modelos de xenoinjertos [196]: (**a**) pulmones, (**b**) hígado, (**c**) corazón, (**d**) médula ósea, (**e**) riñones, (**f**) tumor. A los parámetros que gobiernan los compartimentos del tumor se les permitió variar individualmente para cada línea celular tumoral. La función objetivo alcanzó un valor de $WRSS = 58.02$.

USC DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Respecto de la excreción, se investigaron distintos esquemas, tal y como se representa en la Figura IV.4.2. El análisis mostró que la mejor alternativa es la representada en la Figura IV.4.2c, donde se anularon las rutas de intercambio sangre-a-orina y riñón *rápido*-a-*lento* (aunque al tener en cuenta estas rutas el ajuste mejora, esta configuración no está favorecida por el AIC_c). Sin embargo, las diferencias entre los distintos modelos de excreción no fueron críticas, lo que abre la puerta a la reevaluación del esquema escogido para un conjunto de datos distinto.

Durante el desarrollo del modelo se observó que en algunos casos los datos en órganos se podían describir adecuadamente mediante estructuras simples, por ejemplo, usando un único compartimento para el hígado o el corazón, tal y como se muestra en la Tabla IV.4.4. Sin embargo, al realizar los test estadísticos, el modelo completo siempre se vio priorizado por el valor del *WRSS* y del AIC_c, aunque la diferencia fue modesta.

Este modelo compartimental es capaz de describir la biocinética del ^{124}I/^{131}I-CLR1404 y representa el mejor balance entre el número de parámetros y la bondad del ajuste. No obstante, aunque el modelo presentado mostró los mejores resultados para las medidas experimentales disponibles, podría ser objeto de modificaciones si se analizara a partir de un conjunto de datos más coherente. El limitado conjunto de medidas experimentales, su heterogeneidad (los datos disponibles consisten en un conglomerado de medidas de distintas fuentes), y el hecho de que fueran adaptados de la literatura supone un limitación de este estudio. La realización de experimentos más exhaustivos, para una cohorte de pacientes mayor y específicamente dirigida al desarrollo del modelo, podría resultar en una mejor interpretación del metabolismo y, consecuentemente, en un modelo más preciso. En concordancia, los coeficientes de actividad acumulada presentados aquí no deberían de ser considerados como valores estandarizados para fines dosimétricos, aunque el presente modelo podría suponer una herramienta adecuada para su derivación bajo una configuración experimental más extensa.

Los datos de xenoinjerto también presentan un buen ajuste al modelo propuesto. Sin embargo, debe de tenerse en cuenta que, debido a la falta de datos experimentales, especialmente para los compartimentos de sangre y orina, la combinación de valores obtenida para las constantes de paso y fracciones en sangre podría no ser única.

Los modelos biocinéticos compartimentales constituyen una importante herramienta de cara a la reconstrucción de las curvas de actividad de los radiofármacos usados en radioterapia molecular y, por lo tanto, para estimar las dosis absorbidas. Sin embargo, los modelos complejos conllevan importantes desventajas de cara a la dosimetría individualizada en un contexto clínico realista: el paciente tendría que someterse a múltiples procesos de medida que

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

comprenden desde muestras en sangre y recolección de orina, a estudios de imagen. Respecto a esto, se ha demostrado que una simplificación del modelo, aunque no sea tan fiel al describir los procesos biológicos, permite reducir el número de medidas necesarias sin causar un gran impacto sobre las actividades acumuladas. Por lo tanto, esta podría representar una mejor opción en el caso de cálculos dosimétricos prácticos. Los modelos fenomenológicos simples, como los ajustes bi/monoexponenciales, aunque menos precisos, podrían ser más interesantes dado que requieren de pocos datos experimentales. En general, estos conducen a ajustes menos precisos, especialmente para algunos órganos con biocinéticas particulares (ver Figura IV.4.6 y Tabla IV.4.5 para los contenidos de la vejiga). No obstante, las actividades acumuladas reconstruidas a partir de estos modelos simplificados entran dentro del rango de $[-13, 24]\,\%$ de los valores obtenidos por el modelo completo para la mayoría de los órganos/tejidos, incluido el tumor.

El análisis realizado proporciona además algunas pistas acerca de los momentos óptimos de adquisición de imagen, que permitan obtener actividades acumuladas precisas a partir de modelos simples monoexponencial (una medida) y biexponencial (4 medidas). En el caso de los ajustes exponenciales, parece que una adquisición retardada a 2-3 días posinyección podrían derivar, en general, en $\tilde{A}$ más exactas (aunque esto requiere de una validación experimental más exhaustiva). Por otra parte, para el ajuste biexponencial los mejores resultados se obtienen al combinar adquisiciones a tiempos cortos ($t \lesssim 1$ días) y largos ($t \gtrsim 4$ días) para modelar las componentes biocinéticas *rápida* y *lenta*, respectivamente.

Las diferencias presentadas en la Tabla IV.4.5 son aplicables al caso del ^{131}I. Si el modelo se adaptase a cálculos dosimétricos para el caso diagnóstico con ^{124}I, se espera que las diferencias entre el modelo compartimental y los ajustes monoexponenciales aumenten. Esto es una consecuencia directa de la vida media más corta del ^{124}I, que conlleva una mayor contribución de la actividad a tiempos cortos sobre la actividad total acumulada.

Hasta donde sabemos, este es el primer modelo biocinético para el radiofármaco $^{124/131}$I-CLR1404. Este modelo puede resultar de utilidad en cálculos individualizados de la distribución de actividad del radiofármaco en el paciente, siempre que haya suficientes datos experimentales. Adicionalmente, de forma similar a los modelos de la ICRP [150], se podría emplear en estudios de grandes cohortes de pacientes para la derivación de coeficientes estandarizados de actividad acumulada orientados a la dosimetría del ^{124}I/^{131}I-CLR1404.

4.5 Conclusiones

El modelado farmacocinético de los radiofármacos empleados en radioterapia molecular es un paso importante de cara a una dosimetría de la radiación en

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

este tipo de terapias. Durante este estudio se desarrolló un modelo biocinético compartimental para el ^{124}I/^{131}I-CLR1404, siguiendo una metodología que incluye un proceso de *desacoplado compartimental* mediante una *forcing function*, la evaluación mediante el criterio de información de Akaike, y un análisis de sensibilidad. El modelo podría ser útil de cara al análisis de otros datos experimentales acerca de la cinética de este agente teragnóstico. Asimismo, puede asistir en la definición de protocolos de imagen óptimos que permitan la mejor reconstrucción posible de las curvas de actividad. La estructura compartimental desarrollada, así como la metodología seguida en su construcción, deberían de permitir la redefinición flexible y potencial expansión del modelo, en el caso de ser evaluado a partir de otras series de datos experimentales.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

4.6 Materiales Suplementarios

4.6.1 Ecuaciones diferenciales del modelo

En esta sección se presenta el sistema completo de EDOs del modelo, es decir, la versión extendida de la Ecuación IV.4.5. Para evitar expresiones extremadamente largas se emplearon las siguientes abreviaciones: LI = hígado, BL = sangre, LU = pulmones, HT = corazón, KD = riñones, SP = bazo, BM = médula ósea, RT = tejidos restantes, TM = tumor, UB = vejiga urinaria, TI = tejido, S = lento, F = rápido. La ecuación diferencial para el compartimento sanguíneo viene dada por:

$$\begin{aligned}\frac{\mathrm{d}y_{\mathrm{BL}}}{\mathrm{d}t} = {} & k_{\mathrm{RT-F\to BL}} \cdot y_{\mathrm{RT-F}} \; + \; k_{\mathrm{LU-F\to BL}} \cdot y_{\mathrm{LU}} \; + \; k_{\mathrm{HT-F\to BL}} \cdot y_{\mathrm{HT-F}} \; + \\ & k_{\mathrm{KD-F\to BL}} \cdot y_{\mathrm{KD-F}} \; + \; k_{\mathrm{SP\to BL}} \cdot y_{\mathrm{SP}} \; + \; k_{\mathrm{BM-F\to BL}} \cdot y_{\mathrm{BM-F}} \; + \\ & k_{\mathrm{LI-F\to BL}} \cdot y_{\mathrm{LI-F}} \; + \; k_{\mathrm{TM-F\to BL}} \cdot y_{\mathrm{TM-F}} \; - \; (\lambda \; + \\ & k_{\mathrm{BL\to RT-F}} \; + \; k_{\mathrm{BL\to LU-F}} \; + \; k_{\mathrm{BL\to HT-F}} \; + \; k_{\mathrm{BL\to KD-F}} \; + \\ & k_{\mathrm{BL\to SP}} \; + \; k_{\mathrm{BL\to BM-F}} \; + \; k_{\mathrm{BL\to LI-F}} \; + \; k_{\mathrm{BL\to TM-F}}) \cdot y_{\mathrm{BL}}.\end{aligned} \tag{IV.4.6}$$

Por otra parte, las componentes *rápidas* (TI–F) y *lentas* (TI–S) para los compartimentos de pulmones, pared del corazón, médula ósea, hígado y tejidos restantes vienen descritas por:

$$\frac{\mathrm{d}y_{\mathrm{TI-F}}}{\mathrm{d}t} = k_{\mathrm{BL\to TI-F}} \cdot y_{\mathrm{BL}} \; - \; (\lambda + k_{\mathrm{TI-F\to TI-S}} \; + \; k_{\mathrm{TI-F\to BL}}) \cdot y_{\mathrm{TI-F}}, \tag{IV.4.7}$$

$$\frac{\mathrm{d}y_{\mathrm{TI-S}}}{\mathrm{d}t} = k_{\mathrm{TI-F\to TI-S}} \cdot y_{\mathrm{TI-F}} \; - \; \lambda y_{\mathrm{TI-S}}, \tag{IV.4.8}$$

y para el bazo:

$$\frac{\mathrm{d}y_{\mathrm{SP}}}{\mathrm{d}t} = k_{\mathrm{BL\to SP}} y_{\mathrm{BL}} \; - \; \lambda y_{\mathrm{SP}}. \tag{IV.4.9}$$

En el caso especial del tumor, donde la componente *lenta* no se comporta como un sumidero, la actividad evoluciona con el tiempo como:

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

$$\frac{\mathrm{d}y_{\mathrm{TM-F}}}{\mathrm{d}t} = k_{\mathrm{BL}\to\mathrm{TM-F}} \cdot y_{\mathrm{BL}} \; + \; k_{\mathrm{TM-S}\to\mathrm{TM-F}} \cdot y_{\mathrm{TM-S}} \; - \; (\lambda + k_{\mathrm{TM-F}\to\mathrm{TM-S}} \; + \; k_{\mathrm{TM-F}\to\mathrm{BL}}) \cdot y_{\mathrm{TM-F}}, \tag{IV.4.10}$$

$$\frac{\mathrm{d}y_{\mathrm{TM-S}}}{\mathrm{d}t} = k_{\mathrm{TM-F}\to\mathrm{TM-S}} \cdot y_{\mathrm{TM-F}} \; - \; (\lambda + k_{\mathrm{TM-S}\to\mathrm{TM-F}}) \cdot y_{\mathrm{TM-S}}. \tag{IV.4.11}$$

Finalmente, para los riñones y la vejiga urinaria se aplican las expresiones:

$$\frac{\mathrm{d}y_{\mathrm{KD-F}}}{\mathrm{d}t} = k_{\mathrm{BL}\to\mathrm{KD-F}} \cdot y_{\mathrm{BL}} \; - \; (\lambda + k_{\mathrm{KD-F}\to\mathrm{KD-S}} \; + \; k_{\mathrm{KD-F}\to\mathrm{BL}} \; + \; k_{\mathrm{KD-F}\to\mathrm{UB}}) \cdot y_{\mathrm{KD-F}} \tag{IV.4.12}$$

$$\frac{\mathrm{d}y_{\mathrm{KD-S}}}{\mathrm{d}t} = k_{\mathrm{KD-F}\to\mathrm{KD-S}} \cdot y_{\mathrm{KD-F}} \; - \; \lambda y_{\mathrm{KD-S}} \tag{IV.4.13}$$

$$\frac{\mathrm{d}y_{\mathrm{UB}}}{\mathrm{d}t} = k_{\mathrm{KD-F}\to\mathrm{UB}} \cdot y_{\mathrm{KD-F}} \; - \; \lambda y_{\mathrm{UB}} \tag{IV.4.14}$$

4.6.2 Análisis de sensibilidad[†]

Para comprender el comportamiento del modelo bajo la perturbación de sus parámetros, se implementó un análisis de sensibilidad basado en varianzas condicionadas[121,122]. Se estimaron los índices de sensibilidad de primer orden y de orden total (S_i y $S_{T,i}$) para cada parámetro del modelo en su primera versión (Figura IV.4.3 con flechas discontinuas) y para la función objetivo *WRSS*, descompuesta para cada órgano. Se obtuvieron dos matrices de 31×9 (constantes de paso y fracciones en sangre × series de datos) para S_i y $S_{T,i}$. El cálculo de la varianza se realizó mediante una simulación Monte Carlo, durante la cual los parámetros del modelo se perturbaron siguiendo una distribución normal, de media cero y desviación típica relativa del 10 %. Este proceso conllevó un coste computacional de $N(K+2)$ ejecuciones, con $N = 5{\times}10^4$ y K igual al número de parámetros. El principal objetivo de esta operación fue evaluar la posibilidad de simplificación del modelo ($S_{T,i} = 0$) y buscar indicativos para la priorización de parámetros ($S_i \sim 1$).

Las relaciones empleadas se pueden consultar en el Capítulo III. Las tablas completas para los índices S_i y $S_{T,i}$ se reportan, para cada parámetro y *WRSS* de cada serie de datos por órgano, en las Tablas Suplementarias IV.4.1 y IV.4.2.

[†]Esta sección se modificó respecto del trabajo original para evitar solapamiento con los contenidos de la tesis. Esta versión se limita los detalles de la implementación, mientras que la teoría del análisis de sensibilidad se pueden consultar en el capítulo de Materiales y Métodos. Las modificaciones entran dentro del marco legal de la licencia de copyright: *CC BY 4.0*.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla Supl. IV.4.1. Índices de sensibilidad de primer orden S_i que representan la "importancia relativa" de los parámetros a iteraciones a primer orden. Por definición, S_i toma valores entre 0 y 1, y $\sum S_i \leq 1$. Cuanto mayor el valor de S_i, mayor la importancia relativa del parámetro por iteraciones a primer orden. $S_i = 0$ no implica necesariamente una contribución nula al modelo. En la tabla se resaltan aquellos índices mayores a cero para una mejor visualización.

	$WRSS$ para cada serie de datos								
$k_{i,j}$	Médula ósea	Pared del corazón	Riñones	Hígado	Pulmones	Bazo	Tumor	Sangre	Excreción
Sangre a corazón-*rápido*	0.00	0.13	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Corazón-*rápido* a sangre	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Corazón-*rápido* a *lento*	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Sangre a riñones-*rápido*	0.00	0.00	0.06	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.09
Riñones-*rápido* a sangre	0.00	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.13
Riñones-*rápido* a *lento*	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Sangre a tumor-*rápido*	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.13	0.00	0.00
Tumor-*rápido* a sangre	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00	0.00
Tumor-*rápido* a *lento*	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02	0.00	0.00
Tumor-*lento* a *rápido*	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02	0.00	0.00
Sangre a pulmones-*rápido*	0.00	0.00	0.00	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00
Pulmones-*rápido* a sangre	0.00	0.00	0.00	0.00	0.05	0.00	0.00	0.00	0.00
Pulmones-*rápido* a *lento*	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00
Hígado-*rápido* a *lento*	0.00	0.00	0.00	0.02	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Sangre a hígado-*rápido*	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Hígado-*rápido* a *lento*	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Sangre a BM-*rápido*	0.05	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
BM-*rápido* a sangre	0.05	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
BM-*rápido* a *lento*	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Sangre a RT-*rápido*	0.04	0.02	0.05	0.05	0.05	0.03	0.00	0.58	0.02
RT-*rápido* a sangre	0.02	0.01	0.02	0.03	0.02	0.02	0.00	0.27	0.00
RT -*rápido* a *lento*	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02	0.00
Riñones-*rápido* a orina	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.07
Bazo a sangre	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Sangre a bazo	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
f_{s}									
f_{BM}	0.18	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
f_{Corazon}	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
$f_{\mathrm{Riñones}}$	0.00	0.00	0.06	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
f_{Higado}	0.00	0.00	0.00	0.24	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
f_{Pulmones}	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.00	0.00	0.00
f_{Bazo}	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.49	0.00	0.00	0.00

Tabla Supl. IV.4.2. Índices de sensibilidad de orden total $S_{T,i}$, los cuales representan la "importancia relativa" de los parámetros del modelo por iteraciones a órdenes totales, es decir, por iteración individual o cruzada entre los distintos parámetros.

	$WRSS$ para cada serie de datos								
$k_{i,j}$	Médula ósea	Pared del corazón	Riñones	Hígado	Pulmones	Bazo	Tumor	Sangre	Excreción
Sangre a corazón-*rápido*	0.00	0.54	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Corazón-*rápido* a sangre	0.00	0.66	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Corazón-*rápido* a *lento*	0.00	0.02	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Sangre a riñones-*rápido*	0.00	0.00	0.45	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.48
Riñones-*rápido* a sangre	0.00	0.00	0.42	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.53
Riñones-*rápido* a lento	0.00	0.00	0.05	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Sangre a tumor-*rápido*	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.52	0.00	0.00
TUmor-*rápido* a sangre	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.66	0.00	0.00
Tumor-*rápido* a *lento*	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.21	0.00	0.00
Tumor-*lento* a *rápido*	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00
Sangre a pulmones-*rápido*	0.00	0.00	0.00	0.00	0.40	0.00	0.00	0.01	0.00
Pulmones-*rápido* a sangre	0.00	0.00	0.00	0.00	0.32	0.00	0.00	0.00	0.00
Pulmones-*rápido* a *lento*	0.00	0.00	0.00	0.00	0.05	0.00	0.00	0.00	0.00
Hígado-*rápido* a sangre	0.00	0.00	0.00	0.20	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Sangre a hígado-*rápido*	0.00	0.00	0.00	0.20	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Hígado-*rápido* a *lento*	0.00	0.00	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Sangre a BM-*rápido*	0.35	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
BM-*rápido* a sangre	0.27	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
BM-*rápido* a *lento*	0.03	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Sangre a RT-*rápido*	0.34	0.20	0.34	0.35	0.34	0.30	0.08	0.64	0.15
RT-*rápido* a sangre	0.22	0.12	0.23	0.23	0.22	0.18	0.04	0.32	0.09
RT-*rápido* a *lento*	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.00	0.03	0.00
Riñones-*rápido* a orina	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.45
Bazo a sangre	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Sangre a bazo	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.05	0.00	0.00	0.00
f_{s}									
f_{BM}	0.42	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
f_{Corazon}	0.00	0.06	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
$f_{\mathrm{Riñones}}$	0.00	0.00	0.29	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
f_{Higado}	0.00	0.00	0.00	0.60	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
f_{Pulmones}	0.00	0.00	0.00	0.00	0.34	0.00	0.00	0.00	0.00
f_{Bazo}	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.85	0.00	0.00	0.00

4.6.3 Puntos temporales de adquisición

Aprovechando que a la paciente se le tomaron datos en distintos puntos en el tiempo, se estudió cual es la combinación óptima de cuatro puntos de adquisición para ajustar la función biexponencial. A partir del conjunto de datos disponible (8 medidas en órganos y tumor), se generaron todas las posibles combinaciones para 4 puntos: un total de 70 posibilidades. Finalmente, se estimó la actividad acumulada y así como la diferencia con la predicción del modelo compartimental. Las diferencias se definieron como:

$$error = \frac{100}{N_{\text{organos}}} \sum_{\text{organos}} \frac{|\tilde{A}_{\text{biexp}} - \tilde{A}|}{\tilde{A}}, \tag{IV.4.15}$$

donde $\tilde{A}$ es la actividad acumulada predicha por el modelo compartimental y $\tilde{A}_{\text{biexp}}$ es aquella obtenida a partir del ajuste biexponencial. Los datos de excreción (actividad en la vejiga) se excluyeron del análisis puesto que, tal y como se demostró, una función biexponencial no es capaz de describir correctamente ese compartimento. Los resultados obtenidos se resumen en la Figura Suplementaria IV.4.1. El esquema óptimo se alcanzó para la combinación de adquisiciones a [2h, 24h, 120h, 505h].

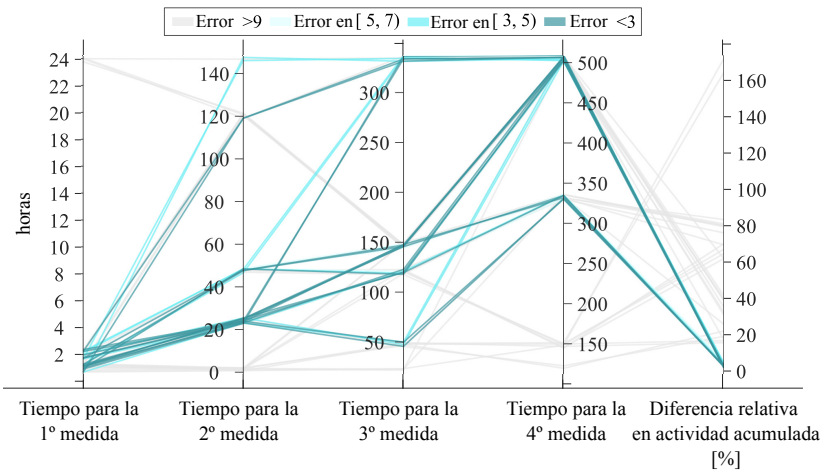


Figura Supl. IV.4.1. Gráfico de coordenadas paralelas que presenta las diferencias relativas entre el modelo compartimental completo y los ajustes biexponenciales para distintas combinaciones de cuatro tiempos de adquisición.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

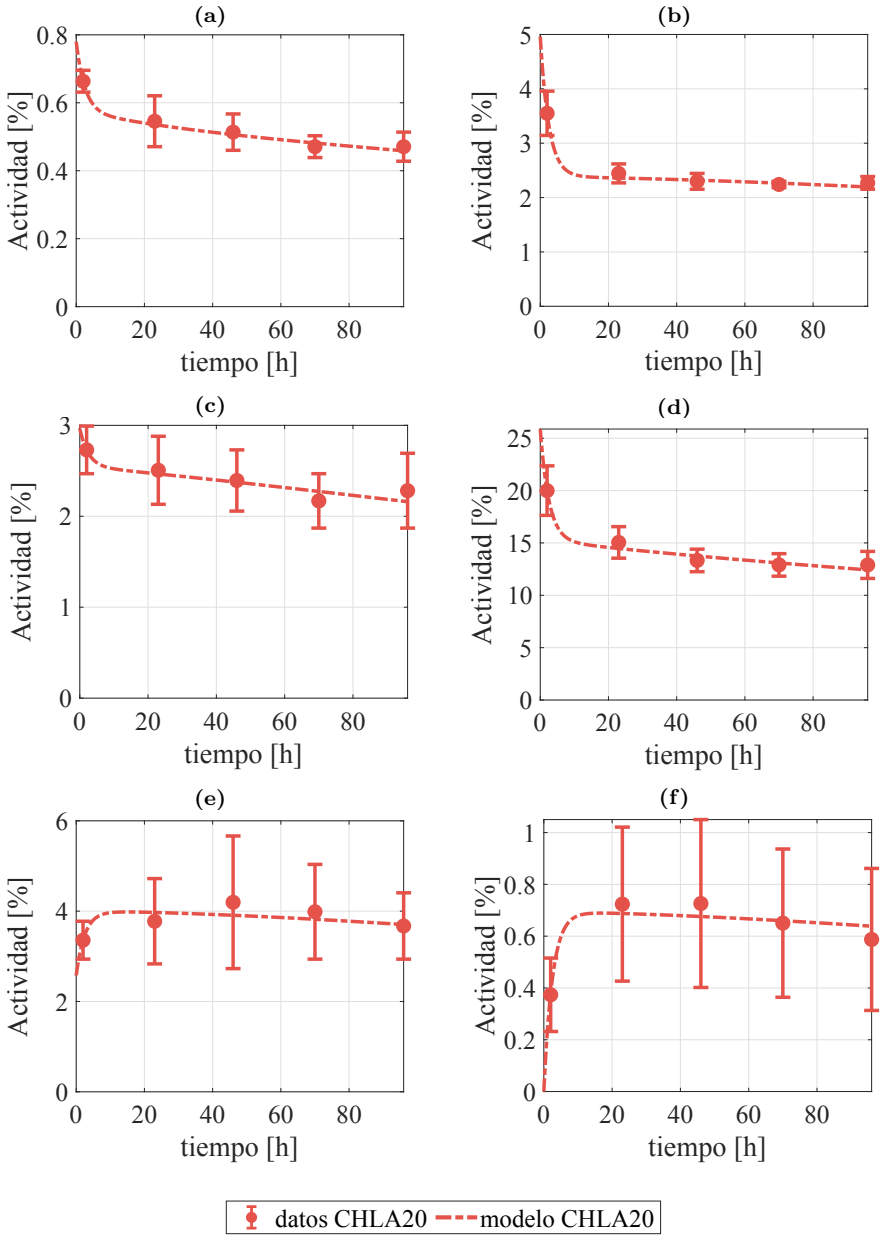


Figura Supl. IV.4.2. Ajuste del modelo completo a las actividades en tejido combinadas, reportadas para los xenoinjertos correspondientes a la línea celular tumoral CHLA20: **(a)** pulmones, **(b)** corazón, **(c)** riñones, **(d)** hígado, **(e)** médula ósea, **(f)** tumor.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

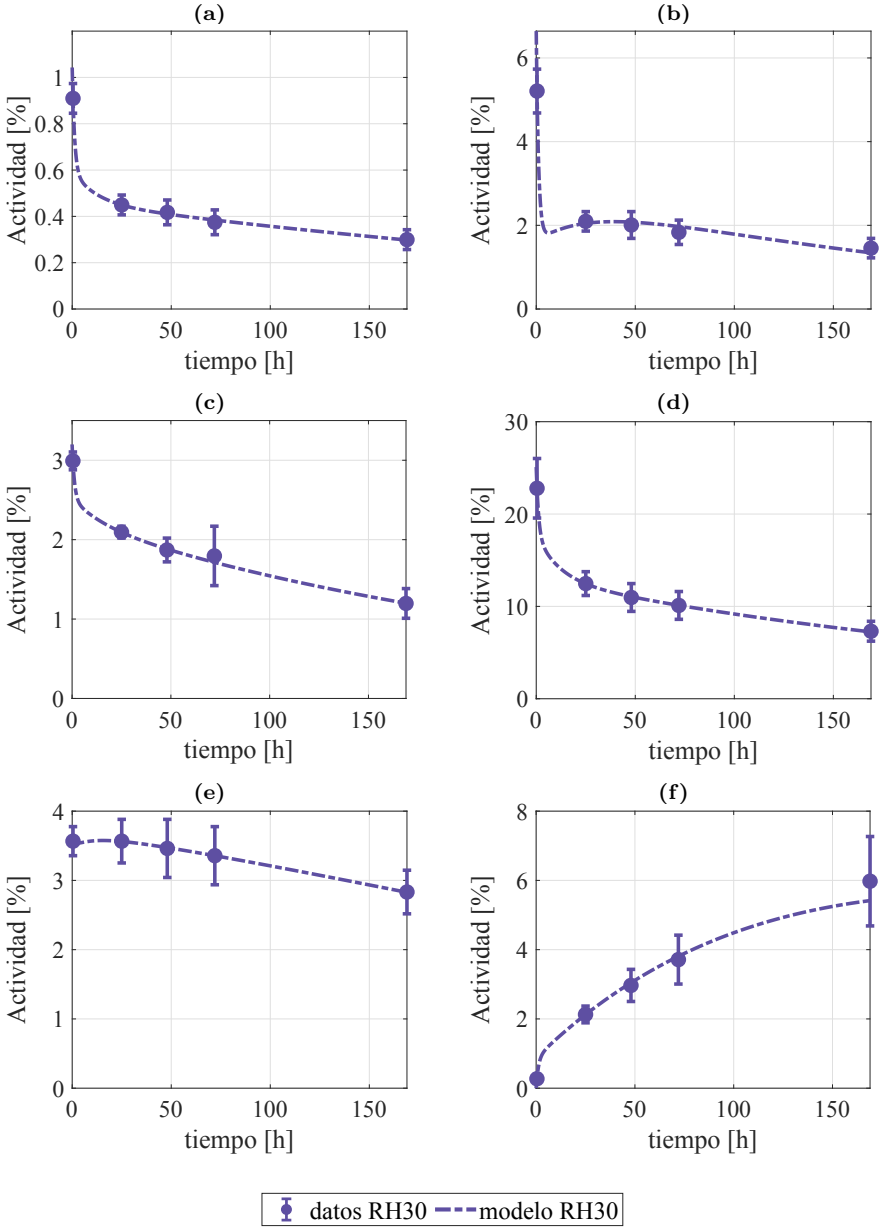


Figura Supl. IV.4.3. Ajuste del modelo completo a las actividades en tejido combinadas, reportadas para los xenoinjertos correspondientes a la línea celular tumoral RH30: **(a)** pulmones, **(b)** corazón, **(c)** riñones, **(d)** hígado, **(e)** médula ósea, **(f)** tumor.

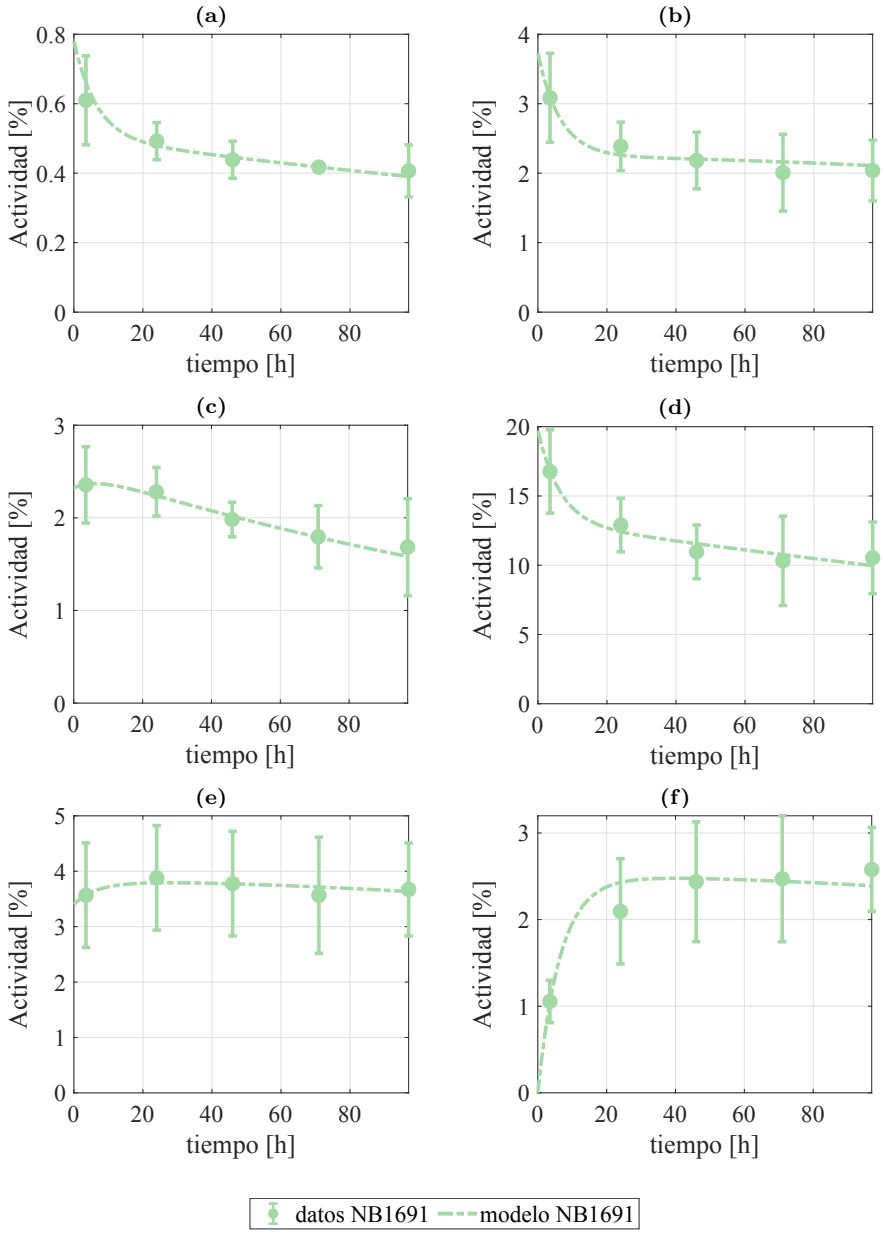


Figura Supl. IV.4.4. Ajuste del modelo completo a las actividades en tejido combinadas, reportadas para los xenoinjertos correspondientes a la línea celular tumoral NB1691: **(a)** pulmones, **(b)** corazón, **(c)** riñones, **(d)** hígado, **(e)** médula ósea, **(f)** tumor.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

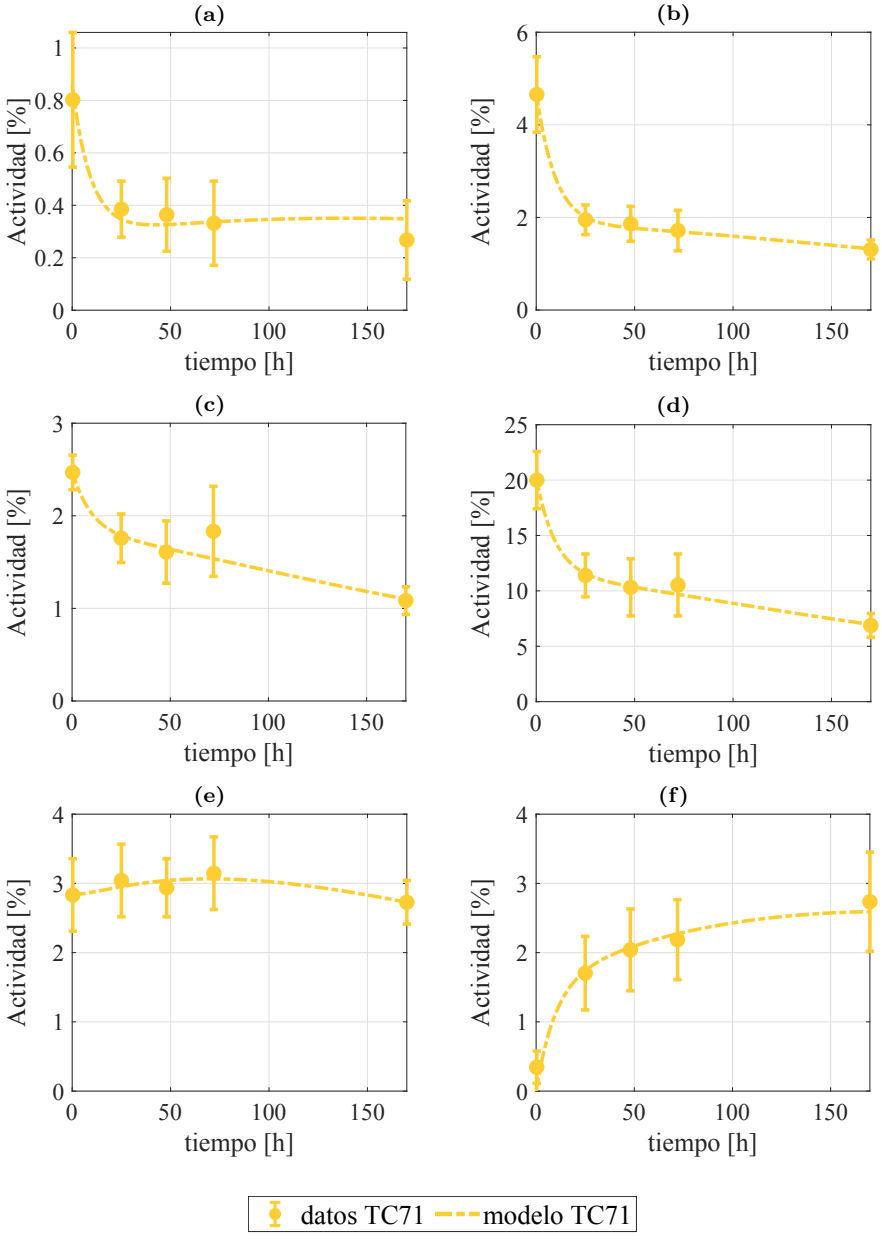


Figura Supl. IV.4.5. Ajuste del modelo completo a las actividades en tejido combinadas, reportadas para los xenoinjertos correspondientes a la línea celular tumoral TC71: **(a)** pulmones, **(b)** corazón, **(c)** riñones, **(d)** hígado, **(e)** médula ósea, **(f)** tumor.

5 Un modelo cinético del daño continuo por radiación a poblaciones de células: comparación con el modelo LQ y aplicación a la radioterapia molecular

Sara Neira[1], Araceli Gago-Arias[1,2,3], Jacobo Guiu-Souto[4], Juan Pardo-Montero[1,2].

[1]Grupo de Física Médica y Biomatemáticas, Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago (IDIS), Santiago de Compostela, España.

[2]Departamento de Radiofísica, Complexo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, España

[3]Instituto de Física, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago de Chile, Chile.

[4]Departamento de Radiofísica, Centro Oncolóxico de Galicia, A Coruña, España.

Contribuciones. Conceptualización: SN, AGA, JPM; metodología: SN, AGA, JPM; software: SN, AGA, JPM; análisis: SN, AGA, JGS, JPM; datos: SN, AGA, JGS, JPM; validación: SN, AGA, JGS, JPM; escritura: SN, AGA,JPM; supervisión: JPM, JGS; financiación: JPM, AGA.

Indicadores de Calidad. Revista: Physics in Medicine and Biology; categoría: Radiology, Nuclear Medicine & Medical Imaging (45/133); IF: 3.609 (Q2).

Esta es una traducción al español por Sara Neira Castro a partir de un artículo originalmente publicado en inglés en el journal de *Physics in Medicine & Biology*: Neira, S.; Gago-Arias, A.; Guiu-Souto, J.; Pardo-Montero, J. A kinetic model of continuous radiation damage to populations of cells: comparison to the LQ model and application to molecular radiotherapy. *Phys Med Biol.* 2020; **65**(24):245015. doi:10.1088/1361-6560/aba21d. El contenido original de este trabajo está sometido a los términos de la licencia *Creative Commons Attribution 3.0 (CC BY 3.0)*.

Resumen

El modelo lineal-cuadrático (LQ) es probablemente el modelo biomatemático más utilizado en radioterapia para describir la supervivencia de las células irradiadas, aunque su origen mecanicista ha ocasionado un intenso debate. Obtener un comportamiento similar al LQ a partir de modelos cinéticos que modelen la inducción y reparación del daño es particularmente interesante de cara a su aplicación en terapias de tasa de dosis continua, como la radioterapia molecular o la braquiterapia. En este trabajo se presenta un modelo cinético multicompartimental simple, el cual describe la cinética de poblaciones de células tumorales en lugar de lesiones letales/subletales.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

5.1 Introducción

El modelo lineal-cuadrático (LQ) es probablemente el modelo biomatemático más importante y más utilizado en radioterapia para describir la supervivencia de las células irradiadas. Según el modelo LQ [86–88], la fracción de supervivencia (*surviving fraction*) de una población de células irradiadas depende de la dosis absorbida D según:

$$SF(D) = exp\left(-\alpha D - \beta D^2\right). \tag{IV.5.1}$$

El parámetro lineal, α, modela la muerte por daño letal, mientras que el parámetro cuadrático, β, la muerte debida a la acumulación de daño subletal. Si bien los conceptos de lesión letal y subletal podrían no tener una interpretación biológica mecanicista, proporcionan una buena descripción matemática de las curvas de fracción de supervivencia. A lo largo de los años, se han propuesto varias modificaciones del modelo de LQ con el objetivo de incluir la radiorresistencia a la hipoxia [213], la hipersensibilidad a dosis bajas [214], o modificaciones a dosis altas [215–217]. Se ha producido un debate intenso alrededor del origen mecanicista del modelo LQ [89,91,92,218,219]. La hipótesis más reciente vincula el origen mecanicista del modelo LQ con la implicación de la proteína ATM en la reparación del daño por radiación [90].

La Ecuación IV.5.1 asume explícitamente que la administración de la dosis es rápida en comparación con la tasa de reparación del daño. Si este no es el caso y la administración de la dosis es lenta, la acumulación de daño subletal tiene menos efecto como consecuencia de la reparación. En este caso, la ecuación anterior se puede escribir como [85]:

$$SF(D, r(t)) = exp\left(-\alpha\, D - \beta\, G(r(t), \{\mu\})\, D^2\right). \tag{IV.5.2}$$

El factor G generalmente se denomina factor de protracción y representa la reparación de daño. Este factor depende tanto de la tasa de dosis $r(t)$ como del conjunto de parámetros que modelan la reparación de daño, $\{\mu\}$. En el límite de *administración instantánea de la dosis* G tiende a 1, mientras que para tasas de dosis muy bajas G tiende a 0. El modelo LQ con término de protracción de dosis se utiliza, por ejemplo, para modelar el efecto de la radioterapia molecular [220–222].

Un enfoque interesante consiste en tratar de obtener un comportamiento similar al del modelo LQ a partir de modelos cinéticos, es decir, de sistemas de ecuaciones diferenciales que modelen la inducción y reparación del daño, incluyendo las lesiones letales y subletales. Este enfoque, originalmente propuesto por Lea et al. [87,223], motivó el desarrollo de varios de los modelos clásicos [224–227], los cuales fueron revisados y evaluados por Bodgi et al. [89] y Sontag [228]. Si bien

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

estos modelos no son mecanicistas *per se*, pueden aportar información sumamente útil acerca de la cinética particular de la muerte por radiación. Además, si son suficientemente simples, se pueden obtener soluciones en forma cerrada y compararlas con lo que se espera del modelo LQ. El daño por radiación, la reparación, y la muerte celular inducida siguen siendo campos de investigación muy activos, incluyendo la microdosimetría Monte Carlo y la generación de daño en ADN[229], así como los nuevos modelos sobre la cinética de reparación del daño[230–232].

En este trabajo se presenta un modelo cinético conforme a los principios introducidos anteriormente. El modelo describe de forma directa la cinética de poblaciones de células (tumorales) en lugar del daño letal y subletal, como otros modelos. Este modelo es similar al presentado por Scheidegger et al.[233], donde los autores introdujeron un modelo cinético *ad hoc* cuya solución es el modelo LQ. En el sistema propuesto en este trabajo se incluyeron específicamente distintas poblaciones celulares (compartimentos), mientras que la transferencia de células entre compartimentos obedece a distintos procesos cinéticos, lo que podría hacer que fuera más apropiado para describir la evolución de un tumor. En este estudio se presenta y describe el modelo, para el que se obtiene una solución en forma cerrada en el límite de *administración rápida de la dosis*, la cual se comparó con el modelo LQ. El nuevo modelo se usó para ajustar varios conjuntos de datos experimentales de fracción de supervivencia frente a la dosis.

Asimismo, se investigó el comportamiento del modelo en el escenario de *tasa de dosis continua*, como es el caso de la radioterapia molecular o terapia dirigida con radionucleidos. En este tipo de terapia, al paciente se le administra un fármaco que es afín por las células tumorales y que está marcado con un isótopo radioactivo. El tumor capta el fármaco de forma preferente mientras que la desintegración del radioisótopo, junto con el mecanismo de eliminación biológica, inducen una irradiación continua del tumor con una tasa de dosis decreciente en el tiempo. Este trabajo puede ser de especial interés para este este tipo de terapias, donde la reparación del daño es crítica[220,234] y los modelos cinéticos pueden tener una amplia gama de aplicaciones[235]. El modelo propuesto se empleó en el ajuste de datos experimentales de la evolución del volumen del tumor tras ser sometido a radioterapia molecular. Adicionalmente, se presenta un estudio acerca la evolución de la población de células tumorales en radioterapia molecular y la probabilidad de control tumoral.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

5.2 Materiales y Métodos

5.2.1 Descripción general del modelo

Supongamos una población de células tumorales, $N(t)$. En el caso en el que no se aplicara ningún tratamiento las células proliferarían libremente dando como resultado el aumento de la población celular. Puesto que existen evidencias de que la proliferación exponencial se ralentiza para tumores grandes, es necesario incluir algún tipo de mecanismo de *saturación* en los modelos de crecimiento[236]. En este caso, se consideró un término de proliferación logístico con una tasa exponencial λ, que se modera según la población celular tiende a un límite máximo de células, N_{sat}. Supongamos ahora un caso en el que se aplica un tratamiento de radiación, descrito por una tasa de dosis $r(t)$. Se considera que la dosis administrada puede dañar las células de forma letal ó subletal con una tasa proporcional a los parámetros a y b, respectivamente, y a la tasa de dosis. Esto define dos nuevos compartimentos: las células *condenadas*, N_{d}, que, tras recibir un daño letal, eventualmente mueren; y las células que reciben daño subletal, N_{s} que, bien se recuperan gracias a mecanismos de reparación, bien se transforman en condenadas si reciben daño letal o acumulan más daño subletal mientras están en ese estado. Se considera que la tasa de reparación de células dañadas subletalmente es proporcional a la población de estas células (por lo tanto, exponencial). El parámetro que describe la reparación viene representado por μ. En general, se puede asumir que las células N_{d} y N_{s} conservan cierta capacidad proliferativa y, por tanto, se pueden reproducir (es sabido que las células condenadas pueden experimentar algunos ciclos de división antes de morir, las llamadas divisiones abortivas[237]) con tasas λ_{d} y λ_{s} que pueden diferir respecto de las de las células no dañadas. Por último, se considera que las células condenadas mueren de acuerdo a una función exponencial de tasa γ[238].

5.2.2 El modelo

El modelo descrito en la Sección 5.2.1 tiene la siguiente forma funcional:

$$\begin{aligned}
\frac{\mathrm{d}N(t)}{\mathrm{d}t} &= \lambda\, N(t)\left[1-\frac{N_{\mathrm{T}}(t)}{N_{\mathrm{sat}}}\right]+\mu\, N_{\mathrm{s}}(t)-a\, r(t)\, N(t)- \\
&\quad b\, r(t)\, N(t), \\
\frac{\mathrm{d}N_{\mathrm{d}}(t)}{\mathrm{d}t} &= \lambda_{\mathrm{d}}\, N_{\mathrm{d}}(t)\left[1-\frac{N_{\mathrm{T}}(t)}{N_{\mathrm{sat}}}\right]+a\, r(t)\, N(t)+a\, r(t)\, N_{\mathrm{s}}(t)+ \\
&\quad b\, r(t)\, N_{\mathrm{s}}(t)-\gamma N_{\mathrm{d}}(t), \\
\frac{\mathrm{d}N_{\mathrm{s}}(t)}{\mathrm{d}t} &= \lambda_{\mathrm{s}}\, N_{\mathrm{s}}(t)\left[1-\frac{N_{\mathrm{T}}(t)}{N_{\mathrm{sat}}}\right]+b\, r(t)\, N(t)-\mu\, N_{\mathrm{s}}(t)-
\end{aligned} \tag{IV.5.3}$$

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

$$a\,r(t)\,N_{\mathrm{s}}(t) - b\,r(t)\,N_{\mathrm{s}}(t),$$

donde $N_{\mathrm{T}}(t) = N(t) + N_{\mathrm{s}}(t) + N_{\mathrm{d}}(t)$ es el número total de células a tiempo t, el cual controla la tasa de proliferación efectiva.

Para resolver numéricamente el sistema de ecuaciones, se programó un método de Euler[127]. Para cada paso de tiempo, la solución se actualiza como:

$$N_i \to N_{i+1} = N_i + \frac{\mathrm{d}N_i}{\mathrm{d}t}\Delta t. \tag{IV.5.4}$$

La misma relación aplica para $N_{\mathrm{s}}(t)$ y $N_{\mathrm{d}}(t)$.

5.2.3 El límite LQ: solución analítica en forma cerrada y comparación funcional con el modelo LQ

En lugar de asumir una tasa de dosis instantánea (delta de Dirac), este límite se estudia de manera diferente, de forma que facilite la resolución del sistema de ecuaciones. Si la administración de la dosis es rápida en comparación con los tiempos de reparación típicos, el efecto de la reparación del daño subletal se puede despreciar. También se puede ignorar la proliferación y eliminación de las células condenadas. Suponiendo una tasa de dosis constante $r(t) = d$, bajo estas aproximaciones el sistema se convierte en:

$$\begin{aligned} \frac{\mathrm{d}N}{\mathrm{d}t} &= -(a' + b')N \\ \frac{\mathrm{d}N_{\mathrm{s}}}{\mathrm{d}t} &= b'\,N - (a' + b')N_{\mathrm{s}} \\ \frac{\mathrm{d}N_{\mathrm{d}}}{\mathrm{d}t} &= a'\,N + (a' + b')N_{\mathrm{s}} \end{aligned} \tag{IV.5.5}$$

donde $a' = a\,d$ y $b' = b\,d$.

La solución a la primera ecuación resulta en:

$$N(t) = N_0\,exp(-(a' + b')t), \tag{IV.5.6}$$

y, usando que la dosis total D viene dada por $D = d\,t$:

$$N(D) = N_0\,exp(-(a + b)D). \tag{IV.5.7}$$

Al insertar esta expresión en la ecuación diferencial para N_{s} y resolverla se llega a la siguiente solución:

$$N_{\mathrm{s}}(t) = N_0\,\frac{b'\,t}{exp(a'\,t + b'\,t)} \longrightarrow N_{\mathrm{s}}(D) = N_0\,\frac{b\,D}{exp((a + b)D)}. \tag{IV.5.8}$$

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

La fracción de supervivencia de las células es $(N + N_s)/N_0$, ya que las células condenadas terminarán muriendo y las células dañadas se recuperarán en el caso de no sufrir ningún daño adicional. Por lo tanto:

$$SF(D) = exp\,(-(a+b)D)\,(1 + b\,D). \tag{IV.5.9}$$

Esta expresión es similar a la solución en forma cerrada del modelo de Curtis[227], si bien algunas constantes son distintas como consecuencia del uso de distintas tasas de reparación. Esta expresión es formalmente distinta a la del modelo LQ. Sin embargo, a través del desarrollo de la ecuación mediante la serie de Taylor es posible relacionar ambos modelos. Expandiendo el exponente en torno a $D = 0$ (límite de baja dosis) y comparándolo con la ecuación del LQ, se obtiene que:

$$-\alpha\,D - \beta\,D^2 = -a\,D - b\,D + \left[b\,D - \frac{b^2D^2}{2} + \frac{b^3D^3}{6} - ...\right]. \tag{IV.5.10}$$

Ambos modelos son equivalentes hasta segundo orden, con $\alpha = a$ y $\beta = b^2/2$. Sin embargo, más allá de este límite la dependencia funcional de las dos expresiones es diferente, lo que de nuevo es similar a la comparación a dosis bajas de los modelos de Curtis y LQ.

5.2.4 Ajuste a datos experimentales: fracciones de supervivencia y comparación con el modelo LQ

En la sección anterior se demostró que una solución de forma cerrada del sistema, en condiciones similares a las del modelo LQ, es análoga al modelo LQ en el régimen de baja dosis, aunque su forma funcional difiere más allá de dicho régimen. Sin embargo, es necesario ajustar ambos modelos a datos experimentales para comprobar si la Ecuación IV.5.9 es capaz de reproducir las fracciones de supervivencia experimentales.

Unkel et al.[239] reportaron las fracciones de supervivencia para 9 líneas celulares, con distintas radiosensibilidades y cocientes α/β muy distintos cuando se ajustan al modelo LQ. Estas fracciones de supervivencia se extrajeron y se ajustaron, tanto al modelo propuesto como al modelo LQ, con el fin de intercomparar los resultados. Puesto que estos resultados experimentales se corresponden con un esquema de *administración rápida de la dosis*, se utilizó el límite del modelo explorado en la Sección 5.2.3 durante el ajuste de los datos. Los parámetros óptimos (α y β del modelo LQ, y a y b en el modelo propuesto) se obtuvieron minimizando la siguiente función objetivo:

$$F = \sum_i \left[\log(SF_{\mathrm{exp},i}) - \log(SF_{\mathrm{th},i})\right]^2, \tag{IV.5.11}$$

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

donde $\{SF_{\mathrm{exp},i}\}$ y $\{SF_{\mathrm{th},i}\}$ son las fracciones de supervivencia experimentales y teóricas. Durante las simulaciones se consideró una tasa de dosis de 6 Gy/min (0.1 Gy/s).

5.2.5 Ajuste a datos experimentales: evolución dinámica del volumen tumoral en radioterapia metabólica

El modelo presentado se empleó para ajustar los datos experimentales de la evolución de los volúmenes de tumores sometidos a radioterapia metabólica, reportados por Baiu et al.[196] En dicha publicación, los autores reportan la evolución de xenoinjertos tumorales para 4 líneas celulares distintas (Rh30, rhabdomyosarcoma alveolar; TC-71, sarcoma de Ewing; CHLA-20 y NB-1691, neuroblastoma) tratados mediante una única inyección de ^{131}I-CLR1404 o un excipiente (grupo de control). Adicionalmente, los autores investigaron la captación y farmacocinética del radiofármaco en los distintos tumores y calcularon además las dosis de radiación administradas al tumor por MBq de actividad inyectada (2.40, 1.21, 1.10, y 0.92 Gy/MBq en Rh30, NB-1691, CHLA-20, y TC-71, respectivamente).

Estos valores se utilizaron, en conjunto con las actividades medias administradas por peso corporal (115 MBq/kg) y un peso promedio de 30 g, para obtener la dosis media para cada experimento. Las dosis medias acumuladas fueron de 8.28, 4.17, 3.80, y 3.16 Gy en Rh30, NB-1691, CHLA-20, y TC-71, respectivamente. Las curvas de tasa de dosis se reconstruyeron a partir de las curvas farmacocinéticas reportadas en ese estudio (captación y eliminación biológica) y de la desintegración física del ^{131}I. Las curvas de tasa de dosis están condicionadas principalmente por la desintegración del iodo, ya que la eliminación biológica del radiofármaco es más lenta que la desintegración física (los datos experimentales de Baiu et al.[196] muestran poca eliminación biológica hasta los 7 días posadministración). Para reconstruir las curvas de tasa de dosis, se consideró que la tasa de dosis era proporcional a la concentración de actividad en tumor.

El ajuste se llevó a cabo mediante la minimización de la suma ponderada de las diferencias cuadradas entre los datos experimentales y los del modelo. Para ello, se implementó un algoritmo *simulated annealing*[119]. Se asumió que los volúmenes tumorales eran proporcionales al número de células, con una densidad celular de 10^8 cm^{-3} [240]. Algunos de los parámetros se fijaron, en particular $\gamma = 0.069$ días^{-1} (las células condenadas presentan una vida media de 10 días) y $\mu = 0.006$ min^{-1} (tasa de reparación con vida media de 120 min, dentro del rango de valores reportados por Steel et al.[241]), mientras que solo se permitió la variación de los parámetros de radiosensitividad, a y b; la tasa de proliferación, λ; y la saturación de la proliferación $1/N_{\mathrm{sat}}$. Solo se consideraron proliferativas las células no dañadas. Aunque este conjunto de simplificaciones

UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

constituye una aproximación, ya que las diferentes líneas celulares pueden, por ejemplo, presentar distinta capacidad de reparación, es útil de cara a evitar el sobreajuste de los datos y puede ser suficiente para proporcionar un ajuste cualitativo a los datos experimentales.

5.2.6 Aplicación general en radioterapia metabólica: evaluación de la probabilidad de control tumoral

El modelo presentado se empleó para ilustrar las dinámicas de la población celular en un tumor irradiado mediante perfiles de dosis similares a aquellos propios de la radioterapia molecular. En estos estudios resulta interesante analizar la probabilidad de control tumoral (TCP), la cual, asumiendo la hipótesis clonogénica, viene dada por la probabilidad de eliminar cada una de las células madres del tumor. En esta situación parece más apropiado trabajar con números enteros de células en lugar de fracciones de supervivencia: la fracción de supervivencia nunca alcanzará el cero y, debido a la proliferación, al cabo del tiempo aumentará cuando la tasa de dosis decrezca, lo que conllevará una valor de TCP ficticio muy bajo. Esto se puede resolver mediante la conversión del sistema de ecuaciones determinista en un sistema estocástico[242,243]. En este trabajo, esto se llevó a cabo simplemente mediante la sustitución:

$$\Delta N = \frac{\mathrm{d}N}{\mathrm{d}t}\Delta t \longrightarrow \Delta N' = poissrand(\Delta N). \tag{IV.5.12}$$

La variación de las células en cada paso de tiempo, calculado como $(\mathrm{d}N/\mathrm{d}t)\Delta t$, se convierte en un número aleatorio siguiendo una distribución de Poisson (*poissrand*), y este número (entero) aleatorio se suma a la población de células (también entero). Esto se aplica a cada una de las poblaciones de celulares: N, N_d, y N_s.

El efecto de las tasas de reparación y proliferación sobre la dinámica de las poblaciones de células y control tumoral se investigó cualitativamente. Para ello, se emplearon perfiles de tasas de dosis similares a aquellos usados en terapias con ^{131}I, con un incremento rápido de tasa de dosis (captación del tumor) y desintegración lenta (vida media de ~ 8 días). Para estas simulaciones se ignoró la contribución de la eliminación biológica a las curvas de tasa de dosis.

Adicionalmente, se investigaron las tasas de proliferación, desde moderadas a rápidas, para células no dañadas, $\lambda = 0.069$, 0.139 y 0.347 días^{-1} (lo que se corresponde con tiempos de duplicación de 10, 5 y 2 días). Estos valores están dentro de los rangos experimentales reportados para los tumores[196,236]. Asimismo, se consideró: $1/N_\mathrm{sat} = 0$ (la proliferación es puramente exponencial); proliferación nula para N_d y N_s; tasa de eliminación de células condenadas $\gamma = 0.069$ días^{-1} (vida media de 10 días); tasas de reparación de las células

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

dañadas $\mu = 0.011$ min^{-1} y $\mu = 0.006$ min^{-1} (vidas medias de 60 y 120 min, respectivamente). Estas tasas de reparación se encuentran en el rango de moderado a lento para las células tumorales humanas [241].

Finalmente, la metodología presentada se empleó en la simulación de las curvas TCP. Con el fin de calcular los valores de TCP para una cierta configuración (dosis acumulativa y parámetros de respuesta celular) se realizaron 200 simulaciones estocásticas, donde la TCP se definió como la fracción de simulaciones que conduce al control ($N = 0$).

5.2.7 Implementación

El modelo y el algoritmo de optimización se implementaron en MATLAB (The Mathworks, Natick, MA). Tanto el código como los datos están disponibles en la base de datos de Mendeley [244]. En cuanto a la implementación particular del método de Euler (Ecuación IV.5.4), el paso de tiempo Δt generalmente se fijó a 1 minuto, un valor muy por debajo del tiempo característico mínimo de los efectos biológicos incluidos en el modelo. Sin embargo, durante el ajuste de los datos experimentales reportados por Baiu et al. [196] (Sección 5.2.5) y durante el cálculo de las probabilidades de control tumoral estocásticas (Sección 5.2.6), las cuales requieren un alto número de simulaciones, se empleó el valor $\Delta t = 10$ min. Estos pasos de tiempo se encuentran muy por debajo de los tiempos típicos para el proceso más rápido del modelo (vida media de 60 minutos para la reparación del daño subletal) y no afectan a la precisión de la solución del sistema de ecuaciones. No obstante, para investigar tasas de recuperación muy rápidas se deberían de emplear valores de Δt más bajos.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

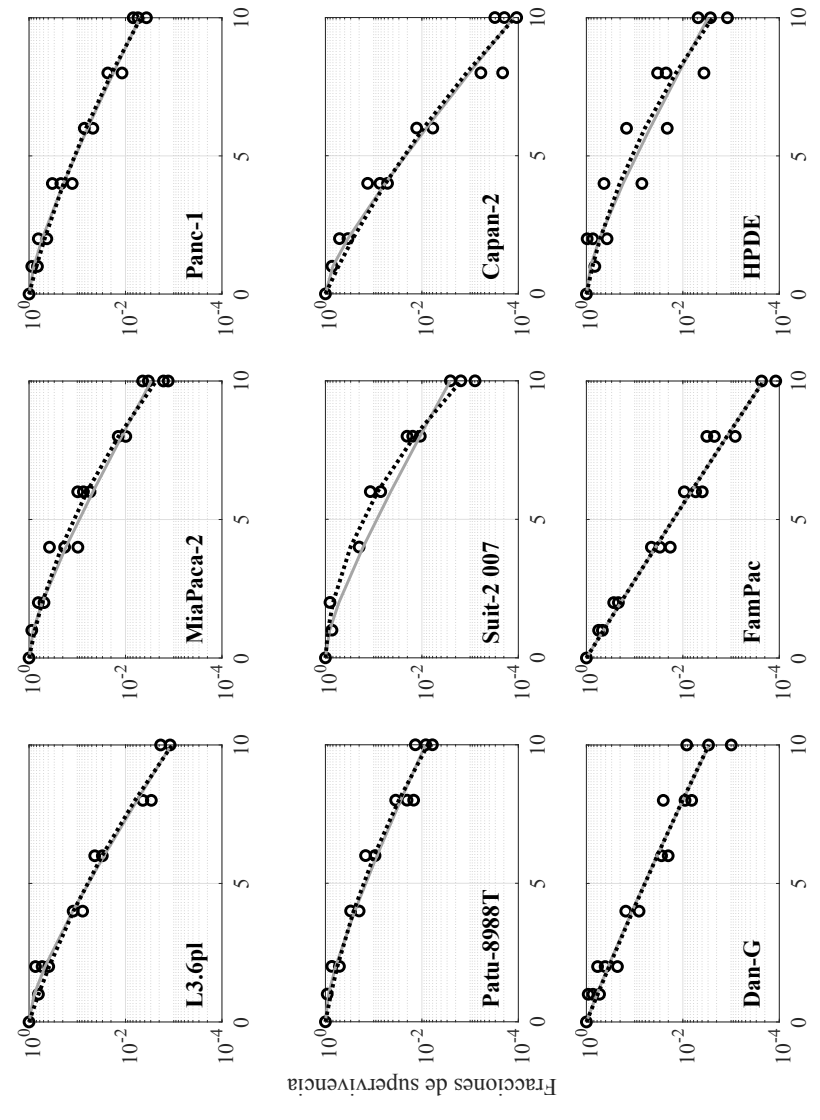


Figura IV.5.1: Fracciones de supervivencia experimental (○) frente a dosis para nueve líneas celulares diferentes, y mejores ajustes obtenidos para el modelo LQ (· · ·) y la Ecuación IV.5.9 (—). Los parámetros para el mejor ajuste se reportan en la Tabla IV.5.1.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla IV.5.1: Parámetros del mejor ajuste y valor de la función coste optimizada para el ajuste a los datos experimentales de fracciones de supervivencia experimentales de nueve líneas celulares (tomadas de Unkel et al. [239]) con el modelo LQ y la Ecuación IV.5.9.

Línea celular	Modelo LQ			Ecuación IV.5.9		
	α [Gy^{-1}]	β [Gy^{-2}]	coste	a [Gy^{-1}]	b [Gy^{-1}]	coste
L3.6pl	0.428	0.025	2.17	0.007	0.866	1.61
MiaPaca-2	0.241	0.037	2.40	0.000	0.777	2.99
Panc-1	0.332	0.020	1.24	0.099	0.606	1.13
Patu-8988T	0.235	0.025	1.74	0.000	0.664	1.51
Suit-2 007	0.066	0.058	1.32	0.000	0.789	3.62
Capan-2	0.593	0.031	6.29	0.001	1.091	5.08
Dan-G	0.532	0.005	4.59	0.473	0.206	4.55
FamPac	0.813	0.003	2.99	0.775	0.104	3.00
HPDE	0.259	0.034	8.11	0.000	0.774	8.17

5.3 Resultados y discusión

5.3.1 Ajuste a datos experimentales: fracciones de supervivencia y comparación con el modelo LQ

En la Figura IV.5.1 se presentan los mejores ajustes a las fracciones de supervivencia para las 9 líneas celulares, para el modelo LQ y la Ecuación IV.5.9. La figura se complementa con la Tabla IV.5.1, donde se muestran los parámetros del mejor ajuste y el valor de la función coste optimizada.

En general, los resultados obtenidos mediante la Ecuación IV.5.9 coinciden bien con el modelo LQ: tres ajustes son idénticos, en cuatro la Ecuación IV.5.9 proporciona un ajuste ligeramente mejor, y en dos casos el modelo LQ proporciona un mejor ajuste. De estos dos últimos, uno de ellos (línea celular Suit-2 007) es especialmente interesante. La relación α/β es particularmente baja (~ 1 Gy), y el ajuste LQ es significativamente mejor que el obtenido con la Ecuación IV.5.9. Este problema se investigó numéricamente y se observó que la Ecuación IV.5.9 presenta problemas para reproducir datos con un cociente α/β bajo. Esto supone una limitación del modelo, a pesar de que la mayoría de las líneas celulares de cáncer tienden a dar valores de α/β altos y el modelo está destinado para su uso en tumores.

En los ajustes el parámetro b domina la muerte celular (es decir, la mayor parte de la muerte celular se debe a la acumulación de daño subletal en vez de a eventos letales directos). De hecho, para varios ajustes a tiende a cero.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

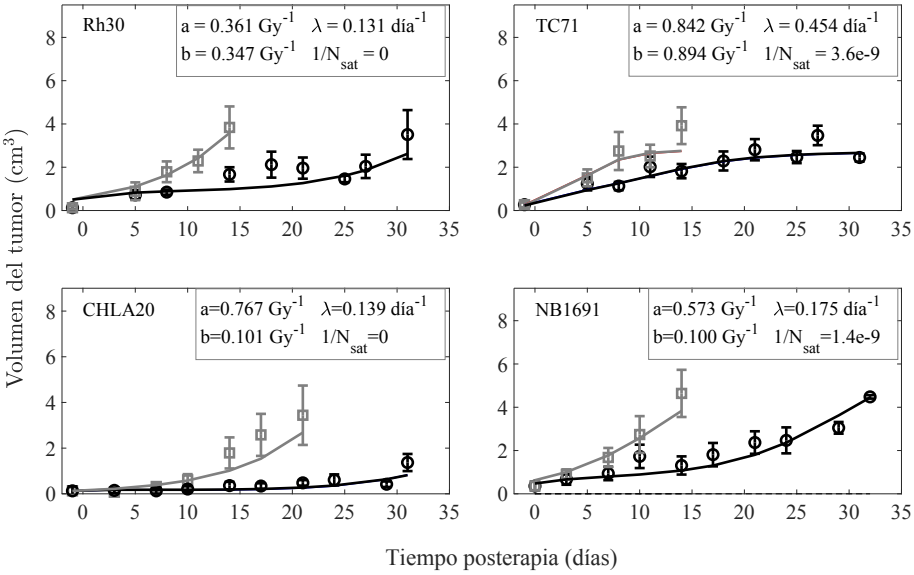


Figura IV.5.2: Evolución experimental del volumen de los xenoinjertos tumorales para cuatro líneas celulares (Rh30, TC71, CHLA20, NB1691) en ratones tras la administración de la terapia con radioiodo ^{131}I-CLR1404 (○) ó excipiente (□), y mejores ajustes obtenidos con el modelo presentado (—). Los parámetros del mejor ajuste se muestran dentro de la figura. Los parámetros no incluidos se fijaron a los siguientes valores: $\gamma = 0.069$ días^{-1} (células condenadas con vida media de 10 días), $\mu = 0.006$ min^{-1} (tasa de reparación con vida media de 120 min).

Ciertamente, esto constituye una diferencia muy importante respecto del modelo LQ, ya que para el esquema de administración de *tasa de dosis infinitesimalmente baja* el modelo LQ tiende a $SF = \exp(-\alpha/D)$ (todo el daño subletal se repara), mientras que la solución al modelo presentado en ese límite de $a = 0$ es $SF = 1$.

5.3.2 Ajuste a datos experimentales: evolución dinámica del volumen tumoral en radioterpia metabólica

En la Figura IV.5.2 se presentan los mejores ajustes a la evolución del volumen de xenoinjertos tumorales de distintas líneas celulares tras una sesión de radioterapia metabólica con ^{131}I-CLR1404. Los resultados se muestran para los grupos de control y ratones tratados. El modelo puede ajustar cualitativamente la evolución de los volúmenes tumorales, tanto en el grupo de control como en el tratado.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

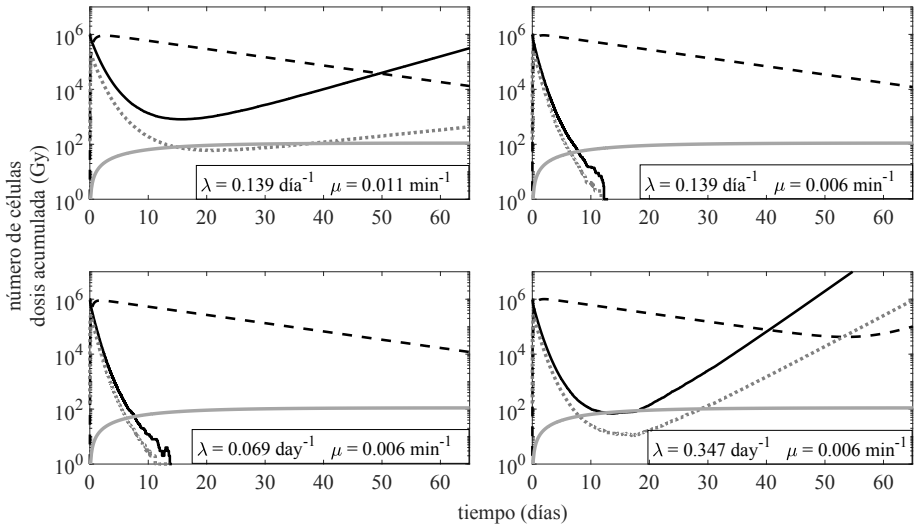


Figura IV.5.3: Evolución del número de células (— viables, N; -- con daño subletal, N_s; ··· condenadas, N_d), con el tiempo en un tumor irradiado por un perfil de dosis similar al ^{131}I. La línea gris, gruesa y sólida (—) muestra la dosis absorbida frente al tiempo (dosis total acumulada $\sim$ 110 Gy). Las radiosensibilidades se corresponden con las células Patu-8988T en la Tabla IV.5.1 ($a = 0.0$ Gy^{-1}, $b = 0.664$ Gy^{-1}; $\alpha = 0.235$ Gy^{-1}, $\beta = 0.025$ Gy^{-2}). Las células condenadas presentan una vida media de 10 días ($\gamma = 0.0069$ días^{-1}). Se investigaron diferentes tasas de proliferación y reparación del daño subletal (indicadas en cada subpanel). Las células con proliferación o recuperación rápidas pueden evitar el control tumoral (paneles arriba-izq. y abajo-dcha.).

5.3.3 Aplicación general en radioterapia metabólica: evaluación de la probabilidad de control tumoral

Se estudió la evolución de las poblaciones de células en un tumor, inicialmente consistentes en 10^6 células, durante su irradiación continua con un perfil de tasa de dosis típico de la terapia con ^{131}I (vida media de $\sim$8 días) y una dosis acumulativa de 110 Gy. Además, se investigaron dos radiosensitividades distintas: $a = 0$ Gy^{-1}, $b = 0.664$ Gy^{-1}, correspondientes a las células Patu-8988T con valores efectivos de $\alpha = 0.235$ Gy^{-1}, $\beta = 0.025$ Gy^{-2}, y; $a = 0.473$ Gy^{-1}, $b = 0.206$ Gy^{-1}, correspondientes a las células Dan-G con valores efectivos $\alpha = 0.532$ Gy^{-1}, $\beta = 0.005$ Gy^{-1} (ver Tabla IV.5.1).

En la Figura IV.5.3 se muestran los resultados para las células Patu-8988T. Inicialmente las altas tasas de dosis al inicio del tratamiento afectan fuertemente a la población de células sanas. Sin embargo, las combinaciones de tasas de reparación y/o tasas de de proliferación rápidas pueden llegar a equilibrar el

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

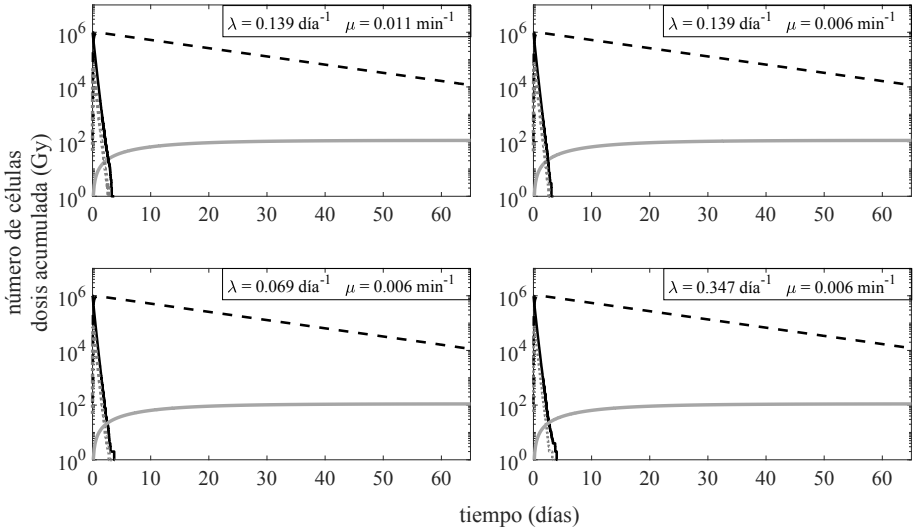


Figura IV.5.4: Evolución del número de células (— viables, N; -- con daño subletal, N_s; ··· condenadas, N_d), con el tiempo en un tumor irradiado por un perfil de dosis similar al ^{131}I. La línea gris, gruesa y sólida (—) muestra la dosis absorbida frente al tiempo (dosis total acumulada $\sim$ 110 Gy). Las radiosensibilidades se corresponden con las células Dan-G en la Tabla IV.5.1 ($a = 0.473$ Gy^{-1}, $b = 0.206$ Gy^{-1}; $\alpha = 0.532$ Gy^{-1}, $\beta = 0.005$ Gy^{-2}). Las células condenadas presentan una vida media de 10 días ($\gamma = 0.0069$ días^{-1}). Se investigaron diferentes tasas de proliferación y reparación del daño subletal (indicadas en cada subpanel). Para esta línea celular, la cantidad de daño reparable es baja y el control tumoral se alcanza con esta dosis acumulativa para cada una de las combinaciones de tasas de reparación de daño subletal/proliferación investigadas.

efecto menguante de la radiación (debido a la desintegración del radioisótopo), por lo que el tumor se puede recuperar sin control. Mientras que la masa tumoral es observable durante un largo intervalo de tiempo debido a la lenta eliminación de células dañadas, el control local está asegurado ya que no existen células viables en su interior. Para el caso de tasas de reparación/proliferación lentas esto no sucede y el tumor queda controlado de forma efectiva.

En la Figura IV.5.4 se presentan los resultados para las células Dan-G. La particularidad de esta línea celular es que la cantidad de daño subletal reparable es baja (valores β y b bajos). Por lo tanto, el tumor es insensible al efecto de protracción de una administración de dosis prolongada, y es posible alcanzar el control tumoral para cada una de las combinaciones de tasas de reparación/proliferación investigadas.

Este tema se analiza más a fondo en la Figura IV.5.5, donde se presentan las

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

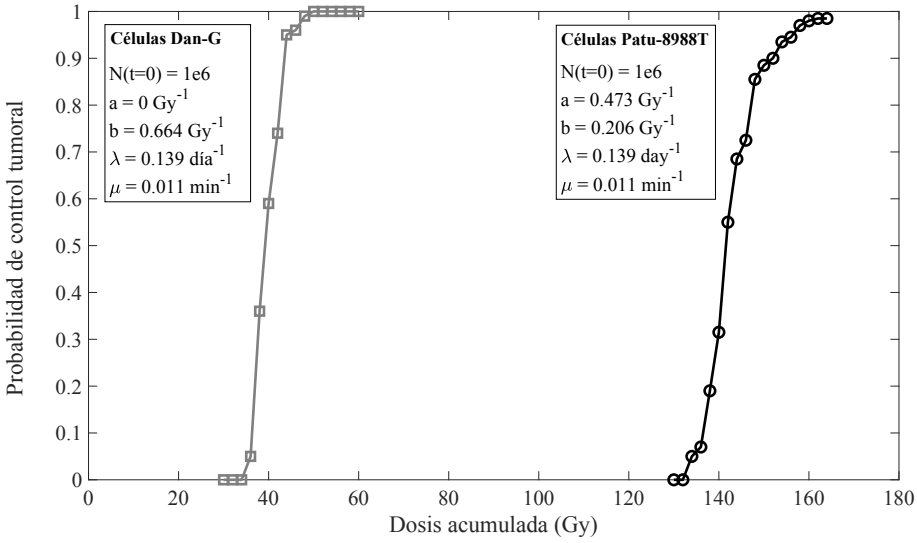


Figura IV.5.5: TCPs simuladas frente a la dosis acumulativa (administrada por un perfil de dosis similar al ^{131}I) para las líneas Dan-G y Patu-8988T. Los parámetros de radiosensibilidad, proliferación y reparación usados en la simulación están incluidos dentro de la figura. Cada punto TCP se calculó a partir de 200 simulaciones estocásticas.

TCP simuladas frente a las curvas de dosis acumulativa para las líneas celulares investigadas anteriormente: los tumores Patu-8988T son más radiorresistentes a administraciones prolongadas de dosis y presentan valores de D_{50} (dosis acumulativa necesaria para alcanzar un control del 50 %) alrededor de 140 Gy, mientras que los tumores Dan-G son insensibles al efecto de protracción de administraciones prolongadas de dosis, con valores $D_{50} \sim 40$ Gy.

5.4 Conclusiones

En este trabajo se presenta un modelo cinético sencillo para el daño por radiación a poblaciones celulares, incluyendo poblaciones de células tumorales viables, células tumorales dañadas subletalmente (las cuales se pueden reparar), y condenadas (no reparables). El modelo contempla mecanismos de proliferación, daño subletal y letal, reparación, y eliminación de células condenadas. Se consideró un término de proliferación logístico, aunque es posible acomodar de forma sencilla otros tipos de proliferación en el modelo. La reparación de células con daño subletal tiene forma exponencial, aunque se pueden incluir otros tipos de formas funcionales en el modelo, como por ejemplo cinéticas de reparación Michaelis-Menten [245] o cinéticas biexponenciales [246].

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Durante este estudio, se consideró consistentemente que solo las células viables pueden proliferar y que la radiosensibilidad de las células viables y dañadas subletalmente es la misma (mismos parámetros a y b en el modelo propuesto). Esto se hizo en aras de la simplicidad, para evitar un gran número de parámetros libres que pudieran provocar el sobreajuste a los datos experimentales. Ciertamente, esto debe de considerarse como una aproximación, ya que la radiosensibilidad de las células dañadas subletalmente podría ser distinta y las células condenadas pueden preservar cierta capacidad proliferativa (al igual que las células con daño subletal pero, dado que la reparación es mucho más rápida que la proliferación, la población de las células con daño subletal está destinada a ser baja y la contribución al término de proliferación de estas células es mínimo).

La principal ventaja del modelo presentado es que incorpora de forma sencilla distintos compartimentos que interaccionan de forma cruzada para representar las células que conforman el tumor. Por tanto, el modelo puede ser especialmente interesante de cara al estudio de las dinámicas de tumores tratados, incluyendo la probabilidad de control tumoral, regresión tumoral, reoxigenación, etc. Por ejemplo, varias de las propiedades de la dinámica tumoral, como la regresión y reoxigenación, podrían estar ligadas a la fracción de células vivas (sanas, dañadas y condenadas) y, en consecuencia, la radiosensibilidad se podría ajustar durante el tratamiento de acuerdo a la reoxigenación [213]. El mismo principio aplica en el caso de la proliferación acelerada, la cual se puede desencadenar cuando el número de células en el tumor desciende por debajo de un cierto umbral [247]. Aunque este tema particular no se ha explorado en esta publicación, su implementación sería inmediata en el modelo.

En el *límite de administración rápida de la dosis* (el tiempo de administración de la dosis es mucho más corto que los tiempos típicos de reparación y proliferación), el modelo se puede resolver analíticamente, obteniendo una expresión de forma cerrada que es muy similar a la solución del modelo de Curtis [227]. Al investigar esta solución, se encontró que era equivalente a la fomulación LQ en el rango de baja dosis aunque ambas tienen formas funcionales distintas. Sin embargo, el ajuste de varias curvas de supervivencia para ambos modelos mostró que ambos pueden producir ajustes similares. No obstante, el modelo propuesto presenta una limitación, ya que es incapaz de ajustar adecuadamente las fracciones de supervivencia de aquellas células con un cociente α/β bajo. Esta limitación intrínseca, aunque es preocupante desde el punto de vista teórico, no supondría una limitación práctica seria ya que la mayoría de células tumorales presentan valores altos del cociente α/β. Curiosamente, en varios de los ajustes a tiende a cero, lo que implica que la muerte celular se debe principalmente a la acumulación de daño subletal.

Los modelos cinéticos como el que se presenta en este trabajo pueden ser

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

de especial interés en el modelado de la respuesta en radioterapia molecular. En este tipo de técnicas, el tumor capta un cierto radioisótopo, el cual decae creando una irradiación de tasa de dosis continua que depende tanto de la cinética de desintegración física del radionucleido como de la cinética biológica de absorción/eliminación. Queda demostrado que el modelo puede reproducir cualitativamente la evolución de los volúmenes tumorales tras la radioterapia molecular, ajustando los datos experimentales de diferentes tumores de xenoinjerto de líneas celulares en ratones tratados con ^{131}I-CLR1404. También se ilustró la aplicación del modelo propuesto a este problema en particular, simulando la respuesta de un tumor a un tratamiento similar al ^{131}I y mostrando cómo los parámetros de respuesta tumoral pueden afectar a la evolución del tumor y a la probabilidad de control tumoral.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Capítulo V

Conclusiones y trabajo futuro

En este capítulo final se resumen las conclusiones del trabajo y los futuros desarrollos que permitan seguir mejorando la dosimetría en medicina nuclear.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

1 Conclusiones

El objetivo de esta tesis fue contribuir a la mejora de la dosimetría en aplicaciones de medicina nuclear. Para ello, se propuso una plataforma de dosimetría interna individualizada basada en simulaciones Monte Carlo de transporte de radiación. El método se aplicó a dos cohortes de pacientes distintas, FDG-PET y FCH-PET, para su estudio y validación. En la etapa final de este proyecto, los métodos de la plataforma se unificaron bajo un prototipo de interfaz gráfica.

Adicionalmente, se propusieron tres modelos compartimentales que contribuyen de forma independiente a la mejora de la dosimetría en medicina nuclear. Dos de ellos permiten caracterizar el metabolismo de los radiofármacos ^{131}I y ^{131}I-CLR1404 en su viaje por el organismo y cuantificar la distribución de actividad en pacientes de forma individualizada. El modelo radiobiológico propuesto describe los mecanismos principales de respuesta celular en el contexto de las terapias con radiofármacos, como alternativa al formalismo LQ.

Algunas de las conclusiones de estos trabajos se discutieron previamente en el capítulo anterior. Aquí se recopilan y amplían algunas de ellas.

1.1 Plataforma dosimétrica: desarrollo y aplicación experimental

- La aplicación de la plataforma sobre las cohortes de pacientes FDG y FCH-PET resaltó la importancia de la individualización de la dosimetría tras observar importantes discrepancias respecto del formalismo MIRD. Las incertidumbres anatómicas no se pudieron corregir totalmente mediante familias más realistas de *phantoms* ni técnicas de escalado de los coeficientes. El uso de datos metabólicos estándar supuso la principal fuente de incertidumbre en dosimetría, que se abordó mediante métodos individualizados de cálculo biocinético.

- Los protocolos clínicos actuales dificultan la cuantificación precisa e individualizada del metabolismo. Es necesario ampliar la cantidad de las medidas metabólicas del paciente, generalmente limitadas a una imagen funcional, y optimizar los tiempos de adquisición para mejorar la cuantificación de la actividad y la dosimetría.

- La plataforma permite derivar distribuciones de dosis heterogéneas. Esto abre la puerta a emplear indicadores toxicológicos análogos a los de radioterapia externa, como DVHs y modelos radiobiológicos, que permitan una mejor evaluación del daño tanto en tumor como en tejidos sanos. En MRT, una herramienta de planificación de estas características puede

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

suponer la potenciación de su efectividad, además de una mejora en protección radiológica para todas las aplicaciones de medicina nuclear.

- Las simulación Monte Carlo mediante paralelización en un *cluster* remoto de procesadores parece viable en la práctica clínica. Cabe mencionar que algunas simulaciones se lanzaron también en una máquina virtual local con un procesador Intel©Core™i7-8750H, donde se registró un tiempo de simulación aproximado de 36−48 h para un paciente. Aunque todavía existe margen de mejora parece que, con los recursos computacionales actuales, la dosimetría basada en MC podría ser clínicamente viable.

- La segmentación manual es el principal problema observado de cara a la automatización e implementación del método dosimétrico propuesto. Debido a la gran cantidad de órganos a segmentar, esta conlleva la necesidad de personal especializado y largos tiempos de trabajo. Futuros avances de cara a una segmentación automática beneficiarían la implementación práctica de este tipo de metodologías.

1.2 Modelado biocinético compartimental

- El modelo del ^{131}I es una alternativa intermedia a otros modelos demasiado simples o complejos anteriormente propuestos. Esta estructura permite estimar la actividad acumulada en pacientes de forma realista a partir de unos pocos datos experimentales, no necesariamente basados en imagen. El modelo mejora así el nivel de individualización de la dosimetría en el tratamiento contra el cáncer de tiroides.

- El modelo para el dúo teragnóstico ^{124}I/^{131}I-CLR1404 supone el primer estudio que emplea una estructura compartimental para comprender los mecanismos metabólicos de estos radiofármacos. Tiene aplicación en el contexto de una dosimetría teragnóstica completamente individualizada, para la caracterización de la actividad acumulada en el paciente y como herramienta de optimización del protocolo de imagen.

- Durante el desarrollo de estos modelos, se evidenció que el uso de estas estructuras matemáticas está limitado debido a la escasez de datos metabólicos del paciente en los protocolos de medida convencionales. En particular, la toma de datos experimentales en sangre y orina suele ser fundamental para una precisa reconstrucción de la biocinética.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

1.3 Modelado radiobiológico

- El modelo radiobiológico propuesto supone una alternativa flexible al modelo mecanicista LQ. Permite describir de forma realista las dinámicas de proliferación, reparación, muerte celular y acumulación del daño subletal mediante la interacción cruzada de los compartimentos. Esta característica lo hace potencialmente interesante para el estudio directo de dinámicas tumorales.
- Esta propuesta demostró ser compatible con el modelo LQ en el régimen de tasas de dosis rápidas, además de ofrecer un buen ajuste a la evolución tumoral en el contexto de tasas de dosis bajas y tiempos de exposición prolongados, característicos de la MRT.

2 Perspectivas de futuro

El trabajo futuro más inmediato consistirá en:

- Estudiar posibles simplificaciones y técnicas de reducción de varianza que no condicionen la precisión y exactitud de la simulación MC. El factor tiempo quedó ligeramente apartado del objetivo principal, por lo que se seguirá investigando como uno de los principales problemas de este tipo de métodos dosimétricos.
- Seguir trabajando en la implementación de la plataforma. Es probable que se migre el código desde MATLAB a otro lenguaje de programación más adecuado. En este aspecto se contempla también la colaboración con empresas del sector.
- Desarrollar modelos biocinéticos compartimentales que permitan caracterizar el metabolismo de la gran cantidad de radiofármacos que están siendo desarrollados, como consecuencia del auge de las aplicaciones de MN.
- Estudiar e incorporar modelos radiobiológicos en el flujo de trabajo de la plataforma, que permitan optimizar los tratamientos de acuerdo a la relación dosis-respuesta de los tejidos.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Referencias

[1] Krane, K. S.; Halliday, D. *Introductory Nuclear Physics*. New York, NY, US: Wiley; 1987. doi:10.1063/1.2810884.

[2] Pirovano, G.; Wilson, T. C.; Reiner, T. Auger: the future of precision medicine. *Nucl Med Biol*. 2021; **96–97**:50–53. doi:10.1016/j.nucmedbio.2021.03.002.

[3] Pouget, J.-P.; Lozza, C.; Deshayes, E.; Boudousq, V.; Navarro-Teulon, I. Introduction to radiobiology of targeted radionuclide therapy. *Front Med*. 2015; **2**(12):1–11. doi:10.3389/fmed.2015.00012.

[4] Reisz, J. A.; Bansal, N.; Qian, J.; Zhao, W.; Furdui, C. M. Effects of ionizing radiation on biological molecules—mechanisms of damage and emerging methods of detection. *Antioxid Redox Signal*. 2014; **21**(2):260–292. doi:10.1089/ars.2013.5489.

[5] Hall, E. C. J.; Cox, J. D. Physical and biologic basis of radiation therapy. En: *Radiation Oncology: Rationale, Technique, Results*. Philadelphia, PA, US: Mosby; 2010. p. 3–49. isbn:978-0-323-04971-9.

[6] ICRP. ICRP publication 103: the 2007 recommendations of the international commission on radiological protection. *Annals of the ICRP*. 2007; **37**(2-4). doi:10.1016/j.icrp.2007.10.003.

[7] ICRP. ICRP publication 105: radiological protection in medicine. *Annals of the ICRP*. 2007; **37**(6):1–63. doi:10.1016/j.icrp.2008.08.001.

[8] Yonekura, Y.; Mattsson, S.; Flux, G.; Bolch, W. E.; Dauer, L. T.; Fisher, D. R.; Lassmann, M.; Palm, S.; Hosono, M.; Doruff, M.; et al. ICRP Publication 140: radiological protection in therapy with radiopharmaceuticals. 2019; **48**(1):1–102. doi:10.1177/0146645319838665.

[9] Sgouros, G.; Bodei, L.; McDevitt, M. R.; Nedrow, J. R. Radiopharmaceutical therapy in cancer: clinical advances and challenges. *Nat Rev Drug Discov*. 2020; **19**(9):589–608. doi:10.1038/s41573-020-0073-9.

[10] European Commission. Directorate General for Energy. and Technopolis Group. *European study on medical, industrial and research applications of nuclear and radiation technology final report: contract ENER/17/NUCL/SI2.755660*. Publications Office; 2019. doi:10.2833/511137.

[11] Rohren, E. M.; Turkington, T. G.; Coleman, R. E. Clinical applications of PET in oncology. *Radiology*. 2004; **231**(2):305–332. doi:10.1148/radiol.2312021185.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

[12] Mariani, G.; Bruselli, L.; Kuwert, T.; Kim, E. E.; Flotats, A.; Israel, O.; Dondi, M.; Watanabe, N. A review on the clinical uses of SPECT/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010; **37**(10):1959–1985. doi:10.1007/s00259-010-1390-8.

[13] Bushberg, J. T., editor. *The essential physics of medical imaging*. 3ª ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2012. isbn:978-0-7817-8057-5.

[14] Cherry, S. R.; Sorenson, J. A.; Phelps, M. E. *Physics in nuclear medicine*. 3ª ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2012. isbn:978-1-4160-5198-5.

[15] Grégoire, V.; Haustermans, K.; Geets, X.; Roels, S.; Lonneux, M. PET-based treatment planning in radiotherapy: a new standard? *J Nucl Med*. 2007; **48**(1 suppl):68S–77S. pmid: 17204722.

[16] Fletcher, J. W.; Djulbegovic, B.; Soares, H. P.; Siegel, B. A.; Lowe, V. J.; Lyman, G. H.; Coleman, R. E.; Wahl, R.; Paschold, J. C.; Avril, N.; et al. Recommendations on the use of ^{18}F-FDG PET in oncology. *J Nucl Med*. 2008; **49**(3):480–508. doi:10.2967/jnumed.107.047787.

[17] Lau, J.; Rousseau, E.; Kwon, D.; Lin, K.-S.; Bénard, F.; Chen, X. Insight into the development of PET radiopharmaceuticals for oncology. *Cancers*. 2020; **12**(5):1312. doi:10.3390/cancers12051312.

[18] Beauregard, J.-M.; Beaulieu, A. How we read FCH-PET/CT for prostate cancer. *Cancer Imaging*. 2016; **16**(1):41. doi:10.1186/s40644-016-0101-5.

[19] Banerjee, S. R.; Pomper, M. G. Clinical applications of Gallium-68. *Appl Radiat Isot*. 2013; **76**(Ga-68 Special Issue):2–13. doi:10.1016/j.apradiso.2013.01.039.

[20] Neira, S.; Guiu-Souto, J.; Pais, P.; Rodríguez Martínez de Llano, S.; Fernández, C.; Pubul, V.; Ruibal, Á.; Pombar, M.; Gago-Arias, A.; Pardo-Montero, J. Quantification of internal dosimetry in PET patients II: individualized Monte Carlo-based dosimetry for [18F]fluorocholine PET. *Med Phys*. 2021; **48**(9):5448–5458. doi:10.1002/mp.15090.

[21] Peters, S. M. B.; van der Werf, N. R.; Segbers, M.; van Velden, F. H. P.; Wierts, R.; Blokland, K. A. K.; Konijnenberg, M. W.; Lazarenko, S. V.; Visser, E. P.; Gotthardt, M. Towards standardization of absolute SPECT/CT quantification: a multi-center and multi-vendor phantom study. *EJNMMI Phys*. 2019; **6**(1):29. doi:10.1186/s40658-019-0268-5.

[22] Ehman, E. C.; Johnson, G. B.; Villanueva-Meyer, J. E.; Cha, S.; Leynes, A. P.; Larson, P. E. Z.; Hope, T. A. PET/MRI: where might it replace PET/CT? *J Magn Reson Imaging*. 2017; **46**(5):1247–1262. doi:10.1002/jmri.25711.

[23] Schneider, W.; Bortfeld, T.; Schlegel, W. Correlation between CT numbers and tissue parameters needed for Monte Carlo simulations of clinical dose distributions. *Phys Med Biol*. 2000; **45**(2):459–478. doi:10.1088/0031-9155/45/2/314.

[24] Schneider, U.; Pedroni, E.; Lomax, A. The calibration of CT Hounsfield units for radiotherapy treatment planning. *Phys Med Biol*. 1996; **41**(1):111–124. doi:10.1088/0031-9155/41/1/009.

[25] Cuete, D.; Hacking, C. CT artifacts. Radiopaedia.org; 2013. Recurso online. doi:10.53347/rID-25638.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

[26] Blodgett, T. M.; Mehta, A. S.; Mehta, A. S.; Laymon, C. M.; Carney, J.; Townsend, D. W. PET/CT artifacts. *Clin Imaging*. 2011; **35**(1):49–63. doi:10.1016/j.clinimag.2010.03.001.

[27] Gnanasegaran, G.; Cook, G.; Adamson, K.; Fogelman, I. Patterns, variants, artifacts, and pitfalls in conventional radionuclide bone imaging and SPECT/CT. *Semin Nucl Med*. 2009; **39**(6):380–395. doi:10.1053/j.semnuclmed.2009.07.003.

[28] Riddle, W. R.; Pickens, D. R. Extracting data from a DICOM file. *Med Phys*. 2005; **32**(6Part1):1537–1541. doi:10.1118/1.1916183.

[29] Gleisner, K. S.; Spezi, E.; Aldridge, M.; Bacher; Brans, B.; Chiesa, C.; Cicone, F.; Kobe, C.; Konijnenberg, M.; Gabina, P. M. Internal Dosimetry Task Force Report on: treatment planning for molecular radiotherapy: potential and prospects 2017. European Association of Nuclear Medicine (EANM).; 2017. Disponible en: https://www.eanm.org/publications/idtf-report/. [Accedido: 4 nov 2021].

[30] Neira-Castro, S.; Guiu-Souto, J.; Pardo-Montero, J. Dosimetry in Positron Emission Tomography. En: *Reference Module in Biomedical Sciences*. Elsevier; 2021. doi:10.1016/B978-0-12-822960-6.00026-0.

[31] Neira, S.; Guiu-Souto, J.; Díaz-Botana, P.; Pais, P.; Fernández, C.; Pubul, V.; Ruibal, Á.; Candela-Juan, C.; Gago-Arias, A.; Pombar, M.; et al. Quantification of internal dosimetry in PET patients: individualized Monte Carlo vs generic phantom-based calculations. *Med Phys*. 2020; **47**(9):4574–4588. doi:10.1002/mp.14344.

[32] Loevinger, R.; berman, M. MIRD pamphlet no. 1: a schema for absorbed-dose calculations for biologically distributed radionuclides. *J Nucl Med*. 1968; **9**(1):7–14.

[33] Snyder, W. S.; Ford, M. R.; Warner, G. G. MIRD pamphlet no. 5 (revised): estimates of absorbed fractions for photon sources uniformly distributed invarious organs of a heterogeneous phantom. *Society of Nuclear Medicine*. 1978;.

[34] Bolch, W. E.; Eckerman, K. F.; Sgouros, G.; Thomas, S. R. MIRD pamphlet no. 21: a generalized schema for radiopharmaceutical dosimetry– Standardization of nomenclature. *J Nucl Med*. 2009; **50**(3):477–484. doi:10.2967/jnumed.108.056036.

[35] Cristy, M.; Eckerman, K. F. Specific absorbed fractions of energy at various ages from internal photon sources. I-VII. Oak Ridge, TN, US: Oak Ridge National Laboratory; 1987. Report No.: ORNL/TM-8381.

[36] ICRP. ICRP publication 128: radiation dose to patients from radiopharmaceuticals: a compendium of current information related to frequently used substances. *Annals of the ICRP*. 2015; **44**(2S):1–321. doi:10.1177/0146645314558019.

[37] Marine, P. M.; Stabin, M. G.; Fernald, M. J.; Brill, A. B. Changes in radiation dose with variations in human anatomy: larger and smaller normal-stature adults. *J Nucl Med*. 2010; **51**(5):806–811. doi:10.2967/jnumed.109.073007.

[38] Divoli, A.; Chiavassa, S.; Ferrer, L.; Barbet, J.; Flux, G. D.; Bardies, M. Effect of patient morphology on dosimetric calculations for internal irradiation as assessed by comparisons of Monte Carlo versus conventional methodologies. *J Nucl Med*. 2009; **50**(2):316–323. doi:10.2967/jnumed.108.056705.

[39] Stabin, M. G. Uncertainties in internal dose calculations for radiopharmaceuticals. *J Nucl Med*. 2008; **49**(5):853–860. doi:10.2967/jnumed.107.048132.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

[40] Stabin, M. G.; Watson, E. E.; Cristy, M.; Ryman, J. C.; Eckerman, K. F.; Davis, J. L.; Marshall, D.; Gehlen, M. K. Mathematical models and specific absorbed fractions of photon energy in the nonpregnant adult female and at the end of each trimester of pregnancy. Oak Ridge, TN, US: Oak Ridge National Lab. (ORNL); 1995. Report No.: ORNL/TM–12907, 91944. doi:10.2172/91944.

[41] Stabin, M. G.; Sparks, R. B.; Crowe, E. OLINDA/EXM: The second-generation personal computer software for internal dose assessment in nuclear medicine for internal dose assessment in nuclear medicine. *J Nucl Med*. 2005; **46**(6):1023–1027. pmid: 15937315.

[42] ICRP. ICRP Publication 110: adult reference computational phantoms. *Annals of the ICRP*. 2009; **39**(2):1–164. doi:10.1016/j.icrp.2009.09.001.

[43] ICRP. ICRP publication 133: the ICRP computational framework for internal dose assessment for reference adults: specific absorbed fractions. *Annals of the ICRP*. 2016; **45**(2):1–73. doi:10.1177/0146645316661077.

[44] Stabin, M. G.; Xu, X. G.; Emmons, M. A.; Segars, W. P.; Shi, C.; Fernald, M. J. RADAR reference adult, pediatric, and pregnant female phantom series for internal and external dosimetry. *J Nucl Med*. 2012; **53**(11):1807–1813. doi:10.2967/jnumed.112.106138.

[45] Stabin, M. G.; Emmons, M. A.; Segars, W. P.; Fernald, M. J. Realistic reference adult and paediatric phantom series for internal and external dosimetry. *Radiat Prot Dosim*. 2012; **149**(1):56–59. doi:10.1093/rpd/ncr383.

[46] ICRP. ICRP publication 89: basic anatomical and physiological data for use in radiological protection: reference values. *Annals of the ICRP*. 2002; **32**(3-4):1–277. doi:10.1016/S0146-6453(03)00002-2.

[47] ICRP. ICRP publication 143: paediatric reference computational phantoms. *Annals of the ICRP*. 2020; **49**(1):1–299. doi:10.1177/0146645320915031.

[48] Andersson, M.; Johansson, L.; Eckerman, K.; Mattsson, S. IDAC-Dose 2.1, an internal dosimetry program for diagnostic nuclear medicine based on the ICRP adult reference voxel phantoms. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017; **7**(1):88. doi:10.1186/s13550-017-0339-3.

[49] Xu, X. G.; Bolch, W. E.; Broggio, D.; Kainz, W.; Hyeong Kim, C.; Kuster, N.; Lee, C.; Li, J.; Maidment, A.; Nagaoka, T.; et al. The Consortium of Computational Human Phantoms. 2005. Disponible en: https://www.rpi.edu/dept/virtualphantoms/index.html. [Accedido: 4 nov 2021].

[50] Lassmann, M.; L. Biassoni; M. Monsieurs; C. Franzius; F. Jacobs; for the EANM Dosimetry and Paediatrics Committees. The new EANM paediatric dosage card. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008; **35**(9):1748–1748. doi:10.1007/s00259-007-0572-5.

[51] Snyder, W. S. Estimation of absorbed fraction of energy from photon sources in body organs. En: *Medical Radionuclides: Radiation Dose and Effects*. Oak Ridge, TN, US: Oak Ridge National Laboratory; 1971.

[52] Snyder, W. S.; Ford, M. R.; Warner, G. G.; Watson, S. B. MIRD pamphlet no. 11: S absorbed dose per unit cumulated activity for selected radionuclides and organs. *The Society of Nuclear Medicine*. 1975;.

[53] Snyder, W. S.; Ford, M. R. Estimation of dose to the urinary bladder and to the gonads. En: *Radiopharmaceutical Dosimetry Symposium*. Oak Ridge, TN, US: Department of Health, Education and Welfare, Bureau of Radiological Health; 1976. p. 313–349.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

[54] Eckerman, K. F.; Stabin, M. G. Electron absorbed fractions and dose conversion factors for marrow and bone by skeletal regions. *Health Phys.* 2000; **78**(2):199–214. doi:10.1097/00004032-200002000-00009.

[55] Stabin, M. G.; Siegel, J. A. Physical models and dose factors for use in internal dose assessment. *Health Phys.* 2003; **85**(3):294–310. doi:10.1097/00004032-200309000-00006.

[56] Petoussi-Henss, N.; Bolch, W. E.; Zankl, M.; Sgouros, G.; Wessels, B. Patient-specific scaling of reference S-values for cross-organ radionuclide S-values: what is appropriate? *Radiat Prot Dosim.* 2007; **127**(1-4):192–196. doi:10.1093/rpd/ncm270.

[57] Giap, H. B.; Macey, D. J.; Bayouth, J. E.; Boyer, A. L. Validation of a dose-point Kernel convolution technique for internal dosimetry. *Phys Med Biol.* 1995; **40**(3):365–381. doi:10.1088/0031-9155/40/3/003.

[58] Bolch, W. E.; Bouchet, L. G.; Robertson, J. S.; Wessels, B. W.; Siegel, J. A.; Howell, R. W.; Erdi, A. K.; Aydogan, B.; Costes, S.; Watson, E. E. MIRD pamphlet no. 17: the dosimetry of nonuniform activity distributions—radionuclide S values at the voxel level. *J Nucl Med.* 1999; **40**(1):11S–36S. pmid: 9935083.

[59] Dieudonné, A.; Hobbs, R. F.; Lebtahi, R.; Maurel, F.; Baechler, S.; Wahl, R. L.; Boubaker, A.; Le Guludec, D.; Sgouros, G.; Gardin, I. Study of the impact of tissue density heterogeneities on 3-dimensional abdominal dosimetry: comparison between dose kernel convolution and direct Monte Carlo methods. *J Nucl Med.* 2013; **54**(2):236–243. doi:10.2967/jnumed.112.105825.

[60] Marcatili, S.; Villoing, D.; Mauxion, T.; McParland, B. J.; Bardiès, M. Model-based versus specific dosimetry in diagnostic context: comparison of three dosimetric approaches. *Med Phys.* 2015; **42**(3):1288–1296. doi:10.1118/1.4907957.

[61] Lee, M. S.; Kim, J. H.; Paeng, J. C.; Kang, K. W.; Jeong, J. M.; Lee, D. S.; Lee, J. S. Whole-body voxel-based personalized dosimetry: the multiple voxel S-value approach for heterogeneous media with nonuniform activity distributions. *J Nucl Med.* 2018; **59**(7):1133–1139. doi:10.2967/jnumed.117.201095.

[62] Santoro, L.; Pitalot, L.; Trauchessec, D.; Mora-Ramirez, E.; Kotzki, P. O.; Bardiès, M.; Deshayes, E. Clinical implementation of PLANET© Dose for dosimetric assessment after [^{177}Lu]-DOTA-TATE: comparison with Dosimetry Toolkit© and OLINDA/EXM© V1.0. *EJNMMI Res.* 2021; **11**(1):1–17. doi:10.1186/s13550-020-00737-8.

[63] Sánchez-García, M.; Gardin, I.; Lebtahi, R.; Dieudonné, A. A new approach for dose calculation in targeted radionuclide therapy (TRT) based on collapsed cone superposition: validation with ^{90}Y. *Phys Med Biol.* 2014; **59**(17):4769–4784. doi:10.1088/0031-9155/59/17/4769.

[64] Sánchez-García, M.; Gardin, I.; Lebtahi, R.; Dieudonné, A. Implementation and validation of collapsed cone superposition for radiopharmaceutical dosimetry of photon emitters. *Phys Med Biol.* 2015; **60**(20):7861–7876. doi:10.1088/0031-9155/60/20/7861.

[65] Akhavanallaf, A.; Shiri, I.; Arabi, H.; Zaidi, H. Whole-Body voxel-based internal dosimetry using deep learning. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2020; **48**(3):670–682. doi:10.1007/s00259-020-05013-4.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

[66] Rogers, D. W. O.; Bielajew, A. F. Monte Carlo techniques of electron and photon transport for radiation dosimetry. En: *The Dosimetry of Ionizing Radiation*. San Diego, CA, US: Academic Press; 1990. p. 427–539. doi:10.1016/B978-0-12-400403-0.50009-9.

[67] Agency, N. E. *PENELOPE 2018: A code system for Monte Carlo simulation of electron and photon transport*. Paris, FR: OECD Publishing; 2019. doi:10.1787/32da5043-en.

[68] Kawrakow, I.; Rogers, D. W. O.; Mainegra-Hing, E.; Tessier, F.; Townson, R.; Walters, B. EGSnrc toolkit for Monte Carlo simulation of ionizing radiation transport. 2000. doi:10.4224/40001303.

[69] Werner, C. J. MCNP users manual-code version 6.2. *Los Alamos National Laboratory*. 2017;Disponible en: http://permalink.lanl.gov/object/view?what=info:lanl-repo/lareport/LA-UR-17-29981. [Accedido: 4 nov 2021].

[70] Botta, F.; Mairani, A.; Hobbs, R. F.; Gil, A. V.; Pacilio, M.; Parodi, K.; Cremonesi, M.; Pérez, M. C.; Di Dia, A.; Ferrari, M. Use of the FLUKA Monte Carlo code for 3D patient-specific dosimetry on PET-CT and SPECT-CT images. *Phys Med Biol*. 2013; **58**(22):8099–8120. doi:10.1088/0031-9155/58/22/8099.

[71] Agostinelli, S.; Allison, J.; Amako, K.; Apostolakis, J.; Araujo, H.; Arce, P.; Asai, M.; Axen, D.; Banerjee, S.; Barrand, G.; et al. Geant4—a simulation toolkit. *Nucl Instrum Methods Phys Res B*. 2003; **506**(3):250–303. doi:10.1016/S0168-9002(03)01368-8.

[72] Allison, J.; Amako, K.; Apostolakis, J.; Araujo, H.; Arce Dubois, P.; Asai, M.; Barrand, G.; Capra, R.; Chauvie, S.; Chytracek, R.; et al. Geant4 developments and applications. *IEEE Trans Nucl Sci*. 2006; **53**(1):270–278. doi:10.1109/TNS.2006.869826.

[73] Allison, J.; Amako, K.; Apostolakis, J.; Arce, P.; Asai, M.; Aso, T.; Bagli, E.; Bagulya, A.; Banerjee, S.; Barrand, G.; et al. Recent developments in Geant4. *Nucl Instrum Methods Phys Res B*. 2016; **835**:186–225. doi:10.1016/j.nima.2016.06.125.

[74] Jan, S.; Santin, G.; Strul, D.; Staelens, S.; Assie, K.; Autret, D.; Avner, S.; Barbier, R.; Bardies, M.; Bloomfield, P. M. GATE: a simulation toolkit for PET and SPECT. *Phys Med Biol*. 2004; **49**(19):4543–4561. doi:10.1088/0031-9155/49/19/007.

[75] Marcatili, S.; Pettinato, C.; Daniels, S.; Lewis, G.; Edwards, P.; Fanti, S.; Spezi, E. Development and validation of RAYDOSE: a Geant4-based application for molecular radiotherapy. *Phys Med Biol*. 2013; **58**(8):2491–2508. doi:10.1088/0031-9155/58/8/2491.

[76] Petitguillaume, A.; Bernardini, M.; Broggio, D.; de Labriolle Vaylet, C.; Franck, D.; Desbrée, A. OEDIPE, a software for personalized Monte Carlo dosimetry and treatment planning optimization in nuclear medicine: absorbed dose and biologically effective dose considerations. *Radioprotection*. 2014; **49**(4):275–281. doi:10.1051/radiopro/2014021.

[77] Kost, S. D.; Dewaraja, Y. K.; Abramson, R. G.; Stabin, M. G. VIDA: a voxel-based dosimetry method for targeted radionuclide therapy using Geant4. *Cancer Biother Radiopharm*. 2015; **30**(1):16–26. doi:10.1089/cbr.2014.1713.

[78] Besemer, A. E.; Yang, Y. M.; Grudzinski, J. J.; Hall, L. T.; Bednarz, B. P. Development and validation of RAPID: a patient-specific Monte Carlo three-dimensional internal dosimetry platform. *Cancer Biother Radiopharm*. 2018; **33**(4):155–165. doi:10.1089/cbr.2018.2451.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

[79] Pérez, P.; Valente, M. DOSIS: an integrated computational tool for patient-specific dosimetry in nuclear medicine by Monte Carlo and dose point kernel approaches. *Applied Radiation and Isotopes*. 2019; **150**:135–140. doi:10.1016/j.apradiso.2019.05.031.

[80] Real Decreto 1841/1997 por el que se establecen los criterios de calidad en Medicina Nuclear. 19 de diciembre de 1997. Disponible en: https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-1997-27260.

[81] Real Decreto 601/2019 sobre justificación y optimización del uso de las radiaciones ionizantes para la protección radiológica de las personas con ocasión de exposiciones médicas. 18 de octubre del 2019. Disponible en: https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2019-15604.

[82] European Commission. Council Directive 2013/59/Euratom of 5 december 2013 laying down basic safety standards for protection against the dangers arising from exposure to ionising radiation, and repealing Directives 89/618/Euratom, 90/641/Euratom, 96/29/Euratom, 97/43/Euratom and 2003/122/Euratom. 2014. Disponible en: http://data.europa.eu/eli/dir/2013/59/oj/eng. [Accedido: 4 nov 2021].

[83] Joiner, M.; van der Kogel, A., eds. *Basic clinical radiobiology*. 4ª ed. London, UK: Hodder Arnold; 2009. doi:10.1201/b15450.

[84] Fowler, J. F. 21 years of Biologically Effective Dose. *Br J Radiol*. 2010; **83**(991):554–568. doi:10.1259/bjr/31372149.

[85] O'Rourke, S. F. C.; McAneney, H.; Hillen, T. Linear quadratic and tumour control probability modelling in external beam radiotherapy. *J Math Biol*. 2009; **58**(4):799–817. doi:10.1007/s00285-008-0222-y.

[86] Fowler, J. F. The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. *Br J Radiol Suppl*. 1989; **62**(740):679–694. doi:10.1259/0007-1285-62-740-679.

[87] Lea, E. The mechanism of the induction by radiation of chromosome aberrations in *Tradescantia*. *J Genet*. 1942; **44**(2):216–245. doi:10.1007/BF02982830.

[88] Kellerer, A. M.; Rossi, H. D. The theory of dual radiation action. *Curr Top Radiat Res Q*. 1972; **8**(2):85–158.

[89] Bodgi, L.; Canet, A.; Pujo-Menjouet, L.; Lesne, A.; Victor, J.-M.; Foray, N. Mathematical models of radiation action on living cells: From the target theory to the modern approaches. A historical and critical review. *J Theor Biol*. 2016; **394**:93–101. doi:10.1016/j.jtbi.2016.01.018.

[90] Bodgi, L.; Foray, N. The nucleo-shuttling of the ATM protein as a basis for a novel theory of radiation response: resolution of the linear-quadratic model. *Int J Radiat Biol*. 2016; **92**(3):117–131. doi:10.3109/09553002.2016.1135260.

[91] McMahon, S. J. The linear quadratic model: usage, interpretation and challenges. *Phys Med Biol*. 2018; **64**(1):01TR01. doi:10.1088/1361-6560/aaf26a.

[92] McMahon, S. J.; Prise, K. M. Mechanistic modelling of radiation responses. *Cancers*. 2019; **11**(2):205. doi:10.3390/cancers11020205.

[93] Aerts, A.; Eberlein, U.; Holm, S.; Hustinx, R.; Konijnenberg, M.; Strigari, L.; van Leeuwen, F. W. B.; Glatting, G.; Lassmann, M. EANM position paper on the role of radiobiology in nuclear medicine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021; **48**(11):3365–3377. doi:10.1007/s00259-021-05345-9.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

[94] Neira, S.; Gago-Arias, A.; Guiu-Souto, J.; Pardo-Montero, J. A kinetic model of continuous radiation damage to populations of cells: comparison to the LQ model and application to molecular radiotherapy. *Phys Med Biol*. 2020; **65**(24):245015. doi:10.1088/1361-6560/aba21d.

[95] Gago-Arias, A.; Neira, S.; Terragni, F.; Pardo-Montero, J. A mathematical model of thyroid disease response to radiotherapy. *Mathematics*. 2021; **9**(19):2365. doi:10.3390/math9192365.

[96] Strigari, L.; Konijnenberg, M.; Chiesa, C.; Bardies, M.; Du, Y.; Gleisner, K. S.; Lassmann, M.; Flux, G. The evidence base for the use of internal dosimetry in the clinical practice of molecular radiotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014; **41**(10):1976–1988. doi:10.1007/s00259-014-2824-5.

[97] Kikinis, R.; Pieper, S. D.; Vosburgh, K. G. 3D slicer: a platform for subject-specific image analysis, visualization, and clinical support. En: *Intraoperative Imaging and Image-Guided Therapy*. New York, NY, US: Springer; 2014. p. 277–289. doi:10.1007/978-1-4614-7657-3_19.

[98] Ellis, H.; Logan, B.; Dixon, A.; Bowden, D. J. *Human sectional anatomy. Atlas of Body Sections, CT and MRI images*. 4ª ed. CRC Press/Taylor & Francis Group; 2015. doi:10.1201/9781315381527.

[99] Chan, T. F.; Vese, L. A. Active contours without edges. *IEEE Trans Image Process*. 2001; **10**(2):266–277. doi:10.1109/83.902291.

[100] Oliveira, F. P. M. Medical image registration: a review. *Comput Methods Biomech Biomed Engin*. 2014; **17**(2):73–93. doi:10.1080/10255842.2012.670855.

[101] Klein, S.; Staring, M.; Murphy, K.; Viergever, M. A.; Pluim, J. `elastix`: a toolbox for intensity-based medical image registration. *IEEE Trans Med Imaging*. 2010; **29**(1):196–205. doi:10.1109/TMI.2009.2035616.

[102] Shamonin, D.; Bron, E.; Lelieveldt, B.; Smits, M.; Klein, S.; Staring. Fast parallel image registration on CPU and GPU for diagnostic classification of Alzheimer's disease. *Front Neuroinformatics*. 2014; **7**:50. doi:10.3389/fninf.2013.00050.

[103] Wayson, M. B.; Leggett, R. W.; Jokisch, D. W.; Lee, C.; Schwarz, B. C.; Godwin, W. J.; Bolch, W. E. Suggested reference values for regional blood volumes in children and adolescents. *Phys Med Biol*. 2018; **63**(15):155022. doi:10.1088/1361-6560/aad313.

[104] Carrier, J. F.; Archambault, L.; Beaulieu, L.; Roy, R. Validation of GEANT4, an object-oriented Monte Carlo toolkit, for simulations in medical physics. *Med Phys*. 2004; **31**(3):484–492. doi:10.1118/1.1644532.

[105] Villoing, D.; Marcatili, S.; Garcia, M.-P.; Bardiès, M. Internal dosimetry with the Monte Carlo code GATE: validation using the ICRP/ICRU female reference computational model. *Phys Med Biol*. 2017; **62**(5):1885–1904. doi:10.1088/1361-6560/62/5/1885.

[106] Deschler, T.; Arbor, N.; Carbillet, F.; Nourreddine, A. Dose calculations in heterogeneous volumes with the GATE Monte Carlo software for radiological protection. *Radioprotection*. 2019; **54**(2):125–132. doi:10.1051/radiopro/2019014.

[107] Chetty, I. J.; Rosu, M.; Kessler, M. L.; Fraass, B. A.; Ten Haken, R. K.; Kong, F.-M. S.; McShan, D. L. Reporting and analyzing statistical uncertainties in Monte Carlo–based treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006; **65**(4):1249–1259. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.03.039.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

[108] BIPM; IEC; IFCC; ILAC; ISO; IUPAC; IUPAP; OIML. GUM: evaluation of measurement data. JCGM; 2008. Report No.: 101:2008. Disponible en: https://www.bipm.org/en/publications/guides. [Accedido: 4 nov 2021].

[109] Hays, M. T.; Segall, G. M. A mathematical model for the distribution of Fluorodeoxyglucose in humans. *J Nucl Med*. 1999; **40**(8):1358–1366. pmid: 10450689.

[110] Giussani, A.; Janzen, T.; Uusijarvi-Lizana, H.; Tavola, F.; Zankl, M.; Sydoff, M.; Bjartell, A.; Leide-Svegborn, S.; Soderberg, M.; Mattsson, S.; et al. A compartmental model for biokinetics and dosimetry of ^{18}F-choline in prostate cancer Patients. *J Nucl Med*. 2012; **53**(6):985–993. doi:10.2967/jnumed.111.099408.

[111] Jeremic, M. Z.; Matovic, M. D.; Krstic, D. Z.; Pantovic, S. B.; Nikezic, D. R. A five-compartment biokinetic model for ^{90}Y-DOTATOC therapy. *Med Phys*. 2018; **45**(12):5577–5585. doi:10.1002/mp.13229.

[112] Cobelli, C.; Foster, D.; Toffolo, G. *Tracer kinetics in biomedical research. From data to model*. 1ª ed. New York, Boston, US: Springer Science & Business Media; 2007. doi:10.1007/b112199.

[113] Foster, D. M. Developing and testing integrated multicompartment models to describe a single-input multiple-output study using the SAAM II software system. En: *Mathematical Modeling in Experimental Nutrition*. vol. 445. Boston, MA, US: Springer; 1998. p. 59–78. doi:10.1007/978-1-4899-1959-5_4.

[114] Audoly, S.; D'Angio, L.; Saccomani, M. P.; Cobelli, C. Global identifiability of linear compartmental models-A computer algebra algorithm. *IEEE Trans Biomed Eng*. 1998; **45**(1):36–47. doi:10.1109/10.650350.

[115] Cobelli, C.; DiStefano, J. J. Parameter and structural identifiability concepts and ambiguities: a critical review and analysis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 1980; **239**(1):R7–R24. doi:10.1152/ajpregu.1980.239.1.R7.

[116] Bellu, G.; Saccomani, M. P.; Audoly, S.; D'Angiò, L. DAISY: A new software tool to test global identifiability of biological and physiological systems. *Comput Methods Programs Biomed*. 2007; **88**(1):52–61. doi:10.1016/j.cmpb.2007.07.002.

[117] Saccomani, M. P.; Audoly, S.; Bellu, G.; D'Angiò, L. Examples of testing global identifiability of biological and biomedical models with the DAISY software. *Comput Biol Med*. 2010; **40**(4):402–407. doi:10.1016/j.compbiomed.2010.02.004.

[118] Neira, S.; Gago-Arias, A.; Gónzalez-Crespo, I.; Guiu-Souto, J.; Pardo-Montero, J. Development of a Compartmental Pharmacokinetic Model for Molecular Radiotherapy with ^{131}I-CLR1404. *Pharmaceutics*. 2021; **13**(9):1497. doi:10.3390/pharmaceutics13091497.

[119] Kirkpatrick, S.; Gelatt, C. D.; Vecchi, M. P. Optimization by simulated annealing. *Science*. 1983; **220**(4598):671–680. doi:10.1126/science.220.4598.671.

[120] van Laarhoven, P. J. M.; Aarts, E. H. L. *Simulated annealing: theory and applications*. Dordrecht, NL: Springer; 1987. doi:10.1007/978-94-015-7744-1.

[121] Saltelli, A.; Ratto, M.; Andres, T.; Campolongo, F.; Cariboni, J.; Gatelli, D.; Saisana, M.; Tarantola, S. *Global sensitivity analysis. The primer*. West Sussex, UK: John Wiley & Sons; 2007. doi:10.1002/9780470725184.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

[122] Saltelli, A.; Annoni, P.; Azzini, I.; Campolongo, F.; Ratto, M.; Tarantola, S. Variance based sensitivity analysis of model output. Design and estimator for the total sensitivity index. *Comput Phys Commun*. 2010; **181**(2):259–270. doi:10.1016/j.cpc.2009.09.018.

[123] Akaike, H. Information theory and an extension of the maximum likelihood principle. En: *Selected Papers of Hirotugu Akaike*. New York, NY: Springer; 1998. p. 199–213. doi:10.1007/978-1-4612-1694-0_15.

[124] Myung, I. J. Tutorial on maximum likelihood estimation. *J Math Psychol*. 2003; **47**(1):90–100. doi:10.1016/S0022-2496(02)00028-7.

[125] Banks, H. T.; Joyner, M. L. AIC under the framework of least squares estimation. *Appl Math Lett*. 2017; **74**:33–45. doi:10.1016/j.aml.2017.05.005.

[126] Ascher, U. M.; Petzold, L. R. *Computer methods for ordinary differential equations and differential-algebraic equations*. Philadelphia: Society for Industrial and Applied Mathematics; 1998. isbn:0-89871-412-5.

[127] Press, W. H.; Teukolsky, S. A.; Vetterling, W. T.; Flannery, B. P. *Numerical recipes: the art of scientific computing*. 3ª ed. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2007. isbn: 978-0-521-88068-8.

[128] Shampine, L. F.; Reichelt, M. W. The MATLAB ODE suite. *SIAM J Sci Comput*. 1997; **18**(1):1–22. doi:10.1137/S1064827594276424.

[129] Dormand, J. R.; Prince, P. J. A family of embedded Runge-Kutta formulae. *J Comput Appl Math*. 1980; **6**(1):19–26. doi:10.1016/0771-050X(80)90013-3.

[130] Rojas, B.; Hooker, C.; McGowan, D. R.; Guy, M. J.; Tipping, J. Eight years of growth and change in UK molecular radiotherapy with implications for the future: Internal Dosimetry Users Group survey results from 2007 to 2015. *Nucl Med Commun*. 2017; **38**(3):201–204. doi:10.1097/MNM.0000000000000642.

[131] Jadvar, H. Targeted radionuclide therapy: an evolution toward precision cancer treatment. *AJR Am J Roentgenol*. 2017; **209**(2):277–288. doi:10.2214/AJR.17.18264.

[132] Cuocolo, A.; Breatnach, É. Multimodality imaging in Europe: a survey by the European Association of Nuclear Medicine (EANM) and the European Society of Radiology (ESR). *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010; **37**(1):163–167. doi:10.1007/s00259-009-1250-6.

[133] Phelps, M. E. *PET: molecular imaging and its biological applications*. New York, NY, US: Springer; 2004. doi:10.1007/978-0-387-22529-6.

[134] Delbeke, D.; Segall, G. Status of and trends in nuclear medicine in the United States. *The J Nucl Med*. 2011; **52**(Supplement 2):24S–28S. doi:10.2967/jnumed.110.085688.

[135] Einstein, A. J.; Henzlova, M. J.; Rajagopalan, S. Estimating risk of cancer associated with radiation exposure from 64-slice computed tomography coronary angiography. *JAMA*. 2007; **298**(3):317–323. doi:10.1001/jama.298.3.317.

[136] Kolbert, K. S.; Sgouros, G.; Scott, A. M.; Bronstein, J. E.; Malane, R. A.; Zhang, J.; Kalaigian, H.; McNamara, S.; Schwartz, L.; Larson, S. M. Implementation and evaluation of patient-specific three-dimensional internal dosimetry. *J Nucl Med*. 1997; **38**(2):301–307.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

[137] Momennezhad, M.; Nasseri, S.; Zakavi, S. R.; Parach, A. A.; Ghorbani, M.; Asl, R. G. A 3D Monte Carlo method for estimation of patient-specific internal organs absorbed dose for ^{99m}Tc-hynic-tyr^3-octreotide imaging. *World J Nucl Med.* 2016; **15**(2):114–123. doi:10.4103/1450-1147.174700.

[138] Na, Y. H.; Zhang, B.; Zhang, J.; Caracappa, P. F.; Xu, X. G. Deformable adult human phantoms for radiation protection dosimetry: anthropometric data representing size distributions of adult worker populations and software algorithms. *Phys Med Biol.* 2010; **55**(13):3789–3811. doi:10.1088/0031-9155/55/13/015.

[139] Yoriyaz, H.; Stabin, M. G.; dos Santos, A. Monte Carlo MCNP-4B–based absorbed dose distribution estimates for patient-specific dosimetry. *J Nucl Med.* 2001; **42**(4):662–669. pmid: 11337557.

[140] Rogers, D. W. O.; Kawrakow, I.; Seuntjens, J. P.; Walters, B. R. B.; Mainegra-Hing, E. NRC user codes for EGSnrc. NRCC Report PIRS-702(revB); 2010. Disponible en: https://nrc-cnrc.github.io/EGSnrc/doc/pirs702-egsnrc-codes.pdf. [Accedido: 4 nov 2021].

[141] Sarrut, D.; Bardiès, M.; Boussion, N.; Freud, N.; Jan, S.; Létang, J.-M.; Loudos, G.; Maigne, L.; Marcatili, S.; Mauxion, T. A review of the use and potential of the GATE Monte Carlo simulation code for radiation therapy and dosimetry applications. *Med Phys.* 2014; **41**(6Part1):064301. doi:10.1118/1.4871617.

[142] Jan, S.; Benoit, D.; Becheva, E.; Carlier, T.; Cassol, F.; Descourt, P.; Frisson, T.; Grevillot, L.; Guigues, L.; Maigne, L. GATE V6: a major enhancement of the GATE simulation platform enabling modelling of CT and radiotherapy. *Phys Med Biol.* 2011; **56**(4):881–901. doi:10.1088/0031-9155/56/4/001.

[143] Descalle, M.-A.; Hartmann Siantar, C. L.; Dauffy, L.; Nigg, D. W.; Wemple, C. A.; Yuan, A.; DeNardo, G. L. Application of MINERVA Monte Carlo simulations to targeted radionuclide therapy. *Cancer Biother Radiopharm.* 2003; **18**(1):71–79. doi:10.1089/108497803321269340.

[144] Sarrut, D.; Badel, J.-N.; Halty, A.; Garin, G.; Perol, D.; Cassier, P.; Blay, J.-Y.; Kryza, D.; Giraudet, A.-L. 3D absorbed dose distribution estimated by Monte Carlo simulation in radionuclide therapy with a monoclonal antibody targeting synovial sarcoma. *EJNMMI Phys.* 2017; **4**(1):6. doi:10.1186/s40658-016-0172-1.

[145] Ljungberg, M.; Sjögreen, K.; Liu, X.; Frey, E.; Dewaraja, Y.; Strand, S.-E. A 3-dimensional absorbed dose calculation method based on quantitative SPECT for radionuclide therapy: evaluation for ^{131}I using Monte Carlo simulation. *J Nucl Med.* 2002; **43**(8):1101–1109. pmid: 12163637.

[146] Wemple, C. A.; Wessol, D. E.; Nigg, D. W.; Cogliati, J. J.; Milvich, M.; Fredrickson, C. M.; Perkins, M.; Harkin, G. J.; Hartmann-Siantar, C. L.; Lehmann, J. MINERVA: A multi-modality plugin-based radiation therapy treatment planning system. *Radiat Prot Dosimetry.* 2005; **116**(1-4):202–207. doi:10.1093/rpd/nci149.

[147] Sempau, J.; Wilderman, S. J.; Bielajew, A. F. DPM, a fast, accurate Monte Carlo code optimized for photon and electron radiotherapy treatment planning dose calculations. *Phys Med Biol.* 2000; **45**(8):2263–2291. doi:10.1088/0031-9155/45/8/315.

[148] RADAR. RADAR phantoms. Disponible en: https://www.doseinfo-radar.com/RADARphan.html. [Accedido: 4 nov 2021].

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

[149] Kaushik, A.; Jaimini, A.; Tripathi, M.; D'Souza, M.; Sharma, R.; Mondal, A.; Mishra, A.; Dwarakanath, B. Estimation of radiation dose to patients from $^{[18]}$FDG whole body PET/CT investigations using dynamic PET scan protocol. *Indian J Med Res*. 2015; **142**(6):721. doi:10.4103/0971-5916.174563.

[150] ICRP. ICRP publication 106: radiation dose to patients from radiopharmaceuticals - Addendum 3 to ICRP publication 53. *Annals of the ICRP*. 2008; **38**(1-2):1–197. doi:10.1016/j.icrp.2008.08.003.

[151] Quinn, B.; Dauer, Z.; Pandit-Taskar, N.; Schoder, H.; Dauer, L. T. Radiation dosimetry of 18F-FDG PET/CT: incorporating exam-specific parameters in dose estimates. *BMC Med Imaging*. 2016; **16**(1):41. doi:10.1186/s12880-016-0143-y.

[152] Kawrakow, I. The EGSnrc code system, Monte Carlo simulation of electron and photon transport. NRCC Report Pirs-701; 2001. Disponible en: http://nrc-cnrc.github.io/EGSnrc/doc/pirs701-egsnrc.pdf. [Accedido: 4 nov 2021].

[153] Fisher, T. Thermo Scientific DXT-RAD 707H-2 extremity dosimeter. Disponible en: https://www.thermofisher.com/order/catalog/product/26998. [Accedido: 4 nov 2021].

[154] Velbeck, K. J.; Luo, L. Z.; Rotunda, J. E. Testing results of a new extremity dosimeter designed to meet PTB requirements. *Radiat Meas*. 2008; **43**(2-6):651–654. doi:10.1016/j.radmeas.2007.12.016.

[155] Pacilio, M.; Lanconelli, N.; Lo Meo, S.; Betti, M.; Montani, L.; Torres Aroche, L. A.; Coca Pérez, M. A. Differences among Monte Carlo codes in the calculations of voxel values for radionuclide targeted therapy and analysis of their impact on absorbed dose evaluations. *Med Phys*. 2009; **36**(5):1543–1552. doi:10.1118/1.3103401.

[156] Mettler, F. A.; Huda, W.; Yoshizumi, T. T.; Mahesh, M. Effective doses in radiology and diagnostic nuclear medicine: a catalog. *Radiology*. 2008; **248**(1):254–263. doi:10.1148/radiol.2481071451.

[157] Cardenas, C. E.; Yang, J.; Anderson, B. M.; Court, L. E.; Brock, K. B. Advances in auto-segmentation. *Semin Radiat Oncol*. 2019; **29**(3):185–197. doi:10.1016/j.semradonc.2019.02.001.

[158] Bauman, G.; Belhocine, T.; Kovacs, M.; Ward, A.; Beheshti, M.; Rachinsky, I. ^{18}F-Fluorocholine for prostate cancer imaging: a systematic review of the literature. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2012; **15**(1):45–55. doi:10.1038/pcan.2011.35.

[159] Langsteger, W.; Heinisch, M.; Fogelman, I. The role of fluorodeoxyglucose, ^{18}F-dihydroxyphenylalanine, ^{18}F-Choline, and ^{18}F-fluoride in bone imaging with emphasis on prostate and breast. *Semin Nucl Med*. 2006; **36**(1):73–92. doi:10.1053/j.semnuclmed.2005.09.002.

[160] Hara, T.; Kosaka, N.; Kishi, H. Development of ^{18}F-fluoroethylcholine for cancer imaging with PET: synthesis, biochemistry, and prostate cancer imaging. *J Nucl Med*. 2002; **43**(2):187–199. pmid: 11850483.

[161] Lam, W. W.-C.; Ng, D. C.-E.; Wong, W. Y.; Ong, S. C.; Yu, S. W.-K.; See, S. J. Promising role of [18F] fluorocholine PET/CT vs [18F] fluorodeoxyglucose PET/CT in primary brain tumors—Early experience. *Clin Neurol Neurosurg*. 2011; **113**(2):156–161. doi:10.1016/j.clineuro.2010.09.012.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

[162] Loevinger, R.; Budinger, T. F.; Watson, E. E. *MIRD primer for absorbed dose calculations*. Society of Nuclear Medicine; 1988. isbn:978-0932004383.

[163] Clark, L. D.; Stabin, M. G.; Fernald, M. J.; Brill, A. B. Changes in radiation Dose with variations in human anatomy: moderately and severely obese adults. *J Nucl Med*. 2010; **51**(6):929–932. doi:10.2967/jnumed.109.073015.

[164] O'Donoghue, J. A. Implications of nonuniform tumor doses for radioimmunotherapy. *J Nucl Med*. 1999; **40**(8):1337–1341. pmid: 10450686.

[165] Fedorov, A.; Beichel, R.; Kalpathy-Cramer, J.; Finet, J.; Fillion-Robin, J.-C.; Pujol, S.; Bauer, C.; Jennings, D.; Fennessy, F.; Sonka, M. 3D slicer as an image computing platform for the quantitative imaging network. *Magn Reson Imaging*. 2012; **30**(9):1323–1341. doi:10.1016/j.mri.2012.05.001.

[166] Tavola, F.; Janzen, T.; Giussani, A.; Facchinetti, D.; Veronese, I.; Uusijärvi-Lizana, H.; Mattsson, S.; Hoeschen, C.; Cantone, M. C. Nonlinear compartmental model of ^{18}F-choline. *Nucl Med Biol*. 2012; **39**(2):261–268. doi:10.1016/j.nucmedbio.2011.09.002.

[167] DeGrado, T. R.; Reiman, R. E.; Price, D. T.; Wang, S.; Coleman, R. E. Pharmacokinetics and radiation dosimetry of ^{18}F-fluorocholine. *J Nucl Med*. 2002; **43**(1):92–96. pmid: 11801711.

[168] Fabbri, C.; Galassi, R.; Moretti, A.; Sintuzzi, E.; Mautone, V.; Sarti, G.; Strigari, L.; Benassi, M.; Matteucci, F. Radiation dosimetry of ^{18}F-flurocholine PET/CT studies in prostate cancer patients. *Phys Med*. 2014; **30**(3):346–351. doi:10.1016/j.ejmp.2013.10.007.

[169] Janzen, T.; Tavola, F.; Giussani, A.; Cantone, M. C.; Uusijärvi, H.; Mattsson, S.; Zankl, M.; Petoussi-Henß, N.; Hoeschen, C. Compartmental model of ^{18}F-choline. En: *Medical imaging 2010: biomedical applications in molecular, structural, and functional imaging*. San Diego, CA, US: International Society for Optics and Photonics; 2010. p. 76261E. doi:10.1117/12.844219.

[170] Andersson, M.; Minarik, D.; Johansson, L. Improved estimates of the radiation absorbed dose to the urinary bladder wall. *Phys Med Biol*. 2014; **59**(9):2173–2182. doi:10.1088/0031-9155/59/9/2173.

[171] Guiu-Souto, J.; Neira-Castro, S.; Sánchez-García, M.; López Pouso, O.; Pombar-Cameán, M.; Pardo-Montero, J. Adaptive biokinetic modelling of iodine-131 in thyroid cancer treatments: implications on individualised internal dosimetry. *J Radiol Prot*. 2018; **38**(4):1501–1511. doi:10.1088/1361-6498/aae44e.

[172] La Vecchia, C.; Malvezzi, M.; Bosetti, C.; Garavello, W.; Bertuccio, P.; Levi, F.; Negri, E. Thyroid cancer mortality and incidence: A global overview. *Int J Cancer Res*. 2015; **136**(9):2187–2195. doi:10.1002/ijc.29251.

[173] Davies, L.; Welch, H. G. Increasing incidence of thyroid Cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA*. 2006; **295**(18):2164–2167. doi:10.1001/jama.295.18.2164.

[174] Horn-Ross, P. L.; Lichtensztajn, D. Y.; Clarke, C. A.; Dosiou, C.; Oakley-Girvan, I.; Reynolds, P.; Gomez, S. L.; Nelson, D. O. Continued rapid increase in thyroid cancer incidence in California: trends by patient, tumor, and neighborhood characteristics. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014; **23**(6):1067–1079. doi:10.1158/1055-9965.EPI-13-1089.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

[175] Rahib, L.; Smith, B. D.; Aizenberg, R.; Rosenzweig, A. B.; Fleshman, J. M.; Matrisian, L. M. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer Res.* 2014; **74**(11):2913–2921. doi:10.1158/0008-5472.CAN-14-0155.

[176] Segars, W. P. Development and application of the new dynamic NURBS-based cardiac-torso (NCAT) phantom [dissertation]. North Carolina, US: The University of North Carolina at Chapel Hill; 2001.

[177] Kost, S.; Stabin, M.; Segars, W. Patient-specific dosimetry based on deformable anthropomorphic models. *J Nucl Med.* 2013; **54**(Supplement 2):49–49.

[178] Xu, X. G.; Eckerman, K. F., eds. *Handbook of anatomical models for radiation dosimetry.* 1ª ed. Boca Raton, FL, US: CRC Press/Taylor & Francis Group; 2010. doi:10.1201/EBK1420059793.

[179] Riggs, D. Quantitative aspects of iodine metabolism in man. *Pharmacol Rev.* 1952; **4**(3):284–370. pmid: 12993583.

[180] MIRD. Summary of current radiation dose estimates to humans from ^{123}I, ^{134}I, ^{125}I, ^{126}I, ^{130}I, ^{131}I, and ^{132}I as sodium iodide. *J Nucl Med.* 1975; **16**(9):857–860.

[181] Johansson, L.; Leide-Svegborn, S.; Mattsson, S.; Nosslin, B. Biokinetics of iodide in man: refinement of current ICRP dosimetry models. *Cancer Biother Radiopharm.* 2003; **18**(3):445–450. doi:10.1089/108497803322285206.

[182] Leggett, R. W. A physiological systems model for iodine for use in radiation protection. *Radiat Res.* 2010; **174**(4):496–516. doi:10.1667/RR2243.1.

[183] Leggett, R. An age-specific biokinetic model for iodine. *J Radiol Prot.* 2017; **37**(4):864–882. doi:10.1088/1361-6498/aa8d30.

[184] ICRP. ICRP publication 53: radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. A report of a Task Group of Committee 2 of the International Commission on Radiological Protection. *Annals of the ICRP.* 1988; **18**(1-4):1–377. isbn:0-08-035591-9.

[185] Giostra, A.; Richetta, E.; Pasquino, M.; Miranti, A.; Cutaia, C.; Brusasco, G.; Pellerito, R. E.; Stasi, M. Red marrow and blood dosimetry in ^{131}I treatment of metastatic thyroid carcinoma: pre-treatment versus in-therapy results. *Phys Med Biol.* 2016; **61**(11):4316–4326. doi:10.1088/0031-9155/61/11/4316.

[186] Miranti, A.; Giostra, A.; Richetta, E.; Gino, E.; Pellerito, R. E.; Stasi, M. Comparison of mathematical models for red marrow and blood absorbed dose estimation in the radioiodine treatment of advanced differentiated thyroid carcinoma. *Phys Med Biol.* 2015; **60**(3):1141–1157. doi:10.1088/0031-9155/60/3/1141.

[187] ICRP. ICRP publication 100: human alimentary tract model for radiological protection. *Annals of the ICRP.* 2006; **36**(1-2):1–336. doi:10.1016/j.icrp.2006.03.004.

[188] Atkinson, K. E. *An introduction to numerical analysis.* New York: John Wiley & Sons; 1989. isbn:978-0-471-62489-9.

[189] Nadler, S. B.; Hidalgo, J. U.; Bloch, T. Prediction of blood volume in normal human adults. *Surgery.* 1962; **51**(2):224–232.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

[190] Chiesa, C.; Castellani, M. R.; Vellani, C.; Orunesu, E.; Negri, A.; Azzeroni, R.; Botta, F.; Maccauro, M.; Aliberti, G.; Seregni, E.; et al. Individualized dosimetry in the management of metastatic differentiated thyroid cancer. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2009; **53**(5):546–561. pmid: 19910908.

[191] Traino, A. C.; Ferrari, M.; Cremonesi, M.; Stabin, M. G. Influence of total-body mass on the scaling of S-factors for patient-specific, blood-based red-marrow dosimetry. *Phys Med Biol*. 2007; **52**(17):5231–5248. doi:10.1088/0031-9155/52/17/009.

[192] Lassmann, M.; Hänscheid, H.; Chiesa, C.; Hindorf, C.; Flux, G.; Luster, M. EANM dosimetry committee series on standard operational procedures for pre-therapeutic dosimetry I: blood and bone marrow dosimetry in differentiated thyroid cancer therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008; **35**(7):1405–1412. doi:10.1007/s00259-008-0761-x.

[193] Hindorf, C.; Glatting, G.; Chiesa, C.; Lindén, O.; Flux, G. EANM Dosimetry Committee guidelines for bone marrow and whole-body dosimetry. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010; **37**(6):1238–1250. doi:10.1007/s00259-010-1422-4.

[194] Benua, R. S. A method and rationale for treating metastatic thyroid carcinoma with the largest safe dose of ^{131}I. En: *Frontiers in Thyroidology*. Plenum Medical Book Co; 1986. p. 1317–1321.

[195] Benua, R. S.; Cicale, N. R.; Sonenberg, M.; Rawson, R. W. The relation of radioiodine dosimetry to results and complications in the treatment of metastatic thyroid cancer. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. 1962; **87**:171–182. pmid: 13867399.

[196] Baiu, D. C.; Marsh, I. R.; Boruch, A. E.; Shahi, A.; Bhattacharya, S.; Jeffery, J. J.; Zhao, Q.; Hall, L. T.; Weichert, J. P.; Bednarz, B. P.; et al. Targeted molecular radiotherapy of pediatric solid tumors using a radioiodinated alkyl-phospholipid ether analog. *J Nucl Med*. 2018; **59**(2):244–250. doi:10.2967/jnumed.117.193748.

[197] Deming, D. A.; Maher, M. E.; Leystra, A. A.; Grudzinski, J. P.; Clipson, L.; Albrecht, D. M.; Washington, M. K.; Matkowskyj, K. A.; Hall, L. T.; Lubner, S. J.; et al. Phospholipid ether analogs for the detection of colorectal tumors. *PLoS ONE*. 2014; **9**(10):e109668. doi:10.1371/journal.pone.0109668.

[198] Marino, R.; Baiu, D. C.; Bhattacharya, S.; Titz, B.; Hebron, E.; Singhal, S.; Eickhoff, J. C.; Asimakopoulos, F.; Weichert, J. P.; Otto, M. Tumor-selective anti-cancer effects of the synthetic alkyl phosphocholine analog CLR1404 in neuroblastoma. *Am J Cancer Res*. 2015; **5**(11):3422–3435.

[199] Morris, Z. S.; Weichert, J. P.; Saker, J.; Armstrong, E. A.; Besemer, A.; Bednarz, B.; Kimple, R. J.; Harari, P. M. Therapeutic combination of radiolabeled CLR1404 with external beam radiation in head and neck cancer model systems. *Radiother Oncol*. 2015; **116**(3):504–509. doi:10.1016/j.radonc.2015.06.015.

[200] Marsh, I. R.; Grudzinski, J.; Baiu, D. C.; Besemer, A.; Hernandez, R.; Jeffery, J. J.; Weichert, J. P.; Otto, M.; Bednarz, B. P. Preclinical pharmacokinetics and dosimetry studies of ^{124}I/^{131}I-CLR1404 for treatment of pediatric solid tumors in murine xenograft models. *J Nucl Med*. 2019; **60**(10):1414–1420. doi:10.2967/jnumed.118.225409.

[201] Weichert, J. P.; Clark, P. A.; Kandela, I. K.; Vaccaro, A. M.; Clarke, W.; Longino, M. A.; Pinchuk, A. N.; Farhoud, M.; Swanson, K. I.; Floberg, J. M.; et al. Alkylphosphocholine Analogs for broad-spectrum cancer imaging and therapy. *Sci Transl Med*. 2014; **6**(240):240ra75. doi:10.1126/scitranslmed.3007646.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

[202] Besemer, A. E.; Grudzinski, J. J.; Weichert, J. P.; Hall, L. T.; Bednarz, B. P. Pretreatment CLR 124 positron emission tomography accurately predicts CLR 131 three-dimensional dosimetry in a triple-negative breast cancer patient. *Cancer Biother Radiopharm.* 2019; **34**(1):13–23. doi:10.1089/cbr.2018.2568.

[203] Grudzinski, J. J.; Titz, B.; Kozak, K.; Clarke, W.; Allen, E.; Trembath, L.; Stabin, M.; Marshall, J.; Cho, S. Y.; Wong, T. Z.; et al. A phase 1 study of ^{131}I-CLR1404 in patients with relapsed or refractory advanced solid tumors: dosimetry, biodistribution, pharmacokinetics, and safety. *PLoS ONE.* 2014; **9**(11):e111652. doi:10.1371/journal.pone.0111652.

[204] Hall, L. T.; Titz, B.; Robins, H. I.; Bednarz, B. P.; Perlman, S. B.; Kuo, J. S. PET/CT imaging of the diapeutic alkylphosphocholine analog ^{124}I-CLR1404 in high and low-grade brain tumors. *Am J Nucl Med Mol Imaging.* 2017; **7**(4):157–166. pmid: 28913154.

[205] Lubner, S. J.; Mullvain, J.; Perlman, S.; Pishvaian, M.; Mortimer, J.; Oliver, K.; Heideman, J.; Hall, L.; Weichert, J.; Liu, G. A phase 1, multi-center, open-label, dose-escalation study of ^{131}I-CLR1404 in Subjects with relapsed or refractory advanced solid malignancies. *Cancer Invest.* 2015; **33**(10):483–489. doi:10.3109/07357907.2015.1081691.

[206] Vicini, P.; Brill, A. B.; Stabin, M. G.; Rescigno, A. Kinetic modeling in support of radionuclide dose assessment. *Semin Nucl Med.* 2008; **38**(5):335–346. doi:10.1053/j.semnuclmed.2008.05.007.

[207] Taprogge, J.; Carnegie-Peake, L.; Murray, I.; Gear, J. I.; Flux, G. Adjustment of the iodine ICRP population pharmacokinetic model for the use in thyroid cancer patients after thyroidectomy. *J Radiol Prot.* 2021;doi:10.1088/1361-6498/ac149a. Manuscrito aceptado.

[208] Keenan, M. A.; Stabin, M. G.; Segars, W. P.; Fernald, M. J. RADAR realistic animal model series for dose assessment. *J Nucl Med.* 2010; **51**(3):471–476. doi:10.2967/jnumed.109.070532.

[209] Kaliss, N.; Pressman, D. Plasma and blood volumes of mouse organs, as determined with radioactive iodoproteins. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine.* 1950; **75**(1):16–20. doi:10.3181/00379727-75-18083.

[210] Kostou, T.; Papadimitroulas, P.; Loudos, G.; Kagadis, G. C. A preclinical simulated dataset of *S*-values and investigation of the impact of rescaled organ masses using the MOBY phantom. *Phys Med Biol.* 2016; **61**(6):2333–2355. doi:10.1088/0031-9155/61/6/2333.

[211] Bertsimas, D.; Tsitsiklis, J. Simulated annealing. *Stat Sci.* 1993; **8**(1):10–15. doi:10.1214/ss/1177011077.

[212] BIPM; IEC; IFCC; ILAC; ISO; IUPAC; IUPAP; OIML. Supplement 1 to the "Guide to the expression of uncertainty in Measurement" - Propagation of distributions using a Monte Carlo method. JCGM; 2008. Report No.: 101:2008. Disponible en: https://www.bipm.org/en/publications/guides. [Accedido: 4 nov 2021].

[213] Wouters, B. G.; Brown, J. M. Cells at intermediate oxygen levels can be more important than the "hypoxic fractionïn determining tumor response to fractionated radiotherapy. *Radiat Res.* 1997; **147**(5):541–550. doi:10.2307/3579620.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

[214] Joiner, M. C.; Marples, B.; Lambin, P.; Short, S. C.; Turesson, I. Low-dose hypersensitivity: current status and possible mechanisms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001; **49**(2):379–389. doi:10.1016/S0360-3016(00)01471-1.

[215] Guerrero, M.; Li, X. A. Extending the linear–quadratic model for large fraction doses pertinent to stereotactic radiotherapy. *Phys Med Biol*. 2004; **49**(20):4825–4835. doi:10.1088/0031-9155/49/20/012.

[216] Guerrero, M.; Carlone, M. Mechanistic formulation of a lineal-quadratic-linear (LQL) model: Split-dose experiments and exponentially decaying sources. *Med Phys*. 2010; **37**(8):4173–4181. doi:10.1118/1.3456927.

[217] Wang, J. Z.; Huang, Z.; Lo, S. S.; Yuh, W. T. C.; Mayr, N. A. A generalized linear-quadratic model for radiosurgery, stereotactic body radiation therapy, and high-dose rate brachytherapy. *Sci Transl Med*. 2010; **2**(39):39ra48. doi:10.1126/scitranslmed.3000864.

[218] Zaider, M. There is no mechanistic basis for the use of the linear-quadratic expression in cellular survival analysis. *Med Phys*. 1998; **25**(5):791–792. doi:10.1118/1.598430.

[219] Sachs, R. K.; Brenner, D. J. The mechanistic basis of the linear-quadratic formalism. *Med Phys*. 1998; **25**(10):2071–2073. doi:10.1118/1.598431.

[220] Dale, R.; Carabe-Fernández, A. The radiobiology of conventional radiotherapy and its application to radionuclide Therapy. *Cancer Biother Radiopharm*. 2005; **20**(1):47–51. doi:10.1089/cbr.2005.20.47.

[221] Kalogianni, E.; Flux, G. D.; Malaroda, A. The use of BED and EUD concepts in heterogeneous radioactivity distributions on a multicellular scale for targeted radionuclide therapy. *Cancer Biother Radiopharm*. 2007; **22**(1):143–150. doi:10.1089/cbr.2007.308.

[222] Denis-Bacelar, A. M.; Chittenden, S. J.; Murray, I.; Divoli, A.; Ralph McCready, V.; Dearnaley, D. P.; O'Sullivan, J. M.; Johnson, B.; Flux, G. D. A radiobiological model of metastatic burden reduction for molecular radiotherapy: application to patients with bone metastases. *Phys Med Biol*. 2017; **62**(7):2859–2870. doi:10.1088/1361-6560/aa5e6f.

[223] Lea, D. E. *Actions of radiations on living cells*. 2ª ed. Cambridge, UK: University Press; 1946.

[224] Chadwick, K. H.; Leenhouts, H. P. Molecular theory of cell survival. *Phys Med Biol*. 1973; **18**(1):78–87. doi:10.1088/0031-9155/18/1/007.

[225] Tobias, C. The repair-misrepair model in radiobiology: comparison to other models. *Radiat Res*. 1985; **104**(2):S77–S95. doi:10.2307/3576635.

[226] Goodhead, D. T. Saturable repair models of radiation action in mammalian cells. *Radiat Res*. 1985; **104**(2):S58–S67. doi:10.2307/3576633.

[227] Curtis, S. B. Lethal and potentially lethal lesions induced by radiation - A unified repair model. *Radiat Res*. 1986; **106**(2):252–270. doi:10.2307/3576798.

[228] Sontag, W. Comparison of six different models describing survival of mammalian cells after irradiation. *Radiation and Environmental Biophysics*. 1990; **29**(3):185–201. doi:10.1007/BF01210522.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

[229] Carlson, D. J.; Stewart, R. D.; Semenenko, V. A.; Sandison, G. A. Combined use of Monte Carlo DNA damage simulations and deterministic repair models to Examine putative mechanisms of cell killing. *Radiat Res.* 2008; **169**(4):447–459. doi:10.1667/RR1046.1.

[230] Belov, O. V.; Krasavin, E. A.; Lyashko, M. S.; Batmunkh, M.; Sweilam, N. H. A quantitative model of the major pathways for radiation-induced DNA double-strand break repair. *J Theor Biol.* 2015; **366**:115–130. doi:10.1016/j.jtbi.2014.09.024.

[231] McMahon, S. J.; Schuemann, J.; Paganetti, H.; Prise, K. M. Mechanistic modelling of DNA repair and cellular survival following radiation-induced DNA damage. *Sci Rep.* 2016; **6**(1):33290. doi:10.1038/srep33290.

[232] Meylan, S.; Incerti, S.; Karamitros, M.; Tang, N.; Bueno, M.; Clairand, I.; Villagrasa, C. Simulation of early DNA damage after the irradiation of a fibroblast cell nucleus using Geant4-DNA. *Sci Rep.* 2017; **7**(1):11923. doi:10.1038/s41598-017-11851-4.

[233] Scheidegger, S.; Lutters, G.; Bodis, S. A LQ-based kinetic model formulation for exploring dynamics of treatment response of tumours in patients. *Z Med Phys.* 2011; **21**(3):164–173. doi:10.1016/j.zemedi.2010.11.001.

[234] Dale, R. G. The application of the linear-quadratic dose-effect equation to fractionated and protracted radiotherapy. *Br J Radiol Suppl.* 1985; **58**(690):515–528. doi:10.1259/0007-1285-58-690-515.

[235] Barbolosi, D.; Summer, I.; Meille, C.; Serre, R.; Kelly, A.; Zerdoud, S.; Bournaud, C.; Schvartz, C.; Toubeau, M.; Toubert, M.-E.; et al. Modeling therapeutic response to radioiodine in metastatic thyroid cancer: a proof-of-concept study for individualized medicine. *Oncotarget.* 2017; **8**(24):39167–39176. doi:10.18632/oncotarget.16637.

[236] Kim, J. J.; Tannock, I. F. Repopulation of cancer cells during therapy: an important cause of treatment failure. *Nat Rev Cancer.* 2005; **5**(7):516–525. doi:10.1038/nrc1650.

[237] Dörr, W. The three A's of normal tissue repopulation: aceleration, asymmetry loss, and abortive divisions. *Int J Radiat Biol.* 1997; **72**(6):635–643. doi:10.1016/S0167-8140(96)80107-1.

[238] Gago-Arias, A.; Aguiar, P.; Espinoza, I.; Sánchez-Nieto, B.; Pardo-Montero, J. Modelling radiation-induced cell death and tumour re-oxygenation: local versus global and instant versus delayed cell death. *Phys Med Biol.* 2016; **61**(3):1204–1216. doi:10.1088/0031-9155/61/3/1204.

[239] Unkel, S.; Belka, C.; Lauber, K. On the analysis of clonogenic survival data: Statistical alternatives to the linear-quadratic model. *Radiat Oncol.* 2016; **11**(1):1–11. doi:10.1186/s13014-016-0584-z.

[240] Del Monte, U. Does the cell number 10^9 still really fit one gram of tumor tissue? *Cell Cycle.* 2009; **8**(3):505–506. doi:10.4161/cc.8.3.7608.

[241] Steel, G. G.; Deacon, J. M.; Duchesne, G. M.; Horwich, A.; Kelland, L. R.; Peacock, J. H. The dose-rate effect in human tumour cells. *Radiother Oncol.* 1987; **9**(4):299–310. doi:10.1016/S0167-8140(87)80151-2.

[242] Badri, H.; Leder, K. Optimal treatment and stochastic modeling of heterogeneous tumors. *Biol Direct.* 2016; **11**(1):40. doi:10.1186/s13062-016-0142-5.

[243] Hanin, L. G. Iterated birth and death process as a model of radiation cell survival. *Math Biosci.* 2001; **169**(1):89–107. doi:10.1016/S0025-5564(00)00054-7.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

[244] Neira, S.; Gago-Arias, A.; Guiu-Souto, J.; Pardo-Montero, J. Data and code for "A kinetic model of continuous radiation damage to populations of cells: comparison to the LQ model and application to molecular radiotherapy". Mendeley Data, V2; 2020. doi:10.17632/j3cy26nn8s.2.

[245] Murray, J. D. *Mathematical biology II: spatial models and biomedical applications*. 3ª ed. New York, NY, US: Springer; 2003. doi:10.1007/b98869. isbn: 0-387-95228-4.

[246] Dale, R. G. Radiation repair models for clinical application. *Br J Radiol Suppl*. 2018; **92**(1093):20180070. doi:10.1259/bjr.20180070.

[247] Pedicini, P.; Strigari, L.; Benassi, M. Estimation of a self-consistent set of radiobiological parameters from hypofractionated versus standard radiation therapy of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013; **85**(5):e231–e237. doi:10.1016/j.ijrobp.2012.11.033.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Los métodos dosimétricos usados en medicina nuclear, tanto en radioterapia metabólica como en imagen funcional, no son individualizados para cada paciente. Estos se basan en modelos biocinéticos y factores dosimétricos estándar. En consecuencia, la estimación de la dosis de radiación recibida por el paciente no se realiza con la precisión necesaria, esencial desde el punto de vista de la protección radiológica y que provoca múltiples limitaciones del potencial curativo de los tratamientos MRT. El objetivo principal de este proyecto es el desarrollo de una herramienta de dosimetría interna en pacientes reales más individualizada y precisa. Para ello, este trabajo se centra en la exploración y/o desarrollo de métodos Monte Carlo, modelos biocinéticos y modelos radiobiológicos.