

Modelado y desarrollo de un sistema de cálculo integrado para aplicaciones en medicina nuclear

por

Pedro A. Pérez

Presentado ante la Facultad de Matemática, Astronomía y Física
como parte de los requerimientos para la obtención del grado de

Doctor en Física

de la

UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA

Diciembre, 2013

©FaMAF - UNC 2013

Director: Mauro Valente
Co-Director: Guido Pedroli

Resumen

En la actualidad, la dosimetría en medicina nuclear se realiza utilizando técnicas convencionales a través de cálculos sobre fantomas virtuales estandarizados. Para determinar la evolución temporal de la distribución de actividad en regiones de interés, el físico médico utiliza imágenes planares, obtenidas comúnmente de una Cámara Gamma, tomadas a diferentes intervalos de tiempo. Por medio de protocolos internacionales, una vez establecida la actividad sobre los órganos de interés, *softwares* especializados realizan los cálculos de dosis depositada a nivel de órgano por medio de métodos analíticos o tablas de datos para fantomas estándar. Los valores obtenidos pueden ser oportunamente mejorados por medio de factores de corrección que dependen de las características del paciente. Esta aproximación al problema suele comprender errores porcentuales del orden de las decenas. Además, el procedimiento completo utilizado en dosimetría planar convencional involucra diferentes pasos que dependen del físico médico. Por esto, es deseable lograr el desarrollo de un sistema con capacidad de automatizar los pasos correspondientes con el objetivo de disminuir los errores debidos al usuario.

Actualmente, se realizan grandes esfuerzos en la comunidad científica sobre la dosimetría a nivel de vóxel con el objetivo de incluir esta resolución espacial en procedimientos cotidianos de dosimetría en medicina nuclear. Los nuevos equipamientos y técnicas de *imaging* dual como PET-CT y SPECT-CT resuelven el problema de la corrección y la visualización y procesamiento de la distribución de actividad y su relación con la anatomía de forma tridimensional. Esta tesis se focaliza en el desarrollo de un sistema integral capaz de estimar la dosis depositada por radionucleidos a nivel de vóxel utilizando imágenes 3D del paciente. E incluye el procedimiento completo desde el procesamiento de la información anatómica y metabólica, el cálculo dosimétrico, el análisis y procesamiento de los resultados y los correspondientes modelos teóricos que permiten el cálculo y las aproximaciones. El marco propuesto podría realizar dosimetría paciente-específico de forma realista en terapias modernas como aquellas que involucran marcadores con ^{177}Lu en péptidos y microesferas coloidales de ^{90}Y .

Palabras claves: física médica, medicina interna, medicina nuclear, dosimetría, aplicaciones terapéuticas, planificación de tratamiento, optimización, respuesta de tejido, método Monte Carlo, simulación, fuentes radioactivas, imágenes médicas, imágenes en medicina nuclear, radiofármacos

Pacs: 82.39.Jn, 87.53.Jw, 87.55.D-, 87.55.de, 87.55.dh, 87.55.Gh, 87.55.K-, 87.56.bg, 87.57.C-, 87.57.N-, 87.57.nf, 87.57.nm, 87.57.Q-, 87.57.U-, 87.57.uh, 87.57.uk, 87.57.un, 87.57.uq

Abstract

Nowadays, it is usually found that dosimetry in nuclear medicine is performed by using conventional techniques through calculations on standardized virtual phantoms.

In the order to perform time-dependent activity distributions within the regions of interest, planar information is commonly employed by acquiring images at different times with Gamma Cammeras. Typical procedures for nuclear medicine dosimetry implement softwares that assess dose delivery at organ level by means of analytical calculations or tabulated data based on standardized virtual phantoms. Once absorbed dose values are obtained, it is possible to perform *ad-hoc* corrections including factors depending on patient characteristics. Accordingly, this type of approach might involve non negligible uncertainties, up to 10 or even more percentage errors. Moreover, it has to be pointed out that conventional planar dosimetry requires to perform successive steps which strongly depend on the user. Hence, in this scenario it might be desirable to formulate an extended theoretical background along with the development of an integrated system capable of automatizing all steps required in dosimetry calculations.

Nowadays, there exist some investigations attempting to perform voxel level dosimetry aimed to take advantage of the improved precision for daily procedures in nuclear medicine dosimetry. Modern facilities allow dual 3D imaging techniques like PET-CT or SPECT-CT tending to solve some drawbacks like co-registration as well as activity and anatomy 3D visualization and processing. This thesis is focused mainly in developing robust theoretical modelling along with associated computation system capable of estimating the dose delivered by radionuclides at voxel level by means of improved approaches using 3D images over a specific patient representation. The proposed framework might attain reliable patient-specific dosimetry for some modern therapy modalities like those involving ^{177}Lu markers in peptides and ^{90}Y colloidal microspheres. This thesis presents a complete overview starting with the development of theoretical approaches and including subsequent procedures for anatomic and metabolic information processing, dosimetry calculations along with further data analysis and visualization.

Riassunto

La dosimetria interna per medicina nucleare utilizza spesso tecniche standardizzate tramite calcoli sui fantocci virtuali. L'assegnazione della distribuzione d'attività secondo le regioni anatomiche coinvolte viene fatta coll'impiego delle immagini paziente specifico di solito ottenute da Cammera Gamma. I calcoli della distribuzione spazio temporale di dose può essere realizzato utilizzando dei *software* dopo d'avere selezionato le regioni d'interesse per la procedura terapeutica oppure per la diagnosi. Però le metodologie basate su questi approcci coinvolgono di solito delle incertezze non trascurabile, addirittura esse possono arrivare fino a qualche decena per cento. Inoltre, le procedure in quest'approccio richiedono d'interagire coll'utente del *software*. Infatti, la dosimetria planare è realizzata in diverse fasi ognuno dipendente dei meccanismi artigianali. Quindi sarebbe desiderabile lo sviluppo di sistemi di capacità integrata per automatizzare tutte le fasi in modo che si riesca a ridurre gli errori tipici delle procedure artigianali.

Al giorno d'oggi, ci sono diverse indagini sulla dosimetria a livello di voxel con l'obiettivo d'includerne precisione spaziale per i calcoli giornalieri delle pratiche quotidiane di dosimetria interna in medicina nucleare. Le tecnologie moderni consentono l'acquisizione d'immagini dual 3D come PET-CT oppure SPECT-CT. Inoltre, ci sono dei modelli per risolvere le difficoltà della co-registrazione e visualizzazione 3D. In questo modo, si riesce ad ottenere le distribuzioni spaziale sia di strutture anatomiche che metaboliche. Lo scopo di questa tesi riguarda lo sviluppo di un modello di calcolo per dosimetria interna orientato all'integrazione ad un sistema in grado di stimare a livello di voxel la dose dovuta all'utilizzo di radionuclidi. L'obiettivo della tesi include pure la realizzazione di un modello teorico per descrivere i fondamenti principali coinvolti nella dosimetria interna applicata alla medicina nucleare. Dunque la proposta consiste di sviluppare un sistema integrale ed affidabile in tutte le sue parti di modalità paziente-specifico eppure in grado di modellizzare le metodologie moderne di terapia. In particolare il modello sviluppato in questa tesi è orientato a calcoli dosimetrici coinvolti nelle terapie con dei marcatori di ^{177}Lu in peptidi e microsferi colloidali di ^{90}Y .

Declaración de originalidad

La presente tesis describe el trabajo de investigación del autor a lo largo del curso del programa de doctorado de la Universidad Nacional de Córdoba (UNC). Este trabajo fue realizado principalmente en las instalaciones del laboratorio LIIFAMIR[®] en la Facultad de Matemática, Astronomía y Física (FaMAF) y en el Departamento de Física Sanitaria del Instituto Europeo de Oncología (Milán, Italia). Y fue financiado mediante una beca de doctorado otorgada por el gobierno de la Nación Argentina (ANPCyT, MinCyT) y la Universidad Nacional de Córdoba (SeCyT, UNC).

Muchos de los resultados de esta tesis han sido presentados en conferencias nacionales e internacionales, y los principales pueden ser sintetizados en un conjunto de papers publicados o en proceso de publicación en revistas de física médica e investigación en física de radiaciones y física nuclear.

La siguiente lista detalla trabajos donde el autor ha publicado algunos resultados presentados en esta tesis:

- i. Primary and scattering contributions to beta scaled dose point kernels by means of Monte Carlo simulations. M. Valente, F. Botta, P. Pérez, y G. Pedroli. *Brazilian Journal of Medical Physics*. 2012; 6(1):3-6. ISSN 2176-8978.
- ii. Developing and improving an scanning system for dosimetric applications. P. Pérez, G. Castellano, V. Galván y M. Valente. *VIII LATIN AMERICAN SYMPOSIUM ON NUCLEAR PHYSICS AND APPLICATIONS, American Institute of Physics conference proceedings*. 2009; 1265:419-422. ISBN 978-0-7354-0814-2, ISSN 0094-243X.
- iii. 3D dose and TCP distribution for radionuclide therapy in nuclear medicine. M. Valente, F. Malano y P. Pérez. *VIII LATIN AMERICAN SYMPOSIUM ON NUCLEAR PHYSICS AND APPLICATIONS, American Institute of Physics conference proceedings*. 2009; 1265:427-430. ISBN 978-0-7354-0814-2, ISSN 0094-243X.
- iv. Intrinsic spatial resolution limitations due to differences between positron emission position and annihilation detection localization. P. Pérez, F. Malano y M. Valente. *Brazilian Journal of Medical Physics*. 2012; 6(1):7-12. ISSN 2176-8978.
- v. DOSIS (Dosimetry Optimization System and Integrated Software): An integrated toolkit for patient-specific internal dosimetry P. Pérez, F. Botta, M. Cremonesi, M. Ferrari, F. Guerriero, F. Malano, G. Pedroli y M. Valente *Journal of Nuclear Medicine*. 54(S2):1030. ISSN 0161-5505.

Además, se han presentado avances de esta tesis como parte del capítulo de un libro:

- iv. Dosimetry for beta-emitter radionuclides by means of Monte Carlo simulations. P. Pérez, F. Botta, G. Pedroli y Mauro Valente. *12 Chapters on Nuclear Medicine*, Capítulo 11, pág. 265-286, 2011. Editado por Ali Gholamrezanezhad. ISBN 978-953-307-802-1.

Y en conferencias nacionales e internacionales como *VIII Latin American Symposium on Nuclear Physics and Applications* (Chile, 2009 & Uruguay, 2013), *95° Reunión Nacional de la Asociación Física Argentina* (Malargüe, 2010), *14th International Congress of Neutron Capture Therapy* (Buenos Aires, 2010), *18th International Conference on Medical Physics* (Brazil, 2011), *2^{da} Reunión Conjunta SUF-AFA 2011* (Uruguay, 2011), *11th International LowRad Conference* (France, 2012) y el *Congreso de Radioquimioterapia y Braquiterapia & Jornada de Física Médica* (Córdoba, 2011&2013).

Al momento de la defensa de esta tesis, algunas publicaciones pendientes han sido enviadas para publicación considerando puntos importantes como la evolución temporal de las ecuaciones de transporte de radiación y su rol en las estimaciones dosimétricas en medicina nuclear, y un modelo teórico de aproximaciones analíticas para el cálculo de *scaled dose point kernels*.

La presente Tesis de Doctorado ha sido aprobada por un tribunal compuesto por los siguientes miembros:

- Dr. Gustavo Castellano
Facultad de Matemática, Astronomía y Física, UNC
CONICET
Evaluador interno

- Dra. Sara Gonzalez
CNEA
CONICET
Evaluadora externa

- PhD. Andrea Mairani
Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica, Pavia, Italia.
Heidelberg Ion Therapy Center, Heidelberg, Alemania.
Evaluador externo

Índice general

Agradecimientos	XIII
1. Dosimetría en medicina nuclear	1
1.1. Medicina nuclear	1
1.2. Métodos de cálculo dosimétrico	6
1.3. Distribución espacial en dosimetría	8
2. Marco teórico	13
2.1. Modelado de la evolución del transporte de radiación	13
2.2. Teoría aplicada a kernels en dosimetría interna	15
2.3. Dosimetría a nivel de voxel por medio de sDPK	27
3. Implementación de modelos desarrollados para dosimetría interna	29
3.1. La dependencia temporal en la dosimetría	29
3.2. Estudio y evaluación de DPKs en dosimetría	35
3.3. DOSIS: un sistema de cálculo integrado	38
3.4. Comparaciones utilizando un fantoma estándar	56
4. Resultados	59
4.1. Cálculos implementando la dependencia temporal	59
4.2. Cálculos de DPKs	62
4.2.1. Medios homogéneos y no-homogéneos	62
4.3. Comparación de DOSIS	65
4.3.1. Dosimetría planar	66
4.3.2. Comparación de valores S	69
4.3.3. Aproximación por simulación Monte Carlo	70
4.3.4. Cálculo de sDPK	71
4.3.5. Comparaciones sobre fantomas estándar	71
5. Conclusiones y discusiones	77
5.1. La evolución temporal	77
5.2. Aproximaciones de DPKs y valores S	78
5.3. Automatización de la dosimetría planar	79
5.4. Dosimetría 3D a nivel de voxel	79
5.5. Desarrollos futuros previstos	80
Bibliografía	83

Agradecimientos

PhD. Mauro Valente, por su incansable apoyo en cada una de las etapas, tanto desde lo académico como lo profesional y emocional.

Lic. Francisco Malano, por sus invaluable aportes en el campo de la computación y las discusiones respecto de la física de radiaciones.

Dra. Patricia Levstein y Dr. Alberto Edel León, por sus gestiones en la SeCyT desde la cual han hecho posible el desarrollo de esta tesis en las mejores condiciones posibles.

ANPCyT, Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva, Argentina.

SeCyT, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina.

Instituto Europeo de Oncología, Milán, Italia.

FaMAF, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina.

LIIFAMIR[⊗], Universidad Nacional de Córdoba, Argentina.

A

Gabi, mi compañera de vida.

Pedro e Isabel, mis amados padres.

Maite y Rubén, mi incondicional apoyo en Córdoba.

Mis hermanos Juan, Josefina, Facundo, Esperanza y Raúl, y en ellos a toda mi familia.

Presidente Néstor Carlos Kirchner, cuyo proyecto ha permitido que en una familia de trabajadores todos podamos realizar estudios universitarios.

Presidenta Cristina Fernández de Kirchner, por su coraje y voluntad inquebrantable a la hora de sacar nuestro país del infierno.

Capítulo 1

Dosimetría en medicina nuclear

En este capítulo se presenta una breve descripción de los conceptos involucrados en medicina nuclear, y los procedimientos y métodos usados con propósitos dosimétricos. Finalmente, se describen comparaciones considerando ventajas y desventajas cuando se tienen en cuenta diferentes métodos con el objetivo de analizarlos para una comprensión general sobre los requerimientos que debe satisfacer un sistema capaz de generar mejoras en los actuales cálculos dosimétricos en medicina nuclear.

1.1. Medicina nuclear

Desde el descubrimiento de los rayos X (Röntgen¹, 1895), se conoce que la exposición a la radiación ionizante puede resultar dañina para los seres humanos. Sin embargo, se han encontrado importantes aplicaciones de este tipo de radiación tanto en el diagnóstico como en el tratamiento de diferentes enfermedades, entre ellas el cáncer.

Georg Heavesy (1924) en pruebas con ^{210}Bi en animales, fue el primero en utilizar material radiactivo como trazador biológico. Un año mas tarde, Herman Blumgart y Otto Yens utilizaron ^{214}Bi para estudiar tasas de flujo sanguíneo en seres humanos. Pero seguramente, los descubrimientos de radioisótopos más importantes para la medicina nuclear fueron los del ^{131}I [Livingood & Seaborg (1938b)], el ^{60}Co [Livingood & Seaborg (1938a)] y el ^{99m}Tc [Segre & Seaborg (1938)].

El ^{60}Co ha sido el pionero en los tratamientos de radioterapia, especialmente en enfermedades como el cáncer, y se ha extendido a lo largo de todo el mundo hasta la actualidad. Hoy en día, las propiedades físicas del ^{131}I y el ^{99m}Tc hacen de ellos unos

¹ Lo cual les valió el Premio Nobel de Física en 1901.

Ver: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/physics/laureates/1901/

de los radioisótopos más utilizados en terapia y diagnóstico en medicina nuclear, respectivamente. El decaimiento de los radionucleidos y sus principales características físicas que los hacen muy útiles para la medicina nuclear se muestran en la Tabla 1.1 para ^{131}I y ^{99m}Tc .

Radionucleido	Decaimiento físico más común	Abundancia
^{131}I	Paso 1 $^{131}_{53}\text{I} \rightarrow \beta^- + \bar{\nu}_e + ^{131}_{54}\text{Xe}^*$	89 % para 606keV
	Paso 2 $^{131}_{54}\text{Xe}^* \rightarrow ^{131}_{54}\text{Xe} + \gamma$	81 % para 364keV
^{99m}Tc	$^{99m}_{43}\text{Tc} \rightarrow ^{99}_{44}\text{Tc} + \gamma$	88 % para 141keV

TABLA 1.1: Características de decaimiento de ^{131}I y ^{99m}Tc .

La medicina nuclear consiste básicamente en el uso de radionucleidos en pacientes con el objetivo de realizar diagnósticos y tratamientos. Las propiedades de emisión β del ^{131}I lo convierten en un gran candidato para su uso en tratamientos. La gran capacidad de ionización de las partículas β a las energías emitidas por el ^{131}I , depositando cantidades de dosis en pequeñas distancias y generando una importante transferencia lineal de energía (LET²) ocasiona un mayor daño biológico que el generado por los fotones comunmente utilizados en radioterapia. Esta característica disminuye la capacidad de reparación de las células dañadas en su ADN, en comparación con otro tipo de tratamientos convencionales. Además, por propiedades metabólicas del ser humano, al ser bien absorbido por la tiroides, el ^{131}I es comunmente utilizado para tratar enfermedades relacionadas con este órgano.

“Los especialistas en medicina nuclear utilizan técnicas seguras, indoloras y efectivas para obtener imágenes del cuerpo y tratar enfermedades. (...) La medicina nuclear utiliza pequeñas cantidades de material radiactivo (radiofármacos) para diagnosticar y tratar enfermedades.”

Sociedad de Medicina Nuclear

Por otro lado, las propiedades físicas de la radiación γ para las técnicas de *imaging*, depositando bajas cantidades de dosis a través de su trayecto y dejando sólo unas pocas ionizaciones, convierten al ^{99m}Tc en un radioisótopo muy útil para la adquisición de imágenes fuera del cuerpo humano, por medio de detectores gamma; sin provocar un daño considerable a los tejidos sanos. Hoy en día, éste es el radionucleido más utilizado en el campo de la medicina nuclear [Sorenson *et al.* (1987)].

En la década de 1970, Eckelman y Richards presentaron el primer ‘*kit*’ conteniendo los componentes requeridos para utilizar ^{99m}Tc con propósitos clínicos. Actualmente, el ^{131}I y el ^{99m}Tc son los radionucleidos más utilizados en medicina nuclear en estudios de diagnóstico y tratamiento [Stabin (2008)].

²Linear Energy Transfer, por sus siglas en inglés.

La dosimetría en medicina nuclear evalúa la respuesta del depósito de dosis por radionucleidos en los diferentes tejidos y los posibles riesgos y complicaciones que esto involucre. Esta respuesta de los tejidos biológicos depende especialmente de la “calidad” de la radiación³, la energía de las partículas y las propiedades del tejido blanco donde se produce la ionización.

La respuesta del tejido a la radiación posee diferentes fases que pueden ser divididas temporalmente [Joiner & van der Kogel (2009)]. La fase física, primero, consiste de la interacción de la radiación con los átomos y células del tejido blanco. En esta fase, un electrón toma aproximadamente 10^{-18} s en atravesar una molécula de ADN y 10^{-14} s en atravesar una célula mamaria. La siguiente, conocida como fase química, es donde los átomos y moléculas dañados reaccionan con otras componentes celulares. Las ligaduras químicas se rompen y se producen radicales libres. Esto ocurre unos pocos segundos después de la ionización. Finalmente se produce la fase conocida como biológica, que puede comprender desde unos pocos minutos hasta décadas. En esta se pueden observar daños en la piel poco tiempo después del tratamiento, o se puede generar un nuevo tumor años más tarde.

Por esto, la dosimetría en medicina nuclear tiene un rol importante en la evaluación y cuantificación de los riesgos posibles de complicaciones en tejido sano y en la protección de los órganos a riesgo (OARs⁴) a lo largo de procedimientos de tratamiento y diagnóstico; además, para evaluar estos riesgos y considerar la probabilidad de control tumoral (TCP⁵), o para estudiar la posible respuesta metabólica y radiobiológica de nuevos radiofármacos.

Los cálculos dosimétricos se pueden realizar por medio de diferentes métodos directos e indirectos, aunque no es conveniente realizar dosimetría por medio de mediciones *in-vivo* en prácticas clínicas cotidianas por las propias condiciones de trabajo y las necesidades del paciente. Los modelos estandarizados más difundidos para realizar estos cálculos se encuentran basados en información anatómica del cuerpo humano y el comportamiento metabólico de los diferentes radiofármacos en el paciente; esquemas como el MIRD para la estimación de la dosis son utilizados de forma cotidiana por los físico-médicos en los diferentes centros [Cremonesi *et al.* (2006)].

El principal problema en este campo reside en que los resultados obtenidos por estos modelos dependen fuertemente de la información utilizada como *input*, en particular las aproximaciones y los modelos utilizados. Además, actualmente los cálculos de depósito de dosis suelen ser realizados en base a fantomas de referencia, por lo que

³La *calidad de radiación* se define por el tipo de partículas involucradas, sean fotones, electrones, positrones, partículas alfa, u otras.

⁴*Organs at Risk*, por sus siglas en inglés.

⁵*Tumour Control Probability*, por sus siglas en inglés.

no tienen en cuenta características específicas de cada paciente. En esto reside fundamentalmente la importancia del desarrollo de un marco teórico y computacional para realizar dosimetría específica para cada paciente⁶.

Bajo ciertas condiciones establecidas por teorías de cavidad y equilibrio electrónico, la energía media $d\bar{E}$ transferida por la radiación ionizante dentro de un volumen finito dV y masa dm es conocida como la dosis D :

$$D \equiv \frac{d\bar{E}}{dm} \implies [D] = \frac{J}{kg} = Gy \quad (1.1)$$

donde D es medida en Grays (Gy).

La dosis equivalente H_T se define como la dosis absorbida modificada por un factor adimensional w_R , que tiene en cuenta la calidad de radiación. La unidad utilizada para H_T es el Sievert (Sv). Esta unidad, análoga al Gy , se utiliza para diferenciar D de H_T explicitando el uso del factor w_R por la consideración de la calidad de la radiación.

$$H_T \equiv w_R D_T \implies [H] = Sv \quad (1.2)$$

La Tabla 1.2 muestra algunos ejemplos de w_R en agua [ICRP (1991)].

Tipo de radiación	w_R
Fotones, a energías de uso clínico	~ 1
Electrones y muones, a energías de uso clínico	~ 1
Neutrones, a energías de	
$< 10keV$	~ 5
$10keV$ a $100keV$	~ 10
$100keV$ a $2MeV$	~ 20
$2MeV$ a $20MeV$	~ 10
$> 20MeV$	~ 5
Protones, no dispersados $E > 2MeV$	~ 5
Partículas α , núcleos pesados	~ 20

TABLA 1.2: Valores de w_R para dosis equivalente en agua.

Muchos materiales radiactivos decaen de acuerdo a las leyes de la cinética de primer orden, así:

$$\frac{dN}{dt} = -\lambda_p N \implies N(t) = N_0 e^{-\lambda_p t} \quad (1.3)$$

⁶También conocida como “dosimetría paciente específica”.

donde λ_p y N_0 representan la constante de decaimiento físico y el número de radionúclidos existentes en el instante inicial $t = 0$, respectivamente. Determinando $N(t)$ el número de radionúclidos existentes en cada instante de tiempo t .

La actividad A es definida por el número de decaimientos por unidad de tiempo, por lo que se puede expresar de la forma:

$$A(t) = A_0 e^{-\lambda_p t} \quad (1.4)$$

Afortunadamente, estos materiales son eliminados del cuerpo del paciente por medio de excreción biológica y, en la mayoría de los casos, se aplican las mismas ecuaciones para describir este proceso, $X(t) = X_0 e^{-\lambda_b t}$, donde λ_b representa la constante de desaparición biológica ($\lambda_b = 0,693/T_b$ con T_b como el tiempo medio del decaimiento físico (excreción biológica)). De esta forma, considerando radiofármacos que son eliminados del cuerpo y teniendo en cuenta sus decaimientos físico y biológico por procesos de primer orden, la constante de eliminación efectiva resulta definida por

$$\lambda_e = \lambda_p + \lambda_b \quad (1.5)$$

y el tiempo medio efectivo ($= 0,693/\lambda_e$) es calculado utilizando la fórmula

$$T_e = \frac{T_b T_p}{T_b + T_p} \quad (1.6)$$

Considerando sistemas biológicos con sus correspondientes características, la actividad acumulada \tilde{A} puede ser fácilmente evaluada por

$$\tilde{A} = \int_0^{\infty} A(t) dt = \int_0^{\infty} A_0 e^{-\lambda_e t} dt = \frac{A_0}{\lambda_e} = 1,443 A_0 T_e \quad (1.7)$$

Estas definiciones genéricas y estas cantidades pueden ser encontradas en diferentes modelos, ya sea agrupadas o escondidas. Todas ellas están basadas bajo las mismas suposiciones y principios básicos, por lo que en cualquier modelo elegido, utilizando la misma información *input* deben obtenerse los mismos resultados.

En 1979, la ICRP definió la dosis efectiva E como

$$E = \sum_T H_T \times w_T \quad (1.8)$$

Órgano	H_T recibida (Sv)	w_T	E (Sv)
Gónadas	0,0010	0,25	= 0,00025
Pecho	0,0020	0,15	= 0,00030
Pulmones	0,0020	0,12	= 0,00024
Médula roja	0,0015	0,12	= 0,00018
Tiroides	0,0005	0,03	= 0,000015
Superficie ósea	0,0020	0,03	= 0,00006
Hígado	0,0030	0,06	= 0,00018
Total		$E = 0,0012$ Sv	

TABLA 1.3: Factor radiobiológico w_T para definir la dosis efectiva en diferentes órganos y tejidos, en un ejemplo de estimación dosimétrica.

Aquí, H_T es la dosis equivalente y w_T es el daño biológico causado por la radiación ionizante al tejido (cuya calidad es considerada teniendo en cuenta w_R en la fórmula de H_T). E representa H cuando es depositada uniformemente en todo el cuerpo, lo cual resulta en el mismo daño total que el daño producido en esta ocasión de forma no uniforme. A diferencia de w_R que depende de la calidad de la radiación, w_T depende de la radiosensibilidad de los órganos irradiados. Algunos ejemplos pueden observarse en la Tabla 1.3 con un ejemplo de estimación de la dosis sobre OARs en un tratamiento [Stabin (2008)].

Esta dosis efectiva representa sólo la evaluación de riesgos estocásticos inducidos por la exposición a bajas tasas y dosis; por lo que no es utilizada en radioterapia externa. Debido a que estas cantidades dependen fuertemente de las características radiobiológicas, la dosis efectiva no debe ser considerada de gran utilidad en algunos casos. Pero por otro lado, esta cantidad representa un buen candidato para evaluar directamente radiofármacos con patrones de dosis completamente diferentes.

1.2. Métodos de cálculo dosimétrico

Existen al menos tres métodos tradicionales utilizados para realizar dosimetría en medicina nuclear: cálculo por tablas de valores S (*S-values*), convolución por medio de *kernels* puntuales de dosis (DPK⁷) y *kernels* de depósito de energía (EDK⁸), y cálculo de transporte y depósito de energía por medio de simulaciones Monte Carlo (MC) *full-stochastic*.

Actualmente, el más utilizado de ellos es el de aproximación por DPK, principalmente por el alto costo computacional de los cálculos MC y la no tan extendida información sobre valores S a nivel de vóxel [Bolch *et al.* (1999)].

⁷*Dose Point Kernels*, por sus siglas en inglés.

⁸*Energy Deposition Kernels*, por sus siglas en inglés.

El DPK es una cantidad que representa la dosis media absorbida alrededor de una fuente puntual isotrópica de electrones en un medio homogéneo e infinito, mientras que EDK representa una cantidad análoga pero calculada en base a una fuente de fotones. Se han publicado gran cantidad de cálculos con diferentes fuentes, en base a métodos numéricos y analíticos, tanto para fotones [Furhang *et al.* (1996); Mainegra-Hing *et al.* (2005)] como para partículas beta, en particular electrones. Además, para el caso de fuentes de electrones, hay una gran cantidad de publicaciones tanto para el caso de fuentes monoenergéticas [Spencer (1955)] como espectrales [Prestwich *et al.* (1989); Botta *et al.* (2011)]; por medio de cálculos MC o formulaciones analíticas derivadas de la aproximación de frenado continuo (CSDA⁹) y teniendo en cuenta consideraciones respecto del poder de frenado ($S_P(E)$ ¹⁰), respectivamente.

Así, tomando la actividad dentro de una región fuente como un arreglo tridimensional de fuentes puntuales, la dosis absorbida por un punto blanco corresponde a la superposición de todas las contribuciones de cada fuente puntual; lo cual implica una superposición matemática conocida como convolución [Lampinen *et al.* (1998)].

El cálculo de valores S implica la estimación dosimétrica sobre un fantoma de referencia donde la dosis es calculada para una región blanco definida considerando la fracción de absorción debida a un volumen fuente. Los valores S tabulados consideran la dosis absorbida por un órgano, o regiones a niveles de sub-órgano, vóxel, celular y subcelular. Aun así, los resultados a nivel de órgano y sub-órgano son casi exclusivamente los utilizados comúnmente en rutinas que involucran prácticas clínicas cotidianas [Clairand *et al.* (2000)]; y los resultados a nivel de vóxel están siendo estudiados actualmente para aplicaciones en medicina nuclear.

Las simulaciones MC *full-stochastic* consideran el transporte de radiación completo de cada partícula desde la región fuente hasta el volumen blanco. Se han desarrollado varios códigos MC con el objetivo de realizar el transporte de radiación paso por paso, como es el caso de GEANT4, FLUKA [Battistoni *et al.* (2007)], MCNP y PENELOPE [Salvat *et al.* (2009)]. La mayoría de estos códigos son capaces de manipular el transporte de fotones y partículas beta, (β^+ y β^-) para todas las energías de interés en situaciones clínicas. Además, algunos de estos pueden realizarlo con partículas más pesadas, como alfa o iones pesados.

Cada uno de estos métodos principales expuestos puede introducir incertezas no despreciables en cálculos dosimétricos por las propias características de las aproximaciones utilizadas, por lo que es necesario avanzar en mejoras en el desarrollo de métodos capaces de realizar dosimetría en tiempos aceptables por medio de integración y automatización de procedimientos.

⁹ *Continuous Slowing Down Approximation*, por sus siglas en inglés.

¹⁰ *Stopping Power*, por sus siglas en inglés.

Las tablas de valores S son utilizadas comunmente en cálculos que consideran fantomas matemáticos de referencia. Se encuentran en la actualidad gran variedad de estos fantomas a disposición de la comunidad, desde los clásicos fantomas de hombre adulto de 80kg y mujer adulta de 60kg hasta fantomas pediátricos o de fetos y mujer embarazada¹¹. Cuando se aplican estos métodos a un paciente en particular, los resultados deben ser corregidos por su masa, altura y otros parámetros que se consideren relevantes. Pero las estimaciones de dosis suelen involucrar incertezas porcentuales del orden de las decenas [Flower & McCready (1997)].

Por otro lado, los cálculos de DPK sólo son válidos para medios homogéneos e infinitos, por lo que no pueden ser utilizados al considerar inhomogeneidades como la interfaz hueso-aire donde se ve afectado notablemente el depósito de dosis. En referencia a las simulaciones MC tradicionales, se debe tener en cuenta que generalmente son realizadas considerando fantomas de referencia, por lo que producen incertezas similares a los valores S. Además, los métodos MC tradicionales asumen implícitamente una anatomía y metabolismo estáticos, no considerando así la dependencia temporal intrínseca.

Generalmente, el método más común para implementar en dosimetría interna¹² consiste en proceder de acuerdo con el esquema MIRD por medio del uso de *software* especializado, muchas veces de realización propia del instituto o centro de medicina nuclear que lo utiliza. Uno de estos *softwares* especializados más utilizados es el caso del OLINDA/EXM [Stabin *et al.* (2005)].

Uno de los principales objetivos de esta tesis es analizar esta situación particular con el propósito de proponer un sistema de cálculo integral que provea mejoras significativas por medio de estimaciones de dosis realistas y precisas tanto a nivel de vóxel como de sub-órgano teniendo en cuenta las características específicas de cada paciente.

1.3. Distribución espacial en dosimetría

Cuando se realiza un tratamiento de enfermedades como el cáncer, la predicción de la respuesta y toxicidad tanto del tejido normal como el tumoral es esencial. En este sentido, hay grandes esfuerzos dedicados a investigaciones sobre la precisión y exactitud de la radioactividad medida en medicina nuclear [Frey *et al.* (2012); Divoli *et al.* (2009)].

A diferencia de lo que ocurre en el caso de la radioterapia externa (teleterapia), en la medicina nuclear en particular no hay un método estandarizado capaz de obtener

¹¹<http://ordose.ornl.gov/>

¹²La dosimetría en medicina nuclear también es conocida por el nombre de “dosimetría interna”.

distribuciones de dosis espaciales exactas y precisas en tratamientos de radioinmunoterapia. Sin embargo, se conoce desde la experiencia que existe una relación entre la dosis absorbida y la respuesta radiológica tanto para terapia con radionucleidos como para tratamientos de radioinmunoterapia. Se deben encontrar los factores para la respuesta de la dosis y la precisión en la estimación de la misma desde las características propias del paciente (masa, dieta, etc.) así como desde los protocolos utilizados para la cuantificación y las características de los actuales equipamientos. Además, estos métodos involucran incertezas porcentuales del orden de las decenas en algunos casos.

Actualmente, la dosimetría en medicina nuclear es necesaria tanto para la estimación en casos de diagnóstico como en aplicaciones terapéuticas, así como para futuras investigaciones que consideren nuevos desarrollos y radiofármacos. Es costumbre en los centros de medicina nuclear, adoptar protocolos dosimétricos basados en la adquisición de imágenes 2D tomadas a diferentes instantes de tiempo posteriores a la administración del radionucleido [Sjögreen *et al.* (2005, 2001)]. La mayoría de estos protocolos requiere de la selección manual de regiones de interés (ROIs¹³) tanto para los tejidos normales como para los tumorales, para estimar la correspondiente actividad acumulada durante el tratamiento y así obtener la dosis, que es típicamente calculada por las herramientas de *software* actuales [Sgouros (2005)].

A lo largo de la historia de los modelos dosimétricos, en particular en dosimetría interna, la escala mínima para la definición de una región fuente/blanco en un modelo dosimétrico fue establecida por el nivel espacial al cual el investigador podía cuantificar de forma precisa la actividad del radiofármaco. Desde la década del 70, la cuantificación fue realizada por medio de imágenes planares donde las ROIs son delineadas para el órgano completo, asumiendo homogeneidad en dicha distribución. En esos tiempos, la dosimetría en medicina nuclear se realizaba principalmente para casos de diagnóstico, por lo que la dosis media absorbida por los órganos, era considerada suficiente para estimar los riesgos en la respuesta radiológica. En este sentido, la mayoría de las estimaciones dosimétricas en *imaging* son realizadas espacialmente a niveles de órgano o sub-órgano.

Además, tanto en casos de diagnóstico como de terapia, la estimación de la dosis se realiza considerando fantasmas matemáticos virtuales antropomórficos estandarizados, teniendo en cuenta distribuciones de actividad uniformes a lo largo de todo el órgano fuente, las actuales herramientas para cuantificación de la dosis en el órgano blanco y las ROIs fuente.

Sin embargo, las actuales técnicas aplicadas a la medicina nuclear están cada vez más orientadas a la terapia, de forma tal que se convierte en aún más necesaria una

¹³ *Regions of Interest*, por sus siglas en inglés.

estimación de la dosis de forma más precisa, debido a las altas energías involucradas y los correspondientes efectos radiobiológicos. Además, el uso de partículas cargadas como las alfa o las beta, asociadas al depósito de dosis elevado en distancias cortas en el paciente, incrementan las necesidades obvias de una nueva formulación de los modelos para la estimación de la dosis. Es necesario, entonces, resaltar que hay grandes variaciones de paciente a paciente en la farmacocinética del radiofármaco inyectado, por lo que resultan de gran importancia las características específicas del paciente para realizar dosimetría a nivel de sub-órgano o vóxel.

La farmacocinética depende del depósito, consumo, eliminación y ligaduras a sitios específicos del radionucleido inyectado. Estas características intrínsecas de la misma administración de radionucleidos implican distribuciones de dosis no uniformes, generando “*cold spots*” que pueden permitir el re-crecimiento del tumor desde las células sobrevivientes. Por esto, la dosis media absorbida por el tumor completo no debe ser considerada como una cantidad de gran utilidad, por lo que la dosimetría a nivel de sub-órgano es deseable para cuantificar regiones de isodosis e histogramas dosis-volumen, que permite además, una proyección precisa de la respuesta radiobiológica del tumor y los tejidos sanos.

El espectro propio de cada radionucleido afecta la no-uniformidad de la distribución de actividad. Las partículas cargadas como las alfa o las beta a bajas energías, proporcionan no-uniformidad a cortas distancias de la fuente, mientras que los fotones son capaces de afectar la no-uniformidad a mayores distancias. Nuevamente, estas consideraciones requieren de aproximaciones dosimétricas capaces de estimar el depósito de dosis dentro de sub-regiones de órganos y tumores.

El desarrollo del *imaging* PET¹⁴ y SPECT¹⁵ ha hecho posible la cuantificación *in-vivo* de la distribución de actividad con una resolución de unos pocos milímetros, lo que constituye el comienzo del desarrollo de métodos de voxelización dedicados a caracterizar la actividad inyectada en el paciente. La dosimetría a nivel de vóxel tiene en cuenta dimensiones desde unos pocos centímetros hasta los cientos de micrómetros, donde las regiones fuente pueden ser divididas en vóxeles considerándolas como tumores individuales o bien como regiones dentro de tumores.

El desarrollo de técnicas como la MRI (*Magnetic Resonance Imaging*) y la CT (*Computed Tomography*) permiten la voxelización 3D de la información anatómica. Así, combinada con la información funcional provista por las técnicas de PET o SPECT, se vuelve posible el cálculo dosimétrico a nivel de vóxel para las ROIs propias del paciente.

¹⁴ *Positron Emission Tomography*

¹⁵ *Single Photon Emission Computed Tomography*

Resumiendo, en la actualidad se encuentran en progreso algunas técnicas dedicadas a la dosimetría paciente-específica a nivel de vóxel, pero no han sido al momento satisfactorias y suficientemente estudiadas como para su estandarización por sus desventajas específicas y complicaciones intrínsecas. Un sistema de cálculo dosimétrico 3D a nivel de vóxel por medio de simulaciones MC *full-stochastic* teniendo en cuenta la mayoría de los procesos físicos involucrados, parece ser una propuesta óptima para satisfacer los requerimientos derivados de las modernas tecnologías en dosimetría interna.

Procurar una mejor resolución en los cálculos puede no ser necesario en situaciones clínicas. Una estimación de dosis absorbida a nivel celular o sub-celular puede tener cierto interés en áreas de investigación pero no posee relevancia en la dosimetría a niveles de vóxeles macroscópicos, que consideran el transporte en distancias del orden de los milímetros. Así, si las imágenes de CT/MRI con vóxeles de 3mm de lado son utilizadas, es suficiente para controlar las toxicidades en tejidos normales en la mayoría de los casos, ignorando los efectos a nivel de celulares o sub-celular.

Por todo esto, se recalca que este tipo de sistemas integrados debe constituir una contribución valiosa a los fundamentos teóricos y las herramientas prácticas utilizadas en rutinas de dosimetría interna en la clínica, y este es precisamente el propósito principal de esta tesis.

Capítulo 2

Marco teórico

Un sistema integrado para dosimetría interna requiere del desarrollo de herramientas especialmente dedicadas y de la inclusión de diferentes métodos de cálculo que consideren una estructura que justifique los modelos propuestos desde principios físicos fundamentales. Este capítulo presenta la teoría involucrada en los métodos propuestos para el sistema de cálculo desarrollado y detalla los modelos desarrollados focalizando en la evolución temporal de la ecuación de transporte de la radiación de Boltzmann y en una aproximación de cálculos de DPK; desde la base de formulaciones fundamentales.

2.1. Modelado de la evolución del transporte de radiación

La radiancia¹ R de un tipo de partículas se define por una cantidad escalar dependiente del vector posición \vec{r} y la dirección $\hat{\Omega}$; en su estado estacionario. Una vez conocida $R(\vec{r}, \hat{\Omega})$, el flujo total Φ puede obtenerse por medio de la relación

$$R = \frac{d^2\Phi}{dAd\Omega \cos(\theta)} \approx \frac{\Phi}{A\Omega \cos(\theta)} \quad (2.1)$$

donde A es el área en consideración y θ es el ángulo entre la normal entre la superficie y la dirección específica. Cabe destacar que esta aproximación de la ecuación 2.1 es válida si A y Ω son cercanos a cero, por lo que el término $\cos(\theta)$ puede ser considerado suficientemente constante.

¹Flujo de energía por unidad de área y ángulo sólido.

Además, la dependencia temporal de la RTE en un volumen dV para partículas con velocidad v en dirección $\hat{\Omega}$ a través de un medio homogéneo e infinito, siendo emitidas por una fuente interna; puede ser descripta en términos del flujo de partículas $\Phi(\vec{r}, t)$ valuado en la posición \vec{r} y tiempo t . En esta aproximación no se considera ninguna fuente externa ni interacción entre los haces de partículas estudiados, entonces:

$$\left[v^{-1} \partial_t + \hat{\Omega} \cdot \vec{\nabla} + (\sigma_A + \sigma_S) \right] \Phi(\vec{r}, t) = S(\vec{r}, t) + \sigma_S (4\pi)^{-1} \int \Phi(\vec{r}, t) \beta(\hat{\Omega}, \hat{\Omega}') d\Omega' \quad (2.2)$$

donde ∂_t representa la derivación respecto de t y σ_A y σ_S son los tensores de absorción y dispersión del medio, respectivamente. En un medio homogéneo e infinito, estos tensores no poseen dependencia temporal. Además, $\beta(\hat{\Omega}, \hat{\Omega}')$ es conocida como la función de fase y representa la probabilidad de que una partícula con dirección previa $\hat{\Omega}$ sea dispersada en una dirección $\hat{\Omega}'$ luego de un evento de colisión. Y $S(\vec{r}, t)$ es un término que representa a la fuente.

Asumiendo condiciones de simetría para un medio isotrópico, fotones viajando con velocidad v de acuerdo con las propiedades de propagación del medio, σ_A y σ_S devienen en constantes dependientes solo de la energía E . Luego, considerando sólo una fuente puntual en un medio isotrópico y homogéneo, la RTE puede ser reducida a una ecuación de sólo una dimensión espacial, siendo r la única variable espacial relevante. Adicionalmente, la función de fase $\beta(\hat{\Omega}, \hat{\Omega}')$ es además reducida por simetría esférica de forma tal que integrando sobre todas las posibilidades, el segundo término del lado derecho de la ecuación 2.2 resulta:

$$\sigma_S (4\pi)^{-1} \int \Phi(\vec{r}, t) \beta(\hat{\Omega}, \hat{\Omega}') d\Omega' = \sigma_S \Phi(r, t) \quad (2.3)$$

Entonces, la ecuación 2.2 puede ser reducida a una sola dimensión espacial en estas condiciones, de forma tal que

$$\left[v^{-1} \partial_t + \partial_r + \sigma_A \right] \Phi(r, t) = S(r, t) \quad (2.4)$$

Tanto el flujo de partículas como el término fuente pueden ser expresados por medio de separación de variables

$$\Phi(r, t) = \pi(r)\tau(t) \quad \wedge \quad S(r, t) = S_r(r)S_t(t) \quad (2.5)$$

Así, la componente radial $\pi(r)$ puede ser analizada utilizando el estado estacionario de la RTE ; que da por resultado una solución trivial a menos de una constante de integración C que debe ser ajustada de acuerdo a las restricciones necesarias

$$\pi(r) = e^{-\sigma_A r} \left[\int S_r(r) e^{\sigma_A r} dr + C \right] \quad (2.6)$$

Por otro lado, para una fuente puntual en un medio homogéneo isotrópico localizada en r_0 , el término correspondiente a la fuente puede ser expresado como

$$S(r, t) = I_0 \delta(r - r_0) S_t(t) \quad (2.7)$$

donde S_t es descripta como la suma de pulsos a diferentes instantes de tiempo t_k en términos de $\delta(t_k - t)$ e I_0 representa el flujo de partículas desde la fuente.

Finalmente, la parte temporal del flujo puede ser derivada de las ecuaciones 2.4, 2.5 y 2.6, y se encuentra que la componente del flujo es proporcional a la integral en el tiempo de $S_t(t)$ para una fuente puntual emitiendo pulsos. Luego, cualquier distribución de actividad puede ser expresada como un arreglo de fuentes puntuales emitiendo pulsos y esto requiere de un análisis exhaustivo sobre la evolución temporal de $\Phi(\vec{r}, t)$ para conocer el comportamiento correcto de $R(\vec{r}, t)$ que está relacionada con el flujo por la ecuación 2.1. Sobre todo, en el estudio de las distribuciones de actividad debidas a la administración de radionucleidos en medicina nuclear.

2.2. Teoría aplicada a kernels en dosimetría interna

Ignorando la producción de partículas secundarias y considerando el transporte sólo de un tipo de partículas, el estado estacionario de la ecuación de transporte de la radiación puede ser formulado, en términos de $R(\vec{r}, \vec{\Omega})$, como sigue [Wang & Wu (2007)]:

$$\vec{\Omega} \cdot \vec{\nabla} R(\vec{r}, \vec{\Omega}) + \sigma_T R(\vec{r}, \vec{\Omega}) = \sigma_S \left[\int R(\vec{r}, \vec{\Omega}') \beta(\vec{\Omega}, \vec{\Omega}') d\Omega' + S(\vec{r}, \vec{\Omega}) \right] \quad (2.8)$$

donde σ_T el tensor de atenuación total del medio ($\sigma_T = \sigma_A + \sigma_S$) Asumiendo condiciones de simetría, β puede ser considerada como una función del ángulo de dispersión θ .

Para nuestros propósitos, puede ser conveniente expresar la componente angular de la radiancia en términos de los armónicos esféricos con el objetivo de tener en cuenta las contribuciones más relevantes. Entonces R puede ser expresada ahora como sumatoria de componentes de variables separadas.

$$R(\vec{r}, \vec{\Omega}) = \sum_{i=0}^{\infty} \sum_{j=-i}^i c_{i,j}(\vec{r}) Y_{i,j}(\theta, \phi) \quad (2.9)$$

Si la expansión continúa hasta $n = N$, es conocida como aproximación P_N . Por lo tanto, la aproximación de difusión es también conocida como aproximación P_1 y resulta

$$R(\vec{r}, \vec{\Omega}) \approx \sum_{i=0}^1 \sum_{j=-i}^i c_{i,j}(\vec{r}) Y_{i,j}(\theta, \phi) = c_{0,0} Y_{0,0} + \sum_{j=-1}^1 c_{1,j}(\vec{r}) Y_{1,j}(\theta, \phi) \quad (2.10)$$

Aquí, el primer término ($i = 0 = j$) establece la componente isotrópica; mientras que los siguientes tres términos ($i = 1$ y $j = -1, 0, 1$) involucran las componentes de anisotropía.

Por otro lado, la tasa de fluencia Ψ y la densidad de corriente, están definidos por

$$\Psi(r) = \int_{4\pi} R(\vec{r}, \hat{\Omega}) d\Omega \quad (2.11)$$

$$\vec{j}(r) = \int_{4\pi} \hat{\Omega} R(\vec{r}, \hat{\Omega}) d\Omega \quad (2.12)$$

y podemos aproximar R , utilizando la aproximación de difusión, en función de Ψ y \vec{j}

$$R(\vec{r}, \vec{\Omega}) \approx \frac{\Psi(\vec{r})}{4\pi} + \frac{3\vec{j}(\vec{r}) \cdot \vec{\Omega}}{4\pi} \quad (2.13)$$

Así, Ψ y \vec{j} son de hecho los momentos de orden cero y uno.

Los términos que expanden Ψ y \vec{j} están incluidos dentro del estado estacionario de la ecuación de transporte de la radiación por integración de Ω en todas las direcciones. De este modo, hay dos ecuaciones diferenciales de primer orden acopladas para resolver las ecuaciones de Boltzmann para el transporte de la radiación [Wang & Wu (2007)]:

$$\begin{aligned} \vec{\nabla} \cdot \vec{j}(\vec{r}) &= -(\sigma_T(\vec{r}) - \sigma_S(\vec{r}))\Psi(\vec{r}) \\ \vec{\nabla}\Psi(\vec{r}) &= -3 \left[\sigma_T(\vec{r}) - \sigma_S(\vec{r}) \int (\Omega' \cdot \Omega) \beta(\vec{\Omega}, \vec{\Omega}') d\Omega' \right] \vec{j}(\vec{r}) \end{aligned} \quad (2.14)$$

El término entre paréntesis en la segunda línea en la ecuación previa suele ser llamado como tensor de extinción reducido $\sigma'(\vec{r})$.

Además, R puede interpretarse en función de sus contribuciones de radiación primaria (R_P) y de dispersión (R_S). Así, cuando se tiene en cuenta el caso de una fuente puntual localizada a una distancia $r_0 = |\vec{r}_0|$, la componente primaria correspondiente al estado no dispersivo estacionario a lo largo del camino ℓ puede ser obtenida de:

$$\frac{dR_P(\vec{r}, \vec{\Omega})}{d\ell} = -\sigma_T(\vec{r})R_P(\vec{s}, \vec{\Omega}) \quad (2.15)$$

donde $\vec{s} = \vec{r} - \vec{r}_0$. Por lo que, como se ha mencionado anteriormente, R_P puede ser calculada por medio de las expresiones (2.1) y (2.15), en términos del flujo primario (Φ_P) a causa de la fuente puntual:

$$R_P(\vec{r}, \hat{\ell}) = \frac{\Phi_P(r_0)}{|\vec{r} - \vec{r}_0|^2} \delta(\hat{\ell} - \hat{s}) e^{-\int_0^r \sigma_T(r') dr'} \quad (2.16)$$

donde δ representa la función delta de Dirac.

En consecuencia, cuando se considera una fuente puntual en un medio homogéneo isotrópico, σ_T y σ_S devienen en coeficientes y la componente de dispersión R_S puede ser calculada a partir de R_P puesto que la componente primaria constituye la fuente Q para la producción de dispersión. En este escenario, el problema se reduce a tres variables relevantes de estados de fase: la energía E , la distancia radial a la fuente r y el ángulo entre \hat{s} y $\hat{\ell}$.

Luego,

$$R_S(r, \theta) = -\sigma_T R_S(r, \theta) + 2\pi |r - r_0|^2 \sigma_S \int_0^\pi R_S(r, \theta) P(\cos\theta) \sin\theta d\theta + \sigma_S Q(r, \theta) \quad (2.17)$$

El término correspondiente a la fuente $Q(r, \theta)$ es calculado utilizando R_P . La expresión (2.17) puede ser resuelta por medio de métodos numéricos y analíticos a fin de obtener la componente dispersiva de R_S y así el flujo debido a la dispersión Φ_S .

La aproximación propuesta consiste en expandir la función de fase $P(\cos\theta)$ polinomios de Legendre, teniendo en cuenta las contribuciones hasta el orden deseado; por ejemplo $P_0 = 1$, $P_1 = \cos\theta$ o $P_2 = \frac{1}{4}[1 + 3\cos 2\theta]$.

Cuando se estudia la dependencia temporal de la RTE, es necesario tomar explícitamente la dependencia temporal del término $Q(\vec{r}, t)$, que debe ser alcanzada introduciendo separación de variables no correlacionadas para obtener $Q(\vec{r}, t) = Q_{\vec{r}}(\vec{r})Q_t(t)$. Para una fuente puntual en medio homogéneo isotrópico localizada en \vec{r}_0 , el término de la fuente es

$$Q(r, t) = 4\pi\Phi_P(r_0)e^{-\sigma_T|r-r_0|} \sum_{k \geq 0} q_k \delta(t_k - t_0) \quad (2.18)$$

La dependencia temporal de la fuente fue expresada como suma discreta de pulsos en el tiempo que provienen de una fuente puntual. Así, en esta aproximación, R a lo largo de la dirección radial corresponde a una fuente emitiendo un espectro independiente del tiempo de N canales de energía a tiempo t_k , indicada por $R_P^k(r, t)$, y resulta:

$$R_P^k(\vec{r}, E, t) \approx \sum_{n=1}^N \frac{\Phi_P^n(\vec{r}_0)}{s^2} e^{-\sigma_T(E_n)s} q_k \quad (2.19)$$

donde q_k es la intensidad total emitida por la fuente correspondiente al pulso emitido en t_k .

Combinando las expresiones (2.18) y (2.19) en la ecuación (2.17) es posible estimar la dependencia temporal de $R_S(\vec{r}, E, t)$ con el objetivo de evaluar finalmente la evolución temporal de $R(\vec{r}, E, t)$. Como se desarrolló anteriormente, la RTE describe de forma adecuada el flujo de energía además del depósito de dosis en diferentes materiales.

Considerando casos donde sólo ocurren pequeñas pérdidas de energía, se pueden introducir algunas aproximaciones útiles. El término de dispersión en la ecuación (2.8) puede ser reorganizado considerando separadamente colisiones elásticas e inelásticas de acuerdo con los procesos de cambio de ángulo o pérdida de energía, respectivamente. Las colisiones correspondientes a la pérdida de energía ($\epsilon \equiv E - E'$, siendo E' la energía de la partícula después del evento de colisión) quedan de esta manera representadas por el poder de frenado S_P . Además, la sección de dispersión puede ser expresada como suma de las contribuciones elásticas (σ_S^{El}) e inelásticas (σ_S^{In}). Por esto, tomando además la ecuación (2.8) para la pérdida de energía, se reformula para obtener:

$$\vec{\Omega} \cdot \vec{\nabla} \Phi(\vec{r}, \vec{\Omega}) + \sigma_T(\vec{r}) \Phi(\vec{r}, \vec{\Omega}) = \sigma_S S(\vec{r}, \vec{\Omega}) + \int \sigma_S^{El} p^{El}(\vec{\Omega}, \vec{\Omega}') \Phi(\vec{r}, \vec{\Omega}') d\Omega' + \frac{\partial}{\partial E} [S_P(E) \Phi(\vec{r}, E)] \quad (2.20)$$

Fue introducida la correspondencia $S_P(E) \Phi(\vec{r}, E) = \int \sigma_S^{El} p^{In}(\epsilon, E) \Phi(\vec{r}, E) d\epsilon$.

Como se explicó anteriormente, algunas de las cantidades más utilizadas en dosimetría en medicina nuclear son la la EDK y la DPK, respectivamente. Estas cantidades representan la energía depositada alrededor de una fuente puntual. De hecho, EDK y DPK son comúnmente empleadas en rutinas dosmétricas en aproximaciones de convolución de kernels. Para propósitos de terapias utilizando radiación, el interés se focaliza en distribuciones de partículas ionizantes, por lo que la aproximación lineal para la RTE se expresa en términos de ecuaciones diferenciales parciales, de acuerdo con el tipo de partícula:

$$\vec{\Omega} \cdot \vec{\nabla} \left(\Phi^{pho}(\vec{r}, \vec{\Omega}) \right) \sigma_T^{pho}(\vec{r}, E) \Phi^{pho}(\vec{r}, \Omega) = S^{pho}(\vec{r}, E) + S^{pho,ele}(\vec{r}, E) + S^{pho,pho}(\vec{r}, E) \quad (2.21)$$

y

$$\vec{\Omega} \cdot \vec{\nabla} \left(\Phi^{ele}(\vec{r}, \vec{\Omega}) \right) \sigma_T^{ele}(\vec{r}, E) \Phi^{ele}(\vec{r}, \Omega) - \frac{\partial}{\partial E} (S_{Pres} \Phi^{ele}(\vec{r}, \Omega)) = S^{ele}(\vec{r}, E) + S^{ele,ele}(\vec{r}, E) + S^{pho,ele}(\vec{r}, E) \quad (2.22)$$

Las ecuaciones (2.21) y (2.22) describen el transporte de fotones (*pho*) y electrones (*ele*), que se encuentran adecuadamente desacoplados. Los términos S^{pho} y S^{ele} representan las fuentes primarias de fotones y electrones, respectivamente; mientras que $S^{pho,pho}/S^{ele,ele}$ son fotones/electrones originados debido a interacciones de fotones/electrones y finalmente $S^{pho,ele}$ y $S^{ele,pho}$ representan fotones/electrones originados debido a interacciones de electrones/fotones, respectivamente. La sección total fue separada en componentes para fotones (σ_T^{pho}) y electrones (σ_T^{ele}). S_{Pres} es el poder de frenado restringido a colisiones en la CSDA.

Organizando nuevamente las ecuaciones (2.21) y (2.22) con el objetivo de obtener una expresión puramente dedicada a tratar fotones de una fuente localizada en \vec{r}_0 , resulta:

$$\vec{\Omega} \cdot \vec{\nabla} \Phi^{pho} + \sigma_T^{pho} \Phi^{pho} = S^{pho}(E, \Omega) \delta(r - r_0) \quad (2.23)$$

Una inspección de las expresiones precedentes muestra que el flujo de fotones Φ^{pho} puede ser estimado de acuerdo a la ecuación 2.16. Luego, aplicando el mismo procedimiento a todas las componentes del flujo, es posible calcular el depósito de energías monoenergéticas de núcleos con fuentes de fotones $EDK^{(k)}(\vec{r})$ en la posición \vec{r} correspondiente a la componente radiativa k (total T , primaria P o de dispersión S) por medio de:

$$EDK^{(k)}(\vec{r}) = \frac{\int_0^{2\pi} \int_0^\pi \int_r^{r+\Delta r} E r'^2 d^3 \vec{r}'}{\int_{\mathbb{R}^3} E d^3 \vec{r}'} = \frac{E_{dep}^{(k)(r)}}{E_0} \quad (2.24)$$

La segunda igualdad en la ecuación (2.24) tiene lugar cuando se consideran fuentes monoenergéticas en medios homogéneos infinitos isotrópicos. $E_{dep}^{(k)}$ es la energía depositada por fotón primario en una capa esférica entre r y $r + \Delta r$ para la simetría estudiada.

De manera similar, se puede calcular la dosis absorbida D para electrones resolviendo la ecuación equivalente de la expresión (2.23) para electrones utilizando la fluencia angular electrónica Φ^e calculada por la ecuación (2.22).

$$D(r) = \int_0^\infty \Phi^e(r) S_{res} dE \quad (2.25)$$

En este desarrollo, EDK y DPK son relativamente simples pero la utilidad de la ecuación (2.8) en la aproximación lineal (2.23) para una fuente puntual emitiendo isotrópicamente inmersa en un medio homogéneo lo suficientemente extenso (pero finito). En los cálculos de EDK y DPK la emisión de la fuente está uniformemente distribuida sobre las regiones de las esferas concéntricas siendo el depósito de energía cuidadosamente computado para cada capa, como se muestra en la expresión (2.24).

Debido a la simetría particular, es de utilidad introducir la fracción de absorción específica $\psi^{(k)}$ para emisiones monoenergéticas (E_0) correspondientes a una dada radiación k por:

$$\psi^{(k)}(r, E_0) = \frac{S_P(E_{dep}^{(k)}(r))}{4\pi\rho r^2 E_0} \quad (2.26)$$

Aplicando leyes de conservación, la fracción de absorción específica debe satisfacer restricciones de normalización:

$$\int_0^\infty 4\pi\rho r^2 \sum_k \psi^{(k)}(r, E_0) dr = 1 \quad (2.27)$$

Además, es costumbre también introducir algunas cantidades convenientes. En el caso de fuentes de electrones, la componente k de la dosis por transformación en la capa esférica $D^k(r) = S_P(E_{dep}^{(k)}(r))/4\pi\rho r^2$ es comúnmente definida como la DPK “escaleada” o simplemente sDPK como:

$$sDPK(x, E_0) \equiv 4\pi\rho r^2 R_{CSDA} \psi(r, E_0) \quad (2.28)$$

Fue introducida la cantidad adimensional $x \equiv r/R_{CSDA}$ para el rango de partículas en la CSDA (R_{CSDA}). Nuevamente, las leyes de conservación requieren que el sDPK tenga que satisfacer los cálculos de normalización:

$$\int_0^\infty sDPK(x, E_0) dx = 1 \quad (2.29)$$

Por lo tanto, en la aproximación propuesta, sDPK resulta:

$$sDPK(x, E_0) = \frac{S_P(E)}{\langle S_P \rangle} \quad (2.30)$$

donde $\langle S_P \rangle$ es conocido como el poder de frenado medio.

La generalización de la expresión (2.30) para la emisión de un espectro arbitrario $P(E)$ con rango de energías entre $[E_{min}, E_{max}]$ puede ser directamente realizada. Así, este modelo se convierte en una importante herramienta para la dosimetría de radioisótopos.

$$\int_{E_{min}}^{E_{max}} sDPK(x, E_0)dE \approx \sum_j \frac{p_j S_P(E_j) E_j}{\langle S_P \rangle} \quad (2.31)$$

La ecuación integral (2.31) es aproximada en un límite discreto por canales de energía y factores de peso E_j y p_j , respectivamente. Grandes esfuerzos son invertidos por varios investigadores en encontrar soluciones a la RTE, pero sólo es posible alcanzarlas analíticamente por medio de aproximaciones específicas en condiciones particulares. Utilizando elementos finitos para modelar el transporte de fotones en tejidos [Arridge *et al.* (1993)] o para el transporte de neutrones [Ackroyd (1983)]. O bien, utilizando los métodos de Petrov-Galerkin para estudiar la dependencia temporal [Pain *et al.* (2006)].

En esta tesis, estamos interesados en aproximaciones dirigidas a resolver problemas dosimétricos típicos de medicina nuclear como el depósito de dosis en regiones y órganos blanco, y el rol de la RTE en el tejido dañado [Williams (1979)]. En este sentido, un análisis exhaustivo sobre los DPK y la dependencia temporal de la RTE debe ser realizado.

Así, la función lineal del poder de frenado (S_P) describe la pérdida de energía por parte de la partícula a lo largo del recorrido. Esta cantidad ha sido utilizada para diferentes propósitos en simulaciones MC considerando electrones y depósito de energía.

La ecuación de Bethe-Bloch del S_P para partículas cargadas a energías relativistas puede ser escrita de la forma:

$$S_P = -\frac{dE}{dx} = 4\pi \frac{e^4}{m_0} \left(\frac{z_p}{v_p}\right)^2 N_A \frac{\rho_{abs} Z_{abs}}{M_{abs}} \left[\ln\left(\frac{2m_0 v_p^2}{I_{abs}}\right) - \ln\left(1 - \frac{v_p^2}{c^2}\right) - \frac{v_p^2}{c^2} \right] \quad (2.32)$$

donde e y m_0 representan la carga y la masa en reposo del electrón, respectivamente. z_p y v_p representan el número atómico y la velocidad de la partícula-proyectil, respectivamente; N_A es el número de Avogadro y ρ_{abs} , Z_{abs} , I_{abs} y M_{abs} son las correspondientes densidad, número atómico efectivo, energía media de ionización y masa molar del medio, respectivamente, y c es la velocidad de la luz.

De la ecuación 2.32 se puede inferir que para las partículas cargadas no relativistas, la S_P puede ser aproximada dejando de lado los últimos dos términos de la fórmula. Pero un análisis realista sobre las energías y partículas involucradas en procedimientos típicos de medicina nuclear debe tener en cuenta las consideraciones relativistas.

Las energías de los electrones de unos cientos de keV no pueden ser aproximadas clásicamente por $v^2/c^2 \ll 1$. Un ejemplo de esto, suficiente para justificarlo, es observar que una energía cinética de $100keV$ da por resultado $v^2/c^2 \approx 0,3$.

Los procedimientos en medicina nuclear involucran transporte de partículas y depósito de energía dentro del cuerpo humano, en tejidos que poseen propiedades electrónicas similares entre ellos. Ahora bien, operando la expresión en medios similares como tejido blando, cerebro o agua, se puede inferir una curva de sDPK desconocida para un determinado medio, a partir de una conocida y utilizada como referencia. Entonces, considerando la situación de una cantidad sDPK bien conocida sobre un medio de referencia, que puede ser agua, luego sDPK para un medio similar en condiciones análogas, puede ser estimada por medio de la ecuación

$$\frac{sDPK(x, E_0)^{(med)}}{sDPK(x, E_0)^{(ref)}} = \left(\frac{S_p(E^{(med)})}{\langle S_p^{(med)} \rangle} \right) \left(\frac{S_p(E^{(ref)})}{\langle S_p^{(ref)} \rangle} \right)^{-1} \quad (2.33)$$

donde las expresiones (med) y (ref) se refieren al medio sobre el cual se quiere calcular la sDPK desconocida y al medio de referencia donde se conoce, respectivamente. Así, con el objetivo de analizar esta situación es conveniente re-escribir la ecuación anterior en términos de nuevas funciones,

$$sDPK(x, E_0)^{(med)} = \mathcal{S}_{(med,ref)} \cdot \mathcal{S}_{\mathcal{A}(med,ref)} \cdot sDPK(x, E_0)^{(ref)} \quad (2.34)$$

donde

$$\mathcal{S}_{(med,ref)} \equiv \frac{\left(-\frac{dE}{dx} \right)_{(med)}}{\left(-\frac{dE}{dx} \right)_{(ref)}} \quad \wedge \quad \mathcal{S}_{\mathcal{A}(med,ref)} \equiv \frac{\langle S_p^{(ref)} \rangle}{\langle S_p^{(med)} \rangle} \quad (2.35)$$

Como $\mathcal{S}_{\mathcal{A}(med,ref)}$ posee una descripción trivial, los esfuerzos deben concentrarse en la construcción de soluciones para obtener una expresión conveniente de \mathcal{S} en condiciones típicas en medicina nuclear. En este sentido, es necesario comenzar por el uso de la fórmula 2.32 en la definición \mathcal{S} de 2.35, como sigue

$$\frac{\left(-\frac{dE}{dx} \right)_{(med)}}{\left(-\frac{dE}{dx} \right)_{(ref)}} = \frac{4\pi \frac{e^4}{m_0} \left(\frac{z_p}{v_p} \right)^2 N_A \frac{\rho_{abs}^{(med)} Z_{abs}^{(med)}}{M_{abs}^{(med)}} \left[\ln \left(\frac{2m_0 v_p^2}{I_{abs}^{(med)}} \right) - \ln \left(1 - \frac{v_p^2}{c^2} \right) - \frac{v_p^2}{c^2} \right]}{4\pi \frac{e^4}{m_0} \left(\frac{z_p}{v_p} \right)^2 N_A \frac{\rho_{abs}^{(ref)} Z_{abs}^{(ref)}}{M_{abs}^{(ref)}} \left[\ln \left(\frac{2m_0 v_p^2}{I_{abs}^{(ref)}} \right) - \ln \left(1 - \frac{v_p^2}{c^2} \right) - \frac{v_p^2}{c^2} \right]} \quad (2.36)$$

Sin embargo, resulta adecuado reescribir 2.36 como una función de la energía cinética de la partícula E . Entonces, considerando energías cinéticas relativistas, S_P puede ser descripta por

$$S_P = \frac{4\pi e^4 z_p^2}{m_0 c^2} N_A \frac{\rho_{abs} Z_{abs}}{M_{abs}} \frac{(E + m_0 c^2)^2}{E^2 + 2Em_0 c^2} \times \left[\ln \left(\frac{2(E^2 + 2Em_0 c^2)}{I_{abs} m_0 c^2} \right) - \left[1 - \left(\frac{m_0 c^2}{E + m_0 c^2} \right)^2 \right] \right] \quad (2.37)$$

Así \mathcal{S} deviene en

$$\mathcal{S}_{(med,ref)} = \frac{\rho_{abs}^{(med)} \frac{Z_{abs}^{(med)}}{M_{abs}^{(ref)}}}{\rho_{abs}^{(ref)} \frac{Z_{abs}^{(ref)}}{M_{abs}^{(med)}}} \frac{M_{abs}^{(ref)}}{M_{abs}^{(med)}} \left[\frac{\ln \left(\frac{\alpha(E)}{I_{abs}^{(med)}} \right) - \delta(E)}{\ln \left(\frac{\alpha(E)}{I_{abs}^{(ref)}} \right) - \delta(E)} \right] \quad (2.38)$$

y puede ser inferida de 2.37

$$\alpha(E) \equiv 2 \frac{E^2 + 2Em_0 c^2}{m_0 c^2} \implies [\alpha] = [E] = eV \quad (2.39)$$

$$\delta(E) \equiv 1 - \left(\frac{m_0 c^2}{E + m_0 c^2} \right)^2 \quad (2.40)$$

y $\delta(E)$ puede ser vista como la cantidad conocida $\beta^2 = (v/c)^2$ expresada en términos de la energía cinética de la partícula.

Las energías involucradas en estos procedimientos de medicina nuclear varían en un rango de unas pocas decenas de eV hasta el orden de los MeV . Además, la precisión espacial de interés en la dosimetría que se practica cotidianamente, es del orden de los mm para estudios voxelizados. Por esto, debe ser considerado un análisis sobre un rango de $E \in (100eV, 1MeV)$ el cual debe ser considerado suficiente para las prácticas clínicas de interés. Especialmente considerando que el R_{CSDA} para electrones viajando en agua líquida es del orden de los $0,00025cm$ para $E = 10keV$ y es suficiente precisión para este campo de aplicación.

Teniendo en cuenta que el valor tradicionalmente utilizado para el potencial de ionización del agua (I_{wat}) es aproximadamente de $75eV$, y que los otros tejidos involucrados en cálculos dosimétricos poseen valores no tan diferentes al agua para sus respectivos potenciales de ionización (ver Tabla 2.1); se puede definir $I_{abs} = 75eV$ y

evaluar el comportamiento correspondiente a la segunda parte del lado derecho de la ecuación 2.37 en términos de E .

Medio	I [eV]
Agua líquida	75,0
Aire seco	85,7
Cerebro	73,3
Hueso compacto	91,9
Hueso cortical	106,4
Músculo esquelético	75,3
Músculo estriado	74,7
Piel	72,7
Pulmón	75,3
Sangre	75,2
Tejido adiposo	63,2
Tejido blando	72,3

TABLA 2.1: Energía media de excitación (I) utilizada en la construcción de la base de datos de materiales según especificaciones que serán detalladas en el Capítulo 3.

Entonces, $I = I_{wat}$ para E entre 100eV y 1MeV provee valores de 1,6741 y 14,2674 para $\ln(\alpha(E)/I_{wat})$; y valores de $3,9124 \times 10^4$ y 0,8856 para $\delta(E)$, respectivamente. Luego, $\delta(E)$ contribuye menos del 5% para esta suma en la mayoría de las energías de interés utilizando electrones. Así, la segunda parte de la ecuación 2.38 puede ser aproximada por $\mathcal{S}_{(med,ref)}$ por medio de

$$\mathcal{S}_{(med,ref)} \approx \frac{\rho_{abs}^{(med)}}{\rho_{abs}^{(ref)}} \frac{Z_{abs}^{(med)}}{Z_{abs}^{(ref)}} \frac{M_{abs}^{(ref)}}{M_{abs}^{(med)}} \left[\frac{\ln\left(\frac{\alpha(E)}{I_{abs}^{(med)}}\right)}{\ln\left(\frac{\alpha(E)}{I_{abs}^{(ref)}}\right)} \right] \quad (2.41)$$

Al momento, se vuelve importante analizar el comportamiento de la última parte de la ecuación 2.41.

Considerando que $E \in (100eV, 5MeV) \implies \alpha(E) \in (400eV, 0,11785MeV)$ y que para los tejidos humanos estudiados $I_{abs} \in (63,2eV, 106,4eV)$; entonces $\alpha(E)/I_{abs}$ se encuentra siempre en el orden de las decenas de eV. Ahora, utilizando L'Hôpital para estimar el límite correspondiente al cociente para la energía definida, se encuentra que

$$\mathcal{S}_{(med,ref)} \approx \frac{\rho_{abs}^{(med)}}{\rho_{abs}^{(ref)}} \frac{Z_{abs}^{(med)}}{Z_{abs}^{(ref)}} \frac{M_{abs}^{(ref)}}{M_{abs}^{(med)}} \frac{I_{abs}^{(med)}}{I_{abs}^{(ref)}} \quad (2.42)$$

y esto constituye una buena aproximación para $\mathcal{S}_{(med,ref)}$.

Finalmente, la sDPK desconocida en el caso de fuentes de electrones monoenergéticas con energía cinética inicial E_0 en un medio (med) con propiedades electrónicas similares al agua, puede ser estimada relacionando la sDPK conocida para agua (o cualquier otro medio) a través de la ecuación

$$sDPK(x, E_0)^{(med)} \approx \frac{\rho_{abs}^{(med)}}{\rho_{abs}^{(wat)}} \frac{Z_{abs}^{(med)}}{Z_{abs}^{(wat)}} \frac{M_{abs}^{(wat)}}{M_{abs}^{(med)}} \frac{I_{abs}^{(med)}}{I_{abs}^{(wat)}} \frac{R_{CSDA}^{(wat)}}{R_{CSDA}^{(med)}} sDPK(x, E_0)^{(wat)} \quad (2.43)$$

Y esta aproximación para $sDPK(x, E_0)^{(med)}$ es apropiada para las condiciones antes mencionadas.

Por otro lado, cuando se consideran fuentes espectrales, $\mathcal{P}(E)$ se define como

$$\mathcal{P}(E) = \sum_{i=1}^n p_i \mathcal{P}_i(E) \quad (2.44)$$

donde p_i es la probabilidad del canal i -ésimo para el grupo de energías con energía final E_i . Así, es posible aproximar cualquier espectro continuo por un espectro discreto de energías $\langle E_i \rangle = \int_{E_{i-1}}^{E_i} E \mathcal{P}_i(E) dE$.

Luego, la fracción de absorción específica a una distancia r de la fuente para un espectro $\mathcal{P}(E)$ puede ser descripta por

$$\Phi_i(r, E_i) = \int_{E_{i-1}}^{E_i} E \frac{\mathcal{P}_i(E)}{\langle E_i \rangle} \Phi(r, E) dE \quad (2.45)$$

Así,

$$sDPK_i(x, E_i) = 4\pi\rho r^2 R_{CSDA}^i \Phi_i(x, E_i) \quad (2.46)$$

donde R_{CSDA}^i representa la R_{CSDA} calculada para la energía $\langle E_i \rangle$ en el medio correspondiente. Y así, $sDPK_i$ constituye la i -ésima contribución a la sDPK total debida a una fuente espectral de electrones descripta por \mathcal{P} .

Finalmente, utilizando las ecuaciones 2.43 y 2.46 se puede inferir una aproximación aceptable para cualquier medio de interés en dosimetría en medicina nuclear por medio de una sDPK conocida para cualquier medio de referencia, para cada canal energético considerado.

2.3. Dosimetría a nivel de voxel por medio de sDPK

Si se calculan sDPK como ha sido explicado anteriormente, la dosis absorbida correspondiente debido a cualquier distribución de actividad considerada en un medio definido puede ser calculada por integración de todas las fuentes puntuales activas. Este proceso matemático se encuentra bien definido por la técnica de convolución. Así, la dosis absorbida $D(\vec{r})$ en cualquier posición \vec{r} puede ser calculada por convolución de los tensores *kernel* $\mathbb{K}_D(\vec{r})$ y actividad acumulada $\mathbb{A}_{cum}(\vec{r})$:

$$D(\vec{r}) = \mathbb{K}_D(\vec{r}) * \mathbb{A}_{cum}(\vec{r}) \quad (2.47)$$

$$= \int_{-\infty}^{\infty} \mathbb{K}_D(\vec{r}') \mathbb{A}_{cum}(\vec{r} - \vec{r}') d\vec{r}' \quad (2.48)$$

donde \mathbb{K}_D se construye en base a la simetría esférica y la actividad acumulada \mathbb{A}_{cum} es la integral sobre todas las contribuciones de emisiones de energía de las fuentes puntuales.

Las propiedades del análisis de convolución y la transformación de Fourier, da la solución para la dosis absorbida de la forma

$$D(\vec{r}) = \mathcal{F}^{-1}\{\mathcal{F}\{\mathbb{K}_D(\vec{r})\} \cdot \mathcal{F}\{\mathbb{A}_{cum}(\vec{r})\}\} \quad (2.49)$$

donde \mathcal{F} y \mathcal{F}^{-1} representan la transformada de Fourier y su inversa, respectivamente.

Para aplicaciones en cálculos dosimétricos en dosimetría interna, los tensores deben ser reemplazados por representaciones 3D a nivel de vóxel.

La dosis absorbida se obtiene de

$$D(\vec{r}) = \mathbb{F}^{-1}\{\mathbb{F}\{K_D(i, j, k)\} \cdot \mathbb{F}\{A_{cum}(i, j, k)\}\} \quad (2.50)$$

donde \mathbb{F} y \mathbb{F}^{-1} representan los operadores discretos para las transformadas de Fourier. Soluciones a la ecuación 2.50 pueden ser obtenidas por medio de algoritmos numéricos como la rutina *Fast Fourier Transform* (FFT) provista por varias plataformas, como MatLab[®] o Python.

Capítulo 3

Implementación de modelos desarrollados para dosimetría interna

Con el objetivo de alcanzar una utilidad real en la práctica de los modelos teóricos propuestos para dosimetría interna, es necesario desarrollar algoritmos y rutinas especialmente dedicados a la automatización del sistema de cálculo. En este sentido, se ha desarrollado una novedosa herramienta orientada a evaluar dosimetría interna en aplicaciones de medicina nuclear. La misma consiste actualmente de un *software* principal y un conjunto de códigos, subrutinas e interfaces gráficas integradas capaces de realizar cálculos en dosimetría interna por medio de diferentes métodos. Este capítulo presenta un análisis sobre la dependencia temporal en dosimetría, un estudio sobre los DPK planteados en el capítulo anterior en situaciones de interés, y el sistema DOSIS que implementa los formalismos analíticos propuestos a los fines de obtener cantidades dosimétricas en procedimientos de medicina nuclear cotidianos. DOSIS es capaz de abordar un amplio rango de modalidades de cálculo de acuerdo con diferentes aproximaciones, como la dosimetría planar y la dosimetría 3D paciente-específico tanto a nivel de vóxel por medio de simulaciones Monte Carlo como por métodos de convolución de DPK.

3.1. La dependencia temporal en la dosimetría

La posibilidad de tomar más de una imagen en un tratamiento de medicina nuclear, puede proveer información respecto de la evolución temporal de la distribución de actividad en los órganos involucrados o las regiones que el físico considera como

ROI. Los protocolos comúnmente utilizados en dosimetría planar permiten estimar la distribución biocinética de estos órganos/ROIs, así como su segmentación¹ desde las imágenes correspondientes. En el sistema desarrollado DOSIS [Pérez *et al.* (2013)] esto puede ser realizado de forma manual por el usuario a través de una interfaz gráfica sobre la información de las imágenes tomográficas.

En este sentido, resulta importante analizar las diferentes configuraciones de distribuciones de masa y actividad sobre fantomas definidos. Este paso puede ayudar a estudiar la viabilidad del sistema desarrollado considerando la dependencia temporal de la distribución de actividad dentro de los órganos a nivel de vóxel. Por otra parte, deben ser investigadas las diferencias entre los cálculos que consideran la correcta evolución temporal y aquellos que solo pueden realizar aproximaciones desde información obtenida a partir de imágenes estáticas 3D metabólicas y anatómicas.

Geometrías modelo estudiadas

Preliminarmente, se construyeron configuraciones simples consistentes de un fantoma cúbico de 200mm de lado de tejido equivalente uniformemente distribuido incluyendo dentro dos órganos fuente-blanco emulados por esferas de diferentes diámetros.

Un vóxel de 3,0769mm de lado, posee una dimensión típica de una imagen obtenida por un equipo de tomografía computada (CT), por lo que a los fines de obtener resultados bajo condiciones similares a una situación clínica cotidiana, se decidió definir el fantoma cúbico de forma voxelizada por un arreglo de $65 \times 65 \times 65$ vóxeles de 3,0769mm de lado.

Las configuraciones de geometrías y los radios estudiados pueden verse en la Tabla 3.1, donde r_1 representa al radio del órgano 1 y r_2 representa el radio del órgano 2, respectivamente. La distancia entre las esferas fue definida por $d = 17,3205cm$ (acorde a las distancias establecidas por el tamaño de los vóxeles), como una distancia común dentro del cuerpo humano, y de acuerdo a la distancia entre centros definidos dentro del fantoma voxelizado.

Fueron realizados otros estudios considerando diferentes distancias entre las esferas pero se encontró que esto no reviste relevancia para los propósitos del estudio. La Figura 3.1 muestra una de las configuraciones geométricas estudiadas.

Todas las simulaciones y cálculos que siguen en esta sección han sido realizados sobre geometrías voxelizadas de la forma en que fue explicada anteriormente.

¹“Segmentar” una imagen en dosimetría es un concepto o método que se utiliza para definir regiones o volúmenes que determinan un tejido u órgano específico.

TABLA 3.1: Algunas configuraciones geométricas

Configuración #	r_1 [cm]	r_2 [cm]
1	3	3
2	3	2
3	3	1
4	4	4
5	5	5

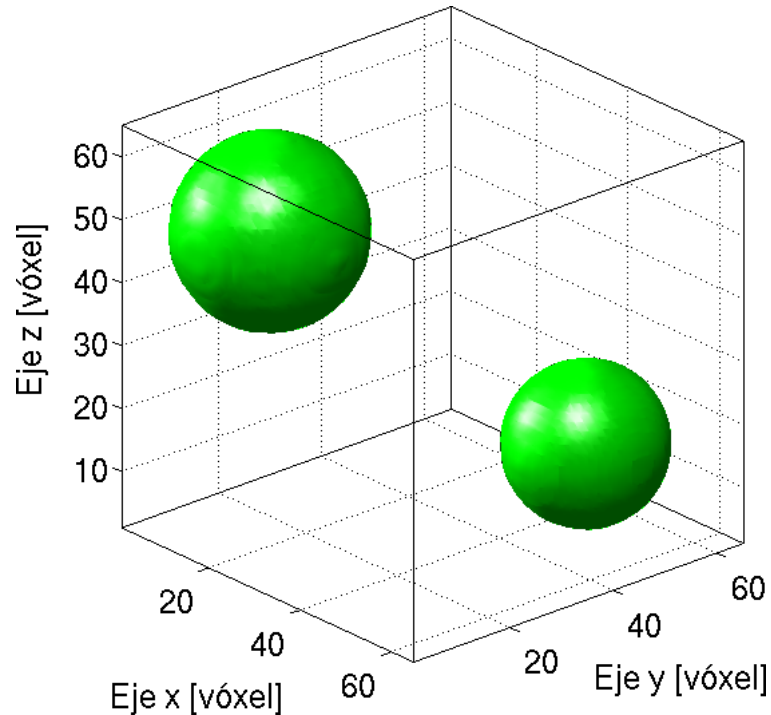


FIGURA 3.1: Distribución geométrica de las esferas que emulan los órganos para la configuración #4 de acuerdo con la Tabla 3.1.

Distribuciones de actividad involucradas

Fue estudiado un caso modelo de distribución de actividad con el objetivo de enfatizar las características de interés en este estudio. Para estos fines, se definió que la actividad de los órganos emulados (esferas) cambia a lo largo del tiempo, dando por resultado una variación característica para cada esfera que puede ser observada en la Figura 3.2. Esta definición arbitraria de la actividad para cada órgano se realizó teniendo en cuenta que la variación de la misma en cada uno sea tal que en diferentes instantes de tiempo uno de los órganos posea una actividad notablemente mayor que el otro, y viceversa para otro instante de tiempo.

La Figura 3.3 muestra a modo explicativo, una distribución de actividad en las esferas de la configuración geométrica #5 para un tiempo dado t del caso modelo.

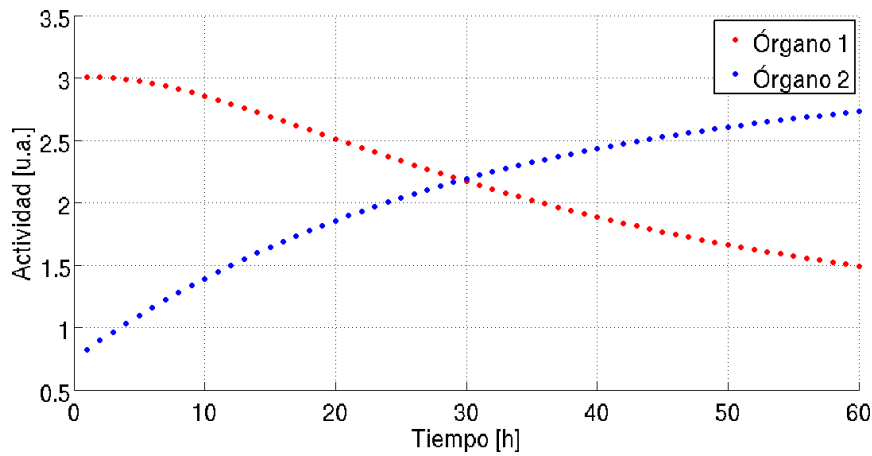


FIGURA 3.2: Evolución temporal de la distribución de actividad del caso modelo definido.

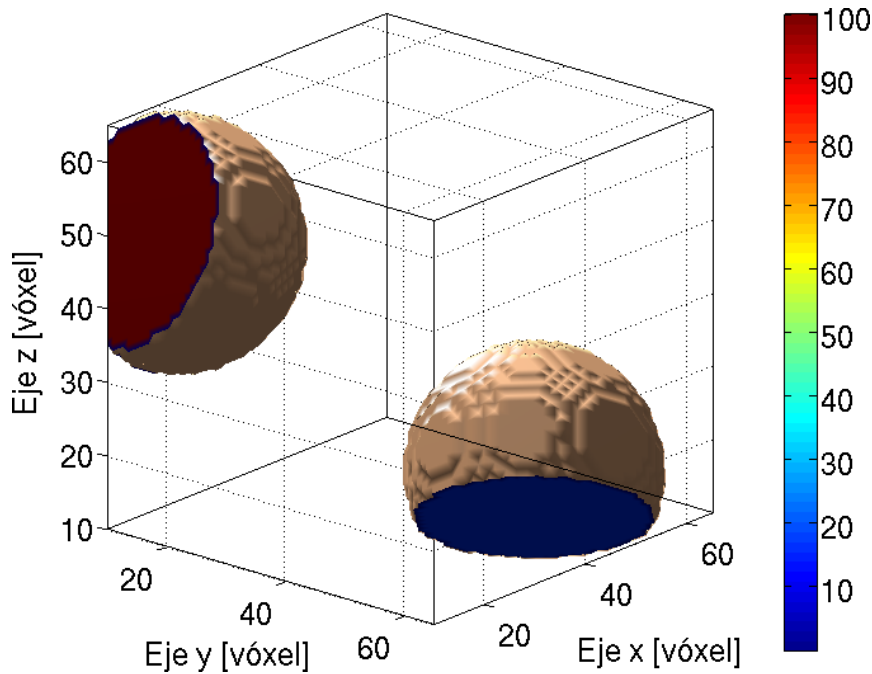


FIGURA 3.3: Ejemplo de distribución de actividad 3D en esferas de la configuración de actividad #5.

En todos los casos, la distribución de actividad y su correspondiente actividad acumulada fueron estudiadas hasta las 60 horas considerando esto como “tiempo total” para la experiencia. Se sabe que no todos los radioisótopos poseen “vida” dentro de este período de tiempo, pero para los propósitos de este estudio, este aspecto no se considera relevante.

La actividad acumulada total fue calculada para cada esfera considerando protocolos estándar, lo cual puede observarse en la Tabla 3.2, donde se muestra como porcentaje

TABLA 3.2: Actividad acumulada total calculada para cada esfera para las primeras 60 horas como porcentaje de la actividad administrada.

Órgano	$A_{cum}^{(0-60)}$
Esfera 1	69,38 %
Esfera 2	30,62 %

del total de la actividad administrada. Con propósitos de simplificación, fue calculada la actividad acumulada utilizando unidades arbitrarias para el rango de tiempo estudiado, y para cada esfera.

Esta actividad acumulada fue considerada como “real”; y se analizaron escenarios hipotéticos de imágenes tomadas a diferentes instantes de tiempo, para evaluar las diferencias entre cada uno.

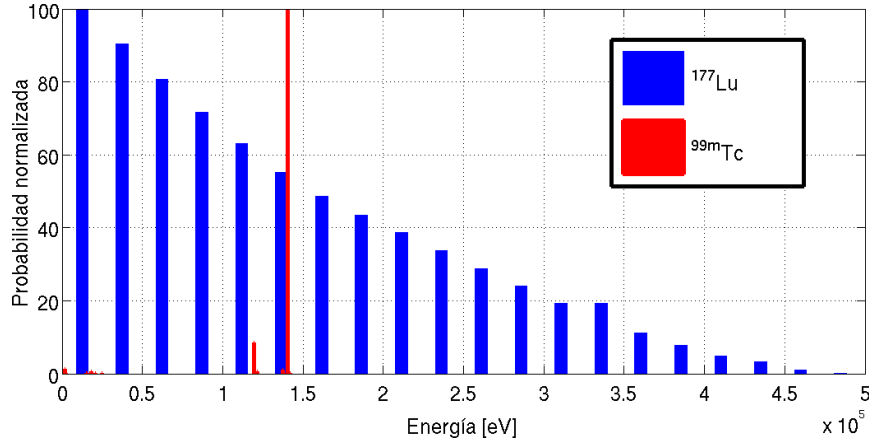
Como se puede observar en la Tabla 3.3, fueron estudiados cuatro escenarios hipotéticos considerando imágenes en diferentes períodos de tiempo cada una. La primera de ellas, definida como *escenario 1*, considera imágenes tomadas cada 30hs después de la administración del radionucleido. Cada imagen fue identificada como I_a^1 e I_b^1 , respectivamente. Análogamente, el *escenario 2* considera tres imágenes (I_a^2 , I_b^2 e I_c^2) tomadas cada 20hs; el *escenario 3* toma imágenes cada 10hs (I_a^3 , I_b^3 , I_c^3 , I_d^3 , I_e^3 e I_f^3); y finalmente, un escenario conocido como *escenario ∞* , que representa la evolución temporal “real” y que puede tomarse como el escenario que considera infinitas imágenes tomadas a cada instante de tiempo dentro del período estudiado.

Como toda imagen, éstas proveen información sólo respecto del momento de adquisición, por lo que considerando esta información para realizar estimaciones dosimétricas en un sistema automatizado, se suele tomar esta distribución de actividad como la distribución correspondiente a “todo tiempo”.

Entonces, por ejemplo, en el *escenario 1*, se toma una imagen a la hora 30 posterior a la administración. Esta distribución de actividad indica una fracción para cada órgano, y será considerada como una actividad constante desde $t = 0hs$ a $t = 30hs$. Luego, la nueva imagen es adquirida a $t = 60hs$ y es considerada como la distribución de actividad constante desde $t = 30hs$ hasta el momento de la adquisición. Un procedimiento análogo es aplicado para los *escenarios 1* a *3* listados en la Tabla 3.3 y la actividad acumulada “real” queda entonces definida por el *escenario ∞* . Cada escenario hipotético es simulado teniendo en cuenta cada configuración geométrica y radioisótopo estudiado; y las diferencias entre cada cálculo de dosis fue estudiada para establecer la precisión del modelo.

TABLA 3.3: Escenarios hipotéticos

t [h] =	10	20	30	40	50	60
<i>escenario 1</i>	I_a^1			I_b^1		
<i>escenario 2</i>	I_a^2		I_b^2		I_c^2	
<i>escenario 3</i>	I_a^3	I_b^3	I_c^3	I_d^3	I_e^3	I_f^3
<i>escenario ∞</i>						

FIGURA 3.4: Espectros considerados, de ^{177}Lu y ^{99m}Tc .

Por ser el objetivo de este trabajo, para evaluar las diferencias entre el cálculo hecho teniendo en cuenta la actividad acumulada total sin consideración de la evolución temporal y considerando esta dependencia también; se realizó un cálculo sobre todo el tiempo al principio (lo que se muestra en el *escenario ∞*) y luego se calculó teniendo en cuenta los pasos temporales de cada escenario como fue explicado anteriormente.

Radioisótopos

Fueron considerados dos radioisótopos diferentes, uno con un espectro fuertemente compuesto por electrones (^{177}Lu) y otro fundamentalmente compuesto por fotones (^{99m}Tc). Los canales correspondientes a cada energía del espectro pueden ser observados en la Figura 3.4. Estas consideraciones fueron tomadas en cuenta por la importancia del estudio sobre ambos tipos de radiación, tanto el transporte de electrones como de fotones en medicina nuclear. Generalmente los electrones se utilizan para tratamientos y los fotones para análisis de diagnóstico, como ha sido explicado anteriormente en el Capítulo 1.

En este caso, $T_{1/2}^{177\text{Lu}} = 161\text{hs}$ y $T_{1/2}^{99m\text{Tc}} = 6\text{hs}$ respectivamente.

3.2. Estudio y evaluación de DPKs en dosimetría

Hay al día de hoy importantes investigaciones sobre aplicaciones de anticuerpos monoclonales marcados a la radioinmunoterapia en procedimientos de medicina nuclear [Larson *et al.* (1986); Prestwich *et al.* (1989)]. La administración de estos anticuerpos debería dar concentraciones específicas de radioactividad en las zonas tumorales con el objetivo de atacar el tejido enfermo. Este comportamiento produce una distribución de actividad no-uniforme en el cuerpo del paciente y, en la mayoría de las situaciones clínicas, esta distribución de actividad es considerada como uniformemente distribuida dentro de los órganos o las regiones definidas por el físico para obtener los cálculos dosimétricos en medicina nuclear. Estas distribuciones espaciales no-uniformes de los emisores beta hacen menos precisos tanto los cálculos dosimétricos como la planificación del tratamiento.

La planificación del tratamiento requiere de la estimación de la distribución de dosis y puede ser medida o calculada tanto por métodos numéricos como analíticos. Numéricamente, puede ser inferida, por ejemplo, por cálculos Monte Carlo [Botta *et al.* (2011)]; y analíticamente puede ser derivada de tablas de DPK [Bolch *et al.* (1999)] considerando los medios y radioisótopos involucrados.

En la actualidad, la mayoría de los cálculos en planificaciones de tratamientos en clínica son realizados por medio de una simplificación de la ecuación de transporte de radiación, teniendo en cuenta medios homogéneos e infinitos y utilizando el principio de linealidad. El método MC provee, por otro lado, un cálculo preciso que puede no ser alcanzado por medio de cálculos analíticos a través de tablas. Hoy en día, las nuevas herramientas y técnicas permiten el procesamiento de información que convierte las simulaciones MC en una importante herramienta a ser considerada. El uso de esta herramienta para realizar cálculos numéricos en sistemas complejos permite estimar, con precisión, otros cálculos semi-determinísticos [Pérez *et al.* (2011)].

Esta sección se concentra en la utilización del método MC para realizar cálculos de DPK en sistemas complejos que involucran más de un medio de dimensiones finitas, con el objetivo de utilizarlos en cálculos dosimétricos utilizando distribuciones de actividad paciente-específicas teniendo en cuenta los radioisótopos de interés en medicina nuclear.

Fue estudiado el comportamiento de varios radioisótopos de interés en medicina nuclear [Prestwich *et al.* (1989); Holstenson *et al.* (2010)] como ^{32}P , ^{67}Cu , ^{89}Sr , ^{90}Y , ^{131}I , ^{153}Sm , ^{177}Lu , ^{186}Re y ^{188}Re y haces de electrones monoenergéticos con rangos de energías entre los $20keV$ y los $5MeV$. En todos los casos, fue estudiada la emisión beta en tejidos biológicos y su correspondiente cálculo de scaled DPK (sDPK).

Rutinas dedicadas al cálculo de DPK

El cálculo de DPK utilizando partículas beta se define como β DPK en la mayoría de la bibliografía, pero será definido sólo como DPK en este trabajo, considerando solo partículas β^- . Se puede definir teniendo en cuenta un modelo simplificado de una fuente puntual monoenergética de emisión de electrones de forma isotrópica que se transportan a lo largo de un medio homogéneo perdiendo energía de forma lenta y continua (CSDA) de acuerdo con la función del poder de frenado ($S_P(E)$) [Prestwich *et al.* (1985)].

Se define la cantidad escaleada adimensional del DPK, sDPK, con el objetivo de estudiarla a lo largo de un amplio rango de energías,

$$sDPK(r, E_0) = \frac{\delta E(r) / E_0}{\delta r / R_{CSDA}} \quad (3.1)$$

donde r representa la distancia a la fuente, δr es el espesor de la capa, $\delta E(r)$ es la fracción de energía depositada en el cuerpo/capa entre r y $r + \delta r$, y T_0 es la energía cinética inicial del electrón [Botta *et al.* (2011)]. Además, así como ha sido explicado anteriormente en el Capítulo 2, sDPK puede ser descripta como una función del $S_P(E)$.

Se suele utilizar distribuciones radiales alrededor de una fuente puntual de electrones o emisores beta en un medio infinito como base de otros cálculos de depósito de dosis de fuentes puntuales no monoenergéticas considerando el principio de linealidad. Se realizaron cálculos utilizando fuentes tanto monoenergéticas como espectrales, por medio de simulaciones MC. Entonces, fue considerada una fuente puntual como información de entrada para simular cada situación.

Como ha sido indicado anteriormente, los cálculos de DPK requieren de la evaluación del R_{CSDA} y el código PENELOPE provee una subrutina llamada *Table* que calcula esta cantidad, y cuyos valores resultan indistinguibles respecto de las tablas NIST² mundialmente aceptadas.

Habiendo obtenido los valores necesarios de R_{CSDA} para cada fuente monoenergética y espectral para cada medio, el transporte de radiación fue simulado para todos los casos y el depósito de energía fue computado en esferas concéntricas de espesor $0,025 \cdot R_{CSDA}$ hasta una distancia de $1,5 \cdot R_{CSDA}$ de la fuente.

Con el propósito de estudiar aplicaciones a la dosimetría en medicina nuclear utilizando el método MC para el cálculo de transporte de radiación y depósito de energía,

²<http://www.nist.gov>

se seleccionó como código principal, en una primera etapa, la versión 2008 del código PENELOPE, aunque estas consideraciones pueden ser implementadas análogamente con los mismos propósitos generales utilizando cualquier código MC dedicado al transporte de radiación.

El código PENELOPE v.2008 es un algoritmo MC y un código de simulación de transporte electrón-fotón. La simulación de este algoritmo está basada en modelos de dispersión que combinan bases de datos numéricas con modelos analíticos de secciones eficaces para diferentes tipos de interacción involucrando energías desde unos pocos cientos de eV hasta aproximadamente $1GeV$. El transporte de fotones es simulado por medio del uso de un método convencional detallado y la simulación del transporte de partículas cargadas (e^- y e^+) es desarrollada por medio procedimientos mixtos.

Fue considerado el código MC PENELOPE v.2008 para su utilización en estimaciones dosimétricas en medicina nuclear con el objetivo de incluirlo en sistemas de planificación de tratamientos.

Para el análisis y procesamiento de datos se han desarrollado diferentes códigos en plataforma MatLab[®] y, para los resultados del depósito de dosis se desarrolló un *software* especialmente dedicado capaz de establecer perfiles y análisis cuantitativos.

Base de datos para la entrada de las rutinas

Se definieron esferas concéntricas de espesor de $0,025 \cdot R_{CSDA}$ para construir las geometrías correspondientes para las simulaciones del transporte de radiación. Los valores calculados de R_{CSDA} para fuentes monoenergéticas fueron valuados utilizando la subrutina *Tables* que provee PENELOPE y para las fuentes espectrales se desarrolló un código específico dedicado a la simulación del transporte de radiación por métodos MC basados en bibliotecas del código PENELOPE que calculó los rangos respectivos. La Tabla 3.4 provee ejemplos de valores calculados tanto para fuentes monoenergéticas como espectrales en un medio de agua líquida.

Teniendo en cuenta estos datos, se desarrolló un código específico en lenguaje de computación Fortran 77, capaz de realizar las geometrías requeridas para ser utilizadas como archivos de entrada. El programa fue definido para generar esferas concéntricas de espesor de $0,025R_{CSDA}$, como fue explicado anteriormente.

Radioisótopo	$R_{CSDA}^{liq.wat.}$ [cm]	E [keV]	$R_{CSDA}^{liq.wat.}$ [cm]
^{32}P	0,2854	20	$8,569 \times 10^{-4}$
^{67}Cu	3,5234	50	$4,322 \times 10^{-3}$
^{89}Sr	0,2304	100	$1,431 \times 10^{-2}$
^{90}Y	0,4117	200	$4,489 \times 10^{-2}$
^{131}I	4,8849	500	$1,766 \times 10^{-1}$
^{153}Sm	6,5515	1000	$4,369 \times 10^{-1}$
^{177}Lu	3,0636	2000	$9,788 \times 10^{-1}$
^{186}Re	0,1177	4000	2,038
^{188}Re	0,3240	5000	2,55

TABLA 3.4: R_{CSDA} calculadas para los radioisótopos utilizados y algunas energías monoenergéticas en un medio de agua líquida

Base de datos de las propiedades físicas de los materiales

Tanto la Comisión Internacional para la Protección Radiológica (ICRP, *International Commission on Radiological Protection*) como la Comisión Internacional para las Unidades y Mediciones de Radiación (ICRU, *International Commission on Radiation Units & Measurements*) cuentan con protocolos para la definición de diferentes componentes de cada tejido biológico de interés clínico. En este trabajo, se estudiaron diferentes tejidos de acuerdo a parámetros establecidos por estas comisiones.

Se conformaron computacionalmente, entonces, los materiales cerebro, hueso cortical, músculo esquelético, piel, pulmón, tejidos adiposo y blando, de acuerdo con la ICRP; y hueso compacto y músculo estriado de acuerdo con la ICRU. Fuera de estas consideraciones, se crearon los materiales agua líquida y aire seco de acuerdo a la definición otorgada por el código PENELOPE en sus bibliotecas.

Aproximaciones en medios no-homogéneos

Los tejidos biológicos considerados para estos cálculos fueron los mismos que se detallan anteriormente de acuerdo al formalismo de la ICRP y la ICRU, y PENELOPE en caso de aire seco y agua líquida.

Se conformaron varias configuraciones geométricas considerando diferentes medios con el objetivo de lograr curvas de sDPK en medios inhomogéneos.

3.3. DOSIS: un sistema de cálculo integrado

DOSIS es un novedoso desarrollo integral para aplicaciones en dosimetría en el campo de la medicina nuclear que aplica los modelos descritos en el Capítulo 2.

Para abordar el problema de la dosimetría en medicina nuclear, la primera contribución que se propone es dedicar esfuerzos a la automatización de los procesos involucrados en la dosimetría planar que contemplan los cálculos de actividad acumulada en regiones de interés. Realizando desde el procesamiento de las imágenes planares, siguiendo por la selección de ROIs y finalizando con el cálculo de la actividad acumulada en las zonas definidas por el físico a lo largo del procedimiento completo. Estos datos, justamente, pueden ser utilizados como información de entrada en la mayoría de los sistemas dosimétricos comunmente utilizados en la práctica clínica cotidiana.

Una mejora sustantiva debe realizarse logrando avances en el cálculo preciso del método propuesto por medio de simulaciones no determinísticas, a través del método Monte Carlo, a lo largo del trayecto completo recorrido por las partículas involucradas en el depósito de energía; y en un modelado para el cálculo por utilización de convolución de DPKs por medio del modelo desarrollado en el capítulo anterior para convolución por núcleos en un sistema tridimensional; estudiando, luego, diferentes tejidos de número atómico similar.

Objetivos y marco de una nueva herramienta de cálculo

La meta de muchos procedimientos dosimétricos es la obtención de la dosis total absorbida por un órgano o tejido de interés. Generalmente, la cantidad D es derivada de información como la actividad del radionucleido dentro del cuerpo del paciente y la masa del volumen de interés donde ésta es calculada. En el campo de la dosimetría en medicina nuclear, la actividad A se encuentra relacionada con la tasa de dosis \dot{D} en un volumen blanco por la fórmula

$$\dot{D} = \frac{k A \sum_i n_i E_i \phi_i}{m} \quad (3.2)$$

donde n_i es el número de radiaciones con energía E_i emitidas por transición nuclear, m es el masa correspondiente al volumen, ϕ_i es la fracción de energía E_i absorbida por el volumen y k es una constante de proporcionalidad.

No reviste importancia, al principio, considerar factores de calidad para calcular la tasa de dosis equivalente y otras cantidades, pero es justamente importante encontrar la fórmula para la dosis y los pasos siguientes son considerados triviales pues han sido explicados en el capítulo anterior. Así como se puede observar en la ecuación 3.2, en la mayoría de los casos, la única cantidad dependiente del tiempo es la actividad, por lo que integrando A es posible obtener la dosis acumulada en el volumen.

Por el momento, no es importante el comportamiento de $A(t)$, sólo debe interesarnos que tendrá unidades que refieren al total de las reacciones nucleares, por lo que la fórmula para derivar la dosis absorbida acumulada en el volumen es

$$D = \frac{k \tilde{A} \sum_i n_i E_i \phi_i}{m} \quad (3.3)$$

donde D es la dosis acumulada derivada de la actividad acumulada \tilde{A} .

Estas cantidades y fórmulas pueden encontrarse de forma explícita o escondida en cualquier sistema dosimétrico, pero a igual información de entrada deben encontrarse iguales resultados independientemente del sistema. Hay diferentes protocolos para realizar estimaciones dosimétricas. El método Marinelli-Quimby [Stabin (2007)], por ejemplo, provee la dosis absorbida debida a un emisor beta en unidades de *rad* y la define en términos de la concentración C del nucleido en unidades de $\mu Ci/g$, la energía media emitida por decaimiento E_β y la vida media T del nucleido en el tejido, como se observa en la ecuación 3.4.

$$D_\beta = 73,8 C E_\beta T \quad (3.4)$$

Lo mismo sucede cuando se toma el sistema MIRD donde la dosis absorbida es definida por

$$D_{r_k} = \sum_h \tilde{A}_h S(r_k \leftarrow r_h) \quad (3.5)$$

y en este caso, la dosis absorbida D_{r_k} se encuentra expresada en términos de la actividad acumulada por cada fuente puntual h , \tilde{A}_h , y el factor S representa la fracción que es absorbida por el punto blanco r_k debida al punto fuente r_h , como se muestra en la ecuación 3.6.

$$S(r_k \leftarrow r_h) = \frac{k \sum_i n_i E_i \phi_i(r_k \leftarrow r_h)}{m_{r_k}} \quad (3.6)$$

Esta situación puede ser observada de la misma forma por sistemas como RADAR o ICRU [Stabin (2006)].

En la actualidad, la mayoría de las herramientas de cálculo utilizan fantomas de referencia para realizar dosimetría, sobre todo los métodos descritos anteriormente. Se han construido gran cantidad de fantomas antropomórficos desde Fisher-Snyder en 1969 [Cristy (1980)] y la series de fantomas desarrollados por Cristy y Eckerman

en 1987³, permitiendo cálculos para fantomas correspondientes a diferentes tamaños y edades (adulto, niño, feto, etc.), para gran cantidad de órganos fuente y blanco, tejidos y ROIs.

Recientemente, varias herramientas de cálculo se encuentran en desarrollo para contemplar las características descritas, considerando información obtenida de los nuevos equipos disponibles. Pero en los últimos años, se han difundido diferentes técnicas dosimétricas basadas en imágenes debido a los avances en los equipamientos y técnicas de *imaging* [Sgouros *et al.* (2004)]. La información anatómica puede ser precisamente obtenida de imágenes MRI o CT a nivel de vóxel, con una resolución de unos pocos milímetros en estudios de rutina, hasta unas decenas de micrones [Chao *et al.* (2012); Huang *et al.* (2012)] en casos especiales en determinadas investigaciones. De forma análoga, es posible obtener información 3D de la distribución de actividad dentro del paciente con técnicas de *imaging* PET o SPECT, con resolución milimétrica también. Además, las técnicas más novedosas son las llamadas de *dual imaging* (PET-CT o SPECT-CT) que permiten una correlación de la información anatómica y metabólica para cada paciente específico.

Así, se convierte en realista el deseo de desarrollar un sistema integrado, que considere desde el cálculo dosimétrico planar hasta las aproximaciones 3D, con el objetivo de ser de utilidad en los actuales centros de medicina nuclear; capaz de tener en cuenta los avances en las nuevas técnicas de *imaging* y los equipamientos para establecer fantomas virtuales antropomórficos paciente-específicos, con el objetivo de realizar los cálculos dosimétricos de forma computacional sobre ellos.

Además, resulta de gran importancia combinar la mayoría de los pasos involucrados en un procedimiento dosimétrico tradicional en dosimetría interna, con el objetivo de automatizar tanto como sea posible todas las interacciones del usuario con el sistema, de forma tal de establecer nuevos protocolos capaces de mejorar la dosimetría interna y minimizar aún más las incertezas típicamente involucradas. Desde la adquisición de imágenes por Cámara Gamma, la selección de ROIs, los cálculos de distribución de actividad hasta alcanzar cálculos de dosis, dosis equivalente y dosis efectiva y su correspondiente visualización.

DOSIS puede convertirse en un sistema capaz de satisfacer estas características y requerimientos.

³Ver serie de publicaciones de Cristy y Eckerman al respecto en el año 1987 en la página del Laboratorio Nacional de Oak Ridge (TN, USA): <http://ordose.ornl.gov/documents/>

Entorno de desarrollo

DOSIS está desarrollado principalmente utilizando una plataforma MatLab[®]R2010b⁴ y conectado a un código escrito en Fortran 77 para compilar y correr las simulaciones.

Las Interfaces Gráficas de Usuario (GUIs⁵) o simplemente UIs⁶, pueden ser desarrolladas a través de herramientas especialmente dedicadas que provee la plataforma MatLab[®] por medio de un *software*, llamado GUI, de control de aplicaciones. Para los propósitos expuestos, los cálculos del sistema se realizan utilizando desarrollos sobre esta plataforma.

El procesamiento de los datos de entrada, la carga de las imágenes *DICOM*⁷, el *software* dedicado a la segmentación, la definición de los archivos de entrada, el código principal y los paquetes de visualización han sido escritos en MatLab[®]. Los cálculos correspondientes al análisis y procesamiento de los archivos de salida como la conversión de la energía depositada en cantidades de dosis, el cálculo de cantidades radiobiológicas y la estimación de la probabilidad de control tumoral (TCP) y la probabilidad de complicaciones en tejido normal (NTCP) han sido realizados en MatLab[®], también.

Por ende, la simulación del transporte de radiación, incluyendo los procesos de absorción y dispersión se realizan en un código escrito en Fortran 77, determinada por la ecuación de transporte de Boltzmann. Este otro código, Fortran 77 en esta primera etapa, se incluye sólo para la simulación del transporte de radiación, pero el sistema se encuentra preparado para incluir cualquier plataforma dedicada a la simulación del transporte de radiación y el depósito de energía por medio de métodos MC. En este caso, el sistema se conecta con el código PENELOPE v.2008 [Salvat *et al.* (2009)], y por esta razón es que se trabaja sobre Fortran 77. También sería posible utilizar cualquier otro código de transporte de radiación por medio de métodos MC que corran en Fortran 77 como es el caso de Fluka o MCNP a través de simples modificaciones en el código del sistema, o incluso que corran sobre otros lenguajes de programación como C++ y otros, y que sean capaces de simular el depósito de energía a nivel de vóxel, como es el caso de Geant4.

En cualquiera de ellos, sólo bastaría realizar las conexiones y vínculos correspondientes para que se realicen los cálculos correspondientes que se han detallado anteriormente para el la herramienta DOSIS.

⁴MatLab[®]Primer. The MathWorks, Inc. c COPYRIGHT 19842013

⁵*Graphical User Interfaces*, por sus siglas en inglés.

⁶*User Interfaces*, por sus siglas en inglés.

⁷DICOM es un protocolo internacional para comunicación e *imaging* digital de imágenes médicas extendido a lo largo de todo el mundo.

Puesta en práctica de las rutinas Monte Carlo

Como fue descrito anteriormente, el sistema desarrollado permite vincular a otros códigos testeados y ampliamente difundidos para la realización de la simulación del transporte de radiación. Para esta experiencia, DOSIS “llama” a un código realizado en base a una modificación del código PENELOPE v.2008, cuyo código principal se encuentra especialmente escrito para esta tesis utilizando sus rutinas dedicadas al transporte y depósito de energía.

Para cada cálculo de DPK se consideró una fuente puntual centrada en un medio definido por una esfera dividida por varias capas. El espesor de estas capas se define como $R_{CSDA}/40$ y la dosis depositada en cada una de estas capas es contada utilizando el sistema desarrollado. Un procedimiento análogo fue realizado para considerar las inhomogeneidades.

Con esta base de datos de curvas de DPK, se construyó un *kernel* puntual para utilizar en la convolución sobre un fantoma virtual voxelizado paciente-específico construido utilizando el mismo procedimiento que en la aproximación a nivel de vóxel. La estimación de la dosis se realiza, en este caso, calculando la dosis depositada por DPKs de radionucleidos sobre una distribución de masa y actividad definida.

Esquema general de DOSIS

Se desarrolló un sistema integrado completo capaz de realizar dosimetría 3D tanto a nivel de órgano como de vóxel para imágenes anatómicas y metabólicas de pacientes específicos. Este *software* llamado DOSIS (*Dosimetry Optimization System and Integrated Software*) posee un flujo de información descrito en la Figura 3.5 y es capaz de permitir al usuario elegir entre diferentes métodos para el cálculo de depósito de dosis, tanto para dosimetría planar como tridimensional.

Automatización de procesos de dosimetría planar

Como se ha mencionado al principio de la sección, la primera contribución que se debe hacer al campo de la dosimetría en medicina nuclear es la automatización de todos los procesos involucrados en la adquisición y procesamiento de imágenes planares.

DOSIS propone un sistema completo para estos propósitos a través de un desarrollo que utiliza una serie de interfaces gráficas “amigables” para cada paso; desde la selección de las imágenes hasta el cálculo de la actividad acumulada para cada ROI seleccionada.

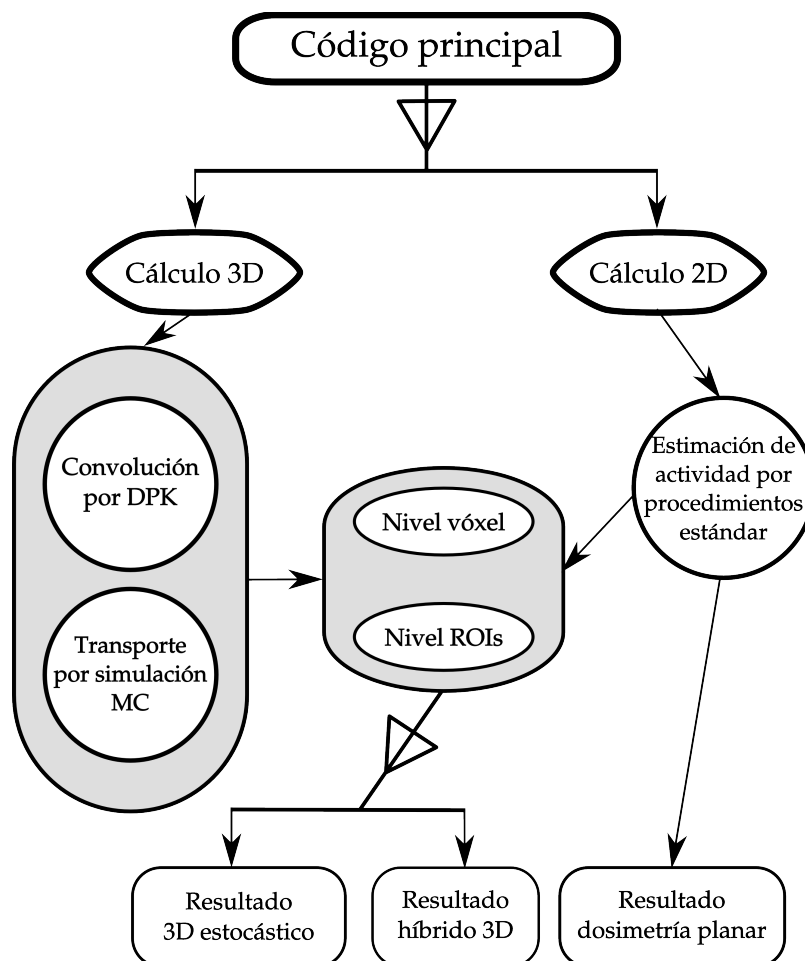


FIGURA 3.5: Flujo de información dentro de DOSIS.

Diagrama de flujo de las herramientas de DOSIS para dosimetría planar

DOSIS permite la automatización de un procedimiento tradicional en dosimetría planar. Un diagrama de flujo del módulo del sistema dedicado a estos cálculos puede ser observado en la Figura 3.6.

En primer lugar, el usuario tiene acceso a la interfaz principal que requiere cierta información inicial sobre el paciente, la fecha de administración del radionucleido y comentarios que el usuario considere pertinentes. También, hay vínculos a la otra información necesaria para la realización de la dosimetría planar. En esta primera etapa, así como es tradicional en un procedimiento de dosimetría planar, el sistema permite cargar las correspondientes imágenes transmisivas, donde el usuario especifica el número de ROIs que serán luego consideradas en el estudio, la información adicional respecto de las especificaciones de la adquisición de esta imagen transmisiva, etc. Luego, el usuario selecciona las ROIs en las imágenes y son cargadas al sistema.

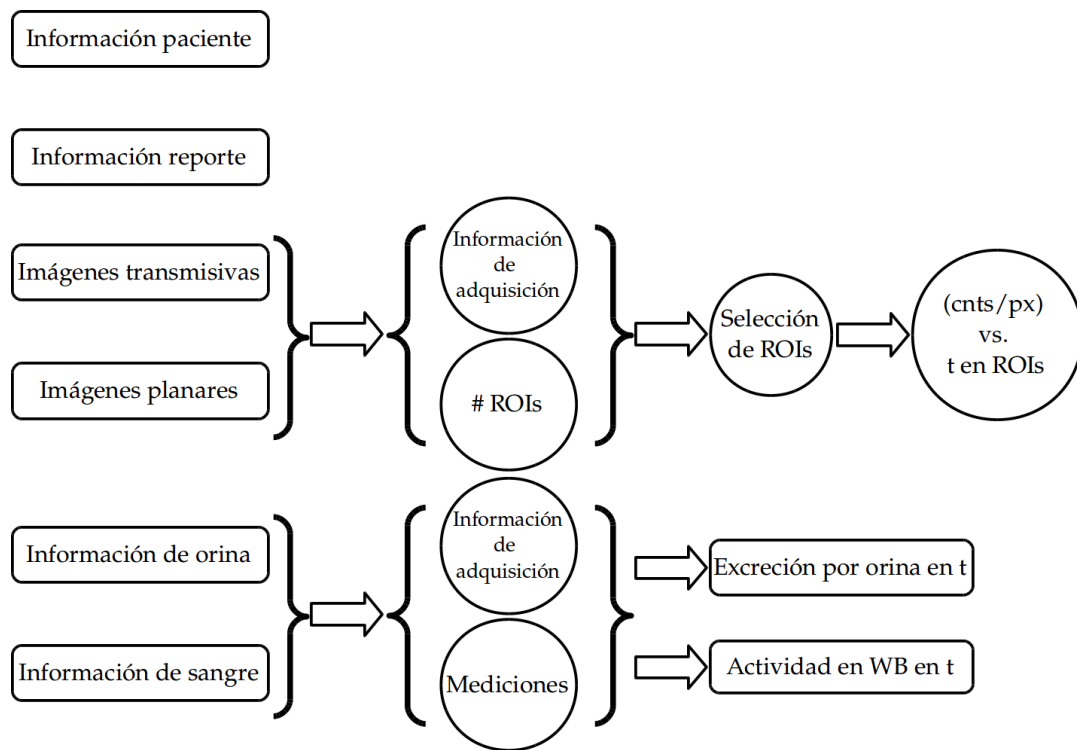


FIGURA 3.6: Flujo de información dentro del módulo para dosimetría planar de DOSIS. En este diagrama, el término “WB” refiere a *Whole Body*, es decir “cuerpo completo”.

Finalmente, el sistema calcula automáticamente las cuentas por píxel en las regiones delineadas por el usuario y las guarda.

Posteriormente, el usuario debe cargar al sistema las imágenes planares sobre las que serán calculadas las curvas de actividad. De esta manera, el usuario especifica el número de ROIs que serán consideradas, el número de imágenes adquiridas a cada instante de tiempo que serán tenidas en cuenta, y alguna información sobre el equipamiento donde fueron tomadas las imágenes. Se sigue con la selección de los archivos correspondientes a las imágenes, las ROIs para cada adquisición y luego el sistema guarda los resultados de las cuentas por píxel en cada paso. Los últimos dos pasos involucran la información correspondiente a datos tomados de actividad eliminada por orina y distribuida en sangre, que se considera como actividad en cuerpo completo. Toda esta información es cargada a través de una interfaz de usuario y es posible ver los resultados parciales de cada paso de forma *on-line*.

Al final de este módulo, el sistema provee las curvas de actividad a lo largo del período de tiempo estudiado, para cada ROI seleccionada y su correspondiente información para el cálculo de la actividad acumulada en ellas. Las curvas de excreción por orina y actividad en sangre son obtenidas como datos de salida.

Desarrollo de la interfaz gráfica de usuario

Por otro lado, el sistema cuenta con una interfaz de usuario para automatizar todo el procedimiento para derivar la actividad acumulada en cada órgano o ROI a lo largo del estudio. Esta información es útil para realizar la dosimetría planar o para ser utilizada de forma complementaria en cálculos 3D.

También, como en la dosimetría 3D estocástica paciente específica a nivel de vóxel, el procedimiento completo de automatización de la dosimetría planar tiene una interfaz gráfica principal. Como se puede ver en la Figura 3.7, esto brinda la posibilidad al usuario de cargar de forma independiente cada uno de los datos involucrados en el procedimiento. Además, cierta información referida al paciente, equipamiento y radionucleidos utilizados para el estudio propiamente, pueden ser cargados por el usuario al sistema para ser guardados en un informe futuro.

Planar dosimetry data acquisition

Patient: Comments:

Height [cm]: Mass [kg]: Radionuclide:

Administration date: / / (dd/mm/yyyy) : (hh/mm)

Administrated activity [mCi]: T_1_2 [days]:

Transmissive image information

Planar image information

Urine information

Blood information

FIGURA 3.7: Interfaz gráfica principal para el módulo de dosimetría planar en DOSIS.

El primer paso en este procedimiento requiere cargar la información transmisiva, y el usuario accede a esta opción por medio de un clic en un botón *Go* asociado a *Transmissive information* y siguiendo los pasos del sistema a través de sus ventanas como se muestra en la Figura 3.8.

Luego, el sistema solicita al usuario algunos parámetros para recordar en el informe y cuestiones específicas a ser consideradas en el cálculo posterior. Los datos principales

Planar dosimetry data acquisition
Transmissive information

Patient: _____ Comments: _____

Facility: _____ Comments: _____ Sumministration date: _____

Nuclide attenuation factor **Lu-177** Updated at / / I Comments _____

Transmissive attenuation factor **Co-57** Updated at / / Comments _____
(dd/mm/yyyy)

Correction factor from **Co-57** to **Lu-177** attenuation coefficients _____ Measured at / / (dd/mm/yyyy)

Number of ROIs to be considered (including WB):

File with transmissive image: _____ Browse

File with blank image: _____ Browse

Return **Continue**

FIGURA 3.8: Primer paso, información transmisiva en dosimetría planar.

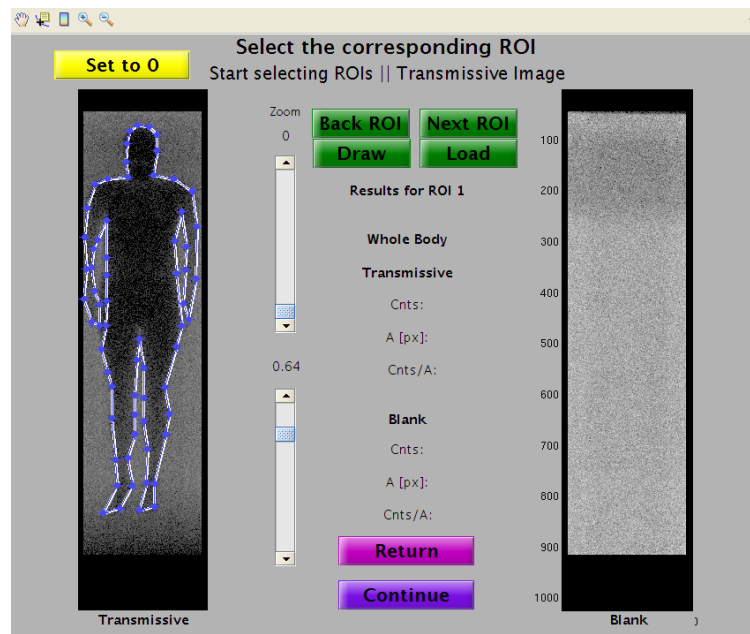
que solicita son el número de ROIs que serán consideradas en el estudio y la carpeta (directorio) desde la cual tomará las imágenes en blanco y transmisiva, respectivamente. Después, el usuario debe identificar con un nombre cada ROI e ir a la interfaz de usuario donde seleccionará las regiones de interés como se muestra en la Figura 3.9.

Aquí es posible apreciar los pasos de selección de ROI (cuerpo completo, WB, en este caso) y el conteo *on-line*.

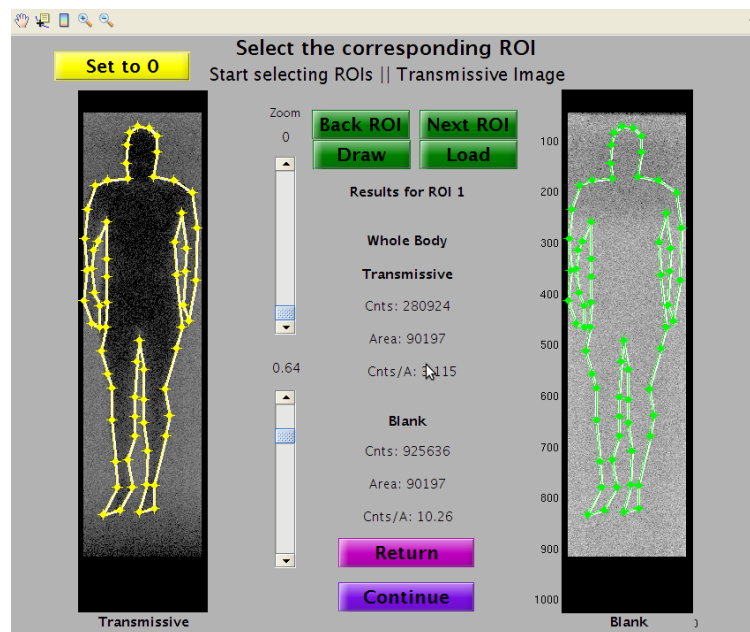
Una vez cargada al información transmisiva, el usuario vuelve a la ventana principal y puede pasar a la fase de carga de la información de las imágenes planares. En la ventana principal del cargado de esta información, el usuario define algunos parámetros del estudio y establece el número de ROIs que serán consideradas durante el mismo, así como el número de imágenes adquiridas, es decir a cuántos instantes de tiempos han sido tomadas, de forma análoga al caso anterior.

Luego, el usuario provee al sistema las direcciones correspondientes a los archivos para la imagen anterior (ANT) y posterior (POS) en cada tiempo de adquisición. Y además, es posible ver, *on-line*, cada imagen cargada.

El siguiente paso se realiza para la selección de ROIs y el conteo de la actividad para cada tiempo de adquisición propiamente, así como puede verse en la Figura 3.10. Aquí, en el lado izquierdo, el usuario puede seleccionar la ROI para cada imagen, y tiene la posibilidad de cargar ROIs seleccionadas anteriormente y también copiarlas, con las correspondientes modificaciones automáticas del sistema, desde una imagen anterior a una posterior, y viceversa. Mientras que del lado derecho de la ventana el usuario puede observar las ROIs seleccionadas en cada imagen a lo largo del procedimiento.



(a)



(b)

FIGURA 3.9: Pasos para selección de ROIs en parte de información transmisiva en módulo de dosimetría planar en sistema DOSIS.

Una vez que la información transmisiva y planar es cargada, todas las correspondientes cuentas por píxel de cada ROI son calculadas automáticamente por el sistema. Los pasos finales involucran el cargado al sistema de datos medidos de muestras de orina y sangre. En la Figura 3.11 se puede ver una carga de un procedimiento tradicional para orina; el cual es análogo al procedimiento para la carga de los datos

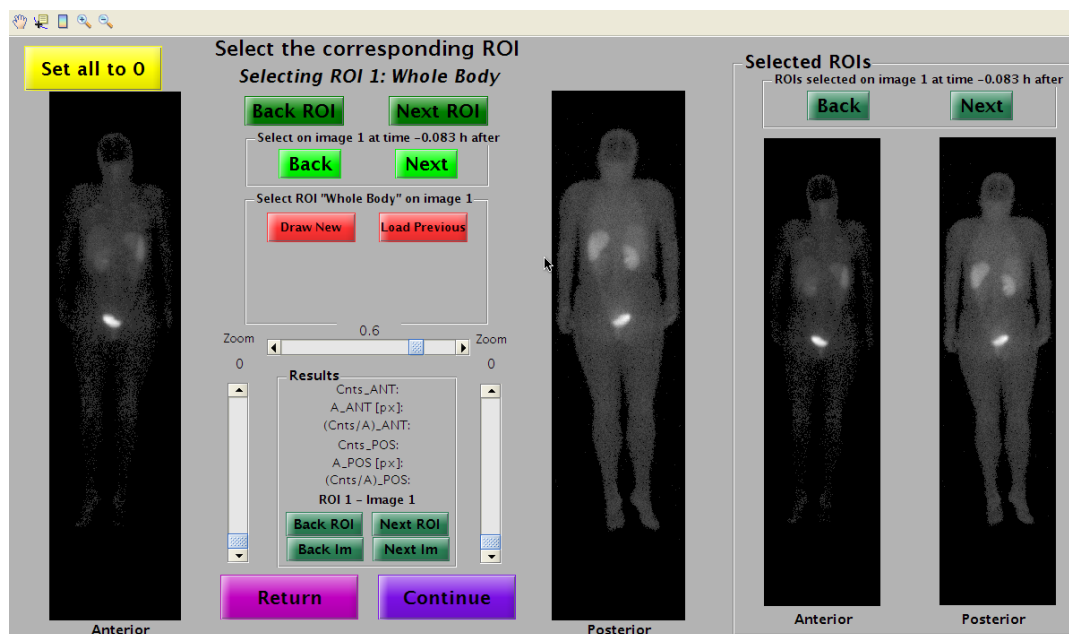


FIGURA 3.10: Selección de ROIs.

suministrados por las muestras de sangre.

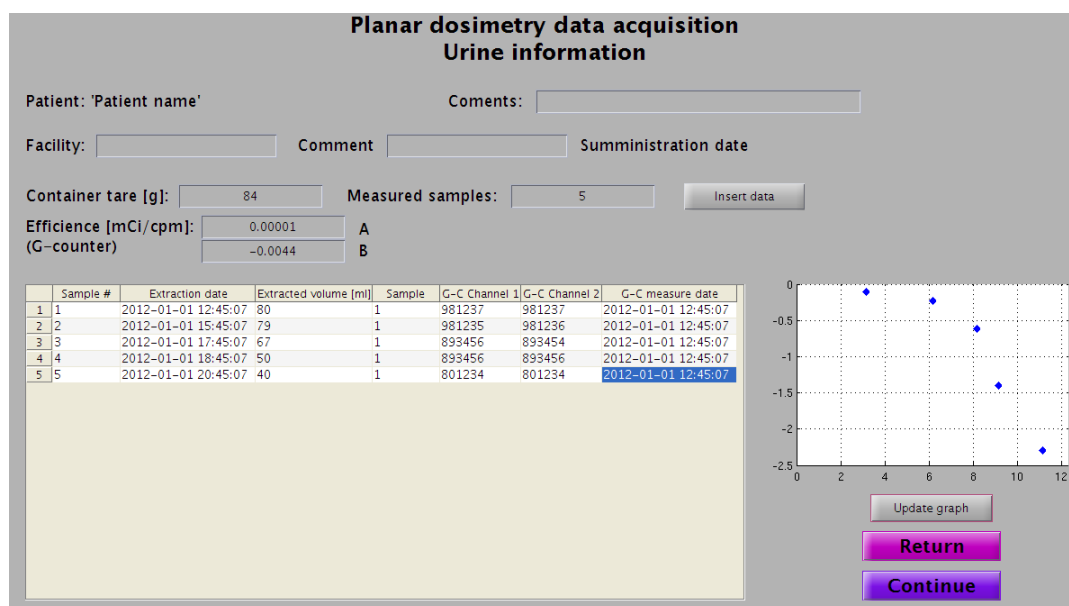


FIGURA 3.11: Información de mediciones en orina.

Dosimetría 3D a nivel de vóxel

Es deseable realizar mejoras tendientes a desarrollar herramientas que se adapten a nuevos métodos y tecnologías, de forma tal de alcanzar mayor precisión en las aplicaciones dosimétricas.

La posibilidad real de tener acceso a técnicas de *dual-imaging* y nuevos equipamientos para esto de uso cotidiano en clínicas, estimula a la comunidad científica y a los médicos a avanzar en el desarrollo de nuevos métodos y modelos capaces de explotar estas grandes potencialidades. El deseo de avanzar hacia una dosimetría paciente-específica dejando atrás el útil pero menos exacto método de cálculo utilizando factores de corrección sobre estimaciones en fantasmas de referencia, es cada día más cercano. Además, en caso de no contar con acceso a equipamientos que permitan *dual-imaging* en algunos centros de medicina nuclear, existen varios códigos para co-registración de imágenes anatómicas y metabólicas dando información completa de la situación del paciente.

Estos aspectos mencionados, son aproximados en esta sub-sección para alcanzar dosimetría paciente-específica a nivel de vóxel utilizando tanto simulaciones Monte Carlo como convolución por núcleos, DPK.

Estructura del paquete para abordar el cálculo estocástico

DOSIS puede ser dividido en dos grandes módulos. Uno dedicado a cálculos dosimétricos tridimensionales y otro a cálculos de dosimetría planar; pero se encuentran interconectados con el objetivo de hacerlos complementarios.

Hay, además, dos tipos de cálculos que permite el sistema para realizar dosimetría 3D por el momento. El primero y principal es el que realiza dosimetría paciente específica por medio de cálculos MC; mientras que el otro realiza la estimación de dosis por medio de la convolución de los DPK con una geometría/anatomía definida.

En el caso de la estimación por medio del método MC, el sistema solicita información específica del paciente tanto anatómica como metabólica. En una primera etapa, DOSIS es capaz de interpretar imágenes DICOM y procesar la información contenida en ellas.

El usuario del sistema debe cargar a través de una interfaz gráfica los archivos que contengan la información anatómica (comúnmente de una imagen CT) como dato de entrada para la construcción de la distribución de masa del futuro fantoma virtual sobre el cual se realizará la simulación del transporte de radiación.

DOSIS está preparado para interpretar dos tipos de imágenes DICOM, permitiendo seleccionar archivos de entrada que contengan toda la información tridimensional, o bien los archivos correspondientes a cada capa (o *slice*) del futuro tensor que definirá la imagen 3D con la información del paciente.

Una vez cargada la información anatómica, el usuario debe tomar los *slices* sobre los cuales desea realizar el estudio y obtener, por medio de la supresión/corte de los mismos, un nuevo volumen de interés sobre el cual realizar los cálculos. Después de esto, el usuario define la distribución de masa para la futura simulación. En esta primera etapa, DOSIS provee al usuario la posibilidad de discriminar regiones por medio de selección de sus índices de Hounsfield que serán considerados para la definición de cada medio/material/tejido y que serán mostrados *on-line* por el *software* desarrollado.

Este tipo de segmentación de medios puede ser realizada de forma manual por el usuario a través de la interfaz gráfica provista por el sistema. Aunque también se puede indicar al sistema una distribución de masa definida por algún otro método. Esta forma principal de segmentación se realizó para la primera etapa de DOSIS y permite la segmentación del tejido del paciente por medio de parámetros únicos.

El número de tejidos que pueden ser seleccionados por el usuario es de 12, por el momento: agua líquida, aire seco, cerebro, hueso compacto, hueso cortical, músculo esquelético, piel, sangre, tejido adiposo, tejido blando y pulmón. Sin embargo, la base de datos de los tejidos/materiales puede ser extendida tanto como sea necesario. En esta primera etapa, sólo se construyeron materiales de acuerdo con estándares internacionales, como ha sido explicado en secciones anteriores.

Una vez que la información anatómica se encuentra cargada al sistema y definida para la futura simulación, DOSIS demanda la correspondiente información metabólica que provee los datos de entrada necesarios para definir la distribución de actividad. De forma análoga al caso de la información anatómica, el usuario selecciona los archivos DICOM de entrada que contengan ya sea la información 3D completa o los *slices* correspondientes a cada parte del futuro tensor de actividad representativo de la actividad dentro del cuerpo del paciente. Todos estos pasos se realizan en la misma interfaz de usuario y también en este caso se pueden seleccionar los *slices* de interés sobre los cuales se realizará la simulación.

Finalmente, con la información anatómica y metabólica cargada, los volúmenes correspondientes a ser simulados ya considerados y la segmentación realizada para definir la distribución de masa, el sistema realiza, por medio de una orden del usuario, un código principal y su correspondiente compilación con estos datos y prepara el sistema para la simulación. Esto se encuentra explicado en el lado derecho del diagrama de flujo de la Figura 3.12.

Luego, el usuario define parámetros de entrada como el espectro que desea simular, el número de partículas primarias que deberá “correr” el código (lo cual definirá la precisión de los cálculos), y otros parámetros propios de una simulación MC para transporte de radiación como las energías de absorción para cada tipo de partícula,

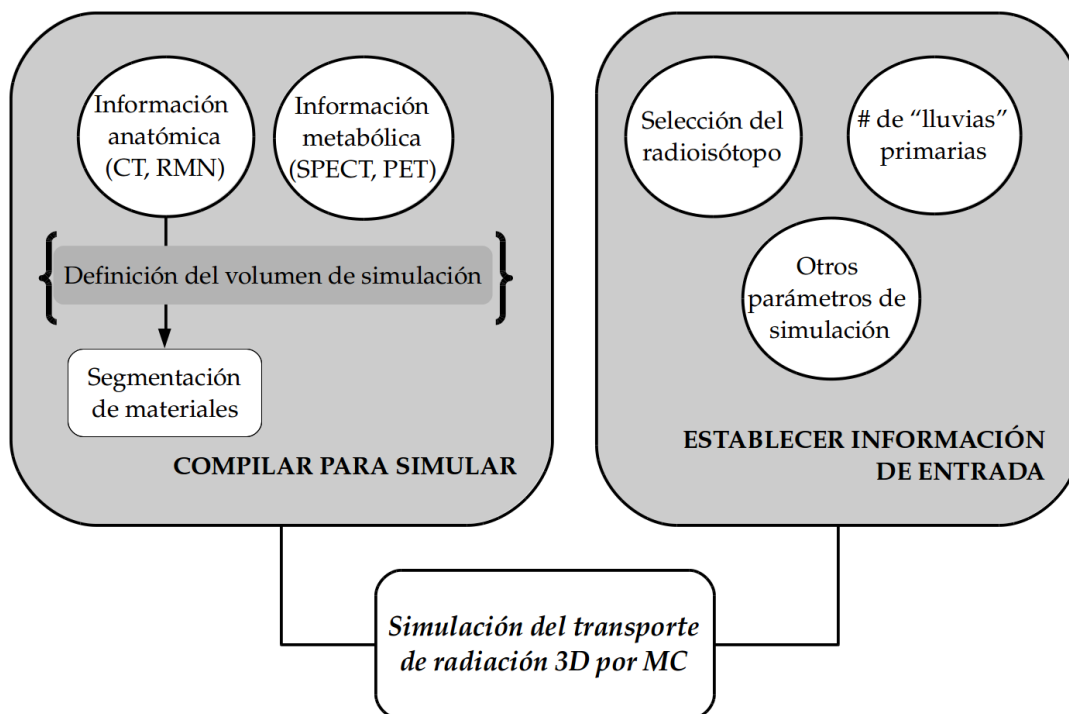


FIGURA 3.12: Flujo de información dentro de DOSIS para el módulo de cálculo de la distribución 3D de dosis depositada por radionucleidos por medio del método MC.

la deflexión angular por dispersión elástica múltiple, máxima longitud de paso, etc. Todos estos datos configuran el archivo de entrada que construye el sistema para correr la simulación, y se encuentra explicado en el lado izquierdo de la Figura 3.12.

Por otro lado, para realizar cálculos por medio de convolución de DPK, el usuario cuenta con una amplia base de datos de diferentes DPKs calculados propiamente por el sistema, que permiten la estimación de distribuciones 3D de dosis para geometrías definidas, lo cual será explicado posteriormente en un apartado especial.

En esta primera etapa, el sistema permite el cálculo a nivel de vóxel directamente desde la interfaz gráfica, y los cálculos en ROIs directamente utilizando el código y algunas herramientas especialmente dedicadas.

Interfaz gráfica de usuario para sistema 3D por método Monte Carlo

El primer gran bloque para calcular distribuciones de dosis 3D a nivel de vóxel que utiliza información específica del paciente y cuenta con una interfaz de usuario testada para cada paso.

La interfaz de gráfica principal de este bloque se observa en la Figura 3.13 donde el usuario puede ver *on-line* la información anatómica en una ventana diseñada específicamente a este propósito donde es posible ver la imagen DICOM *slice* por *slice*, y por medio de diferentes mapas de colores y modos de visualización.

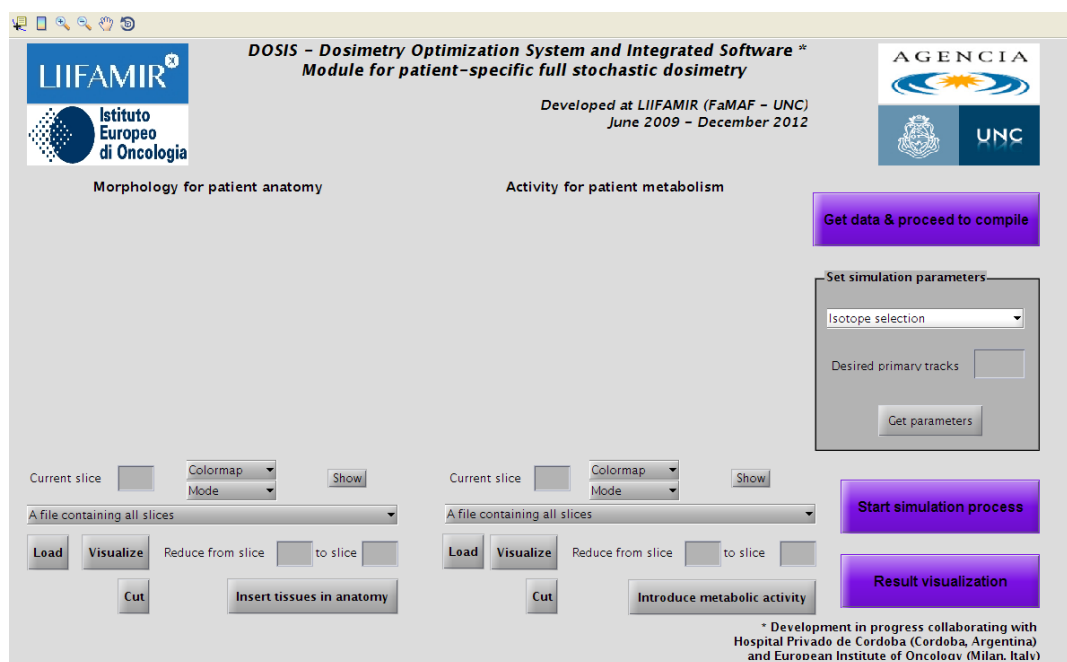


FIGURA 3.13: Interfaz gráfica de usuario principal de DOSIS para el cálculo a nivel de vóxel por medio de métodos MC de forma paciente-específico.

El usuario puede visualizar en una ventana separada, *slice* por *slice* para seleccionar los que desea analizar; para cortarlos para formar un nuevo volumen, como se muestra en la figura principal de forma intuitiva. Cuando se trabaja con códigos de simulación de transporte de radiación, se necesita especificar los tejidos involucrados en toda la geometría de simulación y, como fue explicado antes, en DOSIS el usuario puede seleccionar dentro de una gama de 12 tejidos/medios diferentes en una interfaz gráfica especialmente dedicada a estos fines, como se muestra en la Figura 3.14. En este caso, la imagen de CT se muestra en el *slice* 12 con un mapa de colores *bone* en un modo de visualización *imagesc*. En la misma figura, también se observa un ejemplo de segmentación, con cada valor de píxel y rango para cada tejido seleccionado.

Como en el cargado de la información anatómica, una vez que este paso es terminado, el usuario continúa con el cargado de la información metabólica para definir la correspondiente distribución de actividad; como se muestra en la Figura 3.15, a modo de ejemplo. Aquí, se puede cortar los *slices* que el usuario desee para la simulación, ver cada uno de estos en una interfaz de usuario dedicada a su visualización en una ventana separada que permite diferentes modos de visualización y mapas de

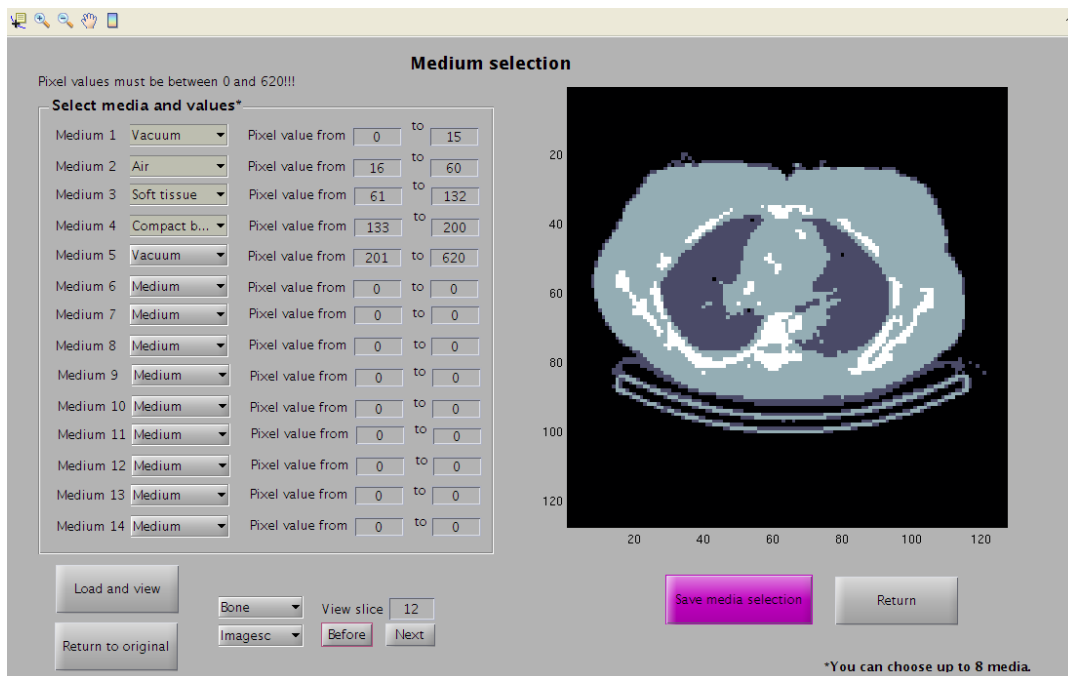


FIGURA 3.14: Interfaz para segmentación de medios en DOSIS.

colores. Finalmente, el usuario carga esta información por medio del botón *Introduce metabolic activity*.

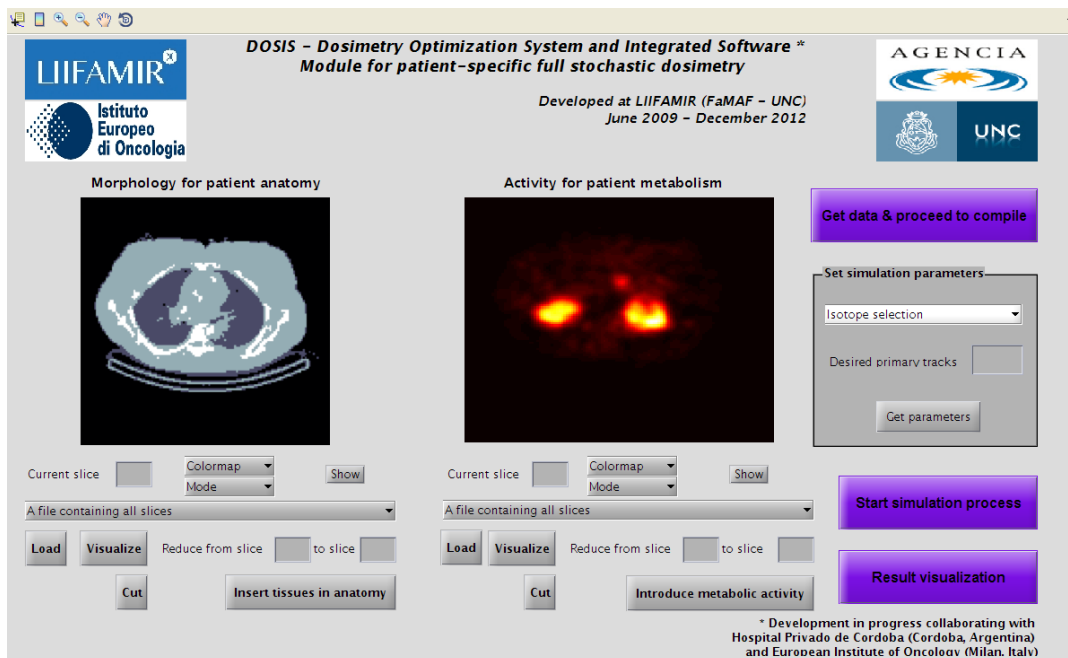


FIGURA 3.15: Cargado de la distribución de actividad.

Después del cargado de la información anatómica y metabólica, el usuario ordena al sistema que configure el código principal y lo compile para prepararlo para la futura

simulación. Básicamente, detrás de la interfaz gráfica, el código de simulación necesita de dos grandes archivos para correr: el código principal y el archivo de entrada. El primero, se encuentra compilado y posee las principales subrutinas que controlarán el transporte de radiación, mientras que el otro define particularidades de la simulación como la fuente, los materiales a utilizar, la cantidad de partículas primarias y otros parámetros. Este paso se realiza automáticamente en el sistema por medio del botón *Get data & proceed to compile*.

Para definir el archivo de entrada con los parámetros de la simulación, el usuario debe elegir un radioisótopo de la base de datos cuyo espectro desea simular y dar al sistema el número de cascadas primarias a ser simuladas en la interfaz de usuario principal. Además, para usuarios avanzados y especializados en simulaciones de transporte de radiación MC, existe la posibilidad de modificar algunos parámetros importantes a través del botón *Get parameters*, como en casi todos los códigos de transporte de radiación, como por ejemplo las energías de corte para cada tipo de partícula en cada material.

Finalmente, el usuario sólo debe correr la simulación del transporte de radiación por medio del botón *Start simulation process*. Una vez que ésta finaliza, el botón *Result visualization* provee una nueva interfaz de usuario amigable con un paquete de visualización de resultados desarrollado y diseñado especialmente para esta tesis, donde se pueden elegir distintos tipos de visualización de los resultados, como se muestra en la Figura 3.16.

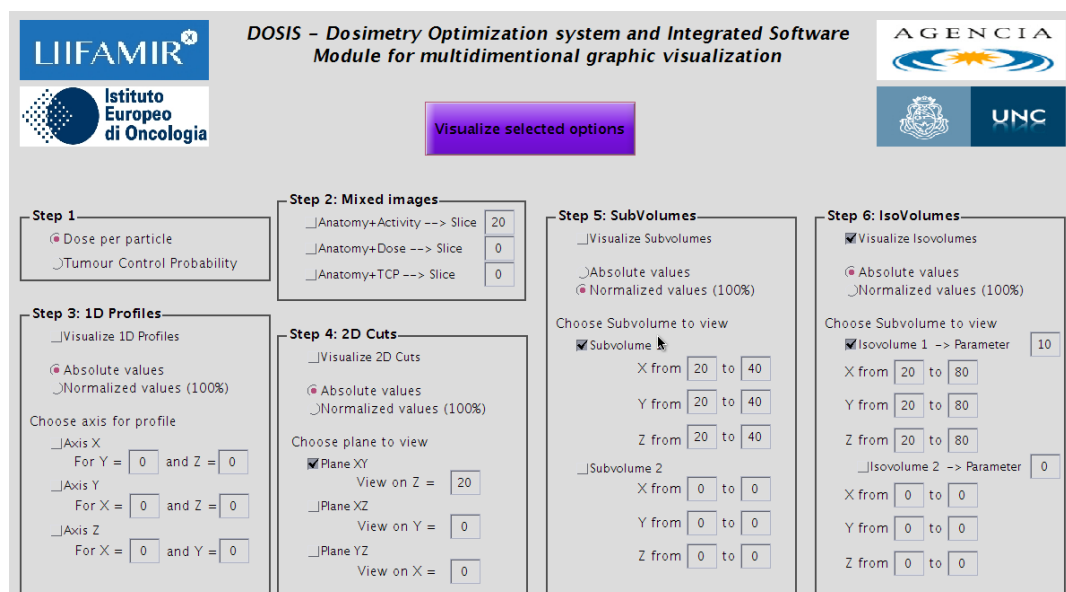


FIGURA 3.16: Paquete de visualización para los cálculos de dosis 3D a nivel de vóxel.

Por último, las figuras obtenidas de este paquete de visualización pueden ser apreciadas en la Figura 3.17; las cuales serán analizadas en el capítulo dedicado a los resultados.

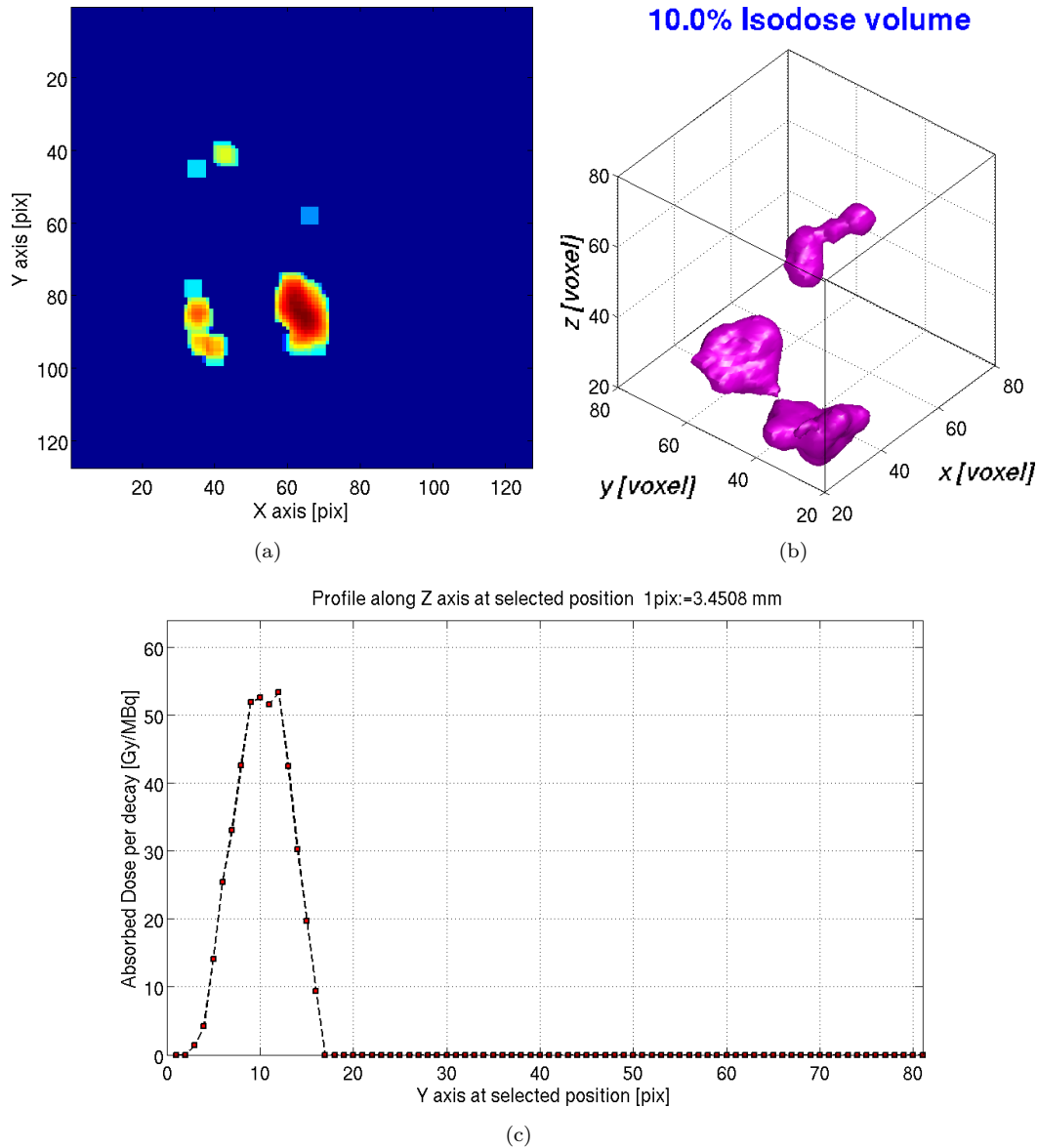


FIGURA 3.17: Resultados del paquete de visualización.

3.4. Comparaciones utilizando un fantoma estándar

Para testear el código de transporte utilizado y para corroborar que se encuentra bien implementado en DOSIS, es necesario compararlo con otro *software* que permita posibilidades análogas. El código MC Fluka se encuentra testado ampliamente por lo que permite simulaciones de transporte de radiación confiables a nivel de vóxel,

por esto es deseable comparar los resultados de Fluka en un fantoma estándar con aquellos obtenidos en DOSIS.

Imágenes duales PET-CT de fantomas cilíndricos de altura y diámetro de 200mm se utilizaron preliminarmente para las comparaciones. Para esto, fueron considerados dos casos diferentes, el primero considerando el fantoma homogéneo agua-equivalente, mientras que el segundo caso incluye regiones de aire y hueso.

Los cálculos fueron realizados corriendo simulaciones de hasta 10^8 cascadas primarias para asegurar la caracterización de las fluctuaciones estadísticas.

Capítulo 4

Resultados

Este capítulo presenta los resultados basados en *DOSIS* y otras herramientas desarrolladas utilizando los modelos descritos en la teoría mencionada en el Capítulo 2. Los resultados de la automatización de la dosimetría planar y la aproximación por medio del método MC son presentados, además los cálculos considerando la evolución temporal de la RTE y sus consecuencias en la dosimetría, así como las estimaciones de DPK para medios homogéneos e inhomogéneos; finalizando con la comparación con un fantoma estándar con un sistema basado en el código Fluka, para casos de cálculos DPK y estocásticos.

4.1. Cálculos implementando la dependencia temporal

La Figura 4.1 muestra perfiles que describen la dosis calculada a lo largo de una de las diagonales del fantoma modelo definido para el estudio de la evolución temporal de la RTE (ver Sección 1 del Capítulo 3) teniendo en cuenta el radioisótopo ^{99m}Tc . Aquí se puede apreciar cómo las curvas de depósito de dosis en cada esfera convergen para el *escenario* ∞ . En este caso la esfera 1 se encuentra ubicada a la derecha de la imagen, mientras que la esfera 2 es la de la izquierda.

La Figura 4.2 muestra un cálculo típico del total de desintegraciones durante el tiempo considerado, y las aproximaciones calculadas sin ajustar la curva de evolución temporal. Se puede observar la convergencia hacia el caso realista cuando las imágenes de entrada son tomadas a instantes de tiempo cercanos entre sí. Esta figura muestra que el *escenario* 3, donde las imágenes son adquiridas cada diez horas, cuenta con una dosis sobre el órgano completo que puede considerarse como correcta, para el caso particular de las esferas que emulan órganos.

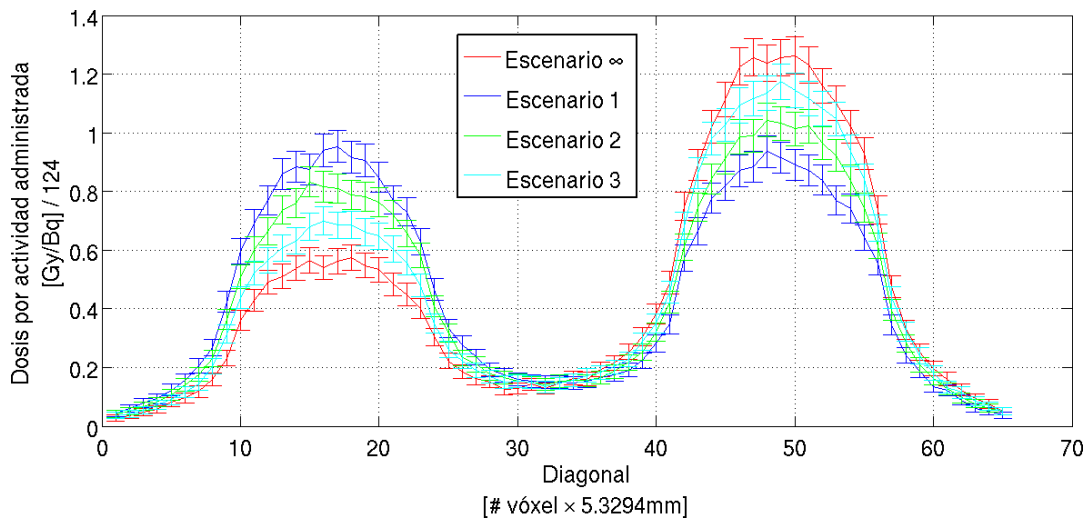


FIGURA 4.1: Perfil de dosis a lo largo de la diagonal del fantoma para los resultados de la simulación utilizando ^{99m}Tc considerando 10^8 partículas primarias en la configuración de geometrías #4.

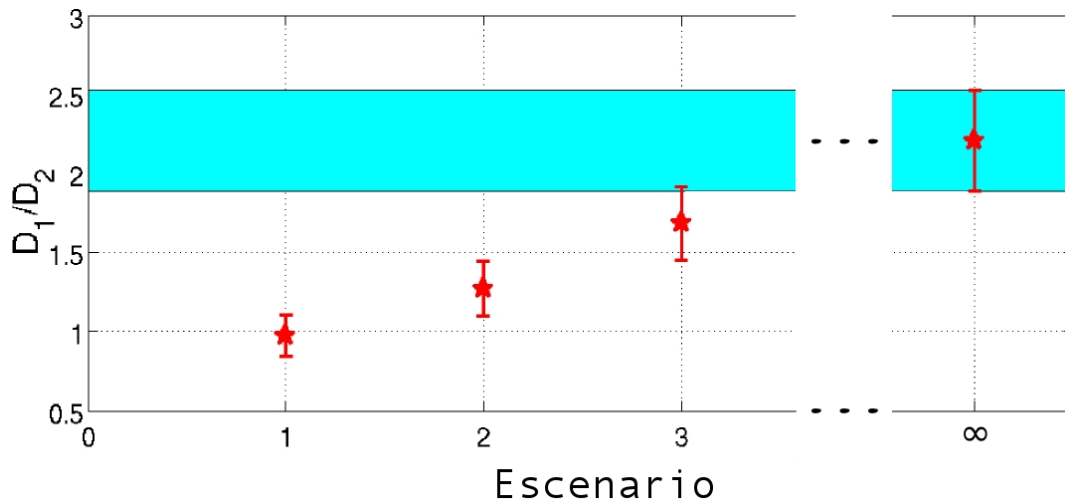


FIGURA 4.2: Dosis depositada en el Órgano 1 (D_1) relativa a la dosis depositada en el Órgano 2 (D_2) en el caso modelo para la configuración geométrica #4 en cada uno de los escenarios hipotéticos.

Finalmente, como caso de aplicación, curvas de evolución de actividad típicas se utilizaron para ver la dependencia temporal, lo cual se reporta en la Figura 4.3.

Se utilizó en la esfera 1 una actividad medida arbitraria en pulmón y en la esfera 2 una actividad medida arbitraria en bazo, para un radionucleido de ^{99m}Tc . Los parámetros correspondientes para obtener el ajuste de las curvas que contienen las mediciones biocinéticas, fueron tomados de métodos estándar utilizados en procedimientos de medicina nuclear. En este caso de pulmón-bazo, por ejemplo, la evolución temporal de los pulmones se ajusta por un comportamiento biexponencial mientras que para

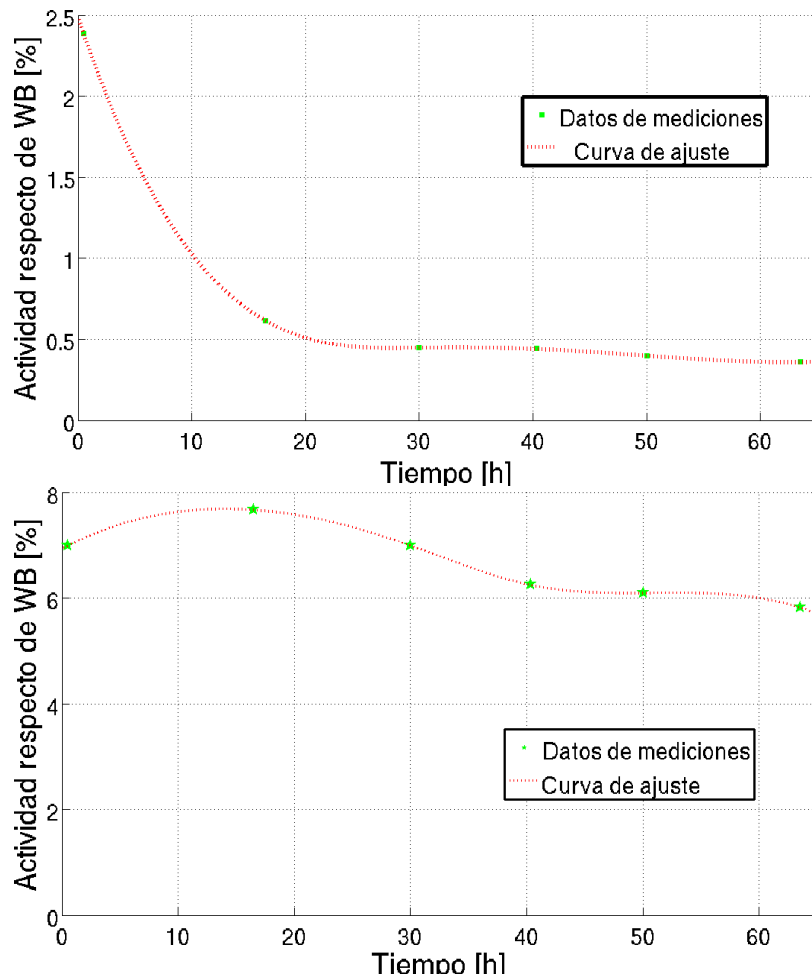


FIGURA 4.3: Cálculos del porcentaje de actividad para los órganos emulados 1 (arriba) y 2 (abajo).

el bazo la evolución temporal se ajusta considerando un comportamiento exponencial “*up&down*”.

Calculando el número de desintegraciones para cada escenario como ha sido explicado anteriormente, y considerando un sistema de 2 cuerpos como universo, se calculó la actividad porcentual que corresponde a cada cuerpo para correr las simulaciones. Estos datos se muestran de forma ilustrativa en la Tabla 4.1 como un ejemplo del *escenario 3*. Los resultados para estos casos de aplicación poseen concordancia con aquellos que se muestran en la Figura 4.1 convergiendo los mismos para el caso del *escenario ∞* .

TABLA 4.1: Distribución de actividad considerada para cada parte del *escenario 3* como porcentaje del sistema completo para ser utilizados en simulaciones del caso de aplicación.

	<i>Escenario 3</i>		
	$t = 20h$	$t = 40h$	$t = 60h$
Pulmones	6,74 %	6,3 %	5,9 %
Bazo	93,26 %	93,7 %	94,1 %

4.2. Cálculos de DPKs

Se calculó un amplio rango de fuentes y medios. Los medios simulados se describen en el Capítulo 3 y las fuentes estudiadas, tanto polienergéticas como monoenergéticas, pueden verse en la Tabla 3.4. Allí se puede observar, también, la R_{CSDA} para cada caso en un medio de agua líquida.

El rendimiento del código desarrollado fue comparado con resultados obtenidos por Botta *et al.* [Botta *et al.* (2011)] con el objetivo de establecer su precisión. Estos análisis muestran buen acuerdo entre los resultados calculados, siempre dentro del error estadístico. Por lo que los resultados obtenidos por Botta *et al.* resultan indistinguibles de los obtenidos utilizando el código desarrollado, donde se utilizó una modificación de algunas subrutinas de PENELOPE. La Figura 4.4 muestra una comparación de estos resultados con electrones monoenergéticos de $1MeV$ en agua.

$\Delta sDPK\%$ fue calculado de acuerdo con la ecuación:

$$\Delta sDPK\% = \frac{|(sDPK_{Botta} - sDPK_{Calculado})|}{sDPK_{Calculado}} \times 100 \quad (4.1)$$

La Figura 4.4 (b) muestra mayores diferencias en los valores de $r/R_{CSDA} > 1$ los cuales están presentes en la región donde la energía entregada es cercana a $0eV$, por lo que la principal razón de estas diferencias se debe al error estadístico relativamente grande cuando se calcula energía depositada en muy pocas cantidades.

4.2.1. Medios homogéneos y no-homogéneos

La Figura 4.5 muestra resultados de fuentes monoenergéticas en medios homogéneos, como ejemplo, se puede ver $sDPK$ calculada para electrones de $200keV$ en cerebro (a) donde además se ha discriminado en sus contribuciones primarias ($sDPK_{Prim}$) y aquellas que no se deben a las partículas primarias ($sDPK_{Scat}$). Además, la figura

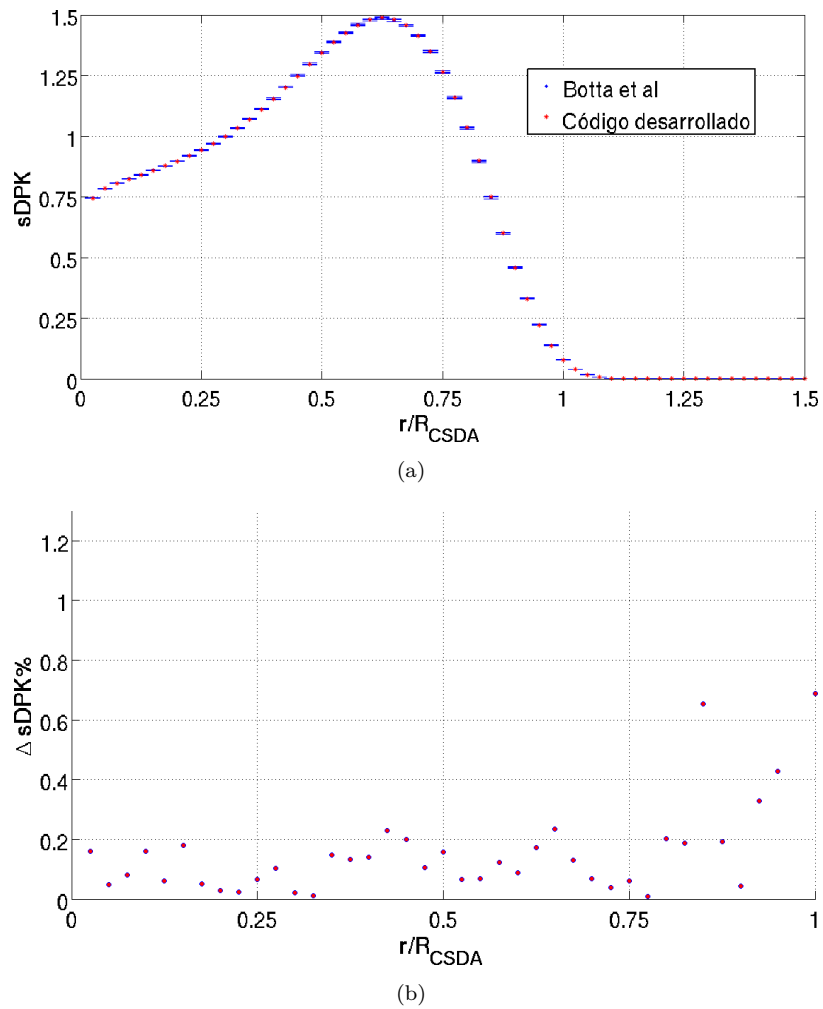


FIGURA 4.4: Comparación de sDPK de electrones de $1MeV$ en agua (a), y sus diferencias considerando $\Delta sDPK\%$ (b)

muestra curvas de sDPK teniendo en cuenta fuentes monoenergéticas de electrones de $100keV$ en todos los medios simulados.

Finalmente, utilizando la ecuación 2.43 se realizó un cálculo de sDPK en cerebro y se lo comparó con otro simulado. Este cálculo se realizó utilizando tejido blando como medio de referencia y el cálculo correspondiente se hizo simulando electrones de $1MeV$. Como se muestra en la Figura 4.6, la incerteza del cálculo, debida al modelo desarrollado, estimada utilizando que $\Delta sDPK = (sDPK_{model} - sDPK_{simu}) / sDPK_{simu}$; donde los subíndices *model* y *simu* representan el cálculo utilizando datos calculados según el modelo analítico y utilizando el sDPK de referencia y los simulados, respectivamente.

Como se puede ver en la Figura 4.6, en un caso en que el material es suficientemente diferente al agua (respecto de otros materiales del cuerpo humano) el error porcentual

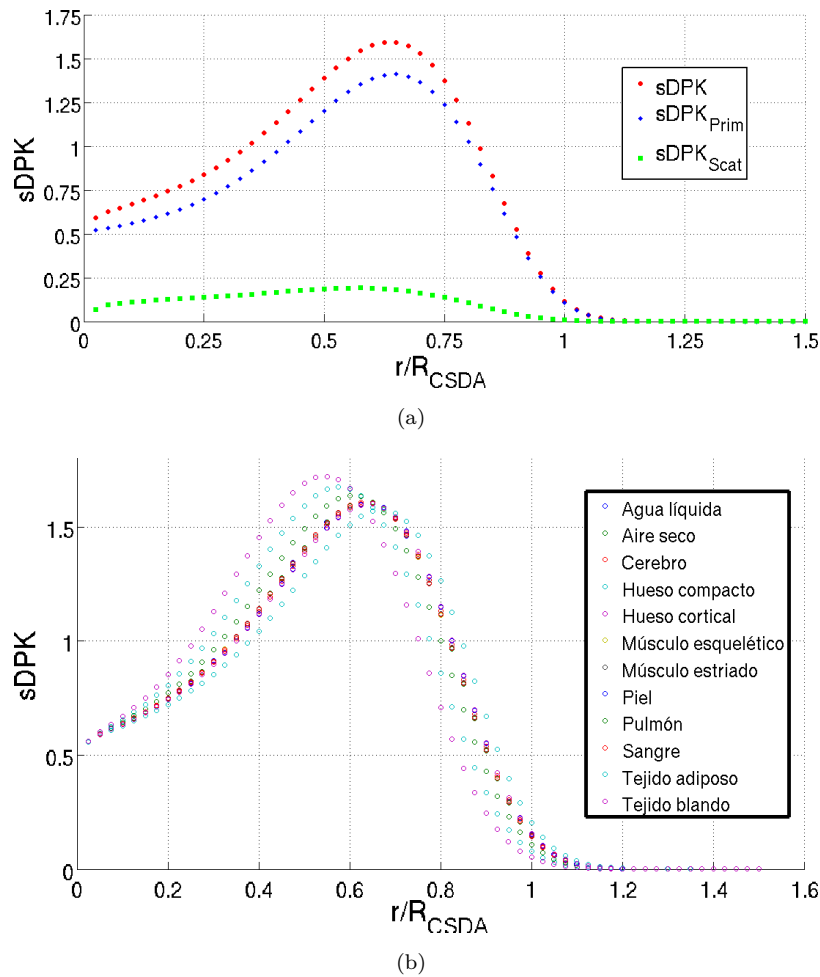


FIGURA 4.5: sDPK de electrones de 200keV en cerebro distriminado por contribuciones (a) y sobre electrones de 100keV en todos los medios simulados (b)

debido a la aproximación analítica propuesta es menor al 10% dentro del R_{CSDA} y alcanza un máximo de 22% fuera de este rango CSDA.

También se realizaron simulaciones en medios no-homogéneos con el objetivo de avanzar en el análisis de inhomogeneidades, y se estudiaron fuentes monoenergéticas de 1 y 2 MeV y de 20, 50, 100, 200 y 500 keV.

Se desarrollaron para esto diferentes configuraciones de medios. Se estudiaron tanto casos de dos medios como configuraciones de medios con capas finas de otros medios a diferentes distancias de la fuente. Los cálculos de las simulaciones se compararon con cálculos realizados en Fluka. La Figura 4.7 muestra un ejemplo de configuración de dos medios. Aquí, N representa el número de capa donde se genera el cambio de medio, por lo que N significa, en la figura, que desde la capa 1 hasta la capa N se consideró el agua como medio, mientras que en el resto se definió como hueso

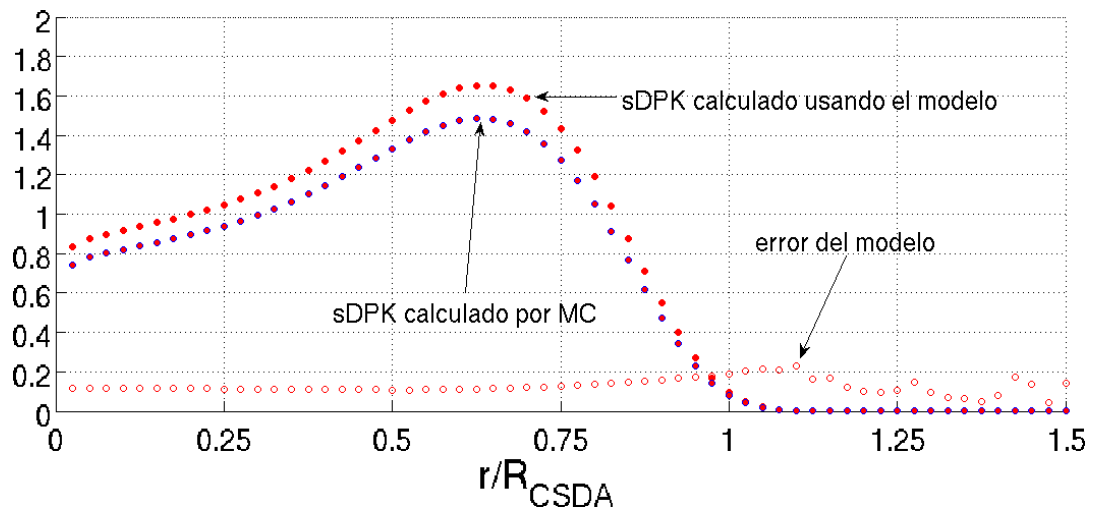


FIGURA 4.6: Electrones de $1MeV$ simulados en cerebro y el cálculo utilizando el modelo analítico de la ecuación 2.43 tomando como referencia una simulación MC en tejido blando.

compacto. Además, se muestra una comparación con un medio homogéneo compuesto por agua.

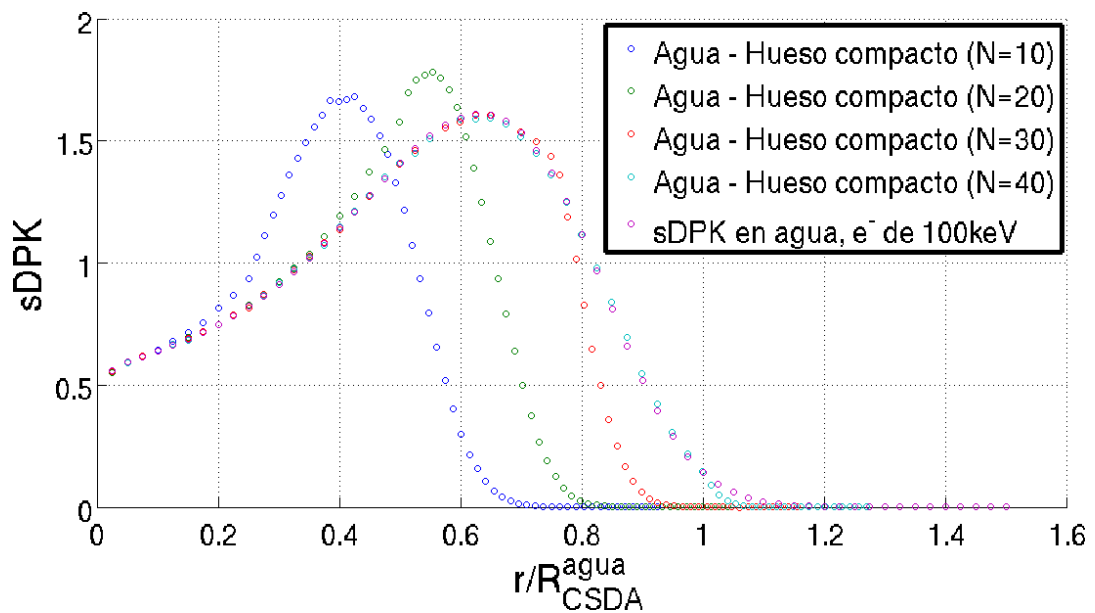


FIGURA 4.7: Cálculo de sDPK para diferentes configuraciones de medios para electrones de $100keV$ en agua como primer medio y hueso compacto como segundo.

4.3. Comparación de DOSIS

El procedimiento completo para obtener curvas de actividad de ROIs se automatizó en DOSIS para dosimetría planar. Esta sección muestra algunos resultados de este proceso

y continúa con resultados de la aproximación 3D a nivel de vóxel para pacientes específicos.

4.3.1. Dosimetría planar

Se estudió una práctica tradicional en dosimetría planar. Se tomaron cuatro imágenes, anterior (ANT) y posterior (POS), a diferentes instantes de tiempo para ser utilizadas como archivos de entrada. Todas ellas fueron tomadas de un equipo de Cámara Gama. Cada imagen fue adquirida a $t = 0,5, 17, 40, \text{ y } 63 \text{ hs post injection}^1$ (p.i.). Algunas de las imágenes adquiridas pueden verse en la Figura 4.8, donde se puede observar que la diferencia entre las imágenes emisiva (EM) y de dispersión (SC) es calculada automáticamente por el *software*. No se consideró necesario *test* alguno sobre este paso en el cual sólo se calcula “restando” los tensores correspondientes a las imágenes (EM-SC).

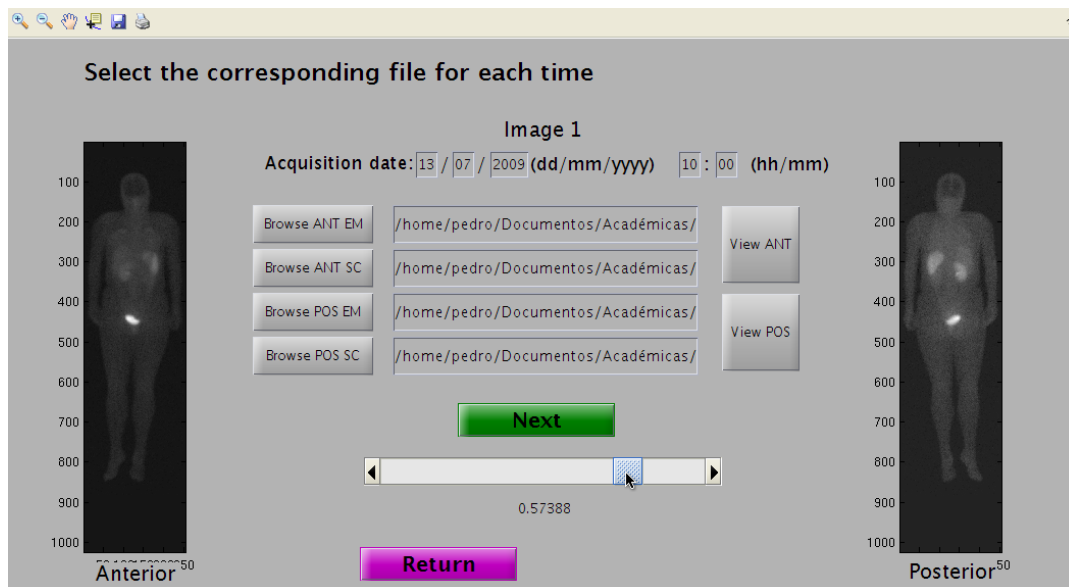


FIGURA 4.8: Primera adquisición de imagen planar ANT/POS a 30 minutos p.i.

Así como se realiza tradicionalmente en prácticas clínicas cotidianas, la ROI correspondiente a cuerpo completo (*Whole Body*) se selecciona por medio de un gran rectángulo que deja dentro de sí el cuerpo completo del paciente. En estos procedimientos se carga una imagen transmisiva y una en blanco y en ellas se seleccionan también las ROIs. Este paso brinda parámetros de corrección de las imágenes planares por un coeficiente de atenuación.

Luego se cargan los datos tomados de mediciones en orina y sangre, como se muestra en las Figuras 4.9 y 4.10.

¹ *Post injection* refiere al tiempo posterior a la administración del radionucleido

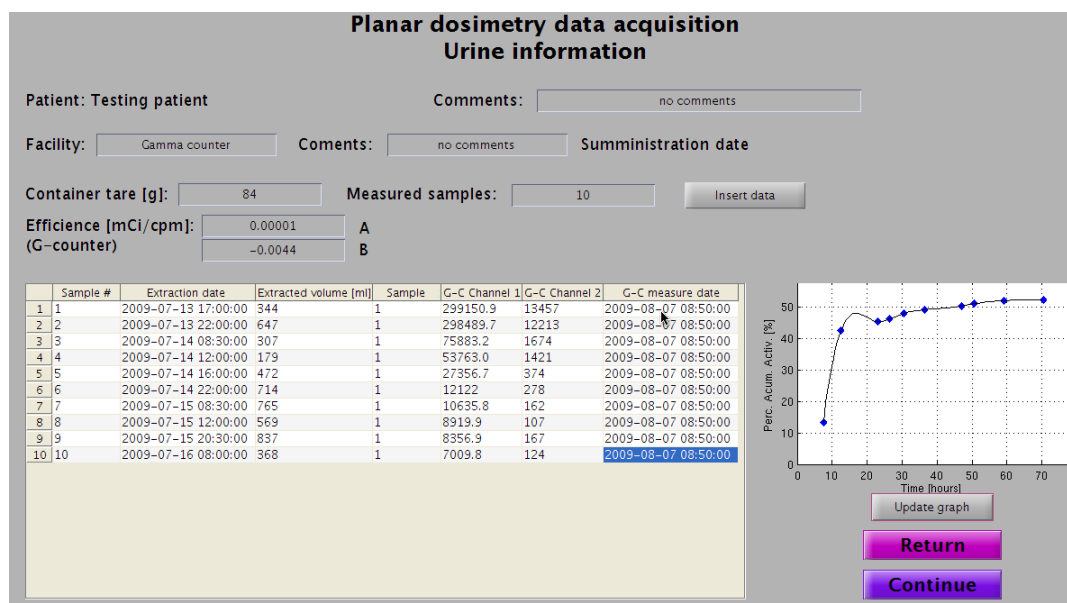


FIGURA 4.9: Carga de datos de mediciones en orina en el sistema planar de DOSIS.

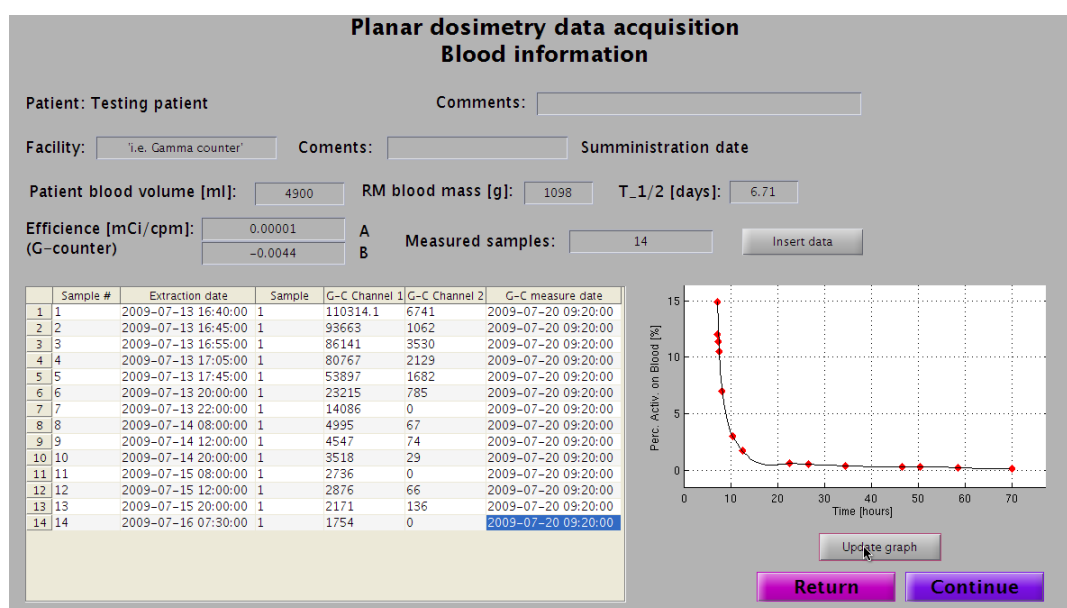


FIGURA 4.10: Carga de datos de mediciones en sangre en el sistema planar de DOSIS.

Una vez que estos datos requeridos están cargados, el *software* los guarda de forma separada en archivos con formato *.txt, que corresponden a los parámetros calculados: actividad en el tiempo de cada ROI, mediciones de actividad en sangre y excreción de actividad por orina. Los resultados obtenidos son mostrados por DOSIS como se observa en las Figuras 4.11 y 4.12².

²Los textos en idioma inglés en las figuras responden al idioma en que el *software* desarrollado provee los resultados.

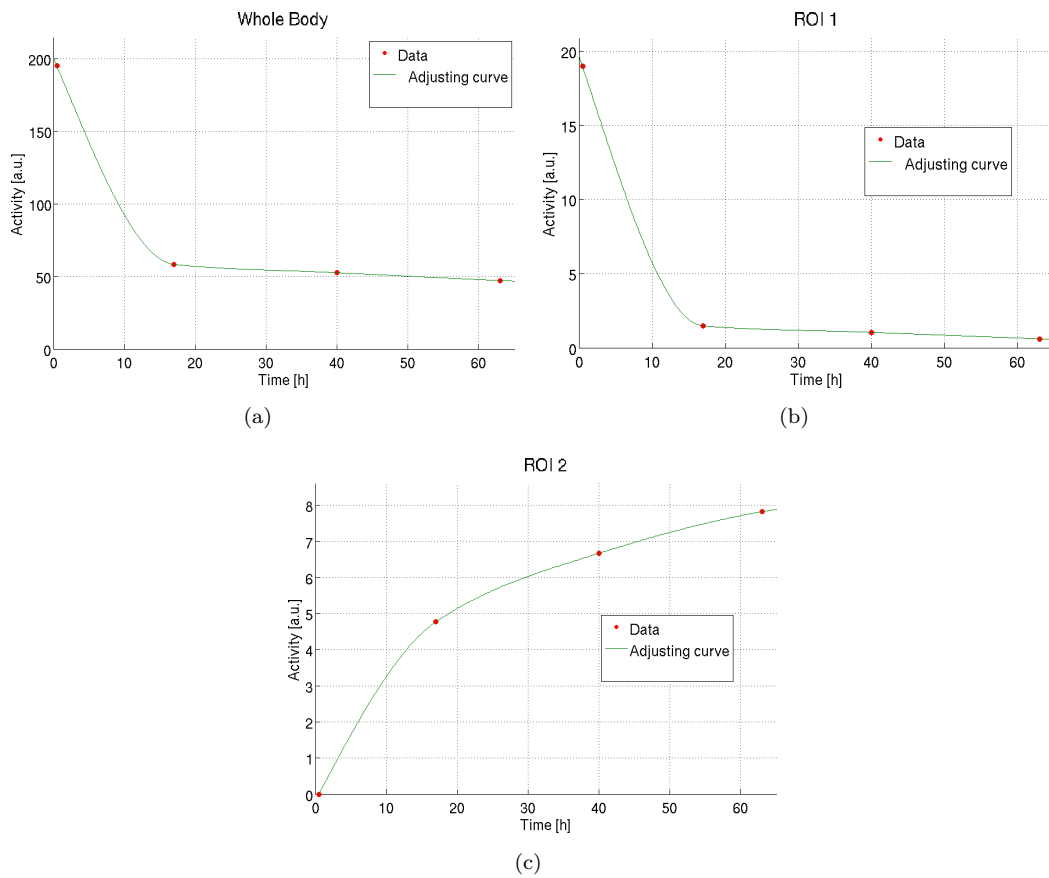


FIGURA 4.11: Actividad calculada en ROIs.

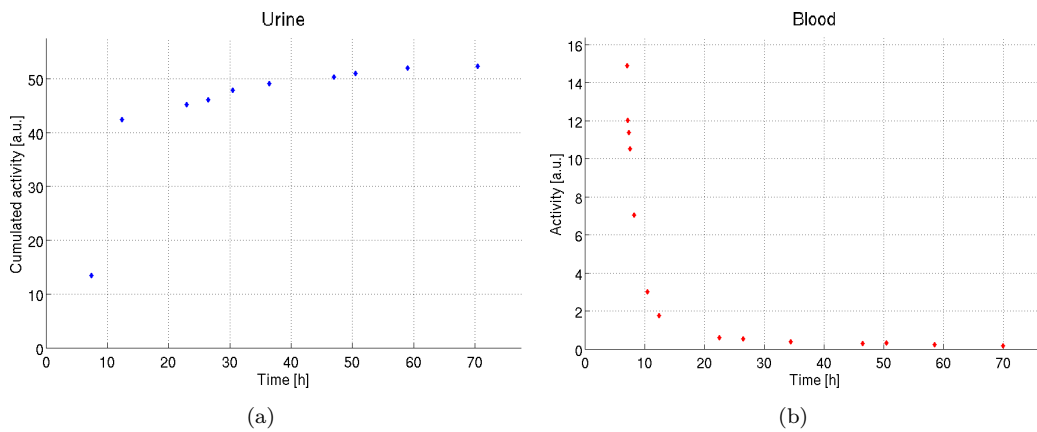


FIGURA 4.12: Excreción por orina a lo largo del tiempo (a) y actividad medida en sangre en función del tiempo (b).

No es posible realizar comparación de curvas con casos reales porque no es posible reproducir las mismas condiciones de cualquier procedimiento de medicina nuclear, pero se ha encontrado que las curvas poseen un comportamiento análogo a de las curvas calculadas en procedimientos cotidianos.

TABLA 4.2: Dosis depositada en órganos relativa a la correspondiente al hígado comparada entre tablas de MIRDOSE y cálculos por medio de DOSIS.

Órgano	Referencia	DOSIS
Adrenales	0,13	0,48
Cererbo	0,00025	0,00083
Estómago	0,046	0,082
Riñones	0,091	0,32
Hígado	1	1
Pulmones	0,064	0,082
Páncreas	0,12	0,41
Bazo	0,022	0,042

4.3.2. Comparación de valores S

Por completitud, se realizó una comparación entre valores S calculados utilizando DOSIS y otro sistema estándar.

Cherry, Sorenson y Phelps [Sorenson *et al.* (1987)] han publicado algunas tablas que contienen valores tabulados de valores S para diferentes radionucleidos. Además, el sistema MIRDOSE [Stabin (1996)] se encuentra ampliamente distribuido en los actuales centros de medicina nuclear. En particular, se puede encontrar tablas con valores para una fuente de ^{99m}Tc para diferentes órganos blanco y fuente.

Se corrió una simulación MC estocástica utilizando DOSIS sobre un fantoma matemático antropomórfico provisto por PENELOPE v.2008 en su distribución oficial [Salvat *et al.* (2009)]. Se consideró un espectro de ^{99m}Tc activando homogéneamente el hígado, órgano al cual se le asignó el 100 % de las desintegraciones, y se calculó la distribución de dosis tridimensional a nivel de vóxel. Se tomó como precisión aceptable un tamaño de vóxel de 2mm de lado, y se calculó la dosis depositada en cada órgano.

La Figura 4.13 muestra la distribución de dosis depositada para el cálculo en DOSIS en las condiciones que se han detallado antes.

Como los datos de referencia se encuentran expresados en unidades de $\text{Gy}/(\text{MBq} \cdot \text{s})$, y con el propósito de ser comparados, se calcularon cantidades de dosis relativa normalizando por la dosis depositada en hígado. La Tabla 4.2 muestra la dosis relativa a hígado para órganos de interés, tanto de los datos de referencia en la bibliografía como los calculados por el sistema desarrollado.

Estos valores muestran correctamente las diferencias entre fantomas virtuales no tan diferentes, lo cual evidencia la necesidad e importancia del desarrollo de un sistema capaz de realizar los cálculos de forma paciente-específico.

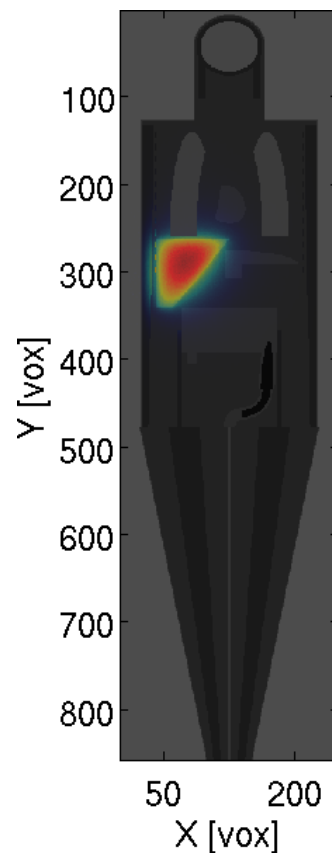


FIGURA 4.13: Distribución de dosis depositada en fantoma por fuente de ^{99m}Tc uniformemente distribuida en hígado calculada por medio de simulaciones MC en DOSIS a nivel de vóxel (2mm de lado).

4.3.3. Aproximación por simulación Monte Carlo

Se tomaron dos imágenes duales de SPECT-CT y se utilizaron para correr una simulación de transporte de radiación paciente-específica. Las imágenes se asumen perfectamente correlacionadas dentro de una incerteza aceptable propia del equipamiento SPECT-CT. Ésta constituye la primera condición para ser utilizadas en la modalidad en estudio de DOSIS.

Ambas imágenes fueron cargadas al sistema y se seleccionaron *slices* pertinentes para poder correr la simulación. Los *slices* simulados fueron elegidos utilizando la interfaz gráfica principal.

La imagen CT, por simplicidad, fue cortada en *slices* desde el número 10 al 90, y los materiales fueron seleccionados utilizando el paquete de selección de medios y segmentación de la imagen anatómica que se describió en el capítulo anterior. Para este caso fueron seleccionados 3 medios/materiales: vacío (que no es considerado como un medio por el código), aire seco, tejido blando y hueso compacto.

La imagen de SPECT con la información metabólica se corto también entre los *slices* 10 y 90. Luego, toda la información anatómica y metabólica definida es cargada (automáticamente en DOSIS) por el código principal, que posteriormente es compilado a través del botón correspondiente.

Para este caso fueron simuladas 10^6 cascadas primarias de un espectro de ^{90}Y .

Finalmente, la simulación corre y la pantalla muestra que se correrán exactamente $9,76 \times 10^5$ partículas, cálculo que realiza según la cantidad de vóxeles definidos por la geometría y la cantidad de partículas primarias que definió el usuario.

Una vez finalizada la simulación, el paquete de visualización desarrollado permite realizar diferentes tipos de vista de los resultados, entre ellos, perfiles de dosis, imágenes mixtas conteniendo la actividad y la dosis, cortes 2D de la distribución de dosis, o subvolúmenes e isovolúmenes correspondientes a los resultados obtenidos.

La Figura 4.14 muestra 2 de estos resultados visualizados como ejemplo de la experiencia utilizando ^{90}Y . Los textos escritos en idioma inglés corresponden al idioma en el que está escrito DOSIS y por *default* provee resultados de esta forma. Se decidió no cambiar estos gráficos para respetar la forma correcta de la salida del *software*.

4.3.4. Cálculo de sDPK

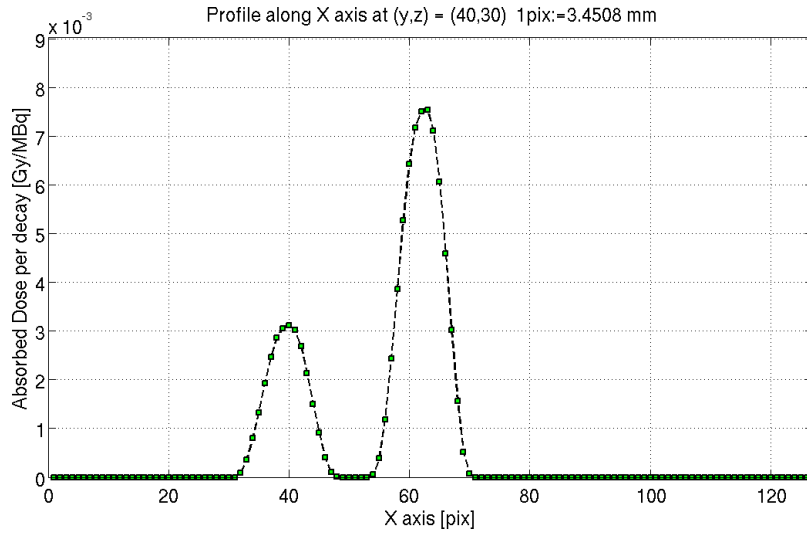
Se realizó un procedimiento análogo al seguido en la sección anterior para calcular distribución de dosis depositada, pero teniendo en cuenta ahora la definición del tejido por medio de una distribución homogénea de agua y calculando la distribución de dosis depositada por medio de *kernels* de sDPK utilizando el modelo desarrollado.

La Figura 4.15 muestra algunos de estos resultados.

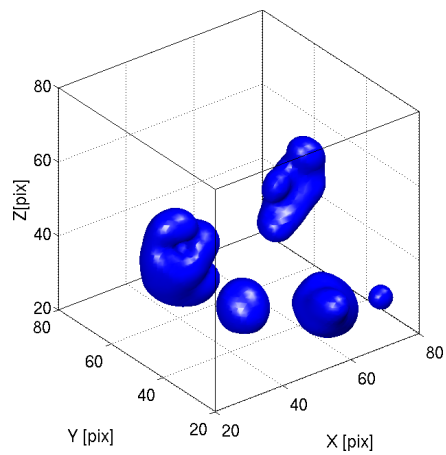
4.3.5. Comparaciones sobre fantomas estándar

Para poder comparar los resultados obtenidos con un código ya testeado basado en Fluka se consideraron resultados cualitativos reportados en la Figura 4.16 emulando el caso de un radioisótopo de ^{90}Y . Mientras que los resultados cuantitativos se pueden observar en los perfiles extraídos para diferentes *slices* mostrados en la Figura 4.17. En ambos casos se corrieron 10^8 cascadas.

Además, se realizó una comparación entre estos métodos y el modelo desarrollado para la convolución por sDPK utilizando el fantoma homogéneo.

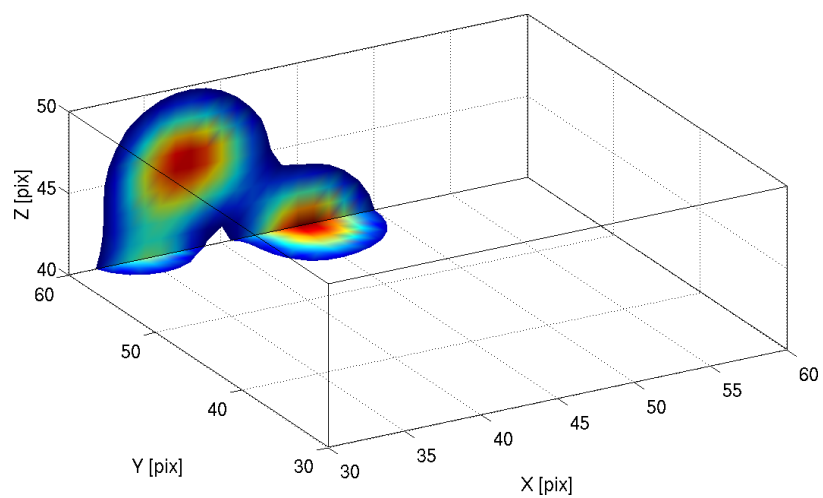


(a)

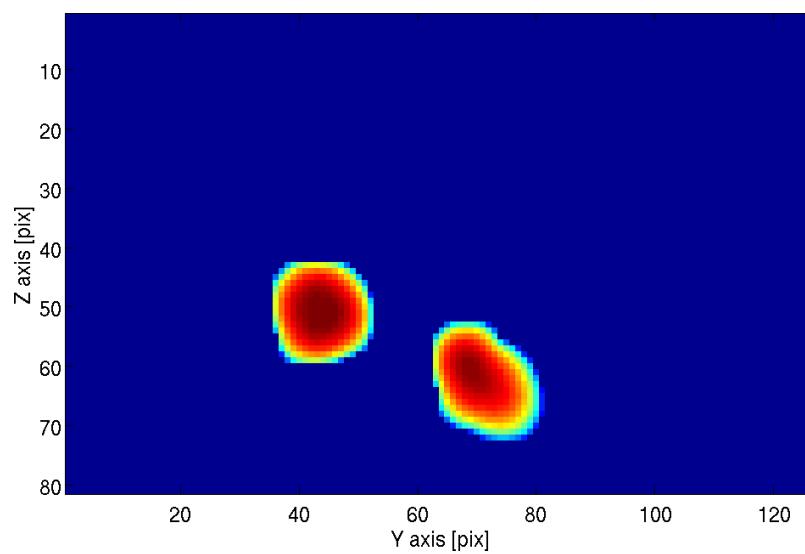


(b)

FIGURA 4.14: Ejemplos de resultados del paquete de visualización. Un perfil a lo largo del eje X en $y = 40$ y $z = 30$ (a); y un isovolumen utilizando el parámetro 10, y considerando una región arbitraria $(x, y, z) = (20 - 80, 20 - 80, 20 - 80)$ (b).



(a)



(b)

FIGURA 4.15: Algunos resultados del paquete de visualización. Un corte 2D en planos arbitrario (a) y una imagen 2D de un *slice* arbitrario también (b).

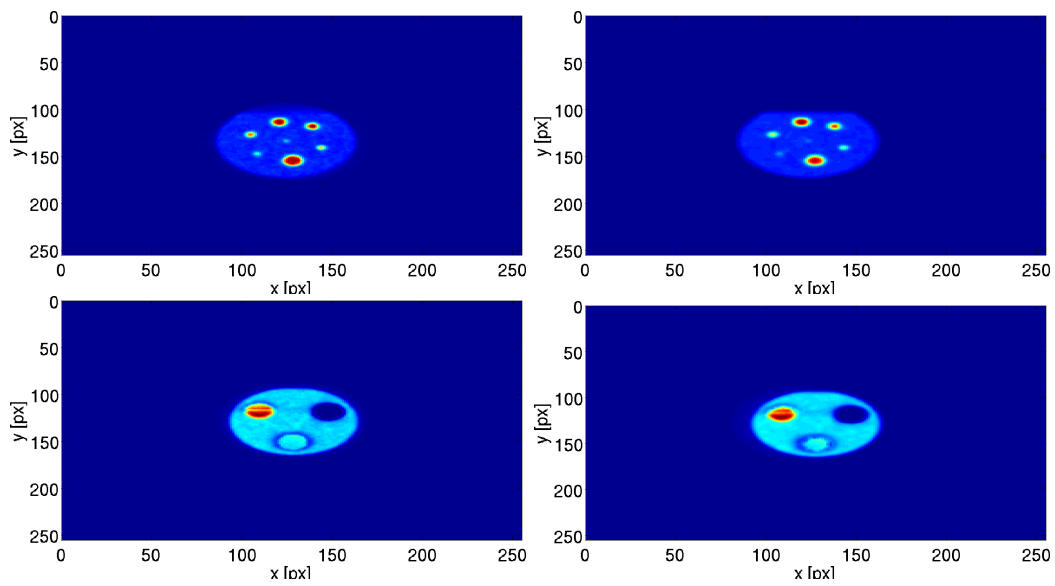


FIGURA 4.16: Distribución de dosis obtenida con el código Fluka (izquierda) y con el sistema DOSIS (derecha) para fantasmas homogéneos (arriba) y no-homogéneos (abajo).

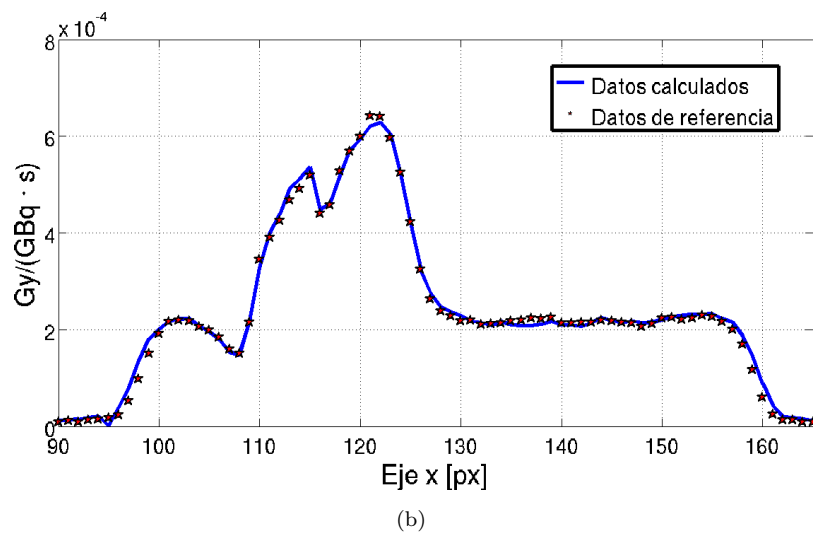
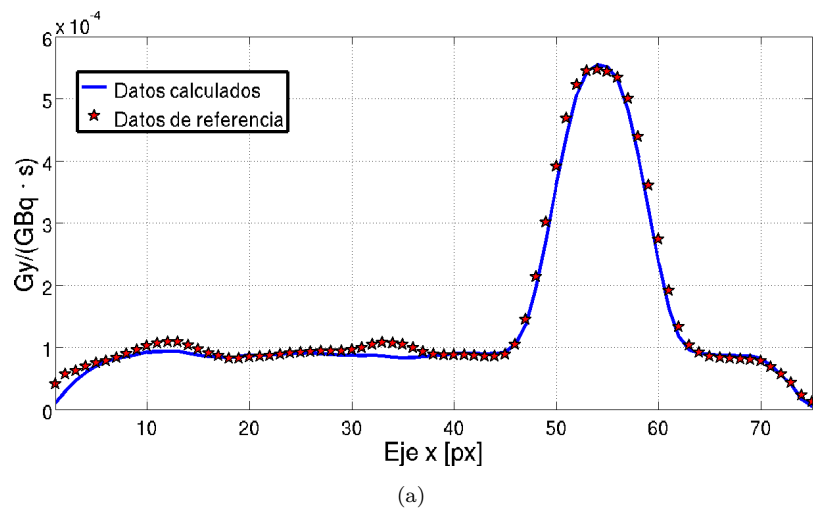


FIGURA 4.17: Comparación de perfiles transversales de dosis para fantomas homogéneo (a) e inhomogéneo (b).

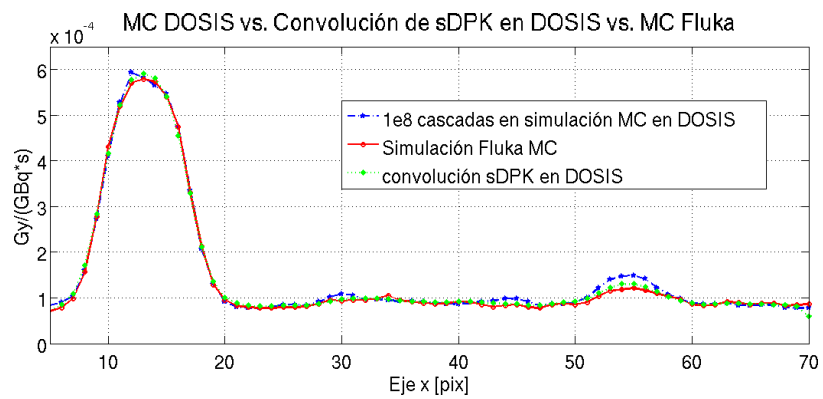


FIGURA 4.18: Cálculos estocásticos MC utilizando DOSIS y Fluka y cálculo por convolución de sDPK previamente calculado por simulación MC.

Capítulo 5

Conclusiones y discusiones

Este capítulo está dedicado a la discusión de los resultados obtenidos que han sido presentados previamente. Se presentan comentarios sobre los resultados más relevantes y algunas discusiones y perspectivas futuras. Finalmente, se listan desarrollos futuros que continuarán el trabajo realizado al momento.

5.1. La evolución temporal

Como se mostró en las Figuras 4.5 y 4.5, los códigos y rutinas desarrollados proveen una herramienta útil para evaluar el error que puede ser cometido en determinados cálculos dosimétricos.

El análisis sobre la evolución temporal de la RTE da al problema bases físicas fundamentales, y el sistema de cálculo desarrollado permite estimar caso por caso las incertezas involucradas cuando solo se pueden obtener una pequeña cantidad de imágenes a diferentes instantes de tiempo en un procedimiento de medicina nuclear.

Las curvas obtenidas utilizando el sistema desarrollado muestran convergencia cuando el número de imágenes consideradas es cercano a una cada 10 horas, como era de esperarse. Estos resultados convierten al nuevo sistema en una herramienta prometedora para la mejora de estimaciones dosimétricas.

En esta tesis, se consideró un caso simplificado pero como se muestra en las diferentes configuraciones geométricas, distribuciones de actividad simuladas y radionucleidos estudiados, se debe seguir un procedimiento análogo para obtener los resultados buscados en cada caso.

Con estos propósitos, el sistema desarrollado muestra una gran versatilidad para evaluar cuántas imágenes son necesarias para cada procedimiento dosimétrico en medicina nuclear dependiendo del error que se considere aceptable.

5.2. Aproximaciones de DPKs y valores S

Comparando con otros códigos MC utilizados, como es el caso de Fluka, el sistema muestra buen acuerdo en los cálculos de DPK. Además, algunos de estos resultados fueron comparados con datos publicados y los resultados de esta comparación se encuentran de acuerdo con la incerteza estadística aceptada.

También, el sistema es capaz de obtener resultados de sDPK para medios que poseen inhomogeneidades en su configuración geométrica. Por lo que puede ser analizado un amplio rango de diferentes posibilidades utilizando la herramienta desarrollada, brindando esperanzas sobre los futuros avances en formulaciones semi-empíricas de cálculos de DPK para medios no-homogéneos por medio de simulaciones MC.

Ha sido posible estimar, a primer orden, una fórmula analítica para calcular sDPK en un medio determinado, con propiedades electrónicas similares, desde un sDPK conocido sobre un medio de referencia arbitrario, por medio de la ecuación 2.43. Esta formulación teórica, basada en la ecuación de Bethe, muestra un gran acuerdo con los datos calculados para distancias de hasta el orden del R_{CSDA} de la fuente, para medios y energías de interés en medicina nuclear.

Ha sido posible también desarrollar un modelo y una serie de herramientas de *software* para el cálculo de distribuciones de dosis por medio de bases de datos de DPK con el objetivo de llevar a cabo dosimetría a nivel de voxel. Tanto las bases de datos de los DPK como los *kernels* voxelizados pueden ser obtenidos desde el mismo sistema desarrollado.

Por todo esto, la serie de herramientas desarrolladas y los modelos establecidos son capaces de evaluar cálculos de sDPK y sus correspondientes curvas para cualquier arreglo geométrico y fuente radioactiva de interés.

Según los resultados obtenidos, es posible resaltar que la aproximación por valores S (*S-values*) para dosimetría interna puede sufrir incertezas no desprecaibles principalmente derivadas de la utilización de fantomas estandarizados. Incluso, como se mostró anteriormente, entre fantomas virtuales no tan diferentes entre sí, como es el caso del MIRDose [Stabin (1996)] y el fantoma provisto por PENELOPE [Salvat *et al.* (2009)], lo cual evidencia inconsistencias que podrían deberse a esta diferencia pequeña entre los fantomas.

Por lo tanto, si se encuentran diferencias sustanciales aun cuando se calculan fracciones de dosis o valores S para diferentes fantomas antropomórficos, esto vuelve clara la necesidad de métodos adecuados especialmente a estas necesidades con el objetivo de satisfacer un buen control de la dosimetría interna paciente-específica.

5.3. Automatización de la dosimetría planar

Durante el desarrollo de la tesis se ha logrado estudiar procedimientos dosimétricos tradicionales en centros de medicina nuclear. Las dificultades involucradas en el seguimiento de cada uno de los pasos concernientes a la dosimetría planar hace necesario el desarrollo de una serie de herramientas capaces de automatizar cada paso y evitar las posibilidades de introducción de errores humanos en el proceso.

Ha sido posible desarrollar un sistema capaz de automatizar todos los pasos involucrados en el cálculo de las curvas de actividad y su correspondiente actividad acumulada. El sistema desarrollado a tal fin permite al usuario el análisis y procesamiento de imágenes planares, la correcta selección de regiones de interés y la cuantificación de la actividad dentro de estas ROIs. Además, el sistema tiene en cuenta características específicas del procedimiento como la corrección de las imágenes por medio de diferentes factores, la actividad administrada, etc.

5.4. Dosimetría 3D a nivel de voxel

Se logró desarrollar un sistema integrado y herramientas para realizar dosimetría de forma tal de obtener distribuciones de dosis 3D depositada por radionucleidos por medio de cálculos MC a nivel de voxel. Las herramientas desarrolladas son capaces de interpretar el protocolo para imágenes médicas DICOM como información que define las distribuciones de masa y actividad en el paciente. Y también provee una gran versatilidad en la utilización de códigos MC dedicados a la simulación del transporte de radiación, así como se ha desarrollado un nuevo código basado en las bibliotecas de física utilizadas por PENELOPE.

El sistema permite al usuario simular el transporte de radiación teniendo en cuenta tanto fotones como partículas β , que son las más utilizadas en procedimientos de medicina nuclear. Las bases de datos pueden ser extendidas de acuerdo con las necesidades del usuario y todo el procedimiento puede ser controlado desde una interfaz gráfica amigable desde el procesamiento de imágenes, la segmentación de la distribución de masa, la definición de parámetros de simulación típicos de códigos MC hasta

los enlaces necesarios para correr las simulaciones y la obtención de los resultados finales.

Además luego, a través de la misma UI, el usuario puede analizar y procesar los resultados obtenidos, utilizando un paquete especialmente desarrollado para la visualización de los mismos.

Y el sistema se encuentra preparado para calcular distribuciones de dosis depositada por medio de convolución de sDPKs en imágenes con información metabólica del paciente. Así, el sistema es capaz de ofrecer una UI para la carga de la distribución de masa del paciente y la correspondiente información metabólica y luego utilizar estos datos para estimar distribuciones de dosis por medio de cálculos utilizando sDPK previamente calculados. Para este propósito se desarrolló un paquete de visualización integrado a esta UI también.

Como se muestra en el Capítulo 4, se realizó un cálculo utilizando dos métodos propuestos para dosimetría 3D a nivel de voxel, el correspondiente a simulaciones MC y el que implementa sDPK para convolución sobre la actividad, que muestra resultados concordantes con datos calculados utilizando el código MC Fluka.

5.5. Desarrollos futuros previstos

Con el objetivo de completar los desarrollos de esta tesis de forma tal de darle utilidad práctica en procedimientos cotidianos de medicina nuclear, se ha establecido la siguiente lista de trabajos a ser realizados en los próximos meses:

- desarrollar un exhaustivo análisis sobre casos reales que permita predecir con seguridad y precisión aceptable cuántas imágenes son necesarias para obtener una incerteza razonable en cálculos dosimétricos para radionucleidos específicos y órganos de interés
- con el objetivo de estudiar la *performance* de las rutinas implementadas para la caracterización de las ROIs y las curvas de evolución temporal de la actividad y su correspondiente actividad acumulada, será necesario implementar interfaces de comunicación de DOSIS con otro *software* comercial en cálculos utilizando *workstations* disponibles. La imposibilidad de obtener una forma adecuada de compatibilización con estos sistemas limita y hasta evita las chances de realizar tests de comparación de forma sistemática.
- desarrollar un modelo teórico y las aproximaciones correspondientes para obtener curvas de sDPK analíticas que tengan en cuenta inhomogeneidades

- desarrollar un modelo capaz de tener en cuenta curvas de sDPK calculadas considerando inhomogeneidades para realizar dosimetría 3D voxelizada, como ha sido desarrollado para el caso de medios homogéneos.
- desarrollar una extensa base de datos para un medio tradicionalmente utilizado en este tipo de procedimientos para las energías comúnmente involucradas con el objetivo de utilizarla como referencia para cálculos de sDPK sobre otros medios.
- generar tablas de valores S para diferentes fantomas establecidos con el objetivo de lograr la independencia del módulo dedicado a la dosimetría planar, de otros códigos comerciales y complementar el desarrollo de forma tal de poder realizar cálculos dosimétricos en el mismo sistema.
- calcular sDPK para partículas alfa y otros iones pesados con el objetivo de avanzar al desarrollo de un sistema capaz de realizar dosimetría no convencional en medicina nuclear.

Bibliografía

- Ackroyd, R.T. 1983. A finite element method for neutron transport–vii. completely boundary-free maximum principle for the first-order boltzmann equation. **10**(5), 243–261.
- Arridge, S.R., Schweiger, M., Hiraoka, M., & Delpy, D.T. 1993. A finite element approach for modeling photon transport in tissue. *Med. Phys.*, **20**(2).
- Battistoni, G., Cerutti, F., Fasso, A., Ferrari, A., Muraro, S., Ranft, J., Roesler, S., & Sala, P.R. 2007. The FLUKA code: Description and benchmarking. *Page 31 of: AIP Conference Proceedings*, vol. 896.
- 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. 1999. MIRD Pamphlet no. 17 : The dosimetry of nonuniform activity distributions radionuclide S values at the voxel level. *J Nucl Med*, **40**(1), 11S–36S.
- Botta, F., Mairani, A., Battistoni, G., Fassò, A., Ferrari, A., Ferrari, M., Paganelli, G., Pedroli, G., & Valente, M. 2011. Calculation of electron and isotopes dose point kernels with FLUKA Monte Carlo code for dosimetry in nuclear medicine therapy. *Med. Phys.*, **38**(7), 3944–3954.
- Chao, T-C, Wang, C-C, Li, J., Li, C., & Tung, C-J. 2012. Cellular- and micro-dosimetry of heterogeneously distributed tritium. *International Journal of Radiation Biology*, **88**, 151–157.
- Clairand, I., Bouchet, L.G., Ricard, M., Durigon, M., Di Paola, M., & Aubert, B. 2000. Improvement of internal dose calculations using mathematical models of different adult heights. *Physics in medicine and biology*, **45**(10), 2771–85.
- Cremonesi, M., Ferrari, M., Bodei, L., Tosi, G., & Paganelli, G. 2006. Dosimetry in peptide radionuclide receptor therapy: a review. *Journal of Nuclear Medicine*, **47**(9), 1467–1475.
- Cristy, M. 1980. *Mathematical phantoms representing children of various ages for use in estimates of internal dose*. ORNL - US Department of Energy.

- Divoli, A., Chiavassa, S., Ferrer, L., Barbet, J., Flux, G.D., & Bardiès, M. 2009. Effect of patient morphology on dosimetric calculations for internal irradiation as assessed by comparisons of Monte Carlo versus conventional methodologies. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, **50**(2), 316–23.
- Flower, M.A., & McCready, V.R. 1997. Radionuclide therapy dose calculations: what accuracy can be achieved? *European journal of nuclear medicine*, **24**(12), 1462–4.
- Frey, E.C., Humm, J.L., & Ljungberg, M. 2012. Accuracy and Precision of Radioactivity Quantification in Nuclear Medicine Images. *Semin Nucl Med*, **42**, 208–218.
- Furhang, E.E., Sgouros, G., & Chui, C-S. 1996. Radionuclide photon dose kernels for internal emitter dosimetry. *Medical physics*, **23**, 759.
- Holstensson, M., Partridge, M., Buckley, S.E., & Flux, G.sD. 2010. The effect of energy and source location on gamma camera intrinsic and extrinsic spatial resolution: an experimental and Monte Carlo study. *Phys Med Biol*, **55**(6), 1735–1751.
- Huang, C-Y, Guatelli, S., Oborn, B.M., & Allen, B.J. 2012. Microdosimetry for Targeted Alpha Therapy of Cancer. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, **2012**.
- ICRP. 1991. *Publication 60*. Tech. rept. 1/3. International Commission on Radiological Protection, Pergamon Press, New York.
- Joiner, M., & van der Kogel, A.J. 2009. *Basic clinical radiobiology*. CRC Press.
- Lampinen, J.S., Pohjonen, H.K., & Savolainen, S.E. 1998. Calculating internal dose by convolution from SPECT/MR fusion images. *Annals of Nuclear Medicine*, **12**(1), 1–5.
- Larson, S.M., Carrasquillo, J.A., & Reynolds, J.C. 1986. Therapeutic applications of radiolabeled antibodies: current situations and prospects. *Nucl Med Biol*, **13**, 207–213.
- Livingood, J.J., & Seaborg, G.T. 1938a. Long-Lived Radio Cobalt Isotopes. *Physical Review*, **53**, 847–848.
- Livingood, J.J., & Seaborg, G.T. 1938b. Radioactive Isotopes of Iodine. *Phys. Rev.*, **54**(Nov), 775–782.
- Mainegra-Hing, E., Rogers, D.W.O., & Kawrakow, I. 2005. Calculation of photon energy deposition kernels and electron dose point kernels in water. *Medical Physics*, **32**(3), 685.

- Pain, C.C., Eaton, M.D., Smedley-Stevenson, R.P., Goddard, A.J.H., Piggott, M.D., & de Oliveira, C.R.E. 2006. Space-time streamline upwind Petrov-Galerkin methods for the Boltzmann transport equation. *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*, **195**(33-36), 4334–4357.
- Pérez, P., Botta, F., Pedroli, G., & Valente, M. 2011. *Dosimetry for Beta-Emitter Radionuclides by Means of Monte Carlo Simulations*. InTech. Chap. 11, pages 265–286.
- Pérez, P., Botta, F., Cremonesi, M., Ferrari, M., Guerriero, F., Malano, F.M., Pedroli, G., & Valente, M. 2013 (June). *DOSIS (Dosimetry Optimization System and Integrated Software): An integrated toolkit for patient specific internal dosimetry*. 60th Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging Annual Meeting. Vancouver, Canada.
- Prestwich, W.V., Chan, L.B., Kwok, C.S., & Wilson, B. 1985. Dose point kernels for beta-emitting radioisotopes. *Pages 545–561 of: Proceedings of the fourth international radiopharmaceutical dosimetry simposium*. US Department of Energy.
- Prestwich, W.V., Nunes, J., & Kwok, C.S. 1989. Beta Dose Point Kernels for Radionuclides of Potential Use in Radioimmunotherapy. *J Nucl Med*, **30**(6), 1036–1046.
- Salvat, F., Fernandez-Varea, J.M., & Sempau, J. 2009. *PENELOPE-2008: A Code System for Monte Carlo Simulation of Electron and Photon Transport*. Nuclear Energy Agency.
- Segre, E., & Seaborg, G.T. 1938. Discovery of technetium. *Phys Rev*, **54**, 772.
- Sgouros, G. 2005. Dosimetry of Internal Emitters. *J Nucl Med*, **46**(1), 18S–27S.
- Sgouros, G., Kolbert, K.S., Sheikh, A., Pentlow, K.S., Mun, E.F., Barth, A., Robbins, R.J., & Larson, S.M. 2004. Patient-Specific Dosimetry for ¹³¹I Thyroid Cancer Therapy Using ¹²⁴I PET and 3-Dimensional-Internal Dosimetry (3D-ID) Software. *J. Nucl. Med.*, **45**, 1366–1372.
- Sjögreen, K., Ljungberg, M., Wingårdh, K., Earlandsson, K., & Strand, S-E. 2001. Registration of emission and transmission whole-body scintillation-camera images. *J Nucl Med*, **42**(10), 1563–1570.
- Sjögreen, K., Ljungberg, M., Wingårdh, K., Minarik, D., & Strand, S-E. 2005. The LundADose Method for Planar Image Activity Quantification and Absorbed-Dose Assessment in Radionuclide Therapy. *CANCER BIOTHERAPY & RADIOPHARMACEUTICALS*, **20**(1), 92–97.
- Sorenson, J.A., Phelps, M.E., & Cherry, S.R. 1987. *Physics in nuclear medicine*. Grune & Stratton Orlando.

- Spencer, L.V. 1955. Theory of Electron Penetration. *Phys. Rev.*, **98**(Jun), 1597–1615.
- Stabin, M.G. 1996. MIRDOSE: Personal computer software for internal dose assessment in nuclear medicine. *J. Nucl. Med.*, 538–546.
- Stabin, M.G. 2006. Nuclear medicine dosimetry. *Physics in medicine and biology*, **51**(13), R187–202.
- Stabin, M.G. 2007. *Radiation protection and dosimetry: an introduction to health physics*. Springer.
- Stabin, M.G. 2008. *Fundamentals of nuclear medicine dosimetry*. Springer.
- Stabin, M.G., Sparks, R.B., & Crowe, E. 2005. OLINDA/EXM: the second-generation personal computer software for internal dose assessment in nuclear medicine. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, **46**(6), 1023–7.
- Wang, L.V., & Wu, H. 2007. *Biomedical Optics: Principles and Imaging*. Wiley.
- Williams, M.M.R. 1979. The role of the Boltzmann transport equation in radiation damage calculations. *Progress in Nuclear Energy*, **3**, 1–65.