



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MÉXICO
INSTITUTO NACIONAL DE
INVESTIGACIONES NUCLEARES



ININ

FACULTAD DE MEDICINA
MAESTRÍA EN FÍSICA MÉDICA

*Dosimetría estimada en pacientes sometidos a
tratamientos de Actinio 225 (^{225}Ac) a partir de
imágenes de biodistribución con $^{99\text{m}}\text{Tc}$*

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRO EN FÍSICA MÉDICA

PRESENTA

Alejandro Ortiz Pérez

Comité de tutores:

Dra. en C. Clara Leticia Santos Cuevas

Dr. en NyMNT. Gerardo Julián Ramírez Nava

Dra. en C.S. Liliana Aranda Lara



TOLUCA, ESTADO DE MÉXICO 2021



ININ

El presente trabajo se desarrolló en las instalaciones del **Laboratorio Nacional de Investigación y Desarrollo de Radiofármacos del Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares (ININ)**, bajo la dirección de la **Dra. Clara Leticia Santos Cuevas**.

AGRADECIMIENTOS INSTITUCIONALES

Agradezco al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por la beca de Maestría otorgada.

A la Universidad Autónoma del Estado de México por darme la oportunidad de realizar la Maestría en Física Médica.

ABREVIATURAS

Bd	Barendsen
BED	Dosis biológica equivalente, por sus siglas en inglés
CDR	Respuesta del colimador-detector, por sus siglas en inglés
CFOV	Campo de visión central, por sus siglas en inglés
CT	Tomografía computarizada, por sus siglas en inglés
ET	Tomografía por emisión, por sus siglas en inglés
EUD	Dosis uniforme equivalente, por sus siglas en inglés
FDA	Administración de Medicamentos y Alimentos, por sus siglas en inglés
FOV	Campo de visión, por sus siglas en inglés
FWHM	Anchura a media altura, por sus siglas en inglés
Gy	Gray
HEUHR	Alta energía de ultra alta resolución, por sus siglas en inglés
ICRP	Comisión Internacional de Protección Radiológica, por sus siglas en inglés
IU	Uniformidad integral, por sus siglas en inglés
LET	Transferencia lineal de energía, por sus siglas en inglés
mAbs	Anticuerpos monoclonales, por sus siglas en inglés
MIRD	Comité Médico de Radiación Interna, por sus siglas en inglés
MLEM	Maximización de la expectativa de máxima verosimilitud, por sus siglas en inglés
OIEA	Organismo Internacional de Energía Atómica
OSEM	Maximización de expectativa de subconjuntos ordenados, por sus siglas en inglés
PET	Tomografía por emisión de positrones, por sus siglas en inglés
PMT's	Tubos fotomultiplicadores, por sus siglas en inglés
RBE	Eficacia biológica relativa, por sus siglas en inglés

ROI	Región de interés, por sus siglas en inglés
SF	Fracción de supervivencia, por sus siglas en inglés
SPECT	Tomografía computarizada por emisión de fotón único, por sus siglas en inglés
Sv	Sievert
TAT	Terapia alfa dirigida, por sus siglas en inglés
TNE	Tumores neuroendocrinos
UD	Uniformidad diferencial, por sus siglas en inglés
UFOV	Campo de visión usable, por sus siglas en inglés
UHS	Ultra alta sensibilidad, por sus siglas en inglés
VOI	Volumen de interés, por sus siglas en inglés

ÍNDICE GENERAL

Abreviaturas	VII
Lista de figuras	XI
Lista de tablas	XII
Resumen	XVI
Summary	XVIII
1. Introducción	1
2. Estado del arte	4
2.1. Planteamiento del problema	9
2.2. Pregunta de investigación	10
2.3. Hipótesis	10
2.4. Objetivos	10
2.4.1. General	10
2.4.2. Específicos	10
3. Marco Teórico	11
3.1. Radiactividad	11
3.2. Mecanismos de transformación	11
3.2.1. Beta	11
3.2.2. Captura electrónica	12
3.2.3. Transiciones isoméricas	12
3.2.4. Desintegración alfa	12
3.3. Tumores neuroendocrinos	13
3.4. Radiofármacos	14

3.5.	^{99m}Tc Tecnecio	15
3.6.	Dosimetría interna en medicina nuclear	16
3.6.1.	Magnitudes físicas	18
3.6.2.	Dosimetría de partículas α	20
3.6.3.	Magnitudes de protección, dosis equivalente y dosis efectiva	21
3.6.4.	Magnitudes relevantes para efectos deterministas	22
3.7.	Radiobiología de partículas α	23
3.8.	Imagen médica nuclear	25
3.8.1.	Cámara gamma o cámara Anger	25
3.8.2.	PET	26
3.8.3.	SPECT	27
3.9.	Métodos de cuantificación de imágenes	29
3.9.1.	Método de vistas conjugadas	30
3.9.2.	Cuantificación de imágenes de SPECT	31
3.9.3.	Método híbrido SPECT/Planar	36
3.10.	Factores que afectan la cuantificación de la actividad y sus métodos de corrección	37
3.10.1.	Dispersión	37
3.10.2.	Atenuación	39
3.10.3.	Corrección por radiación de fondo: Método de Buijs	40
3.10.4.	Corrección por tiempo muerto	41
3.10.5.	Respuesta del detector-colimador	41
3.10.6.	Efecto de volumen parcial	42
3.11.	Modelos radiofarmacocinéticos	42
3.12.	Planeación de la radioterapia interna	43
4.	Metodología	45
4.1.	Criterios de inclusión y exclusión de pacientes en el protocolo de dosimetría interna	45
4.2.	Modelos biocinéticos, radiofarmacocinéticos y el coeficiente de actividad integrado en el tiempo del ^{225}Ac	46
4.3.	Cálculo de dosis absorbida por unidad de actividad administrada	49

<i>ÍNDICE GENERAL</i>	XI
5. Resultados y discusión	53
5.1. Porcentajes de captación del ^{225}Ac -Octreótido	53
5.2. Dosis absorbida por unidad de actividad administrada y actividad máxima tolerada del radiofármaco terapéutico ^{225}Ac -Octreótido	59
5.3. Resumen de resultados obtenidos de los cuatro pacientes	92
6. Conclusiones	97
Bibliografía	97
Anexos	106
Artículo enviado	106
Participación en congreso	107

ÍNDICE DE FIGURAS

2.1. LET en función de la distancia recorrida en el tejido por las partículas α típicas emitidas por radionúclidos que se emplean en la terapia alfa dirigida. Modificado de [15].	6
2.2. Esquema de desintegración del ^{225}Ac [13].	7
3.1. Distribución de los tumores neuroendocrinos. Modificado de [22].	13
3.2. Radiofármaco de reconocimiento específico [28].	15
3.3. Técnicas de imágenes médicas. Modificado de [44].	26
3.4. Descripción esquemática de los principios y componentes básicos de una cámara gamma. Modificado de [44].	27
3.5. Equipo PET/CT [49].	28
3.6. Equipo SPECT/CT [52].	29
3.7. Imágenes anterior y posterior de cuerpo entero.	31
3.8. Esquema del algoritmo iterativo de reconstrucción. Modificado de [44]. . .	35
4.1. Modelos de biodistribución del ^{225}Ac -Octreótido del primer paciente extrapolados del modelo biocinético obtenido experimentalmente con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Octreótido.	47
4.2. Modificación de los datos de entrada.	49

ÍNDICE DE TABLAS

2.1. Isótopos α emisores para aplicaciones terapéuticas en medicina nuclear [13].	6
2.2. Descripción general de la experiencia clínica con radioligandos marcados con ^{225}Ac .	8
3.1. Propiedades nucleares y fisicoquímicas del $^{99\text{m}}\text{Tc}$.	16
3.2. Factores de ponderación de la radiación recomendados [39].	21
3.3. Factores de ponderación recomendados para los tejidos [39].	22
4.1. Porcentajes de captación del $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Octreótido del primer paciente. Tomado de [63].	46
4.2. Coeficiente de actividad integrada en el tiempo para los riñones.	48
4.3. Dosis absorbida por unidad de actividad administrada ($\text{mBd}_{\text{RBE5}}/\text{MBq}$).	51
5.1. Porcentajes de captación del ^{225}Ac -Octreótido, obtenidos del primer paciente al que se le administró $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Octreótido.	53
5.2. Porcentajes de captación del ^{225}Ac -Octreótido, obtenidos del segundo paciente al que se le administró $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Octreótido.	54
5.3. Porcentajes de captación del ^{225}Ac -Octreótido, obtenidos del tercer paciente al que se le administró $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Octreótido.	55
5.4. Porcentajes de captación del ^{225}Ac -Octreótido, obtenidos del tercer paciente al que se le administró $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Octreótido.	56
5.5. Porcentajes de captación del ^{225}Ac -Octreótido, obtenidos de la cuarta paciente a la que se le administró $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Octreótido.	57
5.6. Porcentajes de captación del ^{225}Ac -Octreótido, obtenidos de la cuarta paciente a la que se le administró $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Octreótido.	58
5.7. Modelos radiofarmacocinéticos y el coeficiente de actividad integrado del paciente 1.	63

5.8. Modelos radiofarmacocinéticos del ^{225}Ac -Octreótido del segundo paciente (Método 2D).	64
5.9. Modelos radiofarmacocinéticos del ^{225}Ac -Octreótido del segundo paciente (Método híbrido (2D/3D)).	65
5.10. Modelos radiofarmacocinéticos del ^{225}Ac -Octreótido del tercer paciente (Método 2D).	66
5.11. Modelos radiofarmacocinéticos del ^{225}Ac -Octreótido del tercer paciente (Método 2D).	67
5.12. Modelos radiofarmacocinéticos del ^{225}Ac -Octreótido del tercer paciente (Método híbrido (2D/3D)).	68
5.13. Modelos radiofarmacocinéticos del ^{225}Ac -Octreótido del tercer paciente (Método híbrido (2D/3D)).	69
5.14. Modelos radiofarmacocinéticos del ^{225}Ac -Octreótido de la cuarta paciente (Método 2D).	70
5.15. Modelos radiofarmacocinéticos del ^{225}Ac -Octreótido de la cuarta paciente (Método 2D).	71
5.16. Modelos radiofarmacocinéticos del ^{225}Ac -Octreótido de la cuarta paciente (Método híbrido (2D/3D)).	72
5.17. Modelos radiofarmacocinéticos del ^{225}Ac -Octreótido de la cuarta paciente (Método híbrido (2D/3D)).	73
5.18. Dosis absorbidas por ^{225}Ac -Octreótido del primer paciente (Método 2D), en términos de Bd_{RBE5}	74
5.19. Dosis absorbidas por ^{225}Ac -Octreótido del primer paciente (Método híbrido 2D/3D), en términos de Bd_{RBE5}	75
5.20. Dosis absorbidas por ^{225}Ac -Octreótido del segundo paciente (Método 2D), en términos de Bd_{RBE5} , Caso 1.	76
5.21. Dosis absorbidas por ^{225}Ac -Octreótido del segundo paciente (Método híbrido (2D/3D)), en términos de Bd_{RBE5} , Caso 1.	77
5.22. Dosis absorbidas por ^{225}Ac -Octreótido del segundo paciente (Método 2D), en términos de Bd_{RBE5} , Caso 2.	78
5.23. Dosis absorbidas por ^{225}Ac -Octreótido del segundo paciente (Método híbrido (2D/3D)), en términos de Bd_{RBE5} , Caso 2.	79

5.24. Dosis absorbidas por ^{225}Ac -Octreótido del tercer paciente (Método 2D), en términos de Bd_{RBE5} , Caso 1.	80
5.25. Dosis absorbidas por ^{225}Ac -Octreótido del tercer paciente (Método 2D), en términos de Bd_{RBE5} , Caso 1.	81
5.26. Dosis absorbidas por ^{225}Ac -Octreótido del tercer paciente (Método híbrido (2D/3D)), en términos de Bd_{RBE5} , Caso 1.	82
5.27. Dosis absorbidas por ^{225}Ac -Octreótido del tercer paciente (Método híbrido (2D/3D)), en términos de Bd_{RBE5} , Caso 1.	83
5.28. Dosis absorbidas por ^{225}Ac -Octreótido del tercer paciente (Método 2D), en términos de Bd_{RBE5} , Caso 2.	84
5.29. Dosis absorbidas por ^{225}Ac -Octreótido del tercer paciente (Método híbrido (2D/3D)), en términos de Bd_{RBE5} , Caso 2.	85
5.30. Dosis absorbidas por ^{225}Ac -Octreótido de la cuarta paciente (Método 2D), en términos de Bd_{RBE5} , Caso 1.	86
5.31. Dosis absorbidas por ^{225}Ac -Octreótido de la cuarta paciente (Método 2D), en términos de Bd_{RBE5} , Caso 1.	87
5.32. Dosis absorbidas por ^{225}Ac -Octreótido de la cuarta paciente (Método híbrido (2D/3D)), en términos de Bd_{RBE5} , Caso 1.	88
5.33. Dosis absorbidas por ^{225}Ac -Octreótido de la cuarta paciente (Método híbrido (2D/3D)), en términos de Bd_{RBE5} , Caso 1.	89
5.34. Dosis absorbidas por ^{225}Ac -Octreótido de la cuarta paciente (Método 2D), en términos de Bd_{RBE5} , Caso 2.	90
5.35. Dosis absorbidas por ^{225}Ac -Octreótido de la cuarta paciente (Método híbrido (2D/3D)), en términos de Bd_{RBE5} , Caso 2.	91
5.36. Dosis absorbida (Bd) por ciclo de tratamiento con ^{225}Ac -Octreótido (Método 2D) siguiendo el enfoque de Ballal <i>et al.</i> [65].	93
5.37. Dosis absorbida (Bd) por ciclo de tratamiento con ^{225}Ac -Octreótido (Método híbrido 2D/3D) siguiendo el enfoque de Ballal <i>et al.</i> [65].	93

RESUMEN

Introducción: La Terapia Alfa Dirigida (TAT, Targeted Alpha Therapy), es una modalidad de radioterapia interna sistémica que administra dosis terapéutica de radiación ionizante a las células de cáncer, mediante el direccionamiento de una molécula de reconocimiento específico marcada con un emisor de partículas α . En años recientes, las terapias dirigidas con ^{225}Ac han demostrado ser una nueva opción para el tratamiento de diversas neoplasias. El éxito atribuido a este radionúclido se debe a las propiedades tanto físicas como radiobiológicas de los emisores α . Sin embargo, debido a la baja probabilidad de emisión de fotones γ , la actividad administrada, así como la tecnología actual de procesamiento de imágenes nucleares, no es factible obtener imágenes para dosimetría. Un método indirecto para obtener información biocinética y radiofarmacocinética de los radiofármacos terapéuticos, como el ^{225}Ac , es utilizar moléculas de reconocimiento específico que se marcan con un radionúclido para diagnóstico y otro para terapia, utilizando la misma molécula o moléculas muy parecidas. **Metodología:** Se cuantificaron imágenes del radiofármaco para diagnóstico $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Octreótido de cuatro pacientes con tumores neuroendocrinos utilizando el método de vistas conjugadas (2D) y el método tridimensional (SPECT/CT). Los datos obtenidos con el radiofármaco para diagnóstico se utilizaron para establecer los modelos biocinéticos y radiofarmacocinéticos del ^{225}Ac . Finalmente, aplicando el formalismo MIRD y el software OLINDA/EXM V1.1 se estimaron las dosis absorbidas por unidad de actividad administrada ($\text{mBd}_{\text{RBE5}}/\text{MBq}$) y las actividades máximas tolerables del radiofármaco terapéutico ^{225}Ac -Octreótido, teniendo en cuenta que los órganos en riesgo no superen el umbral de dosis absorbida que daría lugar a efectos deterministas. **Resultados:** Las estimaciones dosimétricas del radiofármaco ^{225}Ac -Octreótido asumiendo una RBE de 5 para las partículas α revelaron, a partir de las cuantificaciones 2D, dosis promedio de $0.67 \text{ Bd}_{\text{RBE5}}/\text{MBq}$ para los riñones, $0.15 \text{ Bd}_{\text{RBE5}}/\text{MBq}$ para el hígado, $1.15 \text{ Bd}_{\text{RBE5}}/\text{MBq}$ para el hígado con lesión, $0.67 \text{ Bd}_{\text{RBE5}}/\text{MBq}$ para el bazo, $0.16 \text{ Bd}_{\text{RBE5}}/\text{MBq}$ para la vejiga y $0.02 \text{ Bd}_{\text{RBE5}}/\text{MBq}$ para la médula ósea, en tanto que utili-

zando el enfoque híbrido 2D/3D las dosis promedio fueron de 0.75 Bd_{RBE5}/MBq para los riñones, 0.23 Bd_{RBE5}/MBq para el hígado, 0.74 Bd_{RBE5}/MBq para el hígado con lesión, 0.50 Bd_{RBE5}/MBq para el bazo, 0.19 Bd_{RBE5}/MBq para la vejiga y 0.01 Bd_{RBE5}/MBq para la médula ósea. **Conclusiones:** Los órganos que limitarían la actividad a administrar a los pacientes son el bazo, los riñones y el hígado. Las dosis absorbidas en las lesiones están dentro de rangos aceptables, pero podrían dar lugar a efectos deterministas. Los resultados dosimétricos arrojaron una variación individual sustancial entre pacientes, por lo que la dosimetría personalizada y/o individualizada debe ser un requisito previo al tratamiento como dosimetría de seguridad, a fin de garantizar que los órganos en riesgo no superen las dosis máximas tolerables.

SUMMARY

Introduction: Targeted Alpha Therapy (TAT) is a systemic internal radiotherapy modality that delivers therapeutic doses of ionizing radiation to cancer cells, by targeting a specific recognition molecule labeled with a particle emitter α . In recent years, targeted therapies with ^{225}Ac have proven to be a new option for the treatment of various neoplasms. The success attributed to this radionuclide is due to both the physical and radiobiological properties of the emitters α . However, due to the low probability of photon emission γ , managed activity, as well as current nuclear imaging technology, imaging for dosimetry is not feasible. An indirect method of obtaining biokinetic and radiopharmacokinetic information on therapeutic radiopharmaceuticals, such as ^{225}Ac , is to use specific recognition molecules that are labeled with one radionuclide for diagnosis and another for therapy, using the same molecule or highly effective molecules similar.

Methodology: Images of the diagnostic radiopharmaceutical $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Octreotido from four patients with neuroendocrine tumors were quantified using the conjugate view method (2D) and the three-dimensional method (SPECT/CT). The data obtained with the diagnostic radiopharmaceutical were used to establish the biokinetic and radiopharmacokinetic models of ^{225}Ac . Finally, applying the MIRD formalism and the OLINDA/EXM V1.1 software, the absorbed doses per unit of administered activity ($\text{mBd}_{\text{RBE5}}/\text{MBq}$) and the maximum tolerable activities of the therapeutic radiopharmaceutical ^{225}Ac -Octreotido, taking into account that the organs at risk do not exceed the absorbed dose threshold that would lead to deterministic effects.

Results: The dosimetric estimates of the radiopharmaceutical ^{225}Ac -Octreotido assuming an RBE of 5 for the α particles revealed, from the 2D quantifications, an average dose of $0.67 \text{ Bd}_{\text{RBE5}}/\text{MBq}$ for kidneys, $0.15 \text{ Bd}_{\text{RBE5}}/\text{MBq}$ for liver, $1.15 \text{ Bd}_{\text{RBE5}}/\text{MBq}$ for damaged liver, $0.67 \text{ Bd}_{\text{RBE5}}/\text{MBq}$ for spleen, $0.16 \text{ Bd}_{\text{RBE5}}/\text{MBq}$ for the bladder and $0.02 \text{ Bd}_{\text{RBE5}}/\text{MBq}$ for the bone marrow, while using the hybrid 2D / 3D approach the average doses were $0.75 \text{ Bd}_{\text{RBE5}}/\text{MBq}$ for kidneys, $0.23 \text{ Bd}_{\text{RBE5}}/\text{MBq}$ for liver, $0.74 \text{ Bd}_{\text{RBE5}}/\text{MBq}$ for damaged liver, $0.50 \text{ Bd}_{\text{RBE5}}/\text{MBq}$ for the

spleen, $0.19 \text{ Bd}_{\text{RBE5}}/\text{MBq}$ for the bladder and $0.01 \text{ Bd}_{\text{RBE5}}/\text{MBq}$ for the bone marrow.

Conclusions: The organs that would limit the activity to be administered to patients are the spleen, kidneys and liver. The absorbed doses in the lesions are within acceptable ranges, but could lead to deterministic effects. The dosimetric results yielded substantial individual variation between patients, so personalized and/or individualized dosimetry should be a pre-treatment requirement as safety dosimetry, in order to ensure that organs at risk do not exceed the maximum tolerable doses.

CAPÍTULO 1

INTRODUCCIÓN

Los tumores neuroendocrinos (TNE) son un grupo raro y heterogéneo de neoplasias de crecimiento lento que surgen de células del sistema neuroendocrino con diversos comportamientos clínicos y que pueden aparecer en cualquier órgano, aunque la mayoría se encuentra más comúnmente en el tracto intestinal y el páncreas. Los TNE son relativamente raros, sin embargo, su incidencia ha aumentado sustancialmente en los últimos años debido a varios motivos, en particular a la mejoría de las técnicas diagnósticas. Sin embargo, a causa de su naturaleza asintomática y no dolorosa los TNE son metastásicos al momento del diagnóstico [1] [2] [3].

La terapia con radionúclidos receptores de péptidos (PRRT, Peptide Receptor Radionuclide Therapy), que utiliza análogos de somatostatina marcados con emisores de partículas β , como ^{177}Lu o ^{90}Y , ha demostrado ser una de las terapias más prometedoras para el tratamiento de pacientes con TNE metastásicos y/o irresecables bien diferenciados. Aunque se puede lograr la remisión en un alto porcentaje, algunos tumores no responden al tratamiento. Por otra parte, la TAT es una modalidad de radioterapia interna sistémica que administra una dosis terapéutica de radiación ionizante a las células de cáncer, mediante el direccionamiento de una molécula de reconocimiento específico marcada con un emisor de partículas α . Las terapias dirigidas con ^{225}Ac tienen ventajas potenciales, las emisiones de los múltiples hijos α radiactivos, incluido el corto alcance de las emisiones α en el tejido, permiten la destrucción de las células de cáncer sin afectar a los tejidos sanos; la alta LET induce una destrucción celular muy eficaz, mediante roturas en la doble helice del ADN, en gran medida irreparables. Esta mayor eficacia de daño biológico, al parecer, es independiente de la oxigenación, el fraccionamiento, la tasa de dosis y la fase del ciclo celular [4] [5] [6].

En medicina nuclear, la estimación de la dosis absorbida es la base para el uso de

radiofármacos, y es también el primer paso en la protección contra la radiación. La dosimetría interna es una metodología científica que se utiliza para medir, calcular, estimar, ensayar, predecir y cuantificar la energía que se absorbe debido a la ionización y excitación de los átomos en los tejidos humanos provocada por la radiación que emiten los radionúclidos depositados internamente. La capacidad de recopilar datos farmacocinéticos mediante imágenes y utilizarlos para realizar cálculos dosimétricos para la planificación del tratamiento distingue a la radioterapia interna de otras modalidades de tratamiento. La dosimetría *in vivo* para los emisores α , como el ^{225}Ac , presenta un gran reto; la baja probabilidad de emisiones de fotones γ , la baja actividad que se administra, así como la tecnología actual de procesamiento de imágenes nucleares, no permite la obtención de imágenes para cálculos dosimétricos. Una forma de estimar la biodistribución y la radiofarmacocinética de radiofármacos terapéuticos a base de ^{225}Ac es a partir de radiofármacos teranósticos. En la medicina nuclear la teranóstica se refiere al uso de compuestos radiactivos para obtener imágenes de fenómenos biológicos aprovechando la expresión de receptores específicos en las células de cáncer. De esta manera, se usan agentes diseñados específicamente para administrar dosis de radiación terapéutica a las células que sobreexpresen estos receptores [7] [8] [9] [10].

En el entorno clínico, la gran mayoría de los tratamientos se ha basado, principalmente, en administrar una cantidad fija de actividad para todos los pacientes. Este enfoque no tiene en cuenta las diferencias en el aclaramiento, el metabolismo o la radiofarmacocinética del radiofármaco en diferentes pacientes. La administración a pacientes individuales se puede planificar en función de la toxicidad en los órganos normales. Sin embargo, para administrar dosis de radiación terapéutica y minimizar la dosis absorbida en los órganos de riesgo, es importante evaluar la dosimetría interna individualizada en función de los datos específicos de cada paciente [10].

El objetivo de este trabajo de tesis es cuantificar la actividad de imágenes del radiofármaco para diagnóstico $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Octreótido mediante el método de vistas conjugadas y su cuantificación tridimensional para establecer los modelos biocinéticos y radiofarmacocinéticos del radiofármaco terapéutico ^{225}Ac -Octreótido. A partir de los modelos obtenidos, se estimó la dosis absorbida por unidad de actividad administrada del radiofármaco ^{225}Ac -Octreótido y, finalmente, la actividad máxima tolerable, verificando que los órganos en riesgo (hígado, riñones, bazo y médula ósea) no superen la dosis máxima permisible, en

cada caso evaluado.

CAPÍTULO 2

ESTADO DEL ARTE

El tratamiento del cáncer mediante terapia con radionúclidos dirigida es un campo en maduración que ha logrado un éxito significativo con la introducción de nuevos radiofármacos, aprobados por la FDA, que se agregan a las nuevas modalidades de tratamiento contra el cáncer; cirugía, quimioterapia, radioterapia, etc. Los radionúclidos emisores de partículas son algunos de los productos citotóxicos más prometedores cuando se unen a moléculas acarreadoras que se dirigen a tumores [6] [11].

La terapia dirigida de partículas es un campo de rápido desarrollo en medicina nuclear y radiofarmacia. El tratamiento de tumores malignos por radioterapia interna se remonta ya a más de 70 años. La primera aplicación fue para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda y el cáncer de tiroides. Dos radionúclidos emisores β fueron utilizados para estos tratamientos, el ^{32}P y el ^{131}I . Estos radionúclidos se acumulan de manera natural en las células leucémicas y en la tiroides respectivamente. Debido a la limitación de la radioterapia basada en la distribución fisiológica natural de los radionúclidos sin molécula acarreadora, en las últimas dos décadas se han desarrollado radiofármacos terapéuticos de reconocimiento específico dirigidos a las células de cáncer.

Los radiofármacos de reconocimiento específico, o radiofármacos direccionados, son aquellos en los que un compuesto de alta afinidad por moléculas sobreexpresadas en células de cáncer se enlaza a un radionúclido produciendo así un radiofármaco de reconocimiento específico. La especificidad impartida por la molécula acarreadora se complementa uniendo una carga útil citotóxica para producir un potente efecto terapéutico. La terapia dirigida con emisores β y α ha madurado a tal grado que es una alternativa para el tratamiento de cáncer, incluidos los de etapas avanzadas y los que presentan metástasis. Por otra parte, la TAT es una modalidad de terapia dirigida que administra dosis terapéutica de radiación ionizante a las células de cáncer, mediante la administración de un agente

dirigido marcado con emisor de partículas α .

La TAT tiene ventajas potenciales. Las emisiones de múltiples hijos α radiactivos y el corto alcance de las emisiones α en el tejido posibilitan la destrucción selectiva de las células de cáncer sin afectar a los tejidos sanos. A esto se añade la alta LET, que induce destrucción celular muy eficaz mediante roturas de la doble hélice del ADN, en gran medida irreparables. Este mayor daño biológico parece ser independiente de la oxigenación, el fraccionamiento, la tasa de dosis y la fase del ciclo celular [6] [12]. El tratamiento con partículas α se centra principalmente en la terapia dirigida contra el cáncer y la paliación del dolor óseo. Para la paliación del dolor óseo metastásico, el dicloruro de ^{223}Ra ha sido el primer y único radiofármaco emisor de partículas α aprobado por la FDA para uso comercial en Europa y Estados Unidos [13].

En dependencia de la energía inicial, las partículas α , con una alta transferencia lineal de energía (LET, por sus siglas en inglés), es decir, la pérdida de energía por unidad de longitud recorrido, pierden el máximo de su energía cerca del pico de Bragg dependiendo de la energía inicial de las partículas α (Figura 2.1). La deposición de energía se produce en un volumen de tejido muy pequeño y con una alta efectividad biológica relativa, dando lugar a roturas de la doble cadena del ADN complejas y en gran medida irreparables [14]. En el uso *in vivo* de radiofármacos con radionúclidos α emisores aquellos radionúclidos que en su proceso de transformación nuclear muestran típicamente 4 desintegraciones, el retroceso provoca la separación parcial de los radionúclidos hijos de la molécula acarreadora o del vehículo transportador. Esta “liberación” del isótopo radiactivo de la molécula que lo acarrea provoca irradiación no deseada a los tejidos sanos y disminución del poder terapéutico de la biomolécula transportadora. La actividad liberada, la fracción de los núcleos hijos en retroceso, y la biodistribución son, por tanto, factores que deben estimarse y evaluarse por separado. Además de los parámetros clave *in vivo* de los radiofármacos para TAT, como la vida media biológica, la estabilidad del portador *in vivo*, la absorción en el sistema retículoendotelial, el aclaramiento plasmático, las rutas de eliminación, etc., pueden desempeñar un papel importante [12]. En la Tabla 2.1, se muestran los principales isótopos emisores α , que tienen aplicación clínica, así como sus principales propiedades físicas.

El generador $^{225}\text{Ac}:^{213}\text{Bi}$ es el pilar de los estudios preclínicos y clínicos de la terapia alfa dirigida contra el cáncer. Tanto el ^{225}Ac como ^{213}Bi se utilizan para radiomarc

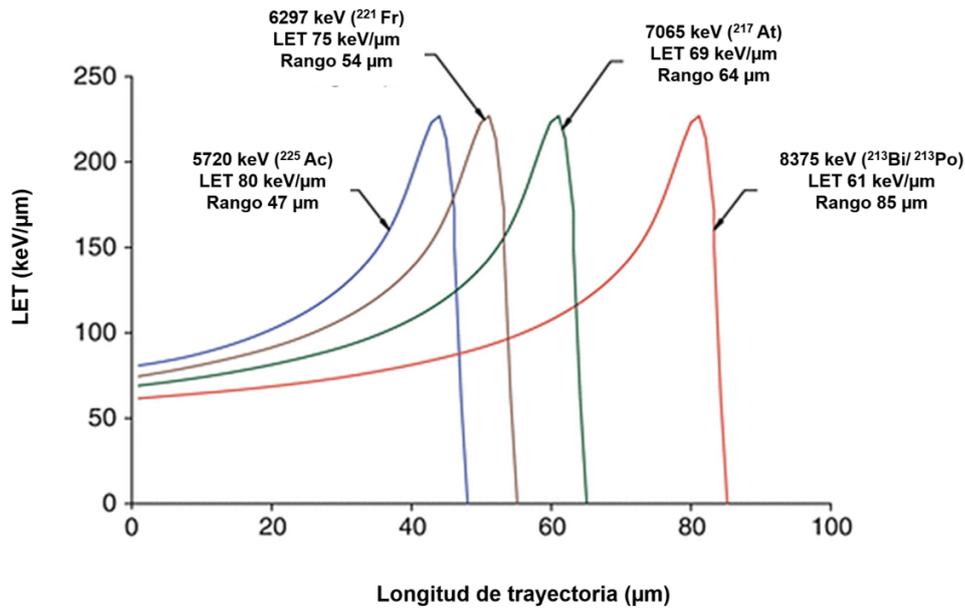


Figura 2.1: LET en función de la distancia recorrida en el tejido por las partículas α típicas emitidas por radionúclidos que se emplean en la terapia alfa dirigida. Modificado de [15].

Tabla 2.1: Isótopos α emisores para aplicaciones terapéuticas en medicina nuclear [13].

Radionúclido	Vida media	Máxima energía de partículas (MeV)
^{211}At	7.2 h	6
^{213}Bi	46 min	6
^{223}Ra	11.4 d	6
^{225}Ac	10.0 d	5.9

vectores de direccionamiento específicos (péptidos, mAbs) para la terapia de cáncer [16]. El ^{213}Bi es un radionúclido emisor de partículas α que se ha propuesto y evaluado clínicamente para uso terapéutico.

Debido a su corto período de semidesintegración ($T_{1/2} = 46$ min) el ^{213}Bi se obtiene mediante un generador, por lo que su aplicación en la clínica presenta un gran reto como eluir el generador, radiomarcarse la molécula, administrar la dosis y dar tiempo suficiente para su biodistribución. Todos estos pasos consumen un tiempo valioso que disminuyen el poder terapéutico del radiofármaco. Una alternativa innovadora al ^{213}Bi es el uso del radionúclido padre, el ^{225}Ac [14].

El ^{225}Ac es un radionúclido con una vida media relativamente larga. Como se observa

en la Figura 2.2, se desintegra a ^{209}Bi casi estable mediante la emisión de 4 partículas α y dos emisiones β . Las energías α oscilan entre 5.8 y 8.4 MeV con un alcance en el tejido entre 47-85 μm con una energía α total depositada de 27.6 MeV. Su hijo, ^{213}Bi , se desintegra mediante una sola emisión α y una emisión β . La energía media α del ^{213}Bi es de 8.4 MeV y su recorrido en el tejido es de aproximadamente 85 μm . McDevitt *et al*, en 2001 [17] fueron los primeros en sugerir que el ^{225}Ac podría usarse por derecho propio para TAT. Concluyeron que el ^{225}Ac puede utilizarse como un generador de partículas α potente y seguro, selectivo a carcinomas sólidos y a cánceres diseminados.

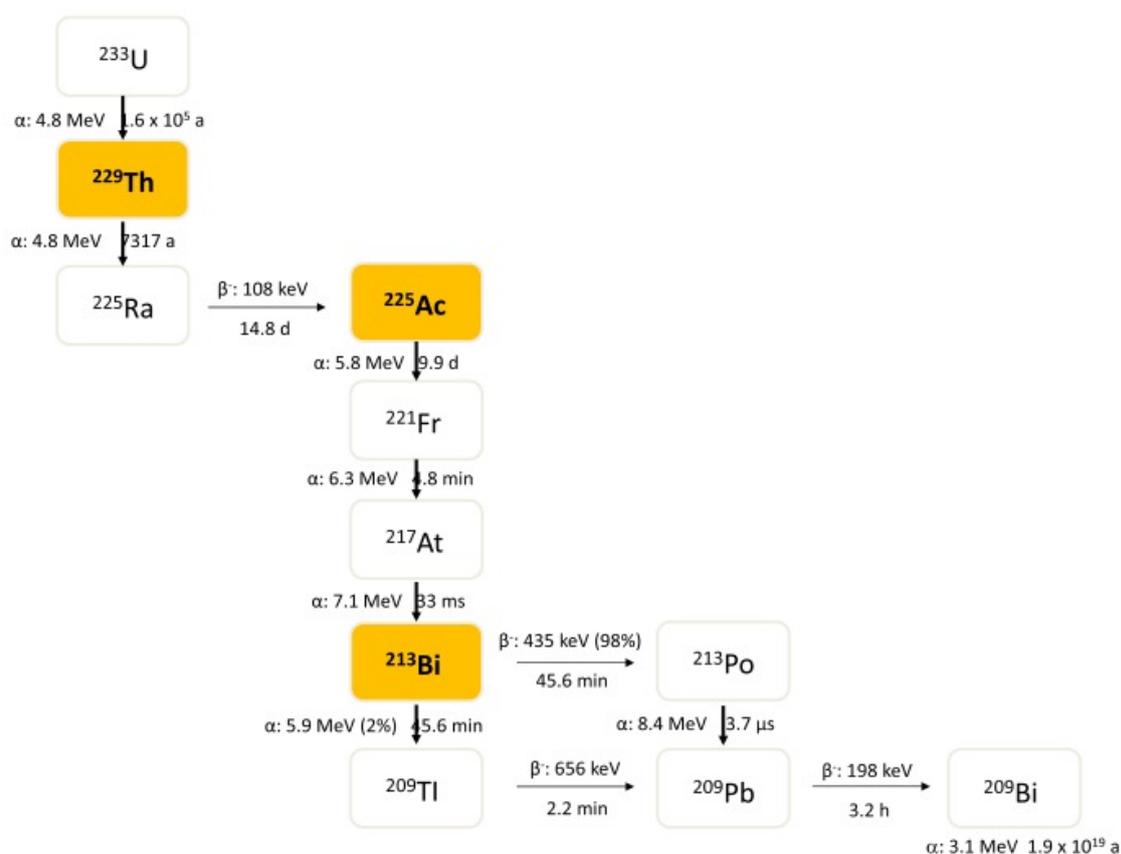


Figura 2.2: Esquema de desintegración del ^{225}Ac [13].

Las propiedades clave de las partículas α generadas por el ^{225}Ac son las siguientes:

- Rango limitado en tejido de unos pocos diámetros celulares (2-3 diámetros celulares).
- Alta LET (100 keV/ μm) que conduce a daños densos por radiación concentrados.
- Período de semidesintegración de 10 días.
- Cuatro partículas α , dos partículas β , así como la emisión de fotones γ de 218 y 440 keV emitidas por decaimiento [6].

La demanda de ^{225}Ac ha aumentado drásticamente en las últimas dos décadas debido al uso clínico de la terapia con radionúclidos α . La cadena de descomposición del ^{225}Ac , tiene un gran potencial para su uso en terapia, debido a las características ya mencionadas. Hasta ahora el ^{225}Ac se ha utilizado junto con moléculas transportadoras específicas para el tratamiento de diferentes enfermedades. En la Tabla 2.2 se ofrece un resumen de la experiencia clínica obtenida hasta la fecha [14].

Tabla 2.2: Descripción general de la experiencia clínica con radioligandos marcados con ^{225}Ac .

Tipo de cáncer	Radioligando	Número de pacientes	Referencia
Leucemia	HuM195mAb	36	Berger <i>et al</i> , 2017
Glioma	Substance P	19	Krolicki <i>et al</i> , 2017
Tumor neuroendocrino	DOTATOC	36	Kratochwil <i>et al</i> , 2015
Cáncer de próstata	PSMA-617	>300	Kratochwil <i>et al</i> , 2016

El uso eficaz de la cadena de desintegración del ^{225}Ac en terapia dirigida requiere que tanto el radionúclido padre como los isotopos hijos se retengan en la molécula acarreadora en los sitios de interés. Los modelos radiofarmacocinéticos basados en imagen, deben ser capaces de obtener imágenes simultáneamente (pero separadas) de cada radionúclido hijo de la cadena de desintegración del ^{225}Ac . Sin embargo, solo dos radionúclidos hijos emiten fotones γ de alta energía útiles para obtener imágenes de biodistribución.

1. Robertson *et al*, en 2017 [18] demostraron la viabilidad de un equipo SPECT/CT equipado con un colimador de alta energía para visualizar simultáneamente dos isótopos de la cadena de desintegración del ^{225}Ac : ^{221}Fr y ^{213}Bi . Las pruebas se realizaron con un maniquí de calidad de imagen para evaluar el rendimiento de ambos colimadores en términos de contraste y ruido; un maniquí contenía dos grupos de varilla con diámetros que variaban entre 0.85 y 1.79 mm. Las pruebas se realizaron con dos colimadores, un colimador de alta energía de ultra alta resolución (HEUHR) y un colimador de ultra alta sensibilidad (UHS). El colimador HEUHR resolvió todas las varillas para imágenes de ^{221}Fr y ^{213}Bi mientras que el colimador UHS no pudo resolver las varillas para las imágenes de ^{213}Bi , y solo varillas ≥ 1.3 mm se resolvieron en las imágenes de ^{221}Fr .
2. Rasheed *et al*, en 2019 [19] demostraron que la cadena de desintegración del ^{225}Ac

tiene un tercer fotópico notable de 78 keV, con mayor abundancia de fotones que los fotópicos de 440 keV y 218 keV. Por lo tanto, este fotópico ofrecía mejor estadística de conteos para la adquisición de imágenes que los otros dos. Finalmente, sugirieron que el fotópico de 78 keV podía ser incluido en la adquisición de imágenes para la terapia con ^{225}Ac -PSMA-617.

3. A la fecha no se ha informado de imágenes de biodistribución de radionúclidos emisores de partículas α con baja estadística de recuentos de rayos γ , utilizando SPECT/CT. Kamaleshwaran *et al*, en 2020 [20] publicaron las primeras imágenes a cuerpo completo de un paciente, al cual se le administró una actividad de 5.5 MBq ($\times \mu\text{Ci}$) de ^{225}Ac -DOTATATE. Las imágenes post-terapia se adquirieron 24 horas después de la administración del radiofármaco; se utilizó un colimador de propósito general de alta energía, las imágenes clínicas se adquirieron utilizando los fotópicos de 218 keV y 440 keV con un 20% de ancho de ventana. Las imágenes a cuerpo entero fueron adquiridas durante 30 minutos usando un tamaño de matriz de 256×1024 . La exploración SPECT/CT se realizó con sesenta proyecciones de 60 s por proyección, utilizando una matriz de 64×64 . Las imágenes a cuerpo entero mostraron un aumento en la captación del radiofármaco en las lesiones, concordante con las exploraciones realizadas con ^{68}Ga .

2.1. Planteamiento del problema

El ^{225}Ac constituye una nueva modalidad de terapia dirigida para el tratamiento del cáncer que ha posibilitado eliminar grandes cantidades de lesiones tumorales, reduciendo a la vez la dosis absorbida en los órganos no blanco. Sin embargo, debido a la tecnología actual de procesamiento de imágenes nucleares, así como la baja probabilidad de emisión de fotones gamma en la cadena de desintegración del ^{225}Ac , no se dispone de herramientas dosimétricas directas, a partir de la imagen, que permitan obtener los modelos matemáticos para el cálculo de las dosis internas. Una tendencia de los últimos años es el uso de radiofármacos para diagnóstico que proporciona, de manera indirecta, mediante la cuantificación de imágenes, la obtención de los modelos biocinéticos y radiofarmacocinéticos de los radiofármacos terapéuticos. De esta manera, se puede realizar el cálculo de la dosis absorbida en los órganos de interés.

2.2. Pregunta de investigación

¿Se podrá estimar la dosis absorbida en pacientes con tratamientos de Actinio 225 (^{225}Ac) a partir de imágenes de biodistribución con Tecnecio 99-metaestable ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) cuando ambos radionúclidos están enlazados al mismo ligante?

2.3. Hipótesis

A partir de imágenes de biodistribución con Tecnecio 99-metaestable ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) se podrá estimar la dosis absorbida en pacientes con tratamiento de Actinio 225 (^{225}Ac) cuando ambos radionúclidos están enlazados al mismo ligante.

2.4. Objetivos

2.4.1. General

Estimar la dosis absorbida en pacientes con tratamientos de Actinio 225 (^{225}Ac) a partir de imágenes de biodistribución con Tecnecio 99-metaestable ($^{99\text{m}}\text{Tc}$).

2.4.2. Específicos

1. Determinar, de manera indirecta, los modelos de biodistribución del ^{225}Ac -Octreótido.
2. Obtener el número de transformaciones nucleares totales del ^{225}Ac -Octreótido en cada órgano de interés.
3. Determinar la dosis absorbida por unidad de actividad administrada del ^{225}Ac -Octreótido.
4. Establecer la actividad máxima tolerable del radiofármaco terapéutico ^{225}Ac -Octreótido.

CAPÍTULO 3

MARCO TEÓRICO

3.1. Radiactividad

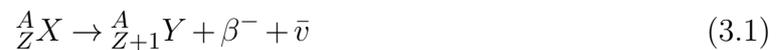
La radiactividad puede definirse como el conjunto de cambios nucleares espontáneos en átomos inestables que resulta en la formación de nuevos elementos. Se caracteriza por diferentes mecanismos, emisión de partículas beta negativas, beta positivas, emisión de partículas alfa y captura electrónica. Estas reacciones pueden o no estar acompañadas de emisión gamma o conversión interna [21].

3.2. Mecanismos de transformación

3.2.1. Beta

La desintegración beta ocurre en núcleos que tienen un exceso de neutrones o un exceso de protones. En ella, siempre se emite un neutrino o un antineutrino y existen dos procesos [21]:

Desintegración β^- : $n \rightarrow p + \beta^- + \bar{\nu}$



Para que esta emisión sea energéticamente posible, la masa nuclear del padre debe ser mayor que la suma de las masas exactas del hijo y de la partícula beta, es decir:

$$M_p = M_d + m_e + Q \quad (3.2)$$

Desintegración β^+ : $p \rightarrow n + \beta^+ + \nu$



Durante la desintegración se pierde un electrón orbital, debiéndose cumplir la siguiente ecuación de conservación:

$$M_p = M_d + 2m_e + Q \quad (3.4)$$

En ambos casos

$$E_\beta = \frac{Q}{1 + \frac{m_e}{M_d}} \approx Q \quad (3.5)$$

3.2.2. Captura electrónica

Este tipo de proceso se da en aquellos núcleos con deficiencia de neutrones cuya masa no excede a la del hijo en al menos dos masas electrónicas $p + e^- = n + v$ [21].



La conservación de energía para este proceso es:

$$M_p + m_e = M_d + f + Q \quad (3.7)$$

3.2.3. Transiciones isoméricas

Son dos estados de diferente energía de un mismo radionúclido, uno de ellos tiene un exceso de energía respecto al otro. Para decaer al estado fundamental el núcleo excitado puede deshacerse de ese exceso de energía emitiendo un fotón gamma o mediante la conversión interna [21].



3.2.4. Desintegración alfa

Las partículas α son núcleos de helio (${}^4_2 He$) muy energéticos que se emiten desde un núcleo inestable cuando la relación N/Z es pequeña. El proceso de emisión es el siguiente:



Este tipo de desintegración se produce en aquellos núcleos pesados con $A > 140$. Para que se produzca la emisión alfa, se debe cumplir la siguiente ecuación de conservación:

$$M_p = M_d + M_\alpha + 2m_e + Q \quad (3.10)$$

La energía de retroceso de la partícula α es:

$$E_\alpha = \frac{Q}{1 + \frac{M_\alpha}{M_d}} \quad (3.11)$$

Donde M_p , M_d , m_e y m_α son las masas del padre, del hijo, del electrón y de la partícula alfa respectivamente, Q es la energía total liberada durante la desintegración y es f la energía de enlace del electrón capturado [21].

3.3. Tumores neuroendocrinos

Los tumores neuroendocrinos son un grupo raro y heterogéneo de neoplasias de crecimiento lento, que surgen de células del sistema neuroendocrino, con diversos comportamientos clínicos y pueden aparecer en cualquier órgano, pero la mayoría se encuentra más comúnmente en el tracto intestinal y el páncreas (Figura 3.1). Los TNE son relativamente raros, sin embargo, su incidencia ha aumentado sustancialmente en los últimos años debido a varios motivos, principalmente a la mejoría de las técnicas diagnósticas. Sin embargo, debido a su naturaleza asintomática e indolora los TNE son metastásicos al momento del diagnóstico [1] [2] [3].

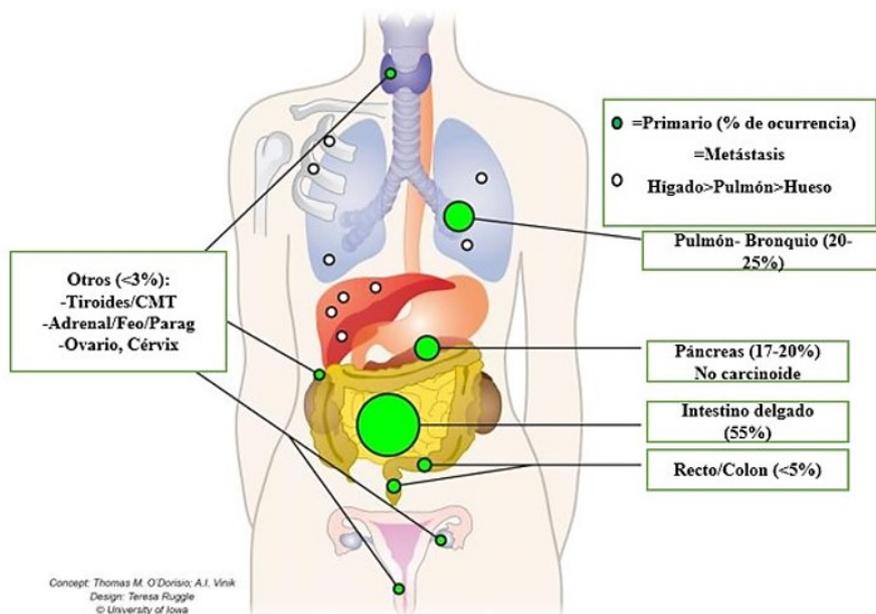


Figura 3.1: Distribución de los tumores neuroendocrinos. Modificado de [22].

3.4. Radiofármacos

Un radiofármaco se puede definir como una sustancia química que contiene átomos radiactivos dentro de su estructura y es adecuado para la administración a humanos con propósitos de diagnóstico o tratamiento de enfermedades. Aunque la administración de radiofármacos es a menudo sistémica, debido a sus propiedades biomoleculares pueden localizarse en tejidos específicos [23].

Los radiofármacos se pueden dividir en:

- **Radiofármacos diagnósticos:** Los radiofármacos para diagnóstico deben tener características físicas tales que produzcan una dosis de radiación mínima al paciente, sin detrimento de la calidad diagnóstica. Permiten evaluar la anatomía de un órgano, sistema, etc., estudiar el comportamiento fisiológico a nivel de tejidos y analizar, a través de su metabolismo, características funcionales del organismo. Se introducen en el cuerpo en concentraciones muy bajas y no se pretende que tengan ningún efecto terapéutico [24].
- **Radiofármacos terapéuticos:** Los radiofármacos que se emplean en terapia deben tener características radiológicas muy distintas a los usados para el diagnóstico, ya que su objetivo es suministrar dosis elevadas a los tumores evitando la toxicidad a los órganos blanco circundantes. Por este motivo, se utilizan emisores de partículas α o β [25].
- **Radiofármacos teranósticos:** Los radiofármacos teranósticos realizan ambas funciones (diagnóstico y terapia) utilizando la misma molécula de reconocimiento específico o moléculas muy parecidas, que se marcan con diferentes radionúclidos. Los grupos de isótopos más exitosos para este propósito son $^{123}\text{I}/^{124}\text{I}/^{131}\text{I}$, $^{68}\text{Ga}/^{177}\text{Lu}$ y $^{111}\text{In}/^{86}\text{Y}/^{90}\text{Y}$ [7] [26].

Los radiofármacos de reconocimiento específico están formados por [27]:

- **Agentes quelantes bifuncionales (BFCA):** Considerados la parte más importante de un radiofármaco de reconocimiento específico. El BFCA coordina al radionúclido y está unido covalentemente a la molécula biológicamente activa directamente o a través de un conector.

- **Conector:** Los conectores se utilizan para alterar o modificar la biodistribución y la radiofarmacocinética del radiofármaco al cambiar su carga, lipofilicidad e hidrofiliicidad.
- **Molécula dirigida:** Son los acarreadores de los radionúclidos al sitio diana; pueden ser anticuerpos, fragmentos de anticuerpos, péptidos, etc. El Octreótido, por ejemplo, es un péptido análogo de la hormona somatostatina que actúa inhibiendo la secreción de la hormona de crecimiento, y otros péptidos como el glucagón, insulina, serotonina, gastrina, etc. Tiene afinidad por los receptores tipo 2 y 5 que se sobreexpresan, en alto porcentaje, en los tumores neuroendocrinos [4].
- **Radionúclido:** Son átomos inestables de un elemento que emite radiación para transformarse en otro más estable.

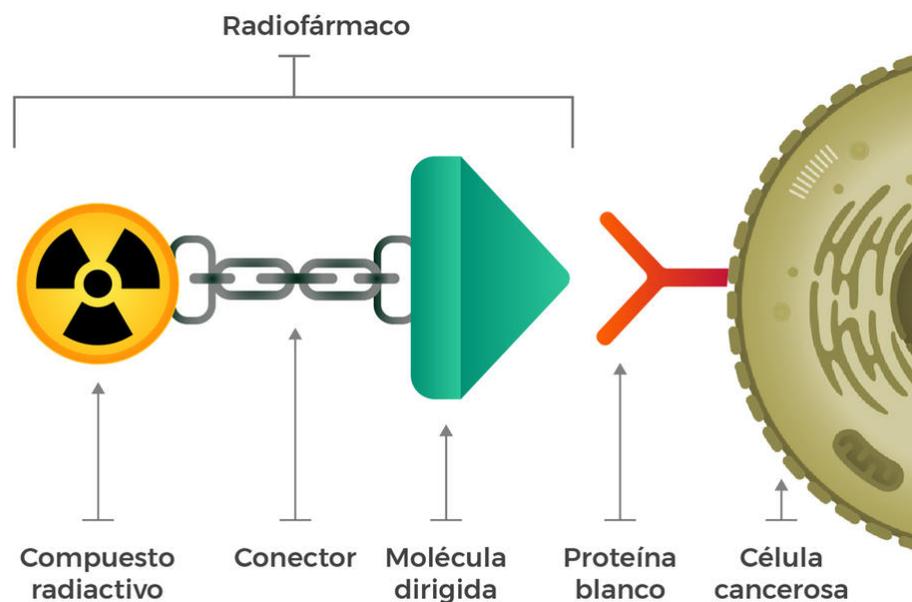


Figura 3.2: Radiofármaco de reconocimiento específico [28].

3.5. ^{99m}Tc Tecnecio

Elemento químico de símbolo Tc y número atómico 43, cuyo radioisótopo ^{99m}Tc se utiliza para diagnóstico en medicina nuclear. Se obtiene a partir de un generador de

$^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$. Más del 80% de los radiofármacos que se utilizan actualmente en medicina nuclear utilizan $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Este radionúclido metaestable es de corta duración, y su preponderancia es atribuible a sus propiedades nucleares óptimas: su corto período de semidesintegración, emisión de fotones de 140 keV, adecuada para una detección de alta eficiencia, baja exposición del paciente a la radiación y disponibilidad [29].

Tabla 3.1: Propiedades nucleares y fisicoquímicas del $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

Propiedades nucleares	
Período de semidesintegración	6.02 h
Emisión	140 keV (98.6%)
Forma de decaimiento	γ
Propiedades químicas	
Número atómico	43
Número másico	99
Número de oxidación	7, 6, 5, 4, 3, 2, 1
Densidad (g/mL)	11.5
Radio covalente (Å)	1.56
Radio iónico (Å)	-
Radio atómico (Å)	1.36
Punto de fusión (°C)	21.40
Electronegatividad (eV)	1.9
Primer potencial de ionización (eV)	7.29
Configuración electrónica	$[\text{Kr}]4d^55s^2$
Descubridor	Emilio Segré and Glenn T. Seaborg en 1937

3.6. Dosimetría interna en medicina nuclear

La estimación de la dosis de radiación es la base para el uso de radiofármacos en medicina nuclear, y también es el primer paso en la protección contra la radiación. La dosimetría interna es una metodología científica que se utiliza para medir, calcular, estimar, ensayar, predecir y cuantificar la energía que se absorbe a causa de la ionización y

excitación de los átomos en los tejidos humanos, provocada por la radiación que emiten los radionúclidos depositados internamente.

Según la población expuesta y los escenarios, la dosimetría interna se clasifica en tres áreas principales: exposición ocupacional, exposición pública y exposición médica. Las principales vías de exposición ocupacional interna son ingestión, inhalación y absorción por la piel a partir de pequeñas lesiones. Para miembros del público, la principal vía de exposición interna es por ingestión de material radiactivo presente en agua y alimentos y, en menor proporción, por inhalación. En las aplicaciones médicas con radionúclidos, la principal vía de introducción es intravenosa y, en menor proporción, la vía oral [30].

Según la instrumentación empleada, y la forma de representar la detección de la radiación, pueden aplicarse procedimientos o exploraciones sin imagen y con imagen. En el primer caso, las exploraciones se basan en la administración oral o endovenosa de un radiofármaco y la posterior detección de la actividad que, a la vez, puede efectuarse de dos maneras, la primera a partir de la actividad presente en muestras de líquidos fisiológicos, y la segunda mediante la detección de la radiación, de forma externa, con detectores gamma de muestras y/o sondas de detección. Los procedimientos con imagen se basan en la detección de la actividad que emite el radiofármaco desde el interior del paciente. Estas imágenes representan la biodistribución tridimensional del radiofármaco en los órganos y/o tejidos, en un instante determinado, y se denominan gammagrafías [31].

La medicina nuclear diagnóstica proporciona información funcional y fisiológica del paciente mediante la obtención de imágenes *in vivo*. El papel de la dosimetría en la medicina nuclear diagnóstica es proporcionar las bases para la cuantificación estocástica del riesgo. Una vez cuantificado este riesgo, se puede optimizar la cantidad de actividad a administrar con el fin de maximizar la calidad de la imagen, minimizando el riesgo al paciente. Esta optimización debe considerar la edad, el sexo, la morfometría corporal y la farmacocinética del paciente, junto con todas las técnicas de procesamiento y adquisición de imágenes [32].

La práctica actual de la dosimetría en la medicina nuclear terapéutica consiste en evaluar la dosis absorbida en los tejidos radiosensibles y, basándose en el conocimiento general de los umbrales de toxicidad, ajustar las actividades a administrar al paciente con cáncer para maximizar la dosis en el tumor evitando la toxicidad en los órganos en riesgo. Los intereses de la dosimetría en la medicina nuclear terapéutica son muy diferentes

ya que se buscan, deliberadamente, efectos biológicos [33]. Estos efectos biológicos son deterministas, se ponen de manifiesto a través de la destrucción de una gran población de células y presentan un umbral de dosis absorbida por debajo del cual no se aprecia ningún efecto y, por encima de este umbral, el efecto es proporcional a la dosis. Para causar tal efecto, se debe administrar una actividad suficientemente alta [31].

3.6.1. Magnitudes físicas

Actividad

La actividad en el SI es el becquerel (Bq) equivalente a 1 desintegración/s. La unidad tradicional es el Curie (Ci) el cual, por definición, es igual a la actividad de un gramo de radio (Ra) y equivale 3.7×10^{10} des/s, es decir [21]:

$$1\text{Ci} = 3.7 \times 10^{10} \text{ des/s} \quad (3.12)$$

Dosis absorbida

La dosis absorbida D , es la magnitud dosimétrica de más interés, válida para cualquier tipo de radiación, está relacionada con la cantidad estocástica de energía impartida. Se define como la energía media $\bar{\epsilon}$ impartida por la radiación ionizante a la materia de masa m en un volumen finito V [34].

$$D = \frac{d\bar{\epsilon}}{dm} \quad (3.13)$$

La energía impartida ϵ es la suma de toda la energía que entra en el volumen de interés menos toda la energía que sale del volumen, teniendo en cuenta cualquier conversión masa-energía dentro del volumen. La unidad en el SI es (J/kg), que recibe el nombre de Gray (Gy).

Formalismo MIRD

El sistema MIRD (Medical Internal Radiation Dosimetry) fue establecido por la Sociedad de Medicina Nuclear de Estados Unidos de América en 1960 para asistir a la comunidad médica en las estimaciones de dosis a órganos y tejidos debido a la incorporación de material radiactivo [35]. De acuerdo con el formalismo MIRD, la dosis media

absorbida, $D(r_T, T_D)$, en el tejido diana, r_T , durante un período de integración de la dosis, T_D , de un material radiactivo distribuido uniformemente dentro de un tejido fuente, r_S , viene dada por la siguiente ecuación:

$$D(r_T, T_D) = \sum_{r_S} \tilde{A}(r_S, T_D) S(r_T \leftarrow r_S) \quad (3.14)$$

Donde $\tilde{A}(r_S, T_D)$ es la actividad integrada en el tiempo (número total de transformaciones nucleares) en r_S durante el periodo de integración de la dosis T_D y $S(r_T \leftarrow r_S)$ es la dosis absorbida en r_T debido a cada transformación nuclear en r_S .

Los valores de S para diferentes radionúclidos están disponibles a partir de cálculos que utilizan maniqués computacionales que representan individuos de referencia. El factor S se define como la energía absorbida por unidad de masa en el órgano blanco (T), por cada transformación nuclear en el órgano fuente (S).

$$S(r_T \leftarrow r_S) = \sum_i \frac{\Delta_i \phi_i(r_T \leftarrow r_S)}{M_k} \quad (3.15)$$

Donde Δ_i es la energía promedio emitida por cada transformación nuclear, $\phi_i(r_T \leftarrow r_S)$ es la fracción de energía emitida por la región fuente que es absorbida en la región blanco y M_k es la masa de la región blanco.

Normalizando la ecuación (3.14) a unidad de actividad administrada A_0 ;

$$d(r_T, T_D) = \sum_{r_S} \tilde{a}(r_S, T_D) S(r_T \leftarrow r_S) \quad (3.16)$$

Donde

$$\tilde{a}(r_S, T_D) = \int_0^{T_D} a(r_S, t) dt = \frac{1}{A_0} \int_0^{T_D} A(r_S, t) dt \quad (3.17)$$

Donde $\tilde{a}(r_S, T_D)$ es el coeficiente de actividad integrada en el tiempo. En las primeras versiones del formalismo MIRD \tilde{a} se denominó tiempo de residencia τ y tenía unidades de tiempo (segundos). El valor de $\tilde{a}(r_S, T_D)$ representa el número de transformaciones nucleares (Bq·s) en la región fuente r_S durante un período de integración de dosis T_D por unidad de actividad administrada A_0 (Bq) [36]. Para la dosimetría basada en imágenes, la actividad integrada en el tiempo en las regiones o vóxeles de interés, debe de determinarse a partir de imágenes cuantitativas en serie.

3.6.2. Dosimetría de partículas α

Kellerer y Chmelevsky, sugirieron que las variaciones estocásticas de la energía depositada dentro del blanco deben tenerse en cuenta cuando la desviación relativa de la dosis local supera el 20% [37]. En muchos casos, no será necesario aplicar un análisis microdosimétrico para las aplicaciones de la terapia dirigida, ya que la desviación estocástica resultante es menor al 20%, en tales condiciones se pueden aplicar métodos de dosimetría estándar. La estimación de la dosis absorbida promedio en un órgano o lesión tumoral se basa en la suposición de que la actividad se distribuye uniformemente en el órgano/lesión y que la energía depositada por las partículas α también se distribuye uniformemente dentro del órgano/lesión [38]. La metodología se describe mediante el siguiente conjunto de ecuaciones:

$$D_{\alpha}(r_T, T_D) = \tilde{A}(r_S, T_D) \cdot \frac{\sum_i \Delta_i^{\alpha} \phi(r_T \leftarrow r_S; E_i^{\alpha})}{M(r_T)} \quad (3.18)$$

$$D_e(r_T, T_D) = \tilde{A}(r_S, T_D) \cdot \frac{\sum_i \Delta_i^e \phi(r_T \leftarrow r_S; E_i^e)}{M(r_T)} \quad (3.19)$$

$$D_{ph}(r_T, T_D) = \sum_{r_S} \frac{(\tilde{A}(r_S, T_D) \cdot \sum_i \Delta_i^{ph} \phi(r_T \leftarrow r_S; E_i^{ph}))}{M(r_T)} \quad (3.20)$$

$$D_{RBE}(r_T, T_D) = RBE_{\alpha} \cdot D_{\alpha}(r_T, T_D) + RBE_e \cdot D_e(r_T, T_D) + RBE_{ph} \cdot D_{ph}(r_T, T_D) \quad (3.21)$$

Donde $D_x(r_T, T_D)$ es la dosis absorbida en el órgano o tejido diana, r_T , debido a la partícula x , durante un periodo de integración de la dosis, T_D ; $D_{RBE}(r_T, T_D)$ es la dosis absorbida ponderada por la RBE ($\beta = ph = 1$ y $\alpha = 5$) para la región blanco r_T ; r_T y r_S son la región blanco y fuente respectivamente; $\tilde{A}(r_T, T_D)$ es la actividad integrada en el tiempo o el número total de transformaciones nucleares en la región blanco, r_T ; $M(r_T)$ es la masa de la región blanco; Δ_i^x es la energía emitida por transformación nuclear para la i -ésima emisión de partículas x (α , β o γ); $\phi(r_T \leftarrow r_S; E_i^x)$ es la fracción de energía emitida por transformación nuclear en la región fuente, r_S , que es absorbida en la región blanco, r_T , por la i -ésima emisión del tipo de partículas x que se emite con energía inicial E .

3.6.3. Magnitudes de protección, dosis equivalente y dosis efectiva

Dosis equivalente

Debido a que los diferentes órganos y tejidos tienen diferente radiosensibilidad, el uso de la cantidad física de dosis absorbida es insuficiente para evaluar el riesgo al que está sujeto un individuo como resultado de una irradiación no uniforme. Se ha demostrado, que la probabilidad de efectos estocásticos a la salud, debido a la radiación ionizante, no solo depende de la dosis absorbida, sino también de la calidad y la energía de la radiación considerada. Para tener en cuenta dicho efecto, la Comisión Internacional de Protección Radiológica (ICRP), introdujo una nueva magnitud, la dosis equivalente, que se expresa como:

$$H_T = \sum_R W_R D_{T,R} \quad (3.22)$$

Donde $D_{T,R}$ es la dosis absorbida promedio en el volumen del órgano o tejido específico T, debido a la radiación de tipo R, R especifica el tipo y energía de la radiación ya sea que haya incidido en el cuerpo o se haya depositado internamente, W_R es el factor de ponderación de la radiación para la radiación R (ver Tabla 3.2). Debido a que el factor de ponderación es adimensional, las unidades son las mismas que las de dosis absorbida, sin embargo, la unidad específica se denomina Sievert (Sv) [39].

Tabla 3.2: Factores de ponderación de la radiación recomendados [39].

Tipo de radiación	Factor de ponderación de la radiación W_R
Fotones	1
Electrones y muones	1
Protones y piones cargados	2
Partículas alfa, Fragmentos de fisión, Iones pesados	20
Neutrones	Una función continua de la energía del neutrón

Dosis efectiva

La dosis efectiva fue introducida por la ICRP en 1960. Es una magnitud definida por la suma de la dosis equivalente en los tejidos multiplicada por un factor de ponderación

o radiosensibilidad para cada órgano o tejido, se expresa como:

$$E = \sum_T W_T H_T = \sum_T W_T \sum_R W_R D_{T,R} \quad (3.23)$$

Donde W_T es el factor de ponderación para cada tejido u órgano T (ver Tabla 3.3) y $\sum_T W_T = 1$. La suma se realiza sobre todos los órganos y tejidos del cuerpo humano considerados sensibles a la inducción de efectos estocásticos. Los valores W_T representan las contribuciones de órganos y tejidos individuales al daño total de la radiación para efectos estocásticos. La unidad de dosis efectiva es J/kg, con el nombre específico de Sievert (Sv) [39].

Tabla 3.3: Factores de ponderación recomendados para los tejidos [39].

Tejido	W_T	$\sum W_T$
Médula ósea, colon, pulmón, estómago, ma- ma, resto de los tejidos *	0.12	0.72
Gónadas	0.08	0.08
Vejiga, esófago, hígado, tiroides	0.04	0.16
Superficie del hueso, cerebro, glándulas sali- vales, piel	0.01	0.04
	Total	1.00

* Resto de los Tejidos: Glándulas adrenales, región extratorácica (ET), vesícula, corazón, riñones, nódulos linfáticos, músculo, mucosa oral, páncreas, próstata, intestino delgado, bazo.

3.6.4. Magnitudes relevantes para efectos deterministas

Dosis biológica equivalente

La dosis biológica equivalente (BED), se definió para comparar diferentes tasas de dosis y esquemas de fraccionamiento en radioterapia externa y representa la dosis total que se requiere para producir un efecto biológico concreto con una tasa de dosis muy pequeña o muy hiperfraccionada. Los parámetros radiobiológicos para el cálculo de la BED son α y β , o sensibilidad por unidad de dosis o por unidad del cuadrado de la dosis, en un modelo

lineal cuadrático (L-Q) así como de n , o tasa de reparación del daño subletal. En el caso de la terapia con radionúclidos, la BED se debe modificar por un factor que considere la tasa de dosis variable y la reparación del daño subletal que tiene lugar durante la terapia [7].

Dosis uniforme equivalente

La dosis uniforme equivalente (EUD) se define como la dosis uniforme que conduciría al mismo nivel de inactivación celular que una distribución de dosis no uniforme [40].

Dosis isoelectiva

Concepto introducido por la ICRU y la OIEA. La dosis isoelectiva se define como la dosis absorbida para radiación de baja LET que produciría el mismo efecto clínico que el tratamiento con radiación de alta LET, en iguales condiciones de irradiación [41].

3.7. Radiobiología de partículas α

La radiobiología es la ciencia que estudia los efectos que se producen en los seres vivos tras la exposición a la radiación ionizante. El interés de los radionúclidos emisores de partículas α para el tratamiento del cáncer depende, principalmente, de las propiedades físicas y radiobiológicas de los emisores α en comparación con los emisores de electrones y fotones.

Curva de supervivencia celular

La curva de supervivencia celular (SF) para la radiación de baja LET, como β y rayos X, presenta un “hombro” inicial. Se piensa que este hombro refleja la reparación del daño inducido por la radiación. Este tipo de curva de supervivencia celular se representa mediante el modelo L-Q. Sin embargo, para los emisores α , la curva de supervivencia celular es lineal tanto a bajas como a altas dosis absorbidas, es decir, no presenta “hombro”, lo que refleja la poca capacidad de las células para reparar el daño asociado a la radiación de partículas α [38].

Efecto del oxígeno

La influencia de la concentración de oxígeno se ha reconocido, desde hace mucho tiempo, como un factor importante en la respuesta de las células a la radiación. El oxígeno es un potente radiosensibilizante, ya que aumenta el daño o el efecto de la radiación. Este efecto está fuertemente influenciado por la LET de la radiación. Se llama OER (Oxygen Enhancement Ratio) o razón de aumento, a la dosis necesaria para obtener el mismo efecto tanto en condiciones de oxigenación como de hipoxia. El efecto oxígeno es máximo para la radiación de baja LET y mínimo para la radiación de alta LET (partículas α , electrones Auger). El efecto reducido del OER con radiación α puede explicarse por la preponderancia del daño directo al ADN, que es independiente del oxígeno [38].

Efectividad biológica relativa

El efecto biológico de la radiación ionizante está influenciado por la dosis absorbida, la calidad de la radiación y la tasa de dosis, es decir, dada una misma dosis absorbida de dos tipos diferentes de radiación, los efectos radiobiológicos son diferentes. Para tener en cuenta las diferencias en el patrón de deposición de energía que presentan las radiaciones de diferente tipo, se ha introducido el concepto de RBE. En radiobiología, la RBE es igual a la proporción de la dosis absorbida de 2 tipos de radiación que producen el mismo efecto biológico. La RBE se calcula como la dosis absorbida de una radiación de referencia (X , γ o β), $D_r(x)$, necesaria para producir un efecto biológico, x , dividida por la dosis absorbida de la radiación de prueba, $D_t(x)$, necesaria para producir el mismo efecto biológico. De acuerdo con la literatura, la RBE de las partículas α que emite el ^{225}Ac , es 5 veces superior a la RBE de la radiación beta [38].

Unidades

No se ha adoptado formalmente ninguna unidad con nombre específico para reflejar un valor de dosis absorbida que haya sido ponderado por una RBE, y que refleje exclusivamente la magnitud de los efectos deterministas. El Comité MIRD ha propuesto que el Barendsen (Bd) sea el nombre especial que defina el producto de la dosis absorbida y la RBE [38].

3.8. Imagen médica nuclear

La tomografía por emisión (ET) es una rama de las imágenes médicas que abarca dos técnicas principales, la tomografía por emisión de positrones (PET) y la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT), que utilizan materiales radiactivos para obtener imágenes de la fisiología del cuerpo [42]. La ET se sustenta en el principio de los trazadores radiactivos, desarrollado por George de Hevesy a principios del siglo XX. La imagen de la distribución de una molécula de importancia bioquímica o fisiológica dentro del cuerpo, en un órgano específico, proporciona información sobre el funcionamiento del órgano que es valiosa para el diagnóstico médico y para monitorear la respuesta al tratamiento de una enfermedad [43].

Dentro del espectro de las imágenes médicas (Figura 3.3), la sensibilidad oscila entre la detección de concentraciones milimolares de medios de contraste, con las técnicas de CT y MRI, hasta concentraciones picomolares para el caso de la PET. En el caso de CT y MRI, el contraste se visualiza observando diferencias en la densidad del tejido y el contenido de agua. Sin embargo, para las imágenes de blancos moleculares, el contraste se confiere mediante la detección de una molécula claramente identificada, marcada con un isótopo radiactivo [44].

3.8.1. Cámara gamma o cámara Anger

Prácticamente todas las cámaras de centelleo comerciales que se utilizan para la obtención de imágenes médicas de radiofármacos emisores de rayos γ se basan en el diseño original propuesto por Anger en 1958 (Figura 3.4), considerado como el caballo de batalla de la medicina nuclear contemporánea. En la Figura 3.4 se muestran los componentes y principios básicos de una cámara gamma convencional. Está compuesta por un gran cristal centellador de yoduro de sodio dopado con impurezas de talio NaI (Tl). Este detector es el más común debido a su número atómico relativamente alto y su alta eficacia para absorber las energías implicadas en la formación de imágenes en medicina nuclear convencional. También está equipada con un colimador de orificios paralelos que define el ángulo de aceptación de los fotones detectados, así como la distribución espacial de la radiación gamma detectada por el cristal centellador. La cámara gamma convencional convierte los fotones gamma provenientes del paciente en un pulso de luz y subsecuente-

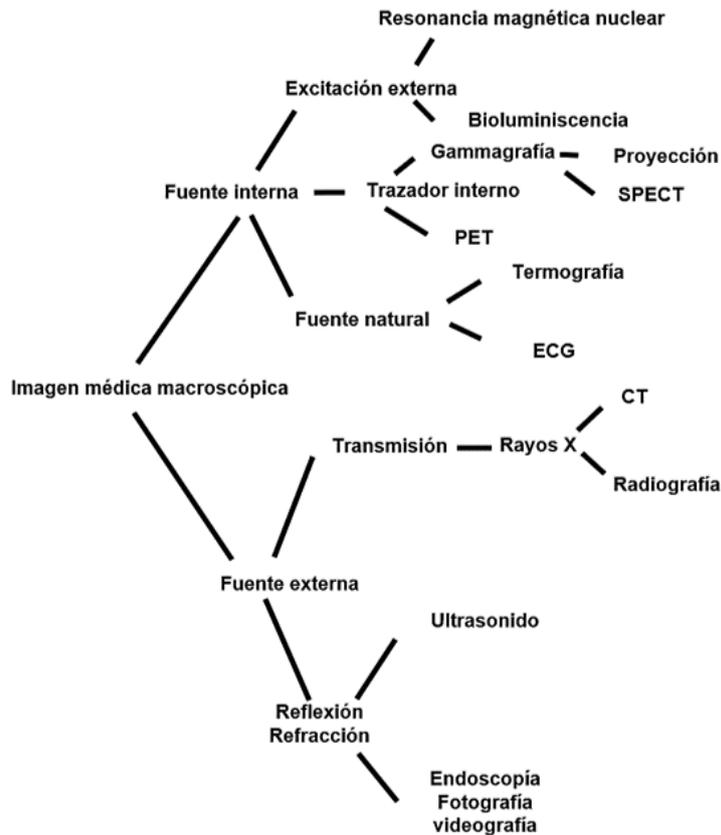


Figura 3.3: Técnicas de imágenes médicas. Modificado de [44].

mente en una señal de voltaje que se utiliza para obtener la imagen de la biodistribución del radiofármaco [45][46].

3.8.2. PET

La PET es una técnica de imagen que surge en la década de los 70 en Estado Unidos, sin embargo, no fue hasta la década de los 90 que se implementó en la práctica clínica diaria [47]. Un tomógrafo de emisión de positrones consiste en un conjunto de detectores, generalmente dispuestos en anillos adyacentes, que rodean el campo de visión con el objetivo de obtener imágenes de la distribución espacial de un radiofármaco emisor de positrones (^{18}F , ^{15}O , ^{13}Ni y ^{11}C). Cuando un positrón es emitido desde el núcleo, viaja una distancia corta perdiendo energía cinética hasta interactuar con un electrón del medio, de modo tal que el electrón y el positrón se aniquilan, dando lugar a dos fotones de 511 keV en la misma dirección y en sentido opuesto, por lo que su detección se basa en un par de detectores opuestos que deben registrar un evento de aniquilación en un mismo intervalo de tiempo, es decir, en coincidencia. La mayoría de los radionúclidos utilizados

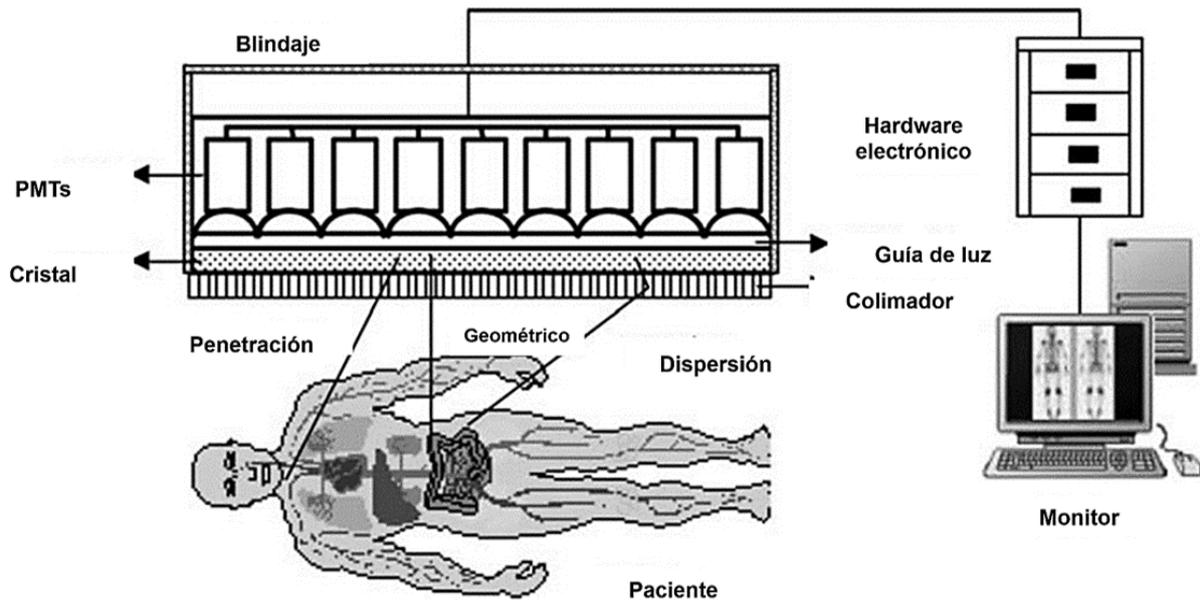


Figura 3.4: Descripción esquemática de los principios y componentes básicos de una cámara gamma. Modificado de [44].

en PET, tienen una vida media muy corta, esto implica que su producción debe realizarse cerca del sitio de utilización. Todos los radionúclidos que se utilizan en PET se producen en ciclotrones [48].

3.8.3. SPECT

La SPECT o tomografía computarizada por emisión de fotón único (Figura 3.6), es una técnica de imágenes médicas que se basa en métodos convencionales de reconstrucción tomográfica de imágenes de medicina nuclear. Los estudios SPECT utilizan radiofármacos marcados con un emisor gamma (^{99m}Tc , ^{67}Ga , ^{123}I , ^{131}I , etc.).

El inconveniente de las imágenes planares es la falta de información sobre la distribución espacial tridimensional de la radiactividad en el cuerpo. Además, las imágenes planares no pueden resolver la profundidad de la fuente ni corregir, de forma fiable, los recuentos que emanan de la actividad en las estructuras de interés subyacentes o supra-yacentes. La SPECT, sin embargo, proporciona imágenes que representan la distribución tridimensional de la actividad en el cuerpo. En la actualidad, SPECT es más aplicable que PET, ya que la mayoría de los radionúclidos que se utilizan en la terapia dirigida no son emisores de positrones y emiten fotones adecuados solo para SPECT. Por lo general, una adquisición SPECT se basa en obtener múltiples proyecciones girando la cámara al-



Figura 3.5: Equipo PET/CT [49].

rededor del paciente. De esta manera, se obtienen las proyecciones en función del ángulo de proyección.

Las imágenes planares usualmente se conocen como proyección, pues se forman por la proyección en la matriz de los fotones provenientes del paciente. Mediante algoritmos de reconstrucción (reconstrucción iterativa o retroproyección filtrada) se pueden reconstruir las imágenes tomográficas a partir de los datos de proyección adquiridos en ángulos discretos alrededor del paciente [50]. Debido a que las imágenes tomográficas (SPECT, PET) contienen información sobre la distribución de un radiofármaco en el interior del cuerpo, se obtienen datos tridimensionales. Sin embargo, estas imágenes a menudo carecen de suficientes detalles anatómicos, hecho que ha motivado el desarrollo de una nueva tecnología denominada imagen híbrida. Una imagen híbrida es un término que se utiliza para describir la combinación de sistemas de tomografía computarizada (CT) con dispositivos de imágenes de medicina nuclear (SPECT, PET) con la finalidad de proporcionar la adquisición de imágenes, tanto anatómicas como funcionales, en una sola sesión. Las dos ventajas principales de esta tecnología híbrida, son: (a) que las imágenes tomográficas de CT se pueden utilizar para corregir la atenuación de las imágenes de SPECT y PET; (b) que las imágenes anatómicas se pueden fusionar con las imágenes funcionales para proporcionar una localización anatómica precisa de regiones de dudosa captación de los radiofármacos. El cálculo de la dosis absorbida mediante SPECT/CT, evita las aproximaciones basadas en modelos y permite una dosimetría no uniforme hasta un nivel de vóxel,

asumiendo que la energía emitida por las partículas se absorbe por completo en el vóxel. Dicha suposición es válida para partículas cuyo rango es menor o igual a las dimensiones del vóxel. Se considera que las imágenes funcionales y anatómicas, junto con el método de Monte Carlo, son los métodos de estimación de dosis más precisos y específicos [43] [46] [51].

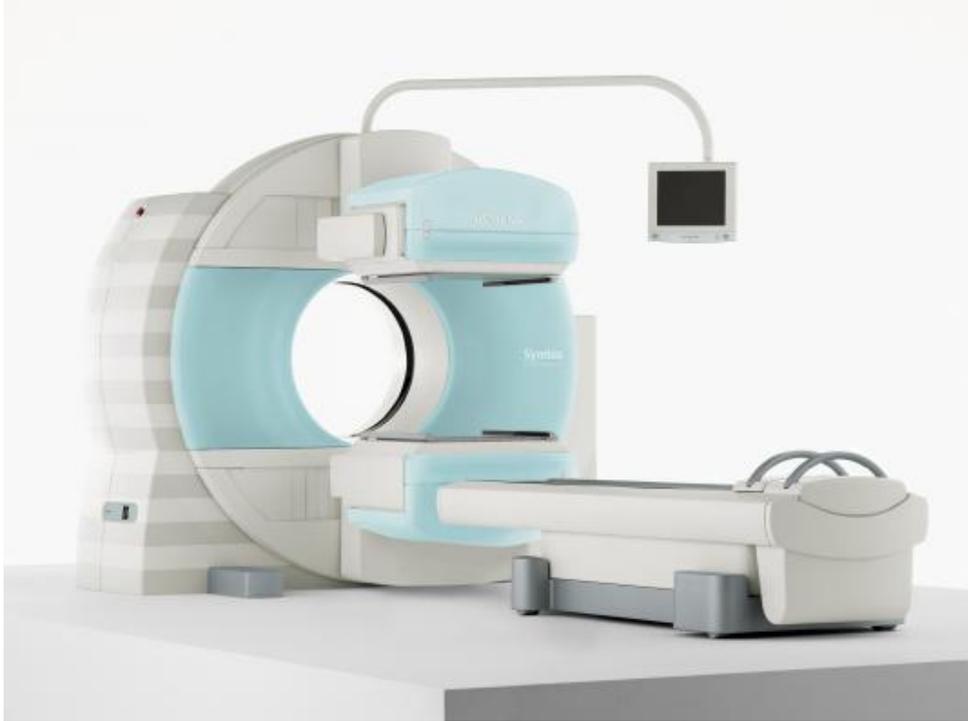


Figura 3.6: Equipo SPECT/CT [52].

3.9. Métodos de cuantificación de imágenes

La mayoría de los cálculos dosimétricos de radioterapia interna con radionúclidos se han basado en métodos de imágenes 2D y métodos de corrección que afectan la cuantificación de la actividad, no pueden resolver la profundidad de la fuente, ni corregir, de forma fiable, los recuentos que emanan de la actividad subyacente de los tejidos que se encuentran superpuestos al tejido de interés. Por el contrario, la cuantificación de la actividad a partir de los métodos tridimensionales (SPECT/CT) es superior a la cuantificación de las imágenes planares, ya que elimina los problemas asociados con la superposición de órganos y el reducido contraste causado por la actividad del fondo en las imágenes 2D. A continuación, se explican los métodos más utilizados en la cuantificación de la actividad a partir de las imágenes [43].

3.9.1. Método de vistas conjugadas

El método de procesamiento y cuantificación de imágenes más comúnmente empleado para la cuantificación de actividad *in vivo* es el método de vistas conjugadas. Fue propuesto por primera vez por Thomas y sus colaboradores en la década de 1970. Utiliza imágenes planares (Figura 3.7) anterior y posterior (A/P) opuestas a 180° en combinación con datos de transmisión a través del sujeto, y un factor de calibración del sistema, que es necesario para convertir en actividad la tasa de conteo de la región de origen. Este método proporciona corrección por espesor, inhomogeneidad, atenuación, etc., de la fuente. [53].

La actividad A_j en la región fuente se calcula a partir de la siguiente ecuación:

$$A_j = \sqrt{\frac{I_A I_P}{e^{-\mu_e t}} \frac{f_j}{C}} \quad (3.24)$$

Donde A_j (MBq) es la actividad en la región de interés, $I_A I_P$ son las tasas de conteos registradas en la imagen anterior y posterior respectivamente, f_j es el factor de corrección por atenuación, $e^{-\mu_e t}$ es el factor de transmisión, y C es el factor de la calibración.

Donde:

$$f_j = \frac{\mu_j t_j / 2}{\sinh(\mu_j t_j / 2)} \quad (3.25)$$

f_j representa una corrección para el coeficiente de atenuación de la región de la fuente μ_j y el espesor de la fuente t_j .

$$\mu_e = (1/t) \sum_{i=1}^n \mu_i t_i = \mu_j + (1/t) \sum_{i=1}^n (\mu_i - \mu_j) \mu_j t_i \quad (3.26)$$

De la expresión anterior $e^{-\mu_e t}$ representa el factor de transmisión (τ) a través del espesor del paciente t a través del ROI con un coeficiente de atenuación lineal efectivo μ_e , que puede determinarse directamente midiendo la relación de las tasas de recuento I/I_0 , obtenidas utilizando un radioisótopo apropiado, I es la tasa de conteo por minuto que registra el equipo a través del paciente, y I_0 es la tasa de conteo por minuto sin paciente.

$$C = \frac{cpm}{A_c} \quad (3.27)$$

C es el factor de calibración para estimar la tasa de conteo en unidades de actividad; tiene como unidades cpm/MBq.

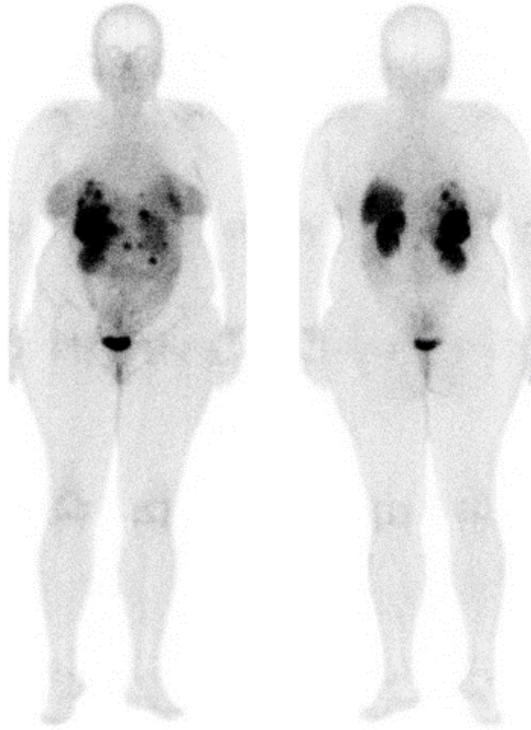


Figura 3.7: Imágenes anterior y posterior de cuerpo entero.

3.9.2. Cuantificación de imágenes de SPECT

Factor de calibración SPECT

La evaluación de la carga tumoral, la predicción de los órganos potencialmente críticos, la toxicidad de los tejidos normales y el cálculo de la dosis absorbida son elementos necesarios para la planificación personalizada de la terapia basada en imágenes, así como para la evaluación de la respuesta del paciente a esta terapia. Todos ellos requieren una cuantificación absoluta precisa de la cantidad de material radiactivo que se localiza en los tumores y órganos críticos y de su biocinética [54]. Después de la reconstrucción, se debe conocer la sensibilidad del sistema, o el factor de calibración, para convertir en actividad o concentración de actividad los valores de vóxel de SPECT reconstruidos [46].

El método más confiable para determinar la sensibilidad de la cámara es realizar una medición experimental utilizando una fuente radiactiva calibrada con precisión. Algunos investigadores utilizan exploraciones planas de una fuente pequeña colocada en el aire a una cierta distancia (generalmente 20-30 cm) de la superficie del colimador. Otros investigadores, han propuesto exploraciones tomográficas de grandes maniqués cilíndricos que

contienen cantidades, medidas con precisión, de material radiactivo. Este enfoque es más difícil, especialmente cuando se utilizan radionúclidos de vida media larga. Sin embargo, la geometría del maniquí se modela mejor al cuerpo de un paciente, pues los efectos físicos (atenuación y dispersión) que se producen en las adquisiciones de los pacientes, y todas las aproximaciones debidas al método de reconstrucción clínica que puedan afectar la precisión de las imágenes del paciente, se replicarán en las imágenes reconstruidas del maniquí de calibración [54].

Una forma de obtener el factor de sensibilidad del sistema SPECT, es a partir de la siguiente expresión:

$$S_{vol} = \frac{\hat{R}}{C_A} \quad (3.28)$$

Donde:

C_A es la concentración real de actividad en el maniquí y \hat{R} es la tasa de conteos corregidas para el volumen de interés.

La tasa de conteos corregida por desintegración, \hat{R} , se calcula como sigue:

$$\hat{R} = R \exp\left(\frac{T_0 - T_{cal}}{T_{1/2}} \ln 2\right) \left(\frac{T_{acq}}{T_{1/2}} \ln 2\right) \left(1 - \exp\left(-\frac{T_{acq}}{T_{1/2}} \ln 2\right)\right)^{-1} \quad (3.29)$$

Donde:

R es la tasa de conteo derivada de la imagen reconstruida.

T_0 es el tiempo de inicio de la adquisición.

T_{cal} es el tiempo al que se calibró la actividad.

$T_{1/2}$ el periodo de semidesintegración del isótopo.

T_{acq} es el tiempo de duración de la adquisición.

El primer término entre paréntesis corrige la desintegración radiactiva desde el momento de la calibración hasta el momento de inicio de la adquisición. El segundo y tercer términos corrigen el tiempo de duración de la adquisición y calculan los recuentos medios considerando una disminución exponencial durante la adquisición [55].

Aspectos para considerar en las cuantificaciones SPECT

A. Colimación

Las aplicaciones SPECT suelen hacer uso de colimadores de orificios paralelos con el fin de establecer una geometría de detección ortogonal con los detectores del cristal. La

colimación de orificios paralelos se utiliza con la selección de un colimador de baja, media o alta energía según la energía del fotón [56].

B. Tamaño de la matriz

El tamaño de la matriz de imagen de proyección para un sistema SPECT por lo general es de 64×64 o de 128×128 . Estos parámetros deben seleccionarse teniendo en cuenta un adecuado equilibrio entre la resolución espacial y el ruido de la imagen. Para el sistema SPECT el tamaño ideal de píxel se considera menor que la mitad de la resolución espacial (FWHM), medida en el centro de rotación, para el radionúclido que se está visualizando. En SPECT se requieren 2.5 píxeles por FWHM. Se necesitan algunos píxeles más por distancia de resolución que en las planares debido a que la resolución de la imagen reconstruida termina siendo un promedio de la resolución de la cámara, que varía constantemente durante la rotación al cambiar la distancia entre el detector y el paciente [43][46][56].

El tamaño de píxel (sin zoom) se calcula dividiendo el FOV por el número de píxel de la matriz, es decir:

$$\text{Tamaño del píxel (d)} = \text{FOV} / (N^0 \text{ de píxeles de la matriz}) \quad (3.30)$$

C. Número de pasos angulares

Para minimizar el submuestreo, el número de vistas angulares de más de 360° debe ser al menos igual al tamaño de la matriz de la imagen de proyección, es decir:

- Matriz $64 \times 64 \approx 64$ pasos.
- Matriz $128 \times 128 \approx 128$ pasos.

D. Tiempo por proyección

En SPECT, para producir imágenes de alta calidad, se requiere una tasa de conteo de fotones tan alta como sea posible. Sin embargo, el factor limitante suele ser el tiempo en el que un paciente puede permanecer inmóvil durante el estudio, que por lo general suele ser un periodo de 15 a 30 minutos.

- Matriz $64 \times 64 \approx 25\text{K}-50\text{K}$ cuentas por proyección.

- Matriz $128 \times 128 \approx 50\text{K}-100\text{K}$ cuentas por proyección.

E. Iteraciones

Para suprimir el ruido en la imagen en la reconstrucción iterativa se deben tomar en consideración otros factores como el número de iteraciones y el uso de filtro de post-reconstrucción. El número de iteraciones debe determinarse teniendo en cuenta el sesgo, la varianza, los efectos compensados durante la reconstrucción, la cantidad dosimétrica de interés y el tiempo de cálculo.

F. Reconstrucción de imagen

Para formar una imagen tridimensional, las imágenes individuales, adquiridas desde diferentes ángulos, se someten a un proceso de reconstrucción matemática. Los dos procesos de reconstrucción disponibles en los sistemas clínicos son la retroproyección filtrada (FBP) y la reconstrucción iterativa. Aunque en la mayoría de los casos la FBP todavía se usa ampliamente en la práctica clínica, para estudios cuantitativos debe usarse la reconstrucción iterativa [43].

Retroproyección filtrada

El método más convencional para la reconstrucción de imágenes de PET y SPECT, es el método de la retroproyección filtrada. En el algoritmo de reconstrucción hay una corrección que actúa mediante un filtro tipo rampa que deja pasar las altas frecuencias, de manera que optimiza la resolución de la imagen y elimina una buena parte de la radiación de fondo que se sitúa en frecuencias intermedias y bajas. Sin embargo, este filtro incrementa el componente de las altas frecuencias (ruido), así que se debe elegir un segundo filtro (o la combinación de un filtro de suavizado con un filtro rampa) para controlar el ruido [46].

- Suavizadores: Butterworth, Hanning (lowpass). No modifican las bajas frecuencias, pero limitan las altas (ruido).
- Restauradores: Wiener, Metz, filtros gaussianos (bandpass). Aumentan el contraste y resolución al potenciar las frecuencias medianas y reducen el ruido al limitar las altas frecuencias.

Todos estos filtros se definen por una frecuencia de corte u otro parámetro que determina el umbral máximo de frecuencias que se permite en la imagen reconstruida.

Reconstrucción iterativa

Existen varios métodos para realizar una reconstrucción iterativa. El más común es el llamado reconstrucción por la máxima probabilidad, usualmente denominado reconstrucción EM u OSEM. El problema de la reconstrucción puede considerarse un caso particular en el que se intenta determinar la “mejor” estimación de la distribución de la actividad en función de las proyecciones medidas. La “mejor” reconstrucción se determina definiendo algún criterio que mida la bondad de ajuste entre la estimación de la reconstrucción y las medidas, mediante un algoritmo que encuentre la solución óptima. En la Figura 3.8 se presenta un diagrama de flujo que ilustra la técnica iterativa utilizada en la reconstrucción [44].

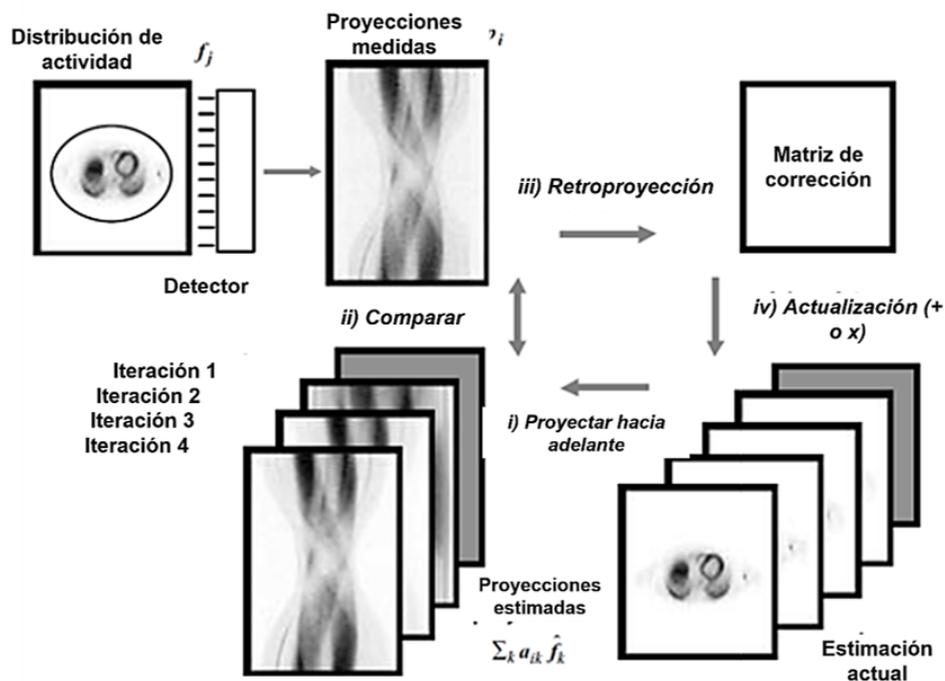


Figura 3.8: Esquema del algoritmo iterativo de reconstrucción. Modificado de [44].

El algoritmo iterativo comienza con una estimación de la información original obtenida del paciente. Luego, el sistema compara la información estimada con la real obteniendo proyecciones corregidas que se utilizarán para crear un corte transversal corregido que se aplicará al primer corte estimado. Con este corte, se genera una segunda iteración

tras realizar la comparación con la información real del paciente y, nuevamente, obtener proyecciones corregidas y así crear un nuevo corte transversal corregido. A medida que aumentan las iteraciones la diferencia entre el valor estimado y el real es cada vez menor. A este proceso se le denomina converger sobre la solución. La reconstrucción iterativa permite una corrección óptima de los efectos físicos que degradan la imagen (atenuación, dispersión, CDR, etc.) y mejora las propiedades del ruido [43] [46].

G. Segmentación de imágenes en medicina nuclear

La segmentación de imágenes basadas en PET y SPECT es difícil debido a la baja resolución espacial y a las características de alto ruido de las imágenes nucleares. Los algoritmos de segmentación de imágenes generalmente se basan en una de las dos propiedades básicas de los valores de intensidad: discontinuidad y similitud. En la discontinuidad, el enfoque básico es dividir una imagen en función de cambios abruptos de intensidad (bordes). En la similitud, el proceso se basa en dividir una imagen en regiones que son similares de acuerdo con parámetros predefinidos (umbrales, agrupación de clústeres, etc.). La segmentación se basa en conjuntos de características que se pueden extraer de las imágenes, como las intensidades de píxeles, que a su vez se pueden utilizar para calcular otras características, como los bordes y la textura. El método preferido es definir el objetivo (manualmente o mediante el contorno automático basado en umbrales) en una imagen anatómica de alta resolución como la CT [43] [44].

3.9.3. Método híbrido SPECT/Planar

Este método es una combinación entre imágenes planares y SPECT. La idea es que la forma de la curva actividad vs tiempo se determina por normalización de la actividad cuantificada a partir de una imagen SPECT cuantitativa, adquirida en un tiempo determinado. El factor de normalización se calcula como la relación de las actividades obtenidas de los estudios planares y SPECT en el mismo punto del tiempo, y luego se utiliza la misma relación para todos los puntos de tiempo. El método híbrido es de utilidad cuando no es posible realizar múltiples estudios SPECT/CT debido a la limitación de tiempo o si la información a cuerpo completo es de mayor prioridad. Proporciona una mejor estimación dosimétrica en comparación con el uso de datos de imágenes planares únicamente [57].

El factor de corrección se obtiene a partir de la siguiente relación:

$$FC = \frac{A_{SPECT}}{A_{VC}} \quad (3.31)$$

Donde FC , es el factor de corrección obtenido a partir de ambas modalidades de imagen; A_{SPECT} , es la actividad cuantificada a partir de una adquisición SPECT/CT y A_{VC} , es la actividad cuantificada en las imágenes planares.

3.10. Factores que afectan la cuantificación de la actividad y sus métodos de corrección

A continuación, se explican cada uno de los factores físicos que afectan la cuantificación de actividad y sus métodos de corrección.

3.10.1. Dispersión

La dispersión Compton de los fotones en el paciente, la cámara, o el material circundante degradan la calidad de la imagen reconstruida y la precisión del análisis cuantitativo, por lo que es necesario, reducirla o, en lo posible, eliminarla. La magnitud de la dispersión depende de la energía de los fotones, la profundidad de la fuente, la configuración de la ventana de energía y la resolución energética del sistema. Los efectos de dispersión son mayores para los fotones de menor energía y para los radionúclidos con emisión múltiple de fotones [43] [44].

A. Método de la ventana centrada

En esta técnica, la región del fotópico se divide en dos ventanas de energía que no se solapan y luego se obtiene la ecuación de regresión entre la relación de conteos dentro de esas ventanas y la contribución de la dispersión dentro de la ventana del fotópico. Para determinar los coeficientes de regresión para un sistema específico y el par de ventanas de energía, sin usar factores de escala arbitrarios, la distribución de la dispersión dentro de la ventana del fotópico se estima mediante calibración. El esquema más general para la corrección de la dispersión mediante ventana dual implica la adquisición de dos conjuntos

de imágenes, uno en el fotópico del radionúclido bajo estudio, y otro posicionado en la región Compton adyacente a la ventana principal [53].

B. Método de la doble ventana

En el método de la ventana de energía dual, propuesto por Jaszczat *et al* en 1984. En este método, los datos se adquieren en dos ventanas de energía, simultáneamente, para recolectar imágenes separadas. Koral *et al* [53] han descrito un método que utiliza una ventana adyacente inferior de dispersión de energía para obtener un multiplicador de dispersión k , definido como la relación entre los recuentos de dispersión en la ventana del fotópico y los de la ventana inferior. Los conteos verdaderos del fotópico C_T vienen dados por la siguiente ecuación:

$$C_T = C_{PP} - kC_S \quad (3.32)$$

Donde:

C_T son los conteos primarios en el fotópico, corregidos por dispersión.

C_{PP} es el total de conteos registrados dentro de la ventana del fotópico.

C_S son los conteos dentro de la ventana de dispersión.

C. Triple ventana

La adquisición se debe realizar con 3 ventanas de energía, una ventana centrada en el fotópico y otras dos ventanas adyacentes en las zonas de altas y bajas energías. Los recuentos corregidos del fotópico vienen dados por la siguiente expresión [53]:

$$C_T = C_{PP} - C_{LS} - C_{US} \quad (3.33)$$

Donde:

C_T es la imagen corregida por dispersión.

C_{PP} es el total de cuentas dentro de la ventana del fotópico.

C_{LS} y C_{US} son las cuentas dentro de la ventana de dispersión.

3.10.2. Atenuación

Los fotones emitidos experimentan dispersión y absorción fotoeléctrica en el paciente, lo que reduce el número de fotones que se detectan. Debido a que las proyecciones se obtienen en múltiples vistas, la atenuación de un punto dentro del objeto depende de la profundidad y de la composición del tejido entre el punto y la superficie. Sin compensación, la atenuación da como resultados que las regiones de mayor profundidad tengan una estimación de actividad más baja en comparación con aquellas que se encuentran superficialmente. En el caso de objetos grandes, la atenuación es el factor que más disminuye la cuantificación de la actividad. Entre los métodos más utilizados para corregir la atenuación están:

A. Media geométrica

El método se basa en adquirir dos conjuntos de imágenes opuestas (A/P) a 180°. Las tasas de conteo que se miden dependen de la atenuación. Si se supone que la actividad se concentra en una sola profundidad, la dependencia de la profundidad de la fuente se puede eliminar calculando la media geométrica de las dos proyecciones:

$$\sqrt{P_{ant} \cdot P_{pos}} = \sqrt{P_{air} e^{-\mu d} \cdot P_{air} e^{-\mu(T-d)}} = \sqrt{P_{air}^2 \cdot e^{-\mu T}} = P_{air} \cdot e^{-\mu T/2} \quad (3.34)$$

Donde P_{ant} , P_{pos} y P_{air} son los conteos del detector de las proyecciones anterior, posterior y en aire (sin atenuación), μ es el coeficiente de atenuación lineal, d es la distancia fuente-superficie a lo largo de la línea de proyección del detector anterior y T es el espesor total del paciente a lo largo de la misma línea de proyección. No es necesario determinar tanto T como μ para corregir la atenuación. En su lugar, se puede medir la transmisión a través del paciente mediante una fuente externa. El exponencial se obtiene luego a partir de la relación de conteos con el paciente, P_{pat} , y una medición de referencia, P_{ref} sin el paciente. La expresión 3.34 se basa en la suposición de una fuente puntual, atenuación uniforme y sin contribución de la dispersión, o actividades superpuestas y subyacentes. Para la adquisición de imágenes con colimadores de orificios paralelos, los conteos registrados son independientes de la posición de la fuente-detector. Por lo tanto, la tasa de conteo total se puede convertir en actividad mediante un factor de calibración, definido en términos de recuentos por unidad de actividad por unidad de tiempo [57] [58].

B. Mapa de atenuación

El mapa de atenuación es una representación vóxel por vóxel de los coeficientes de atenuación lineal (μ) en la energía del fotón SPECT y debe estar bien registrado en la imagen SPECT. Dichos mapas se pueden generar mediante escaneo de transmisión con una fuente de radionúclidos, pero se prefieren los mapas de atenuación basados en CT, ya que tienen menos ruido, mejor resolución espacial y mejor contraste. Debido a que la atenuación varía con la energía, es necesario convertir los datos de atenuación adquiridos con CT para que coincidan con la energía del radionúclido usado en las adquisiciones de SPECT. Esto se realiza, generalmente, mediante un modelo bilineal relacionando los coeficientes de atenuación a la energía deseada con los números de CT medidos a la energía efectiva del haz CT de rayos X [59].

3.10.3. Corrección por radiación de fondo: Método de Buijs

El fondo se refiere a la contribución, a la imagen del objeto bajo estudio, de la actividad de los tejidos superpuestos o subyacentes al órgano de interés. El método de Buijs permite hacer correcciones por actividad de fondo. La tasa de conteos medida en un ROI adyacente se resta de la tasa de conteo en el ROI de órganos. Las tasas de conteos corregidas para la radiación de fondo vienen dadas por las siguientes expresiones::

$$I_A = I_A - I_{BGA} \times F \quad (3.35)$$

y

$$I_P = I_P - I_{BGP} \times F \quad (3.36)$$

Donde I_A e I_P son las tasas de conteo corregidas por fondo en la vista anterior y posterior en la región de interés, I_A I_P es la tasa de conteo en la vista anterior y posterior en la región de interés, I_{BGA}/I_{BGP} es la tasa de conteo de fondo en tanto anterior y posterior en la región de interés y F es la fracción de la actividad del fondo total (I_{BGA}/I_{BGP}) que se restará de la actividad medida en el ROI del órgano fuente, I_A I_P y se define como:

$$F = 1 - \frac{t}{T} \quad (3.37)$$

Donde t es el grosor del órgano y T es el espesor del cuerpo (cm) en el órgano de origen. El método de Buijs para la corrección de fondo requiere un factor de corrección para el volumen de la fuente y, por lo tanto, tiene en cuenta el volumen del órgano de interés [60].

3.10.4. Corrección por tiempo muerto

Se denomina tiempo muerto (o resolución temporal) a la habilidad que tiene un sistema para distinguir temporalmente dos pulsos de información, es decir, para procesar cada pulso de forma individual. Para la corrección por tiempo muerto se prefieren los métodos analíticos basados en modelos matemáticos que caracterizan al sistema como paralizables (todo evento puede extender el tiempo muerto) o no paralizables (los eventos durante el tiempo muerto se ignoran) [46]. En SPECT, después de la terapia, donde se inyectan a menudo altas actividades, las pérdidas relacionadas con el tiempo muerto pueden ser sustanciales y deben corregirse. Los métodos de corrección requieren una calibración preliminar para determinar experimentalmente el tiempo muerto del sistema. Los conteos corregidos por tiempo muerto se pueden determinar una vez que se conoce el tiempo muerto del sistema y los conteos medidos. Si el sistema es no paralizables se pueden obtener a partir de una ecuación analítica; si el sistema es paralizables se pueden estimar mediante métodos gráficos o numéricos. El modelo de tiempo muerto que mejor se aproxima al comportamiento de un sistema SPECT particular deberá determinarse empíricamente a partir de mediciones adicionales de la tasa de conteo observada en un rango de diferentes niveles de actividad [43] [44]. En una gráfica de tasa de conteos versus actividad, la tasa de conteos aumenta monotonamente hacia un máximo en el caso no paralizables, mientras que en el caso paralizables aumenta hacia un máximo y luego disminuye [61].

3.10.5. Respuesta del detector-colimador

La respuesta del detector-colimador (CDR) del sistema, que se refiere a la imagen generada por una fuente puntual, tiene 4 componentes: la respuesta intrínseca del detector y los 3 componentes de la respuesta del colimador (geométrica, penetración y dispersión septales). Se han desarrollado formulaciones analíticas para el componente geométrico, mientras que la simulación de Monte Carlo ha permitido estimar la penetración septal y los componentes de la dispersión septal. En SPECT, el componente intrínseco juega un

papel relativamente pequeño en comparación con la respuesta geométrica. Los métodos para compensar la CDR se dividen en dos grupos: analíticos e iterativos. Los métodos analíticos son rápidos, aunque los desarrollados hasta la fecha implican aproximaciones sobre la forma o la variación espacial de la CDR. Los métodos iterativos requieren más recursos computacionales, pero pueden, potencialmente, compensar la CDR con formas arbitrarias, así como los fenómenos de degradación de la imagen como la atenuación y la dispersión [44].

3.10.6. Efecto de volumen parcial

Se ha demostrado que el efecto de volumen parcial produce un gran sesgo en la estimación de la actividad, principalmente en las estructuras pequeñas (dimensiones inferiores a 3 FWHM de la resolución espacial de las imágenes reconstruidas), aunque también puede afectar la actividad en el borde de objetos más grandes debido al desbordamiento y al derrame del recuento. La mayoría de los métodos de efecto de volumen parcial son empíricos, basados en mediciones físicas del maniquí; o son métodos posteriores a la reconstrucción, basados en la anatomía, que utilizan imágenes de alta resolución registradas mediante CT o RM. En los métodos empíricos, se utilizan mediciones físicas del maniquí con formas geométricas simples, como esferas de diferentes tamaños, para determinar factores de efecto de volumen parcial o coeficientes de recuperación (CR) para estructuras anatómicas de tamaño similar [43] [44].

3.11. Modelos radiofarmacocinéticos

La radiofarmacocinética se considera como la parte de la farmacología que estudia los tiempos de distribución, metabolismo y excreción de un radiofármaco en los diferentes fluidos, sistemas orgánicos y órganos de excreción del cuerpo, mediante el uso de modelos matemáticos y su interpretación [62].

Una de las herramientas más utilizadas para encontrar la dependencia en el tiempo de la distribución de un radiofármaco en el cuerpo es mediante modelos radiofarmacocinéticos que describan, en forma aproximada, los procesos reales. El modelo matemático describirá, en conjunto, la captación y retención del radiofármaco en el cuerpo en aquellos puntos donde es posible calcular la actividad en función del tiempo, mediante la aproximación a

una función de suma de exponenciales. Los modelos existentes generalmente son del tipo compartimental con coeficientes de transferencia constante, que dan lugar a ecuaciones diferenciales de primer orden, cuya solución general son de la forma [35]:

$$A(r_S, t) = C_i \sum_{i=1}^n e^{-(\lambda_i + \lambda)t} \quad (3.38)$$

Donde C_i es la actividad del i -ésimo componente, λ es la constante de desintegración física del radionúclido; y λ_i es la constante de eliminación biológica del i -ésimo componente. En dosimetría interna, el radiofármaco se elimina del órgano fuente por desintegración física y por eliminación biológica. De la combinación de ambos procesos resulta la constante de vida media efectiva λ_{ef} , es decir:

$$\lambda_{ef} = \lambda_f + \lambda_b = \frac{1}{T_{ef}} = \frac{T_f \times T_b}{T_f + T_b} \quad (3.39)$$

Donde T_{ef} es el período de vida media efectivo, T_b es el período de vida media biológica y T_f es el periodo de semidesintegración física del radionúclido.

3.12. Planeación de la radioterapia interna

El objetivo de las terapias dirigidas es administrar una dosis de radiación terapéutica a las células de cáncer mediante el direccionamiento de una molécula de reconocimiento específico marcada con un radionúclido que tiene afinidad por moléculas sobreexpresadas en las células de cáncer. Las dosis terapéuticas se administran directamente mediante partículas α , β y/o electrones Auger de corto alcance. De esta forma, se logra la eliminación selectiva de las células de cáncer minimizando así la dosis absorbida a los órganos blancos. Dado que el objetivo de la terapia dirigida es impartir daño letal a las células de cáncer mientras se minimiza la dosis absorbida a los órganos normales a niveles tolerables, la dosimetría personalizada y precisa constituye un requisito previo para la planificación del tratamiento y para la verificación de las dosis absorbidas. Sin embargo, aunque la planificación de la radioterapia interna es posible para muchas de las terapias con los radionúclidos que se usan clínicamente, la gran mayoría de los tratamientos se ha basado, principalmente, en administrar una cantidad fija de actividad para todos los pacientes.

En 2005, se introdujo el término teranóstico, que define productos que realizan al unísono las funciones de terapia y diagnóstico. La teranóstica permite realizar un trata-

miento terapéutico y visualizar al mismo tiempo el sitio de acumulación del producto. En el caso de la medicina nuclear, este enfoque combina imágenes de diagnóstico y terapia utilizando la misma molécula de reconocimiento específico o moléculas muy similares, que se marcan radiactivamente de manera diferente. En la actualidad los grupos teranósticos más exitosos son $^{123}\text{I}/^{124}\text{I}/^{131}\text{I}$, $^{68}\text{Ga}/^{177}\text{Lu}$ y $^{111}\text{In}/^{86}\text{Y}/^{90}\text{Y}$ [7] [8].

CAPÍTULO 4

METODOLOGÍA

4.1. Criterios de inclusión y exclusión de pacientes en el protocolo de dosimetría interna

Inclusión

- Pacientes con tumores neuroendocrinos.
- Pacientes que hayan recibido o no tratamientos con otros radiofármacos terapéuticos.

Exclusión

- Pacientes a los que no se les pueda impartir terapia con ^{225}Ac .

Eliminación

- Pacientes que no terminen con los ciclos recomendados por los médicos por razones económicas o de salud.
- Pacientes que hayan alcanzado las dosis máximas en órganos de riesgo.
- Pacientes que hayan fallecido durante el tratamiento.

4.2. Modelos biocinéticos, radiofarmacocinéticos y el coeficiente de actividad integrado en el tiempo del ^{225}Ac

Los porcentajes de captación vs tiempo del radiofármaco $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Octreótido de los cuatro pacientes evaluados fueron tomados del trabajo de tesis de Ramírez Nava [63], y se modificaron para el ^{225}Ac -Octreótido. Considerando que los pacientes eran candidatos para recibir la terapia con ^{225}Ac los datos se modificaron para obtener los modelos matemáticos de manera indirecta y para su evaluación dosimétrica.

Tabla 4.1: Porcentajes de captación del $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Octreótido del primer paciente. Tomado de [63].

Órgano/Lesión	0.3 h	2 h	6 h	24 h	168 h
Vejiga	4.69	2.77	2.22	2.13	0.00
Hígado	8.51	6.74	6.50	5.54	0.00
Riñones	9.66	6.53	6.25	5.08	0.00
Bazo	12.42	13.12	14.97	27.07	0.00
Lesión 1	5.61	5.83	6.37	9.54	9.54
Resto del cuerpo	59.12	37.66	30.29	22.97	0.00

Los porcentajes de captación vs tiempo se ingresaron al programa OLINDA/EXM V1.1 y se ajustaron a funciones exponenciales de la forma:

$$A(t) = Xe^{-xt} + Ye^{-yt} + Ze^{-zt} \quad (4.1)$$

Donde $A(t)$ es la actividad en función del tiempo en el órgano/lesión fuente, X , Y y Z son los coeficientes que representan las concentraciones extrapoladas sobre el eje de las ordenadas y x , y y z son los exponentes que representan las constantes de captación y eliminación efectiva de cada compartimento. Para cada órgano y lesión fuente, se derivó la curva de tiempo-actividad para obtener el coeficiente de actividad integrado en el tiempo.

Como la biodistribución del radiofármaco está gobernada principalmente por la molécula acarreadora, es decir, el Octreótido, se asumió una biodistribución similar para

el ^{225}Ac -Octreótido y para cada radionúclido hijo de la cadena de descomposición del ^{225}Ac (^{221}Fr , ^{217}At , ^{213}Bi , ^{213}Po , ^{209}Tl y ^{209}Po), Figura 4.1 [64].

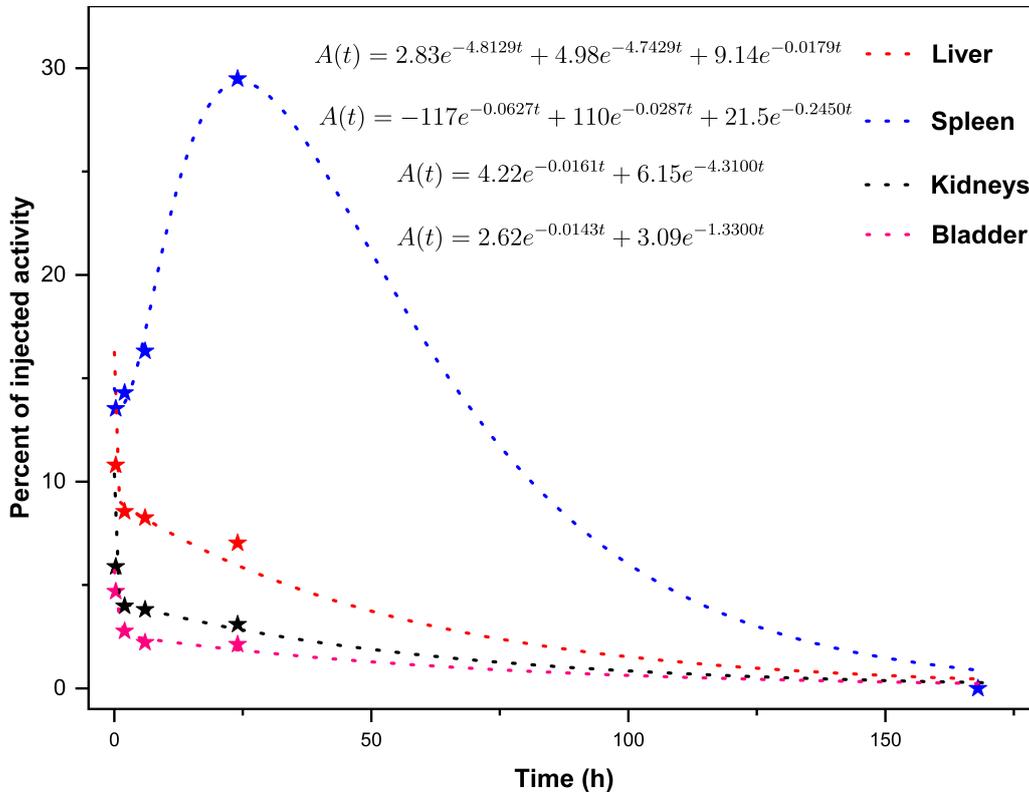


Figura 4.1: Modelos de biodistribución del ^{225}Ac -Octreótido del primer paciente extrapolados del modelo biocinético obtenido experimentalmente con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Octreótido.

Se consideró que el radiofármaco se elimina del órgano fuente por desintegración física y por eliminación biológica, de cuya combinación resulta la constante de eliminación efectiva λ_{ef} [35]:

$$\lambda_{ef} = \lambda_f + \lambda_b \quad (4.2)$$

Como los modelos de la ecuación 4.1 se obtuvieron a partir del $^{99\text{m}}\text{Tc}$, para el caso del ^{225}Ac se corrigieron para la λ_f del ^{225}Ac . Bajo esta suposición, se sustituyó la ecuación 4.2 en la ecuación 4.1 para obtener los modelos radiofarmacocinéticos del ^{225}Ac -Octreótido.

$$A(t) = C_i \sum_{i=1}^n e^{-(\lambda_{bi} + \lambda_{225\text{Ac}})t} \quad (4.3)$$

A partir de la ecuación 4.3, se calcularon los coeficientes de actividad integrados en el tiempo. En versiones anteriores del esquema MIRD, a estos coeficientes se les denominó

tiempo de residencia τ y se expresaban en unidades de tiempo. El coeficiente de actividad integrado en el tiempo representa el número total de transformaciones nucleares que ocurren en el órgano fuente r_S durante un período de integración de la dosis T_D por unidad de actividad administrada A_0 , ecuación 4.4.

$$\tilde{a}(r_S, T_D) = \int_0^{T_D} a(r_S, t) dt = \frac{1}{A_0} \int_0^{T_D} A(r_S, t) dt \quad (4.4)$$

Por ejemplo, para el caso de los riñones, el \tilde{a} (MBq·h/MBq) se calculó a partir del siguiente modelo radiofarmacocinético:

$$\begin{aligned} \tilde{a}_{\text{ROI}} &= \int_0^{\infty} (7.93 e^{-3.81 \times 10^{-2} t} dt + 8.04 e^{-2.35 \times 10^{-2} t} dt) \quad (\text{MBq} \cdot \text{h} / \text{MBq}) \\ &= 5.50 \quad (\text{MBq} \cdot \text{h} / \text{MBq}) \quad (4.5) \end{aligned}$$

En el caso del ^{225}Ac , se consideró a toda la cadena de desintegración, es decir, el coeficiente de actividad integrado en el tiempo del radionúclido padre (^{225}Ac), se utilizó como coeficiente de actividad integrado en el tiempo para los radionúclidos hijos (^{221}Fr , ^{217}At , ^{213}Bi , ^{213}Po , ^{209}Tl y ^{209}Pb), asumiendo desintegración instantánea de los radionúclidos hijos y sin translocación durante la desintegración entre desintegraciones sucesivas [64].

Retomando el ejemplo anterior, en la Tabla 4.2 se muestran los valores del \tilde{a} de los riñones para el ^{225}Ac y sus radionúclidos hijos.

Tabla 4.2: Coeficiente de actividad integrada en el tiempo para los riñones.

Radionúclido	\tilde{a} (MBq·h/MBq)
^{225}Ac	5.50
^{221}Fr	5.50
^{217}At	5.50
^{213}Bi	5.50
^{213}Po	5.50
^{209}Tl	5.50
^{209}Pb	5.50

4.3. Cálculo de dosis absorbida por unidad de actividad administrada

Los coeficientes integrados en el tiempo de cada órgano se ingresaron al software OLINDA/EXM V1.1. Se utilizó el maniquí varón o mujer adultos para estimar la dosis absorbida en los órganos blanco. Como el programa permite ajustar el peso del maniquí, se modificaron los datos de entrada por un factor en función del peso del paciente, así como las masas de los órganos fuente, ver Figura 4.2.

The screenshot shows the OLINDA/EXM V1.1 software interface. On the left, there are input fields for various organ coefficients, such as Adrenals (0.0000), Brain (0.0000), Breasts (0.0000), GB Cont (0.0000), LLI Cont (0.0000), SI Cont (0.0000), StomCont (0.0000), ULI Cont (0.0000), HeartCon (0.0000), HrtWall (0.0000), Kidneys (11.5), Liver (34), Lungs (0.0000), Muscle (0.0000), Ovaries (0.0000), Pancreas (0.0000), Red Mar. (0.0000), CortBone (0.0000), TrabBone (0.0000), Spleen (0.0000), Testes (0.0000), Thymus (0.0000), Thyroid (0.0000), UB Cont (0.0000), Uterus (0.0000), and Rem Body (1.44). A 'Clear All Data' button is at the bottom left. In the center, there are buttons for 'Get setup (stp) file', 'Bone Activity on Bone Surfaces', 'Bone Activity in Bone Volume', 'Voiding Bladder Model', 'ICRP GI Model', 'Fractions and Half-times', 'Fit data to Model', and 'Show me some examples'. On the right, a table titled 'Phantom organ masses (g) for the Adult Male' shows masses for 'Next Phantom' and 'Previous Phantom' for various organs. Below the table are weight factors for Alpha, Beta, and Photon, and a 'Reset organ values' button.

Organ	Next Phantom	Previous Phantom
Adrenals	18.3	94.3
Brain	1420.0	1120.0
Breasts	351.0	120.0
Galbladder Wall	10.5	3010.0
LLI Wall	167.0	183.0
Small Intestine	677.0	39.1
Stomach Wall	158.0	20.9
ULI Wall	220.0	20.7
Heart Wall	376.0	38.8
Kidneys**	470.6	79.0
Liver**	4074.5	0.0
Lungs	1000.0	0.0
Muscle	28000.0	60000.0
Ovaries	8.71	

Figura 4.2: Modificación de los datos de entrada.

En la publicación más reciente del MIRD #22 dedicado a la terapia con partículas α , se recomienda que la dosis absorbida se calcule de manera individual para cada tipo de partícula (α , β y γ) y que sea ponderada por su respectiva RBE. Se estimaron las dosis absorbidas por unidad de actividad administrada para el ^{225}Ac y de los radionúclidos hijo, utilizando las ecuaciones 3.18-3.21. En la tabla 4.3 se resume el cálculo obtenido, ponderando el 2.16% para el ^{209}Tl y el 97.86% para el ^{213}Po para considerar las dos posibles vías de desintegración. Finalmente, a partir de la dosis absorbida por unidad de actividad administrada, se determinó la dosis máxima tolerada. Se verificó que en los casos evaluados los órganos en riesgo no superaran la dosis máxima permisible para la aparición de efectos deterministas, es decir, 23 Gy en riñones, 30 Gy en hígado, 24 Gy en bazo, 2 Gy médula ósea, 2 Gy para el cuerpo completo y 50 Gy para la vejiga.

En el caso de las lesiones, una de las desventajas de los modelos anatómicos fijos como aquellos en lo que se basa el software OLINDA/EXM V1.1, es que no es posible evaluar la dosimetría tumoral de manera directa, es decir, como parte del modelo. Una aproximación para estimar las dosis absorbidas es suponer que tanto los e como las partículas α se

depositan localmente y que la contribución relativa de los fotones a la dosis absorbida por el tumor es insignificante. Las lesiones tumorales se aproximaron como esferas y se calcularon las dosis absorbidas por unidad de actividad administrada siguiendo la metodología explicada anteriormente. Sin embargo, OLINDA/EXM V1.1 solo estima las dosis absorbidas para ciertas esferas de masa m , por lo que los datos de masa vs dosis se ajustaron a funciones de la forma:

$$D(m) = C \cdot X^{-1} \quad (4.6)$$

A partir de la ecuación 4.6, se estimó la dosis absorbida por unidad de actividad administrada para los tumores y, a partir del órgano que limita la actividad a administrar, se calculó la dosis absorbida en las lesiones.

Tabla 4.3: Dosis absorbida por unidad de actividad administrada (mBd_{RBE5}/MBq).

Órgano blanco	Dosis absorbida por unidad de actividad administrada (mBd _{RBE5} /MBq)									
	²²⁵ Ac	²²¹ Fr	²¹⁷ At	²¹³ Bi	²⁰⁹ Tl	²¹³ Po	²⁰⁹ Pb			
Adrenales	1.00	1.10	1.21	0.08	0.01	1.41	0.01			
Cerebro	0.99	1.09	1.21	0.04	0.00	1.41	0.01			
Pecho	0.99	1.09	1.21	0.04	0.00	1.41	0.01			
Pared de vesícula	1.00	1.10	1.21	0.06	0.01	1.41	0.01			
Pared del intestino grueso bajo	0.99	1.09	1.21	0.04	0.00	1.41	0.01			
Pared del intestino delgado	0.99	1.10	1.21	0.05	0.00	1.41	0.01			
Pared del estómago	1.00	1.10	1.21	0.09	0.02	1.41	0.01			
Pared del intestino grueso alto	0.99	1.10	1.21	0.05	0.01	1.41	0.01			
Pared del corazón	1.00	1.10	1.21	0.05	0.01	1.41	0.01			
Riñones	127.00	140.00	155.00	4.71	0.09	180.03	0.87			
Hígado	44.20	48.60	54.00	1.65	0.04	62.72	0.30			
Pulmones	1.00	1.10	1.21	0.05	0.01	1.41	0.01			
Músculo	0.99	1.09	1.21	0.05	0.00	1.41	0.01			
Páncreas	1.00	1.11	1.21	0.13	0.03	1.41	0.01			
Médula ósea	1.04	1.58	1.76	0.05	0.00	2.04	0.00			
Células osteogénicas	5.14	15.30	15.10	0.35	0.00	15.46	0.02			

Piel	0.99	1.09	1.21	0.04	0.00	1.41	0.01
Bazo	338.00	371.00	413.00	12.50	0.24	478.44	2.31
Testículos	0.99	1.09	1.21	0.04	0.00	1.41	0.01
Timo	0.99	1.09	1.21	0.04	0.00	1.41	0.01
Tiroides	0.99	1.09	1.21	0.04	0.00	1.41	0.01
Vejiga	62.20	68.40	76.00	2.30	0.04	88.25	0.43
Cuerpo completo	6.69	7.36	8.18	0.26	0.01	9.49	0.05
Lesión 1	325.08	356.12	395.86	32.32	1.09	459.43	10.97

CAPÍTULO 5

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. Porcentajes de captación del ^{225}Ac -Octreótido

Las Tablas 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5 y 5.6 muestran los resultados de los porcentajes aproximados de las actividades inyectado (%AI) vs tiempo de 4 pacientes al que se le administró el radiofármaco ^{225}Ac -Octreótido considerando la constante de desintegración del ^{225}Ac .

Tabla 5.1: Porcentajes del captación del ^{225}Ac -Octreótido, obtenidos del primer paciente al que se le administró $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Octreótido.

Método 2D					
Órgano/Lesión	0.3 h	2 h	6 h	24 h	168 h
Vejiga	4.68	2.75	2.37	1.74	0.00
Hígado	8.50	6.95	6.47	4.69	0.00
Riñones	9.65	6.67	6.19	4.40	0.00
Bazo	12.86	12.49	15.23	25.11	0.00
Lesión 1	5.41	5.78	6.55	8.77	8.77
Resto del cuerpo	59.07	37.48	30.40	20.59	0.00

Método híbrido 2D/3D					
Órgano/Lesión	0.3 h	2 h	6 h	24 h	168 h
Vejiga	4.68	2.75	2.36	1.73	0.00
Hígado	10.79	8.82	8.21	5.95	0.00
Riñones	5.88	4.06	3.77	2.67	0.00
Bazo	14.20	13.7	16.93	27.35	0.00
Lesión 1	14.75	15.40	17.52	25.52	25.52
Resto del cuerpo	50.48	27.76	19.07	5.31	0.00

Tabla 5.2: Porcentajes de captación del ^{225}Ac -Octreótido, obtenidos del segundo paciente al que se le administró $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Octreótido.

Método 2D					
Órgano/Lesión	0.3 h	2 h	6 h	24 h	168 h
Vejiga	9.2	5.35	3.40	0.45	0.00
Hígado	5.87	4.43	3.70	1.73	0.00
Riñones	13.28	6.07	5.26	2.87	0.00
Bazo	4.23	3.44	2.86	1.57	0.00
Lesión 1	0.14	0.10	0.09	0.08	0.08
Hígado con lesiones	6.93	5.40	4.57	2.42	2.42
Resto del cuerpo	66.43	40.64	17.49	7.61	0.00
Método híbrido 2D/3D					
Vejiga	9.24	5.34	3.40	0.45	0.00
Hígado	6.87	5.16	4.31	2.01	0.00
Riñones	9.79	4.49	3.90	2.13	0.00
Bazo	1.91	1.53	1.32	0.70	0.00
Lesión 1	0.43	0.30	0.29	0.24	0.24
Hígado con lesiones	8.33	7.17	5.39	3.12	1.11
Resto del cuerpo	70.44	43.04	19.14	8.73	0.00

Tabla 5.3: Porcentajes de captación del ^{225}Ac -Octreótido, obtenidos del tercer paciente al que se le administró $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Octreótido.

Órgano/Lesión	Método 2D				
	0.3 h	2 h	6 h	24 h	168 h
Vejiga	1.52	3.91	6.93	1.62	0.00
Hígado	13.60	15.41	13.76	6.13	0.00
Riñones	15.82	15.02	13.29	7.75	0.00
Lesión 1	2.38	2.24	1.97	1.34	1.34
Lesión 2	1.93	2.28	2.29	1.31	1.31
Lesión 3	1.00	1.14	1.01	0.55	0.55
Lesión 4	0.59	0.67	0.61	0.31	0.31
Lesión 5	2.74	3.06	2.92	1.49	1.49
Lesión 6	1.24	1.32	1.25	0.68	0.68
Lesión 7	1.33	1.43	1.36	0.76	0.76
Lesión 8	1.19	1.25	1.11	0.674	0.64
Lesión 9	1.93	2.18	2.05	1.05	1.05
Lesión 10	0.57	0.68	0.67	0.33	0.33
Lesión 11	-	-	-	-	-
Lesión 12	-	-	-	-	-
Lesión 13	-	-	-	-	-
Suma de lesiones	14.72	16.37	15.62	8.38	8.38
Hígado con lesiones	28.67	31.02	29.57	13.99	8.33
Resto del cuerpo	52.39	16.98	12.42	8.10	0.00

Tabla 5.4: Porcentajes de captación del ^{225}Ac -Octreótido, obtenidos del tercer paciente al que se le administró $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Octreótido.

Órgano/Lesión	Método híbrido 2D/3D				
	0.3 h	2 h	6 h	24 h	168 h
Vejiga	1.52	3.85	6.89	1.67	0.00
Hígado	9.94	11.19	9.98	4.48	0.00
Riñones	33.49	26.94	24.42	15.68	0.00
Lesión 1	6.67	6.27	5.51	3.76	3.76
Lesión 2	1.26	1.51	1.52	0.81	0.81
Lesión 3	1.22	1.36	1.23	0.66	0.66
Lesión 4	0.78	0.91	0.82	0.41	0.41
Lesión 5	2.41	2.68	2.57	1.31	1.31
Lesión 6	0.65	0.69	0.65	0.36	0.36
Lesión 7	0.51	0.55	0.52	0.29	0.29
Lesión 8	0.25	0.26	0.23	0.13	0.13
Lesión 9	1.46	1.62	1.52	0.79	0.79
Lesión 10	0.47	0.55	0.55	0.28	0.28
Lesión 11	0.15	0.14	0.12	0.08	0.08
Lesión 12	0.28	0.26	0.22	0.15	0.15
Lesión 13	1.01	0.94	0.81	0.53	0.53
Suma de lesiones	16.67	18.07	16.89	9.23	9.23
Hígado con lesiones	26.82	28.79	27.21	13.29	9.23
Resto del cuerpo	38.04	6.79	2.49	1.41	0.00

Tabla 5.5: Porcentajes de captación del ^{225}Ac -Octreótido, obtenidos de la cuarta paciente a la que se le administró $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Octreótido.

Órgano/Lesión	Método 2D				
	0.3 h	2 h	6 h	24 h	168 h
Vejiga	2.63	0.74	0.38	0.27	0.00
Hígado	9.77	10.65	12.19	13.42	0.00
Bazo	5.31	5.14	4.76	3.38	0.00
Riñones	4.65	3.90	3.53	2.24	0.00
Lesión 1	2.70	2.73	2.77	2.80	2.80
Lesión 2	0.58	0.58	0.58	0.55	0.55
Lesión 3	2.64	2.48	2.19	1.59	1.59
Lesión 4	17.29	17.45	18.73	23.80	23.80
Lesión 5	7.91	8.04	8.79	11.94	11.94
Lesión 6	1.41	1.33	1.18	0.86	0.86
Lesión 7	1.46	1.51	1.66	0.16	0.16
Lesión 8	4.03	4.10	4.44	6.05	6.05
Lesión 9	0.52	0.51	0.49	0.44	0.44
Lesión 10	4.57	4.22	3.64	2.84	2.84
Suma de lesiones	33.91	34.29	36.40	43.94	43.94
Hígado con lesiones	44.47	45.10	47.71	58.21	43.94
Resto del cuerpo	34.71	32.56	28.03	14.27	0.00

Tabla 5.6: Porcentajes de captación del ^{225}Ac -Octreótido, obtenidos de la cuarta paciente a la que se le administró $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Octreótido.

Órgano/Lesión	Método híbrido 2D/3D				
	0.3 h	2 h	6 h	24 h	168 h
Vejiga	2.56	0.67	0.38	0.27	0.00
Hígado	26.14	25.65	28.08	34.29	0.00
Bazo	0.87	0.85	0.78	0.56	0.00
Riñones	2.33	1.96	1.77	1.13	0.00
Lesión 1	3.17	3.18	3.20	3.30	3.30
Lesión 2	2.05	2.03	2.00	1.88	1.88
Lesión 3	1.26	1.18	1.04	0.76	0.76
Lesión 4	5.40	5.48	5.84	7.42	7.42
Lesión 5	3.48	3.55	3.86	5.30	5.30
Lesión 6	0.35	0.33	0.29	0.22	0.22
Lesión 7	1.89	1.96	2.16	0.21	0.21
Lesión 8	1.35	1.38	1.49	2.04	2.04
Lesión 9	0.61	0.60	0.57	0.51	0.51
Lesión 10	0.70	0.65	0.5	0.43	0.43
Suma de lesiones	15.39	15.69	16.42	17.53	17.53
Hígado con lesiones	41.70	44.48	49.69	57.70	17.53
Resto del cuerpo	49.03	46.01	40.32	28.27	0.00

5.2. Dosis absorbida por unidad de actividad administrada y actividad máxima tolerada del radiofármaco terapéutico ^{225}Ac -Octreótido

Las Tablas 5.7, 5.8, 5.9, 5.10, 5.11, 5.12, 5.13, 5.14, 5.15, 5.16 y 5.17 muestran los modelos radiofarmacocinéticos y los coeficientes de actividades integrados en el tiempo de los órganos fuente (riñón, hígado, bazo, vejiga, cuerpo entero y lesiones) de los cuatro pacientes estudiados.

Las Tablas 5.18, 5.19, 5.20, 5.21, 5.22, 5.23, 5.24, 5.25, 5.26, 5.27, 5.28, 5.29, 5.30, 5.31, 5.32, 5.33, 5.34 y 5.35 resumen los resultados de las dosis absorbidas por unidad de actividad administrada, las actividades máximas toleradas y las dosis absorbidas del radiofármaco ^{225}Ac -Octreótido de cada paciente evaluado.

A continuación se resumen los resultados dosimétricos de cada paciente:

Paciente 1

Paciente masculino de 74 kg con un hígado de 1.93 kg, riñones de 292.6 g, bazo de 877.6 g y vejiga de 47.8 g. La lesión se aproximó como una esfera de 629.6 g.

A partir de la dosis por unidad de actividad administrada ($\text{mBd}_{\text{RBE5}}/\text{MBq}$), se observó que el órgano que limita la actividad a administrar al paciente, es el bazo, con una actividad máxima tolerada de 16.7 MBq con el método 2D y 14.81 MBq con el método 2D/3D.

En el caso de los riñones, como se observa en las Tablas 5.18 y 5.19, el método 2D sobreestimó la dosis por unidad de actividad administrada en un factor 1.65, estimando una dosis absorbida de 16.80 Bd con el método 2D y 9 Bd con el método 2D/3D.

En el hígado, el método 2D subestimó la dosis absorbida en un factor de 0.88 dando como resultado una dosis absorbida de 2.78 Bd con el método 2D y 3.13 Bd con el método 2D/3D.

En el caso de la lesión, el método 2D subestimó la dosis absorbida en un factor de 2.60, con una dosis absorbida de 9.92 Bd con el método 2D y 22.95 Bd con el método 2D/3D.

Paciente 2

Paciente masculino de 71 kg con un hígado (sin lesiones) de 1.52 kg, riñones de 406.5 g, bazo de 153.8 g y vejiga de 45.9 g. Las lesiones se aproximaron como esferas de 10.1 g y 29.8 g. Considerando que las lesiones se ubicaban en el hígado, se plantearon 2 posibles variantes en la evaluación dosimétrica.

A partir de la dosis por unidad de actividad administrada se observó que el bazo limitó la actividad a administrar en el caso de las cuantificaciones 2D con una actividad máxima tolerada de 43.63 MBq. Sin embargo, con el método 2D/3D el órgano que limitó la actividad a administrar son los riñones con una actividad máxima tolerada de 82.14 MBq. Con una dosis absorbida de 24 Bd con el método 2D para el bazo y 16.86 Bd para los riñones. Con el método 2D/3D, la dosis absorbida para los riñones se estimó en 23 Bd y 19.58 Bd para el bazo.

Las lesiones localizadas en el hígado se evaluaron mediante dos posibles variantes de cálculo dosimétrico. En la variante 1, las lesiones se consideraron de manera aislada, y se estimó la dosis absorbida en el hígado sano. El método 2D subestimó la dosis absorbida en un valor de 0.45 con una dosis absorbida de 2.61 Bd con el método 2D y 5.69 Bd con el método 2D/3D. En variante 2 las lesiones L1 y L2 se consideraron parte del hígado, y se observó que el método 2D subestimó la dosis en un valor de 0.38, con una dosis absorbida de 6.45 Bd con el método 2D y 16.71 Bd con el método híbrido 2D/3D. En esta variante, la contribución de la dosis absorbida por las lesiones a los otros órganos blanco fue despreciable, debido a que en el ^{225}Ac el 99% de las emisiones son partículas α , y debido al corto alcance de las partículas α de los radionúclidos hijos, la energía se deposita localmente, en este caso, el hígado.

En cuanto a la médula ósea, el método 2D la subestimó en un factor de 0.49, con una dosis absorbida de 0.53 Bd y 1.08 Bd con el método 2D/3D. En el caso de las lesiones, la actividad máxima tolerada, estimó una dosis absorbida de 18.93 Bd (L1) y 81 Bd (L2) con el método 2D y una dosis absorbida de 113.57 Bd (L1) y 129.58 Bd (L2) con el método 2D/3D.

Paciente 3

Paciente masculino de 60 kg con un hígado (sin lesiones) de 3.17 kg, riñones de 470.6 g y vejiga de 38.8 g. Las lesiones se aproximaron como esferas de 26 g (L1), 114.6 g (L2), 38.1 (L3), 15.1 g (L4), 118.9 g (L5), 83.7 g (L6), 110.7 g (L7), 187.3 g (L8), 111.5 g (L9), 23.6 g (L10), 5.4 g (L11), 10.8 g (L12) y 58.8 g (L3). Se consideraron 2 variantes en la evaluación dosimétrica.

De la dosis por unidad de actividad administrada, los riñones limitaron la actividad a administrar al paciente. El método 2D la sobreestimó en un factor de 2.09, con una actividad máxima tolerada de 24.73 MBq y 11.79 MBq con el método 2D/3D.

En el caso del hígado, se consideraron variantes en el cálculo dosimétrico. En la primera variante, las lesiones L1, L2, L3, L4, L5, L6, L7, L8, L9, L10, L11, L12 y L13 se consideraron de manera aislada y, en la segunda, como parte del hígado. En la variante 1, donde las lesiones se consideraron de manera aislada, el método 2D sobrestimó la dosis absorbida por unidad de actividad administrada en un factor de 2.88, dando una dosis absorbida de 2.45 Bd con el método 2D y 0.85 Bd con el método 2D/3D. Cuando las lesiones se consideraron como parte del hígado, sin embargo, solo las lesiones L1, L2, L3, L4, L5, L6, L7, L8, L9 y L10 se cuantificaron con el método 2D, con una dosis absorbida de 16.07 Bd y 7.85 Bd con el método híbrido. La contribución de la dosis absorbida del hígado con lesión a los órganos blanco fue despreciable. En el caso de la médula ósea, el método 2D sobreestimó la dosis absorbida en un factor de 9.67, con una dosis absorbida de 0.29 Bd con el método 2D y 0.03 Bd con el método 2D/3D.

Las dosis absorbidas promedios en las lesiones se estimaron en 21.22 Bd (4.96-66.71) con el método 2D y 13.32 Bd (0.46-89.1) con el método 2D/3D.

Paciente 4

Paciente femenino de 56 kg con un hígado sano (sin lesiones) de 2.97 kg, riñones de 376.9 g, bazo de 337.5 g y vejiga de 35.3 g. Las lesiones se aproximaron como esferas de 266.2 g (L1), 61.5 g (L2), 59.4 g(L3), 325.5 g (L4), 219.1 g (L5), 22.2 g (L6), 104.5 g (L7), 65.6 g (L8), 35.3 g (L9), 42. 4 g (L10). Se consideraron 2 variantes en la evaluación dosimétrica.

De la dosis por unidad de actividad administrada, el bazo limitó la actividad a admi-

nistrar al paciente con el método 2D, con una actividad máxima tolerada de 36.67 MBq, en tanto que con el método 2D/3D fue el hígado, con una actividad máxima tolerada de 52.20 MBq. Con el método 2D la dosis absorbida por el bazo es de 24 Bd y por el hígado de 9.87 Bd, y con el método 2D/3D, la dosis absorbida por el bazo se estimó en 5.70 Bd y por el hígado en 30 Bd.

En la variante 2 las lesiones (L2, L3, L4, L5, L7 y L8) se consideraron parte del hígado. El hígado con lesión limitó la actividad a administrar en ambos métodos de cuantificación, con una actividad máxima tolerada de 11.36 MBq (2D) y 22.21 MBq (2D/3D).

En el caso de los riñones, el método 2D sobrestimó la dosis absorbida en un factor de 1.38, con una dosis absorbida de 12.62 Bd y 9.14 Bd con el método 2D/3D. Y para la médula ósea, el método 2D subestimó la dosis absorbida en un factor de 0.34, con una dosis absorbida de 0.60 Bd y 1.72 Bd con el método 2D/3D.

En las lesiones, se estimaron dosis absorbidas promedios en 72.90 Bd (1.30-149.55) con el método 2D y 45.57 Bd (2.43-96.02) con el método 2D/3D.

Tabla 5.7: Modelos radiofarmacocinéticos y el coeficiente de actividad integrado del paciente 1.

Método 2D		
Órgano	Modelos radiofarmacocinéticos	$\bar{a} = \int_0^{\infty} a(t)_{\text{ROI}} dt$ (MBqh/MBq)
Hígado	$A(t)_{\text{ROI}} = 7.20 e^{-17.90 \times 10^{-3} t} + 5.35 e^{-46.13 \times 10^{-1} t}$ $R^2 = 0.98$	4.03
Riñones	$A(t)_{\text{ROI}} = 6.93 e^{-18.90 \times 10^{-3} t} + 10.5 e^{-44.53 \times 10^{-1} t}$ $R^2 = 0.99$	3.6
Bazo	$A(t)_{\text{ROI}} = -118 e^{-72.6 \times 10^{-3} t} + 100 e^{-32.8 \times 10^{-3} t} + 31.10 e^{19.89 \times 10^{-2} t}$ $R^2 = 0.99$	15.8
Lesión 1	$A(t)_{\text{ROI}} = -10 e^{-28.00 \times 10^{-3} t} - 2.06 e^{-28.40 \times 10^{-3} t} + 17.40 e^{-6.40 \times 10^{-3} t}$ $R^2 = 0.99$	23.00
Vejiga	$A(t)_{\text{ROI}} = 2.62 e^{-1.71 \times 10^{-2} t} + 3.09 e^{-13.33 \times 10^{-1} t}$ $R^2 = 0.98$	1.5
Resto del cuerpo	$A(t)_{\text{ROI}} = 33.60 e^{-10.13 \times 10^{-1} t} + 34.5 e^{-21.50 \times 10^{-3} t}$ $R^2 = 0.99$	16.40
Método híbrido (2D/3D)		
Órgano	Modelos radiofarmacocinéticos	$\bar{a} = \int_0^{\infty} a(t)_{\text{VOI}} dt$ (MBqh/MBq)
Hígado	$A(t)_{\text{VOI}} = A(t) = 4.16 e^{-17.90 \times 10^{-3} t} + 4.98 e^{-17.90 \times 10^{-3} t} + 6.54 e^{-44.93 \times 10^{-1} t}$ $R^2 = 0.98$	5.12
Riñones	$A(t) = 4.22 e^{-19.00 \times 10^{-3} t} + 6.15 e^{-43.13 \times 10^{-1} t}$ $R^2 = 0.99$	2.23
Bazo	$A(t)_{\text{VOI}} = -117 e^{-65.6 \times 10^{-3} t} + 110 e^{-31.6 \times 10^{-3} t} + 21.5 e^{-24.79 \times 10^{-2} t}$ $R^2 = 0.99$	17.78
Lesión 1	$A(t)_{\text{VOI}} = -35 e^{-38.10 \times 10^{-3} t} + 46.20 e^{-6.50 \times 10^{-3} t} + 3.46 e^{-21.89 \times 10^{-2} t}$ $R^2 = 1.00$	60.00
Vejiga	$A(t)_{\text{VOI}} = 2.62 e^{-17.2 \times 10^{-3} t} + 3.09 e^{-13.33 \times 10^{-1} t}$ $R^2 = 0.98$	1.55
Resto del cuerpo	$A(t)_{\text{VOI}} = 22.90 e^{-61.6 \times 10^{-3} t} + 10.70 e^{-19.89 \times 10^{-2} t} + 36.30 e^{-23.53 \times 10^{-1} t}$ $R^2 = 1.00$	4.41

Tabla 5.8: Modelos radiofarmacocinéticos del ^{225}Ac -Octreótido del segundo paciente (Método 2D).

Método 2D		
Órgano	Modelos radiofarmacocinéticos	$\bar{a} = \int_0^{\infty} a(t)_{\text{ROI}} dt$ (MBqh/MBq)
Vejiga	$A(t)_{\text{ROI}} = 7.75 e^{-34.23 \times 10^{-1} t} + 6.69 e^{-11.29 \times 10^{-2} t}$ $R^2 = 1.00$	0.61
Hígado	$A(t)_{\text{ROI}} = 4.77 e^{-42.30 \times 10^{-3} t} + 2.06 e^{-19.13 \times 10^{-1} t}$ $R^2 = 1.00$	1.14
Riñones	$A(t)_{\text{ROI}} = 6.44 e^{-33.70 \times 10^{-3} t} + 16.80 e^{-29.63 \times 10^{-1} t}$ $R^2 = 1.00$	1.97
Bazo	$A(t)_{\text{ROI}} = 3.48 e^{-33.10 \times 10^{-3} t} + 1.02 e^{-86.69 \times 10^{-2} t}$ $R^2 = 1.00$	1.06
Lesión 1	$A(t)_{\text{ROI}} = 0.028 e^{-80.90 \times 10^{-3} t} + 0.079 e^{-2.9 \times 10^{-3} t} + 0.875 e^{-10.803 t}$ $R^2 = 0.98$	0.27
Lesión 2	$A(t)_{\text{ROI}} = 0.65 e^{-2.9 \times 10^{-3} t} + 0.28 e^{-12.49 \times 10^{-2} t}$ $R^2 = 0.99$	2.27
Hígado con lesiones	$A(t)_{\text{ROI}} = 1.63 e^{-7.60 \times 10^{-3} t} + 3.18 e^{-34.93 \times 10^{-1} t} + 4.26 e^{-0.0579 t}$ $R^2 = 1.00$	2.89
Resto del cuerpo	$A(t)_{\text{ROI}} = 12.50 e^{-20.70 \times 10^{-3} t} + 60.40 e^{-37.29 \times 10^{-2} t}$ $R^2 = 1.00$	7.65

Tabla 5.9: Modelos radiofarmacocinéticos del ^{225}Ac -Octreótido del segundo paciente (Método híbrido (2D/3D)).

Método híbrido (2D/3D)		
Órgano	Modelos radiofarmacocinéticos	$\bar{a} = \int_0^{\infty} a(t)_{\text{VOI}} dt$ (MBqh/MBq)
Vejiga	$A(t)_{\text{VOI}} = 6.69 e^{-11.29 \times 10^{-2} t} + 3.73 e^{-37.43 \times 10^{-1} t} + 4.48 e^{-35.13 \times 10^{-1} t}$ $R^2 = 1.00$	0.62
Hígado	$A(t)_{\text{VOI}} = 5.56 e^{-42.40 \times 10^{-3} t} + 6.90 \times 10^{-3} e^{-43.903 t} + 2.46 e^{-19.33 \times 10^{-1} t}$ $R^2 = 1.00$	1.32
Riñones	$A(t)_{\text{VOI}} = 12.30 e^{-29.53 \times 10^{-1} t} + 4.77 e^{-33.60 \times 10^{-3} t}$ $R^2 = 1.00$	1.43
Bazo	$A(t)_{\text{VOI}} = 1.64 e^{-35.6 \times 10^{-3} t} + 2.66 e^{-74.03 t}$ $R^2 = 0.99$	0.46
Lesión 1	$A(t)_{\text{VOI}} = 0.069 e^{-80.90 \times 10^{-3} t} + 0.448 e^{-45.13 \times 10^{-1} t} + 0.247 e^{-2.90 \times 10^{-3} t}$ $R^2 = 0.99$	0.86
Lesión 2	$A(t)_{\text{VOI}} = 0.067 e^{-12.29 \times 10^{-2} t} + 0.286 e^{-12.19 \times 10^{-2} t} + 0.832 e^{-2.90 \times 10^{-3} t}$ $R^2 = 0.99$	2.90
Hígado con lesiones	$A(t)_{\text{VOI}} = 3.92 e^{-10.60 \times 10^{-3} t} + 1.90 \times 10^{-5} e^{-0.0029 t} + 4.65 e^{-16.69 \times 10^{-2} t}$ $R^2 = 0.98$	3.98
Resto del cuerpo	$A(t)_{\text{VOI}} = 14.90 e^{-22.30 \times 10^{-3} t} + 40.20 e^{-38.69 \times 10^{-2} t} + 22.30 e^{-38.89 \times 10^{-2} t}$ $R^2 = 1.00$	8.29

Tabla 5.10: Modelos radiofarmacocinéticos del ^{225}Ac -Octreótido del tercer paciente (Método 2D).

Método 2D		
Órgano	Modelos radiofarmacocinéticos	$\bar{a} = \int_0^{\infty} a(t)_{\text{ROI}} dt$ (MBqh/MBq)
Vejiga	$A(t)_{\text{ROI}} = -27.00 e^{-25.29 \times 10^{-2} t} + 25.30 e^{-11.29 \times 10^{-2} t} + 5.42 e^{-31.82 \times 10^{-1} t}$ $R^2 = 1.00$	1.21
Hígado	$A(t)_{\text{ROI}} = -5.39 e^{-78.29 \times 10^{-2} t} + 18.10 e^{-4.51 \times 10^{-2} t}$ $R^2 = 1.00$	3.94
Riñones	$A(t)_{\text{ROI}} = 7.93 e^{-3.81 \times 10^{-2} t} + 8.04 e^{-2.35 \times 10^{-2} t}$ $R^2 = 0.97$	5.50
Lesión 1	$A(t)_{\text{ROI}} = 1.06 e^{7.15 \times 10^{-2} t} + 1.21 e^{2.91 \times 10^{-3} t} + 0.14 e^{7.14 \times 10^{-2} t}$ $R^2 = 0.93$	4.32
Lesión 2	$A(t)_{\text{ROI}} = -5.13 e^{-24.29 \times 10^{-2} t} + 1.18 e^{2.7 \times 10^{-9} t} + 5.78 e^{-15.29 \times 10^{-2} t}$ $R^2 = 0.98$	4.22
Lesión 3	$A(t)_{\text{ROI}} = -1.62 e^{-34.29 \times 10^{-2} t} + 0.56 e^{2.91 \times 10^{-3} t} + 2.01 e^{-18.29 \times 10^{-2} t}$ $R^2 = 0.99$	1.98
Lesión 4	$A(t)_{\text{ROI}} = -1.01 e^{-32.29 \times 10^{-2} t} + 0.31 e^{2.91 \times 10^{-3} t} + 1.26 e^{-17.29 \times 10^{-2} t}$ $R^2 = 0.99$	1.11
Lesión 5	$A(t)_{\text{ROI}} = -6.89 e^{-23.29 \times 10^{-2} t} + 1.40 e^{2.91 \times 10^{-3} t} + 8.13 e^{15.29 \times 10^{-2} t}$ $R^2 = 0.98$	5.06
Lesión 6	$A(t)_{\text{ROI}} = -2.34 e^{-22.29 \times 10^{-2} t} + 0.64 e^{-2.91 \times 10^{-3} t} + 2.91 e^{-14.29 \times 10^{-2} t}$ $R^2 = 0.98$	2.28
Lesión 7	$A(t)_{\text{ROI}} = -2.26 e^{-23.29 \times 10^{-2} t} + 0.73 e^{-2.91 \times 10^{-3} t} + 2.83 e^{-14.29 \times 10^{-2} t}$ $R^2 = 0.98$	2.59

Tabla 5.11: Modelos radiofarmacocinéticos del ^{225}Ac -Octreótido del tercer paciente (Método 2D).

Método 2D		
Órgano	Modelos radiofarmacocinéticos	$\bar{a} = \int_0^{\infty} a(t)_{\text{ROI}} dt$ (MBqh/MBq)
Lesión 8	$A(t)_{\text{ROI}} = -1.66 e^{-28.29 \times 10^{-2} t} + 0.65 e^{-2.91 \times 10^{-3} t} + 2.18 e^{-17.29 \times 10^{-2} t}$ $R^2 = 0.99$	2.31
Lesión 9	$A(t)_{\text{ROI}} = -3.54 e^{-27.29 \times 10^{-2} t} + 1.01 e^{-2.91 \times 10^{-3} t} + 4.38 e^{-15.29 \times 10^{-2} t}$ $R^2 = 0.99$	3.62
Lesión 10	$A(t)_{\text{ROI}} = -1.52 e^{-25.29 \times 10^{-2} t} + 0.31 e^{-2.91 \times 10^{-3} t} + 1.75 e^{-15.29 \times 10^{-2} t}$ $R^2 = 0.98$	1.12
Suma de lesiones	$A(t)_{\text{ROI}} = -31.7 e^{-24.29 \times 10^{-2} t} + 8.00 e^{-2.91 \times 10^{-3} t} + 37.9 e^{-15.29 \times 10^{-2} t}$ $R^2 = 0.98$	28.60
Hígado con lesiones	$A(t)_{\text{ROI}} = -19.3 e^{-30.29 \times 10^{-2} t} + 8.38 e^{2.91 \times 10^{-3} t} + 38.7 e^{7.64 \times 10^{-2} t}$ $R^2 = 1.00$	33.20
Resto del cuerpo	$A(t)_{\text{ROI}} = 58.70 e^{-14.33 \times 10^{-1} t} + 14.30 e^{-2.37 \times 10^{-2} t}$ $R^2 = 1.00$	6.44

Tabla 5.12: Modelos radiofarmacocinéticos del ^{225}Ac -Octreótido del tercer paciente (Método híbrido (2D/3D)).

Método híbrido (2D/3D)		
Órgano	Modelos radiofarmacocinéticos	$\bar{a} = \int_0^{\infty} a(t)_{\text{VOI}} dt$ (MBqh/MBq)
Vejiga	$A(t)_{\text{VOI}} = -28.00 e^{-2.43 \times 10^{-1} t} + 26.4 e^{-1.13 \times 10^{-1} t} + 5.00 e^{-30.03 \times 10^{-1} t}$ $R^2 = 1.00$	1.22
Hígado	$A(t)_{\text{VOI}} = -3.77 e^{-78.29 \times 10^{-2} t} + 13.1 e^{-4.47 \times 10^{-2} t}$ $R^2 = 1.00$	2.88
Riñones	$A(t)_{\text{VOI}} = 28.30 e^{-2.46 \times 10^{-2} t} + 12.20 e^{-47.63 \times 10^{-1} t} + 10.60 e^{-48.43 \times 10^{-1} t}$ $R^2 = 0.99$	11.5
Lesión 1	$A(t)_{\text{VOI}} = 3.39 e^{-2.91 \times 10^{-3} t} + 3.35 e^{-7.16 \times 10^{-2} t}$ $R^2 = 0.92$	12.1
Lesión 2	$A(t)_{\text{VOI}} = -3.56 e^{-24.29 \times 10^{-2} t} + 0.77 e^{-2.91 \times 10^{-3} t} + 3.98 e^{-15.29 \times 10^{-2} t}$ $R^2 = 0.98$	2.76
Lesión 3	$A(t)_{\text{VOI}} = -1.81 e^{-33.29 \times 10^{-2} t} + 0.67 e^{-2.91 \times 10^{-3} t} + 2.30 e^{-17.29 \times 10^{-2} t}$ $R^2 = 0.99$	2.39
Lesión 4	$A(t)_{\text{VOI}} = -1.70 e^{-31.29 \times 10^{-2} t} + 0.41 e^{-2.91 \times 10^{-3} t} + 2.03 e^{-18.29 \times 10^{-2} t}$ $R^2 = 0.99$	1.46
Lesión 5	$A(t)_{\text{VOI}} = -6.05 e^{-23.29 \times 10^{-2} t} + 1.23 e^{-2.91 \times 10^{-3} t} + 7.14 e^{-15.29 \times 10^{-2} t}$ $R^2 = 0.97$	4.44
Lesión 6	$A(t)_{\text{VOI}} = -1.11 e^{-23.29 \times 10^{-2} t} + 0.34 e^{-2.91 \times 10^{-3} t} + 1.40 e^{-14.29 \times 10^{-2} t}$ $R^2 = 0.97$	1.22
Lesión 7	$A(t)_{\text{VOI}} = -0.85 e^{-23.29 \times 10^{-2} t} + 0.28 e^{-2.91 \times 10^{-3} t} + 1.07 e^{-14.29 \times 10^{-2} t}$ $R^2 = 0.98$	0.99

Tabla 5.13: Modelos radiofarmacocinéticos del ^{225}Ac -Octreótido del tercer paciente (Método híbrido (2D/3D)).

Método híbrido (2D/3D)		
Órgano	Modelos radiofarmacocinéticos	$\bar{a} = \int_0^{\infty} a(t)_{\text{VOI}} dt$ (MBqh/MBq)
Lesión 8	$A(t)_{\text{VOI}} = -0.30 e^{-29.29 \times 10^{-2} t} + 0.13 e^{-2.91 \times 10^{-3} t} + 0.41 e^{-16.29 \times 10^{-2} t}$ $R^2 = 0.99$	0.45
Lesión 9	$A(t)_{\text{VOI}} = -3.67 e^{-24.29 \times 10^{-2} t} + 0.77 e^{-2.91 \times 10^{-3} t} + 4.31 e^{-16.29 \times 10^{-2} t}$ $R^2 = 0.99$	2.78
Lesión 10	$A(t)_{\text{VOI}} = -1.22 e^{-25.29 \times 10^{-2} t} + 0.26 e^{-2.91 \times 10^{-3} t} + 1.40 e^{-15.29 \times 10^{-2} t}$ $R^2 = 0.98$	0.92
Lesión 11	$A(t)_{\text{VOI}} = 7.58 \times 10^{-2} e^{-2.91 \times 10^{-3} t} + 7.90 \times 10^{-2} e^{-7.48 \times 10^{-2} t}$ $R^2 = 0.93$	0.27
Lesión 12	$A(t)_{\text{VOI}} = 0.13 e^{-2.91 \times 10^{-3} t} + 0.15 e^{-7.58 \times 10^{-2} t}$ $R^2 = 0.94$	0.47
Lesión 13	$A(t)_{\text{VOI}} = 0.47 e^{-2.91 \times 10^{-3} t} + 0.55 e^{-7.43 \times 10^{-2} t}$ $R^2 = 0.94$	1.69
Suma de lesiones	$A(t)_{\text{VOI}} = -28.7 e^{-25.29 \times 10^{-2} t} + 8.99 e^{-2.91 \times 10^{-3} t} + 35.9 e^{-15.29 \times 10^{-2} t}$ $R^2 = 0.98$	32.1
Hígado con lesiones	$A(t)_{\text{VOI}} = -20.4 e^{-28.09 \times 10^{-2} t} + 9.86 e^{3.21 \times 10^{-3} t} + 36.7 e^{-9.05 \times 10^{-2} t}$ $R^2 = 1.00$	34.00
Resto del cuerpo	$A(t)_{\text{VOI}} = 45.1 e^{-19.43 \times 10^{-1} t} + 12.5 e^{-65.29 \times 10^{-2} t} + 2.61 e^{-2.57 \times 10^{-2} t}$ $R^2 = 1.00$	1.44

Tabla 5.14: Modelos radiofarmacocinéticos del ^{225}Ac -Octreótido de la cuarta paciente (Método 2D).

Método 2D		
Órgano	Modelos radiofarmacocinéticos	$\bar{a} = \int_0^{\infty} a(t)_{\text{ROI}} dt$ (MBqh/MBq)
Vejiga	$A(t)_{\text{ROI}} = 1.09 e^{-11.43 \times 10^{-1} t} + 0.42 e^{-19.10 \times 10^{-3} t} + 2.00 e^{-11.03 \times 10^{-1} t}$ $R^2 = 1.00$	0.25
Hígado	$A(t)_{\text{ROI}} = -50.70 e^{-44.80 \times 10^{-3} t} + 60.30 e^{-28.10 \times 10^{-3} t}$ $R^2 = 0.97$	10.1
Riñones	$A(t)_{\text{ROI}} = 4.10 e^{-25.10 \times 10^{-3} t} + 1.80 e^{-37.73 \times 10^{-1} t}$ $R^2 = 0.99$	1.64
Bazo	$A(t)_{\text{ROI}} = 5.34 e^{-19.10 \times 10^{-3} t}$ $R^2 = 0.99$	2.79
Lesión 1	$A(t)_{\text{ROI}} = -0.43 e^{-0.06 t} + 3.13 e^{-3.10 \times 10^{-3} t}$ $R^2 = 0.98$	10
Lesión 2	$A(t)_{\text{ROI}} = 1.26 \times 10^{-2} e^{-25.99 \times 10^{-2} t} + 0.45 e^{-2.90 \times 10^{-3} t} + 0.14 e^{-2.90 \times 10^{-3} t}$ $R^2 = 0.87$	2.03
Lesión 3	$A(t)_{\text{ROI}} = 1.56 e^{-2.91 \times 10^{-3} t} + 1.11 e^{-87.90 t}$ $R^2 = 0.97$	5.48
Lesión 4	$A(t)_{\text{ROI}} = -20.90 e^{-86.20 \times 10^{-3} t} + 28.70 e^{-3.59 \times 10^{-3} t} + 9.51 e^{-18.69 \times 10^{-2} t}$ $R^2 = 0.99$	78
Lesión 5	$A(t)_{\text{ROI}} = -14.10 e^{-34.90 \times 10^{-3} t} + 20.70 e^{-5.74 \times 10^{-3} t} + 1.31 e^{-29.39 \times 10^{-2} t}$ $R^2 = 0.99$	32.1
Lesión 6	$A(t)_{\text{ROI}} = 0.85 e^{-2.91 \times 10^{-3} t} + 0.58 e^{-87.50 \times 10^{-3} t}$ $R^2 = 0.97$	3.14

Tabla 5.15: Modelos radiofarmacocinéticos del ^{225}Ac -Octreótido de la cuarta paciente (Método 2D).

Método 2D		
Órgano	Modelos radiofarmacocinéticos	$\bar{a} = \int_0^{\infty} a(t)_{\text{ROI}} dt$ (MBqh/MBq)
Lesión 7	$A(t)_{\text{ROI}} = 4.45e^{-13.89 \times 10^{-2} t} - 4.92 e^{-47.89 \times 10^{-2} t} + 2.91 e^{-23.13 \times 10^{-1} t}$ $R^2 = 0.98$	0.23
Lesión 8	$A(t)_{\text{ROI}} = -7.14 e^{-0.04 t} + 10 e^{-5.47 \times 10^{-3} t} + 1.16 e^{-18.49 \times 10^{-2} t}$ $R^2 = 1.00$	16.6
Lesión 9	$A(t)_{\text{ROI}} = 5.91 \times 10^{-2} e^{-79.50 \times 10^{-3} t} + 9.50 \times 10^{-4} e^{-2.90 \times 10^{-3} t} + 0.46 e^{-2.90 \times 10^{-3} t}$ $R^2 = 0.96$	1.58
Lesión 10	$A(t)_{\text{ROI}} = 2.98 e^{-2.91 \times 10^{-3} t} + 1.66 e^{-14.09 \times 10^{-2} t}$ $R^2 = 0.99$	10.3
Suma de lesiones	$A(t)_{\text{ROI}} = -32.10 e^{-86.20 \times 10^{-3} t} + 52 e^{-3.48 \times 10^{-3} t} + 14 e^{-18.49 \times 10^{-2} t}$ $R^2 = 0.99$	146
Hígado con lesiones	$A(t)_{\text{ROI}} = -62.10 e^{-36.70 \times 10^{-3} t} + 100 e^{-7.31 \times 10^{-3} t} + 6.51 e^{-21.19 \times 10^{-2} t}$ $R^2 = 1.00$	126
Resto del cuerpo	$A(t)_{\text{ROI}} = 17.70 e^{-37.50 \times 10^{-3} t} + 17.40 e^{-37.50 \times 10^{-3} t}$ $R^2 = 0.99$	9.36

Tabla 5.16: Modelos radiofarmacocinéticos del ^{225}Ac -Octreótido de la cuarta paciente (Método híbrido (2D/3D)).

Método híbrido (2D/3D)		
Órgano	Modelos radiofarmacocinéticos	$\bar{a} = \int_0^{\infty} a(t)_{\text{VOI}} dt$ (MBqh/MBq)
Vejiga	$A(t)_{\text{VOI}} = 0.42 e^{-19.10 \times 10^{-3} t} + 3.09 e^{-12.23 \times 10^{-1} t}$ $R^2 = 1.00$	0.25
Hígado	$A(t)_{\text{VOI}} = -0.013 e^{-76.40 \times 10^{-3} t} + 119 e^{-32.80 \times 10^{-3} t} + 33.40 e^{-20.09 \times 10^{-2} t}$ $R^2 = 0.99$	21.4
Riñones	$A(t)_{\text{VOI}} = 1.45 e^{-0.025 t} + 0.61 e^{-0.025 t} + 0.89 e^{-37.43 \times 10^{-1} t}$ $R^2 = 0.99$	0.83
Bazo	$A(t)_{\text{VOI}} = 0.65 e^{-19.10 \times 10^{-3} t} + 0.23 e^{-19.10 \times 10^{-3} t}$ $R^2 = 0.99$	0.46
Lesión 1	$A(t)_{\text{VOI}} = -1.68 e^{-27.50 \times 10^{-3} t} + 4.55 e^{-4.41 \times 10^{-3} t} + 0.299 e^{-76.30 \times 10^{-3} t}$ $R^2 = 1.00$	9.74
Lesión 2	$A(t)_{\text{VOI}} = 3.83 \times 10^{-2} e^{-20.59 \times 10^{-2} t} + 0.45 e^{-2.90 \times 10^{-3} t} + 1.57 e^{-2.90 \times 10^{-3} t}$ $R^2 = 0.81$	6.96
Lesión 3	$A(t)_{\text{VOI}} = 0.222 e^{-2.90 \times 10^{-3} t} + 0.52 e^{-2.90 \times 10^{-3} t} + 0.53 e^{-88.51 \times 10^{-3} t}$ $R^2 = 0.97$	2.62
Lesión 4	$A(t)_{\text{VOI}} = -6.23 e^{-54.10 \times 10^{-3} t} + 10.10 e^{-4.31 \times 10^{-3} t} + 1.53 e^{-18.59 \times 10^{-2} t}$ $R^2 = 1.00$	22.3
Lesión 5	$A(t)_{\text{VOI}} = -6.19 e^{-40.30 \times 10^{-3} t} + 8.70 e^{-5.40 \times 10^{-3} t} + 0.96 e^{-19.49 \times 10^{-2} t}$ $R^2 = 1.00$	14.5
Lesión 6	$A(t)_{\text{VOI}} = 0.136 e^{-83.70 \times 10^{-3} t} + 0.214 e^{-2.91 \times 10^{-3} t}$ $R^2 = 0.97$	0.75

Tabla 5.17: Modelos radiofarmacocinéticos del ^{225}Ac -Octreótido de la cuarta paciente (Método híbrido (2D/3D)).

Método híbrido (2D/3D)		
Órgano	Modelos radiofarmacocinéticos	$\bar{a} = \int_0^{\infty} a(t)_{\text{VOI}} dt$ (MBqh/MBq)
Lesión 7	$A(t)_{\text{VOI}} = -6.46 e^{-41.39 \times 10^{-2} t} + 6.32 e^{-14.19 \times 10^{-2} t} + 3.13 e^{-23.73 \times 10^{-1} t}$ $R^2 = 0.98$	0.30
Lesión 8	$A(t)_{\text{VOI}} = -2.59 e^{-0.035 t} + 3.64 e^{-5.9 \times 10^{-3} t} + 0.30 e^{-21.99 \times 10^{-2} t}$ $R^2 = 1.00$	5.40
Lesión 9	$A(t)_{\text{VOI}} = 0.077 e^{-87.00 \times 10^{-3} t} + 0.536 e^{-2.91 \times 10^{-3} t} + 0.016 e^{-43.103 t}$ $R^2 = 0.97$	1.85
Lesión 10	$A(t)_{\text{VOI}} = 0.255 e^{-13.99 \times 10^{-2} t} + 0.456 e^{-2.91 \times 10^{-3} t}$ $R^2 = 0.99$	1.58
Suma de lesiones	$A(t)_{\text{VOI}} = -5.34 e^{-10.69 \times 10^{-2} t} + 19.30 e^{-3.06 \times 10^{-3} t} + 1.38 e^{-26.19 \times 10^{-2} t}$ $R^2 = 1.00$	62.6
Hígado con lesiones	$A(t)_{\text{VOI}} = -70.10 e^{-0.047 t} + 102 e^{-0.013 t} + 9.27 e^{-20.09 \times 10^{-3} t}$ $R^2 = 1.00$	64.5
Resto del cuerpo	$A(t)_{\text{VOI}} = 22.70 e^{-81.90 \times 10^{-3} t} + 26.90 e^{2.91 \times 10^{-3} t}$ $R^2 = 0.96$	95.1

Tabla 5.18: Dosis absorbidas por ^{225}Ac -Octreótido del primer paciente (Método 2D), en términos de Bd_{RBE5} .

Órgano blanco	Método 2D	
	Dosis absorbida por unidad de actividad ($\text{mBd}_{\text{RBE5}}/\text{MBq}$)	Dosis absorbida (Bd_{RBE5}) (16.7 MBq)
Adrenales	17.75	0.30
Cerebro	17.67	0.30
Pecho	17.68	0.30
Pared de vesícula	17.73	0.30
Pared del intestino grueso bajo	17.70	0.30
Pared de intestino delgado	17.70	0.30
Pared del estómago	17.76	0.30
Pared del intestino grueso alto	17.70	0.30
Pared de corazón	17.70	0.30
Riñones	1005.75	16.80
Hígado	166.49	2.78
Pulmones	17.70	0.30
Músculo	17.70	0.30
Páncreas	17.81	0.30
Médula ósea	23.95	0.40
Células osteogénicas	190.26	3.18
Piel	17.68	0.30
Bazo	1435.97	23.98
Testículos	17.68	0.30
Timo	17.68	0.30
Tiroides	17.68	0.30
Vejiga	310.57	5.19
Cuerpo completo	43.20	0.72
Lesión 1	594.29	9.92

Tabla 5.19: Dosis absorbidas por ^{225}Ac -Octreótido del primer paciente (Método híbrido 2D/3D), en términos de Bd_{RBE5} .

Órgano blanco	Método híbrido (2D/3D)	
	Dosis absorbida por unidad de actividad ($\text{mBd}_{\text{RBE5}}/\text{MBq}$)	Dosis absorbida (Bd_{RBE5}) (14.81 MBq)
Adrenales	4.81	0.07
Cerebro	4.75	0.07
Pecho	4.75	0.07
Pared de vesícula	4.79	0.07
Pared del intestino grueso bajo	4.76	0.07
Pared de intestino delgado	4.77	0.07
Pared del estómago	4.83	0.07
Pared del intestino grueso alto	4.77	0.07
Pared de corazón	4.78	0.07
Riñones	607.70	9.00
Hígado	211.50	3.13
Pulmones	4.78	0.07
Músculo	4.76	0.07
Páncreas	4.89	0.07
Médula ósea	6.46	0.10
Células osteogénicas	51.24	0.76
Piel	4.75	0.07
Bazo	1615.49	23.93
Testículos	4.75	0.07
Timo	4.75	0.07
Tiroides	4.75	0.07
Vejiga	297.62	4.41
Cuerpo completo	32.03	0.47
Lesión 1	1549.55	22.95

Tabla 5.20: Dosis absorbidas por ^{225}Ac -Octreótido del segundo paciente (Método 2D), en términos de Bd_{RBE5} , Caso 1.

Órgano blanco	Método 2D	
	Dosis absorbida por unidad de actividad ($\text{mBd}_{\text{RBE5}}/\text{MBq}$)	Dosis absorbida (Bd_{RBE5}) (43.63 MBq)
Adrenales	8.62	0.38
Cerebro	8.61	0.38
Pecho	8.61	0.38
Pared de vesícula	8.62	0.38
Pared del intestino grueso bajo	8.61	0.38
Pared de intestino delgado	8.61	0.38
Pared del estómago	8.61	0.38
Pared del intestino grueso alto	8.61	0.38
Pared de corazón	8.61	0.38
Riñones	386.36	16.86
Hígado	59.88	2.61
Pulmones	8.61	0.38
Músculo	8.61	0.38
Páncreas	8.62	0.38
Médula ósea	12.14	0.53
Células osteogénicas	96.38	4.21
Piel	8.61	0.38
Bazo	548.50	23.93
Testículos	8.61	0.38
Timo	8.61	0.38
Tiroides	8.61	0.38
Vejiga	123.85	5.40
Cuerpo completo	13.35	0.58
Lesión 1	433.91	18.93
Lesión 2	1875.42	81.82

Tabla 5.21: Dosis absorbidas por ^{225}Ac -Octreótido del segundo paciente (Método híbrido (2D/3D)), en términos de Bd_{RBE5} , Caso 1.

Órgano blanco	Método híbrido (2D/3D)	
	Dosis absorbida por unidad de actividad (mBd/MBq)	Dosis absorbida (Bd_{RBE5}) (82.14 MBq)
Adrenales	9.33	0.77
Cerebro	9.32	0.77
Pecho	9.32	0.77
Pared de vesícula	9.33	0.77
Pared del intestino grueso bajo	9.32	0.77
Pared de intestino delgado	9.32	0.77
Pared del estómago	9.32	0.77
Pared del intestino grueso alto	9.32	0.77
Pared de corazón	9.32	0.77
Riñones	280.56	23.05
Hígado	69.30	5.69
Pulmones	9.32	0.77
Músculo Muscle	9.32	0.77
Páncreas	9.33	0.77
Médula ósea	13.13	1.08
Células osteogénicas	104.53	8.59
Piel	9.32	0.77
Bazo	238.35	19.58
Testículos	9.32	0.77
Timo	9.32	0.77
Tiroides	9.32	0.77
Vejiga	126.45	10.39
Cuerpo completo	13.01	1.07
Lesión 1	1382.58	113.57
Lesión 2	1577.55	129.58

Tabla 5.22: Dosis absorbidas por ^{225}Ac -Octreótido del segundo paciente (Método 2D), en términos de Bd_{RBE5} , Caso 2.

Órgano blanco	Método 2D	
	Dosis absorbida por unidad de actividad ($\text{mBd}_{\text{RBE5}}/\text{MBq}$)	Dosis absorbida (Bd_{RBE5}) (43.63 MBq)
Adrenales	8.62	0.38
Cerebro	8.61	0.38
Pecho	8.61	0.38
Pared de vesícula	8.62	0.38
Pared del intestino grueso bajo	8.61	0.38
Pared de intestino delgado	8.61	0.38
Pared del estómago	8.61	0.38
Pared del intestino grueso alto	8.61	0.38
Pared de corazón	8.61	0.38
Riñones	386.36	16.86
Hígado	147.72	6.45
Pulmones	8.61	0.38
Músculo	8.61	0.38
Páncreas	8.62	0.38
Médula ósea	12.14	0.53
Células osteogénicas	96.38	4.21
Piel	8.61	0.38
Bazo	548.50	23.93
Testículos	8.61	0.38
Timo	8.61	0.38
Tiroides	8.61	0.38
Vejiga	123.85	5.40
Cuerpo completo	15.32	0.67

Tabla 5.23: Dosis absorbidas por ^{225}Ac -Octreótido del segundo paciente (Método híbrido (2D/3D)), en términos de Bd_{RBE5} , Caso 2.

Órgano blanco	Método híbrido (2D/3D)	
	Dosis absorbida por unidad de actividad ($\text{mBd}_{\text{RBE5}}/\text{MBq}$)	Dosis absorbida (Bd_{RBE5}) (82.14 MBq)
Adrenales	9.33	0.77
Cerebro	9.32	0.77
Pecho	9.32	0.77
Pared de vesícula	9.34	0.77
Pared del intestino grueso bajo	9.32	0.77
Pared de intestino delgado	9.32	0.77
Pared del estómago	9.33	0.77
Pared del intestino grueso alto	9.33	0.77
Pared de corazón	9.32	0.77
Riñones	280.56	23.05
Hígado	203.48	16.71
Pulmones	9.32	0.77
Músculo	9.32	0.77
Páncreas	9.33	0.77
Médula ósea	13.13	1.08
Células osteogénicas	104.53	8.59
Piel	9.32	0.77
Bazo	238.35	19.58
Testículos	9.32	0.77
Timo	9.32	0.77
Tiroides	9.32	0.77
Vejiga	126.45	10.39
Cuerpo completo	15.98	1.31

Tabla 5.24: Dosis absorbidas por ^{225}Ac -Octreótido del tercer paciente (Método 2D), en términos de Bd_{RBE5} , Caso 1.

Órgano blanco	Método 2D	
	Dosis absorbida por unidad de actividad ($\text{mBd}_{\text{RBE5}}/\text{MBq}$)	Dosis absorbida (Bd_{RBE5}) (24.73 MBq)
Adrenales	8.59	0.21
Cerebro	8.57	0.21
Pecho	8.57	0.21
Pared de vesícula	8.59	0.21
Pared del intestino grueso bajo	8.57	0.21
Pared de intestino delgado	8.57	0.21
Pared del estómago	8.58	0.21
Pared del intestino grueso alto	8.58	0.21
Pared de corazón	8.57	0.21
Riñones	931.53	23.04
Hígado	99.09	2.45
Pulmones	8.57	0.21
Músculo	8.57	0.21
Páncreas	8.58	0.21
Médula ósea	11.64	0.29
Células osteogénicas	92.59	2.29
Piel	8.57	0.21
Bazo	8.58	0.21
Testículos	8.57	0.21
Timo	8.57	0.21
Tiroides	8.57	0.21
Vejiga	237.16	5.87
Cuerpo completo	21.27	0.53

Tabla 5.25: Dosis absorbidas por ^{225}Ac -Octreótido del tercer paciente (Método 2D), en términos de Bd_{RBE5} , Caso 1.

Órgano blanco	Método 2D	
	Dosis absorbida por unidad de actividad ($\text{mBd}_{\text{RBE5}}/\text{MBq}$)	Dosis absorbida (Bd_{RBE5}) (24.73 MBq)
Lesión 1	2697.61	66.71
Lesión 2	598.78	14.81
Lesión 3	844.25	20.88
Lesión 4	1428.21	35.32
Lesión 5	691.78	17.11
Lesión 6	442.76	10.95
Lesión 7	380.15	9.40
Lesión 8	200.45	4.96
Lesión 9	527.88	13.05
Lesión 10	770.71	19.06

Tabla 5.26: Dosis absorbidas por ^{225}Ac -Octreótido del tercer paciente (Método híbrido (2D/3D)), en términos de Bd_{RBE5} , Caso 1.

Órgano blanco	Método híbrido (2D/3D)	
	Dosis absorbida por unidad de actividad ($\text{mBd}_{\text{RBE5}}/\text{MBq}$)	Dosis absorbida (Bd_{RBE5}) (11.79 MBq)
Adrenales	1.97	0.02
Cerebro	1.91	0.02
Pecho	1.92	0.02
Pared de vesícula	1.95	0.02
Pared del intestino grueso bajo	1.92	0.02
Pared de intestino delgado	1.93	0.02
Pared del estómago	1.93	0.02
Pared del intestino grueso alto	1.93	0.02
Pared de corazón	1.92	0.02
Riñones	1948.29	22.97
Hígado	72.42	0.85
Pulmones	1.92	0.02
Músculo	1.92	0.02
Páncreas	1.95	0.02
Médula ósea	2.61	0.03
Células osteogénicas	20.71	0.24
Piel	1.92	0.02
Bazo	1.96	0.02
Testículos	1.92	0.02
Timo	1.92	0.02
Tiroides	1.92	0.02
Vejiga	232.45	2.74
Cuerpo completo	21.19	0.25

Tabla 5.27: Dosis absorbidas por ^{225}Ac -Octreótido del tercer paciente (Método híbrido (2D/3D)), en términos de Bd_{RBE5} , Caso 1.

Órgano blanco	Método híbrido (2D/3D)	
	Dosis absorbida por unidad de actividad ($\text{mBd}_{\text{RBE5}}/\text{MBq}$)	Dosis absorbida (Bd_{RBE5}) (11.79 MBq)
Lesión 1	7557.11	89.10
Lesión 2	391.19	4.61
Lesión 3	1018.54	12.01
Lesión 4	1570.07	18.51
Lesión 5	606.84	7.15
Lesión 6	236.94	2.79
Lesión 7	145.41	1.71
Lesión 8	39.04	0.46
Lesión 9	405.01	4.78
Lesión 10	633.05	7.46
Lesión 11	811.31	9.57
Lesión 12	706.77	8.33
Lesión 13	466.78	5.50

Tabla 5.28: Dosis absorbidas por ^{225}Ac -Octreótido del tercer paciente (Método 2D), en términos de Bd_{RBE5} , Caso 2.

Órgano blanco	Método 2D	
	Dosis absorbida por unidad de actividad ($\text{mBd}_{\text{RBE5}}/\text{MBq}$)	Dosis absorbida (Bd_{RBE5}) (24.73 MBq)
Adrenales	8.67	0.21
Cerebro	8.57	0.21
Pecho	8.58	0.21
Pared de vesícula	8.73	0.22
Pared del intestino grueso bajo	8.57	0.21
Pared de intestino delgado	8.59	0.21
Pared del estómago	8.59	0.21
Pared del intestino grueso alto	8.60	0.21
Pared de corazón	8.60	0.21
Riñones	931.56	23.04
Hígado	649.87	16.07
Pulmones	8.60	0.21
Músculo	8.58	0.21
Páncreas	8.64	0.21
Médula ósea	11.65	0.29
Células osteogénicas	92.60	2.29
Piel	8.57	0.21
Bazo	8.59	0.21
Testículos	8.57	0.21
Timo	8.58	0.21
Tiroides	8.57	0.21
Vejiga	237.16	5.87
Cuerpo completo	60.19	1.49

Tabla 5.29: Dosis absorbidas por ^{225}Ac -Octreótido del tercer paciente (Método híbrido (2D/3D)), en términos de Bd_{RBE5} , Caso 2.

Órgano blanco	Método híbrido (2D/3D)	
	Dosis absorbida por unidad de actividad ($\text{mBd}_{\text{RBE5}}/\text{MBq}$)	Dosis absorbida (Bd_{RBE5}) (11.79 MBq)
Adrenales	2.04	0.02
Cerebro	1.92	0.02
Pecho	1.93	0.02
Pared de vesícula	2.10	0.02
Pared del intestino grueso bajo	1.93	0.02
Pared de intestino delgado	1.95	0.02
Pared del estómago	1.96	0.02
Pared del intestino grueso alto	1.96	0.02
Pared de corazón	1.96	0.02
Riñones	1948.30	22.97
Hígado	665.92	7.85
Pulmones	1.96	0.02
Músculo	1.94	0.02
Páncreas	2.02	0.02
Médula ósea	2.63	0.03
Células osteogénicas	20.72	0.24
Piel	1.93	0.02
Bazo	1.97	0.02
Testículos	1.92	0.02
Timo	1.93	0.02
Tiroides	1.92	0.02
Vejiga	232.45	2.74
Cuerpo completo	62.60	0.74

Tabla 5.30: Dosis absorbidas por ^{225}Ac -Octreótido de la cuarta paciente (Método 2D), en términos de Bd_{RBE5} , Caso 1.

Órgano blanco	Método 2D	
	Dosis absorbida por unidad de actividad ($\text{mBd}_{\text{RBE5}}/\text{MBq}$)	Dosis absorbida (Bd_{RBE5}) (36.37 MBq)
Adrenales	13.39	0.49
Cerebro	13.34	0.49
Pecho	13.35	0.49
Pared de vesícula	13.40	0.49
Pared del intestino grueso bajo	13.36	0.49
Pared de intestino delgado	13.36	0.49
Pared del estómago	13.37	0.49
Pared del intestino grueso alto	13.37	0.49
Pared de corazón	13.37	0.49
Riñones	346.97	12.62
Hígado	271.28	9.87
Pulmones	13.37	0.49
Músculo	13.36	0.49
Ovarios	13.36	0.49
Páncreas	13.40	0.49
Médula ósea	16.43	0.60
Células osteogénicas	177.98	6.47
Piel	13.35	0.49
Bazo	659.79	24.00
Timo	13.36	0.49
Tiroides	13.35	0.49
Vejiga	75.21	2.74
Útero	13.36	0.49
Cuerpo completo	34.06	1.24

Tabla 5.31: Dosis absorbidas por ^{225}Ac -Octreótido de la cuarta paciente (Método 2D), en términos de Bd_{RBE5} , Caso 1.

Órgano blanco	Método 2D	
	Dosis absorbida por unidad de actividad ($\text{mBd}_{\text{RBE5}}/\text{MBq}$)	Dosis absorbida (Bd_{RBE5}) (36.37 MBq)
Lesión 1	611.02	22.22
Lesión 2	536.34	19.51
Lesión 3	1498.71	54.51
Lesión 4	3896.16	141.70
Lesión 5	2383.06	86.67
Lesión 6	2296.03	83.51
Lesión 7	35.77	1.30
Lesión 8	4111.82	149.55
Lesión 9	727.18	26.45
Lesión 10	3946.26	143.53

Tabla 5.32: Dosis absorbidas por ^{225}Ac -Octreótido de la cuarta paciente (Método híbrido (2D/3D)), en términos de Bd_{RBE5} , Caso 1.

Órgano blanco	Método híbrido (2D/3D)	
	Dosis absorbida por unidad de actividad ($\text{mBd}_{\text{RBE5}}/\text{MBq}$)	Dosis absorbida (Bd_{RBE5}) (52.20 MBq)
Adrenales	26.86	1.40
Cerebro	26.78	1.40
Pecho	26.79	1.40
Pared de vesícula	26.90	1.40
Pared del intestino grueso bajo	26.80	1.40
Pared de intestino delgado	26.81	1.40
Pared del estómago	26.82	1.40
Pared del intestino grueso alto	26.82	1.40
Pared de corazón	26.82	1.40
Riñones	175.71	9.17
Hígado	574.65	30.00
Pulmones	26.82	1.40
Músculo	26.80	1.40
Ovarios	26.80	1.40
Páncreas	26.85	1.40
Médula ósea	33.51	1.75
Células osteogénicas	362.86	18.94
Piel	26.78	1.40
Bazo	108.71	5.67
Timo	26.80	1.40
Tiroides	26.78	1.40
Vejiga	89.15	4.65
Útero	26.80	1.40
Cuerpo completo	59.18	3.09

Tabla 5.33: Dosis absorbidas por ^{225}Ac -Octreótido de la cuarta paciente (Método híbrido (2D/3D)), en términos de Bd_{RBE5} , Caso 1.

Órgano blanco	Método híbrido (2D/3D)	
	Dosis absorbida por unidad de actividad ($\text{mBd}_{\text{RBE5}}/\text{MBq}$)	Dosis absorbida (Bd_{RBE5}) (52.20 MBq)
Lesión 1	594.84	31.05
Lesión 2	1839.56	96.02
Lesión 3	716.52	37.40
Lesión 4	1114.56	58.18
Lesión 5	1075.72	56.15
Lesión 6	548.69	28.64
Lesión 7	46.64	2.43
Lesión 8	1336.84	69.78
Lesión 9	851.29	44.44
Lesión 10	605.47	31.61

Tabla 5.34: Dosis absorbidas por ^{225}Ac -Octreótido de la cuarta paciente (Método 2D), en términos de Bd_{RBE5} , Caso 2.

Órgano blanco	Método 2D	
	Dosis absorbida por unidad de actividad ($\text{mBd}_{\text{RBE5}}/\text{MBq}$)	Dosis absorbida (Bd_{RBE5}) (11.36 MBq)
Adrenales	13.72	0.16
Cerebro	13.35	0.15
Pecho	13.41	0.15
Pared de vesícula	14.06	0.16
Pared del intestino grueso bajo	13.37	0.15
Pared de intestino delgado	13.45	0.15
Pared del estómago	13.51	0.15
Pared del intestino grueso alto	13.52	0.15
Pared de corazón	13.56	0.15
Riñones	347.10	3.94
Hígado	2641.63	30.01
Pulmones	13.53	0.15
Músculo	13.42	0.15
Ovarios	13.39	0.15
Páncreas	13.70	0.16
Médula ósea	16.50	0.19
Células osteogénicas	178.03	2.02
Piel	13.38	0.15
Bazo	659.83	7.50
Timo	13.40	0.15
Tiroides	13.36	0.15
Vejiga	75.23	0.85
Útero	13.39	0.15
Cuerpo completo	199.22	2.26

Tabla 5.35: Dosis absorbidas por ^{225}Ac -Octreótido de la cuarta paciente (Método híbrido (2D/3D)), en términos de Bd_{RBE5} , Caso 2.

Órgano blanco	Método híbrido (2D/3D)	
	Dosis absorbida por unidad de actividad ($\text{mBd}_{\text{RBE5}}/\text{MBq}$)	Dosis absorbida (Bd_{RBE5}) (17.32 MBq)
Adrenales	26.98	0.47
Cerebro	26.78	0.46
Pecho	26.82	0.46
Pared de vesícula	27.15	0.47
Pared del intestino grueso bajo	26.81	0.46
Pared de intestino delgado	26.84	0.46
Pared del estómago	26.87	0.47
Pared del intestino grueso alto	26.87	0.47
Pared de corazón	26.89	0.47
Riñones	175.77	3.04
Hígado	1731.92	30.00
Pulmones	26.88	0.47
Músculo	26.82	0.46
Ovarios	26.81	0.46
Páncreas	26.96	0.47
Médula ósea	33.55	0.58
Células osteogénicas	362.87	6.28
Piel	26.80	0.46
Bazo	108.72	1.88
Timo	26.82	0.46
Tiroides	26.79	0.46
Vejiga	89.16	1.54
Útero	26.81	0.46
Cuerpo completo	120.57	2.09

5.3. Resumen de resultados obtenidos de los cuatro pacientes

Los valores promedio de las dosis absorbidas por unidad de actividad administrada de los órganos de interés dosimétrico utilizando la metodología híbrida (2D/3D) fueron: 0.23 Bd_{RBE5}/MBq (0.07-0.57) para el hígado, 0.76 Bd_{RBE5}/MBq (0.18-1.95) para los riñones, 0.66 Bd_{RBE5}/MBq (0.00-1.62) para el bazo, 0.19 Bd_{RBE5}/MBq (0.09-0.30) para la vejiga, 0.02 Bd_{RBE5}/MBq (0.00-0.03) para la médula ósea, 0.03 Bd_{RBE5}/MBq (0.01-0.06) para el cuerpo completo y 1.07 Bd_{RBE5}/MBq (0.04-7.56) para las lesiones. Por el método 2D fueron: 0.67 Bd_{RBE5}/MBq (0.35-1.00) para los riñones, 0.15 Bd_{RBE5}/MBq (0.06-0.27) para el hígado, 0.67 Bd_{RBE5}/MBq (0.00-1.43) para el bazo, 0.16 Bd_{RBE5}/MBq (0.08-0.31) para la vejiga y 0.02 Bd_{RBE5}/MBq (0.01-0.02) para la médula ósea. En el estudio, la actividad máxima permisible de ^{225}Ac -Octreótido que se puede administrar para alcanzar la dosis máxima tolerable se estimó en 30.35 MBq (16.70-43.64) con el método 2D y en 40.2 MBq (11.79-82.14) a partir del método híbrido 2D/3D, como se puede observar los resultados mostraron una variación considerable entre los pacientes, que van desde 12 a 82 MBq para los órganos en riesgo.

Las actividades máximas tolerables que no excedieran las restricciones de dosis absorbida por radiación para los pacientes evaluados se calcularon en 14.81 MBq, 82.14 MBq, 11.79 MBq y 52.63 MBq respectivamente, con el método híbrido 2D/3D y 16.7 MBq, 43.64 MBq, 24.73 MBq y 36.36 MBq respectivamente, con el método 2D.

En el caso de las lesiones, la alta captación del radiofármaco por los sitios tumorales, se estimaron dosis absorbidas por unidad de actividad administrada en un rango de 0.04-7.56 Bd_{RBE5}/MBq con el método híbrido 2D/3D y 0.04-4.11 Bd_{RBE5}/MBq con el método 2D.

Recientemente, Ballal *et al.* [65] informaron de su experiencia en 32 pacientes tratados con ^{225}Ac -DOTATATE a los cuales se les administraron actividades fijas de 100 kBq/kg (2.7 μCi) de peso corporal hasta una actividad media acumulada de 31.08 MBq (22.4-44.4 MBq). Con base a estos resultados, y en función del peso corporal de los pacientes estudiados, se estimaron las dosis absorbidas por ciclo de tratamiento siguiendo el enfoque de Ballal *et al.* (actividades fijas de 100 kBq/kg). Los resultados obtenidos para el método híbrido (2D/3D) y con el método 2D se resumen en las Tablas 5.36 y 5.37.

Tabla 5.36: Dosis absorbida (Bd) por ciclo de tratamiento con ^{225}Ac -Octreótido (Método 2D) siguiendo el enfoque de Ballal *et al.* [65].

Órgano blanco	Paciente 1 (7.40 MBq)	Paciente 2 (7.10 MBq)	Paciente 3 (6.00 MBq)	Paciente 4 (5.60 MBq)
Hígado	1.23	0.43	0.59	1.52
Riñones	7.44	2.74	5.59	1.94
Bazo	10.63	3.89	0.05	3.69
Médula ósea	0.18	0.09	0.07	0.09
Cuerpo completo	0.32	0.09	0.13	0.19
Vejiga	2.30	0.88	1.42	0.42

Tabla 5.37: Dosis absorbida (Bd) por ciclo de tratamiento con ^{225}Ac -Octreótido (Método híbrido 2D/3D) siguiendo el enfoque de Ballal *et al.* [65].

Órgano blanco	Paciente 1 (7.40 MBq)	Paciente 2 (7.10 MBq)	Paciente 3 (6.00 MBq)	Paciente 4 (5.60 MBq)
Hígado	1.57	0.49	0.43	3.22
Riñones	4.50	1.99	11.69	0.98
Bazo	11.95	1.69	0.00	0.61
Médula ósea	0.05	0.09	0.00	0.19
Cuerpo completo	0.24	0.09	0.13	0.33
Vejiga	2.20	0.90	1.39	0.50

La terapia con radionúclidos tiene como objetivo la destrucción selectiva de las células de cáncer mediante la administración sistémica de radiofármacos que contienen moléculas de reconocimiento específico en su estructura, como péptidos, anticuerpos etc., marcados con un radionúclido emisor de partículas α , β y/o electrones Auger. En el entorno clínico, comúnmente la gran mayoría de los tratamientos se ha basado en una cantidad fija de actividad para todos los pacientes. Este enfoque no tiene en cuenta las diferencias individuales en el aclaramiento, el metabolismo o la radiofarmacocinética del radiofármaco en los pacientes. La administración de actividad se puede adoptar con respecto a la toxicidad en órganos normales mediante la planificación. Sin embargo, para administrar dosis de

radiación terapéutica a los tejidos diana y minimizar la dosis absorbida los órganos en riesgo, es importante evaluar la dosimetría interna individualizada en función de los datos específicos del paciente [7].

En el caso de la terapia con radionúclidos emisores de partículas α con potencial terapéutico no es posible recopilar datos de biodistribución útiles para la dosimetría a partir de los estudios de imágenes previos al tratamiento. En el caso de los generadores *in vivo* como el ^{225}Ac este escenario es aún más difícil. El ^{225}Ac se desintegran en hijos α emisores cuya distribución puede no ser igual a la del portador, por lo que además de la biodistribución y dosimetría de la molécula marcada, se debe considerar también la biodistribución y dosimetría de los hijos [38]. Una manera indirecta, que ha permitido obtener información biocinética, radiofarmacocinética y dosimétrica de los radiofármacos terapéuticos, es a partir de los pares teranósticos, que son moléculas de reconocimiento específico que se marcan de manera diferente, con un radionúclido para diagnóstico y con otro para terapia [26]. Aunque al marcar el Octreótido con el par teranóstico $^{99\text{m}}\text{Tc}/^{225}\text{Ac}$ no se obtiene exactamente el mismo compuesto, se asumió una biodistribución, captación y eliminación similar en tejidos normales y lesiones. Este enfoque permitió determinar la actividad máxima que se puede administrar al paciente, en términos de dosis máxima de radiación al tejido o lesión tumoral y dosis tolerable a los órganos o tejidos sanos.

En la actualidad, para el ^{225}Ac no se dispone de herramientas dosimétricas directas, mediante imagen, que permitan obtener los modelos matemáticos. La tecnología actual de procesamiento de imágenes nucleares, así como la baja probabilidad de emisión de fotones gamma en su cadena de desintegración, no permiten estimar la dosis absorbida por los órganos diana y no diana, ni la actividad máxima tolerable con la terapia alfa. A partir de la experiencia con PRRT marcado con emisores β se ha observado que los órganos que limitan la actividad a administrar son, principalmente, los riñones y la médula ósea [69]. Sin embargo, los resultados obtenidos en los pacientes evaluados revelan que los órganos de mayor riesgo, o que limitarían la actividad a administrar debido al metabolismo del radiofármaco terapéutico ^{225}Ac -Octreótido, son los riñones y el bazo. En el caso del bazo, una posible explicación de la alta captación del radiofármaco ^{225}Ac -Octreótido es la captación fisiológica de la somatostatina en el tejido esplénico, como resultado del predominio del receptor subtipo 2. Este tipo de receptor es el preferido por el Octreótido, que tiene mayor afinidad por los receptores tipo 2 y 5, que se sobreexpresan en mayor

porcentaje en las células de cáncer [66]. Los riñones, como la médula ósea, son órganos que, en la mayoría de los tratamientos sistémicos, limitan la actividad a administrar a los pacientes, debido a que son la vía principal de excreción de los conjugados de radionúclidos de bajo peso molecular, como los péptidos [67].

Kratochwil *et al*, en 2017 [64] trataron a pacientes con cáncer próstata resistente a la castración metastásica (mCRPC) con ^{225}Ac -iPSMA-617. Debido a que no es posible obtener información dosimétrica del ^{225}Ac , la biodistribución, radiofarmacocinética y dosimetría se estimó a partir del par teranóstico $^{177}\text{Lu}/^{225}\text{Ac}$ -iPSMA-617. Los resultados dosimétricos estimaron que los órganos que limitan potencialmente la actividad a administrar son las glándulas salivales, los riñones y la médula ósea. La actividad máxima tolerable estaba fuera del alcance del estudio y concluyeron que los modelos dosimétricos contienen incertidumbres relevantes escalando empíricamente la actividad a administrar a los pacientes y finalmente concluyeron que un ciclo tratamiento de 100 kBq/kg de ^{225}Ac -iPSMA-617 es tolerable y presenta una actividad antitumoral prometedora. Por otra parte, Ballal *et al*, en 2020 [65] trataron a pacientes con tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos con ^{225}Ac -DOTATATE. Los resultados a corto plazo demostraron que el ^{225}Ac tiene efectos potencialmente antitumorales e incluso en pacientes refractarios al tratamiento con partículas β . Los pacientes no experimentaron toxicidad de grado III/IV incluso en aquellos que completaron 4 ciclos de tratamiento con ^{225}Ac -DOTATATE, se presentaron efectos secundarios de menor grado. Sin embargo, la dosimetría estuvo fuera del alcance del estudio y por lo tanto las actividades fueron fijas con ciclos de tratamiento de 100 kBq/kg con ^{225}Ac -DOTATATE, con una actividad acumulada promedio de 31.08 MBq (22.2-44.4). Debido a que no se documentó toxicidad de III/IV, pretenden escalar la actividad acumulada hasta 55 MBq para estudiar la dosis máxima tolerable.

La metodología desarrollada por Kratochwil *et al*, en 2017 [64] y la que se utilizó para este trabajo, permitieron estimar las dosis absorbidas por órganos blanco y no blanco debido a la terapia con ^{225}Ac -Octreótido. Sin embargo, los modelos contienen muchas suposiciones que podrían provocar errores en las estimaciones dosimétricas, desde la suposición de que la captación y eliminación de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Octreótido y ^{225}Ac -Octreótido son similares, a la suposición de que la captación y eliminación de los radionúclidos hijos presentes en la cadena de desintegración también son iguales a la del $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Octreótido. Debido a que los radionúclidos hijos experimentan una energía de retroceso suficiente-

mente grande como para desacoplarse de la molécula acarreadora, pueden distribuirse en cualquier parte del cuerpo y disminuir el efecto terapéutico del radiofármaco por lo que su captación y eliminación podría diferir sustancialmente de la biodistribución del ^{99m}Tc -Octreótido [68]. Otra limitación es el periodo de semidesintegración relativamente corto del ^{99m}Tc en comparación con el ^{225}Ac . Como menciona Guerriero *et al*, en 2013 [69] en base a la experiencia obtenida con PRRT con ^{177}Lu se ha observado que los órganos normales (hígado y riñones) y los tumores pueden mostrar una fase de captación durante más de 24 h, por lo que la biocinética y el área bajo la curva de tiempo-actividad no pueden evaluarse adecuadamente para aquellos radionúclidos con una vida media física corta. En nuestro modelo, para incluir el periodo de semidesintegración del ^{225}Ac , se consideró que el radiofármaco mostraba un comportamiento ideal (permanencia de la actividad en los sitios tumorales y eliminación total de los órganos no diana).

CAPÍTULO 6

CONCLUSIONES

- Los datos radiofarmacocinéticos del radiofármaco para diagnóstico ^{99m}Tc -Octréotido obtenidos de procesamientos 2D e híbridos 2D/3D permitieron establecer de manera indirecta los modelos biocinéticos y radiofarmacocinéticos del radiofármaco terapéutico ^{225}Ac -Octréotido, a partir del cual, se estimaron las dosis absorbidas por unidad de actividad administrada ($\text{mBd}_{\text{RBE5}}/\text{MBq}$) y las actividades máximas toleradas.
- En los pacientes evaluados, los órganos que limitarían la actividad a administrar en la terapia con ^{225}Ac -Octréotido son el bazo, los riñones y el hígado. Las dosis absorbidas en las lesiones están dentro de rangos aceptables que darían lugar a efectos deterministas, sin embargo, los resultados dosimétricos arrojaron una variación individual sustancial entre pacientes, por lo que la dosimetría personalizada y/o individualizada deberá ser requisito previo al tratamiento como dosimetría de seguridad, evaluando que los órganos en riesgo no superen las dosis máximas permisibles.
- Se encontró que la actividad máxima acumulativa de ^{225}Ac -Octréotido que se puede administrar de manera segura a los pacientes para no exceder las restricciones de dosis absorbida por radiación, se estimaron en 30.35 MBq (16.70-43.64) con el método 2D y en 40.2 MBq (11.79-82.14) a partir del método híbrido 2D/3D.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Ricardo Oliveros Wilches. Tumores neuroendocrinos. *Revista Colombiana de Cancerología*, 22(3):97–98, 2018.
- [2] Caroline Stokke, Pablo Minguez Gabiña, Pavel Solný, Francesco Cicone, Mattias Sandström, Katarina Sjögren Gleisner, Carlo Chiesa, Emiliano Spezi, Maria Paphiti, Mark Konijnenberg, et al. Dosimetry-based treatment planning for molecular radiotherapy: a summary of the 2017 report from the internal dosimetry task force. *EJNMMI physics*, 4(1):1–9, 2017.
- [3] Frederico Costa and Brenda Gumz. Octreotide—a review of its use in treating neuroendocrine tumours. *European endocrinology*, 10(1):70, 2014.
- [4] John J Zaknun, Lisa Bodei, J Mueller-Brand, ME Pavel, RP Baum, D Hörsch, MS O’Dorisio, TM O’Dorisiol, JR Howe, M Cremonesi, et al. The joint iaea, eanm, and snmmi practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (prnt) in neuroendocrine tumours. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 40(5):800–816, 2013.
- [5] Jolanta Kunikowska and Leszek Królicki. Targeted α -emitter therapy of neuroendocrine tumors. In *Seminars in nuclear medicine*, volume 50, pages 171–176. Elsevier, 2020.
- [6] David A Scheinberg and Michael R McDevitt. Actinium-225 in targeted alpha-particle therapeutic applications. *Current radiopharmaceuticals*, 4(4):306–320, 2011.
- [7] Uta Eberlein, Marta Cremonesi, and Michael Lassmann. Individualized dosimetry for theranostics: necessary, nice to have, or counterproductive? *Journal of Nuclear Medicine*, 58(Supplement 2):97S–103S, 2017.

- [8] Frank Rösch, Hans Herzog, and Syed M Qaim. The beginning and development of the theranostic approach in nuclear medicine, as exemplified by the radionuclide pair ^{86}Y and ^{90}Y . *Pharmaceuticals*, 10(2):56, 2017.
- [9] José Flávio Gomes Marin, Rafael F Nunes, Artur M Coutinho, Elaine C Zaniboni, Larissa B Costa, Felipe G Barbosa, Marcelo A Queiroz, Giovanni G Cerri, and Carlos A Buchpiguel. Theranostics in nuclear medicine: emerging and re-emerging integrated imaging and therapies in the era of precision oncology. *RadioGraphics*, 40(6):1715–1740, 2020.
- [10] George Sgouros and Robert F Hobbs. Dosimetry for radiopharmaceutical therapy. In *Seminars in nuclear medicine*, volume 44, pages 172–178. Elsevier, 2014.
- [11] Javian Malcolm, Nadia Falzone, Boon Q Lee, and Katherine A Vallis. Targeted radionuclide therapy: new advances for improvement of patient management and response. *Cancers*, 11(2):268, 2019.
- [12] Ján Kozempel, Olga Mokhodoeva, and Martin Vlk. Progress in targeted alpha-particle therapy. what we learned about recoils release from in vivo generators. *Molecules*, 23(3):581, 2018.
- [13] Michael Lassmann and U Eberlein. Targeted alpha-particle therapy: imaging, dosimetry, and radiation protection. *Annals of the ICRP*, 47(3-4):187–195, 2018.
- [14] Frank Bruchertseifer, Alban Kellerbauer, Rikard Malmbeck, and Alfred Morgenstern. Targeted alpha therapy with bismuth-213 and actinium-225: Meeting future demand. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*, 62(11):794–802, 2019.
- [15] FF Russ Knapp and Ashutosh Dash. Alpha radionuclide therapy. In *Radiopharmaceuticals for Therapy*, pages 37–55. Springer, 2016.
- [16] Barry J Allen. A comparative evaluation of ^{225}Ac vs ^{213}Bi as therapeutic radioisotopes for targeted alpha therapy for cancer. *Australasian physical & engineering sciences in medicine*, 40(2):369–376, 2017.
- [17] Michael R McDevitt, Dangshe Ma, Lawrence T Lai, Jim Simon, Paul Borchardt, R Keith Frank, Karen Wu, Virginia Pellegrini, Michael J Curcio, Matthias Miederer,

- et al. Tumor therapy with targeted atomic nanogenerators. *Science*, 294(5546): 1537–1540, 2001.
- [18] AKH Robertson, CF Ramogida, C Rodriguez-Rodriguez, Stephan Blinder, Peter Kunz, Vesna Sossi, and Paul Schaffer. Multi-isotope spect imaging of the ^{225}Ac decay chain: feasibility studies. *Physics in Medicine & Biology*, 62(11):4406, 2017.
- [19] Rashid Rasheed, Sharjeel Usmani, Syed Ali Raza Naqvi, Fareeda Alkandari, Fahad Marafi, et al. Alpha therapy with ^{225}Ac labeled prostate specific membrane antigen: Reporting new photopeak of 78 kilo-electron volts for better image statistics. *Indian Journal of Nuclear Medicine*, 34(1):76, 2019.
- [20] Koramadai Karuppusamy Kamaleshwaran, Malipedda Suneelkumar, Raghunathan Madhusairam, Edathuruthy Kalarikal Radhakrishnan, Soundararajan Arunpandiyam, and Vasumathi Jayaraj Arnold. Whole-body and single-photon emission computed tomography/computed tomography postpeptide receptor alpha radionuclide therapy images of actinium ^{225}Ac -tetraazacyclododecanetetraacetic acid–octreotide as a primary modality of treatment in a patient with advanced rectal neuroendocrine tumor with metastases. *Indian Journal of Nuclear Medicine: IJNM: The Official Journal of the Society of Nuclear Medicine, India*, 35(3):226, 2020.
- [21] Herman Cember et al. Introduction to health physics. *Introduction to health physics.*, 1969.
- [22] <https://uihc.org/health-topics/what-neuroendocrine-cancer>, 1999.
- [23] Richard J Kowalsky and J Randolph Perry. Radiopharmaceuticals in nuclear medicine practice. 1987.
- [24] Sibaprasad Bhattacharyya and Manish Dixit. Metallic radionuclides in the development of diagnostic and therapeutic radiopharmaceuticals. *Dalton transactions*, 40(23):6112–6128, 2011.
- [25] George Sgouros. Radiopharmaceutical therapy. *Health physics*, 116(2):175, 2019.
- [26] Anna Yordanova, Elisabeth Eppard, Stefan Kürpig, Ralph A Bundschuh, Stefan Schönberger, Maria Gonzalez-Carmona, Georg Feldmann, Hojjat Ahmadzadehfar,

- and Markus Essler. Theranostics in nuclear medicine practice. *OncoTargets and therapy*, 10:4821, 2017.
- [27] Elisa Leyva Ramos, Socorro Leyva Ramos, and Carlos Jesús Cortés García. Agentes quelantes bifuncionales utilizados en la síntesis de radiofármacos. *Revista mexicana de ciencias farmacéuticas*, 44(1):7–23, 2013.
- [28] <https://www.cancer.gov/espanol/noticias/temas-y-relatos-blog/2020/radiofarmacos-radioterapia-cancer>, 1999.
- [29] Sharmila Banerjee, Maroor Raghavan Ambikalmajan Pillai, and Natesan Ramamoorthy. Evolution of tc-99m in diagnostic radiopharmaceuticals. In *Seminars in nuclear medicine*, volume 31, pages 260–277. Elsevier, 2001.
- [30] Roger J Cloutier and Otto G Raabe. Internal radiation dosimetry: Health physics society 1994 summer school. *Radiation Research*, 141(2):232, 1995.
- [31] Brian J McParland. *Nuclear medicine radiation dosimetry: advanced theoretical principles*. Springer Science & Business Media, 2010.
- [32] E Bombardieri, I Carrio, P Gonzalez, A Serafini, JH Turner, I Virgolini, and L Maffioli. Current applications and perspectives of diagnostic nuclear medicine in oncology. task group of oncology. *International journal of oncology*, 14(5):877–967, 1999.
- [33] Pat B Zanzonico. Internal radionuclide radiation dosimetry: a review of basic concepts and recent developments. *Journal of Nuclear Medicine*, 41(2):297–308, 2000.
- [34] Frank Herbert Attix. *Introduction to radiological physics and radiation dosimetry*. John Wiley & Sons, 2008.
- [35] Rojo Ana María and Gomez Parada Ines. Metodología mird. *Curso de Dosimetría Interna en Medicina Nuclear*, 2004.
- [36] Wesley E Bolch, Keith F Eckerman, George Sgouros, and Stephen R Thomas. Mird pamphlet no. 21: a generalized schema for radiopharmaceutical dosimetry—standardization of nomenclature. *Journal of Nuclear Medicine*, 50(3):477–484, 2009.

- [37] Albrecht M Kellerer and D Chmelevsky. Criteria for the applicability of let. *Radiation research*, 63(2):226–234, 1975.
- [38] George Sgouros, John C Roeske, Michael R McDevitt, Stig Palm, Barry J Allen, Darrell R Fisher, A Bertrand Brill, Hong Song, Roger W Howell, Gamal Akabani, et al. Mird pamphlet no. 22 (abridged): radiobiology and dosimetry of α -particle emitters for targeted radionuclide therapy. *Journal of nuclear medicine*, 51(2):311–328, 2010.
- [39] Radiological Protection. Icrp publication 103. *Ann ICRP*, 37(2.4):2, 2007.
- [40] Qiuwen Wu, Radhe Mohan, Andrzej Niemierko, and Rupert Schmidt-Ullrich. Optimization of intensity-modulated radiotherapy plans based on the equivalent uniform dose. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 52(1):224–235, 2002.
- [41] André Wambersie, HG Menzel, P Andreo, PM DeLuca Jr, R Gahbauer, JH Hendry, and DTL Jones. Isoeffective dose: a concept for biological weighting of absorbed dose in proton and heavier-ion therapies. *Radiation protection dosimetry*, 143(2-4):481–486, 2011.
- [42] Miles N Wernick and John N Aarsvold. *Emission tomography: the fundamentals of PET and SPECT*. Elsevier, 2004.
- [43] Yuni K Dewaraja, Eric C Frey, George Sgouros, A Bertrand Brill, Peter Roberson, Pat B Zanzonico, and Michael Ljungberg. Mird pamphlet no. 23: quantitative spect for patient-specific 3-dimensional dosimetry in internal radionuclide therapy. *Journal of Nuclear Medicine*, 53(8):1310–1325, 2012.
- [44] Habib Zaidi. *Quantitative analysis in nuclear medicine imaging*. Springer, 2006.
- [45] H Zaidi and BH Hasegawa. Overview of nuclear medical imaging: physics and instrumentation. In *Quantitative analysis in nuclear medicine imaging*, pages 1–34. Springer, 2006.
- [46] L Illanes and M Etcheverry. Física de la medicina nuclear. introducción al control y verificación de los equipos. una guía práctica. *Recuperado de: http://sedici.unlp.edu.ar/bitstream/handle/10915/52723/Documento_completo_.pdf-PDFA.pdf*, 2016.

- [47] JP Suárez Fernández, A Maldonado Suárez, ML Domínguez Grande, JA Serna Macías, O Kostvinseva, A Ordovás Oromendía, E Castell, C Martín, E Gorospe, and JM Alfonso Alfonso. La tomografía por emisión de positrones (pet) en la práctica clínica oncológica. *Oncología (Barcelona)*, 27(8):15–25, 2004.
- [48] Margarita Núñez. Tomografía por emisión de positrones (pet): Fundamentos. *Escuela Universitaria de Tecnología Médica, Udela R, Montevideo, Uruguay*, 2008.
- [49] <https://www.grupogamma.com/prestacion/pet-ct/>, 1999.
- [50] Margarita Núñez. Fundamentos de spect. *Montevideo: Escuela Universitaria de Tecnología Médica. Comité de Tecnólogos de ALASBIMN*, 2008.
- [51] Ioannis Tsougos, George Loudos, Panagiotis Georgoulas, Kiki Theodorou, and Constantin Kappas. Patient-specific internal radionuclide dosimetry. *Nuclear medicine communications*, 31(2):97–106, 2010.
- [52] <https://www.medimaging.es/medicina-nuclear/articles/294754071/tecnologia-spect-ct-ofrece-imagenes-cuantitativas-de-alta-resolucion.html>, 1999.
- [53] Jeffrey A Siegel, Stephen R Thomas, James B Stubbs, Michael G Stabin, Marguerite T Hays, Kenneth F Koral, James S Robertson, Roger W Howell, Barry W Wessels, Darrell R Fisher, et al. MIRD pamphlet no. 16: techniques for quantitative radiopharmaceutical biodistribution data acquisition and analysis for use in human radiation dose estimates. *Journal of Nuclear Medicine*, 40(2):37S–61S, 1999.
- [54] Wei Zhao, Pedro L Esquinas, Xinchu Hou, Carlos F Uribe, Marjorie Gonzalez, Jean-Mathieu Beaugard, Yuni K Dewaraja, and Anna Celler. Determination of gamma camera calibration factors for quantitation of therapeutic radioisotopes. *EJNMMI physics*, 5(1):1–16, 2018.
- [55] Johannes Zeintl, Alexander Hans Vija, Amos Yahil, Joachim Hornegger, and Torsten Kuwert. Quantitative accuracy of clinical 99mTc spect/ct using ordered-subset expectation maximization with 3-dimensional resolution recovery, attenuation, and scatter correction. *Journal of Nuclear Medicine*, 51(6):921–928, 2010.

- [56] Dominique Delbeke and Ora Israel. *Hybrid PET/CT and SPECT/CT Imaging*. Springer, 2010.
- [57] Michael Ljungberg and Katarina Sjögren Gleisner. Personalized dosimetry for radionuclide therapy using molecular imaging tools. *Biomedicines*, 4(4):25, 2016.
- [58] Eric C Frey, John L Humm, and Michael Ljungberg. Accuracy and precision of radioactivity quantification in nuclear medicine images. In *Seminars in nuclear medicine*, volume 42, pages 208–218. Elsevier, 2012.
- [59] James A Patton and Timothy G Turkington. Spect/ct physical principles and attenuation correction. *Journal of nuclear medicine technology*, 36(1):1–10, 2008.
- [60] Ahmad Shanei, Maryam Afshin, Masoud Moslehi, and Sedighe Rastaghi. Estimation of organ activity using four different methods of background correction in conjugate view method. *Journal of medical signals and sensors*, 5(4):253, 2015.
- [61] Andreas K Buck, Stephan Nekolla, Sibylle Ziegler, Ambros Beer, Bernd J Krause, Ken Herrmann, Klemens Scheidhauer, Hans-Juergen Wester, Ernst J Rummeny, Markus Schwaiger, et al. Spect/ct. *Journal of Nuclear Medicine*, 49(8):1305–1319, 2008.
- [62] O Borda, L Torres, et al. Pharmacokinetics of labelled compounds with technetium-99m and samarium-153.
- [63] Gerardo Julián Ramírez Nava, Jorge Isaac Chairez Oria, and Clara Leticia Santos Cuevas. *Evaluación tridimensional de la dosis absorbida de radiación in vivo de nanopartículas radiactivas*. PhD thesis, 2021.
- [64] Clemens Kratochwil, Frank Bruchertseifer, Hendrik Rathke, Marcus Bronzel, Christos Apostolidis, Wilko Weichert, Uwe Haberkorn, Frederik L Giesel, and Alfred Morgenstern. Targeted α -therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer with 225ac-psma-617: dosimetry estimate and empiric dose finding. *Journal of Nuclear Medicine*, 58(10):1624–1631, 2017.
- [65] Sanjana Ballal, Madhav Prasad Yadav, Chandrasekhar Bal, Ranjit Kumar Sahoo, and Madhavi Tripathi. Broadening horizons with 225 ac-dotatate targeted alpha therapy for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumour patients stable or refractory

- to 177 lu-dotatate prrt: First clinical experience on the efficacy and safety. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, pages 1–13, 2019.
- [66] Johanna Svensson, Linn Hagmarker, Tobias Magnander, Bo Wängberg, and Peter Bernhardt. Radiation exposure of the spleen during 177 lu-dotatate treatment and its correlation with haematological toxicity and spleen volume. *EJNMMI physics*, 3(1):1–9, 2016.
- [67] Barry W Wessels, Mark W Konijnenberg, Roger G Dale, Hazel B Breitz, Marta Cremonesi, Ruby F Meredith, Alan J Green, Lionel G Bouchet, A Bertrand Brill, Wesley E Bolch, et al. MIRD pamphlet no. 20: the effect of model assumptions on kidney dosimetry and response—implications for radionuclide therapy. *Journal of Nuclear Medicine*, 49(11):1884–1899, 2008.
- [68] RM De Kruijff, R Raavé, A Kip, J Molkenboer-Kuening, A Morgenstern, F Bruchertseifer, S Heskamp, and AG Denkova. The in vivo fate of 225 ac daughter nuclides using polymersomes as a model carrier. *Scientific reports*, 9(1):1–13, 2019.
- [69] F Guerriero, ME Ferrari, F Botta, F Fioroni, E Grassi, A Versari, A Sarnelli, M Pacilio, E Amato, L Strigari, et al. Kidney dosimetry in 177lu and 90y peptide receptor radionuclide therapy: influence of image timing, time-activity integration method, and risk factors. *BioMed research international*, 2013, 2013.

ANEXOS

Artículo enviado

From: "em@editorialmanager.com (Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular)" <em@editorialmanager.com>
To: Gerardo Julián Ramírez-Nava <gerardo.rservicios@inim.inm.mx>
Date: 14 Nov 2021 17:25:39 -0500
Subject: Confirming submission to Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular

This is an automated message.

ESTIMACIÓN DE DOSIS ABSORBIDA DEL RADIOFÁRMACO TERAPÉUTICO 225AC-OCTREÓTIDO PARA RADIOTERAPIA ALFA DIRIGIDA EN PACIENTES CON TUMORES NEUROENDOCRINOS

Dear PhD Ramírez-Nava,

We have received the above referenced manuscript you submitted to Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular.

To track the status of your manuscript, please log in as an author at <https://www.editorialmanager.com/remnim/>, and navigate to the "Submissions Being Processed" folder.

Thank you for submitting your work to this journal.

Kind regards,
Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular

More information and support

You will find information relevant for you as an author on Elsevier's Author Hub: <https://www.elsevier.com/authors>

FAQ: How can I reset a forgotten password?
https://service.elsevier.com/app/answers/detail/a_id/28452/supporthub/publishing/

For further assistance, please visit our customer service site: <https://service.elsevier.com/app/home/supporthub/publishing/>

Here you can search for solutions on a range of topics, find answers to frequently asked questions, and learn more about Editorial Manager via interactive tutorials. You can also talk 24/7 to our customer support team by phone and 24/7 by live chat and email

In compliance with data protection regulations, you may request that we remove your personal registration details at any time. (Use the following URL: <https://www.editorialmanager.com/remnim/login.asp?ac=>). Please contact the publication office if you have any questions.

Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular
ESTIMACIÓN DE DOSIS ABSORBIDA DEL RADIOFÁRMACO TERAPÉUTICO
225AC-OCTREÓTIDO PARA RADIOTERAPIA ALFA DIRIGIDA EN PACIENTES CON
TUMORES NEUROENDOCRINOS
--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Article Type:	Original article
Keywords:	Actinio 225; Tecnecio 99m; Tumores neuroendocrinos; Dosis absorbida; Barendsen; Terapia Alfa Dirigida
Corresponding Author:	Gerardo Julián Ramírez-Nava ININ: Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares Ocoyoacac, Estado de México MEXICO
First Author:	Alejandro Ortiz-Pérez
Order of Authors:	Alejandro Ortiz-Pérez Liliana Aranda-Lara Keila Isaac-Olivé Eleazar Ignacio-Alvarez Rodrigo Hernández-Ramírez Clara Leticia Santos-Cuevas Gerardo Julián Ramírez-Nava
Abstract:	RESUMEN En el presente trabajo se estimó la dosis absorbida y la actividad máxima tolerable teórica del radiofármaco terapéutico 225 Ac-Octreótido a partir de la adquisición y cuantificación de imágenes del radiofármaco diagnóstico 99m Tc-Octreótido, verificando que en cada paciente evaluado los órganos en riesgo (bazo, riñones, vejiga, cuerpo completo, médula ósea e hígado) no superen el umbral de dosis absorbida que darían lugar a daños o efectos deterministas.

Participación en congreso



La Sociedad Mexicana de Física

Agradece la participación de:

Alejandro Ortiz Pérez

Universidad Autónoma del Estado de México

en el **LXIV Congreso Nacional de Física**
del 4 al 8 de octubre de 2021, Tijuana, Baja California, EN LINEA

Ana María Cetto

Dra. Ana María Cetto Kramis
Presidenta de la SMF

