



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

**Cálculo con Geant4 de valores S en maniquí
hembra/macho tipo voxel de modelo murino
(MOBY) para el ^{67}Ga .**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRO EN FÍSICA MÉDICA

PRESENTA

Límbano Iván López Coello

Comité de Tutores: Dr. en C. Eugenio Torres García
Dr. en C. Luis Enrique Díaz Sánchez
Dr. en I.M. Rigoberto Oros Pantoja



TOLUCA, ESTADO DE MÉXICO

2018

A mis padres por el apoyo, cariño y comprensión.

A mi hermana por el apoyo y por soportar la ausencia

A Vivi por el apoyo, cariño y por aguantarme tanto.

Al Dr. Eugenio por darme su apoyo, confianza y creer en mi al abrirme las puertas en su grupo de trabajo.

Al Dr. Rigoberto por su colaboración en el proyecto y la confianza.

A mis compañeros de generación sobre todo a Alejandro por el apoyo y amistad.

Resumen

La medicina nuclear y radioterapia, aunque ya están bien establecidas siguen evolucionando rápidamente gracias al uso de modelos animales que ayudan a definir una dosimetría más precisa en los procedimientos de imagen molecular y dosimetría interna. Modelos de animales pequeños como el ratón han sido ampliamente usados en protocolos experimentales que involucran el uso de radiaciones ionizantes. Los estudios de dosimetría en animales pequeños son usados principalmente en la terapia preclínica de radionúclidos para evaluar la toxicidad de los nuevos radiofármacos antes de comenzar a ser aplicados en humanos. Entendiendo la respuesta de dosis, los efectos de la radiación y la toxicidad del radiofármaco hacen que estos estudios sean muy importantes ya que pueden ser trasladados a estudios preclínicos en humanos. La evaluación de la eficacia terapéutica es esencial y debe basarse en una dosimetría precisa la cual a su vez está basada en modelos geométricos realistas que describen adecuadamente el transporte de radiación.

El propósito de este trabajo fue determinar el impacto que tienen las diferencias anatómicas entre ratones CD-1 hembras y machos en la dosimetría interna, esto se logró a través de la simulación Monte Carlo con el código de transporte Geant4, la plataforma de manejo de imágenes GATE y un maniquí específico por género creado con el software MOBY. Dos modelos fueron creados con diferentes masas para calcular los valores S del radioisotopo ^{67}Ga . La simulación fue validada calculando valores S para ^{18}F y comparando estos valores con los reportados en otros trabajos.

Abstract

Nuclear Medicine and radiation therapy, although well established, are still rapidly evolving, by exploiting animal models, aiming to define precise dosimetry in molecular imaging procedures and internal dosimetry. Small animals models such as the mice have been widely used in experimental protocols involving ionizing radiation. Small animals dosimetric studies are used in targeted radionuclide therapy preclinical studies to assess the toxicity of new radiopharmaceuticals, before testing is started in humans. Understanding the dose responses, radiation related side-effects and toxicity of radiopharmaceuticals makes these studies more important since they can be translated to preclinical results for humans. Evaluation of the therapeutic efficacy is essential and must rely on accurate dosimetry, which is based on realistic geometrical model that properly describes the transport of radiation.

The aim of this work was to determine the impact of the varying anatomic sizes between male and female murines of the model CD-1 in internal dosimetry, this was achieved through Monte Carlo simulation using the code of radiation transport Geant4, the image manager GATE and the specific phantom per gender created by the MOBY software. Two models were created with different masses in order to calculate the S values of the radioisotope ^{67}Ga . The simulation procedure was validated in terms of calculation S values for ^{18}F and consequently comparing with values reported in previous works,

Índice general

1. Introducción	7
2. Planteamiento del problema	8
2.1. Pregunta de investigación	8
2.2. Hipótesis	9
2.3. Objetivos	9
2.3.1. Objetivo general	9
2.3.2. Objetivos particulares	9
3. Marco Teórico	10
3.1. Interacción de la radiación con la materia	10
3.1.1. Procesos de interacción de los electrones	10
3.1.2. Procesos de interacción de los fotones	11
3.2. Conceptos teóricos	14
3.3. Formalismo MIRD	15
3.4. Método Monte Carlo	16
3.5. Plataforma de simulación GATE/Geant4	18
3.5.1. Simulación	19
3.5.1.1. Visualización	19
3.5.1.2. Geometría	19
3.5.1.3. Procesos físicos	20
3.5.1.4. Definición de la fuente	20
3.5.1.5. Detectores	20
3.6. Maniquí modelo murino	20
3.7. Radionuclido ^{67}Ga	22
4. Metodología	24
4.1. Infraestructura y apoyo técnico disponible	24
4.2. Animales y diseño experimental	24
4.3. Obtención de órganos de interés	25
4.4. Instalación de Geant4 y GATE	27
4.5. Generación de maniquís	29
4.6. Visualización de maniquí	29
4.7. Segmentación de imágenes	30
4.8. Algoritmo de simulación	31
4.9. Archivos de salida de la simulación	31
4.10. Cálculo de valores S	32
5. Resultados y discusión	33
5.1. Mantenimiento y reproducción de los ratones	33
5.2. Obtención de órganos de ratones hembras y machos	33
5.3. Validación	35
5.4. Modificación de maniquís MOBY por género	36

<i>ÍNDICE GENERAL</i>	4
5.5. Mapas dosimétricos	37
5.6. Valores S	37
6. Conclusiones	41
Referencias	41

Índice de figuras

3.1. Regiones de dominio de los tres procesos principales de interacción de fotones	11
3.2. Dispersión Coherente de Rayleigh	12
3.3. Absorción Fotoeléctrica	12
3.4. Dispersión Incoherente de Compton	13
3.5. Producción de pares	14
3.6. Comportamiento de los fotones, los electrones y las partículas alfa en el interior del cuerpo	16
3.7. Diagrama de integración e implementación de maniqués y fuentes tipo voxel	19
3.8. Volumen madre (world)	20
3.9. Maniquí de geometría analítica	21
3.10. Modelo de maniquí virtual MOBY	22
3.11. Características químicas del ^{67}Ga	22
4.1. Grupos de apareamiento	25
4.2. Crías obtenidas de los grupos de apareamiento	25
4.3. Disección de órganos	26
4.4. Báscula analítica	27
4.5. Órganos de interés, bazo, corazón, hígado, pulmón y riñones.	27
4.6. Sección de escalamiento de órganos en archivo de parámetros MOBY	29
4.7. Visualización del maniquí en ImageJ	30
4.8. Rango de valores Hounsfield de 0 a 65.4576	30
5.1. Ratones cepa CD-1	33
5.2. Órganos extraídos: Riñones, Corazón, Hígado, Pulmón y Bazo	34
5.3. Órganos pesados en balanza analítica	34
5.4. Visualización de maniquí MOBY	37
5.5. Mapa dosimétrico	37
5.6. Comparación de intervalos de confianza	40

Índice de cuadros

4.1. Equipo de cómputo utilizado para las simulaciones.	24
4.2. Masas de ratones hembras y machos	26
4.3. Coeficientes de atenuación lineal de maniquí MOBY	31
5.1. Masas por género	35
5.2. Tabla de valores S calculados para ^{18}F utilizando el código desarrollado y comparando con los valores reportados por Keenan et al.	36
5.3. Factores de escalamiento para los órganos en MOBY	36
5.4. Tabla de valores S calculados con GATE para ^{67}Ga utilizando 3 maniquís	38
5.5. Resultados comparativos del Riñón Derecho entre murinos machos y hembras	38
5.6. Resultados comparativos del Riñón Izquierdo entre murinos machos y hembras	38
5.7. Resultados comparativos del Pulmón entre murinos machos y hembras	39
5.8. Resultados comparativos del Hígado entre murinos machos y hembras	39
5.9. Resultados comparativos del Corazón entre murinos machos y hembras	39
5.10. Resultados comparativos del Bazo entre murinos machos y hembras	39

Capítulo 1

Introducción

La Medicina Nuclear es una rama de la imagenología que usa pequeñas cantidades de material radioactivo para diagnosticar y determinar la severidad o tratar una variedad de enfermedades, incluyendo varios tipos de cáncer. El cáncer es la principal causa de muerte a nivel mundial. Este tipo de enfermedad se puede tratar con diferentes técnicas como lo son la cirugía, radioterapia o quimioterapia, con una alta probabilidad de curarse en etapas tempranas. El uso de radiofármacos en Medicina Nuclear evoluciona rápidamente y esto se debe al desarrollo de nuevos radiofármacos, Este desarrollo consiste en el estudio preclínico de los efectos secundarios, así como de la toxicidad que puede generar su aplicación en humanos, por lo que antes se aplican a animales pequeños como los ratones para estudiar los resultados y evaluar la eficacia terapéutica. Estas validaciones se realizan in vivo o a través de simulaciones Monte Carlo para conocer la dosis absorbida en cada órgano, pero en la práctica resulta muy útil manejar valores tabulados que permiten realizar operaciones sencillas y obtener una estimación aproximada de la dosis absorbida a través de la metodología MIRD. Por lo que el objetivo de este trabajo es el de aportar esos valores que permitan desarrollar más estudios con nuevos radiofármacos.

La falta de valores S tabulados para diferentes tamaños de voxel y radionúclidos que se usan en estudios preclínicos de murinos obliga a realizar los cálculos de dosis absorbida a través de otros métodos que consumen mayor tiempo. Por lo que los valores S obtenidos con este trabajo serán de utilidad en la dosimetría interna en murinos, principalmente para el ^{67}Ga ya que serán calculados utilizando un código de transporte de radiación que permite trabajar con maniqués tipo voxel de matrices de un gran número de voxels y un generador MOBY para crear un maniqué por genero.

La dosimetría en medicina nuclear tiene como objetivo determinar las dosis absorbidas a las cuales los tejidos blanco y sano presentaran efectos determinísticos y estocásticos respectivamente en un determinado paciente[1].

La evaluación preclínica de los nuevos radiofármacos es realizada en animales pequeños antes de que se comiencen a aplicar en humanos. Estos estudios a menudo son realizados en murinos o en otros modelos de roedores, son importantes para entender la relación entre dosis absorbida y la respuesta en diferentes órganos blanco-fuente, la cual puede ser trasladada a resultados preclínicos en humanos[2].

Típicamente se realiza una evaluación del potencial de toxicidad que tiene un radiofármaco usando murinos. Generalmente numerosos animales en cada estudio son inyectados o se les implanta agentes radiactivos, posteriormente son sacrificados a diferentes tiempos con el fin de examinar órganos y tejidos, así como determinar el peso del órgano y la cantidad de actividad presente.

Para los cálculos de dosimetría interna, una estimación de la dosis absorbida en una región puede hacerse de manera directa a través de la metodología MIRD a partir de los valores S de la región de interés, a diferencia de realizar la simulación completa de Monte Carlo o de realizar técnicas in vivo. El método de cálculo de dosis absorbida con los valores S garantiza una buena precisión dosimétrica, al menos para regiones anatómicas que se caracterizan por un tejido de densidad uniforme y tamaños promedio de los órganos. Sin embargo, este método ha sido limitado debido a la falta de valores S tabulados para diferentes radionúclidos en murinos. Los valores S son generalmente calculados utilizando maniqués de geometrías primitivas, recientemente se han implementado maniqués con detalles anatómicos muy precisos que están basados en modelos tipo voxel.

Capítulo 2

Planteamiento del problema

Para asegurar una óptima prescripción terapéutica o diagnóstica de la cantidad de radiación, así como para evitar daños potenciales, es necesario analizar cuantitativamente la distribución de los radionúclidos en los tejidos. Uno de los factores más importantes que debe ser evaluado es la cantidad de energía depositada en un órgano. El cálculo de la cantidad de energía depositada por un radionúclido distribuido en órganos o regiones se llama dosimetría interna.

Para los cálculos de dosimetría interna, una estimación de la dosis absorbida en una región puede hacerse de manera directa a través de la metodología MIRD a partir de los valores S de la región de interés, a diferencia de realizar la simulación completa de Monte Carlo. El método de cálculo de dosis absorbida con los valores S garantiza una buena precisión dosimétrica, al menos para regiones anatómicas que se caracterizan por un tejido de densidad uniforme y tamaños promedio de los órganos. Sin embargo, este método ha sido limitado debido a la falta de valores S tabulados para diferentes radionúclidos en murinos.

Para obtener los valores S , se debe calcular la energía absorbida en la región blanco, algunos procedimientos de convolución usan kernels de dosis previamente calculados [3]. Este método es rápido y en muchos casos suficientemente preciso, sin embargo, geometrías complejas de diferentes densidades y composiciones anatómicas requieren de una simulación Monte Carlo completa para obtener resultados más precisos. Algunos trabajos calcularon los valores S para radioisotopos del flúor como el ^{18}F [4] en otro trabajo se calcularon los valores S para ^{32}P , ^{90}Y y ^{188}Re [5]. Los dos estudios antes mencionados desarrollaron los algoritmos de cálculo en GATE utilizando el maniquí MOBY. posteriormente otro trabajo calculó los valores S para varios radionúclidos de uso clínico incluyendo el ^{67}Ga , su trabajo fue desarrollado utilizando MOBY y el código de transporte MCNP 2.6 del cuál solo menciona los cálculos pero no reporta valores para dicho radionuclido [6].

MCNP es un código de transporte de radiación ampliamente utilizado, sin embargo, es un código de pago que no permite editar el código fuente para desarrollar aplicaciones de propósitos específicos. El código de transporte de radiación Geant4, que es un código libre desarrollado en C++ permite una mayor versatilidad en las aplicaciones y la amplia lista de procesos físicos desarrollados por OpenGATE, una comunidad internacional dedicada al desarrollo de aplicaciones de simulaciones Monte Carlo. Por lo tanto, en este trabajo se propone utilizar un maniquí por género modelo murino tipo voxel (MOBY) con alto detalle anatómico y el código de transporte de radiación Geant4 con su plataforma GATE para realizar la simulación Monte Carlo completa, calcular la energía absorbida en las regiones de interés y posteriormente calcular los valores S para ^{67}Ga .

2.1. Pregunta de investigación

¿Utilizar un maniquí por género modelo murino tipo voxel con altos detalles anatómicos mejora los cálculos de los valores S reportados para el radionúclido ^{67}Ga ?

2.2. Hipótesis

Los valores S obtenidos con Monte Carlo utilizando maniqués masculino y femenino (MOBY) con alto detalle de las secciones anatómicas que componen al ratón serán más precisos que los que se tienen actualmente reportados.

2.3. Objetivos

2.3.1. Objetivo general

Calcular los valores S para ^{67}Ga en un maniquí por género de modelo murino tipo voxel (MOBY) en distintas regiones blanco de interés considerando diferentes regiones fuente.

2.3.2. Objetivos particulares

- Integrar 2 maniqués que representen a cada género de modelo murino tipo voxel al código Geant4.
- Calcular la dosis absorbida en cada voxel de las regiones blanco de interés.
- Implementar diferentes localizaciones de regiones fuente en el maniquí.
- Verificar valores S obtenidos con los reportados.

Capítulo 3

Marco Teórico

3.1. Interacción de la radiación con la materia

3.1.1. Procesos de interacción de los electrones

Cada fotón de rayos X que es absorbido, ocasiona por lo menos uno o probablemente muchos más electrones de alta velocidad como resultado del efecto fotoeléctrico, el efecto Compton y la producción de pares. La energía cinética de cada uno de estos electrones deberá ser también absorbida de alguna forma. El mecanismo principal de pérdida de energía de un electrón, con energía del orden de las decenas de keV, es la interacción coulombiana con los demás electrones. Las interacciones con los núcleos son prácticamente elásticas debido a la gran diferencia de masa, pero alteran significativamente la trayectoria de los electrones.

Dispersiones inelásticas con los electrones atómicos: Se producen cuando la trayectoria de los electrones está relativamente alejada del átomo y la interacción se realiza con todo el átomo como un conjunto. Un electrón de alta velocidad, choca contra un electrón de otro átomo y lo expulsa de su órbita (ionización), reduciendo la energía del primer electrón y cediéndola al segundo electrón. Uno o ambos de estos electrones, pueden repetir el proceso hasta que la cantidad de energía para cada electrón sea inferior al umbral de simulación. Estos electrones de baja energía (iones negativos), eventualmente reaccionarán con átomos dentro de lo que se conoce como "subionización". En este caso los átomos no son ionizados, pero a los electrones orbitales se les provee de un pequeño exceso de energía que eventualmente ceden en una forma de radiación electromagnética de muy baja energía.[7]

Dispersiones elásticas con los electrones atómicos: Se producen cuando la partícula incidente tiene energías relativamente altas lo que permite considerar al electrón atómico como libre adquiriendo una importante fracción de energía (ionización), originando bruscos cambios de dirección en los electrones incidentes[7].

Dispersiones inelásticas con los núcleos atómicos: Cuando las trayectorias son más cercanas al núcleo, con distancias comprendidas entre el radio atómico y el nuclear, las partículas incidentes sufren fuertes cambios de dirección al interactuar con el campo electrostático de los núcleos (la carga positiva del núcleo actúa sobre la carga negativa del electrón). El electrón es atraído hacia el núcleo desviándose de su trayectoria original, lo cual origina la emisión de energía mediante radiación electromagnética (fotones) denominada radiación de frenado o Bremsstrahlung. El electrón puede perder parte de su energía y frenarse al modificar su dirección. La energía cinética perdida por el electrón se emite directamente en forma de un fotón de radiación. Ocasionalmente, el electrón podrá chocar frontalmente con el núcleo. En este tipo de colisión toda la energía del electrón aparece como un único fotón de rayos X (radiaciones secundarias)[7].

Dispersiones elásticas con los núcleos atómicos: Este tipo de reacción no genera fotones de energía apreciable, por lo que puede considerarse que se trata de reacciones de dispersión elástica con los núcleos atómicos, es decir, la clásica dispersión de Rutherford. Es un tipo de reacción de escaso interés en dosimetría ya que la partícula incidente apenas pierde energía, pero origina fuertes desviaciones en la trayectoria del electrón incidente [7].

3.1.2. Procesos de interacción de los fotones

En general se pueden establecer intervalos aproximados de energías de modo que en cada uno de ellos unos procesos dominan sobre otros. A energías del fotón incidente superiores a 1 MeV el proceso dominante es la producción de pares cuando se tiene un material con alto número "Z". A energías del orden de 1 MeV domina el efecto Compton en materiales de bajo "Z"; mientras que, a energías menores a 1 MeV los procesos dominantes son el efecto fotoeléctrico y Rayleigh cuando el valor de "Z" es alto [7].

En cuanto a la dependencia de la probabilidad de ocurrencia de un proceso para una energía del fotón fija, el efecto Fotoeléctrico es más importante a medida que aumenta el número atómico del medio. Si la energía del fotón está en el intervalo que se lleva a cabo la producción de pares, dicho proceso también aumenta su importancia al incrementar el número atómico. Es decir, en cuanto más pesado es el material, más importantes son el efecto Fotoeléctrico y la Producción de pares y menos el efecto Compton. La figura (3.2) representa las regiones de dominio de los tres procesos en función del número atómico del material y de la energía del fotón.

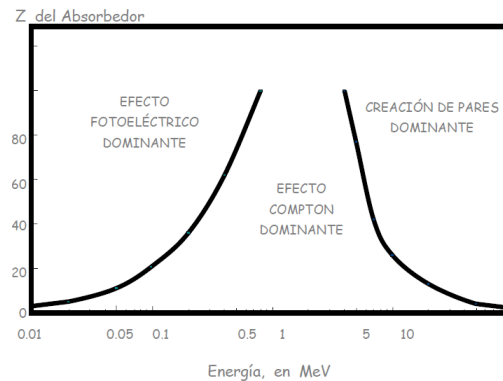


Figura 3.1: Regiones de dominio de los tres procesos principales de interacción de fotones

- **Dispersión Rayleigh (Dispersión Coherente).** El fotón interacciona con un electrón sin que haya alteración de la energía del mismo ni del estado del átomo. El único efecto es la modificación de la dirección incidente. En términos de probabilidad, representa al menos un orden de magnitud menos que el efecto fotoeléctrico [7]. La figura (3.3) muestra esquemáticamente el proceso de dispersión coherente.

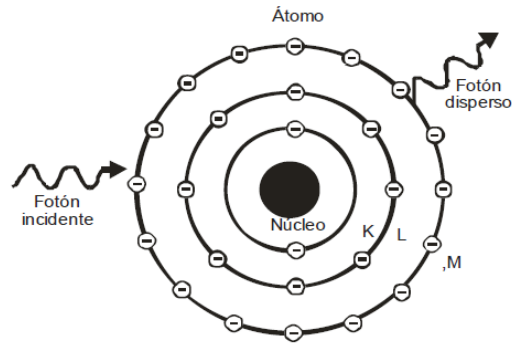


Figura 3.2: Dispersión Coherente de Rayleigh

Este es el único tipo de interacción entre los rayos X y la materia que no produce ionización ya que en la dispersión coherente no se transfiere energía y por tanto no se producen ionizaciones, su único efecto es que se modifica la dirección de la radiación incidente.

- Efecto Fotoeléctrico. El fotón es absorbido completamente por el átomo, emitiendo un electrón secundario que estaba ligado a las capas más internas K, L ó M, con una energía cinética igual a la diferencia entre la energía del fotón y la energía de enlace del electrón. El átomo blanco queda ionizado y el proceso va seguido de un reordenamiento electrónico. Es el mecanismo de interacción dominante para fotones de baja energía. La figura (3.4) representa esquemáticamente el efecto fotoeléctrico.

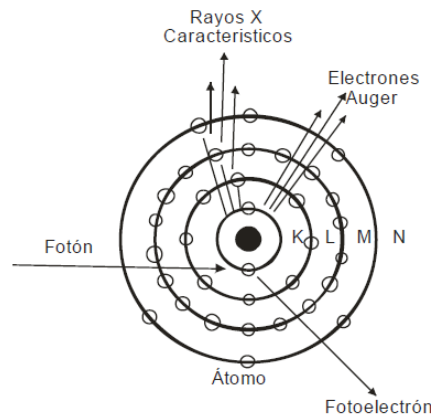


Figura 3.3: Absorción Fotoeléctrica

La partícula ionizante primaria resultante de esta interacción es el fotoelectrón, cuya energía está dada por la siguiente ecuación:

$$E_{fe} = hf - \phi \tag{3.1}$$

La teoría de este fenómeno es extremadamente complicada. Las fórmulas de la sección eficaz vienen dadas a través de formulaciones semi-empíricas [8] y se expresan de la siguiente forma:

$$\alpha\tau \approx k \frac{z^n}{(hv)^m} \tag{3.2}$$

Donde n , el exponente de Z , se extiende desde 4 para energías por debajo de 100 keV hasta 4.6 para energías superiores a 3 MeV y m , el exponente de la energía del fotón incidente ($h\nu$), se extiende desde 3 para energías inferiores a 100 keV hasta 1 para energías superiores a 5 MeV [8]

- Efecto Compton (Dispersión Incoherente). El fotón incidente interacciona con un electrón atómico poco ligado, cediendo al electrón parte de su energía. Como resultado de la interacción el electrón es arrancado del átomo, el átomo queda ionizado y el fotón es desviado [9]. La figura (3.5) representa esquemáticamente el efecto Compton.

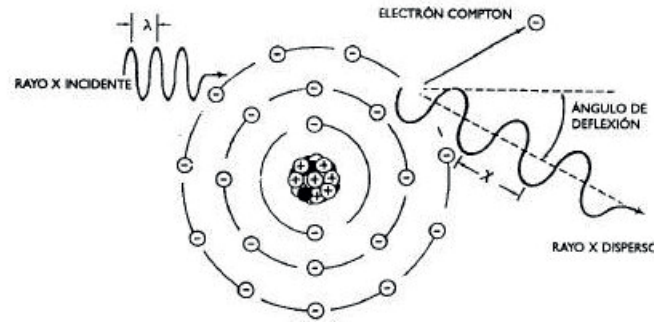


Figura 3.4: Dispersión Incoherente de Compton

La energía del fotón disperso puede ser calculado de la siguiente forma:

$$h\nu' = \frac{h\nu}{1 + (\frac{h\nu}{m_0c^2})(1 - \cos\theta)} \quad (3.3)$$

La probabilidad de la interacción Compton con un electrón decrece cuando la energía del fotón incidente crece y es independiente del número atómico del medio. La sección eficaz de la dispersión Compton fueron obtenidas por Klein y Nishina. Para la dispersión en un diferencial de ángulo sólido $d\Omega$ a un ángulo θ respecto a la dirección del ángulo incidente, Klein-Nishina dan el diferencial de la sección eficaz de la dispersión Compton [8], como:

$$\frac{d\sigma_c}{d\Omega} = \frac{r_0^2}{2} \frac{1 + \cos^2\theta}{[1 + \alpha(1 - \cos\theta)]^2} \left[1 + \frac{\alpha^2(1 - \cos\theta)^2}{(1 + \cos^2\theta)[1 + \alpha(1 - \cos\theta)]} \right] \quad (3.4)$$

Donde $r_0 = \frac{e^2}{m_0c^2} = 2.18 \times 10^{-3} \text{cm}$, llamado el radio clásico del electrón y $\alpha = \frac{h\nu}{m_0c^2}$.

- Producción de Pares. El fotón interactúa con el campo eléctrico del núcleo convirtiéndose en un par positrón-electrón. Solo empieza a producirse para energías del fotón por encima de 1.02 MeV. La figura (3.6) representa el esquema del efecto de producción de pares.

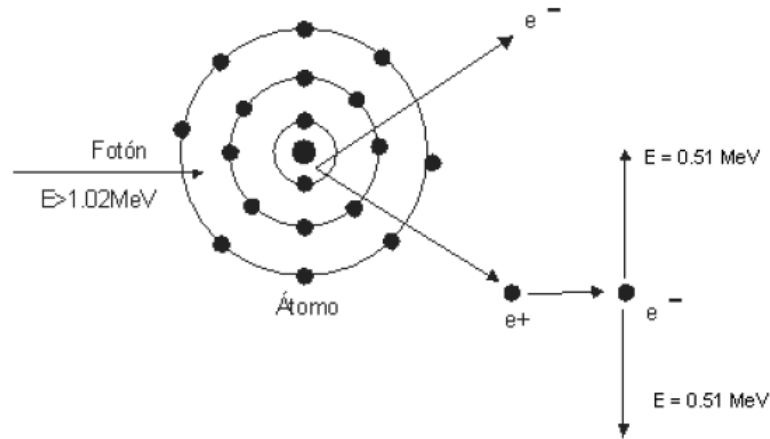


Figura 3.5: Producción de pares

Después de producirse el par positrón-electrón estos son proyectados hacia adelante en relación con la dirección del fotón incidente. El positrón es entonces aniquilado al combinarse con un electrón del absorbedor produciéndose dos fotones de 0.511 MeV cada uno o bien sufrir dispersión Compton o absorción Fotoeléctrica. La ecuación de conservación de energía ignorando la energía cinética extremadamente pequeña dada para el núcleo[9], está dada por:

$$hv = 2m_0c^2 + T^+ + T^- \quad (3.5)$$

$$hv = 1.022 \text{ MeV} + T^+ + T^- \quad (3.6)$$

El electrón y positrón no necesariamente reciben la misma energía cinética, pero el promedio está dado por:

$$T = \frac{hv - 1.022 \text{ MeV}}{2} \quad (3.7)$$

Para valores hv muy por encima del umbral de energía $2m_0c^2$, los electrones y positrones están fuertemente dirigidos hacia adelante. Su ángulo promedio de salida en relación con la dirección original de fotones es aproximadamente:

$$\Theta = \frac{2m_0c^2}{T} \quad (3.8)$$

3.2. Conceptos teóricos

La dosis absorbida en un órgano blanco depende de la cantidad de actividad presente en el órgano fuente y del tiempo en el cual la actividad está presente. El decaimiento radiactivo es un proceso espontáneo en el que un núcleo inestable libera energía en forma de partículas y fotones. El decaimiento radiactivo en promedio está dado por la siguiente ecuación:

$$A(t) = A_0 e^{-\lambda t} \quad (3.9)$$

donde A_0 es la actividad al tiempo $t = 0$, t es el tiempo transcurrido y λ es la constante de decaimiento. La constante de decaimiento indica la probabilidad de que un átomo determinado se desintegre en la unidad de tiempo. Es característica de cada proceso de desintegración nuclear. A mayor valor de λ , mayor la actividad radiactiva.

La actividad acumulada está definida como el producto de la actividad por el tiempo de permanencia. Si se conoce la curva tiempo-actividad, la actividad acumulada para el órgano fuente es obtenida calculando el área bajo la curva [10]. La curva es descrita como

$$A = \int_0^{\infty} A(t) dt \quad (3.10)$$

Donde se asume que la actividad es administrada al paciente al tiempo $t = 0$ y es medida hasta cuando desaparece del órgano. La unidad en el sistema internacional de medidas para actividad acumulada es Becquerel • Segundo (Bq • s).

La dosis absorbida es una cantidad relevante en todos los tipos de campos de radiación ya sea directa o indirectamente ionizante. La cantidad que determina la dosimetría es la dosis absorbida promedio o simplemente dosis absorbida en un volumen blanco (V), dicha dosis absorbida se denota como D y se define como sigue:

$$D = \frac{d_{\epsilon}}{d_m} \quad (3.11)$$

Donde ϵ es el valor esperado o promedio de la energía impartida en el volumen blanco y m es la masa contenida en V [1]. La unidad estándar de D en el sistema internacional es el Gray (Gy).

$$Gy = \frac{J}{Kg} \quad (3.12)$$

3.3. Formalismo MIRD

El formalismo MIRD fue establecido por la Sociedad de Medicina Nuclear de Estados Unidos en 1960 para asistir a la comunidad médica en las estimaciones de dosis a órganos y tejidos debido a la incorporación de material radiactivo. Desde entonces se han publicado varios panfletos y reportes sobre este formalismo. El formalismo MIRD fue planeado esencialmente para el cálculo de dosis recibidas por los pacientes durante ensayos diagnósticos de medicina nuclear. Actualmente también se utiliza para correlacionar la dosis recibida con los efectos de la radiación.

La metodología MIRD se sustenta en la energía cinética promedio que lleva la radiación ionizante proveniente de una fuente radiactiva, donde la actividad depende del tiempo. Esta radiación ionizante deposita energía en cierto blanco, pero la energía depositada es independiente del tiempo. Dichos volúmenes blanco son modelos anatómicos de órganos humanos y cuerpo entero. La dosis absorbida D se define como el producto de los factores dependientes del tiempo (Biocinéticos) por aquellos factores independientes del tiempo (Físicos) [1].

$$D = F_b \cdot F_f \quad (3.13)$$

Factores Biocinéticos: Actividad Acumulada \tilde{A}_h y tiempo de residencia τ .

Factores Físicos: Tipo y energía de la emisión, masa del blanco, fracción de la energía depositada en el blanco por la partícula emitida, geometría de la fuente y del blanco, distribución de la fuente etc.

En la metodología MIRD la dosis absorbida es:

$$D = \tilde{A}_h \cdot S(r_k \leftarrow r_h) \quad (3.14)$$

Donde $S(r_k \leftarrow r_h)$ se define como la energía absorbida por unidad de masa en el órgano blanco r_k , por desintegración del radionúclido en el órgano fuente r_h y es un factor que agrupa a todos los factores físicos [1]. La ecuación que lo describe es la siguiente:

$$S(r_k \leftarrow r_h) = \sum_i \frac{\Delta_i \phi_i(r_k \leftarrow r_h)}{m_k} \quad (3.15)$$

Donde m_k es la masa de la región blanco, Δ_i es la energía promedio emitida por transformación nuclear y a $\phi_i(r_k \leftarrow r_h)$ se le conoce como la fracción de energía absorbida en el órgano blanco por emisión de radiación i en el órgano fuente [1]. La clasificación de la radiación se puede hacer en dos tipos: (a) no penetrantes, que se refiere a todas las formas de radiación que son fácilmente atenuadas, es decir, la energía se deposita en las inmediaciones de la fuente y (b) penetrante, que se refiere a las radiaciones que pueden viajar largas distancias antes de interactuar y depositar su energía como se puede apreciar en la figura (3.1).

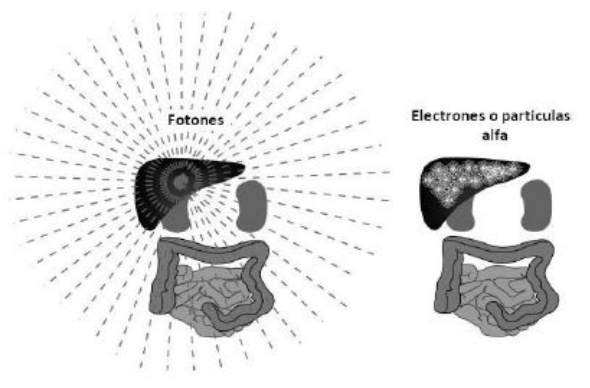


Figura 3.6: Comportamiento de los fotones, los electrones y las partículas alfa en el interior del cuerpo

Las partículas alfa, partículas beta y los electrones se clasifican generalmente como radiaciones no penetrantes, debido a su corto alcance en tejido, mientras los fotones (rayos gamma y rayos X con energías superiores a 10 KeV), debido a la forma de interacción con los tejidos, pueden entregar parte de su energía fuera del órgano de origen y son clasificados como radiación penetrante.

3.4. Método Monte Carlo

La simulación Monte Carlo de transporte de radiación a través de la materia, una de sus características más importantes es el de poder estudiar parámetros que no pueden ser medidos experimentalmente por ello es una herramienta poderosa utilizada para muchas aplicaciones de imagen diagnóstica como la tomografía de emisión de positrones (PET) y la tomografía computarizada de un solo fotón (SPECT). Esta misma herramienta es también usada en aplicaciones terapéuticas como la dosimetría y la planeación de la radioterapia [11]. La simulación Monte Carlo del transporte de una partícula consiste básicamente en el seguimiento de la trayectoria de una partícula en el medio y de todas sus interacciones. Una partícula será seguida hasta que deje el volumen de interés, su energía disminuya hasta la energía de corte o desaparezca debido a un proceso físico (por ejemplo, un fotón absorbido por el efecto Fotoeléctrico) [12].

Códigos Monte Carlo comunmente usados:

- PENELOPE: es un software de acceso abierto para facilitar el uso del código de Monte Carlo y su principal programa PENEPMA en el ámbito de microanálisis. Consiste en una interfaz gráfica de usuario (GUI) para materiales de instalación, la geometría, parámetros de simulación y posición de los detectores, así como para mostrar los resultados de la simulación. Una interfaz de programación

de aplicaciones (API) también está disponible para crear una gran serie de simulaciones usando programación orientada a objetos e interpretar eficientemente los resultados de estas simulaciones. PENELOPE (Penetración y pérdida de energía de electrones y positrones) es un sistema de código de Monte Carlo de uso general para la simulación del transporte de electrones, fotones, acoplado con materiales arbitrarios. Cubre el rango de energía de 50 eV a 1 GeV. Los modelos de interacción física implementados en el código se basan en la mejor información disponible en la actualidad, limitados sólo por la generalidad requerida del código. Estos modelos combinan los resultados de los cálculos de primeros principios, modelos semi-empíricos y bases de datos evaluados. Hay que tener en cuenta que, aunque PENELOPE puede ejecutar las partículas de hasta 50 eV, las secciones transversales de la interacción de energías por debajo de 1 keV pueden verse afectadas por las incertidumbres considerables; los resultados para estas energías deben considerarse como semi-cuantitativa[13]

- MCNP: es un código de propósito general Monte Carlo de N de partículas que se puede utilizar para neutrones, fotones, electrones, o el transporte de neutrones / fotones / electrones acoplado. Las áreas específicas de aplicación incluyen, la protección radiológica y dosimetría, protección contra la radiación, la radiografía, la física médica, diseño y análisis de detectores, diseño de aceleradores, fisión nuclear y el diseño de reactores de fusión, la descontaminación y la clausura; entre otros. El código trata una configuración tridimensional arbitraria de materiales en las células geométricas delimitadas por superficies de primer y segundo grado y toros elípticos de cuarto grado. Datos de corte transversal puntual normalmente se utilizan, aunque los datos de grupos están también disponibles. Para neutrones, todas las reacciones dadas en una evaluación particular, la sección transversal (como ENDF / B-VI) se contabilizan neutrones térmicos descritos tanto por los modelos S (alfa, beta) de gas libre. Para los fotones, el código representa la dispersión incoherente y coherente, la posibilidad de la emisión fluorescente después de la absorción fotoeléctrica, la absorción en la producción de pares con la emisión local de radiación de aniquilación y la radiación de frenado. Un modelo de ralentización continua se utiliza para el transporte de electrones que incluye positrones, rayos x, y la radiación de frenado, pero no incluye los campos externos o auto-inducidos[14].
- EGS: se utiliza para tratar una amplia gama de preguntas acerca de la propagación de la radiación en los materiales. Está particularmente bien adaptado para los propósitos de física médica, tales como la investigación y el desarrollo de dispositivos que permiten a los profesionales de la medicina detectar la radiación, la imagen de la anatomía de un paciente utilizando rayos X, o suministrar una dosis de radiación prescrita a un tumor sin afectar al tejido sano. Sin embargo, dada la flexibilidad de sus acompañantes, diseño y servicios públicos modulares, EGSnrc también se puede utilizar para una amplia gama de aplicaciones, incluyendo la simulación de haces de investigación y linac industrial, los emisores de rayos X, blindaje contra la radiación[15].
- Geant4: es un conjunto de herramientas para simular el paso de partículas a través de la materia. Incluye una gama completa de funcionalidades incluyendo el seguimiento, la geometría, modelos físicos y accesos. Los procesos físicos ofrecidos abarcan una amplia gama, incluyendo los procesos electromagnéticos, hadrónicos y ópticos, un gran conjunto de partículas, materiales y elementos, en un amplio rango de energía, que se extiende hasta TeV. Este código ha sido diseñado y construido para exponer los modelos físicos utilizados, para manejar geometrías complejas y para permitir su fácil adaptación para un uso óptimo en diferentes conjuntos de aplicaciones. El conjunto de herramientas es el resultado de una colaboración mundial de físicos e ingenieros de software. Se ha creado la explotación de la ingeniería del software y la tecnología orientada a objetos e implementado a un lenguaje de programación C++. Se ha utilizado en aplicaciones en la física de partículas, física nuclear, el diseño de acelerador, la ingeniería espacial y física médica.

Los códigos Monte Carlo han sido usados para calcular cantidades dosimétricas de referencia en geometrías murinas realistas como el valor promedio de la dosis absorbida por decaimiento nombrado valor "S" [16]. En trabajos anteriores se han reportado valores S para modelos murinos de algunos radionúclidos como el caso del ^{188}Re . En dicho trabajo los órganos importantes fueron simulados como fuentes radiactivas utilizando el código Monte Carlo MCNP4C [17].

Las simulaciones Monte Carlo son ampliamente usadas en Medicina Nuclear especialmente para el desarrollo de nueva instrumentación de imagen, estrategias de adquisición de imágenes, y métodos de reconstrucción y procesamiento. El código GATE (Geant4 Application for Tomographic Emission) encuentra gran aceptación entre los usuarios de Monte Carlo y es considerado como un estándar en la simulación de tomografía por emisión. Este software fue desarrollado inicialmente para aplicaciones de PET y SPECT, pero en las versiones recientes ha sido implementada una nueva herramienta que permite realizar cálculos de dosis absorbidas en maniqués tipo voxel [4].

3.5. Plataforma de simulación GATE/Geant4

GATE, es un simulador de Monte Carlo que utiliza las librerías de GEANT4 y que fue adaptado para su fácil implementación en el campo de la medicina nuclear. Entre algunas de las ventajas que presenta en las simulaciones de PET y SPECT sobresale la capacidad de modelar fenómenos dependientes del tiempo tales como detectores y fenómenos de decaimiento de la fuente, lo que permite la obtención de simulaciones en tiempo real. Combinando las ventajas que ofrecidas por GEANT4 (procesos físicos validados, geometrías bien definidas y poderosas herramientas de visualización) y el uso de nuevas herramientas desarrolladas para el análisis de maniqués y la representación de imágenes de pacientes en condiciones reales (fuentes y maniqués tipo voxel), GATE permite al usuario lograr simulaciones precisas y reales de equpos, como el PET.

El software GATE está basado en el código Monte Carlo GEANT4 el cual es un código bien establecido para transporte de radiación. El paquete GATE/GEANT4 viene con una lista de procesos físicos para un amplio rango de energías, pero también ofrece opciones como el de incluir listas de procesos electromagnéticos especiales como PENELOPE. La opción de PENELOPE implementa la misma física que el software PENELOPE y extiende un rango de las interacciones de la partícula a bajas energías (de los cientos de KeV a 1 GeV).

Algunos trabajos previos han realizado la validación del software GATE comparándolo con los cálculos en EGS4 y MCNP, algunos trabajos demostraron que GATE es una herramienta precisa y confiable para realizar cálculo de dosis absorbida en maniqués tipo voxel[4, 16]. La versión más actual de GATE es la 8.1, aunque desde la versión 6 se han ido mejorando las herramientas de cálculo de dosis absorbida, por ejemplo, la inclusión de movimiento de objetos durante la simulación es una de las características únicas de GATE en comparación con otras herramientas de simulación usadas para tomografía por emisión[18]. Para definir una fuente en GATE es necesario definir el tipo de partícula a utilizar (radio-núclido, positrones, gamma) y sus características (la posición, la distribución angular de irradiación, el espectro energético y la distribución de actividad). En cada nuevo evento la fuente directora decide al azar el decaimiento a seguir y genera para esto, una o más partículas primarias. Los datos de la voxelización del paciente o maniqué pueden ser utilizados como fuentes para reproducir adquisiciones realistas: los datos del PET se convierten en los niveles de actividad, y los datos tomográficos se convierten en los mapas de atenuación dentro de la definición de los materiales mediante un traductor análogo, del cual se hablara más adelante.

GATE ofrece dos métodos para describir múltiples copias de un volumen dentro del volumen madre: creación de replicas y parametrización de volúmenes. La parametrización de volúmenes ofrece grandes ventajas sobre el método de creación de replicas, al permitir la variación del tamaño, forma y material del voxel, por lo que es el método recomendado por GATE. Para la parametrización de los volúmenes es necesario introducir las imágenes tomografías y de PET en el programa, la primera definirá la anatomía del paciente y la segunda la distribución de actividad. La lectura de la imagen, requiere sus datos sean enteros sin signo de 16 bits y que se encuentre en formato ASCII o interfile. En el primer modo es necesario declarar (mediante scripts) que el maniqué tipo voxel se introducirá a partir de datos tipo ASCII, antes de insertar el archivo ASCII que contiene todos los números necesarios para todos los píxeles (usando la opción `imageReader`). Además es necesario especificar los materiales de atenuación usando un traductor tabulado, que interpretar los materiales de la tabla de datos. El maniqué se convierte entonces en definiciones de materiales [19].

Usar maniqués tipo voxel ya sea de modelos antropomórficos o de pacientes pueden representarse como se muestra en la figura (3.7).

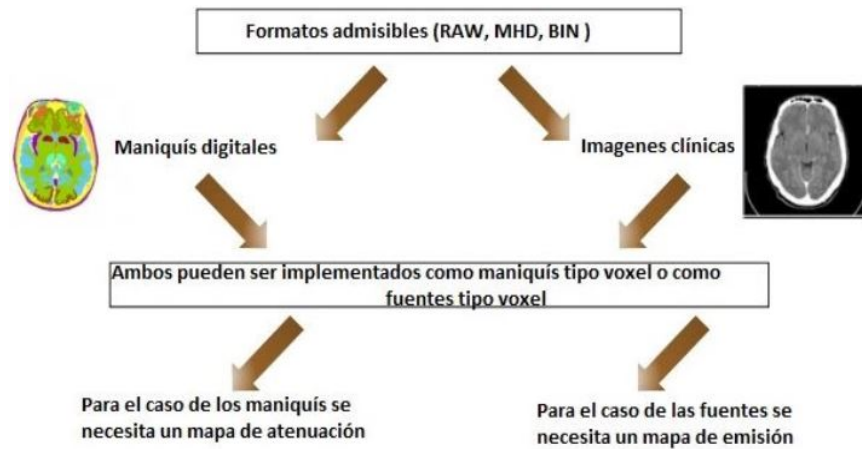


Figura 3.7: Diagrama de integración e implementación de maniqués y fuentes tipo voxel

3.5.1. Simulación

Una simulación está generalmente dividida en 5 pasos, estos son:

- Visualización
- Geometría
- Procesos físicos
- Definición de la fuente
- Detectores

3.5.1.1. Visualización

La visualización es una herramienta útil en el desarrollo de nuevas geometrías, permitiendo comprobar visualmente la geometría del maniqué (posiciones, las superposiciones de volúmenes físicos, etc.). Una vez que la geometría se controla y se quiere ejecutar una simulación completa, se recomienda desactivar la visualización en línea con el fin de no sobrecargar la CPU.

3.5.1.2. Geometría

Todos los volúmenes están unidos entre sí siguiendo una estructura de árbol, donde cada rama representa un volumen. La base del árbol está representada por el volumen madre o mundo (world) figura (3.8). El mundo es una caja centrada en el origen y de tamaño variable, que define los límites de la simulación, ya que el seguimiento a una partícula termina, cuando está escapa de su volumen. Está, encierra varios sub-volúmenes que son llamados como volumen hija (daughter). Cada volumen se caracteriza por su forma, tamaño, posición y material[18].

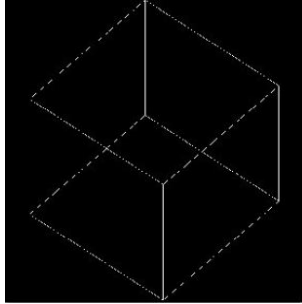


Figura 3.8: Volumen madre (world)

3.5.1.3. Procesos físicos

Todas las interacciones electromagnéticas utilizadas en GATE se derivan de GEANT4.

3.5.1.4. Definición de la fuente

Para definir una fuente en GATE es necesario definir el tipo de partícula a utilizar (radionúclido, positrones, gamma) y sus características (la posición, la distribución angular de irradiación, el espectro energético y la distribución de actividad). En cada nuevo evento la fuente decide al azar el decaimiento a seguir y genera para esto, una o más partículas primarias. Los datos de la voxelización del paciente o maniquí pueden ser utilizados como fuentes para reproducir adquisiciones realistas: los datos del PET se convierten en los niveles de actividad, y los datos tomográficos se convierten en los mapas de atenuación dentro de la definición de los materiales mediante un traductor análogo.

3.5.1.5. Detectores

Los detectores sensibles, se utilizan para almacenar información sobre las interacciones de una partícula con la materia, hits, usando información de los pasos a lo largo de la trayectoria de una partícula. Un hit es una foto de una interacción física de una trayectoria de una partícula en una región sensible de un detector, GATE solo registra y almacena la información relacionada a los hits de los volúmenes que están conectados a un detector sensible. Toda la información sobre las interacciones que ocurren en los volúmenes no sensibles se pierde. Dos detectores sensibles se definen en GATE:

- El crystalSD permite registrar información sobre las interacciones dentro de los volúmenes, por ejemplo, los cristales o colimadores.
- El phantomSD, puede ser utilizado para registrar información sobre las interacciones Compton y Rayleigh que tienen lugar dentro del world. Esta información se utiliza para estimar si un fotón que llega a un detector es directo o es producto de dispersión Compton. Así, en PET, el phantomSD es actualmente la única manera de discriminar los fotones dispersos de los directos.

3.6. Maniquí modelo murino

Los animales pequeños, como el ratón, han sido utilizados ampliamente en protocolos experimentales que involucran radiaciones ionizantes. Los estudios de biodistribución de dosis han sido a menudo realizado en murinos para poder obtener estimaciones de la dosis absorbida en humanos [4]. Los modelos computacionales pioneros de ratón, nombrados maniquís de ratón, surgieron en los años 90s. el trabajo de Hui et al., [1994] es usualmente el primer modelo al que se hace referencia. Yoriyaz et al., [1997] desarrolló otro maniquí analítico como el de la figura (3.9) adaptado de un ratón de 30 g como referencia. En este estudio, el promedio de los valores de dosis absorbida por unidad de actividad acumulada (valores S) para ^{90}Y y ^{213}Bi fueron calculados.



Figura 3.9: Maniquí de geometría analítica

Con el desarrollo de sistemas de adquisición de imágenes para animales pequeños (Micro CT y Micro MRI) se han mejorado y difundido más maniqués anatómicos realistas que fueron construidos basados en imágenes 3D. En un trabajo previo se presentó un maniquí tipo vóxel de un ratón atímico (carencia de glándula del timo normal y sistema inmunitario defectuoso) construido de imágenes de resonancia magnética[2].

Se desarrolló un maniquí animal 4D llamado “MOBY”. El modelo está basado en imágenes de alta resolución de resonancia magnética de un ratón macho con cepa C57BL/6 [20]. El modelo matemático de B-splines racionales no uniformes (NURBS) utilizado en la computación gráfica para generar curvas y superficies fue aplicado en la construcción del maniquí MOBY. Esto ha permitido el modelado del movimiento de los órganos internos como los latidos del corazón y la respiración. Actualmente es considerado un modelo bien detallado el cual ha sido utilizado para varios estudios de dosimetría en ratones [16].

El maniquí MOBY original de alta resolución generado por la aplicación de software de MOBY consiste en 108 voxels con un tamaño de vóxel de $100\ \mu\text{m}$, 110 cortes con un tamaño de 256×256 píxeles, se genera un par de maniqués 3D que representan el mapa de coeficientes de atenuación y las concentraciones de actividad en diferentes órganos [18]. La aplicación de software MOBY permite modificar los valores de volumen de los órganos y tamaño de vóxel. En el trabajo de Taschereau y Chatzioannou (2008) se realizó la modificación del maniquí MOBY original a dos copias con tamaños de vóxel de $200\ \mu\text{m}$ y $400\ \mu\text{m}$, con el fin de reducir los tiempos de cálculo. El tamaño de un escaneo clínico es del orden de 108 voxels, similar al maniquí MOBY de alta resolución figura (3.10) [11].

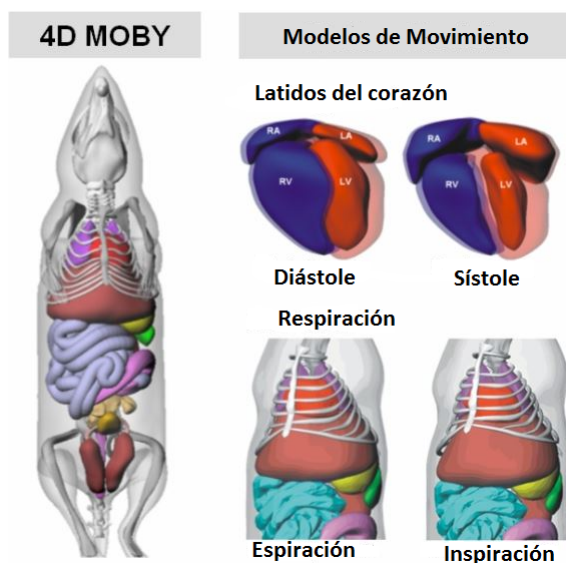


Figura 3.10: Modelo de maniquí virtual MOBY

El uso del maniquí MOBY en la plataforma GATE no es aplicado directamente ya que primero debe realizarse la conversión del formato original binario raw a un archivo “Integer” requerido por el lector GATE [18].

3.7. Radionuclido ^{67}Ga

El radionúclido de interés de este trabajo es el ^{67}Ga , el cual es producido por ciclotrón. Los valores S calculados para este radionúclido[21], si bien fueron calculados utilizando un maniquí modelo murino tipo voxel (MOBY), el código de transporte utilizado MCNP 2.6 tiene limitaciones a la hora de trabajar con maniqués con alto detalle anatómico mientras que los códigos actuales como el Geant4 y la herramienta GATE permiten realizar. El radionúclido ^{67}Ga tiene aplicaciones de diagnóstico en Medicina Nuclear, como se mencionó anteriormente los estudios preclínicos son desarrollados en murinos antes de la aplicación en humanos, algunas de sus características químicas están representadas en la figura (3.11).

67	Número atómico	31
Ga	Número másico	67
31	Protones	31
	Neutrones	36
	Electrones	28

Figura 3.11: Características químicas del ^{67}Ga .

Las características del ^{67}Ga son las siguientes:

- Periodo de semidesintegración de 78.25 h

- Tipo de emisión y energías: Decae por captura electrónica emitiendo rayos gamma de energías: 93 keV (39%), 184 keV (21%), 300 keV (17%) y 394 keV (5%).

El citrato de ^{67}Ga es un radiofármaco utilizado en diagnóstico para detección de inflamación e infecciones. Este radiofármaco actúa como un análogo al ión férrico. Una vez inyectado por vía intravenosa, el citrato de ^{67}Ga se une rápidamente a la transferrina y se difunde fuera de los capilares, en los sitios de inflamación hacia el espacio extracelular. En las lesiones inflamatorias este espacio es rico en dos tipos de compuesto que se unen al hierro: lactoferrina (leucocitos) y sideróforos (bacterias). La lactoferrina posee alta afinidad por el hierro y se une a todo ion férrico libre, con el fin de inhibir el crecimiento de las bacterias [22]. El mecanismo de captación del citrato de ^{67}Ga por las células tumorales se relaciona especialmente con las proteínas fijadoras de hierro expresadas en las neoplasias, como la ferritina [22].

Capítulo 4

Metodología

4.1. Infraestructura y apoyo técnico disponible

El grupo de trabajo cuenta con un laboratorio de Simulación Monte Carlo dentro de las instalaciones de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma del Estado de México. Se cuenta con software libre de Geant4 y su extensión GATE, además se cuenta con la licencia para trabajar con la aplicación de software MOBY que permite generar maniqués modificados a conveniencia para realizar las simulaciones variando parámetros del sujeto de estudio como masa total, tamaño de voxel, número de voxels, ubicación de órganos fuente y blanco, las características del equipo de trabajo se mencionan en el cuadro (4.1).

Equipo de Computo	Sistema Operativo	Memoria Ram	Tarjeta de video
Laptop Lenovo	Linux Ubuntu 16.04	16 Gb	ATI Radeon 2 Gb
Mini servidor Dell T30	Linux Ubuntu 18.04	8 Gb	Intel Graphic integrada

Cuadro 4.1: Equipo de cómputo utilizado para las simulaciones.

Para la conversión de imágenes, implementación de geometrías y de maniquí se utilizó el equipo Lenovo por su tarjeta gráfica que permite visualizar a detalle los componentes geométricos de la simulación, para las corridas con un número de 10^8 partículas primarias se utilizó la Mini Torre servidor T30.

4.2. Animales y diseño experimental

El estudio se llevo a cabo en ratones hembras y machos CD1 de 9-10 semanas de edad, con un peso promedio de 34.44g y 40.52g respectivamente, los cuales fueron obtenidos de la Unidad de producción y experimentación de la Universidad Autonoma Metropolitana, Unidad Xochimilco. Durante el proceso de experimentación, se mantuvieron en condiciones estándar de bioterio: Agua y alimento a libre demanda, humedad 50-55 %, temperatura ambiental 20-25 %, ciclos de luz y obscuridad de 12x12 horas siguiendo los lineamientos de la Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999. Para el estudio, los animales se alojaron aleatoriamente en grupos de 3 hembras y 1 macho como se puede ver en la Figura (4.1).



Figura 4.1: Grupos de apareamiento

Después de 10 días, los ratones machos y hembras fueron separados, las hembras fueron colocadas en pares dentro de cajas de acrílico, se mantuvieron vigiladas por dos semanas, una vez que tuvieron a sus crías fueron separadas en cajas de acrílico más grandes como se puede ver en la figura (4.2).



Figura 4.2: Crías obtenidas de los grupos de apareamiento

Los ratones obtenidos de los grupos de apareamiento fueron separados de las madres a las 3 semanas de edad y re ubicados en dos grupos, formando un grupo de 10 hembras y el segundo grupo de 8 machos. se realizó la crianza de estos grupos hasta la edad de 10 semanas, fue cuando se determinó el número de sujetos para el estudio.

se comenzó analizando el número de machos disponibles, se detectó que dos machos tenían dimensiones menores muy notables por lo que se descartaron, obteniendo un grupo de machos de 6 sujetos con las características similares de tamaño y peso. Para mantener los dos grupos con el mismo número de sujetos se eligieron 6 hembras, estos dos nuevos grupos fueron separados y vigilados durante 2 semanas más hasta llegar a la edad de 12 semanas.

4.3. Obtención de órganos de interés

Cuando el grupo de ratones alcanzó la etapa adulta aproximadamente a las 12 semanas, se efectuó el sacrificio bajo los procedimientos y recomendaciones que dicta la Norma Oficial Mexicana (NOM-062-

ZOO-1999): especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio. Se colectó la información de peso de cada ratón separándolos en dos grupos: hembras y machos ($n = 6$) como se puede ver en el cuadro (4.2).

	Masa (g)		Masa (g)
Hembra 1	33.87	Macho 1	41.80
Hembra 2	32.62	Macho 2	42.3
Hembra 3	35.53	Macho 3	39.45
Hembra 4	33.12	Macho 4	40.08
Hembra 5	36.75	Macho 5	39.12
Hembra 6	34.78	Macho 6	40.4
Promedio	34.44	Promedio	40.52

Cuadro 4.2: Masas de ratones hembras y machos

El sacrificio se realizó utilizando una cámara de CO_2 , este gas va desplazando el oxígeno existente en la cámara provocando un agotamiento que conduce a un desmayo y posteriormente a una asfixia cuando el ratón esta inconsciente. Inmediatamente se realizó la disección de los órganos comenzando con la extracción de sangre del corazón para tener una mejor visualización de los órganos como puede observarse en la figura (4.3).

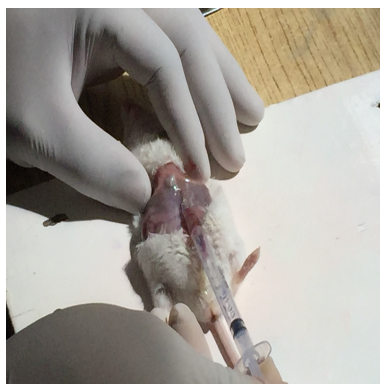


Figura 4.3: Disección de órganos

Para obtener el peso de los órganos se utilizó una balanza analítica figura (4.4), cada órgano fue colocado en una placa de plástico la cual fue pesada inicialmente para corregir el peso final del órgano.



Figura 4.4: Báscula analítica

Los órganos obtenidos fueron: bazo, corazón hígado, pulmón y riñones figura (4.5).



Figura 4.5: Órganos de interés, bazo, corazón, hígado, pulmón y riñones.

4.4. Instalación de Geant4 y GATE

El proceso de instalación se realizó con base a los requerimientos y los pasos descritos en la guía de instalación para la versión de Geant4 10.04.p03 y GATE V8.1 descargados de la página OpenGATE[23].

La distribución elegida como sistema operativo fue la de LINUX UBUNTU 16.04 y la versión 18.04, para hacer más práctica la instalación se utilizó el directorio raíz /home/user en donde se crearon los directorios:

- /home/user/CLHEP
- /home/user/root
- /home/user/Geant4
- /home/user/GATE

```

Instalación de CLHEP: [user@workstation ~] sudo apt-get update // Actualización de packages
[user@workstation ~]sudo apt-get install cmake // Compilador cmake
[user@workstation ~]sudo apt-get install «packages» // Instalación de packages
[user@workstation ~]cd CLHEP //Cambiar a directorio CLHEP
[user@workstation ~]mkdir build // Creamos un directorio para compilar
[user@workstation ~]mkdir install // Creamos directorio para instalar
[user@workstation ~]cd ../CLHEP/build // Cambiar a directorio build
[user@workstation ~]./configure // Abrimos el archivo de configuración
[user@workstation ~]make // Comienza la compilación
[user@workstation ~] make install // Comienza la instalación
[user@workstation ~]nothing to be done // Confirmación de instalación

```

```

Instalación de root: [user@workstation ~]cd root //Cambiar a directorio root
[user@workstation ~]mkdir build // Creamos un directorio para compilar
[user@workstation ~]mkdir install // Creamos directorio para instalar
[user@workstation ~]cd ../root/build // Cambiar a directorio build
[user@workstation ~]./configure --prefix=/usr/local // Abrimos el archivo de configuración
[user@workstation ~]make // Comienza la compilación
[user@workstation ~] make install // Comienza la instalación
[user@workstation ~]nothing to be done // Confirmación de instalación

```

```

Instalación de Geant4: [user@workstation ~]cd Geant4 //Cambiar a directorio Geant4
[user@workstation ~]mkdir build // Creamos un directorio para compilar
[user@workstation ~]mkdir install // Creamos directorio para instalar
[user@workstation ~]cd ../Geant4/build // Cambiar a directorio build
[user@workstation ~]./configure // Abrimos el archivo de configuración
[user@workstation ~]ccmake ../geant4.10.04.p03 // Comienza la compilación
[user@workstation ~] make install // Comienza la instalación
[user@workstation ~]nothing to be done // Confirmación de instalación

```

```

Instalación de Gate: [user@workstation ~]cd GATE //Cambiar a directorio GATE
[user@workstation ~]mkdir build // Creamos un directorio para compilar
[user@workstation ~]mkdir install // Creamos directorio para instalar
[user@workstation ~]cd ../GATE/build // Cambiar a directorio build
[user@workstation ~]./configure // Abrimos el archivo de configuración
[user@workstation ~]ccmake ../gate_v8.1 // Comienza la compilación
[user@workstation ~] make install // Comienza la instalación
[user@workstation ~]nothing to be done // Confirmación de instalación

```

Finalmente se actualizarán las variables de entorno para poder correr cada uno de los programas sin tener que redireccionar a los directorios de instalación:

```
[user@workstation ~] gedit ~/.bashrc
```

se agregaron los siguientes arumentos al archivo bashrc:

```

export PATH=$PATH:/home/user/gate/2.1.1.0/CLHEP/bin
export LD_LIBRARY_PATH=$LD_LIBRARY_PATH:/home/user/gate/2.1.1.0/CLHEP/lib
source /home/user/gate/root/bin/thisroot.sh
source /home/user/gate/geant4.10.05.p03-install/bin/geant4.sh
export PATH=$PATH:/home/user/gate/gate_v8.1-install/bin

```


4.5. Generación de maniquís

Se utilizó el maniquí MOBY el cual consiste en 110 cortes con un tamaño de 256x256 pixeles. Se conforma de dos archivos los cuales corresponden a los mapas de atenuación y emisión. El formato del maniquí MOBY es un archivo binario comprimido sin procesamiento (Formato raw) de 32 bits utilizado como formato general para archivos de imágenes que contiene la totalidad de los datos de la imagen tal y como ha sido captada por el sensor digital del sistema de adquisición de imágenes. Este formato permite la compresión de datos sin pérdida de información[20].

El software MOBY permite generar maniqués tipo vóxel con características editables en su archivo de configuración, una de esas características permite modificar el volumen de los órganos y del maniquí completo. Con los datos que se obtuvieron de los pesos de ratones y sus órganos por género, se logró editar el archivo de configuración para poder generar 1 maniquí modelo murino género hembra.

Para la implementación de los maniqués en los códigos Monte Carlo de uso comercial se necesita convertir a un formato admisible para los códigos Monte Carlo. Los códigos Monte Carlo trabajan con entradas de datos enteros de 16 bits, por lo que para realizar la importación de las imágenes del formato raw a algún código Monte Carlo se realizó la conversión utilizando el software de procesamiento de imágenes Image J. Image J es un software libre usado para ensamblar imágenes segmentadas de una pila 3D. Este software es también usado para reducir la resolución y modificar las dimensiones de los voxels.

El archivo que nos permite modificar los valores de volúmenes de los órganos se llama parfile, en el cual vienen definidas las escalas en 0.0 lo cual significa que el maniquí permanece sin cambios como se puede observar en la figura (4.6).

```

vol_liver = 0.0      # sets liver volume (0 - do not change)
vol_pancreas = 0.0  # sets pancreas volume (0 - do not change)
vol_stomach = 0.0   # sets stomach volume (0 - do not change)
vol_spleen = 0.0    # sets spleen volume (0 - do not change)
vol_rkidney = 0.0   # sets right kidney volume (0 - do not change)
vol_lkidney = 0.0   # sets left kidney volume (0 - do not change)
vol_bladder = 0.0   # sets bladder volume (0 - do not change)
vol_testes = 0.0    # sets testes volume (0 - do not change)
vol_small_intest = 0.0 # sets small intestine volume (0 - do not change)
vol_large_intest = 0.0 # sets large intestine volume (0 - do not change)
vol_trachea = 0.0   # sets trachea volume (0 - do not change)
vol_thyroid = 0.0   # sets thyroid volume (0 - do not change)

```

Figura 4.6: Sección de escalamiento de órganos en archivo de parámetros MOBY

4.6. Visualización de maniquí

Una vez creado el maniquí por el software de MOBY se obtiene un archivo RAW que es un conjunto de imágenes apiladas que puede ser visualizado en el software ImageJ como se muestra en la figura (4.7):

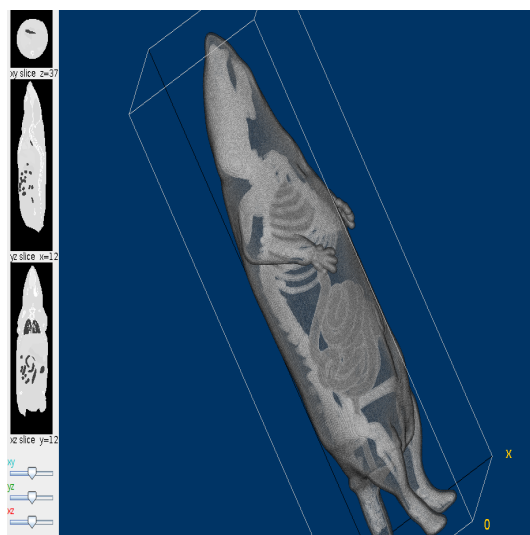


Figura 4.7: Visualización del maniquí en ImageJ

Con el software de ImageJ se puede verificar que los valores Hounsfield están en el mismo rango que generó el archivo de logfile de MOBY ver figura (4.8):

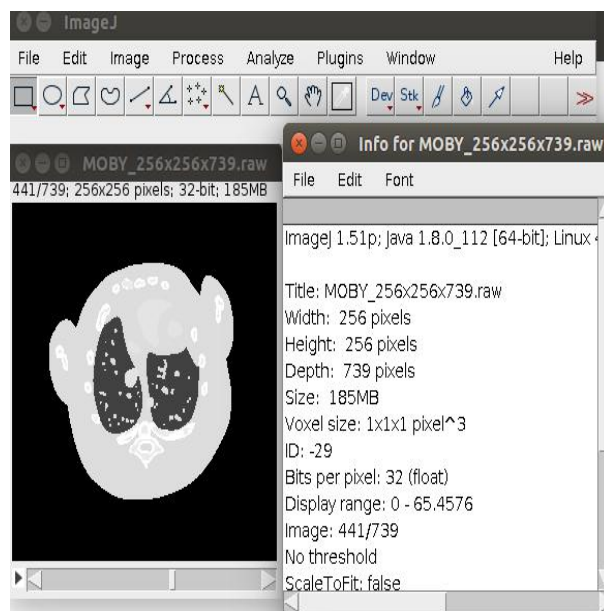


Figura 4.8: Rango de valores Hounsfield de 0 a 65.4576

4.7. Segmentación de imágenes

La ventaja más importante que brindan las simulaciones es la posibilidad de tener un modelo realista de la anatomía del sujeto y las funciones fisiológicas a través de datos obtenidos de imágenes generadas en resonancia, tomografía o PET. Conceptualmente, el propósito de un maniquí físico o informático es representar a un órgano o región de interés, para poder modelar la biodistribución de un radio trazador en particular y la composición química del medio de dispersión, que absorbe y dispersa la radiación emitida de manera similar a los tejidos biológicos. En otras palabras, un maniquí es un modelo matemático

diseñado para representar, con la mayor precisión posible, un órgano o tejido del cuerpo, un sistema de órganos, o el cuerpo entero.

El procesamiento de imágenes se inició con la obtención de los coeficientes de atenuación por pixel de 17 órganos/regiones generados automáticamente por el software MOBY y guardados en un archivo de logfile. Después de obtener los coeficientes de atenuación lineal por pixel, se creó un archivo de texto que utiliza GATE para definir las regiones anatómicas y poder realizar los cálculos de energía depositada sin que exista presencia de voxels de dos órganos ocupando un mismo lugar.

como se puede apreciar en el cuadro (4.3) los valores de atenuación se encuentran en el mismo rango que los que se mostraban anteriormente en ImageJ.

Coeficientes de atenuación lineal $\frac{1}{pixel}$	
Piel (agua)	59.1105
Musculo	56.6229
Adiposo	33.3449
Pulmón	16.6851
Columna	65.4576
Costillas	65.1325
Sangre	58.4943
Corazón	56.7398
Riñón	56.9961
Hígado	57.2666
Linfa	59.1771
Páncreas	55.1011
Bazo	58.2013
Intestino	56.5967
Cráneo	64.1310
Cartilago	60.3382
Cerebro	55.7452

Cuadro 4.3: Coeficientes de atenuación lineal de maniquí MOBY

4.8. Algoritmo de simulación

GATE permite la voxelización de los datos de los pacientes a través de la información presente en los estudios tomográficos y de PET. La lectura de las imágenes es solo posible, si éstas son tipo interfile (la información del maniquí está asociado a dos archivos: un archivo cabecera (header) donde se guardan todos los datos del estudio y un archivo raw, donde se almacenan las imágenes y sus datos son enteros sin signo de 16 bits.

Antes de comenzar el proceso de voxelización, es necesario elegir el algoritmo de simulación. GATE ofrece tres algoritmos de simulación: parameterizedBoxMatrix, compressedMatrix y regularMatrix. El primero de estos, busca en todos los voxels del maniquí, el voxel de mayor probabilidad para interactuar con la partícula, analizando cada uno de los voxels de maniquí.

El compressedMatrix genera un maniquí comprimido de tamaño de voxel variable. En este algoritmo de compresión, todos los voxels adyacentes del mismo material se fusionan para formar el voxel rectangular más grande posible y el regularMatrix, el cual únicamente tiene en cuenta los voxels vecinos para determinar las posibles interacciones de los fotones, reduciendo drásticamente el tiempo de CPU necesario.

4.9. Archivos de salida de la simulación

El traductor utilizado para el mapa de atenuación, el cual, ahora da información de los diferentes materiales por voxel, se muestra a continuación. La primera línea define el número de subdivisiones

utilizadas y las líneas siguientes definen los intervalos de voxel y el nombre del material correspondiente.

Para coleccionar la dosis absorbida depositada en el maniquí, GATE utiliza un detector del mismo tamaño que el maniquí que se agrega a la simulación utilizando la función:

```
/gate/moby/attachVoxelPhantomSD
```

/gate/moby/addOutput outputdose El módulo de salida regresa los datos con los siguientes comandos:

```
/gate/output/outputModuleName/save Uncertainty True
```

/gate/output/outputModuleName/setFileName DoseStatis El archivo de salida es un archivo binario que contiene la dosis absorbida en cGy. Los cálculos de la dosis de radiación penetrante son bastante tediosos, especialmente cuando deben considerarse varios tipos de emisión. El problema se simplifica introduciendo la dosis media al órgano blanco por actividad en el órgano fuente.

La dosimetría en un voxel puede ser definida como el cálculo de dosis absorbida en regiones de tejidos del rango de cientos de micrómetros hasta centímetros. Las aproximaciones de dosimetría de voxel sufren las mismas restricciones que los métodos de convolución que utilizan kernels de dosis donde la heterogeneidad no es tomada en cuenta.

4.10. Cálculo de valores S

Para determinar los valores S primero se debe obtener la energía depositada en el maniquí, se definió el detector sensible con el maniquí a través del comando `attachVoxelPhantomSD`, este generó el módulo de salida de la dosis.

El comando para generar el archivo de salida es:

```
/gate/anyname/attachVoxelPhantomSD
```

/gate/anyname/addOutput outputModuleName El archivo de salida es un archivo binario (formato de número es de 4 bytes float) que contiene la energía depositada en MeV/partícula, este archivo binario es denominado mapa dosimétrico que posee las mismas dimensiones que el maniquí. Este archivo fue generado para las diferentes configuraciones órgano fuente-blanco.

Capítulo 5

Resultados y discusión

5.1. Mantenimiento y reproducción de los ratones

Se obtuvieron crías procedentes de los progenitores, el periodo de crianza duró aproximadamente 15 semanas desde el proceso de apareamiento hasta el sacrificio de los sujetos de estudio.

Del proceso de apareamiento de los ratones fueron obtenidos 12 crías, separados en 6 machos y 6 hembras. El proceso de apareamiento consistió en agrupaciones aleatorias de 3 hembras y un machos colocados de manera separada en contenedores de acrílico como se puede observar en la Figura 5.1



Figura 5.1: Ratones cepa CD-1

5.2. Obtención de órganos de ratones hembras y machos

Se realizó el procedimiento de sacrificio de los 12 ratones en un lapso de 6 horas, en este tiempo se extrajeron los órganos de mayor concentración de actividad y de mayor eliminación biológica para el ^{67}Ga como se puede observar en la Fig.5.2, el procedimiento de extracción y medición del peso del órgano fue realizado de manera consecutiva en cada sujeto para evitar que los órganos se expusieran a impurezas en el ambiente y generaran deterioro, el pesaje fue realizado utilizando una balanza analítica como puede observarse en la Figura 5.3.



Figura 5.2: Órganos extraídos: Riñones, Corazón, Hígado, Pulmón y Bazo



Figura 5.3: Órganos pesados en balanza analítica

Las masas obtenidas están representadas en el Cuadro 5.1, debido a la diferencia en volumen total entre el cuerpo de los machos y el de las hembras se esperaban diferencias en los órganos.

	Corazón	Bazo	Riñón I	Riñón D	Pulmón	Hígado
Hembra 1	0.1905	0.1536	0.2743	0.2977	0.3748	2.3392
Hembra 2	0.2586	0.2209	0.2114	0.2851	0.3257	2.1766
Hembra 3	0.2353	0.1770	0.2350	0.2276	0.3572	2.1601
Hembra 4	0.2315	0.2676	0.2944	0.2600	0.3803	2.6018
Hembra 5	0.2759	0.2516	0.2754	0.2758	0.4863	3.0071
Hembra 6	0.2303	0.1589	0.3319	0.2507	0.5590	2.4462
Promedio (g)	0.2370	0.2049	0.2704	0.2662	0.4139	2.4551
Macho 1	0.2590	0.1896	0.3632	0.3626	0.4214	3.0345
Macho 2	0.2506	0.1963	0.4043	0.4240	0.3744	3.0198
Macho 3	0.2285	0.1589	0.4280	0.3786	0.3342	2.7380
Macho 4	0.2476	0.1708	0.3640	0.3563	0.3519	3.0247
Macho 5	0.2023	0.1606	0.4701	0.4836	0.4661	3.5771
Macho 6	0.2352	0.1987	0.3945	0.4750	0.4339	3.2780
Promedio (g)	0.2372	0.1920	0.4040	0.4134	0.3970	3.112

Cuadro 5.1: Masas por género

Las diferencias más significativas fueron encontradas en los órganos encargados de la eliminación biológica de los sujetos, Hígado y Riñones mostraron una mayor masa en los machos que en las hembras, con una diferencia del 26 % y 52 % respectivamente. Estas diferencias conducen a estimar que los valores S para esos órganos serán también significativamente diferentes, debido que el valor S es dependiente de la geometría y de la configuración de órganos fuente-blanco. al variar el tamaño de uno de los órganos se afectará el valor S calculado.

5.3. Validación

Los resultados dosimétricos de la simulación están dados en Mev/ partícula o gy/ partícula, el trabajo de Keenan et al. reportó que los cálculos de valores S para ^{18}F utilizando MOBY fueron obtenidos a través de los factores de número de partículas por transición nuclear para el caso del ^{18}F este factor es:

$$9.673E - 01 \frac{\text{partícula}}{\text{Bq.S}}$$

Para el trabajo antes mencionado se utilizaron las mismas herramientas de simulación, es decir el maniquí MOBY, la plataforma GATE de Geant4, la única diferencia fue la masa total y de cada órgano que fue representada en el maniquí. Para realizar la validación se simuló con una fuente de ^{18}F y el mismo código de transporte que fue utilizado para el ^{67}Ga , los datos obtenidos fueron los que se muestran en el siguiente Cuadro 5.2.

Órgano Blanco	Modelo	Masa del órgano (g)	Valor S ($\frac{Gy}{Bq.s}$)		
			Órgano Fuente		
			Riñones	Bazo	Hígado
Riñones	Macho	0.4040	1.98E-11	1.11E-12	1.04E-13
	Hembra	0.2704	6.93E-11	3.34E-12	8.98E-13
	Keenan	0.3740	2.26E-11	1.26E-12	4.14E-13
Bazo	Macho	0.1920	8.99E-12	8.64E-10	7.45E-13
	Hembra	0.2049	5.12E-12	3.92E-10	2.48E-13
	Keenan	0.1360	2.45E-12	2.56E-10	2.53E-13
Hígado	Macho	3.1120	1.19E-13	2.47E-13	1.2E-11
	Hembra	2.4551	3.23E-13	4.95E-13	5.89E-11
	Keenan	2.150	4.22E-13	5.31E-13	6.82E-11

Cuadro 5.2: Tabla de valores S calculados para ^{18}F utilizando el código desarrollado y comparando con los valores reportados por Keenan et al.

5.4. Modificación de maniquís MOBY por género

Se realizó el cálculo de los nuevos volúmenes utilizando las masas obtenidas del sacrificio de los ratones y las densidades utilizadas por MOBY que ya vienen definidas en las librerías de GATE, el resultado fue un factor de escalamiento para cada órgano que fue utilizado para editar el archivo de parámetros de MOBY Cuadro 5.3. Una vez que el archivo fue editado para machos y hembras, se generó un nuevo maniquí con el software de MOBY para cada género, la visualización del maniquí puede ser observada en la Figura 5.3.

	Órganos	Masa promedio (g)	Masa MOBY (g)	Factor de Escalamiento
Hembras	Corazón	0.2370	0.2248	1.05
	Bazo	0.2049	0.2002	1.02
	Riñón I	0.2704	0.1982	1.36
	Riñón D	0.2662	0.2076	1.28
	Pulmón	0.4139	0.1232	3.35
	Hígado	2.4551	2.4104	1.01
Machos	Corazón	0.2372	0.2248	1.05
	Bazo	0.1791	0.2002	0.89
	Riñón I	0.4040	0.1982	2.03
	Riñón D	0.4135	0.2076	1.99
	Pulmón	0.3969	0.1232	3.22
	Hígado	3.1120	2.4104	1.29

Cuadro 5.3: Factores de escalamiento para los órganos en MOBY

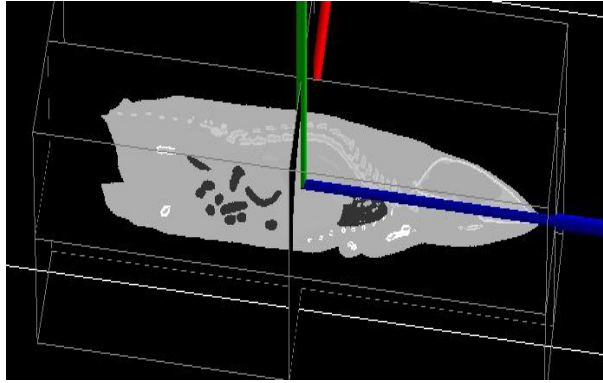


Figura 5.4: Visualización de maniquí MOBY

5.5. Mapas dosimétricos

Los archivos de salida del programa implementado en GATE/Geant4 generan mapas dosimétricos Figura 5.5 con el mismo tamaño del maniquí con un archivo binario que representa los hits o impactos de las partículas y sus respectivas energías o dosis depositadas. Estos mapas dosimétricos contienen la información en conjunto adjunta en un solo archivo, para conocer la energía depositada en una región de interés fue necesario crear una mascara de imagen con un valor de 1 en cada voxel, al realizar operaciones con imágenes se utilizó el software de ImageJ con el cual se realizó un producto de imágenes, se multiplicó voxel por voxel, aquellos voxeles del mapa dosimétrico que fueron multiplicados por los voxeles con valor 1 de la mascara quedaron intactos, los voxeles del mapa dosimétrico multiplicados por las regiones fuera de la mascara con valor en cada voxel de 0 desaparecieron, dando como producto a una región del mapa dosimétrico con dimensiones idénticas a las de la mascara y con el valor de energía depositada unicamente en esa región.



Figura 5.5: Mapa dosimétrico

5.6. Valores S

Gate utiliza el software root para generar los resultados de la simulación, en este caso los archivos de salida son mapas gráficos con un archivo binario adjunto que contiene la información en valores de Gy/partícula o en MeV/partícula

$$S_{(t \leftarrow s)} = 1,6x10^{-10} \frac{\sum_{part} \sum_i (E_{dep})_i n_i}{M_t} \tag{5.1}$$

Donde E_{dep_i} es el valor en MeV de energía depositada obtenida de la simulación en el código Geant4 para partículas mono-energéticas emitidas con energía E_i , n_i es el número de partículas por decaimiento de las partículas de energía E_i , M_t es la masa del órgano blanco “t” en gramos.

Utilizando la formula anterior se obtuvieron los siguientes valores S para ^{67}Ga , ver Cuadro 5.4:

Órgano Blanco	Modelo	Masa del órgano (g)	Valores S $\left(\frac{\text{Gy}}{\text{Bq.s}}\right)$		
			Órgano Fuente		
			Riñones	Bazo	Hígado
Riñones	Macho	0.4040	1.06E-06	1.98E-08	3.68E-06
	Hembra	0.2704	2.19E-06	3.40E-08	5.07E-06
	MOBY	0.2076	2.75E-06	4.09E-08	5.50E-06
Bazo	Macho	0.1920	3.33E-10	1.85E-09	2.59E-12
	Hembra	0.2049	3.21E-10	1.69E-09	2.48E-12
	MOBY	0.2002	3.19E-10	1.54E-09	2.37E-12
Hígado	Macho	3.1120	3.38E-11	7.91E-10	2.62E-10
	Hembra	2.4551	5.60E-11	9.09E-10	3.20E-10
	MOBY	2.4104	5.34E-11	8.89E-11	2.94E-10

Cuadro 5.4: Tabla de valores S calculados con GATE para ^{67}Ga utilizando 3 maniquís

La prueba t de Student de muestras independientes se utilizó para confirmar si los datos obtenidos las masas presentan diferencias significativas Cuadros 5.5 a 5.10, posteriormente se analizaron los intervalos de confianza Figura 5.6, donde se encontró que en los órganos Hígado y Riñones presentaban una diferencia significativa entre los machos y hembras, encontrando las masas de dichos órganos por encima del 25 % de diferencia con respecto a las masas de los órganos en hembras.

t de Student Riñón Derecho n=6	
Valor P	0.0002
Diferencia Significativa (P<0.05)	SI
Dos Colas	SI
Media Hembras	0.2662
Media Machos	0.4134
Intervalo de Confianza 95 %	0.09098 a 0.2034

Cuadro 5.5: Resultados comparativos del Riñón Derecho entre murinos machos y hembras

t de Student Riñón Izquierdo n=6	
Valor P	0.0002
Diferencia Significativa (P<0.05)	SI
Dos Colas	SI
Media Hembras	0.2704
Media Machos	0.4040
Intervalo de Confianza 95 %	0.0799 a 0.1873

Cuadro 5.6: Resultados comparativos del Riñón Izquierdo entre murinos machos y hembras

t de Student Pulmón n=6	
Valor P	0.6965
Diferencia Significativa (P<0.05)	NO
Dos Colas	SI
Media Hembras	0.4139
Media Machos	0.3970
Intervalo de Confianza 95 %	0.1107 a 0.0769

Cuadro 5.7: Resultados comparativos del Pulmón entre murinos machos y hembras

t de Student Hígado n=6	
Valor P	0.0037
Diferencia Significativa (P<0.05)	SI
Dos Colas	SI
Media Hembras	2.4450
Media Machos	3.1120
Intervalo de Confianza 95 %	0.2687 a 1.0450

Cuadro 5.8: Resultados comparativos del Hígado entre murinos machos y hembras

t de Student Corazón n=6	
Valor P	0.9901
Diferencia Significativa (P<0.05)	NO
Dos Colas	SI
Media Hembras	0.2370
Media Machos	0.2372
Intervalo de Confianza 95 %	0.0320 a 0.0324

Cuadro 5.9: Resultados comparativos del Corazón entre murinos machos y hembras

t de Student Bazo n=6	
Valor P	0.2522
Diferencia Significativa (P<0.05)	NO
Dos Colas	SI
Media Hembras	0.2049
Media Machos	0.1792
Intervalo de Confianza 95 %	0.0730 a 0.0214

Cuadro 5.10: Resultados comparativos del Bazo entre murinos machos y hembras

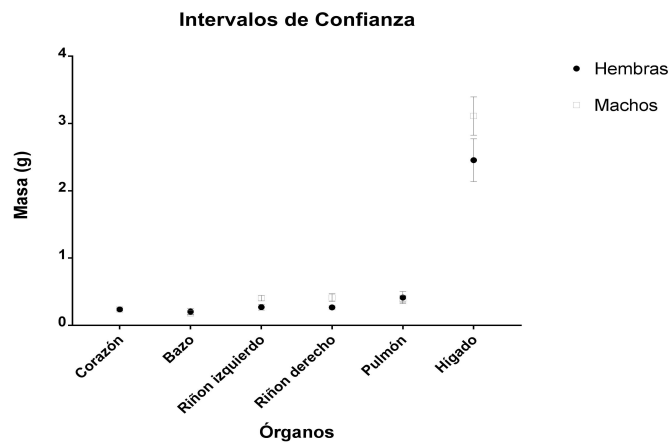


Figura 5.6: Comparación de intervalos de confianza

Una vez calculados los valores S se observó que las diferencias que estaban presentes en las masas de los órganos en función del género del murino mostrados en el Cuadro 5.1 también tienen su efecto en los resultados obtenidos. Esto se debe a que el valor S es dependiente de la geometría de la región de interés y cualquier variación de volumen entre el órgano fuente y el órgano blanco afectará el cálculo dosimétrico.

Capítulo 6

Conclusiones

Los valores S para el ^{67}Ga fueron calculados utilizando el maniquí tipo voxel modelo murino MOBY que fue simulado en la plataforma GATE de Geant4 con el método Monte Carlo. Los resultados obtenidos mostraron que pequeñas variaciones en la anatomía del ratón pueden resultar en diferencias en los cálculos dosimétricos de lo cual se puede asumir que no hay modelo estándar que pueda ser usado como referencia para estudios dosimétricos en murinos, el impacto del tamaño de los modelos murinos fue investigado utilizando los valores de las masas de los órganos extraídos de 12 sujetos agrupados por género. La masa del órgano es un parámetro crucial para la dosimetría en cualquier sujeto indistintamente si es para estudios preclínicos en murinos o estudios clínicos en humanos.

Referencias

- [1] E. Torres. *Dosimetría y Microdosimetría del 188 Re-anti-CD20 Y 131 I-anti-CD20 para el tratamiento de linfomas No Hodgkin (Tesis Doctoral)*. Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, Estado de México, 2017.
- [2] K. Kolbert, T. Watson, C. Matei, and S. Xu. Murine S factors for liver, spleen, and kidney. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 44(5):784–91, 2003.
- [3] C. Hindorf, M. Ljungberg, and S. Strand. Evaluation of parameters influencing S values in mouse dosimetry. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 45(11):1960–5, 2004.
- [4] R. Taschereau and F. Chatziioannou. Monte Carlo simulations of absorbed dose in a mouse phantom from 18-fluorine compounds. 40(6):1301–1315, 2012.
- [5] M. Keenan, M. Stabin, W. Segars, and M. Fernald. RADAR realistic animal model series for dose assessment. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 51(3):471–6, 2010.
- [6] E. Larsson. *Realistic tissue dosimetry models using Monte Carlo simulations Applications for radionuclide therapies*. 2011.
- [7] C. Azorin Vega. *Simulación de la interacción de fotones en la materia usando el método Monte Carlo (Tesis Doctoral)*. Instituto Politecnico Nacional. Centro de Investigación en ciencia aplicada y tecnología avanzada, Ciudad de México, 2009.
- [8] F. Attix. Introduction to radiological and radiation dosimetry. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 2004.
- [9] H. Cember and T. Johnson. *Introduction to Health physics*. 2012.
- [10] S. Cherry, J. Sorenson, and M. Phelps. *Physics in Nuclear Medicine*. 2012.
- [11] R. Taschereau and A. Chatziioannou. FDG-PET image-based dose distribution in a realistic mouse phantom from Monte Carlo simulations. *IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record*, 3(1):1633–1636, 2005.
- [12] V. Löf. The Difference Between a Collapsed Cone Based and a Monte Carlo Based Dose Calculation Algorithm. 2015.
- [13] F Salvat, Jm Fernández-Varea, and J Sempau. *PENELOPE-2008: A Code System for Monte Carlo Simulation of Electron and Photon Transport*. Number 6416. 2008.
- [14] X-5 Monte Carlo Team. MCNP - A General Monte Carlo N-Particle Transport Code, Version 5. *Los Alamos Nuclear Laboratory*, 2005.
- [15] R. E.P. Taylor and D. W.O. Rogers. EGSnrc Monte Carlo calculated dosimetry parameters for 192Ir and 169Yb brachytherapy sources. *Medical Physics*, 2008.

- [16] Y. Perrot, F. Degoul, P. Auzeloux, M. Bonnet, F. Cachin, J. M. Chezal, D. Donnarieix, P. Labarre, N. Moins, J. Papon, L. Rbah-Vidal, A. Vidal, E. Miot-Noirault, and L. Maigne. Internal dosimetry through GATE simulations of preclinical radiotherapy using a melanin-targeting ligand. *Physics in Medicine and Biology*, 59(9):2183–2198, 2014.
- [17] D. Autret, A. Bitar, L. Ferrer, A. Lisbona, and M. Bardiès. Monte Carlo Modeling of Gamma Cameras for I-131 Imaging in Targeted Radiotherapy. *Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals*, 20(1):77–84, 2005.
- [18] S. Jan, D. Benoit, E. Becheva, T. Carlier, F. Cassol, P. Descourt, T. Frisson, L. Grevillot, L. Guigues, L. Maigne, C. Morel, Y. Perrot, N. Rehfeld, D. Sarrut, D. R. Schaart, S. Stute, U. Pietrzyk, D. Visvikis, N. Zahra, and I. Buvat. GATE V6: A major enhancement of the GATE simulation platform enabling modelling of CT and radiotherapy. *Physics in Medicine and Biology*, 56(4):881–901, 2011.
- [19] S. Branco, S. Jan, and P. Almeida. Monte Carlo simulations in small animal PET imaging. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 2007.
- [20] W. Segars, B. Tsui, E. Frey, G. Johnson, and S. Berr. Development of a 4-D digital mouse phantom for molecular imaging research. *Molecular imaging and biology : MIB : the official publication of the Academy of Molecular Imaging*, 6(3):149–159, 2004.
- [21] E. Larsson, S. Strand, M. Ljungberg, and B. Jönsson. Mouse S-Factors Based on Monte Carlo Simulations in the Anatomical Realistic Moby Phantom for Internal Dosimetry. *Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals*, 2007.
- [22] A. Marti and A. Llamas. Utilidad del citrato de galio 67 en el diagnóstico de fiebre de origen desconocido. *Revista Colombiana de Cancerología*, 2011.
- [23] I. Cnrs-Imnc Paris Buvat and S. Jan Cea-Shfj Orsay. Gate Manuals & Tutorials. *Structure*, 2010.