

# Radioembolización Hepática con microesferas de $^{90}\text{Y}$ : aspectos metodológicos y dosimétricos

## $^{90}\text{Y}$ -microspheres Radioembolization: methodological and dosimetric issues

Verónica Morán<sup>1</sup>, Elena Prieto<sup>2</sup>, Lidia Sancho<sup>3</sup>, Macarena Rodríguez-Fraile<sup>4</sup>, Josep M Martí-Climent<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Radiofísica y Protección Radiológica. Clínica Universidad de Navarra (Madrid).

<sup>2</sup> Servicio de Radiofísica y Protección Radiológica. Clínica Universidad de Navarra (Pamplona).

<sup>3</sup> Servicio de Medicina Nuclear. Clínica Universidad de Navarra (Madrid).

<sup>4</sup> Servicio de Medicina Nuclear. Clínica Universidad de Navarra (Pamplona).

Fecha de Recepción: 25/07/2018 - Fecha de Aceptación: 29/01/2019

La radioembolización (RE) o radioterapia interna selectiva consiste en la administración de microesferas marcadas con  $^{90}\text{Y}$  por la arteria hepática. En un tratamiento de RE se llevan a cabo varios procesos: la valoración de la vascularización hepática, una adecuada planificación del tratamiento (que incluye una simulación del mismo), el cálculo de la actividad a administrar, la propia administración del tratamiento, y finalmente la evaluación de la distribución del tratamiento. Para ello es necesaria la colaboración de un equipo multidisciplinar formado por oncólogos, hepatólogos, radiólogos intervencionistas, médicos nucleares, radiofarmacéuticos y radiofísicos.

En los últimos años se ha producido un aumento del número de publicaciones que incluyen los aspectos dosimétricos de los tratamientos de RE y su relación con los efectos terapéuticos obtenidos. Una evaluación dosimétrica adecuada es fundamental para el desarrollo de un plan de tratamiento individualizado y para la optimización de la eficacia de la RE con una toxicidad aceptable.

En este trabajo se realiza una revisión de los principales aspectos metodológicos implicados en las diferentes etapas de un tratamiento de RE. Asimismo, se describen y analizan los diferentes modelos dosimétricos actualmente disponibles, incluyendo la dosimetría tridimensional a nivel de vóxel.

**Palabras clave:**  $^{90}\text{Y}$ , Radioembolización, dosis absorbida, microesferas, dosimetría tridimensional.

Hepatic Radioembolization (RE) or selective internal radiation therapy consists in the intra-arterial hepatic administration of  $^{90}\text{Y}$ -microspheres. Several processes are carried out before RE: the evaluation of the hepatic vascular anatomy, an adequate treatment planning (including treatment subrogation), the calculation of the activity to be administered, treatment administration, and finally the evaluation of  $^{90}\text{Y}$ -microspheres distribution. This requires the collaboration of a multidisciplinary team that includes experts from oncology, hepatology, interventional radiology, nuclear medicine, radiopharmacy and medical physics.

Recently, the number of publications that include dosimetry aspects of RE and their relationship with the treatment outcomes have increased. An adequate dosimetry evaluation is essential for the development of an individualized treatment planning that ensures patient safety and treatment efficacy of RE with acceptable toxicity.

In this paper, a review of the main methodological aspects regarding the different stages of RE is carried out. Likewise, the different dosimetric models currently available are described and analyzed, including 3D-dimensional dosimetry at voxel level.

**Key words:**  $^{90}\text{Y}$ , Radioembolization, absorbed dose, microspheres, 3D-dosimetry.

## Introducción

Los tumores hepáticos son los sextos más frecuentes a nivel mundial y representan el 9.1 % de las muertes producidas por cáncer.<sup>1</sup> Además, el hígado es uno de los órganos más afectados por metástasis de tumores primarios de diferentes procedencias (gastrointestinal, mama y pulmón entre otros).

En función del estadio de la enfermedad y del estado general del paciente existen diferentes opciones terapéuticas frente a las neoplasias hepáticas. Una de las posibilidades de tratamiento es la radioterapia externa convencional. Sin embargo, no se recomienda su uso debido a la toxicidad generada en el parénquima hepático sano, cuya tolerancia a la radiación es baja. Se postula que los tumores hepáticos requieren una dosis absorbida de al menos 120 Gy.<sup>2</sup> Sin embargo, una dosis absorbida promedio en el tejido hepático sano igual o superior a 30 Gy puede resultar en una hepatitis rádica.<sup>3</sup> Además, existe un riesgo significativo de desarrollar enfermedad hepática radioinducida (RILD, Radiation Induced Liver Disease), pudiendo causar pérdida de función hepática o incluso la muerte.

Como consecuencia de la baja eficacia de la radioterapia externa en este tipo de tumores se han desarrollado otras técnicas de tratamiento alternativas con radiaciones ionizantes como la terapia con protones, la radioterapia estereotáxica extracraneal o la radioembolización (RE).<sup>4</sup>

La RE o radioterapia interna selectiva (SIRT, Selective Internal Radiotherapy) consiste en la administración por vía intraarterial hepática de un número elevado de microesferas marcadas con <sup>90</sup>Y. El pequeño tamaño de éstas, del orden de  $\mu\text{m}$ , permite que lleguen hasta el tumor a través de la vasculatura hepática, queden implantadas dentro del sistema vascular tumoral de manera permanente, y no pasen a la circulación venosa.<sup>5</sup> El <sup>90</sup>Y es un isótopo inestable, con un periodo de semidesintegración de 64,04 horas, que decae a <sup>90</sup>Zr mediante la emisión de partículas beta ( $\beta^-$ ) con una energía máxima (media) de 2.28 (0.93) MeV. El alcance máximo (promedio) de dichas partículas en los tejidos es de 11.0 (2.5) mm. Las características descritas permiten impartir dosis absorbidas elevadas en el tejido tumoral y limitar la dosis absorbida en el tejido sano, que es el objetivo de la RE hepática.<sup>6,7</sup>

La eficacia de la RE se basa en la vascularización característica del hígado y de los tumores hepáticos, ya sean primarios o secundarios. El tejido hepático sano recibe su flujo sanguíneo a través de la vena porta, mientras que los tumores hepáticos se irrigan principalmente por la arteria hepática.<sup>8</sup> De forma que si se administra el tratamiento por vía arterial se pueden impartir dosis absorbidas elevadas a las lesiones tumorales preservando el tejido hepático sano circundante.

En función de la localización anatómica de las lesiones tumorales, la RE se puede llevar a cabo de forma más o menos selectiva.<sup>9,10</sup> Si las lesiones están distribuidas por todo el hígado, el tratamiento se administra desde las ramas principales de la arteria hepática común, y las arterias hepáticas izquierda y derecha, con el fin de llegar a ambos lóbulos. Si el tumor está localizado en un único lóbulo, la administración de las microesferas se realiza a través de una de las ramas de la arteria hepática con el fin de preservar el tejido hepático del lóbulo contralateral. Incluso es posible utilizar las arterias segmentarias o nutricias del tumor para acceder a un segmento hepático o directamente al tumor en tratamientos selectivos segmentarios o subsegmentarios.

Cuando un paciente es propuesto como candidato a un tratamiento de RE, se ponen en marcha varios procesos: la valoración de la vascularización hepática, una adecuada planificación del tratamiento (que incluye una simulación del mismo), el cálculo de la actividad a administrar, la propia administración del tratamiento, y finalmente la evaluación de la distribución del tratamiento. Para ello es necesaria la colaboración de un equipo multidisciplinar formado por oncólogos, hepatólogos, radiólogos intervencionistas, médicos nucleares, radiofarmacéuticos y radiofísicos entre otros.

El principio de optimización en protección radiológica de pacientes que se someten a un tratamiento con radiaciones ionizantes está implícito en la planificación del tratamiento. La nueva Directiva Europea 59/2013<sup>11</sup> subraya que el principio de optimización es de obligado cumplimiento: "Para todas las exposiciones médicas de pacientes con fines radioterapéuticos, las exposiciones del volumen blanco se planificarán individualmente y se verificará convenientemente su realización, teniendo en cuenta que las dosis de los volúmenes y tejidos fuera del blanco deberán ser lo más bajas que sea razonablemente posible y estarán de acuerdo con el fin radioterapéutico deseado de la exposición". El punto de partida para la optimización de un tratamiento de RE es una dosimetría personalizada.

En los últimos años se ha producido un aumento del número de publicaciones que incluyen los aspectos dosimétricos de los tratamientos de RE como uno de sus objetivos.<sup>12-22</sup> Esto es debido principalmente a que una evaluación dosimétrica adecuada es fundamental para el desarrollo de un plan de tratamiento individualizado y para la optimización de los resultados de la RE.<sup>22</sup> Por otro lado, la Asociación Americana de Física Médica (AAPM, American Association of Physicists in Medicine) y la Asociación Europea de Medicina Nuclear (EANM, European Association of Nuclear Medicine) describen en sus guías los modelos dosimétricos disponibles e incluyen recomendaciones metodológicas.<sup>23-25</sup>



**Fig. 1.** Esquema de las diferentes etapas de un tratamiento de radioembolización hepática con  $^{90}\text{Y}$ -microesferas.

En objetivo de este trabajo es realizar una revisión de la metodología implícita en las diferentes etapas de un tratamiento de RE: valoración de la vascularización y planificación del tratamiento, cálculo de la actividad de  $^{90}\text{Y}$  óptima, administración del tratamiento y evaluación de la distribución del mismo. Asimismo, se describen los diferentes modelos dosimétricos actualmente disponibles: modelos compartimentales y cálculo de dosis tridimensional a nivel de vóxel.

## Procedimiento

Para realizar un tratamiento de RE es necesario valorar la vascularización del hígado y llevar a cabo una precisa planificación que permita la administración segura

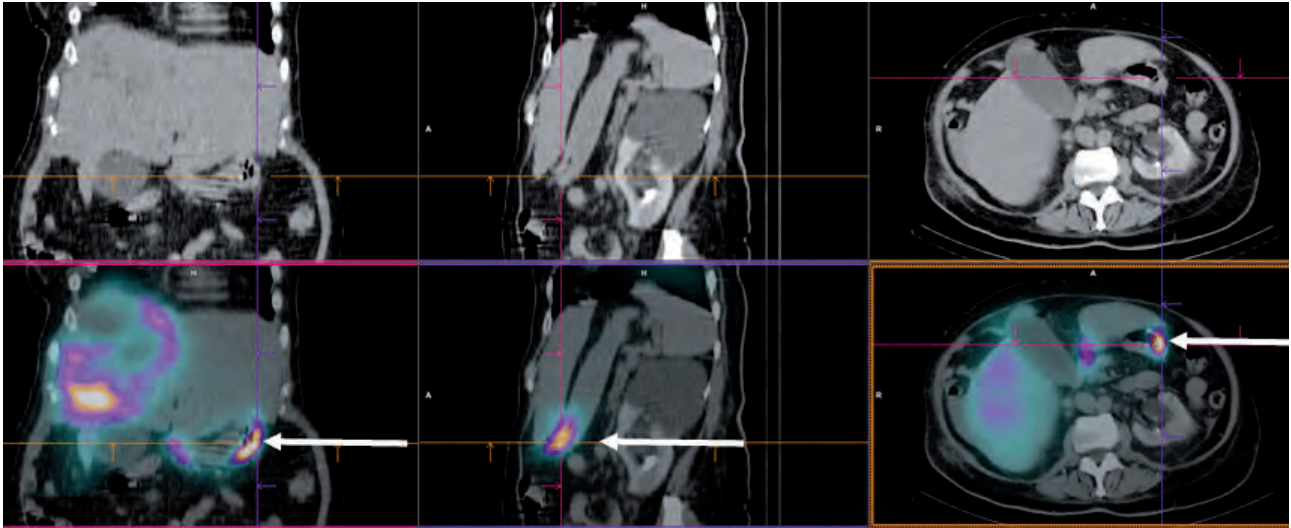
y eficaz del tratamiento. En el esquema de la fig. 1 se representan las diferentes fases del procedimiento.

## Valoración de la vascularización y planificación del tratamiento

Se realiza una evaluación de la anatomía vascular del hígado mediante una arteriografía hepática,<sup>26</sup> durante la cual se comprueba que es posible acceder al tejido tumoral preservando al máximo el tejido sano y evitando la llegada de microesferas al tracto gastrointestinal o a otros órganos extrahepáticos, embolizando de forma profiláctica aquellos vasos susceptibles de causar fugas. Esto es especialmente importante debido a que la propagación de las microesferas hacia otros órganos puede dar lugar a efectos adversos debidos a la radiación.<sup>27,28</sup>

La planificación del tratamiento es esencial ya que cuando un paciente no presenta una contraindicación absoluta del mismo no existe ningún parámetro clínico o analítico que permita conocer a priori si un paciente se va a desestimar o no.<sup>29</sup> El diseño del plan de tratamiento tiene un doble objetivo. En primer lugar, permite hacer una selección de los pacientes. Se desestiman aquellos pacientes en los que las microesferas pueden alcanzar otros órganos de forma irremediable causando efectos radioinducidos no deseados. En segundo lugar, en caso de que la RE no esté contraindicada, se simula el tratamiento con el fin de tener información sobre la distribución de las microesferas en el parénquima hepático, que será utilizada para constatar una adecuada distribución intrahepática de las partículas y para calcular la actividad a administrar.

Durante la arteriografía se administran entre 74 y 148 MBq<sup>23,24</sup> de macroagregados de albúmina (MAA) marcados con  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  a través de la arteria hepática desde la cual se planea administrar el tratamiento. El tamaño de los MAA está comprendido entre 10 y 100  $\mu\text{m}$ , comparable al de las microesferas de itrio empleadas en la RE y se comportan de manera similar, lo que permite realizar una simulación del tratamiento.<sup>17,30-33</sup> A continuación, se realiza una imagen gammagráfica y/o de SPECT con el objetivo de evaluar la distribución de los MAA, y por tanto determinar si el paciente es candidato a RE o no. Es importante que el estudio de imagen se realice incluyendo los pulmones y el tracto intestinal completo, ya que las fugas de microesferas a órganos extrahepáticos limitan o incluso contraindican los tratamientos. En la fig. 2. se ilustra un  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA SPECT-TC donde se puede observar una captación en el duodeno, que indica que existen fugas extrahepáticas y con ello se desestima el tratamiento de RE. No obstante, se podría realizar una nueva valoración del tratamiento tras modificar por vía endovascular el flujo sanguíneo con el fin de eliminar la fuga extrahepática detectada.



**Fig. 2.** Imagen de  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA SPECT-TC donde se puede observar una captación en el duodeno (flecha blanca), que indica que existen fugas extrahepáticas y con ello se desestima el tratamiento de radioembolización.

Debido a la degradación de los MAA es aconsejable administrar por vía oral perclorato sódico ( $\text{NaClO}_4$ ) antes de la arteriografía y adquirir la imagen gammagráfica tan pronto como sea posible, así se evita la aparición de tecnecio libre que pueda ocasionar valores erróneos en la cuantificación o simular la llegada de  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA a otros órganos como el tiroides o el tracto gastrointestinal.<sup>9</sup> La AAPM recomienda que la imagen se realice tras 1 hora de la administración de los MAA y no después de más de 4 horas, ya que esto puede causar una sobreestimación de la derivación (shunt) hepatopulmonar (SHP).<sup>23</sup>

Si bien los MAA siguen siendo el “gold standard” para la simulación del tratamiento, existen estudios que muestran que existen diferencias entre la biodistribución de los MAA y la de las microesferas de  $^{90}\text{Y}$ .<sup>34,35</sup> Estas diferencias son atribuibles al diferente posicionamiento del catéter en la valoración y el tratamiento, a la degradación biológica de los MAA entre su infusión y el estudio de imagen, y a las diferencias de tamaño y forma de los MAA con respecto a las microesferas.<sup>36</sup> Varios fabricantes proporcionan kits de MAA en los cuales cada vial de 10 mL contiene entre 4 y  $8 \times 10^6$  partículas. Al menos el 90% tienen un diámetro comprendido entre 10 y 90  $\mu\text{m}$  y ninguna partícula tiene un tamaño superior a las 150  $\mu\text{m}$ .<sup>23</sup> El tamaño de las microesferas está comprendido entre 20 y 60  $\mu\text{m}$  (microesferas de resina)<sup>37</sup> y entre 20 y 30  $\mu\text{m}$  (microesferas de vidrio).<sup>38</sup> Asumir que la distribución de las microesferas y la de los MAA es similar introduce un error en los cálculos de dosis inferior al cometido cuando se considera que la distribución de las microesferas en el hígado es uniforme.<sup>23</sup>

A partir de la información que aportan los estudios de imagen realizados se calculan varios parámetros,

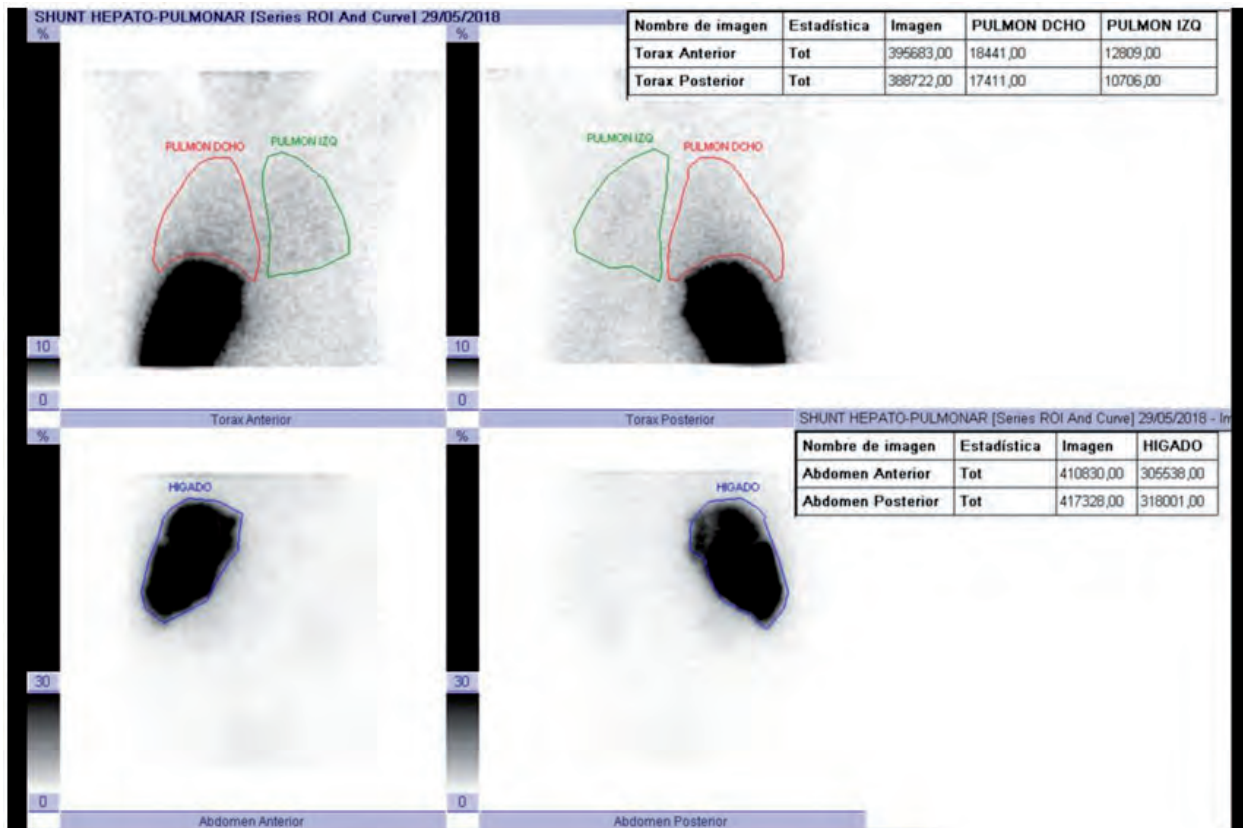
como son el SHP y la captación del tejido tumoral con respecto al hígado sano (T/N). Estos se emplean para determinar la actividad a administrar para cada paciente, según el modelo dosimétrico utilizado.

El valor del SHP es un indicador de la fracción de la actividad total que se fuga al pulmón, asumiendo que toda la actividad administrada se ha repartido exclusivamente entre estos dos órganos. Es un parámetro determinante en la planificación del tratamiento. Para las microesferas de resina un SHP superior al 20% implica que el paciente no es candidato a tratamiento,<sup>27</sup> aunque la dosis al pulmón no debería exceder los 25 Gy y preferiblemente no superar los 20 Gy.<sup>37</sup> En el caso de las microesferas de vidrio se desestima su uso siempre que la dosis absorbida en el parénquima pulmonar supere los 30 Gy, que equivale a una actividad de  $^{90}\text{Y}$  en los pulmones de 0.61 GBq (16.5 mCi) suponiendo que su masa es de 1 kg.<sup>38</sup> Por ello, la importancia de determinar este parámetro de la forma más precisa posible. El SHP se puede calcular a partir de las imágenes gammagrafías planares o de la imagen 3D SPECT, mediante la ecuación (1).

$$\text{SHP}(\%) = 100 \cdot \frac{C_{\text{pulmón}}}{C_{\text{pulmón}} + C_{\text{hígado}}} \quad (1)$$

donde  $C_{\text{pulmón}}$  y  $C_{\text{hígado}}$  son las cuentas totales en los pulmones y en el hígado respectivamente.

En el caso de los estudios planares se realizan dos proyecciones, una antero-posterior y otra postero-anterior. Se dibujan regiones de interés (ROI, Region of Interest) en ambos pulmones y en el hígado en cada una de las dos proyecciones como se muestra en la fig. 3 y se calcula el SHP a partir de la media



**Fig. 3.** Cálculo del shunt hepato-pulmonar a partir de la imagen gammagráfica con  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA. Se delimita el contorno del pulmón derecho (rojo), del pulmón izquierdo (verde) y del hígado (azul) en las proyecciones anterior y posterior.

geométrica de las cuentas totales de las ROI en cada una de las proyecciones. Si se usa la imagen planar, no se considera que la atenuación que sufren los fotones provenientes del hígado es mayor que la que experimentan los que provienen de los pulmones. Además, no es posible contornear con precisión el hígado y los pulmones. Por el contrario, la imagen SPECT-TC permite corregir la atenuación con la imagen TC y dibujar las ROI (hígado y pulmón) de forma más precisa. Kao et al.<sup>39</sup> concluyen que es clínicamente factible determinar el SHP de manera personalizada a partir de imágenes de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA SPECT-TC, y además puntualizan que es más preciso que el cálculo realizado de manera convencional a partir de imágenes gammagráficas planares. Si bien la diferencia promedio entre el SHP evaluado mediante ambos métodos fue del 1.4 %, que se traduce en una diferencia en la dosis absorbida promedio de menos de 0.5 Gy; dichas diferencias están comprendidas entre  $-4.32$  y  $+3.5$  Gy con un intervalo de confianza del 95%. Yu et al.<sup>40</sup> comparan el SHP obtenido mediante imágenes planares ( $\text{SHP}_{\text{planar}}$ ) con el obtenido con imágenes SPECT-TC ( $\text{SHP}_{\text{SPECT}}$ ) en una serie de 76 pacientes y encuentran valores de  $\text{SHP}_{\text{planar}}/\text{SHP}_{\text{SPECT}}$  comprendidos entre 0.86 y 9.86. Los inconvenientes de utilizar imágenes SPECT-TC son la mayor complejidad metodológica y el incremento del

tiempo de procesado. Una posible solución es realizar una estimación a partir de la imagen 3D únicamente en aquellos casos en los que el SHP obtenido en la imagen planar sea elevado y requiera una estimación aún más segura de la dosis absorbida por los pulmones.<sup>9</sup>

### Cálculo de la actividad a administrar

El cálculo preciso de dosis absorbida en los tratamientos de RE es complejo debido a la distribución no uniforme de las microesferas en el parénquima hepático y el tejido tumoral. Por ello, en la práctica clínica la forma de prescribir está estandarizada en términos de la actividad de  $^{90}\text{Y}$  a administrar. Si bien se lleva a cabo un cálculo de la actividad óptima de  $^{90}\text{Y}$  para cada paciente, la personalización del tratamiento es limitada.

El cálculo de la actividad se lleva a cabo teniendo en cuenta el tipo de microesferas que se vaya a emplear. Actualmente en el mercado están disponibles dos dispositivos comerciales: microesferas de resina (SIR-Spheres)<sup>37</sup> y microesferas de vidrio (Thera-Spheres),<sup>38</sup> cuyas características se recogen en la tabla 1.<sup>6,24,37,38</sup> La principal diferencia es la actividad que contiene cada esfera y, en consecuencia, la cantidad de microesferas que se administran en cada tratamiento.

**Tabla 1.** Principales características de los dos tipos de microesferas marcadas con  $^{90}\text{Y}$  disponibles para su uso en tratamientos de radioembolización hepática.

	Resina	Vidrio
Diámetro ( $\mu\text{m}$ )	$32.5 \pm 2.5$ (20-60)	$25 \pm 5$ (20-30)
Microesferas en cada vial	40-80 millones	1.2-8 millones
Actividad de $^{90}\text{Y}$ por esfera	50(40-70) Bq	2500 Bq
Actividad promedio de $^{90}\text{Y}$ /vial	3 GBq	3, 5, 7, 10, 15 y 20 GBq

Cada fabricante recomienda un sistema de prescripción diferente, utilizando distintos métodos para el cálculo de la actividad a administrar: métodos empírico y de la superficie corporal y modelos compartimentales. En todos ellos se asume que la biodistribución de los MAA coincide con la de las microesferas.

### Método empírico

En los primeros estudios clínicos realizados con microesferas de resina, la actividad a administrar se determinaba en base a la experiencia previa aplicando el modelo empírico. Se administraban entre 2 y 3 GBq

**Tabla 2.** Actividad a administrar recomendada según el método empírico empleado en tratamientos con microesferas de resina en función de la carga tumoral del paciente.

Carga tumoral	Actividad de $^{90}\text{Y}$ recomendada
> 50%	3.0 GBq
25%-50%	2.5 GBq
< 50%	2.0 GBq

**Tabla 3.** Reducción de la actividad recomendada según el método empírico empleado en tratamientos con microesferas de resina en función del shunt hepatopulmonar.

SHP	Reducción de actividad
< 10%	No reducción
10%-15%	Reducción del 20%
15%-20%	Reducción del 40%
> 20%	No se trata

en función de la carga tumoral (tabla 2),<sup>37</sup> cantidad que se reducía en función de las fugas previstas al parénquima pulmonar (tabla 3).<sup>37</sup>

Este método no tiene en cuenta en modo alguno la diferencia entre pacientes. Actualmente ya no se aplica en la práctica clínica,<sup>41</sup> y se recomienda evitar su uso<sup>23,42</sup> debido al exceso de toxicidad observado.<sup>41</sup> Además, ya no aparece entre los métodos recomendados por el fabricante.<sup>37</sup>

### Método de la superficie corporal

El método de la superficie corporal (BSA, Body Surface Area) es el procedimiento más ampliamente utilizado actualmente en pacientes con múltiples lesiones hepáticas tratados con microesferas de resina.<sup>9,22,25,43</sup> Éste permite ajustar de forma semi-empírica la actividad administrada a partir de la superficie corporal del paciente y de los volúmenes tumoral y hepático (medidos sobre imágenes de TC o RM).<sup>44</sup> El área de la superficie corporal se calcula en base a la altura ( $h$ ) y masa corporal ( $M$ ) del paciente aplicando (2).

$$BSA = 0.20247 \cdot h(m)^{0.725} \cdot M(\text{kg})^{0.425} \quad (2)$$

La actividad a administrar se determina aplicando las expresiones (3) y (4) en función de si el tratamiento es total o lobar, respectivamente:<sup>37</sup>

$$A(\text{GBq}) = BSA(\text{m}^2) - 0.2 + \frac{V_{\text{tumoral}}}{V_{\text{tumoral}} + V_{\text{hígado sano}}} \quad (3)$$

Donde  $V_{\text{tumoral}}$  es el volumen de los tumores y  $V_{\text{hígado sano}}$  es el volumen del hígado sano medidos en una imagen anatómica.

$$A'(\text{GBq}) = \left[ BSA(\text{m}^2) - 0.2 + \frac{V'_{\text{tumoral}}}{V'_{\text{total}}} \right] \times \left[ \frac{V'_{\text{total}}}{V_{\text{total}}} \right] \quad (4)$$

Siendo  $V'_{\text{tumoral}}$  el volumen de los tumores presentes en el lóbulo y  $V'_{\text{total}}$  el volumen del lóbulo incluyendo el volumen tumoral y  $V_{\text{total}}$  el volumen total del hígado.

La posible migración de las microesferas al parénquima pulmonar se tiene en cuenta restringiendo la actividad prescrita en función del SHP, según la tabla 3.<sup>37</sup>

El mayor inconveniente que presenta este método es que no tiene en cuenta la captación del tejido tumoral con respecto al sano (índice T/N), que es específica de cada paciente y que puede predecir la eficacia del tratamiento.<sup>45</sup> Al asumir que el índice T/N es siempre favorable, pacientes voluminosos con un volumen hepático reducido recibirán una dosis absorbida alta, y

pacientes poco voluminosos con un volumen hepático alto recibirán una dosis absorbida baja.<sup>46</sup>

## Modelos compartimentales

Los modelos compartimentales se basan en el formalismo MIRD (Medical Internal Radiation Dose).<sup>47</sup> El esquema MIRD considera una distribución de la actividad ( $A$ ) uniforme en un volumen cuasi infinito de tejido equivalente. La tasa de dosis ( $\dot{D}$ ) en un tejido de masa  $m$ , viene dada por (5).

$$\dot{D} = k \frac{A}{m} \langle E \rangle \quad (5)$$

Donde  $k$  es una constante que permite obtener la tasa de dosis en las unidades deseadas, y  $\langle E \rangle$  es la energía promedio emitida en cada transición. En el caso del <sup>90</sup>Y, emisor beta, se asume que no hay producción de radiación de frenado y que la energía emitida en cada desintegración es completamente absorbida en el volumen de masa  $m$  considerado. Además, en los tratamientos de RE las microesferas se implantan de forma permanente en la vasculatura hepática, de forma que al ser despreciable la eliminación biológica, el periodo de semieliminación efectiva es igual al periodo de semidesintegración físico ( $T_{1/2}$ ). En consecuencia, la dosis absorbida, calculada como la integral a lo largo del tiempo de la tasa de dosis viene dada por (6).

$$\begin{aligned} D &= k \frac{A_0}{m} \langle E \rangle \int_0^\infty e^{-\frac{\ln(2)t}{T_{1/2}}} dt \\ &= k \frac{A_0}{m} \langle E \rangle \frac{T_{1/2}}{\ln(2)} = k \frac{\langle E \rangle}{m} \tilde{A} \end{aligned} \quad (6)$$

Donde  $A_0$  es la actividad administrada al paciente y  $\tilde{A}$  la actividad acumulada (7).

$$\tilde{A} = A_0 \frac{T_{1/2}}{\ln(2)} = A_0 \left( \frac{2.6684 \text{ días}}{\ln(2)} \right) \quad (7)$$

Finalmente, la dosis absorbida en el volumen de tejido de masa  $m$  se puede calcular a partir de la energía promedio (0.9267 MeV/desint.)<sup>23</sup> mediante las expresiones (8) y (9).

$$\begin{aligned} D(\text{Gy}) &= \left( \frac{0.9267 \text{ MeV}}{\text{desint.}} \right) \cdot \left( \frac{1.6022 \cdot 10^{-13} \text{ J}}{\text{MeV}} \right) \\ &\cdot \left( \frac{\text{Gy} \cdot \text{Kg}}{\text{J}} \right) \cdot \left( \frac{86400 \text{ s}}{\text{día}} \right) \\ &\cdot \left( \frac{2.6684 \text{ días}}{\ln(2)} \right) \cdot A_0(\text{GBq}) / m (\text{kg}) \end{aligned} \quad (8)$$

$$D(\text{Gy}) = 49.38 \left( \frac{\text{J}}{\text{GBq}} \right) \frac{A_0(\text{GBq})}{m(\text{kg})} \quad (9)$$

La expresión (9) es la base de los modelos compartimentales que proponen los fabricantes. En el caso de las microesferas de vidrio el fabricante recomienda el empleo del modelo monocompartimental (un solo compartimento), mientras que para las microesferas de resina se aconseja el uso del modelo de partición (varios compartimentos).

## Modelo monocompartimental

Este modelo considera que la distribución de las microesferas es uniforme en el volumen hepático tratado. Es decir, el cálculo de la actividad de <sup>90</sup>Y requerida se realiza en base a la dosis absorbida promedio en el volumen del hígado definido como volumen blanco,<sup>38</sup> según la ecuación (10).

$$A(\text{GBq}) = D(\text{Gy}) \cdot \frac{M_H(\text{kg})}{49.38 \left( \frac{\text{J}}{\text{GBq}} \right)} \quad (10)$$

Siendo  $D$  la dosis absorbida promedio en Gy que es deseable impartir al hígado y  $M_H$  la masa correspondiente al volumen de parénquima hepático vascularizado por la arteria hepática a través de la cual se realizará la infusión de las microesferas. Generalmente, se calcula en base al volumen estimado en la imagen de TC, multiplicado por un factor corrector de 1.03 debido a la densidad.<sup>48</sup>

Las posibles fugas de microesferas al tejido pulmonar se tienen en cuenta limitando la actividad a administrar  $A$ , de forma que la actividad de <sup>90</sup>Y que llegue a los pulmones, calculada a partir de la expresión (11),

$$A \cdot \text{SHP}/100 \leq 0.61 \text{ GBq} \quad (11)$$

debe estar por debajo de 0.61 GBq. Este modelo no tiene en cuenta la captación tumoral con respecto a la del tejido hepático sano del volumen blanco. La dosis promedio absorbida en el hígado viene dada por (12).

$$D(\text{Gy}) = A(\text{GBq}) \cdot \frac{49.38 \left( \frac{\text{J}}{\text{GBq}} \right) \cdot (1 - \text{SHP}/100)}{M_H(\text{kg})} \quad (12)$$

Según las recomendaciones del fabricante, la dosis absorbida en el volumen blanco debe estar comprendi-

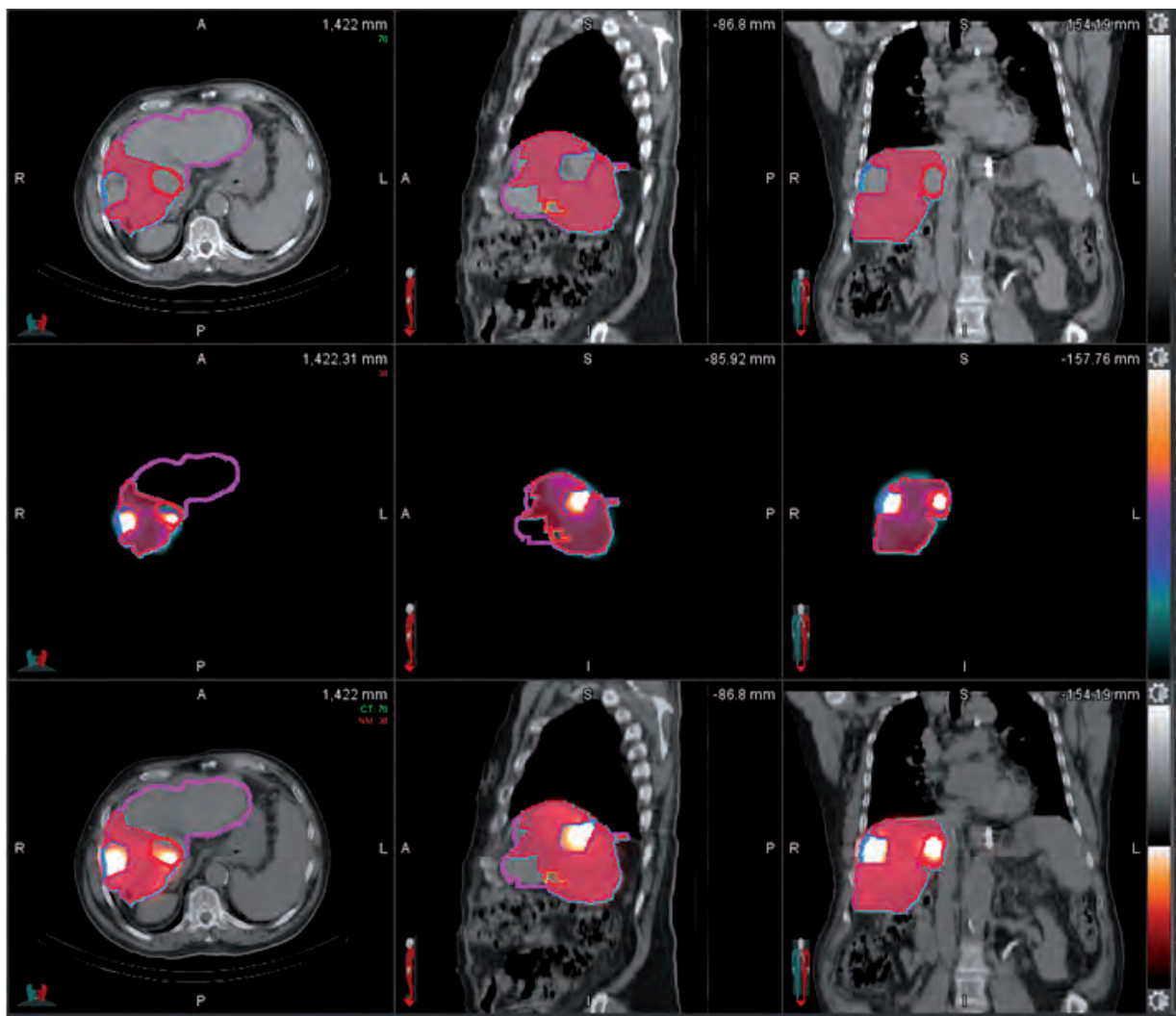
da entre 80 y 150 Gy.<sup>38</sup> Sin embargo, la EANM indica que en pacientes con cirrosis la dosis absorbida en volumen hepático a tratar deben ser menor (80-100 Gy), y la dosis absorbida en los pulmones no debe exceder los 30 Gy (con el SHP evaluado sobre imagen planar).<sup>24</sup> En el caso de que el paciente sea sometido a varios tratamientos de RE, la dosis absorbida total en el parénquima pulmonar no debe superar los 50 Gy, en analogía con las restricciones aplicadas en radioterapia externa.<sup>40</sup>

### Modelo multicompartimental: Modelo de partición

En el caso de las microesferas de resina se pueden utilizar, según el fabricante, también un modelo compartimental. En este caso, recomienda el modelo

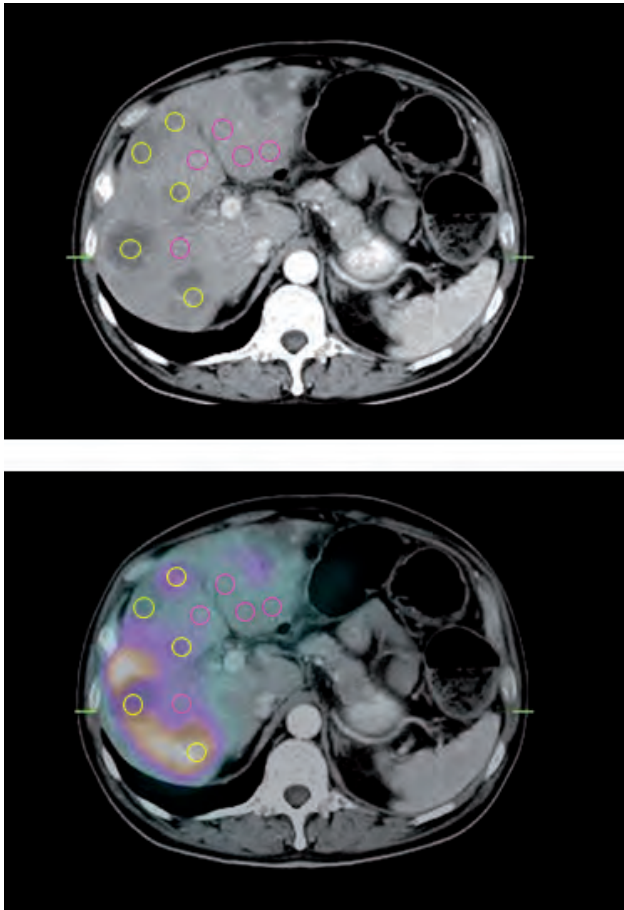
de partición.<sup>31</sup> En el modelo se consideran varios compartimentos (pulmones, hígado sano y tejido tumoral) y se asume que la distribución del radiofármaco en dichos compartimentos es uniforme, y por tanto también lo serán las correspondientes dosis absorbidas. Sin embargo, permite el diseño de planes de tratamiento más personalizados que los métodos anteriormente descritos, ya que tiene en cuenta la relación entre la distribución intratumoral y extratumoral (índice T/N) para cada paciente.

Para calcular la actividad a administrar es necesario determinar el SHP, el índice T/N, y los volúmenes de los órganos en los que pueda haber presencia de <sup>90</sup>Y (tumor, hígado sano y pulmones). Aunque las microesferas puedan migrar al tracto gastrointestinal, no se calcula la dosis absorbida en intestino y/o estómago ya que en ese caso está contraindicado el tratamiento.<sup>5,7</sup>



**Fig. 4.** Imágenes de <sup>99m</sup>Tc-MAA SPECT-TC de un paciente con dos lesiones candidato a un tratamiento lobar, sobre las que se contornean los volúmenes de interés para el posterior cálculo del índice T/N: hígado sano a tratar (volumen rojo sólido) y tumores (contornos azul y rojo). Además, se contornea el hígado completo (contorno rosa).





**Fig. 5.** Cálculo del índice T/N dibujando sobre la imagen de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA SPECT-TC regiones de interés del mismo tamaño sobre el hígado sano (rosa) y el tejido tumoral (amarillo).

Los volúmenes tumoral, hepático y pulmonar serán delimitados en la imagen TC o RM. Si no es posible determinar el volumen pulmonar se asume que éste es de  $1000\text{ cm}^3$  con una densidad de  $1\text{ g/cm}^3$ , lo que supone una masa de  $1\text{ kg}$ .

El índice T/N se calcula a partir de las masas y la actividad de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA contenida en el hígado sano y en el tejido tumoral mediante la expresión (13).

$$T/N = \frac{A_{\text{tumor}}/M_{\text{tumor}}}{A_{\text{hígado sano}}/M_{\text{hígado sano}}} \quad (13)$$

Actualmente, no existe un método estandarizado para el cálculo del índice T/N. La única recomendación emitida por la EANM<sup>24</sup> es que debe ser determinado empleando la imagen SPECT corregida por atenuación. En la fig. 4 se ilustra una imagen de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA SPECT-TC sobre la que se contornean el hígado sano y el tejido tumoral. De los volúmenes de interés dibujados se extraerán el número de cuentas registrado y el volumen para el posterior cálculo del T/N.

Otra forma de proceder, más simplificada, es dibujar sobre el estudio de imagen varias ROIs, del mismo tamaño y en el mismo número, tanto en el tumor como en el parénquima no tumoral como se ilustra en la fig. 5. De este modo, al ser todas las ROI del mismo tamaño no es necesario determinar la masa de cada uno de los compartimentos.<sup>9</sup> Al ser una medida manual tiene el inconveniente de que es un método sujeto a variabilidad, que depende en gran medida del criterio del observador.

Garin et al. describen un método menos dependiente del observador basado en la segmentación semi-automática de las imágenes.<sup>49</sup> Utilizan la imagen SPECT-TC fusionada como una herramienta para delimitar el volumen tumoral y el hígado sano. Realizan una segmentación volumétrica a partir de un isocontorno definido por el usuario, de modo que el volumen de la distribución de los MAA marcados con  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  coincida con el delimitado por los bordes del hígado sano y los tumores que se visualizan en la imagen anatómica.<sup>50,51</sup>

Mañeru et al.<sup>52</sup> proponen una segmentación de la imagen  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA SPECT aplicando dos umbrales. Los voxeles con cuentas por debajo del umbral inferior se consideran como no irradiados, los voxeles con más cuentas que el umbral superior se consideran como tejido tumoral y el resto se consideran hígado sano. Los umbrales se determinan para cada paciente, de forma que los volúmenes calculados a partir de la imagen SPECT coincidan con los volúmenes determinados en base a la imagen TC.

El cálculo del índice T/N es un factor a tener en cuenta en el cálculo de la actividad de  $^{90}\text{Y}$  a administrar. Esta será tal que el tumor reciba la mayor dosis absorbida posible, respetando el límite de dosis establecido para el pulmón ( $20\text{-}50\text{ Gy}$ ) y para el tejido hepático sano ( $40\text{-}70\text{ Gy}$ ).<sup>9,53</sup> Por tanto, es necesario estimar la actividad a administrar que supondría la dosis absorbida límite tanto para el hígado sano como para el pulmón,  $D_{\text{hígado sano}}$  y  $D_{\text{pulmón}}$  respectivamente según (14) y (15). La actividad a administrar será el menor de estos dos valores, que corresponderá a la mayor dosis absorbida por el pulmón o el parénquima hepático sano con unos niveles de toxicidad aceptables.

$$A_{\text{hígado sano}}(\text{GBq}) = D_{\text{hígado sano}}(\text{Gy}) \cdot \frac{T/N \cdot M_{\text{tumor}}(\text{kg}) + M_{\text{hígado sano}}(\text{kg})}{49.38 \left( \frac{\text{J}}{\text{GBq}} \right) \cdot (1 - \text{SHP}/100)} \quad (14)$$

$$A_{\text{pulmón}}(\text{GBq}) = D_{\text{pulmón}}(\text{Gy}) \cdot \frac{M_{\text{pulmón}}(\text{kg}) \cdot (\text{SHP}/100)}{49.38 \left( \frac{\text{J}}{\text{GBq}} \right)} \quad (15)$$

Otro parámetro de interés es la actividad necesaria para alcanzar la dosis deseada en la masa tumoral ( $D_{\text{tumor}}$ ) (16).

$$A(\text{GBq}) = D_{\text{tumor}}(\text{Gy}) \cdot \frac{T/N \cdot M_{\text{tumor}}(\text{kg}) + M_{\text{hígado sano}}(\text{kg})}{49.38 \left( \frac{\text{J}}{\text{GBq}} \right) \cdot (1 - \text{SHP}/100) \cdot T/N} \quad (16)$$

Estas expresiones siguen siendo válidas en los casos en los que la RE es más selectiva, y se trata únicamente uno de los lóbulos hepáticos o incluso uno o varios segmentos, pero en este caso el volumen de hígado que se considera para los cálculos será el volumen total de los lóbulos o segmentos que se pretenden tratar.

La relación entre la dosis absorbida recibida por el hígado sano y la masa tumoral viene dada por (17).

$$D_{\text{tumor}}(\text{Gy}) = T/N \cdot D_{\text{hígado sano}} \quad (17)$$

Si bien el modelo de partición ha sido ampliamente validado<sup>31,54,55</sup> y es considerado la mejor opción para el

cálculo de actividad a administrar,<sup>45</sup> no se utiliza de forma generalizada en la práctica clínica debido a sus limitaciones. Su principal desventaja es el riesgo de una mala estimación del índice T/N en aquellos pacientes en los que no es posible diferenciar la frontera entre el tejido tumoral y el parénquima hepático sano, lo que daría lugar a un cálculo dosimétrico erróneo que podría tener graves consecuencias. Por tanto, en aquellos casos en los que no es posible la definición de los tumores se recomienda aplicar el modelo BSA.<sup>42</sup>

Sangro et al.,<sup>53</sup> en base a una revisión de 260 pacientes tratados mediante RE, desarrollan un algoritmo para el cálculo de la actividad a administrar de forma más personalizada. Concluyen que el uso de este algoritmo reduce tanto la frecuencia como la gravedad del RILD. En líneas generales dicho algoritmo consiste en utilizar el método BSA para determinar la actividad de <sup>90</sup>Y a impartir en tratamientos totales y reducir dicha actividad en el caso de que el paciente presente alguno de los siguientes factores clínicos: escaso volumen hepático, carga tumoral < 5%, cirrosis concomitante o quimioterapia previa. En tratamientos selectivos (lobares o segmentarios) se emplea el método de partición para el cálculo de la actividad. Si el tamaño y la calidad



**Fig. 6.** Administración de un tratamiento de radioembolización con esferas de resina en el quirófano híbrido, con la participación del radiólogo intervencionista y el médico nuclear.

de los segmentos hepáticos remanentes son adecuados se prescribe una actividad que suponga una dosis absorbida en el tumor mayor o igual a 100 Gy. En caso contrario, la actividad a administrar estará limitada por la dosis absorbida en el hígado sano, que no debe superar los 40 Gy.<sup>9</sup>

## Administración del tratamiento

Una vez completada la evaluación del paciente y la planificación del tratamiento, se lleva a cabo la infusión de las microesferas en la que participan el radiólogo intervencionista y el médico nuclear. En la fig. 6. se puede observar el procedimiento de infusión de las microesferas que tiene lugar en un quirófano híbrido.

Para cada tipo de microesferas se utiliza un kit suministrado por el fabricante. El material proporcionado por SIR-Spheres® consiste en un v-vial en el que están contenidas las microesferas marcadas con  $^{90}\text{Y}$ , un blindaje de plexiglás en el que se introduce el v-vial, una caja reutilizable del mismo material en la que se coloca el v-vial blindado y un sistema de tubos de entrada y salida de un solo uso que están diseñados para facilitar la administración del tratamiento.<sup>37</sup> El kit facilitado por TheraSphere® consta además de un dosímetro personal (RADOS RAD-60R o similar) que se coloca en la caja de acrílico con el fin de poder monitorizar la administración del tratamiento.<sup>38</sup>

En cuanto a la preparación de las microesferas de vidrio no es necesaria la manipulación ya que es posible pedir la actividad óptima para cada paciente, mientras que las microesferas de resina se suministran una actividad estándar de 3 GBq como una suspensión en un vial, de donde se extrae el volumen deseado para cada paciente, y posteriormente se transfiere al v-vial.

Durante la infusión de microesferas de vidrio no es necesario tener un control del flujo vascular debido a que la actividad por microesfera es mayor que en el caso de las microesferas de resina y por tanto el número de partículas infundidas es mucho menor, reduciéndose así la probabilidad de reflujo. En el caso de las microesferas de resina es imprescindible asegurar que no existe reflujo arterial que pueda ocasionar la llegada de microesferas a estructuras extrahepáticas, dando lugar a complicaciones clínicas. Para ello se controla el flujo vascular mediante la inyección de contraste.

Es importante reproducir las condiciones en las que tuvo lugar la arteriografía hepática, para favorecer que las microesferas se biodistribuyan de forma análoga a los MAA. Además, el intervalo temporal entre la simulación del tratamiento y su administración debe ser el mínimo posible (entre 2 y 3 semanas) debido a que en los casos de embolizaciones arteriales profilácticas es posible la repermeabilización de las arterias embolizadas o el desarrollo de nuevas colaterales<sup>9,42</sup>. Se

recomienda realizar una arteriografía previa a la administración del tratamiento para asegurar que no se haya producido revascularización.<sup>42</sup>

Por otro lado, la actividad de  $^{90}\text{Y}$  remanente en los catéteres utilizados y en el propio vial puede ser no despreciable e influir en la dosimetría del tratamiento. Además, puede darse el caso de que por la existencia de reflujo sanguíneo no se administre la totalidad de la actividad que fue planificada. El reflujo está directamente relacionado con la capacidad de embolización, y por tanto es más probable en aquellos tratamientos en los que se emplean microesferas de resina.<sup>24</sup> En una publicación reciente, Sancho et al.<sup>56</sup> evalúan la cantidad de actividad residual en el material utilizado para la infusión de las microesferas. En este estudio la mediana de la actividad total administrada fue 1.30 (0.90-1.80) GBq y la mediana de la actividad remanente fue 0.10 (0.06-0.15) GBq. Como consecuencia, los autores sugieren aumentar la actividad preparada en 0.1 GBq para compensar las pérdidas producidas.

Ahmadzadehfar et al.<sup>57</sup> proponen colocar los catéteres utilizados dentro del kit de administración y realizar cuatro medidas en diferentes posiciones angulares. Para minimizar las diferencias que puedan existir debido a cambios geométricos se calcula el promedio de las cuatro medidas realizadas. En el caso de las microesferas de vidrio, según el manual del usuario,<sup>38</sup> el dosímetro incorporado en el kit de administración se puede utilizar para estimar la actividad administrada a partir de la ratio entre la tasa de dosis antes y después de la infusión del tratamiento. Sin embargo, se ha visto que este dosímetro sirve fundamentalmente para asegurarse de que en el vial no quedan restos de microesferas pero no es lo suficientemente sensible para medir la actividad residual que haya podido quedar en el circuito o los microcatéteres. Se recomienda seguir una metodología similar a la descrita en el caso de las esferas de resina.

## Evaluación de la distribución del tratamiento

Durante las 24 horas posteriores a la administración del tratamiento de RE, es conveniente realizar un estudio de imagen con el fin de asegurar la correcta distribución de las microesferas en el parénquima hepático y descartar su migración a órganos extrahepáticos, lo cual podría derivar en complicaciones a nivel clínico. La técnica de imagen más habitual es la gammagrafía planar de la radiación de frenado (BR, Bremsstrahlung). Si bien en la imagen se puede detectar acumulación de microesferas en pulmón, tracto gastrointestinal o arteria falciforme, su interpretación puede ser complicada e incluso dudosa debido a la baja resolución espacial y a la superposición del hígado con otros órganos.<sup>58</sup> Esto se resuelve con la adquisición de una imagen tomo-

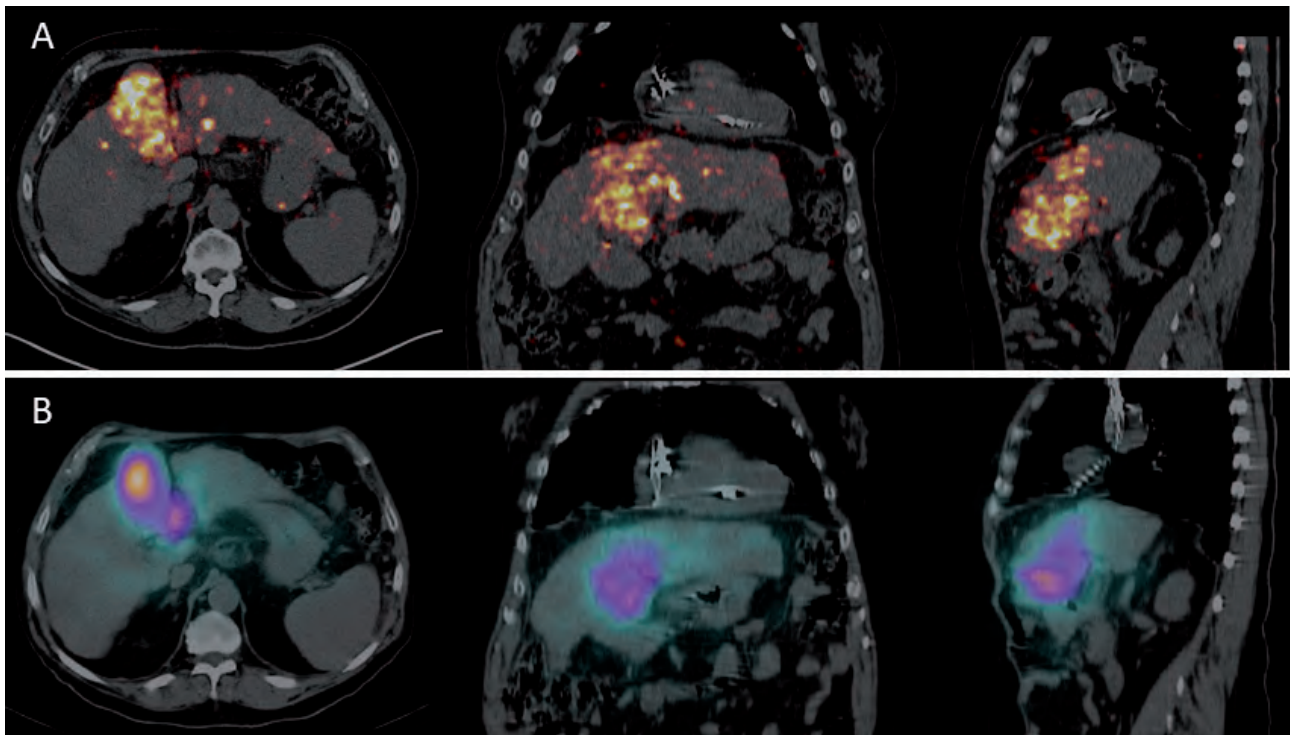
gráfica de SPECT de frenado. Además, la adquisición de un TC junto con la imagen de SPECT aumenta la sensibilidad (del 13 al 87%) y la especificidad del (88 al 100%) con respecto a la imagen SPECT sin TC en la detección de depósitos de microesferas en el tracto gastrointestinal.<sup>58</sup>

La calidad de las imágenes SPECT de BR es limitada. Esto es debido, por un lado, a que los fotones de frenado no provienen del mismo punto en el que tuvo lugar la deposición de la partícula beta, y por otro lado al hecho de que el espectro energético emitido es continuo con un amplio rango de energías (0-2.3 MeV). La ventana energética utilizada para estos estudios debe optimizarse en función del ruido y de la exactitud de la cuantificación por medio de maniqués preparados con un actividad conocida o de simulaciones utilizando Monte Carlo.<sup>47</sup> Actualmente no existe un consenso entre centros acerca de los parámetros óptimos de adquisición de las imágenes de frenado. Elschot et al.<sup>59</sup> encuentran que el uso de un colimador de “*alta energía propósito general*” combinado con una ventana energética comprendida entre 50 y 250 keV dan lugar a imágenes de frenado con una sensibilidad y resolución espacial óptimas. Por otro lado, Ito et al.<sup>60</sup> realizan un estudio en maniqués en el que utilizan un colimador de “*media energía propósito general*” con tres ventanas energéticas diferentes: (75 keV  $\pm$  50%, 120 keV  $\pm$  30%, 185 keV  $\pm$  50%). Las imágenes adquiridas con la

ventana centrada en 120 keV resultaron tener una resolución espacial mejor con una menor incertidumbre. La AAPM recomienda utilizar una ventana de adquisición centrada en 80 keV con un ancho de un 30% con el colimador de media energía.<sup>23</sup>

Recientemente, con la introducción de los tomógrafos PET con adquisición en 3D con tiempo de vuelo, se ha comenzado a realizar imagen PET post-tratamiento. Esto se debe a que el <sup>90</sup>Y, a pesar de ser considerado un emisor beta puro, produce 32 pares electrón-positrón por cada millón de desintegraciones.<sup>61</sup> A pesar de su baja producción de pares, que da lugar a imágenes con un elevado nivel de ruido, varios autores<sup>13,62-67</sup> han demostrado que la imagen PET ofrece una calidad de imagen superior al SPECT de frenado, debido principalmente a su mejor resolución espacial. En la fig. 7 se muestran las imágenes post-tratamiento adquiridas en una gammacámara y en un tomógrafo PET con tiempo de vuelo.

Otra de las ventajas de adquirir imágenes post-tratamiento es que permiten llevar a cabo un cálculo de la dosis absorbida a nivel de vóxel. La dosimetría tridimensional a partir de imagen de SPECT de frenado del <sup>90</sup>Y se puede ver comprometida debido a la baja resolución espacial de la imagen. Sin embargo, la imagen PET no sólo ofrece una mejor calidad de imagen si no que es cuantitativa en términos de concentración de actividad.



**Fig. 7.** Evaluación de la distribución de las microesferas en un tratamiento de radioembolización segmentario (segmento hepático IV). A) Imágenes de <sup>90</sup>Y-PET-TC. B) Imágenes de SPECT-TC de frenado.

## Medidas de protección radiológica

Como se ha indicado el  $^{90}\text{Y}$  es un emisor beta puro ( $\beta^-$ ). La energía máxima de los electrones es de 2.28 MeV y su alcance máximo en tejido es de 11.0 mm. Por tanto, la dosis de radiación emitida por un paciente que ha sido sometido a un tratamiento de RE es limitada y principalmente debida a la radiación de frenado.

El hecho de que las microesferas se queden atrapadas en la vasculatura hepática y la eliminación biológica se pueda considerar despreciable también representa una ventaja desde el punto de vista de la protección radiológica, ya que no es necesario tomar medidas con respecto al manejo de fluidos corporales tales como la orina. En el caso de las esferas de resina puede haber trazas de  $^{90}\text{Y}$  libre en su superficie (hasta un 0.4% de la actividad de  $^{90}\text{Y}$  administrada), que serían excretadas por la orina durante las primeras 24 horas tras la administración del tratamiento.<sup>68</sup> Como medidas de protección radiológica se recomienda instruir a los pacientes con recomendaciones básicas como: miccionar sentado o lavarse las manos tras orinar durante las 24 primeras horas. En el caso de las microesferas de vidrio no hay riesgo de eliminación biológica y por tanto no es necesario dar instrucciones al alta.

La AAPM únicamente hace referencia a medidas de protección radiológica en el caso de pacientes que vayan a ser intervenidos quirúrgicamente o si el paciente ha fallecido.<sup>23</sup>

Young-Chul et al.<sup>69</sup> estudiaron prospectivamente el equivalente de dosis efectiva total (TEDE, Total Effective Dose Equivalent) utilizando dos metodologías: a partir de medidas de la tasa de dosis ambiental y en base a un cálculo teórico de acuerdo a la actividad de  $^{90}\text{Y}$  administrada. El rango de los valores de TEDE teóricos y medidos fueron 0.8-10  $\mu\text{Sv}$  y 2.31-185  $\mu\text{Sv}$  respectivamente. Aunque los valores de TEDE medidos fueron más altos que los teóricos, ambos están por debajo del límite de dosis para miembros del público (1 mSv), en consecuencia, concluyen que no es necesario tomar medidas frente a la irradiación de terceros. En base a los resultados encontrados recomiendan el uso de TEDE medidos para determinar si el paciente debe estar aislado.

Gulec et al.<sup>70</sup> realizaron una estimación de la dosis de radiación susceptible de recibir según la función de cada individuo. El peor de los escenarios sería el de la persona que se encarga del cuidado del paciente en el caso de que este muestre un alto grado de dependencia (12 h al día a una distancia de 0.3 m) que podría recibir en torno a 0.21 mSv. Asimismo, estudiaron la dosis de radiación que podría recibir un lactante debido tanto a la irradiación externa (0.18 mSv) como a la irradiación interna (0.02 mSv) por la ingesta de leche materna. De los valores de dosis de radiación obtenidos

concluyen que no existe necesidad ni de dar instrucciones al paciente para que evite el contacto con niños o mujeres embarazadas, ni de aconsejar la interrupción de la lactancia. También ponen de manifiesto que no es necesario dar recomendaciones de posponer la concepción ya que la dosis de radiación recibida por los ovarios y los testículos es de 2.4 y 0.2 mGy respectivamente.

## Dosimetría

En los últimos años el cálculo de dosis en RE y su relación con los efectos terapéuticos obtenidos ha suscitado un gran interés clínico. Una buena cuantificación de las dosis absorbidas y un mayor conocimiento del control tumoral y del daño celular causado permiten la optimización de los tratamientos de RE. El cálculo de dosis absorbidas es fundamental para llevar a cabo un plan de tratamiento individualizado y así optimizar la eficacia del tratamiento con una toxicidad aceptable.<sup>67</sup>

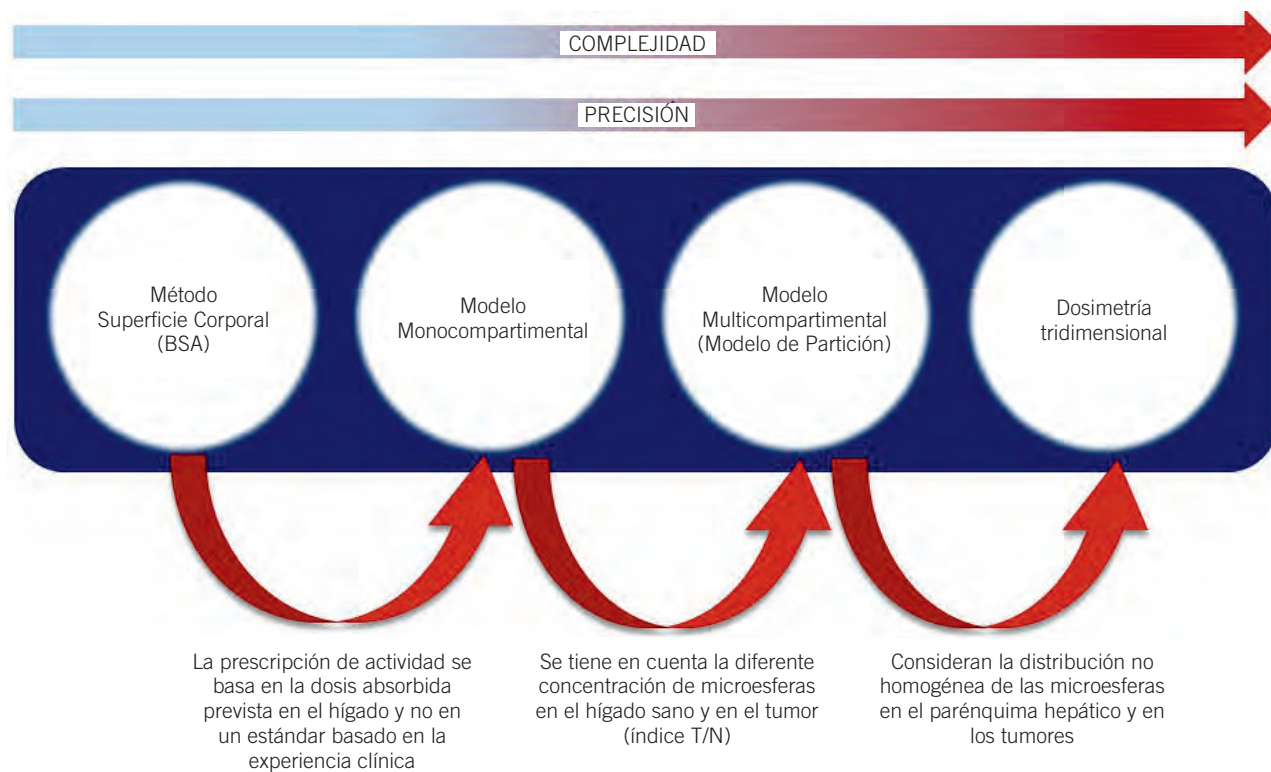
En el diagrama de la fig. 8 se representa la evolución que han experimentado los cálculos dosimétricos, desde el modelo BSA basado en una ecuación semiempírica que considera pequeñas particularidades de los pacientes, pasando por los métodos compartimentales que permiten tratamientos personalizados, y llegando a la dosimetría tridimensional que proporciona valores de dosis absorbidas más precisos, lo que a su vez permite elaborar planes de tratamiento más individualizados.

Determinar la dosis absorbida en tratamientos de terapia metabólica conlleva una gran dificultad técnica, pues es necesario conocer la distribución espacio-temporal del radioisótopo en el paciente de forma precisa. Esto es imposible en la práctica clínica, por lo que se debe recurrir a aproximaciones más o menos groseras que resultan en una estimación menos exacta de la dosis. En el caso concreto de los tratamientos de RE la eliminación fisiológica se puede considerar despreciable, lo cual representa una gran ventaja ya que la distribución espacial no varía y la temporal viene dada por el periodo de semidesintegración físico.

Uno de los métodos más ampliamente utilizados para el cálculo de dosis absorbida en tratamientos de terapia con fuentes radiactivas no encapsuladas es el esquema MIRD.<sup>71,72</sup> Al ser un método sencillo permite utilizarlo de manera estándar en la práctica clínica. De hecho, es el método recomendado por la ICRU.<sup>73</sup>

## El esquema MIRD

En 1968 el Comité MIRD de la Sociedad de Medicina Nuclear (SNM, Society of Nuclear Medicine) definió el esquema de cálculo de dosis absorbidas aplicado en el



**Fig. 8.** Evolución de los cálculos dosimétricos en los últimos años desde el modelo BSA, pasando por modelos multicompartimentales y llegando a la dosimetría a nivel de vóxel basada en la imagen.

ámbito de la medicina nuclear.<sup>74</sup> Hoy en día, tras varias revisiones y actualizaciones<sup>47,71,75</sup> el esquema MIRD es un estándar internacional en el cálculo de dosis absorbidas en órganos tanto en pruebas diagnósticas como en tratamientos de terapia.

El esquema MIRD generalizado<sup>71</sup> fue formulado con el objetivo de facilitar el cálculo de la dosis absorbida en un órgano o tejido (volumen diana,  $r_T$ ) producida por la incorporación de material radiactivo en otros órganos (volúmenes fuente,  $r_S$ ). Según la formulación independiente del tiempo, la dosis absorbida ( $D(r_T, T_D)$ ) en un órgano diana durante un intervalo de tiempo ( $T_D$ ) viene dado por (18).

$$D(r_T, T_D) = \sum_{r_S} \tilde{A}(r_S, T_D) S(r_T \leftarrow r_S) \quad (18)$$

Donde  $\tilde{A}(r_S, T_D)$  es la actividad acumulada en el volumen fuente  $r_S$  en dicho periodo de tiempo. La actividad acumulada se define como el número total de desintegraciones producidas en el órgano fuente (19).  $S(r_T \leftarrow r_S)$  es el comúnmente denominado “factor S” y depende del tipo y la cantidad de radiación emitida por cada desintegración y de cómo interacciona esta radiación con el tejido en su trayectoria desde el órgano fuente hasta el órgano diana. Se define como la dosis absorbida promedio en el órgano diana por cada desin-

tegración producida en el órgano fuente. El factor S en el caso de múltiples energías emitidas en cada desintegración se determina según la ecuación (20). Siendo  $\Phi_i$  la fracción de energía  $E_i$  emitida por la fuente que es absorbida en el volumen diana y  $\Delta_i$  la energía promedio emitida en la transición  $i$  de la desintegración radiactiva, que a su vez viene dada por el producto del número de transiciones producidas de un tipo  $i$  (por cada desintegración) y la energía  $E_i$  de dicha transición.

$$\tilde{A}(r_S, T_D) = \int_0^{T_D} A(r_S, t) dt \quad (19)$$

$$S(r_T \leftarrow r_S) = \frac{\sum_i \Delta_i \Phi_i(r_T \leftarrow r_S, E_i)}{m(r_T)} \quad (20)$$

El esquema MIRD es válido independientemente de la distribución de la actividad y de la composición y geometría de los volúmenes fuente y diana. Pese a todo, a nivel práctico, el tamaño de las regiones fuente y diana están determinados por la resolución espacial del equipo de medida, ya que se considerará que la distribución del isótopo radiactivo en dicha región es uniforme.

Esta metodología es la base para los modelos compartimentales empleados en el cálculo de la actividad

a administrar en los tratamientos de RE. Asimismo es la base para los cálculos dosimétricos a nivel de vóxel.

## Dosimetría tridimensional

Una correcta estimación de la dosis absorbida en el tumor, el parénquima hepático sano y los pulmones puede ayudar a optimizar tanto la selección de pacientes como la planificación de tratamientos de forma más personalizada.

Los modelos compartimentales anteriormente descritos asumen que la distribución de las microesferas es homogénea en cada uno de los compartimentos. Sin embargo, es conocido que la distribución de las mismas no es uniforme. Esta aproximación facilita los cálculos dosimétricos en detrimento de una menor precisión en el cálculo de las dosis absorbidas.

Una alternativa, que reduce las limitaciones de los modelos compartimentales, es disminuir el tamaño de las regiones fuente y diana. Los modelos tridimensionales calculan la dosis absorbida a partir de una imagen de medicina nuclear a nivel de vóxel. En consecuencia, la resolución espacial de estos modelos está limitada por el tamaño del vóxel de la imagen (se considera que la distribución de actividad dentro de cada vóxel de la imagen es uniforme). Al aplicar un muestreo más fino, se tiene en cuenta la distribución no homogénea de las microesferas en cada uno de los órganos y tumores a estudiar.<sup>18,76,77</sup> Otra ventaja de los modelos tridimensionales es que permiten extraer la información necesaria para construir histogramas de dosis volumen (HDV) y comparar la dosis absorbida en el tumor con los umbrales tumorocidas establecidos. Para llevar a cabo esta metodología son necesarias herramientas de cálculo más avanzadas.

Actualmente, están disponibles varios programas comerciales que permiten efectuar cálculos dosimétricos en tratamientos de RE acreditados por la FDA ("Food and Drug Administration"): SurePlan (MIM Software), RapidSphere (Varian Medical Systems) y Symplicit $^{90}\text{Y}$  (Miranda Medical y BTC). Si bien es posible realizar dosimetrías mediante el uso de programas desarrollados por grupos de investigación, la acreditación de la FDA permite que los resultados obtenidos por diferentes centros sean comparables y aporta validez a los mismos. La dosimetría tridimensional se basa en el esquema MIRD aplicado a nivel de vóxel, según se describe en el MIRD Pamphlet 17.<sup>78</sup> La dosis absorbida en cada vóxel de la imagen viene dada por la ecuación (21). Donde  $\tilde{A}(\text{voxels}, T_D)$  es la actividad acumulada en cada vóxel fuente en el periodo de tiempo  $T_D$ . Como en los tratamientos de RE se puede asumir que la eliminación biológica de las microesferas es despreciable, se puede determinar aplicando la ecuación (22).

$$D(\text{voxel}_T, T_D) = \sum_{\text{voxel}_S} \tilde{A}(\text{voxel}_S, T_D) S(\text{voxel}_T \leftarrow \text{voxel}_S) \quad (21)$$

$$\begin{aligned} \tilde{A}_{\text{voxel}} &= \int_0^{\infty} A_{\text{voxel}} \cdot e^{-\lambda \cdot t} dt \\ &= \frac{A_{\text{voxel}}}{\lambda} \\ &= 1.443 \cdot A_{\text{voxel}} \cdot T_{1/2} (^{90}\text{Y}) \end{aligned} \quad (22)$$

El número de vóxeles fuente que contribuyen a la dosis absorbida en un vóxel diana debe elegirse en función del rango de las partículas emitidas y del nivel de incertidumbre asumido. En base al criterio elegido, en la literatura se describen dos formas diferentes de abordar la dosimetría tridimensional a nivel de vóxel, el método de la convolución y el método de depósito local. A partir de imágenes de la dosis impartida es posible obtener los correspondientes histogramas dosis-volumen.

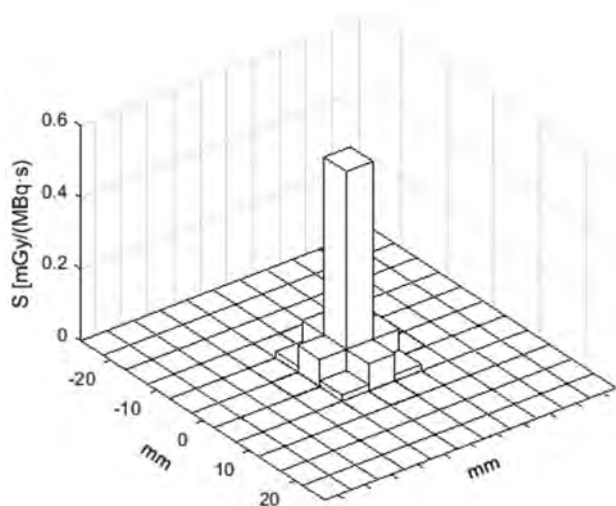
## Método de Convolución

Este método consiste en considerar que cada vóxel de la imagen es una fuente de radiación puntual, de modo que la dosis absorbida en cada vóxel diana es la suma de las contribuciones a la dosis de cada uno de los vóxeles fuente de alrededor y la suya propia, suponiendo que la actividad en cada vóxel es uniforme. Por tanto, la estimación dosimétrica se lleva a cabo a partir de la convolución de la actividad acumulada, imagen paramétrica cuantificada en términos de (GBq.s), con las matrices de convolución (kernels) de dosis (Dose Point Kernel, DPK).<sup>18,36,62,64,76,79</sup>

Los kernels de dosis no son más que los factores  $S$  en las dimensiones del vóxel. Estos se pueden extraer de bases de datos disponibles como Strigari y Lanconelli.<sup>80</sup> Sin embargo, debido a que el tamaño del vóxel del kernel ha de ser el mismo que el de la matriz de adquisición, los kernels son a menudo calculados para diferentes escenarios mediante Monte Carlo. En la fig. 9 se representa gráficamente un kernel de dosis para un tamaño de vóxel cúbico de 4.8 mm.

## Método de Deposición Local

El método de deposición local (LDM, Local Deposition Method),<sup>17,77,81</sup> asume que el transporte de energía entre vóxeles vecinos está simulado por el efecto de la función de respuesta (PSF, Point Spread Function) intrínseca del sistema de imagen. Es decir,



**Fig. 9.** Kernel de convolución 3D utilizado para el cálculo de la dosis absorbida tridimensional a partir de una imagen de SPECT con un tamaño de vóxel de 4.8 mm.

la dosis absorbida en cada vóxel se calcula mediante una simple multiplicación, evitando la convolución que estaría implícita en el proceso de imagen. Este método reduce el coste computacional, lo que representa una de sus ventajas. En consecuencia, la dosis absorbida en cada vóxel se determina mediante la expresión (23). El factor  $S$  es la dosis absorbida en un vóxel por cada desintegración, que viene dado por la energía promedio (0.9267 MeV/desint.)<sup>23</sup> por unidad de masa de las partículas  $\beta$  emitidas por el  $^{90}\text{Y}$  en cada vóxel que son completamente depositadas en el propio vóxel y se calcula a partir de la expresión matemática (24):

$$D_{\text{voxel}} = \tilde{A}_{\text{voxel}} \cdot S \quad (23)$$

$$\begin{aligned} S \left( \frac{\text{Gy}}{\text{Bq} \cdot \text{s}} \right) &= \frac{E_{\beta}^{\text{promedio}} (^{90}\text{Y})}{M_{\text{voxel}} (\text{kg})} \\ &= \left( \frac{0.9267 \text{ MeV}}{\text{desint.}} \right) \cdot \left( \frac{1.6022 \cdot 10^{-13} \text{ J}}{\text{MeV}} \right) \\ &\cdot \left( \frac{\text{Gy} \cdot \text{Kg}}{\text{J}} \right) \cdot \left( \frac{10^9 \text{ desint.}}{\text{s} \cdot \text{GBq}} \right) \\ &\cdot \frac{1}{\frac{1.03 \cdot 10^{-3} \text{ kg}}{\text{cm}^3} \cdot V_{\text{voxel}} (\text{cm}^3)} \\ &= 0.144 \left( \frac{\text{Gy} \cdot \text{cm}^3}{\text{GBq} \cdot \text{s}} \right) \cdot \frac{1}{V_{\text{voxel}} (\text{cm}^3)} \end{aligned} \quad (24)$$

## Simulaciones de Monte Carlo

Otra opción es estimar las dosis absorbidas a partir de simulaciones de Monte Carlo. Para ello se pueden utilizar diferentes modelos. Gulec et al.<sup>82</sup> estudian la relación entre las dosis absorbidas promedio calculadas mediante modelos compartimentales con aquellas estimadas utilizando simulaciones de Monte Carlo. Desarrollan un modelo tridimensional que simula el tejido hepático a partir de la suma de millones de elementos hexagonales de tamaño microscópico. Concluyen que existe una relación entre la dosis absorbida promedio calculada a partir de modelos macrodosimétricos y la dosis absorbida estimada mediante Monte Carlo; y que la dosimetría basada en simulaciones de Monte Carlo puede ser útil para evaluar de forma detallada la distribución de la dosis y para establecer una relación dosis-efecto.

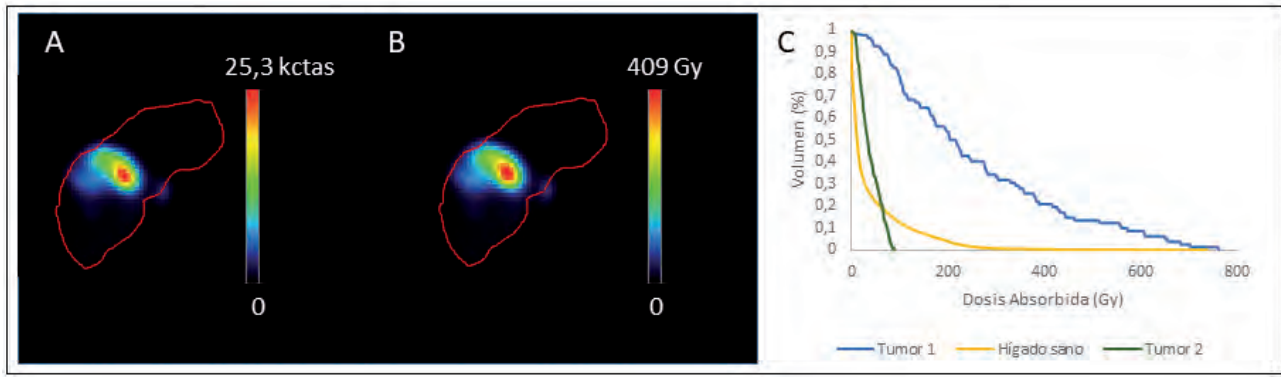
## Histogramas Dosis Volumen

Si se contornean el tejido tumoral y el hígado sano sobre la imagen que representa la dosis recibida por el paciente en los distintos órganos es posible generar curvas de isodosis e histogramas dosis-volumen (HDV) ampliamente utilizados en el ámbito de la radioterapia externa. En la fig. 10 se muestra un ejemplo de HDV (fig. 10.C) generado a partir de la imagen 3D de dosis (fig. 10.B) aplicando el método de convolución sobre la imagen SPECT de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  MAA (fig. 10.A). A partir de los HDV se pueden calcular varios parámetros de interés dosimétrico como la dosis promedio, máxima, mínima, etc. Dieudonne et al. estudian  $V_{80 \text{ Gy}}$  y  $D_{25\%}$ , volumen de hígado sano que ha recibido al menos 80 Gy y mínima dosis absorbida por el 25% del tejido sano, respectivamente.<sup>76</sup> Kao et al.<sup>17</sup> evaluaron  $V_{100 \text{ Gy}}$  y  $D_{70\%}$ , porcentaje de volumen tumoral que ha recibido al menos 100 Gy y mínima dosis absorbida por el 70% del volumen tumoral, respectivamente.

Los HDV permiten aplicar modelos radiobiológicos para poder predecir la probabilidad de toxicidad en tejido sano y la probabilidad de control tumoral.<sup>10</sup> Kao et al. apuntan a los HDV como una herramienta para desarrollar la dosimetría predictiva, que permitiría avanzar hacia tratamientos más seguros y efectivos.<sup>17</sup>

La correcta segmentación del hígado sano y las lesiones tumorales es crítica para poder obtener los HDV. En general, el contorneo lo lleva a cabo un facultativo experto, ayudándose de la imagen TC o resonancia magnética (RM). Esta forma de proceder depende de la destreza del operador y por tanto existe cierta variabilidad. Garin et al.<sup>49</sup> proponen utilizar la imagen SPECT-TC fusionada como una herramienta para delimitar el volumen tumoral y el hígado sano. Para ello utilizan un software comercial que realiza una





**Fig. 10.** Dosimetría tridimensional a nivel de voxel mediante el método de convolución por un kernel de dosis. A) Corte de imagen  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA SPECT. B) Corte de imagen paramétrica en términos de dosis absorbida. C) Histograma dosis-volumen.

segmentación volumétrica a partir de un isocontorno definido por el usuario. Validaron el método en base a diseños experimentales con maniqués para diferentes tamaños y actividades. Encontraron errores inferiores al 6% para volúmenes  $\geq 16$  mL y por debajo del 2.5% para volúmenes mayores. En trabajos posteriores, aplican este método para generar los volúmenes de interés (hígado sano y tumores). Ajustan el isocontorno de modo que el volumen de la distribución de los MAA marcados con  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  coincida con el delimitado por los bordes del hígado sano y los tumores que se visualizan en la imagen anatómica.<sup>50,51</sup>

Lam et al.<sup>83</sup> proponen realizar una segmentación basada en la fisiología hepática. Para ello combinan dos imágenes: en primer lugar, tras la administración de los  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA, realizan un SPECT-TC y sin mover al paciente le administran por vía intravenosa 150 MBq de sulfuro coloidal marcado con  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -SC) y tras 5 minutos adquieren un segundo SPECT. Sustraen ambas imágenes y asignan los voxéles que captan  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -SC a tejido hepático funcional y los voxéles que captan  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA pero no  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -SC a tejido tumoral.

## Dosimetría pre o post tratamiento

En función de si los cálculos dosimétricos se hacen en la imagen previa o posterior al tratamiento se diferencian dos modalidades de dosimetría: dosimetría pre-tratamiento y dosimetría post-tratamiento.

### Dosimetría pre-tratamiento

Una evaluación dosimétrica adecuada a partir de las imágenes tridimensionales obtenidas en la simulación del tratamiento con  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA es fundamental para el desarrollo de una planificación más

individualizada y para optimizar los resultados de la RE. Son varios los trabajos publicados en los que se realiza un análisis dosimétrico tridimensional a partir de las imágenes de SPECT  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA (dosimetría pre-tratamiento).<sup>18,23,76,77,84</sup> En la fig. 10 se muestran los resultados de una evaluación dosimétrica previa al tratamiento sobre la imagen de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA SPECT.

Para determinar la dosis absorbida a nivel de voxel es necesario partir de una imagen que aporte información de la actividad acumulada en cada elemento de la misma. Sin embargo, la imagen SPECT únicamente ofrece información del número de cuentas registradas durante el estudio. Para que una imagen SPECT tenga valor cuantitativo en términos de concentración de actividad es necesario aplicar un factor de calibración sobre los estudios obtenidos. La exactitud del valor cuantitativo de la imagen está limitada por la dispersión y la atenuación de los fotones, y por el efecto de volumen parcial.<sup>85-87</sup> De la revisión bibliográfica realizada por Ritt et al. se puede concluir que los errores asociados al valor cuantitativo del SPECT son inferiores al 10%.<sup>88</sup>

La calibración del SPECT es un paso clave en el cálculo de mapas de dosis absorbida. El factor de calibración puede calcularse bien a partir de la sensibilidad volumétrica del tomógrafo<sup>88,89</sup> o bien a partir de la actividad y las cuentas totales propias de cada paciente.<sup>77</sup>

La calibración del equipo a partir de su sensibilidad volumétrica se obtiene mediante el uso de maniqués. Se adquiere un estudio SPECT de un maniqué cilíndrico de volumen ( $V$ ) que contiene una actividad conocida de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  ( $A$ ). Sobre la imagen reconstruida se dibuja un volumen de interés (VOI) y se determina la tasa de cuentas ( $R$ ) en dicho volumen ( $V_{\text{VOI}}$ ) teniendo en cuenta la duración de la adquisición ( $T_{\text{adq}}$ ). Entonces, la sensibilidad volumétrica del tomógrafo SPECT ( $S_{\text{vol}}$ ) en cps/Bq vendrá dada por (25).

$$S_{\text{Vol}} = \frac{R}{V_{\text{VOI}}A/V} \cdot e^{\left(\frac{T_0 - T_{\text{cal}}}{T_{1/2}} \cdot \ln 2\right)} \cdot \left(\frac{T_{\text{adq}}}{T_{1/2}} \cdot \ln 2\right) \cdot \left(1 - e^{\left(-\frac{T_{\text{adq}}}{T_{1/2}} \cdot \ln 2\right)}\right)^{-1} \quad (25)$$

Donde  $T_0$  es la hora de inicio de la adquisición,  $T_{\text{cal}}$  la hora de medida de la actividad en el activímetro y  $T_{1/2}$  el periodo de semidesintegración del  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ .

Zeintl et al<sup>89</sup> desarrollan un método para determinar un factor de calibración aplicable a estudios de imagen SPECT realizados con  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  con el fin de obtener información cuantitativa en términos de concentración de actividad (Bq/mL). Para ello llevan a cabo una calibración del sistema en tres pasos. En primer lugar y con el fin de tener en cuenta el efecto de volumen parcial, determinan el coeficiente de recuperación para diferentes parámetros de imagen (densidad de cuentas y tamaño de píxel de reconstrucción). A continuación, realizan una calibración cruzada entre el tomógrafo y el activímetro, y calculan la sensibilidad volumétrica del sistema. Finalmente aplican los factores de corrección obtenidos a las imágenes reconstruidas. Validan el método a partir de estudios con maniqués y de imágenes de pacientes a los que se les administraron difosfonatos marcados con  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ . La exactitud promedio del método que obtuvieron fue de 3.6% y 1.1% en maniqués y pacientes, respectivamente.

Chiesa et al.<sup>77</sup> utilizan una calibración específica para cada paciente. Asumen que la biodistribución de los MAA y de las microesferas es idéntica, de forma que la actividad de  $^{90}\text{Y}$  en cada voxel es directamente proporcional a las cuentas de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  acumuladas en dicho voxel (ecuación (26)).

$$\frac{A_{\text{voxel}}(^{90}\text{Y})}{A_{\text{hígado}}(^{90}\text{Y})} = \frac{C_{\text{voxel}}(^{99\text{m}}\text{Tc})}{C_{\text{hígado}}(^{99\text{m}}\text{Tc})} \quad (26)$$

## Dosimetría post-tratamiento

La dosimetría a partir de las imágenes realizadas tras la infusión de las microesferas (dosimetría post-tratamiento) es considerada una herramienta fundamental en la optimización de la dosis para aumentar la eficacia del tratamiento.<sup>36</sup> Lam et al<sup>90</sup> afirman que la dosimetría post-tratamiento puede prevenir niveles inaceptables de toxicidad en aquellos pacientes en los que está justificado que reciban un segundo ciclo de RE. Además, la dosimetría post-tratamiento permite evaluar la relación existente entre la dosis absorbida y los efectos conseguidos, en lo que se refiere a eficacia y toxicidad del tratamiento.<sup>17,62</sup> Esta información es útil para comprender los mecanismos biológicos

implicados en la RE y así poder establecer qué parámetros dosimétricos están directamente relacionados con los resultados del tratamiento, desde el punto de vista clínico.<sup>77</sup> Permite además confirmar la dosimetría pre-tratamiento realizada y decidir si es necesario un tratamiento adicional. Sin embargo, aunque se han publicado datos de grupos de pacientes con buena función hepática que han tolerado varios ciclos de RE con una toxicidad aceptable<sup>91</sup> el riesgo de RILD en estos casos es elevado. En consecuencia existe la necesidad de optimizar los cálculos dosimétricos para establecer dosis absorbidas limitantes.<sup>90</sup>

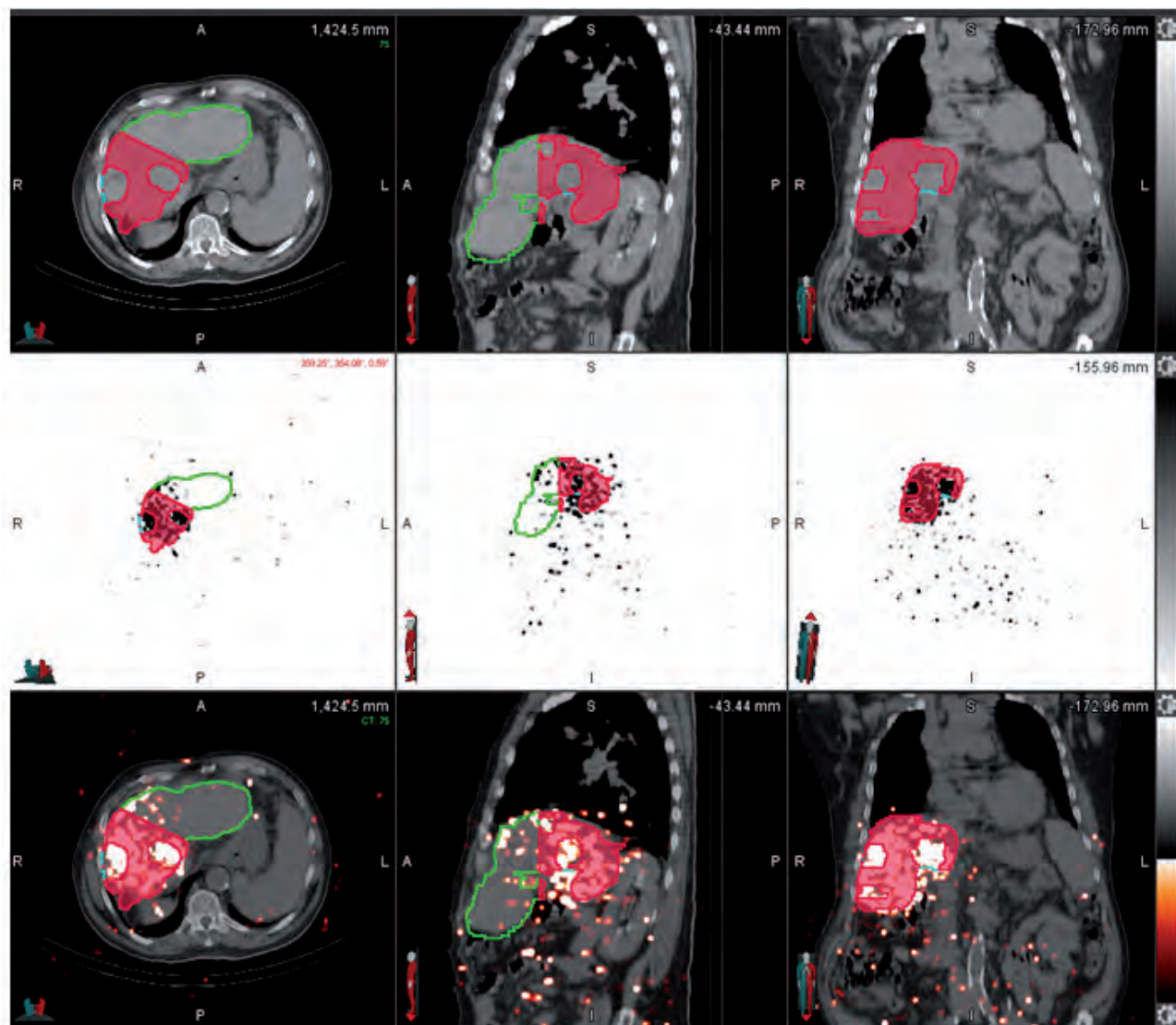
Los cálculos dosimétricos post-tratamiento se pueden realizar a partir de un SPECT-TC de la radiación de frenado producida por las partículas beta que emite el  $^{90}\text{Y}$  (Bremsstrahlung).<sup>12,58,92,93</sup> La dosimetría tridimensional a partir de imagen de SPECT de frenado del  $^{90}\text{Y}$  se puede ver comprometida debido a que la baja resolución espacial de la imagen no permite determinar de forma precisa la localización de las microesferas. Además, la cuantificación de la imagen SPECT requiere aplicar correcciones de dispersión, atenuación y respuesta del equipo.<sup>88,89,94</sup>

Por un lado, los estudios PET ofrecen una calidad de imagen superior al SPECT de frenado, a pesar de su baja producción de pares.<sup>13,62-65,79</sup> Tienen una mejor resolución espacial, aunque tienen un elevado nivel de ruido. Asimismo, son varios los autores que realizan dosimetría post-tratamiento a partir de estudios PET.<sup>14,64</sup> En la fig. 11 se muestra una imagen de  $^{90}\text{Y}$  PET-TC sobre la que se delimitan los contornos necesarios para una posterior evaluación dosimétrica en el tejido hepático sano.

Por otro lado, el PET ofrece una imagen cuantitativa en términos de concentración de actividad. Aunque sea posible cuantificar a partir de una imagen SPECT tras determinar un factor de calibración en sensibilidad y aplicar ciertas correcciones, las imágenes PET son cuantitativamente más precisas.<sup>95</sup>

## Conclusiones

El cálculo de dosis absorbidas a partir de la imagen de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA (planificación del tratamiento) es fundamental para que el tratamiento sea eficaz y seguro para el paciente. La actividad a administrar se determina, asumiendo una distribución homogénea de las microesferas, en base a los modelos dosimétricos recomendados por los fabricantes: métodos empírico y de la superficie corporal y modelos compartimentales (mono o multicompartmental). Sin embargo, es posible llevar a cabo una evaluación dosimétrica más personalizada y precisa empleando métodos de dosimetría tridimensional a nivel de voxel basada en la imagen: método de convolución o método de depósito local. Además,



**Fig. 11.** Imágenes de  $^{90}\text{Y}$ -PET-TC de un paciente con dos lesiones candidato a un tratamiento lobar, sobre las que se contornean los volúmenes de interés para evaluar la dosis absorbida por el tejido hepático sano: hígado sano a tratar (volumen rojo sólido) e hígado completo (contorno verde).

a partir de imágenes de la dosis impartida es posible obtener las correspondientes curvas de isodosis y los histogramas dosis-volumen. Actualmente no existe un consenso en cuanto a la metodología empleada en cálculo de dosis absorbidas en tratamientos de RE.

## Bibliografía

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359-86.
2. Yoo HS, Park CH, Suh JH, Lee JT, Kim DI, Kim BS, et al. Radioiodinated fatty acid esters in the management of hepatocellular carcinoma: preliminary findings. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1989;23 Suppl:S54-8.
3. Ingold JA, Reed GB, Kaplan HS, Bagshaw MA. Radiation Hepatitis. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. 1965 Jan;93:200-8.
4. Dominello M, Bowers J, Zaki M, Konski A. Radiotherapy and radioembolization for liver metastases. *Ann Palliat Med*. 2014;3(2):104-13.
5. Kennedy A, Coldwell D, Sangro B, Wasan H, Salem R. Radioembolization for the Treatment of Liver Tumors General Principles. *Am J Clin Oncol*. 2012;35(1):91-9.
6. Sangro B, Iñarrairaegui M, Bilbao JI. Radioembolization for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2012;56(2):464-73.
7. Lau W-Y, Kennedy AS, Yun Y, Kim H, Hee K, Lai MRCP, et al. Patient selection and activity planning guide for selective internal radiotherapy with  $^{90}\text{Y}$  resin microspheres. *Radiat Oncol Biol*. 2012;82:401-7.
8. Breedis C, Young G. The blood supply of neoplasms in the liver. *Am J Pathol*. 1954;30(5):969-85.

9. Rodriguez-Fraile M, Inarrairaegui M. Radioembolization with <sup>90</sup>Y-microspheres for liver tumors. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2015;34(4):244-57.
10. Cremonesi M, Chiesa C, Strigari L, Ferrari M, Botta F, Guerriero F, et al. Radioembolization of hepatic lesions from a radiobiology and dosimetric perspective. *Front Oncol.* 2014;4.
11. Consejo de la Unión Europea (2014). DIRECTIVA 2013/59/EURATOM del Consejo de 5 de diciembre de 2013, por la que se establecen normas de seguridad básicas para la protección contra los peligros derivados de la exposición a radiaciones ionizantes. *Diario Oficial de la Unión Europea;* nº. L13, pp. 1-73.
12. Chiesa C, Maccauro M, Romito R, Spreafico C, Pellizzari S, Negri A, et al. Need, feasibility and convenience of dosimetric treatment planning in liver selective internal radiation therapy with <sup>90</sup>Y microspheres: the experience of the National Tumor Institute of Milan. *J Nucl Med Mol imaging.* 2011;55(2):168-97.
13. D'Arienzo M, Filippi L, Chiamida P, Chiacchiararelli L, Cianni R, Salvatori R, et al. Absorbed dose to lesion and clinical outcome after liver radioembolization with <sup>90</sup>Y microspheres: a case report of PET-based dosimetry. *Ann Nucl Med.* 2013;27(7):676-80.
14. Srinivas SM, Natarajan N, Kuroiwa J, Gallagher S, Nasr E, Shah SN, et al. Determination of Radiation Absorbed Dose to Primary Liver Tumors and Normal Liver Tissue Using Post-Radioembolization <sup>90</sup>Y PET. *Frontiers in Oncology.* 2014;4:255.
15. Garin E, Laffont S, Rolland Y, Lebtahi R, Leguludec D, Dieudonne A, et al. Clinical Feasibility of Fast 3-Dimensional Dosimetry of the Liver for Treatment Planning of Hepatocellular Carcinoma. 2015;52(12):1930-8.
16. Garin E, Rolland Y, Edeline J, Icard N, Lenoir L, Laffont S, et al. Personalized Dosimetry with Intensification Using <sup>90</sup>Y-Loaded Glass Microsphere Radioembolization Induces Prolonged Overall Survival in Hepatocellular Carcinoma Patients with Portal Vein Thrombosis. *J Nucl Med.* 2015;56(3):339-46.
17. Kao YH, Steinberg JD, Tay YS, Lim GK, Yan J, Townsend DW, et al. Post-radioembolization <sup>90</sup>Y PET/CT - part 2: dose-response and tumor predictive dosimetry for resin microspheres. *EJNMMI Res.* 2013 Jul;3(1):57.
18. Kennedy A, Dezarn W, Weiss A. Patient Specific 3D Image-Based Radiation Dose Estimates for <sup>90</sup>Y Microsphere Hepatic Radioembolization in Metastatic Tumors. *J Nucl Med Radiat Ther.* 2011;01(01):1-8.
19. Mikell JK, Mahvash A, Siman W, Mourtada F, Kappadath SC. Comparing voxel-based absorbed dosimetry methods in tumors, liver, lung, and at the liver-lung interface for <sup>90</sup>Y microsphere selective internal radiation therapy. *EJNMMI Phys.* 2015;2(1):1-14.
20. Pacilio M, Amato E, Lanconelli N, Basile C, Torres LA, Botta F, et al. Differences in 3D dose distributions due to calculation method of voxel S-values and the influence of image blurring in SPECT. 2015;60:1945-64.
21. Pasciak AS, Bourgeois AC, McKinney JM, Chang TT, Osborne DR, Acuff SN, et al. Radioembolization and the dynamic role of <sup>90</sup>Y PET/CT. *Front Oncol.* 2014;4.
22. Smits MLJ, Elschot M, Sze DY, Kao YH, Nijssen JFW, Iagaru AH, et al. Radioembolization Dosimetry: The Road Ahead. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2015;38(2):261-9.
23. Dezarn WA, Cessna JT, DeWerd LA, Feng W, Gates VL, Halama J, et al. Recommendations of the American Association of Physicists in Medicine on dosimetry, imaging, and quality assurance procedures for <sup>90</sup>Y microsphere brachytherapy in the treatment of hepatic malignancies. *Med Phys.* 2011;38(8):4824-45.
24. Giammarile F, Bodei L, Chiesa C, Flux G, Forrer F, Kraeber-Bodere F, et al. EANM procedure guideline for the treatment of liver cancer and liver metastases with intra-arterial radioactive compounds. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011;38(7):1393-406.
25. Lassmann M, Chiesa C, Flux G, Bardiès M. EANM Dosimetry Committee guidance document: good practice of clinical dosimetry reporting. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011;38(1):192-200.
26. Lewandowski RJ, Sato KT, Atassi B, Ryu RK, Nemcek AA, Kulik L, et al. Radioembolization with <sup>90</sup>Y microspheres: Angiographic and technical considerations. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2007;30(4):571-92.
27. Leung TWT, Lau W-Y, Ho SKW, Ward SC, Chow JHS, Chan MSY, et al. Radiation pneumonitis after selective internal radiation treatment with intraarterial <sup>90</sup>Y-microspheres for inoperable hepatic tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995; 33(4):919-24.
28. Carretero C, Munoz-Navas M, Betes M, Angos R, Subtil JC, Fernandez-Urrien I, et al. Gastrointestinal injury after radioembolization of hepatic tumors. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(6):1216-20.
29. Sancho L, Rodriguez-Fraile M, Bilbao JI, Arteta CB, Iñarrairaegui M, Moran V, et al. Is a <sup>99m</sup>Tc-Macroaggregated Albumin Scan Essential in the Workup for Selective Internal Radiation Therapy with <sup>90</sup>Y? An Analysis of 532 Patients. *J Vasc Interv Radiol.* 2017;28(11):1536-42.
30. Garin E, Lenoir L, Rolland Y, Laffont S, Pracht M, Mesbah H, et al. Effectiveness of quantitative MAA SPECT/CT for the definition of vascularized hepatic volume and dosimetric approach: phantom validation and clinical preliminary results in patients with complex hepatic vascularization treated with <sup>90</sup>Y-labeled micr. *Nucl Med Commun.* 2011;32(12):1245-55.
31. Ho S, Lau WY, Leung TWT, Chan M, Ngar YK, Johnson PJ, et al. Partition model for estimating radiation doses from <sup>90</sup>Y microspheres in treating hepatic tumours. *Eur J Nucl Med.* 1996;23(8):947-52.
32. Flamen P, Vanderlinden B, Delatte P, Ghanem G, Ameye L, Eynde M Van Den, et al. Multimodality imaging can predict the metabolic response of unresectable colorectal liver metastases to radioembolization therapy with <sup>90</sup>Y labeled resin microspheres. *Phys Med Biol.* 2008;53(22):6591.
33. Machac J, Muzinic M, Dacosta M, Zhang Z, Ph D, Heiba S. Quantitative comparison of <sup>90</sup>Y-microspheres and technetium-<sup>99m</sup>Tc-macroaggregated albumin SPECT images for planning <sup>90</sup>Y therapy of liver cancer. 2010;9(3):253-61.
34. Wondergem M, Smits ML, Elschot M, de Jong HW, Verkooijen HM, van den Bosch MA, et al. <sup>99m</sup>Tc-macroaggregated albumin poorly predicts the intrahepatic distribution of <sup>90</sup>Y resin microspheres in hepatic radioembolization. *J Nucl Med.* 2013;54(8):1294-301.
35. Manli J, Aaron F, Scott N, Sherif H, Zhuangyu Z, Karin K, et al. Segmental perfusion differences on paired <sup>99m</sup>Tc-macroaggregated albumin (MAA) hepatic perfusion imaging and <sup>90</sup>Y bremsstrahlung imaging studies in SIR-sphere radioembo-

- lization: associations with angiography. *J Nucl Med Radiat Ther.* 2012;3(1).
36. Chang TT, Bourgeois AC, Balius AM, Pasciak AS. Treatment modification of <sup>90</sup>Y radioembolization based on quantitative positron emission tomography/CT imaging. *J Vasc Interv Radiol.* 2013;24(3):333-7.
  37. Sirtex Medical Limited. Sirtex Package Insert. 2017;57(3):3-5. Available from: <https://www.sirtex.com/eu/clinicians/package-insert/>
  38. Biocompatibles UK Ltd. Package Insert – TheraSphere® <sup>90</sup>Y Glass Microspheres–Rev. 14. 2014;1-21. Available from: [https://www.btg-im.com/BTG/media/TheraSphere-Documents/PDF/TheraSphere-Package-Insert\\_USA\\_Rev-14.pdf](https://www.btg-im.com/BTG/media/TheraSphere-Documents/PDF/TheraSphere-Package-Insert_USA_Rev-14.pdf)
  39. Kao YH, Magsombol BM, Toh Y, Tay KH, Chow PK, Goh AS, et al. Personalized predictive lung dosimetry by <sup>99m</sup>Tc-macroaggregated albumin SPECT/CT for <sup>90</sup>Y radioembolization. *EJNMMI Research.* 2014;4:33. doi: 10.1186/s13550-014-0033-7.
  40. Yu N, Srinivas SM, Difilippo FP, Shrikanthan S, Levitin A, McLennan G, et al. Lung dose calculation with SPECT/CT for <sup>90</sup>Y radioembolization of liver cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;85(3):834-9.
  41. Kennedy AS, McNeillie P, Dezarn WA, Nutting C, Sangro B, Wertman D, et al. Treatment parameters and outcome in 680 treatments of internal radiation with resin <sup>90</sup>Y-microspheres for unresectable hepatic tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;74(5):1494-500.
  42. Kennedy A, Nag S, Salem R, Murthy R, McEwan AJ, Nutting C, et al. Recommendations for Radioembolization of Hepatic Malignancies Using <sup>90</sup>Y Microsphere Brachytherapy: A Consensus Panel Report from the Radioembolization Brachytherapy Oncology Consortium. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;68(1):13-23.
  43. Braat AJAT, Smits MLJ, Braat MNGJA, van den Hoven AF, Prince JF, de Jong HWAM, et al. <sup>90</sup>Y Hepatic Radioembolization: An Update on Current Practice and Recent Developments. *J Nucl Med.* 2015;56(7):1079-87.
  44. Vauthey J, Abdalla EK, Doherty DA, Gertsch P, Fenstermacher MJ, Loyer EM, et al. Body surface area and body weight predict total liver volume in Western adults. *Liver Transplant.* 2002;8(3):233-40.
  45. Kao YH, Tan EH, Ng CE, Goh SW. Clinical implications of the body surface area method versus partition model dosimetry for <sup>90</sup>Y radioembolization using resin microspheres: a technical review. *Ann Nucl Med.* 2011;25(7):455-61.
  46. Lam MGEH, Louie JD, Abdelmaksoud MHK, Fisher GA, Cho-Phan CD, Sze DY. Limitations of body surface area-based activity calculation for radioembolization of hepatic metastases in colorectal cancer. *J Vasc Interv Radiol.* 2014;25(7):1085-93.
  47. Dewaraja YK, Frey EC, Sgouros G, Brill AB, Roberson P, Zanzonico PB, et al. MIRD Pamphlet No. 23: Quantitative SPECT for Patient-Specific 3-Dimensional Dosimetry in Internal Radionuclide Therapy. 2015;53(23):1310-26.
  48. Salem R, Thurston KG. Radioembolization with <sup>90</sup>Y Microspheres: A State-of-the-Art Brachytherapy Treatment for Primary and Secondary Liver Malignancies: Part 1: Technical and Methodologic Considerations. *J Vasc Interv Radiol.* 2006;17(8):1251-78.
  49. Garin E, Rolland Y, Lenoir L, Pracht M, Mesbah H, Poree P, et al. Utility of Quantitative Tc-MAA SPECT/CT for yttrium-Labelled Microsphere Treatment Planning: Calculating Vascularized Hepatic Volume and Dosimetric Approach. *Int J Mol Imaging.* 2011;2011:398051.
  50. Garin E, Lenoir L, Rolland Y, Edeline J, Mesbah H, Laffont S, et al. Dosimetry based on <sup>99m</sup>Tc-macroaggregated albumin SPECT/CT accurately predicts tumor response and survival in hepatocellular carcinoma patients treated with <sup>90</sup>Y-loaded glass microspheres: preliminary results. *J Nucl Med.* 2012 Feb;53(2):255-63.
  51. Garin E, Lenoir L, Edeline J, Laffont S, Mesbah H, Poree P, et al. Boosted selective internal radiation therapy with <sup>90</sup>Y-loaded glass microspheres (B-SIRT) for hepatocellular carcinoma patients: a new personalized promising concept. *Eur J Nucl Med Mol Imaging [Internet].* 2013;40(7):1057-68. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3679421&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  52. Ab N, Hashikin A, Yeong C, Velden S Van Der, Flamen P, Vanderlinden B. Dosimetry and prescription in liver radioembolization with <sup>90</sup>Y microspheres: 3D calculation of tumor-to-liver ratio from global Tc-MAA SPECT information Dosimetry and prescription in liver radioembolization with <sup>90</sup>Y microspheres: 3D calculation of tum.
  53. Gil-alzugaray B, Chopitea A, Mercedes I, Bilbao JI, Rodriguez-fraille M, Rodriguez J, et al. Prognostic factors and prevention of radioembolization-induced liver disease. *Hepatology.* 2013;57(3):1078-87.
  54. Ho S, Lau WY, Leung TW, Chan M, Johnson PJ, Li AK. Clinical evaluation of the partition model for estimating radiation doses from <sup>90</sup>Y microspheres in the treatment of hepatic cancer. *Eur J Nucl Med.* 1997 Mar;24(3):293-8.
  55. Ho S, Lau WY, Leung TWT, Chan M, Chan KW, Lee WY, et al. Tumour-to-normal uptake ratio of <sup>90</sup>Y microspheres in hepatic cancer assessed with <sup>99m</sup>Tc macroaggregated albumin. 1997;70(i):823-8.
  56. Sancho LS, Thang SP, Li H, Khor LK, Tay YS, Myint KO, et al. A descriptive analysis of remnant activity during <sup>90</sup>Y resin microspheres radioembolization of hepatic tumors: Technical factors and dosimetric implications. *Ann Nucl Med.* 2015;30(3):255-61.
  57. Ahmadzadehfah H, Haslerud T, Reichmann K, Meyer C, Habibi E, Fimmers R, et al. Restaktivität nach Radioembolisation von Lebertumoren mit <sup>90</sup>Y Harzmikrosphären Eine sichere Methode zur Berechnung. *NuklearMedizin.* 2014;53(3):95-8.
  58. Ahmadzadehfah H, Muckle M, Sabet A, Wilhelm K, Kuhl C, Biermann K, et al. The significance of bremsstrahlung SPECT/CT after <sup>90</sup>Y radioembolization treatment in the prediction of extrahepatic side effects. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012;39(2):309-15.
  59. Elschot M, Nijsen JFW, Dam AJ, de Jong HWAM. Quantitative evaluation of scintillation camera imaging characteristics of isotopes used in liver radioembolization. *PLoS One.* 2011;6(11).
  60. Ito S, Kurosawa H, Kasahara H, Teraoka S, Ariga E, Deji S, et al. <sup>90</sup>Y bremsstrahlung emission computed tomography using gamma cameras. *Ann Nucl Med.* 2009;23(3):257-67.
  61. Ford KW. Predicted 0+ Level in <sup>40</sup>Zr<sup>90</sup>. *Phys Rev [Internet].* 1955 Jun 1;98(5):1516-7. Available from: <https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRev.98.1516>
  62. D'Arienzo M, Chiaramida P, Chiacchiararelli L, Coniglio A, Cianni R, Salvatori R, et al. <sup>90</sup>Y PET-based dosimetry

- after selective internal radiotherapy treatments. *Nucl Med Commun.* 2012 Jun;33(6):633-40.
63. Kao Y-H, Steinberg JD, Tay Y-S, Lim GKY, Yan J, Townsend DW, et al. Post-radioembolization  $^{90}\text{Y}$  PET/CT-part 1: diagnostic reporting. *EJNMMI Res.* 2013;3(1):56.
  64. Lhommel R, Elmbt L Van, Goffette P, den Eynde M Van, Jamar F, Pauwels S, et al. Feasibility of  $^{90}\text{Y}$  TOF PET-based dosimetry in liver metastasis therapy using SIR-Spheres. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37(9):1654-62.
  65. Willowson K, Forwood N, Jakoby BW, Smith AM, Bailey DL. Quantitative  $^{90}\text{Y}$  image reconstruction in PET. *Med Phys.* 2012;39(11):7153-9.
  66. Martí-Climent JM, Prieto E, Elosúa C, Rodríguez-Fraile M, Domínguez-Prado I, Vigil C, et al. PET optimization for improved assessment and accurate quantification of  $^{90}\text{Y}$ -microsphere biodistribution after radioembolization. *Med Phys.* 2014;41(9).
  67. Wondergem M, Smits MLJ, Elschot M, Jong HWAM De, Verkooijen HM, Maurice AAJ, et al. Intrahepatic Distribution of  $^{90}\text{Y}$  Resin Microspheres in Hepatic Radioembolization. 2013;1-8.
  68. Erbe EM, Day DE. Chemical durability of Y2O3-Al2O3-SiO2 glasses for the in vivo delivery of beta radiation. *J Biomed Mater Res.* 27(10):1301-8.
  69. Kim YC, Kim YH, Uhm SH, Seo YS, Park EK, Oh SY, et al. Radiation safety issues in  $^{90}\text{Y}$  microsphere selective hepatic radioembolization therapy: Possible radiation exposure from the patients. *Nucl Med Mol Imaging* (2010). 2010;44(4):252-60.
  70. Gulec SA, Siegel JA. Posttherapy Radiation Safety Considerations in Radiomicrosphere Treatment with  $^{90}\text{Y}$ -Microspheres. 2007;48(12):2080-6.
  71. Bolch WE, Eckerman KF, Sgouros G, Thomas SR. MIRD Pamphlet No. 21: A Generalized Schema for Radiopharmaceutical Dosimetry--Standardization of Nomenclature. *J Nucl Med.* 2009;50(3):477-84.
  72. Loevinger R, Budinger TF, Watson EE, ). S of NM (1953-, Committee. MIRD. MIRD primer for absorbed dose calculations. New York, NY: Society of Nuclear Medicine; 1988.
  73. J ICRU 2. International Commission on Radiation Units and Measurements, "ICRU Repor 67. Absorbed Dose Specification in Nuclear Medicine." 2002.
  74. R BML. "A revised Schema for Calculating the absorbed Dose from Biologically Distributed Radionuclides. MIRD Pamphlet No.1. Revised ed.," 1976.
  75. Siegel J a, Thomas SR, Stubbs JB, Stabin MG, Hays MT, Koral KF, et al. MIRD pamphlet no. 16: Techniques for quantitative radiopharmaceutical biodistribution data acquisition and analysis for use in human radiation dose estimates. *J Nucl Med.* 1999;40(2):37S-61S.
  76. Dieudonne A, Garin E, Laffont S, Rolland Y, Lebtahi R, Leguludec D, et al. Clinical feasibility of fast 3-dimensional dosimetry of the liver for treatment planning of hepatocellular carcinoma with  $^{90}\text{Y}$ -microspheres. *J Nucl Med.* 2011;52(12):1930-7.
  77. Chiesa C, Mira M, Maccauro M, Spreafico C, Romito R, Morosi C, et al. Radioembolization of hepatocarcinoma with  $^{90}\text{Y}$  glass microspheres: development of an individualized treatment planning strategy based on dosimetry and radiobiology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015;42(11):1718-38.
  78. Bolch WE, Bouchet LG, Robertson JS, Wessels BW, Siegel JA, Howell RW, et al. MIRD pamphlet No. 17: the dosimetry of nonuniform activity distributions-radionuclide S values at the voxel level. Medical Internal Radiation Dose Committee. *J Nucl Med.* 1999;40(1):11S-36S.
  79. Elschot M, Vermolen BJ, Lam MG, de Keizer B, van den Bosch MA, de Jong HW. Quantitative comparison of PET and Bremsstrahlung SPECT for imaging the in vivo  $^{90}\text{Y}$  microsphere distribution after liver radioembolization. *PLoS One.* 2013;8(2):e55742.
  80. Lanconelli N, Pacilio M, Meo S Lo, Botta F, Dia A Di, Aroche LAT, et al. A free database of radionuclide voxel S values for the dosimetry of nonuniform activity distributions. *Phys Med Biol.* 2012;57:517-33.
  81. Pasciak AS, Bourgeois AC, Bradley YC. A comparison of techniques for  $^{90}\text{Y}$  PET/CT image-based dosimetry following radioembolization with resin microspheres. *Front Oncol.* 2014;4.
  82. Gulec SA, Szejnberg ML, Siegel JA, Jevremovic T, Stabin M. Hepatic Structural Dosimetry in  $^{90}\text{Y}$  Microsphere Treatment : A Monte Carlo Modeling Approach Based on Lobular Microanatomy. 2010;301-10.
  83. Lam MG, Goris ML, Iagaru AH, Mittra ES, Louie JD, Sze DY. Prognostic utility of  $^{90}\text{Y}$  radioembolization dosimetry based on fusion  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -macroaggregated albumin- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sulfur colloid SPECT. *J Nucl Med.* 2013;54(12):2055-61.
  84. Chiesa C, Mira M, Maccauro M, Romito R, Spreafico C, Sposito C, et al. A dosimetric treatment planning strategy in radioembolization of hepatocarcinoma with  $^{90}\text{Y}$  glass microspheres. *QJ Nucl Med Mol Imaging.* 2012;56(6):503-8.
  85. Jaszczak J, Floyd E, Craig C. Improved SPECT Quantification Using Compensation for Scattered Photons. *Medicine (Baltimore).* 1984;25(8):893-900.
  86. LaCroix KJ, Tsui BMW, Hasegawa BH, Brown JK. Investigation of the use of X-ray CT images for attenuation compensation in SPECT. *IEEE Trans Nucl Sci.* 1994;41(6):2793-9.
  87. Geworski L, Knoop BO, de Cabrejas ML, Knapp WH, Munz DL. Recovery correction for quantitation in emission tomography: a feasibility study. *Eur J Nucl Med.* 2000;27(2):161-9.
  88. Ritt P, Vija H, Hornegger J, Kuwert T. Absolute quantification in SPECT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011;38(1):69-77.
  89. Zeintl J, Vija AH, Yahil A, Hornegger J, Kuwert T. Quantitative accuracy of clinical  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  SPECT/CT using ordered-subset expectation maximization with 3-dimensional resolution recovery, attenuation, and scatter correction. *J Nucl Med.* 2010 Jun;51(6):921-8.
  90. Lam MGEH, Louie JD, Iagaru AH, Goris ML, Sze DY. Safety of repeated  $^{90}\text{Y}$  radioembolization. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2013;36(5):1320-8.
  91. Zarva A, Mohnike K, Damm R, Ruf J, Seidensticker R, Ulrich G, et al. Safety of Repeated Radioembolizations in Patients with Advanced Primary and Secondary Liver Tumors and Progressive Disease After First Selective Internal Radiotherapy. *J Nucl Med.* 2014;55(3):360-6.
  92. Strigari L, Sciuto R, Rea S, Carpanese L, Pizzi G, Soriani A, et al. Efficacy and Toxicity Related to Treatment of Hepatocellular Carcinoma with  $^{90}\text{Y}$ -SIR Spheres: Radiobiologic Considerations. *J Nucl Med.* 2010.

93. Ahmadzadehfar H, Sabet A, Muckle M, Wilhelm K, Reichmann K. Tc-MAA<sup>90</sup>Y-Bremsstrahlung SPECT/CT after simultaneous Tc-MAA<sup>90</sup>Y-microsphere injection for immediate treatment monitoring and further therapy planning for radioembolization. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011.
94. Dewaraja YK, Frey EC, Sgouros G, Brill AB, Roberson P, Zanzonico PB, et al. MIRD pamphlet No. 23: quantitative SPECT for patient-specific 3-dimensional dosimetry in internal radionuclide therapy. *J Nucl Med*. 2012;53(8):1310-25.
95. Acton PD, Zhuang H, Alavi A. Quantification in PET. *Radiol Clin North Am*. 2004;42(6):1055-62.



# Aproveche toda su capacidad para administrar tratamientos de SRS de alta precisión

La tecnología de radioterapia de alta definición HyperArc™ se ha diseñado para simplificar los tratamientos más complejos, como los tratamientos de SRS no coplanares. Utiliza funciones de última generación que le permitirán tratar varias metástasis simultáneamente, así como mejorar su capacidad para tratar a más pacientes, reducir la duración de los tratamientos, aumentar el rendimiento y maximizar la eficacia.

**Más información: [Varian.com/HyperArc](https://www.varian.com/HyperArc)**

Información de seguridad: La radiación puede provocar efectos secundarios y no ser adecuada para todos los tipos de cáncer.

© 2018 Varian Medical Systems, Inc. Varian y Varian Medical Systems son marcas comerciales registradas e HyperArc es una marca comercial de Varian Medical Systems, Inc.

**varian**