

ISSN 1576-6632

revista de

FÍSICA MÉDICA

num.

2

vol.

25

año

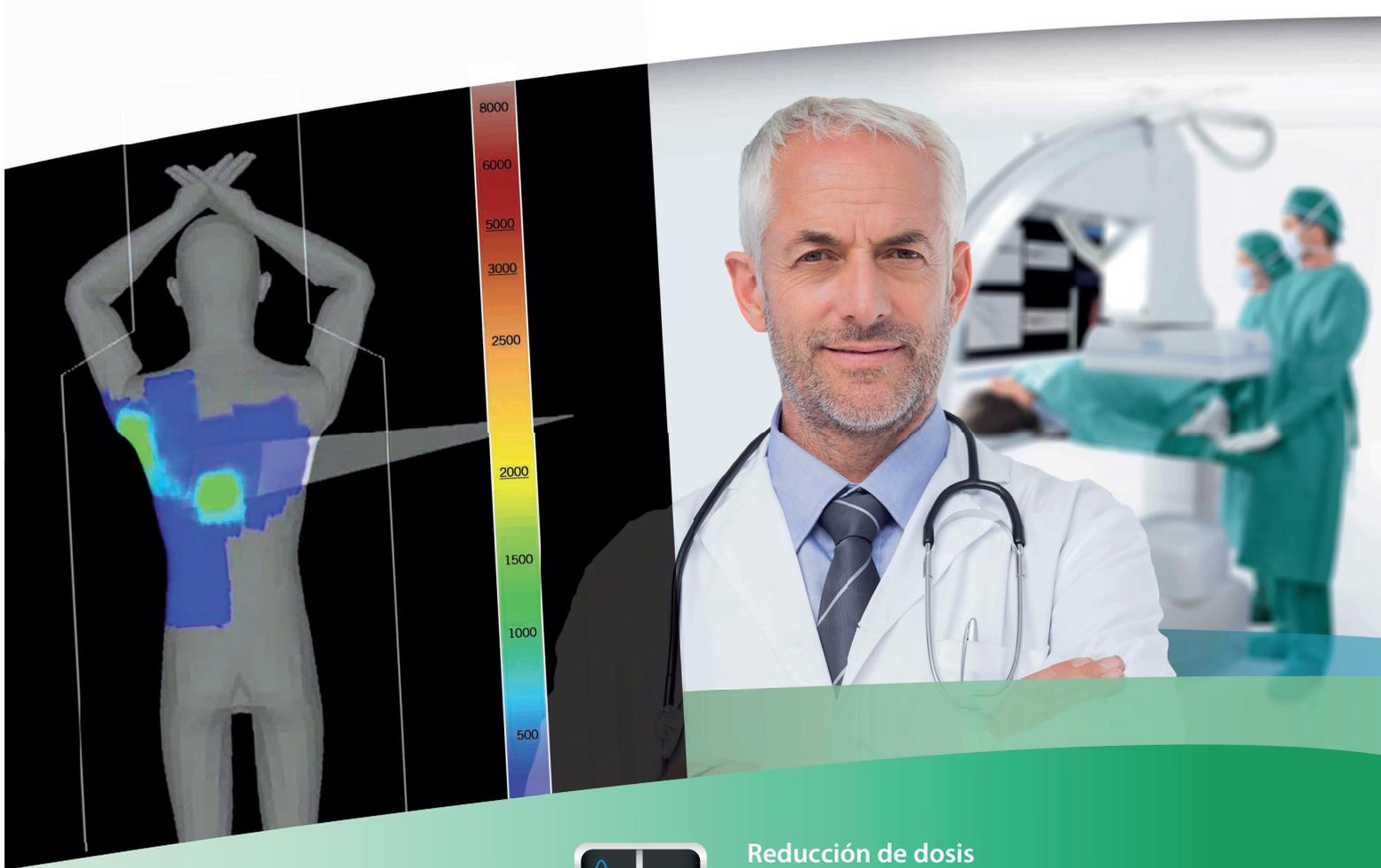
2024

publicación oficial de la sefm
bajo el auspicio de la efomp



SEFM

SOCIEDAD
ESPAÑOLA DE
FÍSICA MÉDICA



Reducción de dosis

El programa de gestión de dosis más innovador permite a los profesionales minimizar su exposición y la de los pacientes, simplemente, con un clic.

DoseRite[™]



www.revistadefisicamedica.es

Director

José Antonio Terrón León
Hospital Universitario Virgen de la Macarena. Sevilla

Editora

Maria Carmen Pujades Claumarchirant
Centro Nacional de Dosimetría. Valencia

Editores asociados

Julio Almansa López
Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

Diego García Pinto
Universidad Complutense de Madrid. Madrid

Luis Isaac Ramos
Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona

María Asunción Ruíz López
Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga

Rodolfo Alfonso Laguardia
Universidad de La Habana-InSTEC. Ciudad de La Habana

Carlos Huerga Cabrerizo
Hospital Universitario La Paz. Madrid

Francisco Clemente Gutierrez
Complejo Hospitalario de Toledo

Julia Garayoa Roca
Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid

Ignasi Méndez Carot
Institute of Oncology Ljubljana. Eslovenia

Rafael Guerrero Alcalde
Hospital U. Clínico San Cecilio. Granada

Silvia Fernández Cerezo
Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

Irene Hernández Girón
University College Dublin. Dublín

Vocal de la SEFM

Víctor Hernández Masgrau
Hospital Universitari Sant Joan de Reus

Comisión científica

Pablo Carrasco de Fez
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

Edita:



www.auladoc.com

Periodicidad de publicación: Semestral (mayo y noviembre)

Suscripción individual (anual: 30 €). Suscripción instituciones (anual: 60 €).

D Legal: M-28926-2000. ISSN 1576-6632.

Copyright de los textos originales 2019. Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin la autorización por escrito de los titulares del Copyright.

Dirección de correo electrónico de la revista: revistafisicamedica@crein.com

Secretaría Técnica SEFM
Plaza Alquería de la Culla, 4. Oficina 804
46910 Alfafar (Valencia)
Tel. 960 11 06 54
e-mail: secretaria@sefm.es



Junta Directiva de la SEFM

Presidente

Damián Guirado Llorente

Vicepresidente

Agustín Santos Serra

Tesorera

Teresa García Martínez

Secretaria

Naia Pereda Barroeta

Vocales

Víctor Hernández Masgrau

Manuel Vilches Pacheco

Ana María Tornero López

Comisión de Deontología y Asuntos Institucionales

Presidenta

Françoise Lliso Valverde
francoiselliso@gmail.com

Bonifacio Tobarra González

Feliciano García Vicente

José Luis Carrasco Rodríguez

José Antonio Miñano Herrero

José Manuel de la Vega

Fernández

Comisión Científica

Presidente

Pablo Carrasco de Fez
pcarrasco@santpau.cat

Faustino Gómez Rodríguez

María Amor Duch Guillén

Antonio Miguel Lallena Rojo

Núria Jornet Sala

Josep María Martí Climent

Pablo Mínguez Gabiña

Yolanda Prezado

Alejandro Mazal

Irene Hernández Girón

Cristian Candela Juan

Irene Torres Espallardo

Víctor Hernández Masgrau

Consultores: Antonio Brosed Serreta

José Pérez Calatayud

Facundo Ballester Pallarés

Comisión de Docencia

Presidente

Rafael Colmenares Fernández
Radiofísico hospitalario
comisiondocencia@sefm.es

Naia Pereda Barroeta

Jaime Pérez Alija

Carlos Huerga Cabrerizo

Jaime Martínez Ortega

Diego García Pinto

Alba Montaner Alemany

Jesús García Ovejero

Comisión de Seguridad del Paciente

Presidenta

Mercè Beltrán Vilagrasa

Agustín Santos Serra

Núria Jornet Sala

Cristina Moreno Saiz

María Pinto Monedero

Carlos Prieto Martín

M^a José Rot San Juan

Pablo Saldaña Gutiérrez

Representantes

Miembros de IOMP

Ana María Tornero López, *Hospital Universitario Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria*
Víctor Hernández Masgrau, *Hospital Universitari Sant Joan de Reus*

Representantes en la EFOMP

Luis Brualla González, *Hospital General Universitario de Valencia*
Rafael Colmenares Fernández, *Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid*
Jesús García Ovejero, *Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid*

Representantes en ESTRO

Àngel Forner Forner, *Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida*
Celestino Rodríguez Cobo (Suplente), *Hospital Universitario Central de Asturias*

Representante en el Colegio Oficial de Físicos

Víctor Hernández Masgrau, *Hospital Universitari Sant Joan de Reus*

Representante en IHE

Julio Almansa López, *Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada*

Representantes

Representante en la UNE	Raquel Barquero Sanz, <i>Hospital Clínico Universitario Valladolid</i> Daniel Fernández Molina, <i>Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla</i> Oliver Díaz Montesdeoca, <i>Departamento de Matemáticas e Informática, Universidad de Barcelona</i>
Representantes en el Foro Sanitario Conjunto CSN – SEFM - SEPR	Agustín Santos Serra, <i>Hospital Provincial de Castelló. Castellón</i>
Miembros (por parte de la SEFM):	Mercè Beltrán Vilagrasa, <i>Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona</i> Teresa García Martínez, <i>Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia</i>
Representante en la Comisión Nacional de Radiofísica Hospitalaria	Damián Guirado Llorente. <i>Hospital Universitario Clínico San Cecilio. Granada</i>
Comité de Asuntos Internacionales	Ana María Tornero López Enric Fernandez-Velilla Ceprià Evangelina Martínez Leticia Irazola Rosales Montserrat Carles Fariña



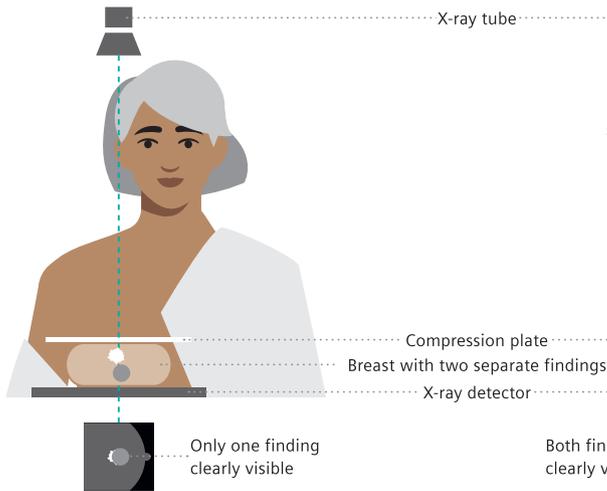
Breast Care. Early detection is key.

Unfortunately, breast cancer is still the most common cancer in women. However, detection and treatment methods are constantly improving, and with them the chances of recovery. The earlier the first tissue changes are discovered, the better the chances for a successful treatment.

The latest state-of-the-art technologies are united in our new MAMMOMAT Revelation. It enables the standard 2D breast scans as well as 3D imaging of the breast using tomosynthesis technology.

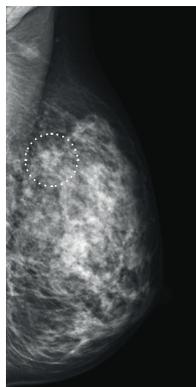
Breast care. Because we care.

2D mammography

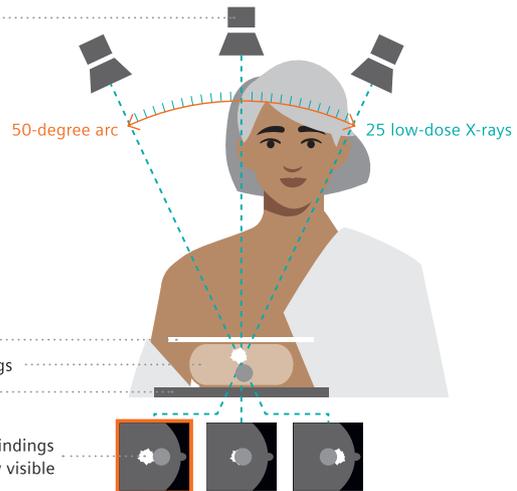


In 2D mammography, an X-ray image of the breast is taken. The breast is first compressed between two plates to spread the tissue apart. This results in a better picture and allows less radiation to be used. Our mammography system MAMMOMAT Revelation enables us to use a low radiation dose for the mammogram.

Finding is hard to see on 2D mammography scan



3D mammography/tomosynthesis



When a tomosynthesis scan is performed, 25 low-dose images are taken while the X-ray tube rotates in a 50-degree arc around the compressed breast, resulting in multiple images. These digital images are then reconstructed by a computer into a three-dimensional image set. This allows your physician to see the breast tissues more clearly in three dimensions and makes detection more accurate.*

Finding is clearly visible on tomosynthesis scan



Courtesy of Dr. Wayne Lemish, MIA Radiology, Melbourne, Australia; 1aaa025

MAMMOMAT Revelation is not commercially available in all countries. Its future availability cannot be guaranteed. *Compared to 2D mammography (FFDM). Siemens complies with all current regulations for medical devices and in vitro medical devices. Medical device for use by healthcare professionals only. This information is intended only for use by healthcare professionals only.

Grupos de trabajo SEFM

1. Revisión del plan y de los registros de tratamiento en radioterapia

Coordinadora	María Pinto Monedero, <i>Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda</i> Cristina Moreno Saiz, <i>Hospital Universitario Clínico San Cecilio. Granada</i>
Miembros	Cristina Bosó Martínez, <i>Universitair Ziekenhuis Leuven</i> Sandra Suárez Gómez, <i>Hospital Torrecárdenas, Almería</i> Carmen Ruiz Morales, <i>Hospital Universitario QuirónSalud Madrid, Pozuelo de Alarcón</i> Cristina Ansón Marcos, <i>Hospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona</i> Cristina Mínguez Aguilar, <i>Hospital Universitario La Paz, Madrid</i> Sylvia Gutiérrez Ramos, <i>Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva</i>

2. Evaluación del residente de radiofísica hospitalaria

Coordinadora	Ana María Tornero López <i>Hospital Universitario Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria</i>
Miembros	Sheila Calvo Carrillo, <i>HCU Lozano Blesa de Zaragoza</i> David Hernández, <i>H.U. La Princesa, Madrid</i> Damián Guirado Llorente, <i>Hospital Universitario Clínico San Cecilio</i> María Jesús García Hernández, <i>Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid</i> Sandra Williamso, <i>Hospital Universitario Ramón y Cajal</i>

3. Medios Humanos en Radiofísica Hospitalaria

Coordinador	José Antonio Terrón León <i>Hospital U. Virgen Macarena. Sevilla</i>
Miembros	Carles Muñoz Montplet, <i>Institut Catalá d'Oncologia. Girona</i> Josep M. Martí Climent, <i>Clínica Universitaria de Navarra</i> Pablo Mínguez Gabiña, <i>Hospital U. Cruces/Gurutzeta. Barakaldo</i> Rafael Guerrero Alcalde, <i>Hospital U. Clínico San Cecilio. Granada</i> Álvaro A. Fernández Lara, <i>Hospital U. Salamanca. Salamanca</i>

4. Funciones de los técnicos superiores en el área de Física Médica

Coordinadores	Julio Luis Martínez Valdivia, <i>Hospital Ruber Internacional</i> Sheila Ruiz Maqueda, <i>Hospital Universitario de Fuenlabrada</i>
Miembros	Luis Alejo Luque, <i>Hospital General Universitario Gregorio Marañón</i> Manuel Herranz González, <i>Hospital General Universitario de Elche</i> Isabel Palazón Cano, <i>Hospital Ruber Internacional</i> Eduardo Bardaji Bertomeu, <i>General Medical Merate</i> Rubén Abella Cereigido, <i>Hospital Universitari Sant Joan de Reus</i> Vanessa Vázquez Camello, <i>Hospital universitario de Fuenlabrada</i>

5. Pruebas de aceptación de equipos de diagnóstico por la imagen (en colaboración con: FENIN, SEPR, SERAM)

Miembros (por parte de la SEFM)	Rosa Gilarranz López, <i>Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid</i> Fernando Sierra Díaz, <i>Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid</i> José Luis Carrasco Rodríguez, <i>Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga</i>
--	--

6. Interrupción de tratamientos (en colaboración con: SEOR)

Miembros (por parte de la SEFM) Gustavo Pozo Rodríguez, *Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid*
 José Manuel de la Vega Fernández, *Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba*

7. Aplicación del modelo lineal-cuadrático en la combinación de radioterapia e hipertermia (en colaboración con: SEOR)

Miembros (por parte de la SEFM) Félix Navarro Guirado
Hospital Regional Universitario de Málaga
 Rafael Guerrero Alcalde
Hospital Universitario Clínico San Cecilio de Granada

8. Revisión del protocolo español de control de calidad en radiodiagnóstico (en colaboración con: SEPR, SERAM)

Coordinadora María Luisa Chapel Gómez
Complejo Hospitalario de Toledo

Secretario José Manuel Ordiales Solís
Hospital Universitario de Cáceres

Miembros Manuel Buades Forner, *Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia*
 Daniel Fernández Molina, *Hospital Universitario Virgen de la Macarena. Sevilla*
 Santiago Miquélez Alonso, *Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona*
 Xavier Pifarré Martínez, *Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda*
 Francisco Javier Rosales Espizua, *Hospital Universitario de Basurto. Bilbao*
 Julio Almansa López, *Hospital Virgen de las Nieves. Granada*
 Jorge Hernández Rodríguez, *Complejo Asistencial de Salamanca*
 Jose Ángel Merino Gestoso, *Complejo Hospitalario de Toledo*

9. Comisión mixta SEOR-SEFM para la elaboración de recomendaciones sobre la implementación de la protonterapia en España

Miembros Juan Diego Azcona Armendáriz
 Jorge Contreras Martínez
 Antonio Gómez Caamaño
 Daniel Alejandro Mazal
 Luis Alberto Pérez Romasanta
 Yolanda Prezado Alonso
 M^a Carmen Rubio Rodríguez
 Samuel Ruiz Arrebola

10. Dosimetría en Radiología Intervencionista (en colaboración con SEPR)

Coordinadores María Amor Duch Guillén
Institut de Tècniques Energètiques. Universitat Politècnica de Catalunya. Barcelona
 Roberto Sánchez Casanueva
Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Miembros Marta Barceló Pagès. *Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona*
 Manuel F. Rodríguez Castillo. *Hospital Universitario Virgen de Valme. Sevilla*
 Maruxa Pérez Fernández. *UTPR Galaria. Santiago de Compostela*
 Luis Alejo Luque. *Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda*
 Eva Corredoira Silva. *Hospital Universitario de Guadalajara*
 José M. Ordiales Solís. *Hospital Universitario de Cáceres*

11. Comité de seguimiento del acuerdo marco SEFM-SERFA

Miembros

Rocío Ramos Membrive. *Especialista en Radiofarmacia. Unidad de Radiofarmacia, Servicio de Medicina Nuclear (Presidenta de SERFA). Clínica Universidad de Navarra.*

Verónica Morán Velasco. *Especialista en Radiofísica Hospitalaria. Servicio Radiofísica y Protección Radiológica. Clínica Universidad de Navarra.*

Isabel Gil Viciano. *Especialista en Radiofarmacia. Servicio de Radiofarmacia. Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón.*

Agustín Santos Serra. *Especialista en Radiofísica Hospitalaria. Servicio de Radiofísica y Protección Radiológica. Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón.*

Sandra Maymó Garrido. *Especialista en Radiofarmacia. U.Assistencial Medicina Nuclear-PET. Hospital Universitari de Bellvitge, Institut Català de la Salut.*

Pablo Saldaña Gutiérrez. *Especialista en Radiofísica Hospitalaria. Servei de Física Mèdica i Protecció Radiològica. Institut Català d'Oncologia, Hospital Universitari de Bellvitge.*

ClearCheck ya es compatible con prácticamente cualquier TPS del mercado

Experimente una calidad de plan de tratamiento y eficiencia inigualables con ClearCheck®. ClearCheck es la solución que ha revolucionado los planes de tratamiento con automatización de las comprobaciones en profundidad, comparaciones rápidas de planes y documentación en tiempo real.

ClearCheck ahora se puede ejecutar como aplicación autónoma en más TPS, incluyendo los MR LINAC y los sistemas adaptativos.

Aplicación autónoma DICOM

- Neutral con respecto a las marcas de TPS

Compatibilidad de planes



✓ Fotones



✓ Electrones



✓ Braquiterapia



✓ Protones

Compatibilidad TPS

✓ RayStation®

✓ Monaco®

✓ Pinnacle®

✓ Ethos™

✓ Eclipse™

✓ Brainlab®

✓ Tomotherapy®

✓ MRIdian®

*Algunas funciones podrían estar limitadas

- Extensa funcionalidad: acelere las evaluaciones y documentación de planes y mejore la seguridad del paciente.

- ✓ Más de 50 comprobaciones de planes.
- ✓ Generación de informes en un solo clic.
- ✓ Análisis BED/EQD2.
- ✓ Módulo de comprobación de colisiones.
- ✓ Comparación de planes.
- ✓ Comprobación de estructuras.
- ✓ Suma de planes.



Distribuido en España por



Índice

Editorial	11
Artículos científicos	
Comparativa de diferentes métodos de aprendizaje automático para la clasificación de lesiones adrenales indeterminadas diagnosticadas de forma incidental en TC con contraste <i>Daniel Prieto Morán, Miguel Ángel Gómez Bermejo, Elena Canales Lachen, Ernesto García Santana, Raquel García Latorre, Miguel Cámara Gallego, Rafael Colmenares Fernández, Ana Belén Capuz Suárez, María José Béjar Navarro, Juan David García Fuentes, David Sevillano Martínez, Rafael Morís Pablos, Javier Blázquez Sanchez, Feliciano García Vicente</i>	13
Metodología para la validación de programas de cálculo de dosis en piel <i>Antonio Gañán Mora, Roberto M. Sánchez Casanueva, José Miguel Fernández Soto</i>	25
Informe	
Procedimiento recomendado para la dosimetría de pacientes en terapia con radiofármacos que incluyen ¹⁷⁷ Lu <i>Pablo Mínguez Gabiña, Nuria Carrasco Vela, Leticia Irazola Rosales, Josep María Martí-Climent, Luis Carlos Martínez Gómez, Teresa Monserrat Fuertes, Carlos Montes Fuentes, Alfredo Montes Uruen, Raquel Barquero Sanz</i>	35
Revisión de artículos	79
Reseñas de tesis doctorales	87

VERIQA - The Modular Software Platform

For comprehensive Patient QA



Treatment plan visualization
VERIQA module RT View



Treatment plan evaluation
VERIQA module RT Evaluate



Pre-treatment verification
VERIQA module RT MonteCarlo 3D



Pre-treatment and in vivo verification
VERIQA module RT EPID 3D

Your advantages

- ▶ One platform: From visualization and evaluation to verification and reporting. All in one modular platform, built on future-proof client-server architecture
- ▶ Take your workflow efficiency to a next level and automate your processes
- ▶ Track and analyse your results with the automated integration of Track-it
- ▶ Clinically proven, independent 3D dose verification tools and calculation algorithms for reliable results, independent of treatment complexity

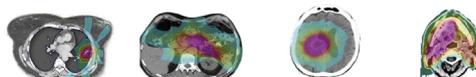


VERIQA RT MonteCarlo 3D

3D dose calculation with SciMoCa. Accurate. Fast. Automated.



Discover VERIQA RT MonteCarlo 3D



	LUNG SBRT	Pancreas	Brain	Head and neck
	3D / 7 beams 6 MV FFF	VMAT / 2 arcs / 180 CP ¹ 6 MV - SIB ²	VMAT / 1arc / 90 CP ¹ 6 MV FFF	VMAT / 2arc / 180 CP ¹ 6 MV - SIB ²
PTV volume	46.45 cm ³	589.26 cm ³	264.48 cm ³	907.74 cm ³
Dose grid size	3 x 3 x 3 mm	3 x 3 x 3 mm	2 x 2 x 2 mm	2 x 2 x 2 mm
MC accuracy	1 %	1 %	0.5 %	0.5 %
Calculation time	12 sec	30 sec	46 sec	246 sec

Calculated on a dual 12-core Intel Xeon Silver 4214 2.2 GHz server with hyperthreading (48 logical cores).

Your advantages

- ▶ Monte Carlo simulations are the most accurate method for dose calculation in radiotherapy treatment planning. With its ability to simulate the physics of photons and charged particles transport through matter, Monte Carlo can accurately compute the dose under almost any circumstances
- ▶ VERIQA RT MonteCarlo 3D comes pre-installed on a powerful server, allowing for high-speed dose computations. Calculation results are available in less than 2 minutes
- ▶ Due to its specific beam modelling process, which is based on water phantom measurements, VERIQA RT MonteCarlo 3D performs truly independent dose calculations for a reliable secondary plan check



VERIQA RT EPID 3D

True EPID dosimetry. Pre-treatment. In vivo. Fully automated.



Discover VERIQA RT EPID 3D

Advanced 3D back-projection approach

* For simplicity, the comparison of forward-projection and back-projection approach is explained using the example of in vivo EPID dosimetry. However, the same concept holds true for EPID-based pre-treatment dosimetry.

Forward approach*

Current standard of commercial products



Treatment plan is used to predict EPID images. Measured EPID images are compared against predicted EPID images.

Back-projection approach*

Used in VERIQA RT EPID 3D



EPID measured dose is back-projected into patient. Dose is reconstructed in patient anatomy and compared against planned dose.

Comparison level	EPID	Patient
Reference	Predicted EPID image/dose distribution	TPS
Visualization	2D only	3D
Comparison metrics	2D Gamma	3D Gamma, GVH, DVH
True composite (TC) as recommended by AAPM TG-218	✗	✔

Your advantages

- ▶ Detect unnoticed clinically relevant errors during pre-treatment verification and quantitatively assess their dosimetric impact
- ▶ True 3D patient dosimetry: Compare the EPID-reconstructed dose directly to the planned patient dose as well as the calculation of patient dose-volume histograms (DVHs) for both pre-treatment and in vivo dosimetry
- ▶ Phantomless, efficient and fully automated
- ▶ Clinically proven back-projection algorithm: Successfully used at The Netherlands Cancer Institute - Antoni van Leeuwenhoek Hospital (NKI-AVL) in more than 75,000 patient treatments since 2005

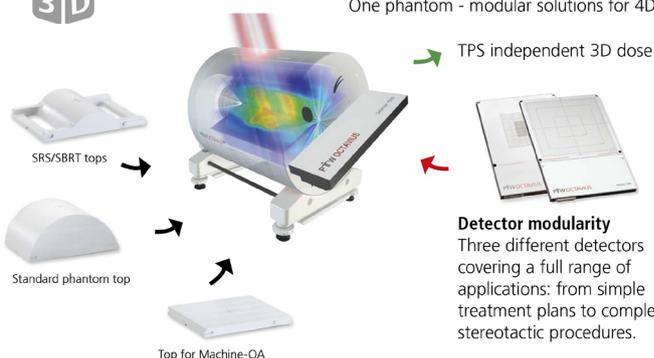


OCTAVIUS^{4D}

One phantom - modular solutions for 4D patient and machine QA



Discover OCTAVIUS 4D Detector 1600SR5



Your advantages

- ▶ Time dependent and angular dependent dose measurement
- ▶ Synchronous phantom rotation with the linac gantry
- ▶ Detector array always perpendicular to the beam - no angular dependence
- ▶ Only 4D dose verification system that measures dose in the entire phantom volume
- ▶ Verification of treatments including non-coplanar beams, off-axis target volumes, large fields and treatment plans with multiple energies

Editorial

Aparece nuestro número en plena celebración de nuestra Sociedad. Cincuenta años no se cumplen todos los días y todos debemos felicitarnos y desear que vengan otros tantos años que permitan evolucionar y seguir contribuyendo al campo de la Física Médica ya sea desde los hospitales, la investigación, el desarrollo o la docencia.

Como parte importante de esta andadura, la revista, como instrumento de comunicación científica, ha acompañado los últimos 25 años de la SEFM. Del inicial boletín se pasó a una revista que, actualmente, podemos decir que ha cumplido su mayoría de edad. El aumento de recursos materiales y formativos ha permitido que los profesionales tengan mayores líneas de desarrollo, lo que se ha ido reflejando en la calidad de los artículos recibidos. Todo ello nos ha permitido plantear mejoras como la indexación, solicitada nuevamente el pasado mes de julio.

En esta línea seguimos trabajando y publicamos dos artículos en este nuevo número. Por un lado, los autores del primero de ellos nos presentan un trabajo sobre aprendizaje automático para clasificación de lesiones a partir de la imagen diagnóstica. Nos introduce, así, en una línea muy actual de investigación relacionada con técnicas de inteligencia artificial. El uso de modelos predictivos será un gran elemento de ayuda en el diagnóstico futuro (ya casi presente) por lo que esta línea de investigación abre muchas posibilidades en cuanto al aporte que el Físico Médico, en colaboración con otros profesionales, puede realizar al avance de la práctica clínica.

La segunda contribución aborda un aspecto importante desde el punto de vista de la seguridad del paciente. El conocimiento y control preciso de la dosis en intervencionismo es fundamental en estos procedimientos ya que los niveles de dosis en piel pueden ser significativos y provocar daños en el paciente. Para la estimación de estos niveles pueden existir diversas herramientas a nuestro alcance. El artículo presenta una metodología para la validación de las mismas en el cálculo de la dosis en piel como parámetro significativo.

La lectura de ambas investigaciones es altamente recomendable por su actualidad y por las implicaciones prácticas que tienen. Os animamos a ello.

El número se completa con el Informe del Grupo de Trabajo sobre Procedimientos recomendados para la dosimetría de pacientes en tratamientos de radioterapia metabólica con Lu-177. Este informe supone la presentación de un consenso que permitirá tener una referencia clara para aquellos que han de poner en marcha esta técnica o para seguir una línea común de aquellos que ya la están llevando a cabo, lo que permitirá que los resultados sean comparables y se puedan realizar estudios que generen conclusiones sustentadas en la experiencia común. La extensión de estos tratamientos hacía imprescindible conocer los resultados del trabajo de este grupo, los cuales ahora se ponen a disposición de todos los socios.

No podemos olvidar tampoco nuestras secciones de revisión de artículos y reseña de tesis. Julia Garayoa nos presenta cinco artículos de diferentes temáticas, desde la Protección Radiológica hasta la protonterapia pasando por la dosimetría biológica, muestra una vez más de la amplitud de líneas de investigación desarrolladas por nuestros profesionales. Me gustaría también aprovechar esta ocasión para agradecer a Julia, quien ha manifestado su deseo de terminar su etapa dentro del Comité de Redacción, su participación durante estos años como editora y, en los últimos números, como responsable de esta sección. Su contribución ha sido importante para mejorar el nivel de la revista y poder contar con su participación ha sido un placer para los que hemos compartido su trabajo.

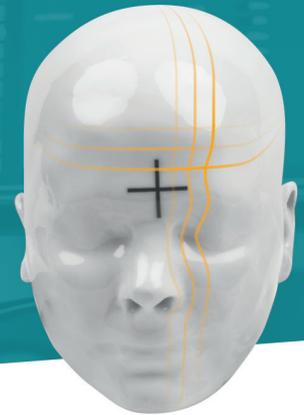
Por último, las reseñas de tesis nos presentan un trabajo de investigación en braquiterapia. Al igual que siempre indica Diego, animamos a los nuevos doctores a enviar su resumen a la revista para darle mayor difusión a su investigación.

Completamos, por tanto, un número que creemos interesante para el lector y que nos sigue animando a trabajar y mejorar la oferta que periódicamente presentamos conscientes de que la revista es un elemento esencial en nuestra SEFM que cumple 50 años. Desde aquí también quisiéramos expresar nuestra sincera felicitación a José Pérez Calatayud por ser el próximo destinatario de la medalla de oro de la SEFM. Esperamos vernos por Córdoba y compartir esta celebración en grata compañía.

Control de Calidad en radioterapia de RTsafe



RTsafe ha desarrollado **innovadores maniqués antropomórficos** y **servicios de evaluación externa** para control de calidad y validación End-to-End de procesos y planes de tratamiento de alta precisión.



Maniquí Prime

Ampliando el alcance del control de calidad.

- ⦿ Maniquí antropomórfico a partir de datos anatómicos.
- ⦿ Construido mediante impresión 3D de alta precisión.
- ⦿ Reproduce con fidelidad estructuras y densidades de la anatomía humana.
- ⦿ Permite medidas dosimétricas puntuales, 2D con película radiocrómica y 3D con geles dosimétricos.
- ⦿ Ideal para verificaciones End-to-End.



Maniquí PseudoPatient®

Verifica la seguridad del paciente durante la radioterapia.

- ⦿ Verificación pretratamiento en pacientes de radiocirugía.
- ⦿ Réplica anatómica de la cabeza del paciente.
- ⦿ Construido con los datos de TC del paciente.
- ⦿ Impresión 3D de alta precisión.
- ⦿ Posibilidad de rellenar todo el volumen cerebral de gel 3D para un análisis sin limitaciones.

Distribuido en España por



Comparativa de diferentes métodos de aprendizaje automático para la clasificación de lesiones adrenales indeterminadas diagnosticadas de forma incidental en TC con contraste

Comparison of different machine learning methods for the classification of indeterminate adrenal lesions incidentally diagnosed in contrast enhanced CT

Daniel Prieto Morán^{1,*}, Miguel Ángel Gómez Bermejo², Elena Canales Lachen², Ernesto García Santana³, Raquel García Latorre², Miguel Cámara Gallego¹, Rafael Colmenares Fernández¹, Ana Belén Capuz Suárez¹, María José Béjar Navarro¹, Juan David García Fuentes¹, David Sevillano Martínez¹, Rafael Morís Pablos¹, Javier Blázquez Sanchez², Feliciano García Vicente¹

¹ Hospital Universitario Ramón y Cajal, Servicio de Radiofísica, Madrid, España.

² Hospital Universitario Ramón y Cajal, Servicio de Radiodiagnóstico, Madrid, España.

³ Hospital Universitario Insular de Gran Canaria, Servicio de Radiodiagnóstico, Las Palmas de Gran Canaria, España.

Fecha de Recepción: 20/12/2023 - Fecha de Aceptación: 21/05/2024

Objetivo: Se realiza una comparativa de diferentes métodos de aprendizaje automático para discriminar incidentalomas suprarrenales mediante estudios de TC.

Métodos: Se obtuvieron 62 características radiómicas diferentes a partir de una muestra de 61 incidentalomas indeterminados utilizando el software de licencia libre LIFEx. Se realizaron 19 modelos predictivos empleando además diversos métodos de selección de características para optimizar la detección de lesiones malignas. Para todos ellos se evaluaron cuatro métodos de validación cruzada. El contorneado de los adenomas fue realizado por duplicado por 4 radiólogos.

Resultados: Se obtienen los valores del área bajo la curva ROC entre 0.42 (0.09-0.81) y 0.92 (0.63-1.00), y exactitud de los modelos entre 0.63 (0.43-0.79) y 0.94 (0.82-1.00). El modelo de mejor rendimiento fue la regresión logística balanceada entrenado con 14 características con un coeficiente intraclass superior a 0.9, con el que se obtuvo una exactitud de 0.94 (0.74-1.00), un AUC ROC de 0.917 (0.63-1.00), una sensibilidad de 0.92 (0.65-1.00) y especificidad de 1.00 (0.71-1.00)

Conclusiones: La evaluación, comparación y validación de diferentes modelos predictivos basados en características radiómicas nos ha permitido obtener un modelo optimizado (regresión logística balanceada con ICC > 0.9) para la detección de tumores adrenales malignos entre los incidentalomas diagnosticados de forma incidental en TC con contraste.

Palabras clave: Radiómica, inteligencia artificial, LIFEx, adenoma, incidentalomas, suprarrenal.

Purpose: A comparison of different machine learning methods to discriminate adrenal incidentalomas by CT studies was performed.

Methods: Sixty-two different features were obtained from a sample of 61 incidentalomas using the free license software LIFEx and 19 radiomic studies were performed with different models and feature selection methods to obtain the most efficient determination of possible malignancy. For all of them, four cross-validation methods were evaluated. Adenoma contouring was performed in duplicate by different radiologists evaluating all models in both groups.

Results: ROC AUC between 0.42 (0.09-0.81) and 0.92 (0.63-1.00), and accuracy of the models between 0.63 (0.43-0.79) and 0.94 (0.82-1.00). The best-performing model was the balanced logistic regression applied to the 14 features with

*Correspondencia: daniel.prieto@salud.madrid.org

<https://doi.org/10.37004/sefm/2024.25.2.001>

an intraclass coefficient greater than 0.9, with which accuracy of 0.94 (0.74-1.00), ROC AUC of 0.917 (0.63-1.00), benign recall of 0.92 (0.65-1.00) and malignant recall of 1.00 (0.71-1.00) were obtained.

Conclusions: The evaluation and validation of different models has allowed us to obtain an efficient radiomic model (balanced logistic regression ICC > 0.9) for the discrimination of adrenal incidentalomas.

Key words: Radiomics, machine learning, LIFEx, adenoma, incidentaloma, suprarenal.

1. Introducción

Los tumores suprarenales son un hallazgo incidental frecuente en las pruebas de imagen y suelen denominarse incidentalomas suprarenales.¹ Su prevalencia en los estudios radiológicos es del 3-7%.² En las series clínicas, el 80% son adenomas suprarenales, el 7% feocromocitomas, el 8% carcinomas y el 5% metástasis.³ Por diversos motivos, es probable que la frecuencia de los adenomas suprarenales esté infraestimada.⁴

A pesar de la elevada frecuencia de tumores benignos, las sociedades médicas recomiendan la realización de estudios clínicos, analíticos y radiológicos de forma sistemática en muchos pacientes para excluir tumores malignos o productores de hormonas, a pesar de ser poco frecuentes. Los incidentalomas suprarenales son motivo de un elevado número de estudios de imagen. Debido a la baja probabilidad de malignidad en la mayoría de los casos, los resultados suelen ser negativos o falsos positivos. Esto se traduce en costes significativos, estrés emocional para el paciente y una dosis de radiación que podría conllevar un riesgo de cáncer mortal similar al riesgo de que el tumor suprarenal sea maligno.^{4, 5} Por ello, es necesario mejorar la selección de pacientes para futuros estudios.

La radiómica extrae una gran cantidad de información cuantitativa de las imágenes radiológicas que podría utilizarse para elaborar modelos predictivos capaces de aumentar la precisión diagnóstica en comparación con la inspección visual o las medidas cuantitativas simples.^{6, 7}

Para ello, se desarrollan modelos matemáticos predictivos a partir de los valores de las diferentes características radiómicas obtenidas de las imágenes.

La elección del modelo adecuado es a veces una tarea compleja que requiere diferentes métodos y una evaluación detallada de los resultados. Para mejorar el resultado de los modelos y ajustar los datos a la finalidad requerida, la selección de variables desempeña un papel muy importante. El reto es aún mayor cuando la muestra se encuentra desequilibrada, existiendo pocos casos de la patología a detectar.

El objetivo de este trabajo es comparar los resultados obtenidos con diferentes modelos predictivos radiómicos y varios métodos de selección de variables en la clasificación de incidentalomas adrenales en

tomografía computerizada (TC) con contraste, entre benignos y malignos.

2. Material y métodos

2.1. Datos

Este estudio cuenta con la aprobación del comité de ética en investigación médica local. Todos los procedimientos con pacientes se realizaron siguiendo la declaración de Helsinki de 1964 y sus posteriores modificaciones.

Los pacientes seleccionados corresponden a estudios de TC realizados entre 2012 y 2020 en nuestro centro. Tres radiólogos especialistas con al menos 3 años de experiencia y un residente de tercer año realizaron la selección. Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- Tumor suprarenal mayor de 1 cm diagnosticado histológicamente o con resonancia (RM).
- Detectado por primera vez en TC con contraste en adquirida en fase venosa portal.

Se excluyeron los pacientes que presentaban:

- Hallazgos diagnósticos típicos (grasa macroscópica, ausencia de realce o calcificaciones).
- Neoplasias malignas conocidas en el momento del diagnóstico del incidentaloma.

Todas las imágenes fueron adquiridas en nuestras instalaciones con diferentes equipos TC: Siemens Somatom Sensation 64, Philips Brilliance 64, Philips Brilliance 16, Philips Incisive y Canon Aquilion One. Los protocolos de adquisición se obtuvieron a 120 kVp y con modulación de corriente activada (100-200 mAs). Para obtener características más robustas, se uniformizó el tamaño del píxel y el grosor del corte,⁸ fijando el espesor de corte de la imagen en 1,5 mm y el muestreo en x e y en 1 mm.

Se emplea el software de licencia libre LIFEx 6.3⁹ para delimitar los contornos y obtener las características. El software extrae 95 características radiómicas.¹⁰

Con una primera selección de características se eliminan aquellas que no son resultado numérico, son constantes, matrices, no se recomiendan para estudios de TC o proporcionan parámetros de cálculo o información técnica del estudio, reduciendo finalmente el número de características analizadas a 62 (Tabla 1).

Cada volumen de interés (VOI) fue delimitado por dos radiólogos diferentes de forma independiente, de los cuatro implicados, formando dos grupos separados de datos (A y B). Se analizó la correlación interoperador mediante el coeficiente de correlación intraclase (ICC)^{11, 12} para las 62 características radiómicas.

2.2. Tratamiento de los datos, modelos empleados y validación

Se emplea el lenguaje de programación Python para la manipulación de datos, estadística, obtención de modelos y validación, utilizando las librerías de aprendizaje automático más comunes (*sklearn, pandas, ...*).

Se calcula la matriz de correlación de Pearson para cada grupo (A y B) de forma separada.

Los VOI se distribuyeron entre los grupos de entrenamiento y validación siguiendo una proporción de 75% y 25% respectivamente, garantizando 12 benignos y 4 malignos en el grupo de validación. Antes de entrenar los modelos, los datos se escalan utilizando el método mínimo-máximo.¹³

Los métodos de aprendizaje automático evaluados han sido: la regresión logística (*logistic regression*) (LR),¹⁴ regresión logística balanceada (*balanced logistic regression*) (BLR),¹⁵ k-vecinos (*k-neighbors*) (kN) ($n = 3$),¹⁶ árbol de decisión (*decision tree*) (DT),¹⁷ clasificador de bosque aleatorio (*random forest*) (RF),¹⁸ clasificador de bosque aleatorio balanceado (*balanced random forest*) (BRF), clasificador de aumento del gradiente (*gradient boost classifier*) (GB),¹⁹ clasificador de aumento de gradiente supervisado (*random under-sampling AdaBoost*) (RUS)^{20,21} y clasificador ponderado por varios modelos sencillos (*easy ensemble classifier*) (EE)²².

El modelo de regresión logística balanceada se aplicó a las 62 características resultantes. Para mejorar el algoritmo, se realizaron diferentes métodos de selección de variables, entrenando el modelo con las características resultantes. Los distintos métodos utilizados son:

- Eliminación de variables fuertemente correlacionadas (Pearson). Umbral en 0.999 (10 características eliminadas) (BLR 0.999) y 0.998 (12 características eliminadas) (BLR 0.998).
- Selección de variables mediante el algoritmo clasificador de bosque aleatorio con el umbral en la mediana (31 características eliminadas) (BLR

Mediana) y la media (37 características eliminadas) (BLR Media).

- Selección iterativa de variables²³ con el estimador de bosque aleatorio (random forest estimator) (RFE) (42 características eliminadas) (BLR RFE).
- Selección de las cinco variables más importantes para el árbol de decisión (*Discretized_Histo_Entropy_log10, GLZLM_LZLGE, Conventional_HUmin, Discretized_HUQ3, GLZLM_LZE*) (57 características eliminadas) (BLR DT 5).
- Selección del valor F de ANOVA^{24, 25} (42 características eliminadas) (BLR AF).
- Variables con un coeficiente intraclase, ICC > 0.9^{11,12} (48 características eliminadas), con el fin de eliminar las incertidumbres introducidas por el radiólogo responsable y el equipo seleccionado (BLR ICC).
- Variables morfológicas (*Shape_Volume(mL), Shape_Volume(vx), Shape_Sphericity, Shape_Surface(mm2), Shape_Compacity*) (57 características eliminadas), dado que las características morfológicas, como veremos en la sección de resultados, se encuentran entre las que presentan un valor de ICC más elevado y son, en principio, las que tienen más probabilidades de diferir cuando la región de interés está delimitada por diferentes personas (BLR Mor pH).

El algoritmo de árbol de decisión se modeló con las 62 características y las 5 más importantes (DT 5MI).

Para cada modelo evaluado, se calcula la matriz de confusión (verdaderos y falso positivos/negativos), se representa la curva ROC y se obtienen los valores de la exactitud ("accuracy"), sensibilidad (tasa de verdaderos positivos, "benign recall"), especificidad (tasa de verdaderos negativos, "specificity") y *f1-score*.

Los métodos de aprendizaje automático se validaron mediante validación cruzada utilizando cuatro métodos, dos generales²⁶ *k-fold* y *shuffle split*, y sus versiones estratificadas^{27,28} para muestras balanceadas, *k-fold* estratificado y *shuffle split* estratificado.²⁹ En todos los casos, se utilizaron tres subgrupos de cálculo obteniendo la precisión para cada uno de ellos y la desviación estándar de los tres valores.

El intervalo de confianza se obtuvo mediante el método *out-of-bag bootstrapping*,³⁰ realizando 200 iteraciones. Presentando en este trabajo para cada una de las métricas el intervalo de confianza del 95%.

3. Resultados

La selección de pacientes detallada anteriormente dio como resultado un total de 61 VOIs, de las cuales 49 correspondían a tumores benignos y 12 a malignos.

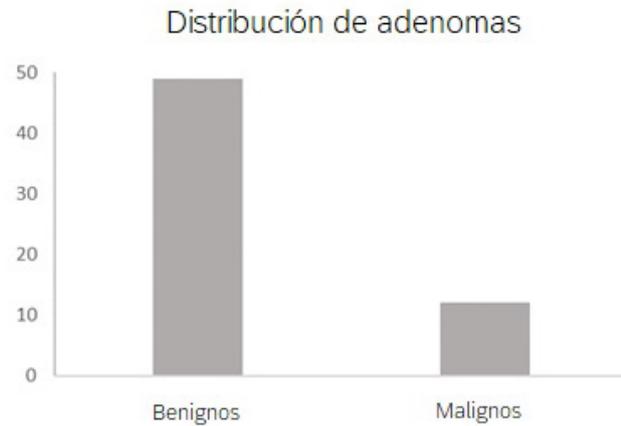


Fig. 1. Comparación entre el número de tumores benignos y malignos del estudio.

Dados los dos grupos de 61 regiones de interés, se obtuvieron los ICC del análisis intraclase entre el grupo A y B, para las 62 características obtenidas, tal como se presenta en la Tabla 1.

Tabla 1. Lista de las características empleadas ordenadas por el coeficiente intraclase obtenido.

FEATURES	ICC
CONVENTIONAL_HUQ2	0.97 (0.94-0.98)
CONVENTIONAL_HUQ3	0.96 (0.94-0.98)
CONVENTIONAL_HUQ1	0.96 (0.93-0.97)
GLZLM_ZLNU	0.96 (0.92-0.97)
CONVENTIONAL_HUmean	0.95 (0.93-0.97)
GLRLM_RLNU	0.95 (0.92-0.97)
SHAPE_Volume(mL)	0.95 (0.91-0.97)
SHAPE_Volume(vx)	0.95 (0.91-0.97)
NGLDM_Busyness	0.94 (0.91-0.97)
CONVENTIONAL_HUcalciumAgatstonScore[onlyForCT]	0.94 (0.90-0.96)
GLZLM_GLNU	0.94 (0.89-0.96)
SHAPE_Surface(mm2)[onlyFor3DROI]	0.93 (0.89-0.96)
GLRLM_GLNU	0.93 (0.88-0.96)
SHAPE_Compacity[onlyFor3DROI]	0.92 (0.85-0.95)
GLCM_Entropy_log2[=JointEntropy]	0.81 (0.70-0.88)
GLCM_Entropy_log10	0.81 (0.70-0.88)
CONVENTIONAL_HUmax	0.78 (0.66-0.86)

Tabla 1 (cont.). Lista de las características empleadas ordenadas por el coeficiente intraclase obtenido.

FEATURES	ICC
NGLDM_Coarseness	0.77 (0.65-0.86)
GLCM_Correlation	0.65 (0.48-0.77)
GLRLM_SRHGE	0.62 (0.44-0.75)
GLRLM_HGRE	0.60 (0.41-0.74)
CONVENTIONAL_HUstd	0.59 (0.40-0.73)
DISCRETIZED_AUC_CSH	0.58 (0.39-0.73)
DISCRETIZED_HISTO_Entropy_log2	0.54 (0.34-0.70)
DISCRETIZED_HISTO_Entropy_log10	0.54 (0.34-0.70)
GLCM_Dissimilarity	0.48 (0.26-0.65)
DISCRETIZED_HUQ2	0.48 (0.26-0.65)
GLCM_Contrast[=Variance]	0.46 (0.24-0.64)
SHAPE_Sphericity[onlyFor3DROI]	0.44 (0.22-0.62)
GLZLM_LZHGE	0.40 (0.17-0.58)
DISCRETIZED_HISTO_Energy[=Uniformity]	0.39 (0.15-0.58)
GLCM_Homogeneity[=InverseDifference]	0.39 (0.15-0.58)
DISCRETIZED_HUmax	0.37 (0.13-0.56)
GLZLM_HGZE	0.34 (0.10-0.55)
DISCRETIZED_HUQ3	0.30 (0.06-0.52)
GLCM_Energy[=AngularSecondMoment]	0.29 (0.04-0.50)
GLRLM_LRHGE	0.29 (0.04-0.50)
GLZLM_SZE	0.27 (0.02-0.48)
DISCRETIZED_HUSkewness	0.26 (0.02-0.48)
GLZLM_ZP	0.26 (0.01-0.48)
DISCRETIZED_HUmin	0.24 (0.00-0.45)
GLRLM_SRE	0.23 (-0.02-0.45)
GLZLM_SZHGE	0.23 (-0.02-0.45)
GLRLM_RP	0.20 (-0.03-0.45)
NGLDM_Contrast	0.16 (-0.05-0.42)
CONVENTIONAL_HUSkewness	0.16 (-0.10-0.39)
GLRLM_LRE	0.14 (-0.09-0.39)
GLZLM_LGZE	0.12 (-0.11-0.37)
CONVENTIONAL_HUmin	0.11 (-0.14-0.35)
DISCRETIZED_HUQ1	0.09 (-0.16-0.33)

Tabla 1 (cont.). Lista de las características empleadas ordenadas por el coeficiente intraclase obtenido.

FEATURES	ICC
GLZLM_SZLGE	0.06 (-0.20-0.30)
DISCRETIZED_HUExcessKurtosis	0.05 (-0.20-0.30)
DISCRETIZED_HUKurtosis	0.05 (-0.20-0.29)
CONVENTIONAL_HUExcessKurtosis	0.05 (-0.20-0.29)
CONVENTIONAL_HUKurtosis	0.05 (-0.20-0.28)
DISCRETIZED_HUstd	0.03 (-0.22-0.28)
GLZLM_LZE	0.02 (-0.24-0.27)
GLRLM_SRLGE	0.02 (-0.24-0.27)
GLRLM_LGRE	0.01 (-0.25-0.26)
DISCRETIZED_HUmean	0.00 (-0.25-0.25)
GLZLM_LZLGE	-0.01 (-0.26-0.24)
GLRLM_LRLGE	-0.04 (-0.28-0.21)

Las matrices de correlación de Pearson (Figs. 2 y 3) muestran que sólo una minoría de variables presentan fuertes correlaciones entre sí.

Los métodos de aprendizaje automático que utilizan algoritmos que tienen en cuenta el desequilibrio de los datos de la muestra (BLR, BRF) mejoran los resultados obtenidos en la matriz de confusión con respecto a sus análogos que no lo tienen en cuenta. Esto es más significativo en el grupo A que en el grupo B.

Para localizar los métodos con un mejor grado de ajuste, representamos gráficamente los valores de exactitud, el área bajo la curva ROC (“AUC ROC”) y los valores de sensibilidad y especificidad de todos los modelos evaluados (Fig. 4).

El clasificador gradient boost classifier, random under-sampling integrated in the learning of AdaBoost y los modelos de árbol de decisión con sólo las cinco características más importantes son los modelos para los que la exactitud y el área bajo la curva ROC obtienen valores más bajos.

Sólo dos de los métodos evaluados presentaron, para cualquiera de los conjuntos de datos, un área bajo la curva ROC inferior a 0.5. Los mejores resultados de

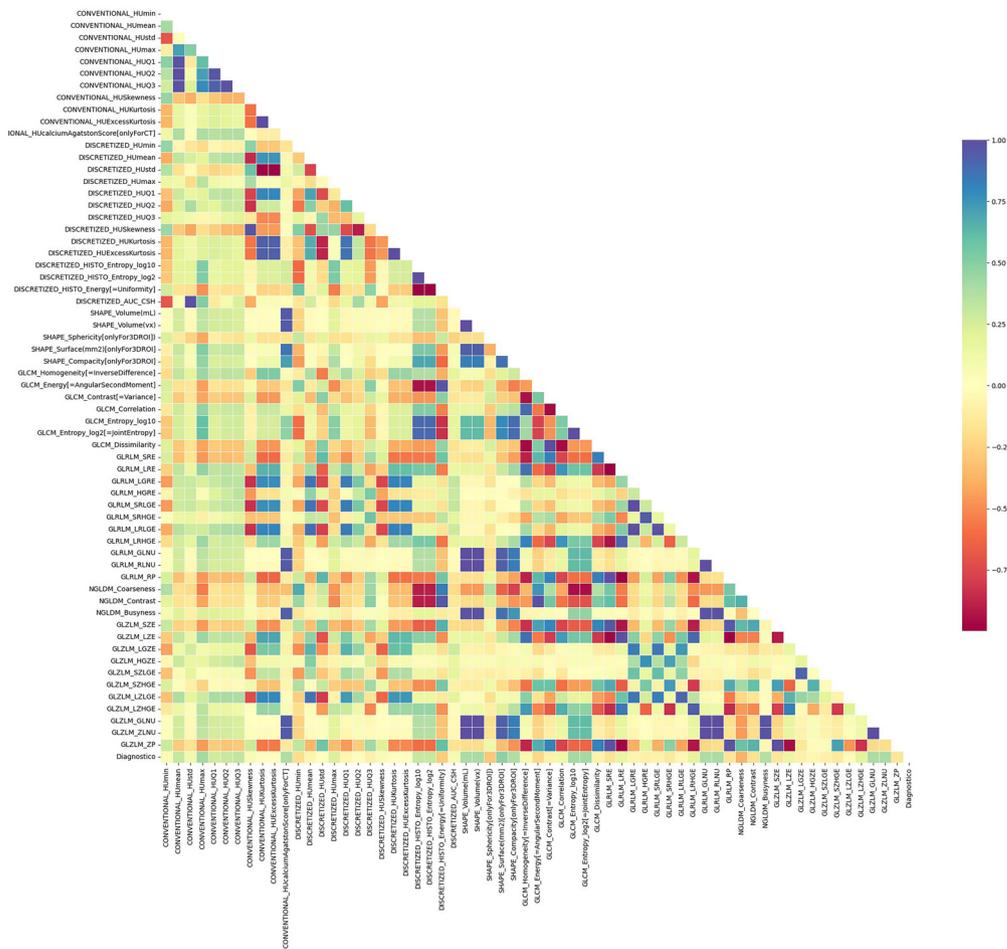


Fig. 2. Matriz de correlación para el grupo A.

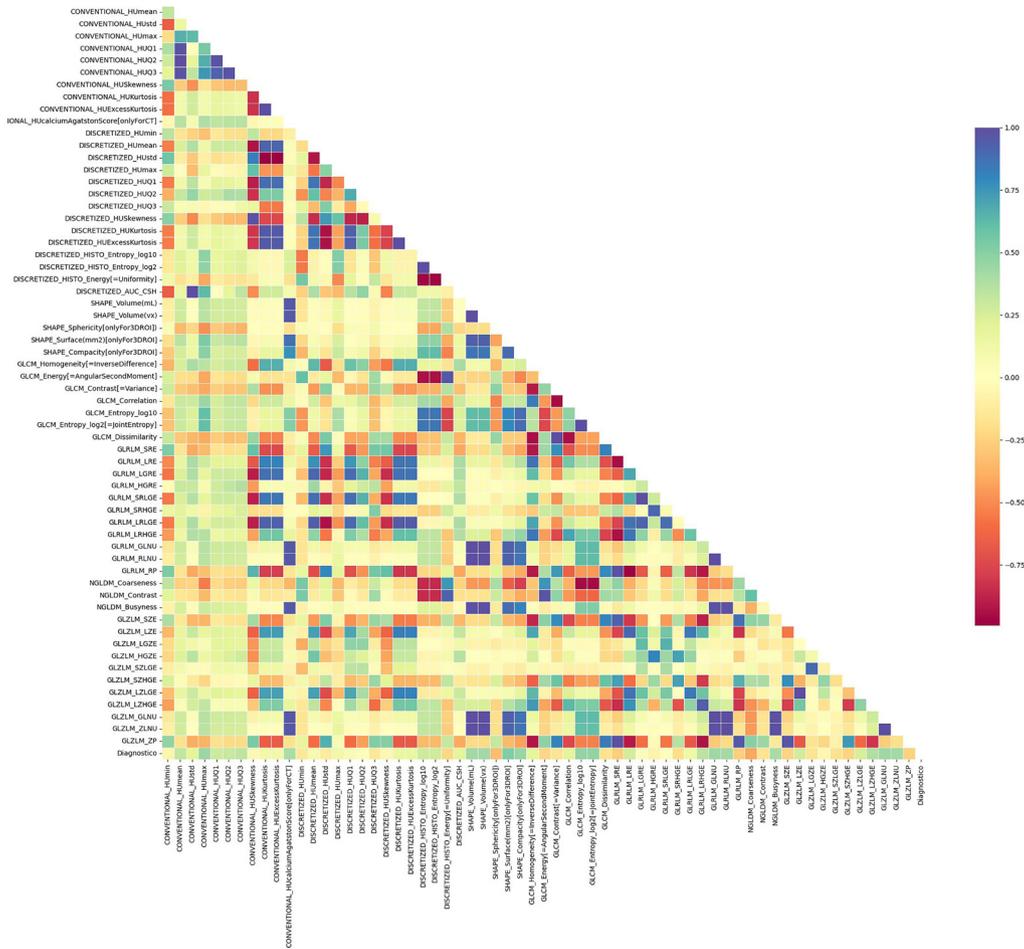


Fig. 3. Matriz de correlación para el grupo B.

la curva ROC fueron los correspondientes a la regresión logística balanceada con selección de variables ANOVA y con selección de variables ICC > 0.9. La implementación de forma conjunta de ambos métodos de selección de variables, (ICC y ANOVA) devuelve exactamente las variables morfológicas, obteniendo por tanto los mismos resultados ya evaluados.

Todos los valores de exactitud fueron superiores al 60%. El peor resultado se obtuvo para la selección de variables que escoge las variables más importantes para el modelo de árbol de decisión. Y el mejor es para la regresión logística balanceada con selección de variables ANOVA, 0.94 (0.82-1.00), y con selección de variables ICC > 0.9, 0.92 (0.74-1.00).

Dada la importancia del valor de la especificidad, en la Fig. 4 comparamos los valores de sensibilidad y especificidad de todos los modelos evaluados, con el fin de visualizar si existe o no una pérdida en el valor de sensibilidad. Obtuvimos una tasa de acierto para los adenomas benignos siempre superior al 50% sin observar una pérdida debido a la mejora en la tasa de acierto para los adenomas malignos.

Dado que nuestro trabajo es una clasificación binaria, el método de regresión logística es adecuado, por ello, estudiamos el impacto de utilizar diferentes métodos de selección de variables. La Fig. 5 muestra la desviación estándar de la exactitud de las tres submuestras ($k = 3$) obtenidas con los cuatro métodos diferentes de validación cruzada. La desviación estándar de la exactitud obtenida en cada uno de los métodos se sitúa entre 0 y 0.24.

A la vista de los resultados, consideramos que los métodos de aprendizaje automático adecuados para nuestra muestra son aquellos que presentan al menos:

- Una especificidad de 0.75 para ambos grupos (detección de al menos el 75%).
- Área bajo la curva ROC > 0.7 para ambos grupos.
- Desviación estándar de la exactitud en los diferentes métodos de validación cruzada < 0.2.

Así, los tres modelos que cumplen estas condiciones (Figs. 4 y 5) son:

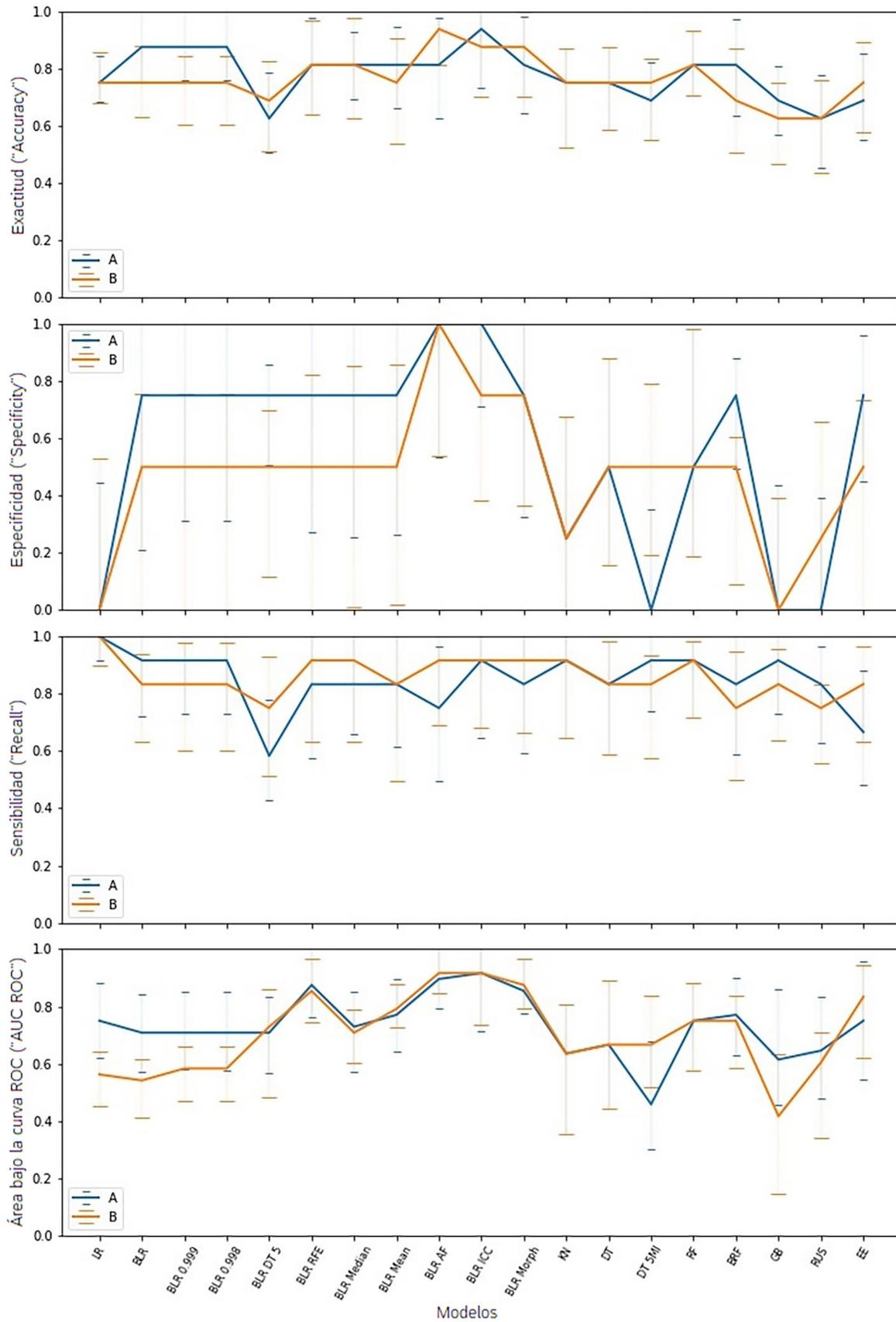


Fig. 4. Exactitud, especificidad, sensibilidad, y AUC ROC para todos los modelos evaluados en ambos grupos (A and B). Intervalos de confianza del 95%.

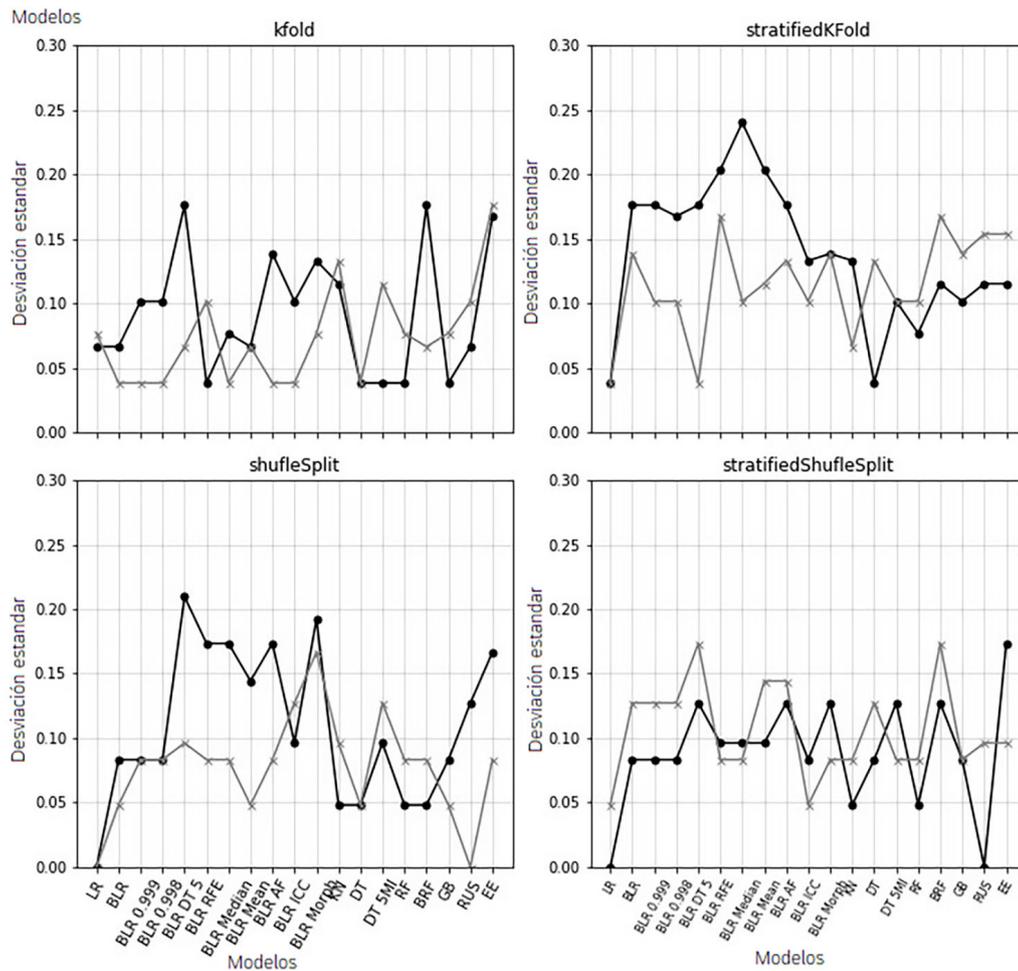


Fig. 5. Desviación estándar de la exactitud en cada grupo para los cuatro modelos de validación cruzada ($k=3$): k-fold, shuffle split, stratified k-fold and stratified shuffle split.

- Regresión logística balanceada. Selección de características ANOVA.
- Regresión logística balanceada. Selección de características ICC > 0.9.
- Regresión logística balanceada. Selección de características sólo morfológicas.

Los resultados de exactitud, área bajo la curva ROC, especificidad y sensibilidad de estos métodos se presentan en la tabla 2.

En el caso de la selección de variables por el método ANOVA, se obtuvo un 100% de predicción de casos malignos para ambos grupos, único modelo en el que se dio esta situación, 1.00 (0.54-1.00) para el grupo A y 1.00 (0.54-1.00) para el B.

Considerando los resultados, las principales diferencias entre los métodos radican en dos puntos:

- en la validación cruzada, que en el caso de la selección de variables por el ICC > 0.9 presenta una des-

viación estándar menor en los valores de exactitud obtenidos en los métodos estratificados

- el área bajo la curva ROC, que presenta el valor más alto para la selección de variables por ICC > 0.9 en ambos grupos

4. Discusión

Los estudios radiómicos en adenomas son trabajos novedosos, no encontrándose un gran número de estudios en la literatura,³¹ pero pueden ser muy útiles en el desarrollo de la práctica clínica. La gran mayoría de estos autores tienen un número relativamente pequeño de pacientes^{32,33} debido a que en pocos casos se confirma el diagnóstico de adenoma mediante RM o estudios histológicos. Es interesante disponer de estos estudios como ocurre en otras patologías.^{34,35} Los métodos de aprendizaje automático evaluados en nuestro estudio son ampliamente conocidos³⁶ y evaluados en estudios similares, tanto en otras pato-

Tabla 2. Exactitud, área bajo la curva ROC, especificidad y sensibilidad validados con cuatro métodos de validación cruzada ($k = 3$) para los tres mejores métodos de aprendizaje automático.

Modelo	Grupo	Exactitud ("Accuracy")	Área bajo la curva ROC ("AUC ROC")	Especificidad ("Specificity")	Sensibilidad ("Recall or sensitivity")	Validación cruzada ($k=3$) (valor medio / Desviación estándar)			
						k-F	S.S	S.k-F	S.S.S
BLR ICC	A	0.94 (0.74-1.00)	0.92 (0.63-1.00)	1.00 (0.71-1.00)	0.92 (0.65-1.00)	0.76 / 0.10	0.72 / 0.10	0.67 / 0.13	0.67 / 0.08
	B	0.88 (0.71-1.00)	0.92 (0.55-1.00)	0.75 (0.39-1.00)	0.92 (0.68-1.00)	0.78 / 0.04	0.72 / 0.13	0.69 / 0.10	0.69 / 0.04
BLR-AF	A	0.81 (0.62-0.97)	0.90 (0.44-1.00)	1.00 (0.54-1.00)	0.75 (0.50-0.96)	0.69 / 0.14	0.72 / 0.17	0.67 / 0.18	0.69 / 0.13
	B	0.94 (0.82-1.00)	0.92 (0.46-1.00)	1.00 (0.54-1.00)	0.92 (0.69-1.00)	0.69 / 0.04	0.67 / 0.08	0.67 / 0.13	0.75 / 0.14
BLR-Morph	A	0.81 (0.64-0.98)	0.85 (0.43-1.00)	0.75 (0.33-1.00)	0.83 (0.59-1.00)	0.73 / 0.13	0.72 / 0.10	0.76 / 0.14	0.81 / 0.13
	B	0.88 (0.71-1.00)	0.88 (0.50-1.00)	0.75 (0.38-1.00)	0.92 (0.67-1.00)	0.76 / 0.08	0.75 / 0.17	0.76 / 0.14	0.83 / 0.08

logías,³⁷⁻³⁹ en otras técnicas de imagen,^{38,40} como en estudios similares.⁴¹

No se han estudiado otras posibles modalidades de imagen, dado que se busca la utilidad en estos casos incidentales encontrados en los estudios CT.

Las características morfológicas (4) muestran valores de ICC superiores a 0.9, lo que demuestra un buen grado de concordancia entre los *VOI* definidos por los radiólogos.

Dada la matriz de confusión, consideramos que el mejor resultado es siempre aquel en el que se detectan mejor los casos malignos, dada la importancia crucial de identificar con fiabilidad y actuar con rapidez en los casos de sospecha de malignidad.

Dado que nuestra muestra está desequilibrada, debido a los pocos casos malignos (Fig. 1), el uso de un modelo balanceado está claramente justificado.

Los métodos de aprendizaje automático RBC y GBC no son recomendables para la clasificación de adenomas tal y como se han desarrollado en este trabajo, ya que los resultados obtenidos de exactitud, especificidad y área bajo la curva ROC se encuentran entre los valores más bajos obtenidos en la comparativa.

En el caso de la selección de características fuertemente correlacionadas se recurre a valores altos de correlación (0.999 y 0.998) con el fin de enfatizar la pequeña repercusión de su omisión en nuestro estudio, respecto a su inclusión en el método de regresión logística balanceada, a pesar de su clara correlación.

La combinación de los métodos de selección de variables ANOVA y ICC selecciona las variables que hemos catalogado como morfológicas, lo que permite pensar que estas características son, de las seleccionadas, las que mejor explican la varianza de la variable dependiente.

En el caso de la validación *k-fold* y submuestras analizadas pueden no tener casos malignos o tener un número significativamente elevado de casos malignos, lo que mejorará la exactitud en ambas situaciones. Esto también afecta a la desviación estándar observada en la Fig. 5, donde la mayoría de los modelos presentan desviaciones mayores para las validaciones cruzadas con algoritmos estratificados. A pesar de presentar valores ligeramente superiores en algunos métodos, estas discrepancias entre los valores de exactitud de cada submuestra son pequeñas, por lo que todos los modelos evaluados pueden considerarse aceptables.

El resultado obtenido en el método de regresión logística balanceada con la selección de las variables más importantes para el modelo de árbol de decisión es inferior al resto (Fig. 4), ya que el grado de importancia evaluado para este modelo no lo es necesariamente en el caso de la regresión logística balanceada.

Así, podemos considerar este modelo, BLR ICC > 0.9, como el de mejor capacidad para clasificar correctamente los tumores suprarrenales en nuestro estudio. Observamos que esto se debe a que hemos utilizado las variables con mayor correlación entre los diferentes estudios al ser realizados en diferentes equipos (5 TC) y contorneados por diferentes especialistas, adaptándose de forma más eficiente a nuestra institución al estar evaluando lesiones encontradas incidentalmente.

Los métodos evaluados son dependientes de la muestra utilizada limitando su extrapolación a otras muestras de estudio.

El método de aprendizaje automático finalmente seleccionado será el obtenido para el grupo A, ya que se obtiene un 100% de predicción de lesiones malignas.

Los resultados obtenidos son consistentes incluso con los presentados en estudios realizados con un menor sesgo debido al uso de una única unidad de TC^{32,42,43}. Como en nuestro estudio, otros autores^{32, 41,42} obtienen mejores resultados con el empleo de la regresión logística como método de aprendizaje automático.

5. Conclusiones

En un estudio radiómico, la evaluación de diferentes algoritmos será decisiva para encontrar un método de aprendizaje automático satisfactorio. Para ello, evaluamos los modelos en términos de exactitud, área bajo la curva ROC, especificidad y sensibilidad, seguido de diferentes métodos de validación cruzada que nos permitieron evaluar la muestra frente a ellos.

En nuestro estudio, el método que mejor clasifica los tumores suprarrenales es el modelo de regresión logística balanceada utilizando selección de variables por ICC > 0.9. Se obtuvieron unos resultados de especificidad de 1.00 (0.71-1.00) (100% de detección).

La obtención de un método de aprendizaje automático tan eficiente nos permite adecuar las pruebas de los pacientes en función de los tiempos de espera, dando prioridad en la lista a aquellos pacientes con sospecha de malignidad.

6. Conflictos

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

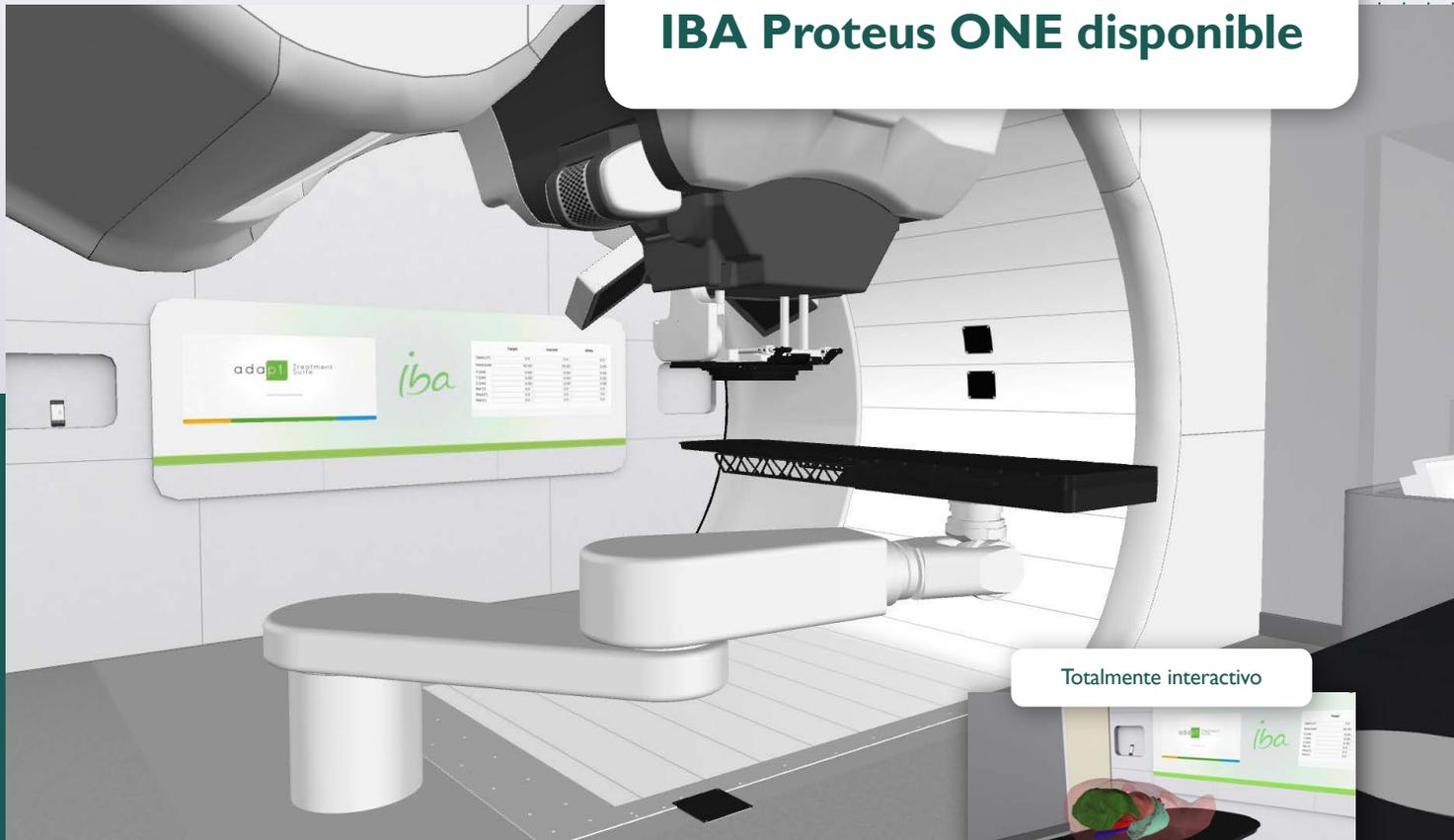
References

- Saruta T, Suzuki H, Shibata H. Adrenal incidentaloma. *Nippon Naibunpi Gakkai zasshi* 1993; 69(5): 509–519. https://doi.org/10.1507/endocrine.1927.69.5_509
- Mayo-Smith WW, Song JH, Boland GL, et al. Management of Incidental Adrenal Masses: A White Paper of the ACR Incidental Findings Committee. *J. Am. Coll. Radiol.* 2017; 14(8): 1038–1044. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacr.2017.05.001>
- Terzolo M, Stigliano A, Chiodini I, et al. AME position statement on adrenal incidentaloma. *Eur. J. Endocrinol.* 2011; 164(6): 851–870. <https://doi.org/10.1530/EJE-10-1147>
- Cawood TJ, Hunt PJ, O'Shea D, Cole D, Soule S. Recommended evaluation of adrenal incidentalomas is costly, has high false-positive rates and confers a risk of fatal cancer that is similar to the risk of the adrenal lesion becoming malignant; time for a rethink? *Eur. J. Endocrinol.* 2009; 161(4): 513–527. <https://doi.org/10.1530/EJE-09-0234>
- Welch HG, Black WC. Overdiagnosis in cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2010; 102(9): 605–613. <https://doi.org/10.1093/jnci/djq099>
- Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images are more than pictures, they are data. *Radiology* 2016; 278(2): 563–577. <https://doi.org/10.1148/radiol.2015151169>
- Larue RTHM, Defraene G, De Ruyscher D, Lambin P, Van Elmpt W. Quantitative radiomics studies for tissue characterization: A review of technology and methodological procedures. *Br. J. Radiol.* 2017; 90(1070). <https://doi.org/10.1259/bjr.20160665>
- Ligero M, Jordi-Ollero O, Bernatowicz K, et al. Minimizing acquisition-related radiomics variability by image resampling and batch effect correction to allow for large-scale data analysis. *Eur. Radiol.* 2021; 31(3): 1460–1470. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-07174-0>
- Nioche C, Orhac F, Boughdad S, et al. Lifex: A freeware for radiomic feature calculation in multimodality imaging to accelerate advances in the characterization of tumor heterogeneity. *Cancer Res.* 2018; 78(16): 4786–4789. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-18-0125>
- Nioche C, Orhac F, Buvat I. Texture — User Guide Local Image Features Extraction. <https://www.lifexsoft.org/images/phocagallery/documentation/ProtocolTexture/UserGuide/TextureUserGuide.pdf> (2023).
- Carrasco JL, Jover L. Estimating the Generalized Concordance Correlation Coefficient through Variance Components. *Biometrics* 2003; 59(4): 849–858. <https://doi.org/10.1111/j.0006-341X.2003.00099.x>
- Lahey MA, Downey RG, Saal FE. Intraclass correlations: There's more there than meets the eye. *Psychol. Bull.* 1983; 93(3): 586–595. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.93.3.586>
- Raju VNG, Lakshmi KP, Jain VM, Kalidindi A, Padma V. Study the Influence of Normalization/Transformation process on the Accuracy of Supervised Classification. *Proc. 3rd Int. Conf. Smart Syst. Inven. Technol. ICSSIT 2020 2020; (Icassit): 729–735.* <https://doi.org/10.1109/ICSSIT48917.2020.9214160>
- Peeken JC, Shouman MA, Kroenke M, et al. A CT-based radiomics model to detect prostate cancer lymph node metastases in PSMA radioguided surgery patients. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2020; 47(13): 2968–2977. <https://doi.org/10.1007/s00259-020-04864-1>
- Zhang H, Li Z, Shahriar H, Tao L, Bhattacharya P, Qian Y. Improving prediction accuracy for logistic regression on imbalanced datasets. *Proc. - Int. Comput. Softw. Appl. Conf.* 2019; 1: 918–919. <https://doi.org/10.1109/COMPSAC.2019.00140>
- Zhou CY, Chen YQ. Improving nearest neighbor classification with cam weighted distance. *Pattern Recognit.* 2006; 39(4): 635–645. <https://doi.org/10.1016/j.patcog.2005.09.004>
- Quinlan JR. Induction of decision trees. *Mach. Learn.* 1986; 1(1): 81–106. <https://doi.org/10.1007/bf00116251>
- Jin Z, Shang J, Zhu Q, Ling C, Xie W, Qiang B. RFRSF: Employee Turnover Prediction Based on Random Forests and Survival Analysis. *Lect. Notes Comput. Sci. (including Subser. Lect. Notes Artif. Intell. Lect. Notes Bioinformatics)* 2020; 12343 LNCS: 503–515. https://doi.org/10.1007/978-3-030-62008-0_35
- de Jesus FM, Yin Y, Mantzorou-Kyriaki E, et al. Machine learning in the differentiation of follicular lymphoma from diffuse large B-cell lymphoma with radiomic [18F]FDG PET/CT features. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2022; 49(5): 1535–1543. <https://doi.org/10.1007/s00259-021-05626-3>
- Masters T. Multilayer Feedforward Networks. *Pract. Neural Netw. Recipes C++* 1993; 77–116.

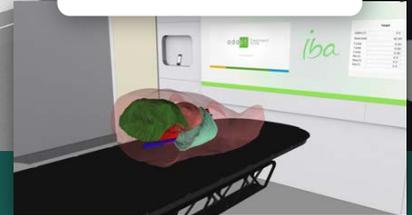
21. Seiffert C, Khoshgoftaar TM, Van Hulse J, Napolitano A. RUSBoost: A hybrid approach to alleviating class imbalance. *IEEE Trans. Syst. Man, Cybern. Part A Systems Humans* 2010; 40(1): 185–197. <https://doi.org/10.1109/TSMCA.2009.2029559>
22. Martínez-García JM, Suárez-Araujo CP, Báez PG. SNEOM: A sanger network based extended over-sampling method. Application to imbalanced biomedical datasets. *Lect. Notes Comput. Sci. (including Subser. Lect. Notes Artif. Intell. Lect. Notes Bioinformatics)* 2012; 7666 LNCS(PART 4): 584–592. https://doi.org/10.1007/978-3-642-34478-7_71
23. Sharma N V., Yadav NS. An optimal intrusion detection system using recursive feature elimination and ensemble of classifiers. *Microprocess. Microsyst.* 2021; 85(June): 104293. <https://doi.org/10.1016/j.micpro.2021.104293>
24. Hasan KA, Hasan MAM. Prediction of Clinical Risk Factors of Diabetes Using Multiple Machine Learning Techniques Resolving Class Imbalance. *ICCIT 2020 - 23rd Int. Conf. Comput. Inf. Technol. Proc.* 2020; (December). <https://doi.org/10.1109/ICCIT51783.2020.9392694>
25. Ding H, Feng PM, Chen W, Lin H. Identification of bacteriophage virion proteins by the ANOVA feature selection and analysis. *Mol. Biosyst.* 2014; 10(8): 2229–2235. <https://doi.org/10.1039/c4mb00316k>
26. Berrar D. Cross-validation. *Encycl. Bioinforma. Comput. Biol. ABC Bioinforma.* 2018; 1–3(January 2018): 542–545. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809633-8.20349-X>
27. Risk C, James PMA. Optimal Cross-Validation Strategies for Selection of Spatial Interpolation Models for the Canadian Forest Fire Weather Index System. *Earth Sp. Sci.* 2022; 9(2): 1–17. <https://doi.org/10.1029/2021EA002019>
28. Liu X, Lu J, Zhang G, et al. A machine learning approach yields a multiparameter prognostic marker in liver cancer. *Cancer Immunol. Res.* 2021; 9(3): 337–347. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-20-0616>
29. Harrigan MP, Sultan MM, Hernández CX, et al. MSMBUILDER: Statistical Models for Biomolecular Dynamics. *Biophys. J.* 2017; 112(1): 10–15. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2016.10.042>
30. Raschka S. Model Evaluation, Model Selection, and Algorithm Selection in Machine Learning. 2018; <http://arxiv.org/abs/1811.12808>
31. Crimi F, Quaia E, Cabrelle G, et al. Diagnostic Accuracy of CT Texture Analysis in Adrenal Masses: A Systematic Review. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23(2). <https://doi.org/10.3390/ijms23020637>
32. Elmohr MM, Fuentes D, Habra MA, et al. Machine learning-based texture analysis for differentiation of large adrenal cortical tumours on CT. *Clin. Radiol.* 2019; 74(10): 818.e1-818.e7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.crad.2019.06.021>
33. Lisa M. Ho, Ehsan Samei, Maciej A. Mazurowski, Yuese Zheng, Brian C. Allen, Rendon C. Nelson and DM. Can Texture Analysis Be Used to Distinguish Benign From Malignant Adrenal Nodules on Unenhanced CT, Contrast-Enhanced CT, or In- Phase and Opposed-Phase MRI? *Am. J. Roentgenol.* 2019; 212:3(March): 554–561. <https://doi.org/10.2214/AJR.18.20097>
34. Sun PAN, Wang D, Mok VCT, Shi LIN. Comparison of Feature Selection Methods and Machine Learning Classifiers for Radiomics Analysis in Glioma Grading. 2019; 7.
35. Ni M, Wang L, Yu H, et al. Radiomics Approaches for Predicting Liver Fibrosis With Nonenhanced T1-Weighted Imaging: Comparison of Different Radiomics Models. 2021; <https://doi.org/10.1002/jmri.27391>
36. Prinzi F, Currier T, Gaglio S, Vitabile S. Shallow and deep learning classifiers in medical image analysis. *Eur. Radiol. Exp.* 2024; 2. <https://doi.org/10.1186/s41747-024-00428-2>
37. Naseri H, Skamene S, Tolba M, et al. Radiomics - based machine learning models to distinguish between metastatic and healthy bone using lesion - center - based geometric regions of interest. *Sci. Rep.* 2022; 1–13. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-13379-8>
38. Decoux A, Duron L, Habert P, et al. Comparative performances of machine learning algorithms in radiomics and impacting factors. *Sci. Rep.* 2023; 1–10. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-39738-7>
39. Parmar C, Grossmann P, Bussink J, Lambin P, Aerts HJWL. Machine Learning methods for Quantitative Radiomic Biomarkers. *Nat. Publ. Gr. n.d.*; 1–11. <https://doi.org/10.1038/srep13087>
40. Shao S, Zheng N, Mao N, et al. A triple-classification radiomics model for the differentiation of pleomorphic adenoma, Warthin tumour, and malignant salivary gland tumours on the basis of diffusion-weighted imaging. *Clin. Radiol.* 2021; 76(6): 472.e11-472.e18. <http://dx.doi.org/10.1016/j.crad.2020.10.019>
41. Qi S, Zuo Y, Chang R, Huang K, Liu J, Zhang Z. Using CT radiomic features based on machine learning models to subtype adrenal adenoma. 2023; 1–12. <https://doi.org/10.1186/s12885-023-10562-6>
42. Zheng Y, Liu X, Zhong Y, Lv F, Yang H. A Preliminary Study for Distinguish Hormone-Secreting Functional Adrenocortical Adenoma Subtypes Using Multiparametric CT Radiomics-Based Machine Learning Model and Nomogram. *Front. Oncol.* 2020; 10(September): 1–11. <https://doi.org/10.3389/func.2020.570502>
43. Winkelmann MT, Gassenmaier S, Walter SS, et al. Differentiation of adrenal adenomas from adrenal metastases in single-phased staging dual-energy CT and radiomics. *Diagnostic Interv. Radiol.* 2022; 28(3): 208–216. <https://doi.org/10.5152/dir.2022.21691>

Simulador de protonterapia VERT para formación

IBA Proteus ONE disponible



Totalmente interactivo



Modelos de administración de dosis



Comparación de distribución de dosis



Mejora el plan de estudios actual con tecnología punta.



Introduce las últimas técnicas clínicas sin necesidad de prácticas en clínica.



Compara los planes de tratamiento con protones y fotones.



Garantiza que los estudiantes reciban enseñanzas y competencias más actualizadas.



Póngase en la vanguardia de la enseñanza de radioterapia.

VERTUAL

Distribuido en España por:

APLICACIONES TECNOLÓGICAS | RADIATION PROTECTION & MEDICAL

Tel: (+34) 91 352 54 54 | atfísica@atfísica.com | www.atfísica.com

Metodología para la validación de programas de cálculo de dosis en piel

A methodology for validation of skin-dose programs

Antonio Gañán Mora^{1,*}, Roberto M. Sánchez Casanueva^{1,2}, José Miguel Fernández Soto^{1,2}

¹ Servicio de Física Médica, Hospital Clínico San Carlos; Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos.

² Departamento de Radiología, Universidad Complutense de Madrid.

Fecha de Recepción: 24/03/2024 - Fecha de Aceptación: 01/10/2024

Objetivo. Se presenta una metodología para facilitar la validación de programas de cálculo de dosis en piel en procedimientos intervencionistas.

Material y métodos. La metodología parte de unas situaciones de irradiación archivadas como informes estructurados de dosis DICOM (*Radiation Dose Structured Reports*, RDSRs) y los valores de referencia de dosis en piel en cada situación. Los usuarios deberán procesar los RDSRs en su programa de cálculo de dosis piel y comparar su resultado con los valores de referencia.

Los autores han realizado 27 irradiaciones empleando dos equipos de distintos fabricantes. Para cada irradiación se han variado parámetros que afectan a la dosis en piel y se ha medido con una cámara de ionización la dosis en piel recibida por un maniquí relleno de agua. Se ha aplicado la metodología para validar el programa SkinDose 2D.

Resultados. Las medidas experimentales tienen una incertidumbre del 13% ($k = 2$). La predicción del programa SkinDose 2D difiere de las medidas entre un -9% y +8%, estando dentro de las incertidumbres experimentales.

Conclusiones. Variando distintos parámetros que afectan a la estimación dosimétrica, esta metodología permite realizar una primera validación de modelos de dosis en piel, caracterizándolos antes de cualquier otra irradiación adicional del usuario.

Palabras clave: Intervencionismo, protección del paciente, dosis en piel, programa de cálculo de dosis, validación.

Objective. A methodology for facilitating the validation of skin dose estimation programs for interventional procedures is presented.

Materials and methods. The methodology uses a series of irradiations stored as DICOM Radiation Dose Structured Reports (RDSRs) as well as reference skin dose values measured in each irradiation. Users must input the RDSRs to their program and compare output doses with reference doses.

The authors performed 27 irradiations using two C-arms from different manufacturers. For each irradiation, the authors modified parameters that affect skin dose and measured it with an ionization chamber placed under a water phantom. The methodology was applied to validate the program SkinDose 2D.

Results. Experimental measurements have an uncertainty of 13% ($k=2$). SkinDose 2D dose predictions differ from measurements in -9% to +8%, within experimental uncertainty.

Conclusions. Varying different parameters that affect skin dose, this methodology allows for an initial validation of skin dose programs, characterizing them before any other additional measurement done by the user.

Key words: Interventionism, patient protection, skin dose, skin dose programs, validation.

Introducción

Es un hecho bien conocido que en procedimientos de radiología y cardiología intervencionista es posible llegar a producir lesiones en piel inducidas por radia-

ción en los pacientes al superar los 2 Gy de dosis en piel y cuya severidad aumenta con la dosis en piel recibida.^{1, 2} Por tanto, es necesario poder estimar la dosis que reciben los pacientes en procedimientos de intervencionismo con altas dosis para determinar si

*Correspondencia: antonio.ganan@salud.madrid.org

<https://doi.org/10.37004/sefm/2024.25.2.002>

existe un riesgo significativo de desarrollar reacciones tisulares y, en caso afirmativo, activar rápidamente un seguimiento de las posibles lesiones y los cuidados médicos que sean necesarios.

Un inconveniente en la estimación de la dosis en piel es que la distribución de la dosis, en general, es muy heterogénea. Es por ello que ICRP³ establece que los límites de dosis en piel deben basarse en la máxima dosis recibida en regiones de 1 cm² de la piel y no como promedio de todo el tejido. Así, el físico médico debe disponer de herramientas para estimar la distribución espacial de la dosis en la piel del paciente y determinar la dosis pico en piel (*peak skin dose*, PSD).

Durante la última década se han desarrollado numerosos programas de cálculo de PSD y de distribución espacial de dosis en piel.⁴ Todos ellos emplean información del informe estructurado de dosis (*Radiation Dose Structured Report*, RDSR) en cada evento de irradiación, como el kerma en aire en el punto de referencia intervencionista (*interventional reference point*, IRP), los ángulos primarios y secundarios del arco, las coordenadas de la mesa, el kilovoltaje-pico (kVp), la filtración y el tamaño de campo, entre otros.

El paciente es modelado de diversas maneras: como un plano, como alguna figura geométrica simple (cilindro, elipsoide cilíndrico, etc.) o como algún maniquí antropomórfico. Para angulaciones grandes, el modelado del paciente se vuelve clave en la estimación dosimétrica, pero en otras circunstancias el error cometido es aceptable. Khodadegan et al.⁵ determinaron que, hasta ángulos de 50°, la dosis difiere en menos de un 10% entre un maniquí cilíndrico de sección elíptica de gran tamaño, representando un paciente adulto grueso, frente a uno de pequeño tamaño, representando un paciente pediátrico. Johnson et al.⁶ demostraron que las zonas del cuerpo que están directamente en contacto con la mesa sufren un aplanamiento, de modo que para proyecciones con la zona irradiada del paciente estando en contacto con la mesa, la diferencia entre maniqués era menor al 5% para la mayoría de configuraciones.

Si bien algunos programas utilizan técnicas Monte Carlo, la mayoría de ellos se basan en el formalismo de Benmakhlouf et al. para la determinación del kerma en agua a la entrada del agua.⁷ Este formalismo es consistente con el de ICRU-74⁸ y con el de IAEA TRS-457.⁹ Los coeficientes k_i del formalismo de Benmakhlouf et al son k_{BS} y k_f , pero los programas incluyen otros coeficientes adicionales debido a las particularidades encontradas en intervencionismo, como viene recogido en AAPM TG357/EFOMP.¹⁰ Para un paciente en la posición \mathbf{r}_p , la dosis en agua a la entrada de una superficie de agua con una calidad de haz Q , que a energías de diagnóstico es prácticamente igual al kerma en agua a la entrada de la superficie de agua ($(K_{w,Q})_w$), es igual a

$$D_{w,Q}(\mathbf{r}_p) = (K_{w,Q})_w(\mathbf{r}_p) = (K_{\text{air},Q})_{\text{air}}(\mathbf{r}_{\text{IRP}}) \prod k_i \quad (1)$$

$$= (K_{\text{air},Q})_{\text{air}}(\mathbf{r}_{\text{IRP}}) k_h k_d k_t k_{BS} k_f$$

donde

- $(K_{\text{air},Q})_{\text{air}}(\mathbf{r}_{\text{IRP}})$ es el kerma en aire en el seno de aire a una calidad de haz Q , corregido por magnitudes de influencia, calibrado por un laboratorio y medido en el punto de referencia intervencionista (IRP) con incidencia perpendicular (PA). El kerma en aire en el IRP proporcionado por el equipo de rayos X debería corresponderse con esta magnitud.

- $k_h = \frac{(K_{\text{air},Q})_{\text{air}}(\mathbf{r}_{\text{RP}}, \theta, \phi)}{(K_{\text{air},Q})_{\text{air}}(\mathbf{r}_{\text{RP}}, 0, 0)}$ es la corrección por efecto talón debido al perfil no homogéneo del haz.

- $k_d = \left(\frac{\|\mathbf{r}_{\text{IRP}}\|}{\|\mathbf{r}_p\|} \right)^2$ es el factor de corrección por distancia de \mathbf{r}_{IRP} a \mathbf{r}_p , con una incidencia que ya no es necesariamente perpendicular.

- k_t es el cociente de la dosis medida con cama y colchoneta frente a la medida sin ellas.

- $k_{BS} = \frac{(K_{\text{air},Q})_w(\mathbf{r}_p)}{(K_{\text{air},Q})_{\text{air}}(\mathbf{r}_p)}$ es el factor de retrodispersión o *backscatter*, definido como el cociente de kermas en aire a la entrada en agua w frente al de entrada en aire.

- $k_f = \left[\frac{\mu_{\text{en}}(Q, \text{prim} + \text{BS})}{\rho} \right]_{w,\text{air}}$ es el cociente de los coeficientes másicos de absorción en agua y en aire, calculados con el espectro incidente más el retrodisperso.

Los coeficientes k_{BS} , k_f y k_t dependen de la calidad del haz (kVp y filtración), del tamaño de campo y de la angulación.⁷ k_{BS} depende, además, del espesor del paciente.¹¹

La validación de los programas de cálculo de la dosis en piel no está estandarizada. En los programas analizados por Malchair et al.⁴ se puede comprobar que cada desarrollador emplea una metodología distinta para verificar su programa.

Las medidas de validación se realizan en maniqués de agua, maniqués de PMMA, maniqués antropomórficos o pacientes en intervenciones reales. Las medidas en pacientes son las ideales para la verificación en la práctica clínica real, pero no permiten determinar en qué situaciones el software tiene un peor funcionamiento, pues solo es posible estudiar la distribución resultante de la suma de todas las irradiaciones. Las medidas con maniquí antropomórfico sí permiten un

estudio separado de cada evento de irradiación, pero presentan el problema de que no siempre se dispone del mismo maniquí que los autores –por tanto, pueden no ser reproducibles–, además de que, si solamente se verifica en un maniquí antropomórfico, este no tiene por qué ser representativo de todos los pacientes. Las medidas en maniquí de agua o PMMA permiten el estudio individual de cada irradiación y son fácilmente reproducibles, pero a costa de no usar una geometría humana. Cabe esperar que las validaciones en maniquí investiguen de manera sistemática cómo afecta la variación de cada parámetro en la precisión de la predicción, pero en pocas ocasiones se explica la lógica detrás de por qué se realizan esas irradiaciones y no otras (siendo una notable excepción la validación de Greffier et al.)¹²

Uno de los dosímetros más habituales en las validaciones son las películas radiocrómicas. Tienen la ventaja de poder emplearse en pacientes y de representar la distribución espacial de la dosis, pero son laboriosas de calibrar y tienen grandes incertidumbres en condiciones clínicas (20%, $k = 1$).¹³ Otros dosímetros habituales son los de semiconductor –fáciles de usar, pero dependiendo del modelo no son sensibles a la retrodispersión–, dosímetros de termoluminiscencia o de luminiscencia óptica estimulada (OSL) –de pequeño tamaño, pero se pueden llegar a manejar cientos de ellos si se realizan múltiples medidas– y de ionización en aire –cómodos de usar, pero con mala resolución espacial.

Por último, las métricas para evaluar los programas se resumen en dos. La primera es la comparación del PSD predicho por el modelo frente a la medida empírica. La segunda es la comparación de la distribución de dosis predicha por el modelo frente a la medida con películas radiocrómicas. Esta comparación puede ser cualitativa –comparar visualmente que no haya grandes desviaciones– o cuantitativa –dividir en secciones la radiocrómica y el mapa de dosis del programa y comparar desviaciones. Un buen ejemplo de la comparación cuantitativa es el de Rana,¹⁴ en la que los autores evalúan la dosis de cada campo y la distorsión de la forma geométrica entre la película radiocrómica y la predicción del programa.

Frente a la diversidad de medidas, maniqués, dosímetros y métricas, el proyecto VERIDIC ha propuesto un protocolo de medidas de aceptación y control de calidad de programas de cálculo de dosis en piel.¹⁵ Proponen una serie de medidas a llevar cabo por los usuarios, indicando claramente el objetivo de cada medida y el montaje experimental. Sugieren una tolerancia del 40%, basándose en que la mayoría de las medidas que llevaron a cabo se encuentran en el rango de $\pm 40\%$ y en que la incertidumbre será igual o mayor a la tolerancia en la exactitud de la determinación kerma en aire en el IRP, un 35% (factor dominante).¹⁶ Señalan, además, que han determinado que el factor para la transmisión de la mesa k_t varía entre 0.54 y

0.90, en acuerdo con el rango de 0.59 a 0.91 dado por DeLorenzo et al.¹¹ Concluyen que “es muy complicado establecer un protocolo común de aceptación y control de calidad” debido al “nivel de datos en los RDSRs, la falta de armonización entre fabricantes, la dificultad de elegir parámetros de examen y maniqués, y la necesidad de técnicas precisas para determinar el contorno del paciente y su posición”.

La mayoría de programas solamente necesitan RDSRs para estimar la dosis. Por tanto, si se dispusiera de una serie de RDSRs donde se evalúen los principales parámetros que afectan a la precisión del programa junto con la medida dosimétrica experimental que deberían predecir, se tendría un protocolo de validación común y sistemático, que sirve de punto de partida a comprobaciones adicionales que desee realizar el usuario.

El objetivo de este artículo es sugerir una metodología para facilitar la validación de sistemas de cálculo de dosis piel en procedimientos intervencionistas, basado en RDSRs obtenidos en irradiaciones con equipos de radiología intervencionista junto con la medida dosimétrica experimental para cada irradiación. En cada irradiación se varían individualmente o en parejas, parámetros que afectan a la estimación, siendo posible determinar en qué situaciones el software es menos preciso.

Como material adicional, se proporcionan los RDSRs obtenidos en 27 irradiaciones en dos equipos de intervencionismo distintos (Canon Infinix-8000 y Philips Azurion 7 M20) junto con la dosis experimental medida con un maniquí de agua. Como las irradiaciones se han realizado de manera que el haz incide totalmente bajo la mesa, la diferencia entre medir con un maniquí de agua frente a un paciente se encuentra dentro de un $\pm 5\%$,⁶ ya que, como se mencionó anteriormente, en esta situación el contorno anatómico del paciente está aplanado, al igual que el perfil del maniquí. Así, este material adicional es indicado para softwares con modelos bidimensionales o tridimensionales de paciente y que se usen en los equipos de Canon y Philips del artículo.

Como ejemplo de aplicación de la metodología y del material adicional, se valida el programa de dosis en piel del gestor de dosis DOLQA,¹⁷ SkinDose 2D.* Este programa calcula la distribución de dosis en un plano. En equipos de Philips SkinDose 2D aplica una corrección por distancia según la altura de la mesa, mientras que en equipos de Canon el plano de cálculo es el del IRP. Los coeficientes k_{BS} y k_f de SkinDose 2D son los de Benmakhlof et al.,⁷ k_t de DeLorenzo et al.¹¹) y $k_h = 1$ (es decir, no se corrige).

* Sánchez Casanueva R. Repositorio de GitHub de SkinDose 2D. [Online]; 2023. Disponible en: <https://github.com/robsancasa/SkinDose2D>.

Tabla 1. Especificaciones técnicas de los equipos empleados.

Fabricante	Modelo	Año de instalación	Filtración añadida	Distancia tubo-IRP	Distancia tubo-flat panel
Canon Medical Systems	Infinix-8000	2015	1.5 mm Al. 0.2, 0.3, 0.5 mm Cu	54.6 cm	100 cm
Philips Healthcare	Azurion 7 M20	2023	1 mm Al + 0.4 mm Cu 1 mm Al + 0.1 mm Cu	66 cm	118.14 cm

Material y métodos

La metodología propuesta para la validación de programas de dosis en piel se ilustra en la Fig. 1 y es la siguiente. El usuario recibe RDSRs generados por los autores, los introduce en su programa y calcula la estimación de dosis en piel. A continuación, el usuario compara la dosis estimada con la medida experimental realizada por los autores, empleando tolerancias basadas en propagación de incertidumbres. Por último, el usuario interpreta los resultados caracterizando la capacidad del programa para estimar la dosis en piel en distintas situaciones y determina si es necesario realizar alguna irradiación adicional.

Los autores de la metodología son los encargados de proporcionar a los usuarios los RDSRs de las irradiaciones, las medidas experimentales de dosis en cada irradiación y las tolerancias basadas en propagación de incertidumbres. Más en detalle, los autores diseñan una serie de irradiaciones en las que se varían parámetros que afectan a la estimación dosimétrica. Después, los autores llevan a cabo las irradiaciones empleando los equipos, maniqués y dosímetros descritos más adelante. En cada irradiación se genera un RDSR y se mide la dosis en piel con el dosímetro. Los autores realizan una estimación de la incertidumbre de la medida experimental teniendo en cuenta, además, algunos aspectos de los modelos, como se describe más adelante.

Se han empleado dos equipos, un Canon Infinix-8000 (Canon Medical Systems, Japón) y un Philips Azurion 7 M20 (Philips Healthcare, Países Bajos) del Hospital Clínico San Carlos (Madrid). Las especificaciones de los equipos se pueden ver en la Tabla 1. El dosímetro

empleado es una cámara de ionización Radcal Accu-Gold 10X6-60 (Radcal, Estados Unidos). Como maniquí se ha empleado el maniquí ISO 4037 de 30 × 30 × 15 cm³ relleno de agua.

El montaje experimental se muestra en la Fig. 2. El centro de la cara inferior (la más próxima al tubo de rayos X) del maniquí ISO se ha colocado en el IRP para proyecciones PA. La cámara de ionización se ha puesto en contacto con la cara inferior, centrada alrededor del IRP y colocada sobre la cama y colchoneta. Para irradiaciones con angulación, la cara inferior del maniquí se mantiene en el plano que contiene al IRP a la misma altura, pero se mueve lateralmente la mesa para que la cámara de ionización se mantenga centrada en el campo de irradiación. Es decir, la cámara de ionización ya no está en el IRP, pero sí está en el centro de la imagen y del campo. Finalmente, se han realizado medidas en PA a una altura de mesa distinta de la del IRP. Las filtraciones, las distancias del tubo de rayos X al IRP y del tubo de rayos X al flat panel de cada equipo se pueden ver en la Tabla 1.

Las medidas realizadas se muestran en la Tabla 2. Como se ha mencionado en la Introducción, las variables fundamentales son la calidad del haz (kVp y filtración), tamaño de campo, angulación y espesor del paciente. Cada parámetro se varía individualmente o en parejas. En el material adicional se proporcionan los RDSRs generados en cada irradiación. Los valores del kerma en el IRP de los RDSRs han sido corregidos por un factor de calibración de la cámara de transmisión determinado experimentalmente para cada calidad de haz y equipo con un dosímetro de semiconductor RaySafe X2 R/F (Unfors RaySafe AB, Suecia).

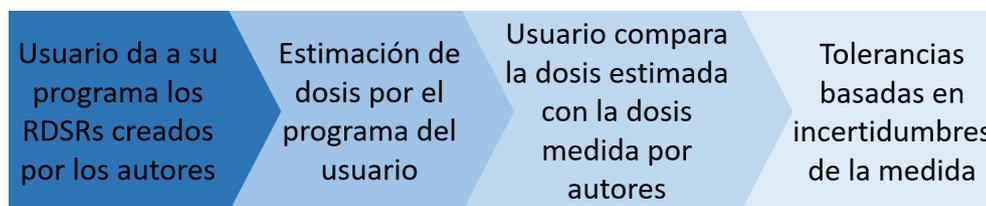


Fig. 1. Esquema de la metodología propuesta para la validación de programas de cálculo de dosis en piel.



Fig. 2. a. Montaje experimental. Visión general del montaje experimental. La mesa se coloca a dos alturas, a la del IRP o IRP más 11 cm. La mesa se mueve horizontalmente para que la cámara de ionización quede siempre centrada en el campo de radiación. b. Montaje experimental. Detalle de la colocación del maniquí de agua y la cámara de ionización sobre la mesa del paciente. La cámara se coloca encima de la colchoneta y en contacto con la cara inferior del maniquí.

Incertidumbres

La propagación de incertidumbres se ha realizado con el programa *NIST Uncertainty Machine*,¹⁸ que implementa el cálculo de incertidumbres tanto según la guía GUM¹⁹ como según el Suplemento 1 a la GUM para la propagación de distribuciones usando métodos Monte Carlo.²⁰ Las diferencias entre el método tradicional asumiendo linealidad y normalidad y el método Monte Carlo son pequeñas.

Para la propagación de incertidumbres de la medida de $(K_{air,Q})_w$ por la cámara de ionización se han tenido en cuenta las contribuciones resumidas en la Tabla 3, donde $U(a, b)$ es una distribución uniforme entre a y b y $N(\mu, \sigma)$ es una distribución normal de media μ y desviación estándar σ . La expresión final de $(K_{air,Q})_w$ como variable aleatoria, $(\tilde{K}_{air,Q})_w$, es

$$(\tilde{K}_{air,Q})_w = \tilde{k}_{CF} \tilde{k}_E \tilde{k}_\theta \tilde{k}_{kVp} \left(\frac{\|\mathbf{r}_{IRP}\|}{\|\mathbf{r}_{IRP}\| + \tilde{k}_{IRP} + \tilde{k}_{iso} + \tilde{k}_{cent}} \right)^2 \cdot (\tilde{K}_{air,Q})_{w'} \quad (2)$$

La incertidumbre por la imprecisión en kVp se calcula determinando la máxima desviación de precisión en kVp para ambos tubos registradas en controles de calidad (menor a 2.5% entre 60 y 120 kV), se emplea el programa SkinDose 2D para obtener la diferencia de dosis con desviación máxima en kVp y sin desviación en kVp y se estima conservadoramente la desviación estándar igual a la diferencia.

La incertidumbre relativa combinada de $(\tilde{K}_{air,Q})_w$ asumiendo normalidad es del 4.29% (4.12%, 4.23%, 4.02%) con $k = 1$ para las irradiaciones 1 a 11 (12 y 20 a 23; 13 a 19; y 24 a 27). La distribución resultante es prácticamente normal. En la Tabla 4 se muestra el análisis ANOVA de la contribución de cada factor a la incertidumbre total en el equipo Philips asumiendo normalidad (valores similares para Canon). Se observa que las principales contribuciones a la incertidumbre vienen de los factores \tilde{k}_E , y \tilde{k}_{CF} .

El valor de $D_{w,Q}$ se obtiene multiplicando $(\tilde{K}_{air,Q})_w$ por k_f obtenido de las tablas de Benmakhlouf et al.⁷ para cada irradiación. En la Tabla 5 se muestra cada valor de k_f empleado. Si el usuario emplea otros valores de k_f , siempre es posible dividir por nuestros valores de k_f y multiplicar por los que emplee el usuario.

Otra contribución a la incertidumbre a tener en cuenta es el factor de calibración f para el kerma en el IRP proporcionado por el equipo de rayos-X en el RDSR y validado por los autores. A este factor se le puede asociar una distribución \tilde{f} de la forma

$$\tilde{f} = \tilde{k}_D \left(\frac{\|\mathbf{r}_{IRP}\|}{\|\mathbf{r}_{IRP}\| + \tilde{k}_{IRP} + \tilde{k}_{iso}} \right)^2 f, \quad (3)$$

donde \tilde{k}_D es la incertidumbre en la dosis y sigue una $U(0.95, 1.05)$ (dato del fabricante), y \tilde{k}_{IRP} y \tilde{k}_{iso} son las mismas que para la medida con la cámara de ionización. Para el equipo de Canon, el intervalo del 68% de confianza es (0.9639, 1.037), $k = 1.1$; y para el 95% de confianza, (0.939, 1.064), $k = 1.9$. Para el equipo de

Tabla 2. Parámetros de las irradiaciones. Las irradiaciones 1 y 12 son las irradiaciones base en Canon y Philips, respectivamente. Sobre estas irradiaciones base se varían parámetros en el resto de las irradiaciones. Notación: campo es el campo en el IRP; FCO = 1.8 mm Al, FC1 = 0.2 mm Cu, FC2 = 0.3 mm Cu, FC3 = 0.5 mm Cu; FP1 = 1 mm Al + 0.1 mm Cu, FP2 = 1 mm Al + 0.4 mm Cu.

Irradiación	Verificación	Equipo	Parámetros de irradiación base o modificados respecto base
1	Irradiación base de Canon	Canon	Campo = (16.4, 16.4), kVp = 80, filtr. = FC1, angulación = (0,0), espesor = 15 cm agua, distancia = IRP.
2-7	Calidad de haz	Canon	2-3: filtr. = {F2, F3}. 4-5: kVp = {60, 100}. 6-7: kVp y filtr.: kVp = {60, 120}, filtr. = {F0, F3}.
8-11	Backscatter	Canon	8-9: campo = {(11, 11), (16.4, 22)}. 10-11: espesor = {+4 cm PMMA, -6 cm agua}.
12	Irradiación base de Philips	Philips	Campo = (21.7, 16.8), kVp = 65, filtr. = FP2, angulación = (0,0), espesor = 15 cm agua, distancia = IRP
13-17	Angulación	Philips	Angulación = {(30,0), (45,0), (-15, 0), (-15, 15), (-15,30)}, kVp = {65, 68, 70, 66, 66, 68}.
16-17	Angulación y campo/filtración	Philips	Angulación = (-30, 0), campo = (12.8, 12.7), filtr. = {FP2, FP1}, kVp = {71, 69}.
20-23	Calidad de haz y campo	Philips	Campo = (14.8, 14.8), kVp = {66, 76, 86, 96}.
24-27	Distancia y calidad de haz	Philips	Distancia = IRP+11 cm, campo = (14.8, 14.8), kVp = {66, 76, 85, 95}.

Tabla 3. Incertidumbres asociadas a la medida de la dosis. La incertidumbre relativa combinada asumiendo normalidad es de 4.29% (4.12%, 4.23%, 4.02%) con $k = 1$ para las irradiaciones 1 a 11 (12 y 20 a 23; 13 a 19; y 24 a 27).

Incertidumbre	Símbolo	Distribución	Observaciones	Contribución ANOVA (%)
Factor de calibración	\tilde{k}_{CF}	U(0.96,1.04)	Dato del fabricante ($\pm 4\%$)	30%
Dependencia en energía	\tilde{k}_E	U(0.95,1.05)	Dato del fabricante ($\pm 5\%$)	47%
Dependencia angular	\tilde{k}_θ	N(1,0.0031)	Mediciones propias. Solo para ángulos entre 10° y 60°	0.5%
Imprecisión en kVp del tubo	\tilde{k}_{kVp}	U(0.991,1.009)	Ver texto	1.5%
Distancia tubo-PRI	\tilde{k}_{IRP}	U(-0.5,0.5)	Tamaño del indicador del punto focal en la carcasa del tubo (en cm)	4%
Determinación del isocentro	\tilde{k}_{iso}	N(0,0.5)	Estimación propia basada en experiencia (en cm)	13%
Colocación de Radcal en el centro del campo	\tilde{k}_{cent}	U(-0.5,0.5)	Incertidumbre en altura por desviación de ± 1 cm de centrado en el plano del IRP para $\theta = 30^\circ$. Para $\theta = 0^\circ$, despreciable ($\tilde{k}_{cent} = 1$)	4%

Philips, el intervalo del 68% de confianza es (0.9625, 1.038), $k = 1.1$; y para el 95% de confianza, (0.9346, 1.069), $k = 1.9$. Ambas distribuciones son ligeramente no normales, pero la aproximación de normalidad no implica grandes errores.

Respecto a las incertidumbres de SkinDose 2D, se considera que las principales contribuciones son las de la Tabla 4. En el equipo de Philips se ha observado que el efecto talón varía de manera no lineal a lo largo del perfil del haz. Este hecho se modela considerando una distribución triangular asimétrica $\text{Triang}(a,m,b)$ entre los valores a y b y con m la moda (valor más probable). En el equipo de Canon el efecto talón es lineal a lo largo del perfil del haz y mucho menor. Si no se realizan irradiaciones con ángulos superiores a 50° , la incertidumbre relativa combinada con $k = 1$ es del 16%, dominando las incertidumbres asociadas a la transmisión de la mesa y la calibración de la cámara de transmisión.

La incertidumbre del modelo disminuye notablemente si se emplea nuestra metodología y los RSDRs proporcionados, puesto que son medidas realizadas en situaciones bien controladas: no se han usado filtros cuña; el efecto talón es pequeño por haber colocado la cámara de ionización en el centro del campo; la incertidumbre por distancia ya se considera en la medida de la cámara de ionización; el modelado del paciente

tiene una influencia pequeña, puesto que todas las irradiaciones son en la zona aplanada del paciente, con distribución $U(0.95, 1.05)$; y la cámara de transmisión ha sido calibrada a las distintas calidades de haz empleadas, con las distribuciones discutidas anteriormente. Así, la incertidumbre del modelo SkinDose 2D en la validación con nuestra metodología, con $k = 1$, pasa a ser del 11.4%.

Resultados

En la Tabla 5 se muestran los valores de $D_{w,Q}$ obtenidos a partir de $(K_{\text{air,Q}})_w$ y k_f . Aquellos usuarios que empleen valores de k_f diferentes, pueden dividir nuestras medidas por nuestros k_f y multiplicar por sus k_f . Mencionar que las estimaciones de SkinDose 2D en campos angulados es el promedio de la dosis en una región circular centrada en el campo y con diámetro igual al diámetro efectivo de la cámara de ionización. El motivo de calcular el promedio en una región circular y no en el punto medio del campo es que la cámara de ionización colecta la carga generada en todo el volumen y el gradiente de dosis a lo largo del volumen no es despreciable cuando se tiene angulación.

Tabla 4. Incertidumbres del modelo SkinDose 2D. La penúltima fila corresponde a la incertidumbre combinada en un caso clínico de medida a la altura del IRP. La última fila corresponde a la incertidumbre en las medidas de este artículo a la altura del IRP.

Incertidumbre	Distribución	Observaciones
Transmisión de la mesa k_t	$N(1,0.1)$	Diferencia típica entre mesas para una calidad dada. ¹¹
Retrodispersión k_{BS}	$N(1,0.01)$	Referencia 7.
Conversión dosis aire-agua k_f	$N(1,0.025)$	Referencia 7.
Posición	$N(1,0.028)$	Referencia 21 escenario 2 sin modelado del paciente y a 66 cm.
Modelado del paciente	Bajo mesa: $U(0.95,1.05)$; $\theta \leq 50^\circ$: $U(0.9,1.1)$	Referencia 5; Referencia 6. Para $\theta > 50^\circ$ el modelo no es fiable.
Calibración cámara transmisión	$N(1,0.1)$	Estimación propia. Otras estimaciones: referencias 21 y 10.
Efecto talón	$\text{Triang}(0.88,0,1.05)$	Estimación propia en Philips. En Canon el efecto talón sigue $U(0.975,1.025)$.
Filtros cuña	$U(0.951,1.049)$	Referencia 21.
Incertidumbre relativa combinada	$N(0.977,0.16)$	Dominan las contribuciones de k_t y de la calibración de la cámara de transmisión.
Incertidumbre validación	$N(1,0.113)$	No se considera el efecto talón, filtros cuña ni distancia. Modelado del paciente es $U(0.95,1.05)$. Factor de calibración es aprox. $N(1,0.0358)$ (Philips) y $N(1,0.0338)$ (Canon).

Discusión

Las diferentes irradiaciones que se han llevado a cabo permiten evaluar la mayor parte de los parámetros de los cuales depende el valor de la dosis en piel. Se han variado los parámetros individualmente o en pareja, indicando claramente el objetivo de cada irradiación. De este modo, es posible obtener información detallada sobre el comportamiento de los modelos previa a cualquier irradiación que quiera realizar el usuario o el físico médico, disminuyendo el tiempo

de máquina y centrando esfuerzos en situaciones no exploradas por los RDSRs o en aquellas donde la metodología de RDSRs muestre un peor comportamiento del modelo.

El análisis de las incertidumbres permite sugerir una tolerancia del siguiente modo. A la incertidumbre de la medida experimental de dosis ($N(1,0.043)$, aproximadamente), se le puede añadir la incertidumbre causada por usar un maniquí ISO 4037 para modelar al paciente en la medida ($U(0.95,1.05)$, como se discutió anteriormente). La incertidumbre resultante del pro-

Tabla 5. Dosis medida en cada irradiación. La dosis dada es $D_{w,Q}$, la dosis en agua en el seno de agua. El kerma en aire a la entrada de una superficie de agua es $(K_{air,Q})_w = D_{w,Q}/k_f$. El punto de medida de la dosis es el del centro del campo de radiación a la altura del IRP (para proyecciones sin angulación, el punto de medida correspondería al IRP, salvo para las irradiaciones 24 a 27).

Irradiación	Factor k_f	$D_{w,Q}$ (mGy)	Intervalo de confianza 95% (mGy)	SkinDose 2D (mGy)	SkinDose vs $D_{w,Q}$	
1	1.032	13.26	(12.2,14.39)	13.3	0%	
2-7	1.034	13.39	(12.32,14.53)	13.4	0%	
	1.037	13.78	(12.67,14.95)	13.7	-1%	
	1.022	12.09	(11.12,13.11)	11.6	-4%	
	1.041	14.01	(12.89,15.2)	14.5	3%	
	1.02	11.69	(10.75,12.68)	11.8	1%	
8-11	1.055	17.17	(15.8,18.63)	18.5	8%	
	1.033	12.44	(11.44,13.49)	13.3	7%	
	1.032	15.17	(13.96,16.46)	13.9	-9%	
	1.032	13.02	(11.98,14.13)	13.1	0%	
12	1.032	14.95	(13.75,16.22)	14.9	0%	
	1.026	11.52	(10.63,12.45)	12.0	4%	
	13-17	1.028	10.15	(9.35,10.99)	9.6	-6%
		1.029	10.33	(9.51,11.18)	10.4	1%
1.027		9.90	(9.12,10.72)	9.4	-5%	
1.027		10.00	(9.21,10.83)	9.5	-5%	
1.028		9.59	(8.84,10.39)	9.1	-6%	
18-19	1.030	10.22	(9.42,11.07)	10.0	-2%	
	1.029	10.36	(9.55,11.22)	10.1	-2%	
20-23	1.027	10.44	(9.64,11.29)	9.6	-8%	
	1.033	10.45	(9.65,11.3)	10.1	-3%	
	1.038	14.29	(13.19,15.45)	14.4	1%	
	1.044	14.07	(12.99,15.21)	14.2	1%	
24-27	1.027	7.92	(7.33,8.55)	7.3	-8%	
	1.033	8.80	(8.14,9.49)	8.5	-3%	
	1.038	10.66	(9.86,11.5)	10.7	0%	
	1.043	12.25	(11.33,13.22)	12.4	1%	

ducto de ambas incertidumbres es aproximadamente $N(1,0.052)$. El usuario empleará los RDSRs para predecir la dosis. Inevitablemente esta predicción tendrá la incertidumbre asociada al factor de calibración de la cámara de transmisión ($N(1,0.037)$, aproximadamente). Supongamos que la predicción coincidiera con la medida experimental. Entonces, la resta de la predicción y la medida experimental tendría media cero –porque coinciden– y la varianza es la suma de varianzas. La distribución estadística resultante de la resta de la predicción y la medida experimental seguiría una distribución $N(0,0.064)$, aproximadamente. Por tanto, se podrá afirmar con un 95% (68%) de confianza que existe una discrepancia entre la predicción del programa y la medida experimental si la diferencia entre ambas es superior al 13% (6.5%). El especialista en física médica deberá juzgar si esta diferencia mayor al 13% afecta significativamente al desempeño del programa en la práctica clínica, siempre teniendo en cuenta la incertidumbre del modelo.

Es necesario remarcar que las medidas se han realizado solamente en dos equipos distintos, con sus respectivas mesas. Es posible que el modelo del usuario tenga información sobre un equipo y una mesa distintos a los que se han empleado en las medidas. En tal caso, que la predicción dosimétrica del modelo sea significativamente distinta a la medida experimental no es necesariamente indicativo de que el modelo no prediga correctamente, salvo que las características de los equipos y de la transmisión de la mesa sean similares a los del artículo. En consecuencia, es deseable disponer de una serie de medidas que comprendan una mayor diversidad de equipos y mesas.

En relación a la anterior discusión, un usuario debería valorar positivamente usar modelos que permitan introducir manualmente factores de calibración de la cámara de transmisión y factores de transmisión de mesa determinados por un físico médico, pues descendería notablemente la incertidumbre al ser los factores dominantes para ángulos no muy grandes.

Una importante limitación de nuestras medidas es que no se han realizado irradiaciones laterales. El problema de esta geometría es que es muy dependiente del tipo de maniquí en la medida experimental y el usado en el programa (y, por tanto, del contorno anatómico real del paciente). La gran incertidumbre asociada a esta medida implica que una desviación entre la predicción del modelo y la medida experimental pueda no ser muy significativa de un comportamiento deficiente del modelo. Para que fuera significativo, se debería describir detalladamente el contorno del maniquí experimental, su posición respecto de la mesa y su posición respecto del tubo.

Otra limitación de nuestra metodología es que, por la propia naturaleza de la medida con cámara de

ionización, las medidas han sido de dosis en un punto y, por tanto, no se ha medido la distribución de dosis. Además, como la medida está realizada en el centro del campo se asume que el programa es capaz de proporcionar la dosis en dicho punto y no solo la PSD. Es más, el tamaño relativamente grande de la cámara de ionización hace que la dosis medida por esta en campos angulados sea un promedio en un volumen donde existen gradientes de dosis no despreciables. Por último, nuestra metodología asume que el usuario puede introducir manualmente RDSRs en el PACS o en el programa.

Conclusiones

Se ha presentado una metodología para facilitar la evaluación de programas de estimación de dosis en piel en procedimientos intervencionistas. Siempre que se puedan suministrar manualmente RDSRs a los programas de cálculo de dosis que se quieran validar, esta metodología complementa las medidas experimentales que el usuario necesite. El usuario emplea los RDSRs que proporcionamos como material complementario para que su modelo estime la dosis en el centro del campo y las compara con la dosis puntual que hemos determinado experimentalmente. Nuestras medidas se han realizado en dos equipos de rayos-X intervencionistas, Philips Azurion y Canon Infinix. Si el usuario trabaja con los mismos equipos de rayos-X, una desviación igual o mayor al 13% en alguna de las irradiaciones es indicativa de que el modelo tiene dificultades en dichas situaciones. Por último, como objetivo de trabajos posteriores, es necesario incluir medidas con información sobre la distribución espacial de dosis y medidas en varios centros y con otros equipos. Además, se debe encontrar una metodología adecuada para irradiaciones laterales.

Conflictos de intereses

Los autores no declaran ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Balter S, Hopewell JW, Miller DL, Wagner LK, Zelefsky MJ. Fluoroscopically Guided Interventional Procedures: A Review of Radiation Effects on Patients' Skin and Hair. *Radiol* 2010;254(2):326-41. <https://doi.org/10.1148/radiol.2542082312>
2. Jaschke W, Schmuth M, Trianni A, Bartral G. Radiation-Induced Skin Injuries to Patients: What the Interventional Radiologist Needs to Know. *Cardiovasc Intervent Radiol*

- 2017;(40):1131-40. <https://doi.org/10.1007/s00270-017-1674-5>
3. ICRP. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP publication 103. *Annals of ICRP*. 2007; 37(2-4).
 4. Malchair F, Dabin J, Deleu M, Sans Merce M, Ciraj Bjelac O, Gallagher A, et al. Review of skin dose calculation software in interventional cardiology. *Phys Med* 2020;80:75-83. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2020.09.023>
 5. Khodadadegan Y, Zhang M, Pavlicek W, G. Paden R, Chong B, Huettl EA, et al. Validation and Initial Clinical Use of Automatic Peak Skin Dose Localization with Fluoroscopic and Interventional Procedures. *Radiol* 2013; 266(1): 246-55. <https://doi.org/10.1148/radiol.12112295>
 6. Johnson PB, Borrego D, Balter S, Johnson K, Siragusa D, Bolch WE. Skin dose mapping for fluoroscopically guided interventions. *Med Phys* 2011;38(10):5490-9. <https://doi.org/10.1118/1.3633935>
 7. Benmakhlouf H, Bouchard H, Fransson A, Andreo P. Backscatter factors and mass energy-absorption coefficient ratios for diagnostic radiology dosimetry. *Phys Med Biol* 2011; 56(22): 7179. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/56/22/012>
 8. ICRU. Patient dosimetry for x rays used in medical imaging. *Journal of the ICRU*. 2005;5(2).
 9. IAEA. *Dosimetry in Diagnostic Radiology: An International Code of Practice* Vienna: International Atomic Energy Agency;2007.
 10. Andersson J, Bednarek DR, Bolch W, Boltz T, Bosmans H, Gislason-Lee AJ, et al. Estimation of patient skin dose in fluoroscopy: summary of a joint report by AAPM TG357 and EFOMP. *Med Phys* 2021;48(7):671-96. <https://doi.org/10.1002/mp.14910>
 11. DeLorenzo MC, Yang K, Liu B. Comprehensive evaluation of broad-beam transmission of patient supports from three fluoroscopy-guided interventional systems. *Med Phys* 2018;45(4):1425-32. <https://doi.org/10.1002/mp.12803>
 12. Greffier J, Grussenmeyer-Mary N, Larbi A, Goupil J, Cayla G, Ledermann B, et al. Experimental evaluation of a radiation dose management system-integrated 3D skin dose map by comparison with XR-RV3 Gafchromic® films. *Phys Med* 2019;66:77-87. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2019.09.234>
 13. Farah J, Trianni A, Ciraj-Bjelac O, Clairand I, De Angelis C, Delle Canne S, et al. Characterization of XR-RV3 GafChromic® films in standard laboratory and in clinical conditions and means to evaluate uncertainties and reduce errors. *Med Phys* 2015;42: 4211-26. <https://doi.org/10.1118/1.4922132>
 14. Rana VK, Rudin S, Bednarek DR. A tracking system to calculate patient skin dose in real-time during neurointerventional procedures using a biplane x-ray imaging system. *Med Phys* 2016;43(9):5131-44. <https://doi.org/10.1118/1.4960368>
 15. Jérémie Dabin VBCBO, Deleu M, De Monte F, Feghali JA, Gallagher A, Knežević Ž, et al. Accuracy of skin dose mapping in interventional cardiology: Comparison of 10 software products following a common protocol. *Phys Med* 2021;82:279-94. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2021.02.016>
 16. International Electrotechnical Commission. *Medical electrical equipment - Part 2-43: Particular requirements for the basic safety and essential performance of X-ray equipment for interventional procedures*;2022.
 17. Vañó E, Fernández Soto JM, Ten JI, Sánchez Casanueva R. Benefits and limitations for the use of radiation dose management systems in medical imaging. Practical experience in a university hospital. *Br J Radiol* 2022;95:1133. <https://doi.org/10.1259/bjr.20211340>
 18. Lafarge T, Possolo A. The NIST Uncertainty Machine. *NCSLI Measure Journal of Meas Sc* 2017;10(3):20-7. <https://doi.org/10.1080/19315775.2015.11721732>
 19. BIPM; IEC; IFCC; ILAC; ISO; IUPAC; IUPAP; OIML. *Evaluation of measurement data - Guide to the expression of uncertainty in measurement*;2008.
 20. BIPM; IEC; IFCC; ILAC; ISO; IUPAC; IUPAP; OIML. *Evaluation of measurement data - Supplement 1 to the "Guide to the expression of uncertainty in measurement" - Propagation of distributions using a Monte Carlo method*;2008.
 21. Krajinović M, Vujisić M, Olivera CB. Uncertainty associated with the use of software solutions utilizing DICOM RDSR for skin dose assessment in interventional radiology and cardiology. *Rad Prot Dos* 2021;196(3-4):129-35. <https://doi.org/10.1093/rpd/ncab146>

Procedimiento recomendado para la dosimetría de pacientes en terapia con radiofármacos que incluyen ^{177}Lu

Recommended procedure for dosimetry of patients undergoing therapy with radiopharmaceuticals that include ^{177}Lu

Pablo Mínguez Gabiña^{1,*}, Nuria Carrasco Vela², Leticia Irazola Rosales³, Josep María Martí-Climent⁴, Luis Carlos Martínez Gómez⁵, Teresa Monserrat Fuertes⁶, Carlos Montes Fuentes⁷, Alfredo Montes Uruen⁸, Raquel Barquero Sanz⁹

¹ Unidad de Protección Radiológica y Radiológica. Hospital Universitario de Cruces-Gurutzeta/Instituto de Investigación Sanitaria BioCruces Bizkaia. Barakaldo.

² Servicio de Radiofísica y Protección Radiológica. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Valencia.

³ Servicio de Radiofísica y Protección Radiológica. Centro de Investigaciones Biomédicas de La Rioja (CIBIR). Logroño.

⁴ Servicio de Radiofísica y Protección Radiológica. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona.

⁵ Servicio de Radiofísica Hospitalaria. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

⁶ Servicio de Radiofísica y Protección Radiológica. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo.

⁷ Servicio de Radiofísica y Protección Radiológica. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca.

⁸ Servicio de Radiofísica Hospitalaria. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Madrid.

⁹ Servicio de Radiofísica y Protección Radiológica. Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid.

Fecha de Recepción: 28/05/2024 Fecha de Aceptación: 22/07/2024

Actualmente los dos radiofármacos aprobados por la AEMPS que incluyen ^{177}Lu son [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE para el tratamiento de tumores neuroendocrinos y [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 para el tratamiento de cáncer de próstata metastásico resistente a la castración. El RD601/2019 establece que en las exposiciones médicas de pacientes debidas a tratamientos de radioterapia o de medicina nuclear, los volúmenes de planificación se planificarán individualmente y se verificará convenientemente su realización, teniendo en cuenta que las dosis de órganos sanos y tejidos fuera de los considerados de planificación deberán ser lo más bajas que sea razonablemente posible y estarán de acuerdo con el fin deseado del tratamiento. Sin embargo, para ambos radiofármacos el tratamiento se realiza administrando ciclos de 7.4 GBq del radiofármaco — 4 ciclos para [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE y 6 ciclos para [^{177}Lu]Lu-PSMA-617. Esto implica que los tratamientos no pueden planificarse, pero si al menos verificarse mediante dosimetría. El objeto del presente documento es proporcionar unos procedimientos estandarizados para la realización de dicha dosimetría en los tratamientos con los mencionados radiofármacos.

Palabras clave: [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE, tumores neuroendocrinos, [^{177}Lu]Lu-PSMA-617, cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, dosimetría.

Currently the two radiopharmaceuticals approved by the AEMPS that include ^{177}Lu are [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE for the treatment of neuroendocrine tumors and [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. The RD601/2019 states that for all medical exposure of patients for radiotherapeutic purposes, exposures of target volumes shall be individually planned and their delivery appropriately verified taking into account that doses to non-target volumes and tissues shall be as low as reasonably achievable and consistent with the intended radiotherapeutic purpose of the exposure. However, for both radiopharmaceuticals the treatment is performed by administering cycles of 7.4 GBq of the radiopharmaceutical — 4 cycles for [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE and 6 cycles for [^{177}Lu]Lu-PSMA-617. This implies that treatments cannot be planned, but can at least be verified by dosimetry. The purpose of the present document is to provide standardised procedures for the performance of such dosimetry in treatments with the aforementioned radiopharmaceuticals.

Key words: [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE, neuroendocrine tumours, [^{177}Lu]Lu-PSMA-617, metastatic castration-resistant prostate cancer, dosimetry.

*Correspondencia: pablo.minguezgabina@osakidetza.eus

<https://doi.org/10.37004/sefm/2024.25.2.003>

1. Introducción

1.1. Lutecio-177 (^{177}Lu)

El ^{177}Lu es un metal perteneciente al grupo de tierras raras que se desintegra vía β^- a ^{177}Hf , con un periodo de semidesintegración de 6.647 días.¹ La emisión β^- más abundante, con una probabilidad de emisión del 79.3%, tiene una energía cinética máxima de 498 keV y la energía cinética media de las emisiones β^- es de 134 keV,² con alcances máximo y medio de éstas en tejido blando de 1.7 mm y 0.23 mm, respectivamente.³ También se emiten fotones debidos al decaimiento de los estados excitados del ^{177}Hf a su estado fundamental. Las emisiones más probables de estos fotones presentan energías de 113 keV y 208 keV con unas probabilidades de emisión del 6.2% y 10.4%, respectivamente.⁴ Los fotones permiten la realización de una dosimetría personalizada, tanto a partir de imágenes adquiridas en gammacámara SPECT/CT como de medidas realizadas en contadores gamma de pozo y con monitores de radiación ambiental.

El ^{177}Lu puede producirse mediante captura neutrónica del ^{176}Yb para producir ^{177}Yb que decae a ^{177}Lu ($^{176}\text{Yb}(n, \gamma)^{177}\text{Yb}(\beta^-)^{177}\text{Lu}$, método indirecto) o mediante captura neutrónica del ^{176}Lu ($^{176}\text{Lu}(n, \gamma)^{177}\text{Lu}$, método directo).⁵ En el método directo se forma como impureza el isómero ^{177m}Lu en una muy baja proporción, el cual no es relevante de cara a la dosimetría, pero sí podría serlo en lo que respecta al tratamiento de los residuos radiactivos.⁶

1.2. Tratamientos de tumores neuroendocrinos con [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE

La terapia con radionucleidos unidos a ligandos dirigidos a receptores de somatostatina se emplea en el tratamiento de tumores neuroendocrinos que expresan dichos receptores. Un péptido análogo a la somatostatina, como el octreotida o el octreotate, se une a un quelante, como el DTPA o el DOTA, y finalmente un radionucleido (^{111}In , ^{90}Y o ^{177}Lu) se une a la solución quelante-péptido, dando lugar a radiofármacos como el [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE.⁷ En 2005 se publicaron los resultados del primer gran estudio clínico con este radiofármaco, en el que se administraba de forma fraccionada a pacientes con tumores gastroenteropancreáticos en 4 ciclos de 7.4 GBq cada uno, con entre 6 y 10 semanas de intervalo entre ciclos. No se observó apenas toxicidad renal o hematológica y se observó remisión tumoral en un alto porcentaje de pacientes y, por lo tanto, se adoptó este esquema de fraccionamiento al ser considerado tanto seguro como eficaz.⁸

El ensayo en fase III NETTER-1 evaluó la seguridad y eficacia del [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE en el tratamiento de tumores neuroendocrinos metastásicos del intestino medio.⁹ Demostró que el uso de este radiofármaco aumentaba la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global comparado con la somatostatina no marcada, y tuvo como consecuencia el registro en el mercado del radiofármaco comercializado hoy en día como Lutathera® (Advanced Accelerator Application, Saint-Genis-Pouilly, Francia). El protocolo de administración aprobado por la AEMPS consiste en la administración de 4 ciclos de 7.4 GBq de [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE separados 8 semanas, con infusión concomitante de aminoácidos para reducir la captación renal. No obstante, en algunos casos se han podido administrar más ciclos con esa misma actividad¹⁰ e incluso algunos estudios han abordado la posibilidad de aumentar el número de ciclos hasta alcanzar un valor de DBE en los riñones cercano al límite máximo tolerable basándose en la dosimetría realizada en cada ciclo de tratamiento.¹¹⁻¹⁴

1.3. Tratamientos de cáncer de próstata resistente a la castración con [^{177}Lu]Lu-PSMA-617

El PSMA, también conocido como glutamato carboxipeptidasa II, es una proteína transmembrana receptora de glicoproteínas presente en todos los tejidos prostáticos. En más del 90% de los casos de tumor de próstata se produce un incremento de la expresión de PSMA—hasta 1000 veces más que en células prostáticas normales—especialmente en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración.¹⁵ Dicha sobreexpresión ha motivado que se hayan realizado considerables esfuerzos en el desarrollo de ligandos adecuados que permitan su uso como blanco para el diagnóstico y la terapia con radiofármacos del cáncer de próstata.¹⁶ En cuanto al tejido sano, se produce expresión de PSMA en los túbulos renales y el duodeno, donde es esencial para la captación y procesamiento de folatos; en el cerebro, donde se emplea para la modulación de la señal del glutamato; y en las glándulas salivares y las glándulas lacrimales, que son los órganos que normalmente más sobreexpresan PSMA.

En los últimos años se han sintetizado diferentes ligandos basados en anticuerpos o inhibidores de PSMA, que pueden ser marcados con ^{177}Lu y empleados en terapia, dando lugar a radiofármacos como: [^{177}Lu]Lu-PSMA-J591 (anticuerpos), [^{177}Lu]Lu-PSMA-I&T (inhibidores), [^{177}Lu]Lu-PSMA-R2 (inhibidores) y [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 (inhibidores). De los ligandos, el PSMA-617, inhibidor basado en la urea, es el más estudiado actualmente. Desde 2015, se han llevado a cabo distintos ensayos clínicos para evaluar la seguridad

dad y eficacia de estos tratamientos, ya sea de manera aislada o en combinación con otras terapias.¹⁷ Para las actividades administradas en dichos ensayos, el uso de [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 resulta efectivo para fijación en la zona tumoral, a la vez que presenta valores de captación tolerables en riñones, glándulas salivares y glándulas lacrimales. Esto ha permitido su uso como una opción segura en el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración.¹⁸⁻²⁰

Los resultados del ensayo en fase III VISION demostraron que el radiofármaco [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 mejoró significativamente la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración con PSMA positivo, en comparación con pacientes que sólo recibieron la terapia estándar.²¹ Como consecuencia de dicho estudio se realizó el registro en el mercado del radiofármaco comercializado hoy en día como Pluvicto® (Advanced Accelerator Application, Collettero Giacosa, Italia). El protocolo de administración aprobado por la AEMPS consiste en la administración de 6 ciclos de 7.4 GBq de [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 separados 6 semanas.

1.4. Dosimetría en tratamientos con radiofármacos marcados con ^{177}Lu : objetivos y alcance del documento

En lo que se refiere a documentos legales que afectan a la dosimetría en tratamientos con radiofármacos marcados con ^{177}Lu , cabe destacar el RD 601/2019 sobre justificación y optimización del uso de las radiaciones ionizantes para la protección radiológica de las personas con ocasión de exposiciones médicas²² (transposición de la directiva europea 2013/59/Euratom²³) que establece lo siguiente: “En las exposiciones médicas de pacientes debidas a tratamientos de radioterapia o de medicina nuclear, los volúmenes de planificación se planificarán individualmente y se verificará convenientemente su realización, teniendo en cuenta que las dosis de órganos sanos y tejidos fuera de los considerados de planificación deberán ser lo más bajas que sea razonablemente posible y estarán de acuerdo con el fin deseado del tratamiento.” y el RD 673/2023²⁴ por el que se establecen los criterios de calidad y seguridad de las unidades asistenciales de medicina nuclear, que asigna la responsabilidad de la dosimetría en la administración de radiofármacos con fines terapéuticos al especialista en radiofísica hospitalaria. En los tratamientos con [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE y [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 no resulta posible actualmente realizar una optimización mediante dosimetría que permita modificar el esquema aprobado de administración basado en actividades fijas. Sin embargo, en ambos

tratamientos resulta posible el cálculo y la evaluación de las dosis absorbidas tanto en los tumores como en los órganos de riesgo.

El objeto del presente documento es proporcionar unos procedimientos estandarizados para la realización de dicha dosimetría en los tratamientos con radiofármacos marcados con ^{177}Lu aprobados actualmente por la AEMPS, con el objeto de facilitar el cumplimiento de la legislación vigente en lo referente a la obligatoriedad de determinar las dosis absorbidas en los tratamientos con radiofármacos.^{22,24} No obstante, en principio también podría aplicarse a otros radiofármacos marcados con ^{177}Lu . Los procedimientos recomendados se refieren a las cuatro etapas principales para la obtención de los valores de dosis absorbida en tumores y órganos de riesgo. Dichas etapas son:

- i. Calibración del equipamiento utilizado para la dosimetría. Dentro del proceso de la dosimetría, previamente a las medidas y adquisiciones de imágenes a los pacientes, hay que realizar una caracterización del equipamiento a utilizar para obtener una serie de factores que permitan determinar las actividades del radiofármaco captadas en los tumores y los órganos de riesgo y los correspondientes volúmenes en el caso de adquisición de imágenes.
- ii. Procedimientos de medida y adquisición de imágenes. Se describen los procedimientos y protocolos recomendados para la adquisición de imágenes SPECT y planares y su secuencia temporal óptima, así como otras medidas de determinación de actividad, que permitan la obtención de las curvas actividad-tiempo en las lesiones y los órganos de riesgo y los correspondientes volúmenes en el caso de adquisición de imágenes.
- iii. Realización de los cálculos dosimétricos. El procedimiento matemático propuesto en este documento para la determinación de las dosis absorbidas sigue el esquema del comité MIRD de la SNMMI.²⁵ El informe 96 de ICRU puede ser utilizado como guía para presentar los resultados obtenidos.²⁶ Además, existe ya disponible software específico para el cálculo de dosis absorbidas en tratamientos con radiofármacos basado en imágenes, aunque su uso no es generalizado.^{27,28} Cuando dicho software se implante como herramienta de cálculo habitual, los procedimientos desarrollados en el presente documento seguirán siendo de utilidad, ya que ayudarán a entender los pasos seguidos en el software específico mencionado y podrán ser utilizados como una verificación de los cálculos realizados con dicho software. En el anexo I aparece un ejemplo de cómo implementar los procedimientos descritos en el documento y en el anexo II aparecen los principales

programas de software disponibles o en desarrollo actualmente.

- iv. Evaluación de incertidumbres. Cuando se da el valor de una magnitud física es fundamental dar un valor de la incertidumbre de dicha magnitud. Como material complementario se ha desarrollado un programa basado en el documento para el cálculo de incertidumbres de la EANM,²⁹ que permite la determinación de las incertidumbres en las dosis absorbidas calculadas. Dicho programa está disponible en la página web de la SEFM.*

2. Cálculo de la dosis absorbida

La metodología más ampliamente utilizada para realizar dosimetría interna en terapia con radiofármacos es la propuesta por el comité MIRD.^{25,30,31} En ésta se establece que la tasa de dosis absorbida $\dot{D}(r_T, t)$ en una región diana r_T , debida a una actividad $A(r_S, t)$ en una o más regiones fuente r_S , en un tiempo t después de la administración del radiofármaco, viene dada por:

$$\dot{D}(r_T, t) = \sum_{r_S} A(r_S, t) \cdot S(r_T \leftarrow r_S, t) \quad (1)$$

donde el factor $S(r_T \leftarrow r_S, t)$ representa la tasa de dosis absorbida media en una región diana, un tiempo t tras la administración, por unidad de actividad en la región fuente correspondiente. Normalmente, se asume un factor $S(r_T \leftarrow r_S)$ independiente del tiempo que viene dado por:

$$S(r_T \leftarrow r_S) = \frac{1}{m(r_T)} \cdot \sum_i E_i \cdot Y_i \cdot \phi(r_T \leftarrow r_S, E_i) \quad (2)$$

donde E_i es la energía media de la transición nuclear i del radionucleido; Y_i es el número de transiciones nucleares i por transformación nuclear del radionucleido; $\phi(r_T \leftarrow r_S, E_i)$ es la fracción absorbida, es decir, la fracción de la energía E_i debida a la radiación emitida desde la región fuente r_S que es absorbida en la región diana r_T ; y $m(r_T)$ es la masa de la región diana r_T .

Para obtener la dosis absorbida, $D(r_T)$, en una región diana hay que integrar la tasa de dosis absorbida, $\dot{D}(r_T, t)$, respecto al tiempo, normalmente desde la administración del radiofármaco hasta un tiempo infinito, lo cual resulta en el producto de la actividad integrada en el tiempo, $\tilde{A}(r_S)$, en una región fuente, r_S , por el factor $S(r_T \leftarrow r_S)$, sumado a todas las posibles regiones fuente, r_S , según la expresión:

$$D(r_T) = \sum_{r_S} \tilde{A}(r_S) \cdot S(r_T \leftarrow r_S) \quad (3)$$

La actividad integrada en el tiempo, $\tilde{A}(r_S)$, representa el número total de decaimientos que ocurren en la región fuente, y se obtiene integrando respecto al tiempo la curva actividad-tiempo para dicha región. Los factores S se calculan analíticamente o mediante métodos Monte Carlo sobre maniqués antropomórficos estándar y se encuentran tabulados para cada radionucleido y combinación región diana — región fuente, incluyendo para dichas regiones los órganos más relevantes para la dosimetría.³²⁻³⁵ Además, se calculan para esferas, las cuales son utilizadas normalmente como subrogado de los tumores, coincidiendo en este caso siempre la región diana con la región fuente.³⁶ En general, la mayor contribución a la dosis absorbida en una región diana es la debida a la actividad presente en la propia región diana, que actúa a su vez como región fuente, y en la mayoría de los casos el cálculo de la dosis absorbida debida a la actividad en otras regiones fuentes se puede obviar. Para esta situación se eliminará el subíndice de la notación de la región y se considerará $r_T = r_S = r$. Además, la notación de regiones con letras minúsculas se referirá al caso de pacientes y con letras mayúsculas al caso de maniqués.

Para el caso de partículas con alcance mucho menor que el tamaño de la región considerada, como es normalmente el caso de los electrones, la fracción absorbida, ϕ , es prácticamente igual a la unidad.³⁷ Además, asumiendo que la diferencia en la fracción absorbida de los fotones para la masa de la región en el paciente y en el maniqué puede obviarse, el factor S para los pacientes, $S(r \leftarrow r)$, puede aproximarse como:^{38,39}

$$S(r \leftarrow r) = \frac{m(R)}{m(r)} \cdot S(R \leftarrow R) \quad (4)$$

donde $S(R \leftarrow R)$ es el factor S obtenido para los maniqués de referencia, y $m(r)$ y $m(R)$, son las masas del órgano del paciente, y del órgano del maniqué de referencia, respectivamente.

La aplicación del esquema MIRD no está limitada a regiones geométricas definidas a partir de los tumores u órganos de riesgo, sino que puede también ser aplicada a nivel de vóxel, distinguiendo entre vóxeles diana y fuente en la ecuación 3.^{40,41} Aunque utilizando este concepto se podría hacer uso de histogramas dosis-volumen, hay que tener especial cuidado con la limitada resolución espacial de las imágenes SPECT, y la sensibilidad de dichos histogramas al ruido de las imágenes y a problemas de registro de las imágenes adquiridas en diferentes días.

En el caso del ¹⁷⁷Lu, el modelo de deposición local de energía para los electrones, en el que se considera

* <https://incertdosismn.sefm.es/>

que en el cálculo de la dosis absorbida de una región la fracción absorbida de los electrones es 1 y la de los fotones es 0, es una buena aproximación para la mayoría de los casos y permite simplificar el cálculo de los factores S .^{36,38} Para la dosimetría a nivel de vóxel la aplicación de dicho modelo implicaría no contar la contribución de los vóxeles vecinos. Esta aproximación sería razonable, ya que en muchos casos resultaría en errores inferiores a los introducidos por la limitada resolución espacial de las imágenes.^{36,42}

3. Caracterización del equipamiento necesario para la dosimetría

En la dosimetría de pacientes tratados con radiofármacos los equipos que pueden utilizarse son: un activímetro, un monitor de radiación ambiental, un contador gamma de pozo y una gammacámara SPECT/CT (figura 1). A continuación, se resume cómo realizar la caracterización de estos equipos para su uso en dosimetría clínica. Es importante que haya una estandarización de los procedimientos de caracterización del equipamiento para que los resultados de las dosimetrías a pacientes sean comparables entre diferentes centros.^{43,44} Cabe resaltar la importancia de que todo el equipamiento se someta a controles de calidad periódicos,⁴⁵ y además se recomienda repetir las caracterizaciones realizadas para su uso en dosimetría con cierta periodicidad, en función de la estabilidad de cada equipo. En la determinación de los parámetros de caracterización se debería realizar un número suficiente de medidas para calcular su valor y la incertidumbre asociada.

3.1. Activímetro

El activímetro es el instrumento empleado para medir las actividades usadas para preparar los maniqués de calibración y las de los radiofármacos a administrar a los pacientes. El resultado de su medida dependerá además del isótopo y de la actividad a medir, del volumen de la solución radiactiva, su geometría, del material del recipiente y de la posición de la fuente en el interior del pozo. En la calibración del activímetro, se debería obtener, por tanto, un factor de calibración para cada combinación de dichos parámetros, pero como sería demasiado complicado obtener todos los factores, se suele realizar la calibración para las geometrías y posiciones más utilizadas en la práctica.

El procedimiento de calibración habitual para el caso del ^{177}Lu consiste en obtener, en primer lugar, el factor de calibración para un vial igual al usado para la terapia (forma física, envase, orden de actividad, volumen, etc.) y que proporciona la empresa suministradora del correspondiente radiofármaco. El valor de la actividad ha de tener trazabilidad a un laboratorio de metrología y, de este modo, la actividad medida será trazable a un patrón primario.⁴⁶ Posteriormente, se obtiene el factor geométrico para otras posibles configuraciones (otros tipos de viales, jeringas de diferentes volúmenes, etc.).⁴⁷ Tanto el factor de calibración como el factor de geometría son adimensionales.

En función del modelo de activímetro empleado, el proceso de calibración puede variar y, más que obtenerse un factor de calibración, se modifica en el activímetro el factor que aparece para el ^{177}Lu , de forma que la lectura de la fuente de calibración corregida por

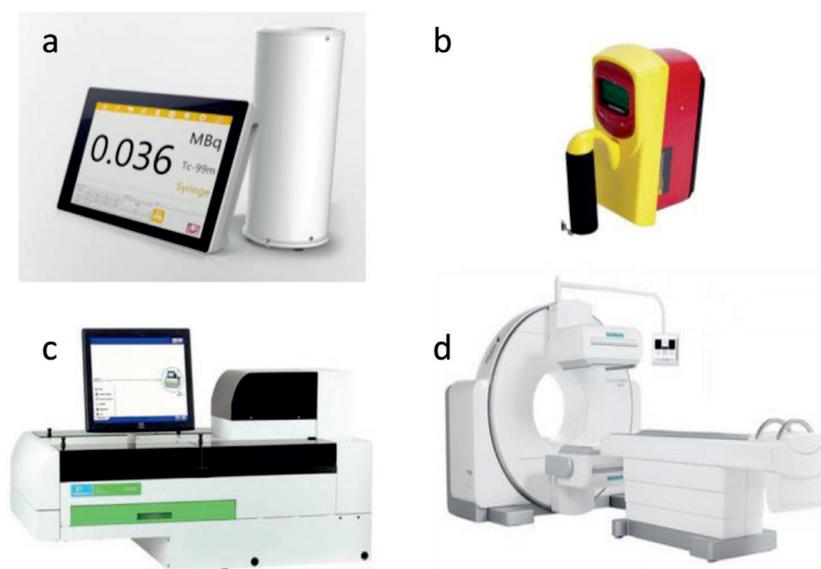


Fig. 1. Equipamiento habitualmente empleado en el proceso de la dosimetría. a) Activímetro, b) monitor de radiación ambiental, c) contador gamma de pozo y d) gammacámara SPECT/CT.

fondo sea la del vial de calibración. El factor obtenido sólo será válido para la configuración de medida usada con la fuente de calibración. Así, para cualquier otra configuración deberá ser corregido multiplicándolo por el factor de geometría, g , correspondiente, que se obtiene transfiriendo toda la actividad o una fracción de la actividad a la nueva geometría (e. g. una jeringa) como:

$$g = p \cdot \frac{L_{\text{vial}}}{L_{\text{jeringa}}} \quad (5)$$

donde p es la fracción de actividad transferida, y L_{vial} y L_{jeringa} las lecturas para el vial y la jeringa, respectivamente, corregidas por fondo.⁴⁷

3.2. Gammacámara SPECT/CT

La gammacámara SPECT/CT es el equipo normalmente empleado para la obtención de imágenes de los pacientes que reciben terapia con radiofármacos. En los últimos tiempos han aparecido gammacameras SPECT/CT de doble cabezal con detectores de CdZnTe (CZT) que proporcionan una mejor resolución energética que las que tienen detectores de NaI(Tl), e incluso tomógrafos SPECT/CT multidetector CZT que permiten adquisiciones de cuerpo completo de forma similar a los tomógrafos PET/CT. En el momento de escribir el presente documento las gammacameras SPECT/CT de doble cabezal con detectores de NaI(Tl) son las más comunes, y por lo tanto el documento está enfocado en dichos equipos. Sin embargo, la metodología desarrollada podría usarse para equipos con detectores CZT, excepto la parte de imagen planar para los tomógrafos multidetector. Con las imágenes adquiridas de los pacientes, que pueden visualizarse en programas de software libre como ImageJ⁴⁸ o 3D Slicer,⁴⁹ se pueden determinar las actividades de tumores y órganos en diferentes instantes post-administración y sus volúmenes, para poder calcular las correspondientes dosis absorbidas. Previamente a la adquisición de imágenes de pacientes, es necesario realizar una caracterización de la gammacámara SPECT/CT. En esta sección se dan las recomendaciones para su realización, tanto para imágenes SPECT como para imágenes planares.

3.2.1. Caracterización de la gammacámara SPECT/CT para cuantificar actividad en imágenes SPECT

Para realizar esta caracterización se ha de determinar un coeficiente de calibración que permita obtener la actividad a partir del valor de tasa de cuentas medida en la gammacámara SPECT/CT. Además, en las imágenes SPECT resulta necesaria la corrección del efecto de volumen parcial, para lo cual se han de determinar los

coeficientes de recuperación de actividad en función del volumen. Finalmente, podría ser necesario introducir una corrección por tiempo muerto debido a la alta tasa de cuentas en caso de adquisiciones en las primeras horas tras la administración. La cuantificación de actividad a partir de imágenes SPECT viene descrita en el documento MIRD 23⁵⁰ y, en más detalle para el caso del ¹⁷⁷Lu, en el documento MIRD 26⁵¹ y en las recomendaciones del comité de dosimetría de la EANM.³⁶

Si bien el ¹⁷⁷Lu presenta dos fotopicos (113 keV y 208 keV) que podrían usarse para la adquisición de imágenes de radiofármacos marcados con ¹⁷⁷Lu, el uso de la ventana del fotopico de 208 keV con un colimador de media energía permite que las imágenes adquiridas presenten una cantidad de radiación dispersa y de penetración septal notablemente inferior a las adquiridas en la ventana del fotopico de 113 keV con un colimador de baja energía.⁵¹ En caso de no disponer de un colimador de media energía se adquirirían las imágenes con un colimador de baja energía en la ventana del fotopico de 113 keV. La anchura de ventana recomendada suele ser del 15% o del 20%. La corrección para la dispersión suele hacerse por el método de la triple ventana,⁵² para lo cual se hace una adquisición en dos ventanas adyacentes a la del fotopico. La anchura de dichas ventanas no debe ser demasiado estrecha para evitar un alto nivel de ruido, y una anchura recomendable podría ser la mitad de la anchura (en porcentaje) que la de la ventana del fotopico.⁵¹ Se recomienda hacer la adquisición en modo autocontorno y usar una matriz de 128 × 128, aunque con los avances tecnológicos en el software de reconstrucción de imágenes se podría utilizar una matriz de 256 × 256. El número de proyecciones recomendado es de 120-128 (contando ambos detectores) con una duración de entre 30 s y 40 s por proyección,⁵³ lo cual da lugar a un rango aproximado de tiempos de adquisición totales entre 30 min y 45 min. Para la reconstrucción tomográfica se recomiendan métodos iterativos (e. g. OSEM), con corrección de atenuación a partir de imágenes CT, corrección por dispersión y, si es posible con la modelización de la respuesta geométrica colimador-detector.^{50,51} Se recomienda también la optimización del número de actualizaciones (iteraciones × subconjuntos) a partir de las imágenes adquiridas para determinar los coeficientes de recuperación con un maniquí de esferas NEMA IEC *Body Phantom* como el de la figura 2. Dicho número será superior que en el caso de imágenes de diagnóstico y se optimizará en relación con la recuperación de actividad en las esferas y al ruido, parámetros que aumentan al aumentar el número de actualizaciones.⁵⁴ Por su parte, el uso de filtros post-reconstrucción para el cálculo de dosis absorbidas medias dependerá del método usado para delinear volúmenes, de forma que, si se delinean a partir de imágenes CT no se recomienda su uso, mientras que normalmente resultan necesari-



Fig. 2. Maniquí de esferas NEMA IEC *Body Phantom*.

rios si se emplean métodos basados en umbrales. Para la obtención de histogramas dosis-volumen, cuando se realice dosimetría a nivel de vóxel, se recomienda aplicar estos filtros para disminuir efectos de ruido.⁵⁰

3.2.1.1. Coeficiente de calibración

El coeficiente de calibración se puede obtener adquiriendo una imagen de un maniquí de actividad o concentración de actividad conocida. Los maniqués que más se han usado son una fuente puntual, una placa Petri o una fuente cilíndrica extensa,^{50,51} de los cuales la fuente cilíndrica extensa es el maniquí más recomendado, ya que se aproxima más a las condiciones de atenuación y dispersión de las imágenes de pacientes (figura 3). En este caso el coeficiente de calibración, K_{SPECT} , se obtiene a partir de la imagen tomográfica de dicho maniquí como:

$$K_{SPECT} = \frac{C_{cal, SPECT}(V)}{A_{cal, SPECT}(V)} \quad (6)$$

donde $C_{cal, SPECT}(V)$ es la tasa de cuentas en un volumen V definido en la imagen del maniquí de calibración y $A_{cal, SPECT}(V)$ es la actividad en el volumen para el que se obtienen las cuentas. La tasa de cuentas se obtiene dividiendo el número de cuentas en el volumen V por el tiempo de adquisición, que viene dado por el número total de proyecciones multiplicado por el tiempo por proyección. Para minimizar el efecto *spill-out*, se recomienda definir un volumen cilíndrico interior (Figura 3) y, por lo tanto, es necesario conocer la concentración de actividad introducida en el maniquí para calcular la actividad en dicho cilindro.⁵⁵ En caso de que el radiofármaco usado para la calibración pueda quedar adherido a las paredes internas del maniquí, se recomienda añadir algún compuesto como el EDTA para evitar este efecto.⁵⁶

3.2.1.2. Coeficientes de recuperación

A pesar de que en la reconstrucción tomográfica se puede introducir la respuesta geométrica colimador-detector, debido a la limitación en la resolución espacial de las imágenes SPECT resulta necesario introducir una corrección por efecto de volumen parcial para la cuantificación de actividad en las imágenes adquiridas. Dicha corrección será más relevante para los volúmenes de menor tamaño y puede no ser necesaria para volúmenes superiores a 500 cm^3 .⁵⁷ El método más usado para esta corrección es el de los coeficientes de recuperación. Dichos coeficientes se obtienen habitualmente a partir de las imágenes de un maniquí como el mencionado NEMA IEC *Body Phantom* (figura 4) en el que se inyecta en cada esfera una solución del radiofármaco de concentración de actividad conocida, y se adquiere una imagen, normalmente con el resto del maniquí relleno de agua. El coeficiente de recuperación

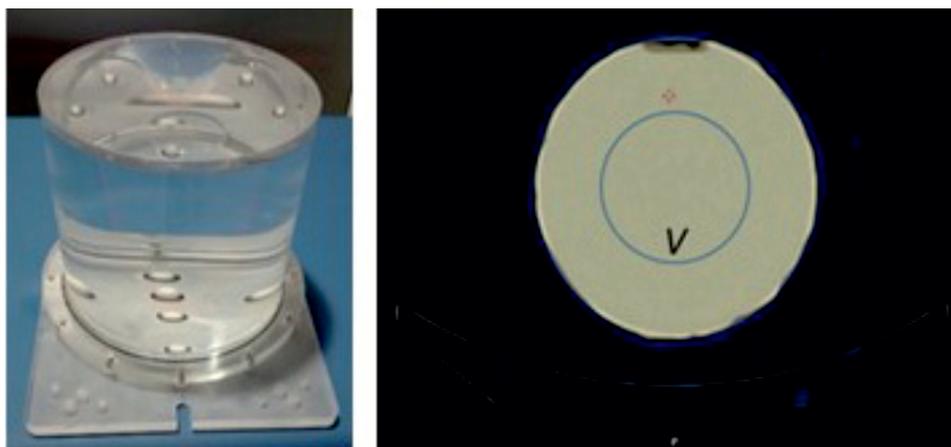


Fig. 3. Maniquí cilíndrico recomendado para obtener el coeficiente de calibración (izquierda) y sección transversal de la imagen SPECT con un volumen V cilíndrico interior definido (derecha).

para cada esfera se define como el cociente entre la actividad medida y la actividad introducida, y se puede expresar como:

$$CR(V) = \frac{C_{CR}(V)}{K_{SPECT} \cdot A_{CR}(V)} \quad (7)$$

donde $C_{CR}(V)$ es la tasa de cuentas en el volumen V de solución de actividad introducido en la esfera correspondiente, y $A_{CR}(V)$ es la actividad introducida en dicha esfera. La tasa de cuentas $C_{CR}(V)$ se determina normalmente aplicando un método de umbral relativo al vóxel de mayor tasa de cuentas con el que se obtenga un número de vóxeles de volumen igual a V , o mediante delineación manual de un volumen de interés que se ajuste al volumen V en la imagen CT. En algunos casos, por ejemplo, cuando no sea factible delinear con exactitud en el CT un volumen geoméricamente igual al de la actividad en cada esfera, el sustituir en la ecuación 7 la tasa de cuentas y la actividad, por la concentración de tasa de cuentas y la concentración de actividad, respectivamente, proporcionaría un cálculo más exacto de los coeficientes de recuperación.

En la figura 4 se muestra un ejemplo de representación de coeficientes de recuperación en función del volumen de las esferas. Los puntos de la gráfica se pueden ajustar a una curva para poder obtener coeficientes de recuperación de volúmenes distintos a los medidos.⁵⁸ Con la introducción de las impresoras 3D, pueden utilizarse esferas de mayor volumen que las del maniquí NEMA IEC *Body Phantom*, lo que para órganos o lesiones más grandes que la esfera de mayor tamaño de dicho maniquí permitiría obtener valores de los coeficientes de recuperación más realistas que los obtenidos mediante extrapolación. Se pueden imprimir incluso objetos diferentes de las esferas con formas más parecida a las de los riñones o a las de algunas lesiones, para obtener coeficientes de recuperación más ajustados a estas geometrías.^{54,57,59-61} Además, para simular una situa-

ción más realista, pueden realizarse las medidas de los coeficientes de recuperación $CR(V)$ introduciendo una actividad de fondo en el maniquí, y variando la relación de la concentración de actividad de las esferas frente a la concentración del fondo, ya que los coeficientes de recuperación $CR(V)$ variarán con esta relación de concentraciones, siendo la variación mayor cuanto más pequeña sea dicha relación.⁶²

3.2.1.3. Corrección por tiempo muerto

Cuando haya una alta tasa de cuentas puede ser necesario introducir una corrección por tiempo muerto a las cuentas observadas.^{51,63} En el caso de las actividades habitualmente administradas en la terapia (7.4 GBq), este efecto sólo es relevante en las primeras 4 h-6 h tras la administración.⁶³ El factor de corrección por tiempo muerto, f_{tm} , se puede expresar como:

$$f_{tm} = \frac{C_{inc}}{C_{obs}} \quad (8)$$

donde C_{obs} es la tasa de cuentas observadas y C_{inc} es la tasa de cuentas incidentes.

Este factor puede obtenerse adquiriendo imágenes planares estáticas de un maniquí, como el usado para obtener el coeficiente de calibración, con un rango de actividades que cubra hasta el rango máximo de actividades inyectadas en los pacientes.⁶⁴ Dado que la gammacámara SPECT/CT se comporta como un sistema paralizante, la relación entre la tasa de cuentas observadas, C_{obs} , y la tasa de cuentas incidentes, C_{inc} , se obtiene como:

$$C_{obs} = C_{inc} \cdot \exp(-C_{inc} \cdot \tau) \quad (9)$$

donde τ es el tiempo muerto del detector. El tiempo muerto también podría determinarse con el método de las dos fuentes,⁶⁵ y las cuentas incidentes podrían obtenerse a partir de la ecuación 9 de forma iterativa.

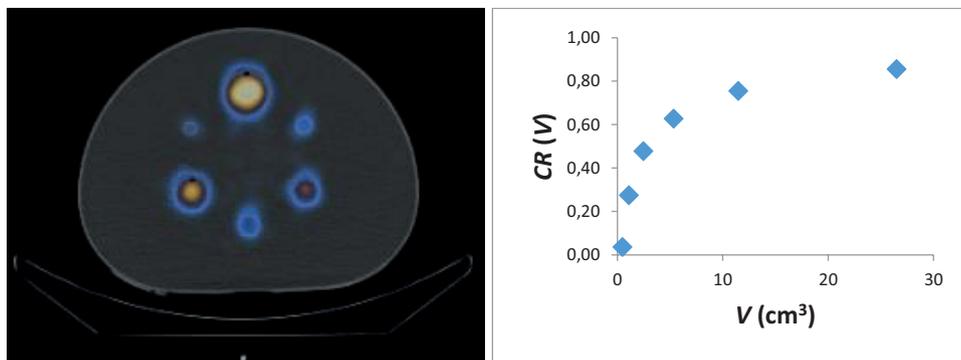


Fig. 4. Sección transversal del maniquí NEMA IEC *Body Phantom* con esferas rellenas con una solución de ¹⁷⁷Lu (izquierda) y ejemplo de curva de coeficientes de recuperación en función del volumen de las esferas (derecha).

La magnitud del efecto de tiempo muerto varía en cada proyección de la adquisición, ya que las distintas proyecciones pueden tener diferente tasa de conteo y eventos de dispersión.⁵⁰ Por lo tanto, la corrección habría que hacerla idealmente en cada proyección, lo cual implicaría disponer del software apropiado para ello. Una alternativa más sencilla es utilizar un factor de corrección basado en la tasa de cuentas promedio de todas las proyecciones.^{55,66}

3.2.2. Caracterización de la gammacámara SPECT/CT para cuantificar actividad en imágenes planares

Al igual que para imágenes SPECT, en imágenes planares también resulta necesaria la determinación de un coeficiente de calibración para calcular la actividad a partir del valor de tasa de cuentas medido. Además, hay que determinar un coeficiente de atenuación y, en caso de adquirir una imagen temprana, también sería necesario introducir una corrección por tiempo muerto. La cuantificación de las imágenes planares viene descrita en el documento MIRD 16⁶⁷ y en las recomendaciones del comité de dosimetría de la EANM.³⁶

En lo que respecta al colimador y las ventanas de energía, se aplican las mismas recomendaciones que para imagen SPECT, aunque las ventanas adyacentes al fotopico podrían no ser necesarias si se usa el coeficiente de atenuación obtenido en haz ancho, el cual incluye la corrección por dispersión. Para imágenes planares estáticas, se recomienda una matriz de 256×256 , y para imágenes planares de cuerpo completo una matriz 1024×256 . El tiempo de adquisición en imágenes estáticas y la velocidad de la camilla para las imágenes de cuerpo completo pueden elegirse en función de la tasa de cuentas de la fuente, y normalmente debería ser inferior al tiempo de adquisición de las imágenes SPECT.

3.2.2.1. Coeficiente de calibración

El coeficiente de calibración para imágenes planares, K_{planar} , representa la tasa de cuentas por unidad de actividad para una fuente en aire situada sobre la camilla con los colimadores acercados lo más posible, sin que haya ningún contacto. Se obtiene habitualmente a partir de la adquisición de una imagen planar de una placa Petri con una actividad conocida^{68,69} como:

$$K_{\text{planar}} = \frac{C_{\text{cal, planar}}}{A_{\text{cal, planar}}} \quad (10)$$

donde $C_{\text{cal, planar}}$ es la tasa de cuentas medida para la fuente en aire y $A_{\text{cal, planar}}$ es la actividad de la fuente. Para determinar el número de cuentas de la fuente se delinea una región circular alrededor de la imagen de la

placa Petri, dejando un margen para considerar aquellas cuentas debidas a la fuente que queden fuera de la proyección de la placa debido a la limitada resolución espacial del sistema.⁶⁹ Las cuentas de esta región se dividen por el tiempo de adquisición para obtener la tasa de cuentas, $C_{\text{cal, planar}}$. En el caso de un barrido de cuerpo completo puede usarse el tiempo de adquisición que aparece en la cabecera DICOM con las propiedades de la imagen (DICOM tag: 0018,1242 *Actual Frame Duration*), aunque es conveniente verificar esta información para un estudio en el que el tiempo de adquisición sea conocido. La calibración se realiza para los dos detectores de la gammacámara SPECT/CT y se calcula el coeficiente de calibración como la media geométrica de los coeficientes de cada detector.

3.2.2.2. Corrección de atenuación

Las imágenes planares tendrán que corregirse por atenuación de acuerdo a lo descrito en el documento MIRD 16.⁶⁷ Para obtener el coeficiente de atenuación del ^{177}Lu en geometría de haz ancho puede utilizarse la placa Petri usada para obtener el coeficiente de calibración previamente descrito. Se han de obtener para ello imágenes de la placa Petri en aire e interponiendo planchas de PMMA o un material similar, con una distancia-fuente colimador fija.⁶⁷ El coeficiente de atenuación para el ^{177}Lu en haz ancho, μ_{ef} , se obtiene entonces mediante el ajuste lineal de la representación de la siguiente expresión:

$$\ln \left(\frac{C(E)}{C(0)} \right) = -\mu_{\text{ef}} \cdot E \quad (11)$$

donde $C(E)$ son las cuentas para un espesor E de planchas y $C(0)$ son las cuentas medidas en aire. Nótese que, como se ha mencionado antes, el coeficiente de atenuación medido en haz ancho, μ_{ef} , incluye, además de la corrección por atenuación, la corrección por dispersión. Si no se obtiene el valor de μ_{ef} experimentalmente, puede usarse como una aproximación aceptable un valor de 0.12 cm^{-1} .^{36,70}

3.2.2.2. Corrección por tiempo muerto

En caso de ser necesaria una corrección por tiempo muerto, éste se podría calcular siguiendo el método explicado para el caso de imágenes SPECT (sección 3.2.1.3. *Corrección por tiempo muerto*).

3.3. Contador gamma de pozo

El contador gamma de pozo se utiliza para obtener la concentración de actividad de las muestras de sangre extraídas de los pacientes y así poder determinar la dosis absorbida en médula ósea roja. Para ello, resulta necesaria la determinación de un coeficiente de calibra-

ción que permita el paso de la tasa de cuentas medida en un volumen de sangre a la actividad de ^{177}Lu en dicho volumen.

Para determinar el coeficiente de calibración del contador gamma de pozo, K_{contador} , se recomienda preparar una muestra de 1 cm^3 en un tubo de ensayo a partir de una solución con una concentración de actividad de ^{177}Lu conocida e inferior a 0.1 MBq/cm^3 .⁵⁶ Es necesario determinar el volumen de la muestra con gran exactitud, ya sea a partir de una pipeta calibrada o de una balanza de precisión. En caso de que se usen diferentes volúmenes, debería estudiarse la variación del coeficiente de calibración con el volumen de llenado para obtener factores de geometría de forma similar al caso de los activímetros (sección 3.1. *Activímetro*). En el contador se medirán para un tiempo determinado las cuentas de la muestra con actividad $A_{\text{cal, contador}}$ en la ventana centrada en el fotopico del ^{177}Lu de 208 keV con una anchura normalmente del 20%. El tiempo de adquisición será lo suficientemente alto como para tener un número de cuentas corregidas por fondo mayor que 10^4 y así tener un error estadístico menor del 1%.⁷¹ El coeficiente de calibración del contador gamma de pozo, K_{contador} , vendrá dado por:

$$K_{\text{contador}} = \frac{C_{\text{cal, contador}}}{A_{\text{cal, contador}}} \quad (12)$$

donde $C_{\text{cal, contador}}$ es la tasa de cuentas medida corregida por fondo. Dicha corrección puede obtenerse a partir de la medida de un tubo de ensayo igual al usado para preparar la concentración de actividad de ^{177}Lu , pero vacío. Aunque un contador gamma de pozo se comporta como un sistema paralizante, la tasa de cuentas obtenida en la medida para la concentración de actividad mencionada debería ser suficientemente baja como para no ser necesaria una corrección por tiempo muerto.

3.4. Monitor de radiación ambiental

Para determinar la evolución temporal de la actividad total en el paciente, se pueden emplear las lecturas de un monitor de radiación ambiental realizadas siempre en las mismas condiciones. Para el paso de dichas lecturas a actividad, no se suele determinar un coeficiente de calibración obtenido a partir de medidas en maniqués y que pueda ser usado para todos los pacientes. En este caso, se determina un factor de conversión, Q_{cuerpo} , para cada paciente a partir de la actividad administrada, A_{adm} , y la media geométrica de las medidas AP y PA realizadas a tiempo $t = 0$ tras la administración, $L_{\text{AP}}(0)$ y $L_{\text{PA}}(0)$:

$$Q_{\text{cuerpo}} = \frac{\sqrt{L_{\text{AP}}(0) \cdot L_{\text{PA}}(0)}}{A_{\text{adm}}} \quad (13)$$

Para determinar la actividad administrada es importante restar a la actividad inicial en el vial con el radiofármaco la actividad que quede en el vial tras la administración del tratamiento. En caso de que en los catéteres de administración quede también una actividad significativa, se realizará una estimación de dicha actividad para restarla también a la actividad inicial en el vial.

4. Dosimetría clínica

4.1. Dosis absorbidas en órganos y tumores

En los tratamientos con $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-DOTA-TATE}$ las captaciones fisiológicas más relevantes se dan en órganos como el hígado, el bazo, los riñones y la glándula pituitaria. Se recomienda considerar los riñones y la médula ósea roja —por la irradiación debida a la sangre que circula por ella y la contribución del resto del cuerpo— como órganos de riesgo,⁷² aunque en algunos casos también se ha considerado la glándula pituitaria.³⁶ En los tratamientos con $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA-617}$, las captaciones fisiológicas más relevantes se dan, además de en los riñones, en las glándulas salivares y lacrimales que, junto con la médula ósea roja, por las mismas razones que para el caso del $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-DOTA-TATE}$, se consideran como órganos de riesgo.³⁶ En cuanto a las captaciones patológicas, en los tratamientos con $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-DOTA-TATE}$ normalmente hay metástasis localizadas en la zona abdominal, aunque pueden aparecer también en otras regiones. En los tratamientos con $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA-617}$, lo más habitual es la presencia de metástasis óseas que se pueden presentar de forma diseminada por todo el cuerpo, aunque también puede haber metástasis viscerales. En la sección 5 *Aspectos dosimétricos relativos a órganos de riesgo y tumores* se muestran los principales resultados dosimétricos publicados para órganos de riesgo y tumores.

En general, para el cálculo de las dosis absorbidas en tumores y órganos a partir de imágenes, sólo se considerará el término de autoirradiación. Como se ha comentado previamente, salvo para geometrías muy excepcionales la contribución del resto del cuerpo no es relevante frente a dicho término — por ejemplo, en los riñones dicha contribución se ha estimado en torno al 2%.⁷⁰ Por lo tanto, en un tumor o un órgano r , la dosis absorbida $D(r)$ se calcularía como:

$$D(r) = \tilde{A}(r) \cdot S(r \leftarrow r) \quad (14)$$

donde $\tilde{A}(r)$ es la actividad integrada en el tiempo en el tumor u órgano r y $S(r \leftarrow r)$ es el factor S para el tumor u órgano r .

Para el cálculo de la dosis absorbida en médula ósea roja, además del término de autoirradiación, normalmente se tiene en cuenta la contribución del resto del cuerpo y, dentro de ésta, se puede considerar por separado la posible contribución de otras regiones con captación apreciable (órganos o hueso). Por lo tanto, la dosis absorbida en médula ósea roja, $D(\text{mr})$, sería:

$$D(\text{mr}) = \tilde{A}(\text{mr}) \cdot S(\text{mr} \leftarrow \text{mr}) + \tilde{A}(\text{rc}) \cdot S(\text{mr} \leftarrow \text{rc}) + \sum_{\text{o}} \tilde{A}(\text{o}) \cdot S(\text{mr} \leftarrow \text{o}) + \tilde{A}(\text{h}) \cdot S(\text{mr} \leftarrow \text{h}) \quad (15)$$

donde $\tilde{A}(\text{mr})$, $\tilde{A}(\text{o})$, $\tilde{A}(\text{h})$ y $\tilde{A}(\text{rc})$ son respectivamente, las actividades integradas en el tiempo en médula ósea roja, órganos de mayor captación, hueso y resto del cuerpo; y $S(\text{mr} \leftarrow \text{mr})$, $S(\text{mr} \leftarrow \text{o})$, $S(\text{mr} \leftarrow \text{h})$ y $S(\text{mr} \leftarrow \text{rc})$ son, respectivamente los factores S de autoirradiación de la médula ósea roja y de irradiación a médula ósea roja de los órganos de mayor captación, de hueso y del resto del cuerpo. La posible contribución de los dos últimos factores de la ecuación 15 es normalmente mucho menor que la de los dos primeros y, por lo tanto, en la práctica habitual podría no considerarse. Esto implica que la contribución de los órganos de mayor captación y de hueso se incluiría dentro del término correspondiente al resto del cuerpo.

El método más habitual actualmente para la dosimetría de médula ósea roja combina medidas de concentración de actividad en sangre y medidas de tasa de dosis, asumiendo que se incluye la contribución de los órganos de más captación y de hueso en la contribución del resto del cuerpo.⁷¹ No obstante, la dosimetría de médula ósea roja también podría realizarse por medio de imágenes únicamente, seleccionando como volumen de interés alguna región de médula ósea roja de la imagen SPECT. Preferentemente se elegirían regiones óseas que contengan un mayor volumen de médula ósea roja y estén localizadas en general suficientemente lejos de las regiones de más alta captación (normalmente las vértebras lumbares, la pelvis o el fémur). En caso de que hubiese alguna metástasis cercana se debería elegir otra región ósea alejada de cualquier metástasis.^{71,73-75} Además, como se ha mencionado, en principio habría que considerar la contribución del resto del cuerpo que se podría estimar a partir de barridos de cuerpo completo, dentro de la cual estaría incluida la posible contribución de los órganos de más captación y de hueso.⁷¹ Sin embargo, en tratamientos con ^{177}Lu Lu-DOTA-TATE y ^{177}Lu Lu-PSMA-617 se han publicado recientemente resultados de dosimetría basados en imágenes considerando únicamente el término de autoirradiación,^{73,76-78} obteniendo incluso correlación con la toxicidad hematoló-

gica.⁷⁸ Los valores obtenidos a partir de imágenes son más altos que los obtenidos a partir de la medida de la concentración de actividad en sangre ya que puede producirse captación específica en la médula ósea roja. Por lo tanto, para un método basado en imágenes, la no consideración de la contribución del resto del cuerpo podría estar justificada ya que es mucho menor que el término de autoirradiación.

Aunque la adquisición de imágenes planares o de barridos de cuerpo completo puede llevar menos tiempo que la de imágenes SPECT, en general se recomienda realizar la dosimetría de tumores y órganos de riesgo a partir de imágenes SPECT.^{36,79,80} Esto es debido a que el uso de imágenes planares o barridos de cuerpo completo proporciona resultados menos exactos⁸⁰ y presenta como principal inconveniente la superposición de las diferentes regiones con captación del radiofármaco (figura 5). Las adquisiciones de barridos de cuerpo completo podrían usarse para el cálculo de la actividad en el cuerpo completo, lo cual podría utilizarse para la dosimetría de médula ósea roja.^{81,82} Además, podrían adquirirse imágenes planares estáticas en la dosimetría de las glándulas salivares, lacrimales y pituitaria para disminuir los tiempos totales de adquisición en el caso de que sea necesario

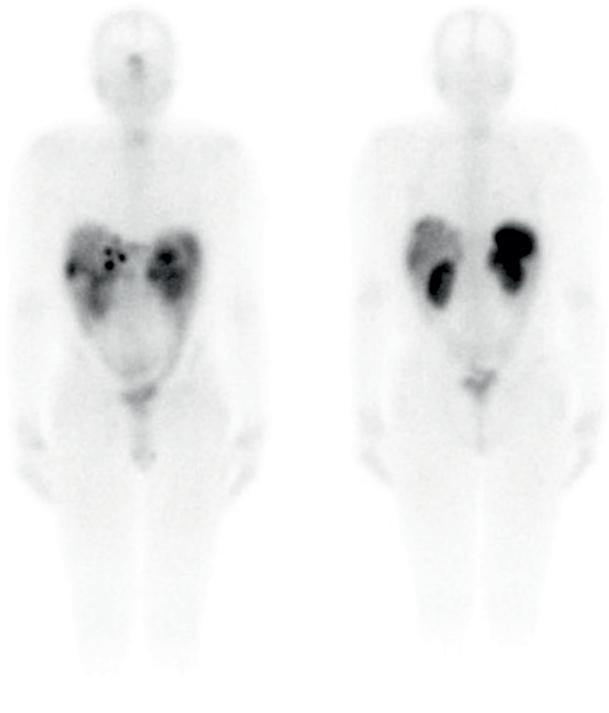


Fig. 5. Barrido de cuerpo completo AP (izquierda) y PA (derecha) de un paciente tratado con ^{177}Lu Lu-DOTA-TATE en las que se puede observar el solapamiento de las lesiones hepáticas con la captación en el propio hígado, del riñón derecho con el hígado y del riñón izquierdo con el bazo.

adquirir más de dos campos de visión en imágenes SPECT.^{20,83,84} Sin embargo, las mejoras en el software de reconstrucción de imágenes permiten realizar adquisiciones con tiempos por proyección cada vez más cortos o con un número menor de proyecciones,⁸⁵ lo cual hace posible pensar en realizar adquisiciones SPECT/CT de cuerpo completo en tiempos razonables. En el caso de las adquisiciones CT, es recomendable optimizar los parámetros de adquisición para que la dosis a los pacientes sea lo más baja posible dentro de unos parámetros de calidad de imagen aceptables.

4.2. Determinación de actividades y volúmenes

A continuación, se presentan los distintos métodos para determinar la actividad y el volumen de tumores y órganos a partir de imágenes adquiridas con gammacámara SPECT/CT, así como la actividad de médula ósea roja a partir de medidas con contador gamma de pozo y la actividad en el cuerpo completo a partir de medidas con monitor de radiación ambiental. En lo que respecta al número de adquisiciones idealmente han de adquirirse tres imágenes por cada fase de la biocinética del radiofármaco. Sin embargo, a veces es necesario buscar un equilibrio entre la exactitud de la determinación de la dosis absorbida y la comodidad de los pacientes o la gestión de recursos del centro, y este número puede reducirse (ver sección 4.3.2. *Dosimetría basada en una única adquisición de imágenes*).

4.2.1. Determinación de la actividad y el volumen basada en imágenes

Para determinar la dosis absorbida es necesario adquirir imágenes en diferentes tiempos tras la administración, idealmente con el paciente colocado de la misma forma en todas, con objeto de facilitar un registro de las mismas para delinear los volúmenes de interés. Se recomienda adquirir tres imágenes: dos adquisiciones pasados 1 d y 7 d desde la administración y una adquisición intermedia pasados entre 3 d y 5 d.³⁶

4.2.1.1. Imágenes SPECT: adquisición y reconstrucción

Antes de hacer las adquisiciones de imágenes, es necesario conocer la localización de los tumores para saber cuántos campos de visión serán necesarios para cubrir todos los tumores y órganos de riesgo. Esta información puede obtenerse de imágenes usadas para el diagnóstico de la enfermedad con radiofármacos que tendrían un patrón de captación similar al radiofármaco de tratamiento (e.g. Tektrotyd o [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-TATE para tratamiento con [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE y [¹⁸F]

F-PSMA-1007 o [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-617 para tratamiento con [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617), o incluso de las imágenes de un barrido de cuerpo completo adquirido el mismo día de la adquisición de la primera imagen SPECT.

Se recomienda usar los parámetros de adquisición de imágenes empleados en la caracterización de la gammacámara SPECT/CT (sección 3.2.1. *Caracterización de la gammacámara SPECT/CT para cuantificar actividad en imágenes SPECT*). En las adquisiciones más tardías los tiempos por proyección pueden ser algo mayores que para las más tempranas, ya que la tasa de cuentas será menor. En caso de que se adquiriera más de un campo de visión, podrían reducirse los tiempos por proyección (por ejemplo, hasta 20 s) o alternativamente el número total de proyecciones (por ejemplo, hasta 60 o 64 para cada campo de visión). Recientemente, se han conseguido resultados similares en la cuantificación con métodos de reconstrucción estándar usando 120 proyecciones y con métodos de reconstrucción que usan inteligencia artificial con 30 proyecciones.⁸⁵ Además, es fundamental que los parámetros usados en la reconstrucción de imágenes de los pacientes sean los mismos que los empleados en la caracterización de la gammacámara SPECT/CT.

4.2.1.2. Imágenes SPECT: cuantificación de la actividad y obtención del volumen

La actividad $A(r, t)$ en una región r un tiempo t después de la administración puede obtenerse como:

$$A(r, t) = \frac{C(v, t) \cdot f_{tm}}{K_{SPECT} \cdot CR(v)} \quad (16)$$

donde $C(v, t)$ es la tasa de cuentas en el volumen de interés de volumen v delineado sobre la región r un tiempo t después de la administración y f_{tm} es el factor de corrección por tiempo muerto que se aplicaría si fuera necesario (ver sección 3.2.1.3. *Corrección por tiempo muerto*).

Para obtener el volumen v de los órganos se recomienda, en principio, usar las imágenes CT, aunque también podrían usarse las imágenes SPECT. Las lesiones tumorales pueden no ser fáciles de distinguir en las imágenes CT, salvo que se usen imágenes con contraste inyectado y, por lo tanto, para obtener su volumen lo más habitual es el uso de imágenes SPECT. Los métodos más habituales empleados con imágenes SPECT son los basados en umbrales con porcentajes fijos⁵⁸ o en umbrales adaptados o automatizados.^{86,87} En general, los valores de los métodos basados en umbrales se obtienen del análisis de las imágenes adquiridas de un maniquí con insertos de distintos volúmenes como el maniquí de esferas NEMA IEC *Body Phantom* (figura 2). Alternativamente a los métodos basados en umbrales, pueden usarse métodos más complejos, como los

de adaptación de superficie basados en gradientes⁸⁸ y los basados en redes neuronales convolucionales.⁸⁹ Una alternativa consistiría en considerar un volumen en el centro del órgano o del tumor, por ejemplo, una esfera, y estimar la dosis absorbida para ese volumen como representativa de la dosis absorbida del órgano o del tumor.^{72,90}

Un volumen delineado en una imagen CT puede propagarse al resto de las imágenes CT mediante un registro rígido, aunque en algunos casos pudiera ser necesario un registro deformable. Generalmente, no hay diferencias superiores a la incertidumbre en el propio valor del volumen entre los volúmenes de la serie de imágenes adquiridas, aunque en algunos casos pueden aparecer diferencias importantes. En esos casos, la integración de la curva de la tasa de dosis absorbida en función del tiempo puede proporcionar una estimación de la dosis absorbida más exacta que el método más habitualmente usado, que es la ecuación 3.

4.2.1.3. Imágenes planares: adquisición

Como se ha mencionado en la sección 4.1. *Dosis absorbidas en órganos y tumores*, aunque la recomendación es usar imágenes SPECT, en caso de que sean necesarios más de dos campos de visión, para evitar tiempos de adquisición excesivamente largos para el paciente, pueden usarse imágenes planares estáticas para las glándulas salivares, lacrimales y pituitaria. Si se adquieren barridos de cuerpo completo, no se recomienda su uso para dosimetría de lesiones o riñones salvo que se use un método híbrido⁹¹ (ver sección 4.2.1.5. *Método híbrido de cuantificación de actividad mediante imágenes planares y SPECT*), y podrían usarse en la dosimetría de médula ósea roja para obtener la actividad en el cuerpo completo.

En cuanto a los parámetros de adquisición, se recomienda usar los mismos parámetros empleados en la caracterización de la gammacámara SPECT/CT (sección 3.2.2. *Caracterización de la gammacámara SPECT/CT para cuantificar actividad en imágenes planares*). Los tiempos de adquisición de imágenes estáticas o la velocidad de la camilla en imágenes de cuerpo completo podrían variarse dependiendo de la tasa de cuentas de la imagen del paciente en las diferentes adquisiciones post-administración, lo cual habría de tenerse en cuenta en el cálculo de las tasas de cuentas.

4.2.1.4. Imágenes planares: cuantificación de la actividad

Para la cuantificación a partir de imágenes planares AP y PA, el método más usado es el método de la imagen conjugada.^{67,92} En este método, la actividad $A(r, t)$ en una región captante r en un tiempo t se calcula como:

$$A(r, t) = \sqrt{\frac{C_{AP, corr}(r, t) \cdot C_{PA, corr}(r, t)}{\exp(\mu_{ef} \cdot L)}} \cdot \frac{f_r}{K_{planar}} \cdot f_{im} \quad (17)$$

donde $C_{AP, corr}(r, t)$ y $C_{PA, corr}(r, t)$ son las tasas de cuentas corregidas por fondo^{67,93} en las proyecciones de la región captante r en un tiempo t delineadas en las imágenes AP y PA, respectivamente, L es el espesor del paciente en la parte del paciente donde está la región captante r , y el factor f_r , cuyo valor es muy próximo a la unidad, representa el término de autoatenuación en la región captante r y viene dado por:

$$f_r = \frac{\mu_r \cdot e_r / 2}{\sinh(\mu_r \cdot e_r / 2)} \quad (18)$$

donde μ_r es el coeficiente de atenuación para la región captante r y e_r es el espesor de la región captante r . Para el valor de μ_r podría usarse como una aproximación aceptable el valor de μ_{ef} medido experimentalmente o un valor de 0.12 cm^{-1} , corregidos si es necesario por la densidad másica de la región captante r .^{36,70} La tasa de cuentas corregida por fondo para la proyección AP, $C_{AP, corr}(r, t)$, puede obtenerse a partir de la tasa de cuentas sin corregir, $C_{AP}(r, t)$, como:

$$C_{AP, corr}(r, t) = C_{AP}(r, t) - C_{AP}(r_{ady}, t) \cdot \left(1 - \frac{e_r}{L}\right) \quad (19)$$

donde $C_{AP}(r_{ady}, t)$ es la tasa de cuentas en una región adyacente r_{ady} a la región captante r y de igual área. Si las áreas fueran diferentes habría que introducir un factor de corrección. Para la proyección PA, la corrección se realiza de forma análoga.

La delineación de las regiones se realiza normalmente de forma manual, aunque para órganos de riesgo podría usarse un escanograma del CT. En la sección 3.2.2.2. *Coeficiente de atenuación* se ha resumido cómo determinar el valor del coeficiente μ_{ef} para el fotopico de 208 keV del ^{177}Lu , pero dicho coeficiente también podría derivarse a partir de una imagen de transmisión del paciente con una fuente plana de ^{57}Co o de un escanograma del CT.^{94,95} Para ello, el mapa de atenuación obtenido en cada caso debería ser escalado a la energía del fotopico de 208 keV, pudiéndose usar, por ejemplo, en el caso del escanograma del CT el método de escalado bilineal.^{95,96}

La actividad en el cuerpo completo podría determinarse a partir de un barrido de cuerpo completo mediante la ecuación 17, usando un espesor promedio para el cuerpo o, de forma aproximada y más sencilla, usando solo la tasa de cuentas correspondiente a las proyecciones AP y PA del cuerpo y ecuaciones análogas a las usadas en el método con el monitor de radiación ambiental (secciones 3.4. *Monitor de radiación ambiental* y 4.2.3. *Determinación de la actividad en el cuerpo*

completo basada en medidas con el monitor de radiación ambiental).

4.2.1.5. Método híbrido de cuantificación de actividad mediante imágenes planares y SPECT

La cuantificación de actividad basada en una combinación de varias imágenes planares y una imagen SPECT se ha utilizado como una alternativa a la cuantificación basada únicamente en imágenes SPECT,⁹¹ ya que, como se ha mencionado anteriormente, la adquisición de imágenes planares puede llevar menos tiempo que la de imágenes SPECT. En este caso, las actividades obtenidas a partir de las imágenes planares en diferentes tiempos post-administración se usarían para determinar la forma de la curva actividad-tiempo más que su amplitud, y dichas actividades serían renormalizadas al valor de la actividad determinada a partir de la imagen SPECT. Por lo tanto, en la cuantificación en las imágenes planares las correcciones para los efectos de atenuación y dispersión o la corrección por fondo serían de menor relevancia frente a una cuantificación basada exclusivamente en imágenes planares. En los casos de solapamiento de la región captante para la que se hace la dosimetría con otras regiones captantes se ha visto que el método híbrido tiende a subestimar los valores de las actividades integradas en el tiempo obtenidas por medio de imágenes SPECT.⁹⁷ Para estos casos, en lugar de delinear toda la región captante, se podría delinear una subregión perteneciente a dicha región y fuera de la zona de solapamiento.³⁶

4.2.2. Determinación de la actividad en médula ósea roja basada en medidas con el contador gamma de pozo

Las medidas de la concentración de actividad en sangre se realizan en un contador gamma de pozo a partir de las muestras de sangre extraídas al paciente, preferentemente del brazo contralateral al de la administración del radiofármaco para evitar así contaminaciones. Un patrón para las extracciones de sangre puede ser realizar al menos seis extracciones durante las primeras 24 h post-administración y al menos una o dos más entre las 24 h y las 168 h, por ejemplo, extracciones al cabo de 10 min, 0.5 h, 1 h, 2 h, 6 h, 24 h, 96 h y 168 h tras administrar el tratamiento. Los tubos para las extracciones contendrán anticoagulante y se agitarán tras la extracción para mezclar bien el contenido. Al ser muestras biológicas, las extracciones de sangre se mantendrán preferentemente refrigeradas antes de preparar las muestras que se usarán en la medición en el contador gamma de pozo. De cada extracción se recomienda preparar una muestra de 1 cm³, lo cual se hace usualmente con una pipeta calibrada o con una balanza de precisión. El mantener siempre el volumen y

la geometría de la muestra usados en la calibración del contador es importante, ya que variaciones en dichos parámetros pueden afectar a la eficiencia geométrica del contador. La concentración de actividad en sangre en un tiempo t después de administrar el tratamiento, $[A(s, t)]$, para cada muestra vendrá dada por:

$$[A(s, t)] = \frac{C(s, t)}{K_{\text{contador}}} \cdot 2^{\Delta d/6.647} \quad (20)$$

donde $C(s, t)$ es la tasa de cuentas medida para la muestra extraída un tiempo t después de administrar el tratamiento, y Δd es el tiempo en días desde la extracción de la muestra hasta la medida. Nótese que, en caso de que se haya estudiado la variación del coeficiente de calibración con el volumen de llenado, podría no ser necesaria la manipulación de las muestras de sangre.

La actividad en la médula ósea roja en un tiempo t , $A(\text{mr}, t)$ a partir de medidas de concentración de actividad en sangre se determinará como:

$$A(\text{mr}, t) = [A(s, t)] \cdot \text{RMBLR} \cdot m(\text{mr}) \quad (21)$$

donde RMBLR es el cociente de la concentración de actividad en médula ósea roja y en sangre (RMBLR = 1 para los casos del [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE y [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617), y $m(\text{mr})$ es la masa de la médula ósea roja del paciente, que se obtiene como:

$$m(\text{mr}) = m(\text{MR}) \cdot \frac{m(\text{c})}{m(\text{C})} \quad (22)$$

donde $m(\text{MR})$ y $m(\text{C})$ son respectivamente las masas de la médula ósea roja y del cuerpo completo del maniquí de referencia y $m(\text{c})$ es la masa del paciente.

4.2.3. Determinación de la actividad en el cuerpo completo basada en medidas con el monitor de radiación ambiental

El uso de medidas de tasa de dosis es uno de los métodos recomendados para el cálculo de la actividad en cuerpo completo.⁷¹ Idealmente se deberían realizar dos mediciones en posiciones reproducibles, una en AP y otra en PA, para obtener la media geométrica de las dos. Una distancia de medida adecuada puede ser 1 m, ya que distancias mayores provocarían lecturas cercanas al fondo para tiempos largos post-administración, mientras que distancias menores provocarían grandes variaciones en la medida por incertidumbres en la posición del detector y por la biodistribución del radiofármaco en el organismo. La posición de medida ha de ser reproducible en lo que respecta al detector

y al paciente. La distancia entre ambos debe ser fijada mediante marcas en el suelo o comprobarse mediante una vara o metro. Si se dispone de un monitor de radiación fijo en el techo o la pared de la habitación de terapia metabólica, se puede obtener la primera fase de eliminación en más detalle. Como normalmente esos monitores estarán a una distancia mayor de 1 m, en este caso es necesario relacionar una medida del monitor fijo con una de un monitor portátil a 1 m de distancia, para poder usar las medidas tomadas en la habitación junto con las medidas de tasas de dosis tomadas a 1 m tras el alta del paciente.

La primera medida de tasa de dosis debe efectuarse tras la administración del radiofármaco, y antes de que el paciente excrete actividad. De esta forma, las medidas posteriores se podrán normalizar a la actividad administrada utilizando el factor de conversión Q_{cuerpo} definido en la sección 3.4. *Monitor de radiación ambiental*.⁷¹ Tras la primera medida se recomienda obtener al menos 5 o 6 medidas más, preferiblemente tras vaciado de vejiga. Por ejemplo, pueden realizarse 2 o 3 medidas durante las 6 primeras horas y las otras 3 medidas en los días de adquisición de imágenes, es decir al cabo de 1 d; entre 3 d y 5 d; y al cabo de 7 días post-administración.

La actividad en cuerpo completo para las medidas realizadas en AP y PA un tiempo t post-administración, $A(c, t)$, se obtendrá como la media geométrica de ambas medidas, $L_{AP}(t)$ y $L_{PA}(t)$, dividida por el factor de conversión Q_{cuerpo} :

$$A(c, t) = \frac{\sqrt{L_{AP}(t) \cdot L_{PA}(t)}}{Q_{cuerpo}} \quad (23)$$

La actividad en el resto del cuerpo un tiempo t post-administración, $A(rc, t)$, puede obtenerse como:

$$A(rc, t) = A(c, t) - A(mr, t) - \sum_o A(o, t) - A(h, t) \quad (24)$$

donde $A(o, t)$ y $A(h, t)$ son respectivamente las actividades en los órganos de mayor captación y en hueso un tiempo t post-administración, pero como se ha mencionado previamente, los dos últimos términos no se consideran normalmente.

4.3. Determinación de la actividad integrada en el tiempo

La actividad integrada en el tiempo para cada caso se obtiene integrando respecto al tiempo, desde la administración del radiofármaco hasta un tiempo infinito, la curva obtenida a partir de las actividades calculadas en los diferentes tiempos post-administración. Lo más habitual es ajustar los puntos adquiridos, depen-

diendo del número de fases de eliminación, a una curva monoexponencial o a una suma de exponenciales que pueda reproducir lo mejor posible la biocinética del radiofármaco. La exactitud de la actividad integrada en el tiempo dependerá de la bondad de la caracterización de dicha biocinética.³⁶ Nótese que en caso de que se integre la tasa de dosis absorbida, es decir, el producto de la actividad por el factor S (obtenido de la forma descrita en la sección 4.5. *Factores S*) se obtendría directamente la dosis absorbida.

4.3.1. Farmacocinética del [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE y del [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617

La eliminación del [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE y del [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 del cuerpo completo consta de dos fases, siendo la eliminación en la primera fase considerablemente más rápida que en la segunda.⁷² La eliminación de la sangre sigue también un patrón de dos fases similar al del cuerpo completo.⁹⁸ Para los riñones, la farmacocinética del [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE y del [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 está caracterizada por una fase inicial de rápida eliminación del plasma renal que dura unas pocas horas, seguida de una eliminación monoexponencial.³⁶ Para las glándulas salivares y lacrimales se ha observado un incremento de la captación hasta aproximadamente 1 d tras la administración del [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 y luego una eliminación monoexponencial,¹⁸ y la glándula pituitaria seguiría un patrón similar tras la administración del [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE.⁹⁹ Para el caso de los tumores, también se ha observado un incremento de la captación, pero hasta tiempos más cortos que para las glándulas salivares, lacrimales y pituitaria.³⁶

En el presente documento, se ha intentado cumplir con la recomendación de que han de adquirirse tres medidas o imágenes por cada fase de la biocinética del radiofármaco.⁶⁷ Esto implica que el número de medidas o imágenes óptimo dependería de la región captante para la que se va a realizar la dosimetría. La adquisición de las tres imágenes recomendadas permitiría caracterizar las eliminaciones monoexponenciales tanto de los órganos como de los tumores. En el caso de los riñones, la contribución de la fase inicial de rápida eliminación a la actividad integrada en el tiempo puede obviarse frente a la eliminación monoexponencial posterior.¹⁰⁰ Para las glándulas salivares, lacrimales y pituitaria este patrón de adquisición no permitiría determinar la primera fase de captación del radiofármaco.^{36,99} En caso de querer una mayor exactitud podría usarse una función lineal que vaya desde el origen de coordenadas hasta la captación máxima (aproximadamente al cabo de 1 d) y después una segunda fase con una función monoexponencial.¹⁰¹ Para los tumores tampoco se determinaría la primera fase de captación, pero el uso de una fun-

Tabla 1. Valores del semiperiodo efectivo de eliminación para cuerpo completo, sangre, riñones, glándulas salivares y tumores recogidos de la literatura. Para el cuerpo completo y la sangre se recogen los datos para una eliminación en dos fases, mientras que para el resto de los casos sólo para la eliminación monoexponencial usada para el cálculo de dosis absorbida.

Semiperiodo efectivo de eliminación (h)				
		$[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-DOXA-TATE}$		$[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA-617}$
Cuerpo completo	(1ª fase)	1.3 h (0.9 h-1.5 h)	72,90	1.7 h \pm 0.8 h 102
	(2ª fase)	50 h (45 h-57 h)	72,90	41.1 h \pm 9.3 h 102
Sangre	(1ª fase)	1.3 h (0.4 h-2.9 h)	98	0.16 h \pm 0.09 h 103
	(2ª fase)	26 h (15 h-52 h)	98	10.8 h \pm 2.5 h 103
Riñones		50 h-60 h	11,104,105	15 h-46.5 h 106,107
Glándulas salivares		—		23.9 h-42.2 h 107
Tumores		50 h-120 h	97,108,109	13 h-417 h 107

ción monoexponencial se considera una aproximación aceptable.³⁶ En la tabla 1 se dan algunos tiempos de semiperiodos efectivos de eliminación publicados.

de eliminación obtenidos en el primer ciclo, a partir de la observación de que dichos valores no presentan grandes cambios en ciclos posteriores.^{109,112,116}

4.3.2. Dosimetría basada en una única adquisición de imágenes

La recomendación general para hacer dosimetría es adquirir una imagen temprana y una tardía al cabo de 1 d y 7 d post-administración, respectivamente, además de una imagen intermedia pasados entre 3 d y 5 d³⁶ (en caso de sólo poder adquirir dos imágenes se recomendaría prescindir de la imagen intermedia). Sin embargo, con el objeto de minimizar el impacto de la dosimetría en los pacientes y en el uso de la gammacámara SPECT/CT, hay estudios que han investigado incluso la posibilidad de determinar la dosis absorbida a partir de una sola adquisición, principalmente aplicado al caso de los riñones.¹¹⁰⁻¹¹⁴ Dicha metodología funcionaría mejor para el caso de la existencia de rangos no muy amplios de valores de semiperiodos efectivos de eliminación en un número de pacientes significativo, como es el caso de los riñones.^{36,115} Un análisis de resultados publicados para tratamientos con $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-DOXA-TATE}$ y con $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA-617}$ muestra que los resultados para una única adquisición son mejores para el caso de los tratamientos con $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-DOXA-TATE}$ comparado con los tratamientos con $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA-617}$, especialmente para la dosimetría de riñones con una adquisición a las 72 h. Para los tratamientos con $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA-617}$, el uso de una sola adquisición tiende a subestimar la actividad integrada en el tiempo.^{112,115}

Para el caso de dosimetría realizada en ciclos posteriores al primer ciclo, también se ha estudiado la posibilidad de realizar dosimetría basada en la adquisición de una única imagen utilizando los semiperiodos efectivos

4.4. Factores S

Como se ha mencionado en la sección 2 *Cálculo de la dosis absorbida*, los factores *S* para los distintos órganos se obtienen normalmente a partir de cálculos sobre maniqués antropomórficos estándar, y para los tumores a partir de cálculos sobre esferas de la misma densidad que el agua. Existen diferentes programas, como OLINDA/EXM,³² IDAC-Dose³³ y OpenDose,³⁴ que permiten obtener los factores *S* tanto para órganos en hombre y mujer adultos, como para el caso de las esferas. En estos programas, los valores relativos a los radionucleidos están obtenidos de la publicación ICRP 107.¹¹⁷ Para el caso de los órganos, los resultados que dan los programas mencionados se obtienen a partir de simulaciones Monte Carlo, usando datos de cálculos de maniqués de las publicaciones ICRP 89,¹¹⁸ ICRP 110¹¹⁹ e ICRP 133.³⁵ Una vez obtenido el valor del factor *S* de un órgano para el caso de hombres y mujeres adultos estándar, el factor *S* individualizado para el órgano se puede obtener a partir de la ecuación 4. La masa del órgano puede obtenerse, por ejemplo, a partir del volumen obtenido para el cálculo de la actividad multiplicándolo por la densidad másica del mismo, cuyo valor puede obtenerse con las unidades Hounsfield de la imagen CT a partir de una curva de calibración previamente obtenida de densidad en función de las unidades Hounsfield. Nótese que si se ha hecho dosimetría basada en imágenes planares será necesario disponer de alguna modalidad de imágenes en 3D para obtener los volúmenes.

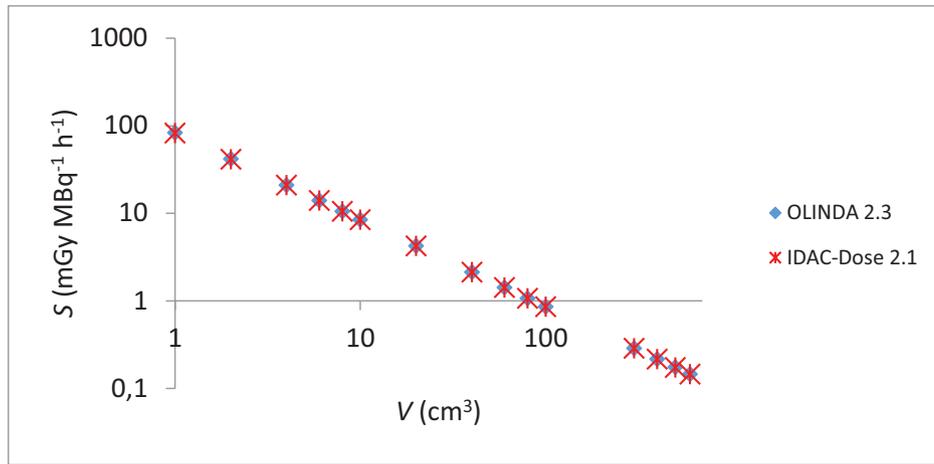


Fig. 6. Factores *S* para esferas de densidad igual a la del agua calculados con OLINDA/EXM 2.3³² e IDAC-Dose 2.1.³³ Los resultados del ajuste de las curvas son $S_{OLINDA/EXM\ 2.3}(V \leftarrow V) = 82.594 \times V^{-0.991}$ y $S_{IDAC-Dose\ 2.1}(V \leftarrow V) = 83.458 \times V^{-0.993}$.

En la tabla 2 se recogen algunos factores *S* de maniqués antropomórficos estándar para la autoirradiación de los riñones, *S*(R ← R), la médula ósea roja, *S*(MR ← MR), y las glándulas salivares, *S*(GS ← GS) y pituitaria, *S*(GP ← GP), así como las masas usadas para esos factores *S*, para OLINDA/EXM 2.3, IDAC-Dose 2.1 y OpenDose. Nótese que en OLINDA/EXM 2.3 no se calcula dicho factor para las glándulas salivares y pituitaria y que en OpenDose no se calcula el factor *S* para la autoirradiación de la médula ósea roja. Para el caso de las glándulas lacrimales, los factores *S* no se encuentran en los programas mencionados y, al igual que para el caso de los tumores, se utilizarían los valores para esferas de densidad igual a la del agua y del mismo volumen.³⁶ Para la masa de las glándulas lacrimales, puede usarse un valor de 1.4 g.^{120,121} Como para su cálculo se usan esferas de densidad igual a

la del agua, tanto para las glándulas lacrimales como para los tumores el factor *S* se dividirá por el valor de su densidad másica,¹²² el cual puede obtenerse con las unidades Hounsfield de la imagen CT como se ha mencionado anteriormente. En la figura 6 se representan los factores *S* en función del volumen para el caso de esferas de densidad igual a la del agua.

Los factores *S* de irradiación cruzada a la médula ósea roja para pacientes pueden obtenerse, de forma aproximada, a partir de los factores *S* de maniqués usando la ecuación 4. Así, el factor *S* del resto del cuerpo a médula ósea roja puede escribirse como:¹²³

$$S(mr \leftarrow rc) = \left(S(MR \leftarrow C) \cdot \frac{m(c)}{m(rc)} - S(MR \leftarrow MR) \cdot \frac{m(mr)}{m(rc)} - \sum_o S(MR \leftarrow O) \cdot \frac{m(o)}{m(rc)} - S(MR \leftarrow H) \cdot \frac{m(h)}{m(rc)} \right) \cdot \frac{m(C)}{m(c)} \tag{25}$$

Tabla 2. Factores *S* para la autoirradiación de riñones, *S*(R ← R), de médula ósea roja, *S*(MR ← MR), de glándulas salivares, *S*(GS ← GS), y de glándula pituitaria, *S*(GP ← GP), calculados para un maniqué de mujer adulta (m) y de hombre adulto (h). Entre paréntesis se da el valor de la masa usada para el cálculo. N. B. OLINDA/EXM 2.3 no calcula ni *S*(GS ← GS) ni *S*(GP ← GP), y OpenDose no calcula directamente el factor *S*(MR ← MR).

	Factor <i>S</i> (mGy MBq ⁻¹ h ⁻¹)		
	OLINDA/EXM 2.3 ³²	IDAC-Dose 2.1 ³³	OpenDose ³⁴
<i>S</i> (R ← R) (m)	3.14 × 10 ⁻¹ (275 g)	2.41 × 10 ⁻¹ (357 g)	3.14 × 10 ⁻¹ (275.013 g)
<i>S</i> (R ← R) (h)	2.89 × 10 ⁻¹ (299 g)	2.04 × 10 ⁻¹ (422 g)	2.79 × 10 ⁻¹ (309.994 g)
<i>S</i> (MR ← MR) (m)	5.37 × 10 ⁻² (900 g)	4.57 × 10 ⁻² (1064 g)	—
<i>S</i> (MR ← MR) (h)	4.14 × 10 ⁻² (1170 g)	3.49 × 10 ⁻² (1394 g)	—
<i>S</i> (GS ← GS) (m)	—	1.17 (72.15 g)	1.20 (70.004 g)
<i>S</i> (GS ← GS) (h)	—	9.47 × 10 ⁻¹ (88.98 g)	9.94 × 10 ⁻¹ (84.969 g)
<i>S</i> (GP ← GP) (m)	—	129 (0.618 g)	134 (0.597 g)
<i>S</i> (GP ← GP) (h)	—	127 (0.628 g)	133 (0.602 g)

Tabla 3. Factores S para la irradiación de cuerpo completo a médula ósea roja, $S(MR \leftarrow C)$ calculados para un maniquí de mujer adulta (m) y de hombre adulto (h). Entre paréntesis se da el valor de la masa de la médula ósea roja usada para el cálculo.

	Factor S (mGy MBq ⁻¹ h ⁻¹)	
	OLINDA/EXM 2.3 ³²	IDAC-Dose 2.1 ³³
$S(MR \leftarrow C)$ (m)	1.19×10^{-3} (900 g)	1.39×10^{-3} (1064 g)
$S(MR \leftarrow C)$ (h)	9.61×10^{-4} (1170 g)	1.33×10^{-3} (1394 g)

donde $S(MR \leftarrow C)$, $S(MR \leftarrow O)$, $S(MR \leftarrow H)$ son los factores S de irradiación cruzada a médula ósea roja de cuerpo completo, órganos y hueso referidos al maniquí de referencia correspondiente. Los parámetros $m(o)$, $m(h)$ y $m(rc)$ son, respectivamente, las masas del órgano captante, de la captación ósea y del resto del cuerpo del paciente. Sin embargo, como se ha mencionado en la sección 4.1. *Dosis absorbidas en órganos y tumores*, en la mayoría de los casos no es necesario considerar por separado la contribución a la dosis absorbida de la médula ósea roja de los órganos de mayor captación y de hueso, y puede incluirse dentro de la contribución del resto del cuerpo. Por lo tanto, en el paréntesis de la ecuación 25 bastaría con considerar los dos primeros términos. En relación a dicha ecuación, como alternativa al uso de la ecuación 4 para obtener el factor S de pacientes a partir del factor S de maniquíes, para el caso de irradiación cruzada del cuerpo completo a médula ósea roja podrían aplicarse los resultados de un método más desarrollado.¹²⁴ En la tabla 3 se dan los factores S para maniquíes antropomórficos estándar de cuerpo completo a médula ósea roja.

5. Aspectos dosimétricos relativos a órganos de riesgo y tumores

En esta sección se recogen los principales datos dosimétricos publicados para órganos de riesgo y tumores en los tratamientos con radiofármacos que incluyen ¹⁷⁷Lu. Además, se recogen las toxicidades observadas para los órganos de riesgo en función de las dosis absor-

bidas, así como las correlaciones dosis absorbida-efecto observadas para tumores. Nótese que, aunque el presente documento se ha centrado en los radiofármacos [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE y [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617, en esta sección también se incluyen datos de radiofármacos que incluyen otros análogos de la somatostatina y otros ligandos. Por simplificar la nomenclatura, se ha mantenido [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE para datos de tratamiento de tumores neuroendocrinos y [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 para datos de tratamiento de cáncer de próstata metastásico resistente a la castración.

5.1. Riñones

La mayoría de los datos dosimétricos publicados en los tratamientos con [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE o [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 han sido para los riñones. En ambas terapias el radiofármaco transita por los riñones y, además, en el caso del [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE se produce acumulación del radiofármaco.³⁶ Por lo tanto, como se ha mencionado anteriormente, los riñones se consideran un órgano de riesgo en dichos tratamientos, y en los tratamientos con [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE se administra de forma concomitante una infusión de aminoácidos como protección renal,¹²⁵ que no se considera necesaria en los tratamientos con [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617.¹²⁶ En la tabla 4 se recogen algunos de los valores publicados de dosis absorbida por unidad de actividad administrada en riñones. Los rangos de valores parecen ser principalmente debidos a una variabilidad entre pacientes, así como una dependencia de la metodología seguida

Tabla 4. Valores de dosis absorbida por unidad de actividad administrada (Gy/GBq) en riñones en tratamientos con [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE y [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 (Valor medio \pm desviación estándar o mediana (rango)).

[¹⁷⁷ Lu]Lu-DOTA-TATE		[¹⁷⁷ Lu]Lu-PSMA-617	
0.88 ± 0.19	7	0.6 ± 0.2	20
0.9 ± 0.3	108	0.8 ± 0.3	103
0.65 (0.32, 1.67)	90	0.6 ± 0.2	127
1.0 ± 0.2	128	0.6 ± 0.4	129
0.55 ± 0.20	13	0.4 ± 0.2	130

para la dosimetría. En menor medida, también podría influir una cierta variación para un mismo paciente en ciclos diferentes.

Se han observado casos de toxicidad renal en tratamientos con [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE o [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617, incluyendo estudios con actividades administradas superiores a las aprobadas para su uso clínico actualmente, pero son escasos.^{12,131,132} De acuerdo a los estudios de toxicidad renal en radioterapia externa, el límite de dosis absorbida tolerada está en el rango entre 21 Gy a 23 Gy.¹²⁵ Una dosis absorbida de 23 Gy a los riñones causa efectos deterministas en un 5% de los pacientes en 5 años (TD5/5) mientras que 28 Gy a los riñones está relacionado con un 50% de efectos deterministas en 5 años (TD50/5).¹³³ Se considera además que dosis absorbidas mayores de 25 Gy pueden causar nefropatías agudas por radiación con un periodo de latencia de 6 a 12 meses, e incluso que dosis absorbidas más bajas pueden dar lugar a manifestaciones clínicas de 1 a 5 años después de la irradiación.^{133,134} Sin embargo, estos límites de dosis absorbida extraídos de la experiencia en radioterapia externa no tienen por qué ser válidos en terapia con radiofármacos ya que el fraccionamiento, la distribución temporal de la dosis absorbida y la heterogeneidad de la deposición de energía son muy diferentes. Para tener en cuenta algunos de estos efectos se ha usado la DBE¹³⁵ y estudios recientes parecen indicar un valor tolerable de DBE superior a los 23 Gy derivados de la experiencia en radioterapia externa.^{11-13,126,131}

5.2. Médula ósea roja

La médula ósea es el tejido más radiosensible del cuerpo. Aproximadamente un tercio de la médula ósea corresponde a médula ósea roja, que es el tejido hematopoyéticamente activo y, por lo tanto, la radiosensibilidad de la médula ósea está asociada con las células de la médula ósea roja situadas en las cavidades del hueso.^{36,71} El resto de médula ósea es médula

ósea amarilla que principalmente consiste en grasa y no produce células sanguíneas. En la tabla 5 aparecen algunos de los valores publicados de dosis absorbida en médula ósea roja por unidad de actividad administrada. En general los valores son mayores cuando el método usado es el basado en imágenes, y para tratamientos con [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 dichos valores tienden a ser mayores cuando los pacientes presentan metástasis óseas.³⁶

Se han observado toxicidades hematológicas de grado 3 y 4 en aproximadamente un 10% de pacientes tratados con [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE o [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617, así como correlaciones significativas, aunque débiles, entre la dosis absorbida y la toxicidad hematológica. La dificultad para encontrar una mejor correlación puede deberse, principalmente, al efecto de los tratamientos previamente recibidos, ya que los tratamientos con [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE o [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 no corresponden actualmente a una primera línea de tratamiento, y también a la radiosensibilidad individual.^{140,141} De la experiencia en los tratamientos con [¹⁷⁷Lu] se ha utilizado un valor máximo tolerable a médula ósea roja de 2 Gy,¹³⁶ pero dicho valor debe ser validado en estudios con un gran número de pacientes tratados con radiofármacos que incluyan ¹⁷⁷Lu.³⁶

5.3. Glándulas salivares, lacrimales y pituitaria

En los tratamientos con [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 se produce captación en las glándulas salivares (compuestas por las glándulas parótidas, submandibulares y sublinguales) y en las glándulas lacrimales, que podría causar respectivamente xerostomía y xerofthalmia.³⁶ En el caso de las glándulas salivares se ha observado xerostomía reversible hasta en el 30% de los pacientes tratados.¹⁴² Las causas últimas de la alta radiosensibilidad de las glándulas salivares no están claras, siendo un órgano de baja tasa de proliferación y

Tabla 5. Valores de dosis absorbida por unidad de actividad administrada (Gy/GBq) en médula ósea roja en tratamientos con [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE y [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 (Valor medio ± desviación estándar o mediana (rango)).

¹⁷⁷ Lu]Lu-DOTA-TATE		¹⁷⁷ Lu]Lu-PSMA-617	
0.07 ± 0.01	7	0.012 ± 0.005	20
0.03 ± 0.03	136	0.027 ± 0.010	103
0.012 (0.009-0.016)	72	0.042 ± 0.028	129
0.03 ± 0.01	137	0.044 ± 0.017	138
0.067 ± 0.007	105	0.061 ± 0.038	139
0.028 (0.010-0.107)	76	0.017 ± 0.003	77
0.061 (0.019-0.251)	76	0.025 ± 0.009	77

Tabla 6. Valores de dosis absorbida por unidad de actividad administrada (Gy/GBq) en tratamientos con [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 para las glándulas salivares y lacrimales (Valor medio ± desviación estándar).

Dosis absorbida / actividad administrada (Gy/GBq)			
Glándulas salivares		Glándulas lacrimales	
1.4 ± 0.5	20	2.82 ± 0.76	120
0.72 ± 0.14	120	1.01 ± 0.69	129
1.24 ± 0.27	18	3.8 ± 1.4	146
1.0 ± 0.6	127	0.36 ± 0.18	130

altamente diferenciado, pero se piensa que es un efecto asociado a diferentes factores, que involucran también daños al tejido nervioso y endotelial asociado.¹⁴³ Es importante, por tanto, el diseño de estrategias que permitan evitar estos efectos o minimizarlos en lo posible. Estas estrategias pueden ir encaminadas a limitar la captación en las glándulas del compuesto [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 empleado, la administración de radioprotectores, o bien la restauración de la función de las glándulas una vez finalizado el tratamiento.¹⁴⁴ Aunque algunos estudios sugieren que las dosis absorbidas en glándulas lacrimales podrían limitar los tratamientos,¹²⁰ en la práctica clínica la toxicidad lacrimal significativa es rara.¹⁴⁵ En la tabla 6 se muestran algunos de los valores publicados de dosis absorbida por unidad de actividad administrada en glándulas salivares y lacrimales.

La glándula pituitaria expresa receptores de somatostatina y, por lo tanto, capta [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE. La irradiación recibida puede afectar el eje hipotalámico-pituitario, que es un regulador clave de la función endocrina. De las células secretoras de hormonas, las más radiosensibles son las somatotropas y las menos radiosensibles las tirotropas.³⁶ Las dosis absorbidas por unidad de actividad administrada en glándula pituitaria publicadas están en el rango entre 0.46 Gy/GBq y 1.8 Gy/GBq.⁹⁹

Al igual que para el caso de los riñones, existen límites de dosis absorbida obtenidos de radioterapia externa para las glándulas salivares, lacrimales y pituitaria. Se recomienda un valor aproximado de 25 Gy tanto

para el caso de las glándulas salivares^{147,148} como para el caso de las glándulas lacrimales.¹⁴⁹ Para la glándula pituitaria se recomienda un valor de 20 Gy para evitar una deficiencia en la hormona del crecimiento, y de 45 Gy para evitar panhipopituitarismo (déficit completo de todas las hormonas hipofisarias).¹⁴⁹

5.4. Tumores

Tanto para el caso de los tratamientos con [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE como para el caso de los tratamientos con [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 se han publicado para tumores amplios rangos de valores de dosis absorbida por unidad de actividad administrada. Idealmente dichos valores deberían estar notablemente por encima de los valores de los órganos de riesgo anteriormente mencionados. Se ha observado en ambas terapias una disminución de dichos valores en ambos tratamientos a medida que avanza el número de ciclos administrados.^{80,109,146,150} En la tabla 7 se recogen algunos de los valores de dosis absorbida por unidad de actividad administrada en tumores.

Se han encontrado correlaciones dosis absorbida-efecto en tumores.^{13,58,107,130} Para el caso del [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE, en el estudio más relevante se observó una correlación entre las dosis absorbidas y la reducción del volumen del tumor.⁵⁸ En otro estudio, aunque no se obtuvo una correlación con la respuesta radiológica, sí que se observó que las lesiones que recibieron dosis absorbidas por encima de 130 Gy no

Tabla 7. Valores de dosis absorbida por unidad de actividad administrada (Gy/GBq) en tumores en tratamientos con [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE y [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 (Valor medio ± desviación estándar o mediana (rango)).

[¹⁷⁷ Lu]Lu-DOTA-TATE		[¹⁷⁷ Lu]Lu-PSMA-617	
6.8 (1.3-23)	58	5.3 ± 3.7	20
2.6 ± 1.5	151	3.3 (0.03-78)	152
4.4 (0.1-32)	13	2.8 ± 0.5	129
2.3 ± 1.8	153	3.2 ± 2.6	146
3.8 (1.3-15.5)	150	5.28 ± 2.46	130

progresaron y también una respuesta bioquímica, con una correlación inversa entre los niveles de cromogranina A y la dosis absorbida.¹³ Para el caso del [^{177}Lu] Lu-PSMA-617, se observó una correlación entre la disminución de los niveles de PSA y la dosis absorbida.^{107,130}

6. Conclusiones

La metodología explicada en este documento permite entender y realizar la dosimetría de órganos de riesgo y tumores en tratamientos con radiofármacos que incluyen ^{177}Lu . Para ello pueden utilizarse equipos como un activímetro, una gammacámara SPECT/CT, un contador gamma de pozo o un monitor de radiación ambiental, así como algunos maniqués. Además, es necesario el uso del software asociado a los equipos y algún software para visualización de imágenes. El software específico para la dosimetría en la terapia con radiofármacos, que hoy en día está empezando a implementarse en algunos hospitales, facilitará la realización de la dosimetría, ya que la mayoría de los pasos están integrados dentro de un mismo programa, y permitirá una mejor comparabilidad de los resultados obtenidos por diferentes centros de trabajo. Es conveniente realizar un informe dosimétrico que resuma los principales datos dosimétricos, para lo cual puede tomarse como modelo el informe 96 de ICRU.²⁶

En la mayoría de los casos la dosimetría puede realizarse a partir de una serie de imágenes adquiridas en una gammacámara SPECT/CT, para lo cual se recomienda usar imágenes SPECT siempre que sea posible. Las imágenes planares podrían usarse en el caso de que fueran necesarios más de dos campos de visión, por ejemplo, para adquirir imágenes de las glándulas salivares, lacrimales o pituitaria, o también para el caso en el que se quiera cuantificar la actividad total en el cuerpo completo. Sin embargo, dadas las mejoras en los algoritmos de reconstrucción, una futura alternativa podría ser adquirir imágenes SPECT de cuerpo completo reduciendo los tiempos por proyección o el número de proyecciones.

En principio se recomienda usar 3 imágenes, de las cuales dos se adquirirían al cabo de 1 d y 7 d, y otra intermedia entre 3 d y 5 d después de la administración. Sin embargo, es de reseñar que como alternativa se han desarrollado métodos para realizar la dosimetría a partir de una única imagen, generalmente a costa de perder algo de exactitud. La dosimetría de médula ósea roja es más común realizarla actualmente usando medidas de la concentración de actividad en la sangre, con un contador gamma de pozo, y en el cuerpo completo, con un monitor de radiación ambiental. En este caso, la contribución de la captación del radiofármaco en los órganos de mayor captación o en hueso

normalmente se incluiría en la contribución del resto del cuerpo. Para ello se necesitaría realizar una serie de extracciones de sangre (por ejemplo, 6 entre la administración del radiofármaco y las primeras 24 h y dos más entre las 24 h y las 168 h) y una serie de medidas de tasa de dosis (por ejemplo, 2 o 3 medidas durante las primeras 6 h y las otras 3 medidas en los días de adquisición de imágenes). Sin embargo, como se ha observado que la captación específica del [^{177}Lu] Lu-DOTA-TATE y del [^{177}Lu] Lu-PSMA-617 en médula ósea roja puede ser relevante, este método puede subestimar la dosis absorbida en médula ósea roja y el método basado en imágenes considerando únicamente el término de autoirradiación puede ser más representativo de la toxicidad hematológica.

Previamente a realizar la dosimetría de los pacientes es necesario realizar una caracterización del equipamiento, empezando por el activímetro. Para el caso de la dosimetría basada en imágenes SPECT hay que obtener el coeficiente de calibración para pasar de tasa de cuentas a actividad, y los coeficientes de recuperación para poder determinar la actividad real en los órganos y tumores. Para imágenes planares también hay que determinar el coeficiente de calibración para pasar de tasa de cuentas a actividad y, normalmente, un coeficiente de atenuación efectivo para corregir por los efectos de atenuación y dispersión. En general, para ambos tipos de imágenes no es necesario aplicar corrección por tiempo muerto, salvo para adquisiciones dentro de las primeras 6 h tras la administración del radiofármaco. Para la dosimetría de médula ósea roja es necesario obtener el coeficiente de calibración del contador gamma de pozo para pasar de tasa de cuentas a actividad, mientras que para el monitor de radiación ambiental bastaría obtener un factor de conversión para cada paciente para pasar de tasa de dosis a actividad.

En las figuras 7 y 8 se muestran, respectivamente, esquemas de los principales pasos a seguir para la dosimetría de lesiones y órganos basada en imágenes SPECT y de médula ósea roja basada en extracciones de sangre y medidas de tasa de dosis.

Anexo I. Ejemplo práctico de dosimetría en un tratamiento con [^{177}Lu] Lu-DOTA-TATE

Introducción

Se presenta a continuación un ejemplo para mostrar la implementación práctica de los procedimientos descritos en el documento para el caso del radiofármaco [^{177}Lu] Lu-DOTA-TATE. En particular, se muestra la caracterización del equipamiento y la dosimetría realizada al paciente.

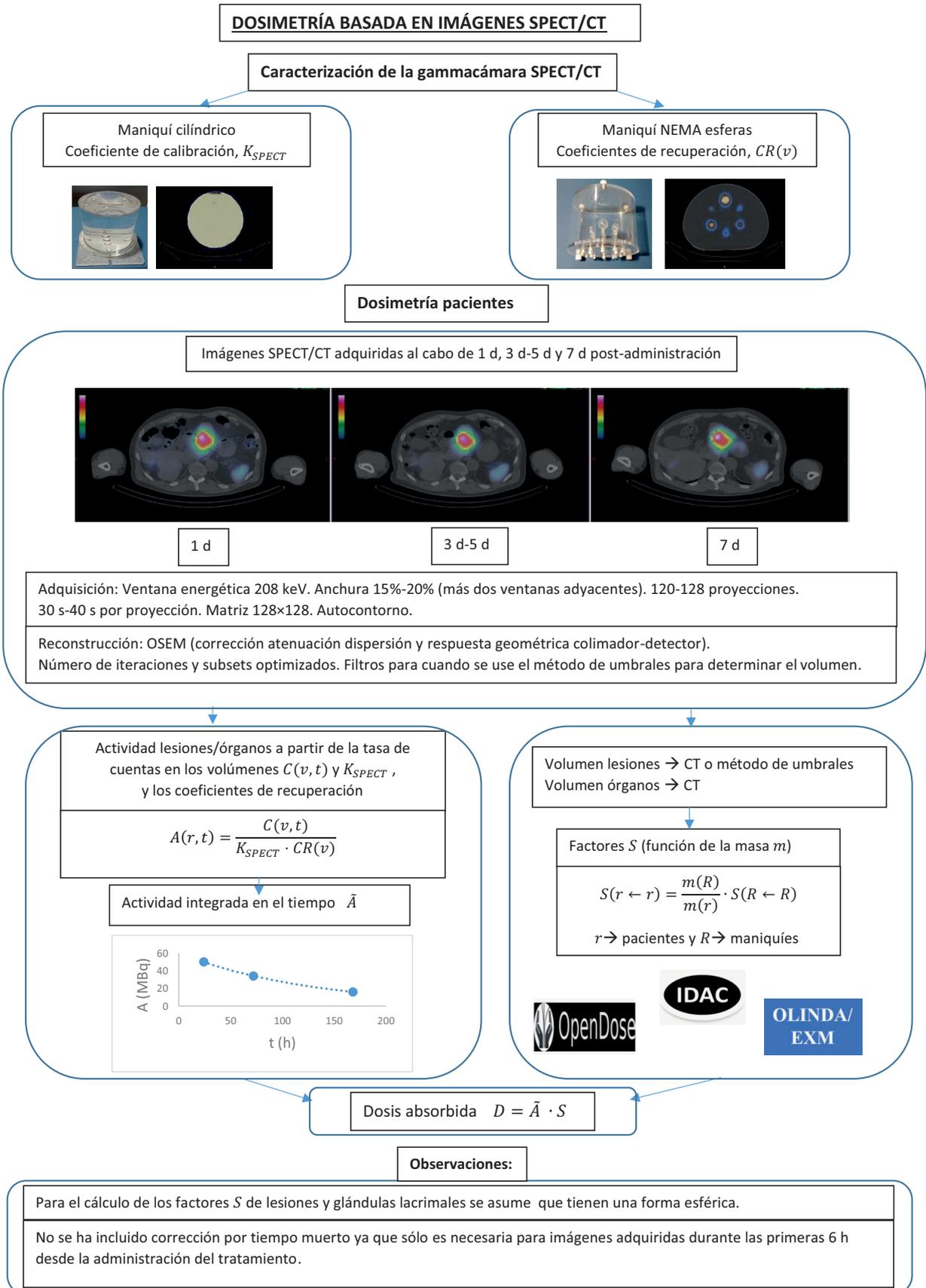


Fig. 7. Esquema de los principales pasos a seguir para la dosimetría de lesiones y órganos basada en imágenes SPECT.

DOSIMETRÍA DE MÉDULA ÓSEA ROJA BASADA EN EXTRACCIONES DE SANGRE Y MEDIDAS DE TASA DE DOSIS

Caracterización del contador gamma de pozo

Coefficiente de calibración, $K_{contador}$
(medida de 1 ml de solución de concentración de actividad inferior a 0.1 MBq/ml)

Dosimetría pacientes

Extracciones de sangre
(10 min, 0.5 h, 1 h, 2 h, 6 h, 1 d, 4 d y 7 d)

Concentración de actividad en sangre a partir de la tasa de cuentas $C(s, t)$ de muestras de 1 ml medidas en el contador gamma y de $K_{contador}$

$$[A(s, t)] = \frac{C(s)}{K_{contador}}$$

Actividad en médula ósea roja

$$A(mr, t) = [A(s, t)] \cdot m(mr)$$

Actividad integrada en el tiempo en médula ósea roja, $\tilde{A}(mr)$

Factor S de médula ósea roja a médula ósea roja, $S(mr \leftarrow mr)$

Medidas de tasa de dosis en AP, L_{AP} , y PA, L_{PA} , (tras la administración y al menos en los tiempos de las extracciones de sangre)

Actividad en el cuerpo completo, $A(c, t)$

$$A(c, t) = \frac{\sqrt{L_{AP}(t)} \cdot L_{PA}(t)}{Q_{cuerpo}} \quad Q_{cuerpo} = \frac{\sqrt{L_{AP}(0)} \cdot L_{PA}(0)}{A_{adm}}$$

Actividad integrada en el tiempo en cuerpo completo, $\tilde{A}(c)$

La actividad integrada en el resto del cuerpo, $\tilde{A}(rc)$, se obtiene restando a la del cuerpo completo la de médula ósea roja

$$\tilde{A}(rc) = \tilde{A}(c) - \tilde{A}(mr)$$

El factor S de resto del cuerpo a médula ósea roja se obtiene

$$S(mr \leftarrow rc) = S(mr \leftarrow c) \cdot \frac{m(c)}{m(rc)} - S(mr \leftarrow mr) \cdot \frac{m(mr)}{m(rc)}$$

La dosis absorbida a médula ósea roja se calcula como:

$$D(mr) = \tilde{A}(mr) \cdot S(mr \leftarrow mr) + \tilde{A}(rc) \cdot S(mr \leftarrow rc)$$

Observaciones:

- Es recomendable medir todas las muestras de sangre a la vez y después corregir por el semiperiodo de desintegración físico del ¹⁷⁷Lu.
- Para el monitor de radiación ambiental no hace falta un coeficiente de calibración ya que las actividades en el cuerpo completo de los pacientes se obtienen a partir del factor de conversión Q_{cuerpo} .
- Los factores S para los pacientes se pueden calcular a partir de los factores S obtenidos para maniqués multiplicando por la masa del maniqué y dividiendo por la masa del paciente.
- Nótese que en la expresión de la dosis absorbida a médula ósea roja $D(mr)$ se han incluido la contribución de los órganos más captantes y de hueso en la contribución del resto del cuerpo.

Fig. 8. Esquema de los principales pasos a seguir para la dosimetría de médula ósea roja basada en extracciones de sangre y medidas de tasa de dosis.

Se plantea el caso de un paciente de 71 kg de peso, diagnosticado con tumor primario previamente reseccionado de estirpe neuroendocrina y con dos metástasis hepáticas, que expresa receptores de somatostatina. En la imagen adquirida con [^{99m}Tc]Tc-Tektrotyd se observa captación en las dos lesiones hepáticas.

El paciente cumple todos los criterios exigibles para tratamiento con [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE, por lo que se le prescriben 4 ciclos de 7.4 GBq cada uno, con intervalos de 8 semanas entre cada uno. El cálculo dosimétrico presentado corresponde al primer ciclo de tratamiento, e incluye el cálculo de dosis absorbidas en las lesiones mencionadas, y en los riñones y la médula ósea roja como órganos de riesgo.

El cálculo de incertidumbres se llevó a cabo siguiendo recomendaciones internacionales de EANM²⁹ y de GUM¹⁵⁴. Los resultados para el caso de la dosimetría de riñones y lesiones hepáticas se comprobaron con el software disponible en la página web de la SEFM para el cálculo de incertidumbres en dosimetría en tratamientos con radiofármacos.*

Caracterización del equipamiento

Caracterización de la gammacámara

Antes de adquirir las imágenes clínicas se obtuvo el coeficiente de calibración de la gammacámara y se calcularon los coeficientes de recuperación para corregir por efecto de volumen parcial. Todas las actividades utilizadas fueron medidas en un activímetro CRC®-55tR (Capintec Inc., Florham Park, New Jersey, US) calibrado con un vial de ¹⁷⁷Lu con un valor de actividad con trazabilidad a un laboratorio de metrología o de referencia. Asimismo, se determinó el factor geométrico para jeringas. Nótese que, para todo el proceso de caracterización del equipamiento, cuando se hace referencia al ¹⁷⁷Lu, lo que se utiliza es una muestra del propio radiofármaco [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE.

Se utilizaron dos maniqués para la caracterización de la gammacámara: i) Un maniqué de calidad de imagen NEMA con seis esferas de distintos volúmenes (28.8 ml, 11.2 ml, 5.6 ml, 2.5 ml, 1,1 ml y 0.4 ml) rellenas con una solución de ¹⁷⁷Lu con una concentración de actividad en el momento inicial de 0.9 MBq/ml y con fondo frío de agua. Este maniqué se utilizó para obtener los coeficientes de recuperación y corregir por efecto de volumen parcial. ii) Un maniqué cilíndrico de 20 cm de diámetro y 20 cm de altura relleno con agua al cual se le añadieron 550 MBq de actividad de ¹⁷⁷Lu. Este maniqué se utilizó para obtener el coeficiente de calibración.

Se adquirieron imágenes tomográficas en una gammacámara SPECT/CT modelo Discovery NM/CT 670 (General Electric Healthcare, Chicago, Illinois, USA) con doble cabezal, cristal de NaI(Tl) de 9.5 mm de espesor y colimadores MEGP (media energía y propósito general). Cada adquisición se realizó en modo autocontorno, usando una matriz de 128 × 128 con 120 proyecciones (60 por detector) de 30 segundos de duración cada una. Se utilizó una ventana de fotopico centrada en 208 keV con anchura 20% y dos ventanas para radiación dispersa centradas en 178 keV y 240 keV, respectivamente, ambas con anchura 10%. Para obtener el coeficiente de calibración se realizaron tres adquisiciones y se promediaron los tres resultados.

La reconstrucción de los datos se llevó a cabo con el software Xeleris 5.0, de General Electric, mediante el método iterativo OSEM, con 8 iteraciones y 10 subconjuntos. El número de subconjuntos usado fue el recomendado por el fabricante y el número de iteraciones se obtuvo incrementando dicho número hasta que los coeficientes de recuperación de las esferas no aumentasen significativamente con el número de actualizaciones (iteraciones × subconjuntos) para evitar un incremento del ruido en las imágenes. La corrección por atenuación se realizó a partir de las imágenes de transmisión del CT. La corrección por dispersión se realizó mediante el método de la triple ventana. Además, se introdujo la corrección geométrica por efecto colimador-detector. No se aplicó filtro post-reconstrucción, ya que tanto las lesiones como los órganos fueron delineados a partir de las imágenes CT (ver sección 3.4. *Dosimetría de lesiones y riñones*). Tampoco se aplicó corrección por tiempo muerto, ya que no era necesario para los tiempos post-administración en los que se realizaron las adquisiciones.

Como resultados, se obtuvo el coeficiente de calibración $K_{SPECT} = 6.9 \pm 0.4$ cps/MBq y los coeficientes de recuperación que están representados en la figura 9. Con los seis coeficientes de recuperación obtenidos se realizó un ajuste paramétrico con el software Matplotlib,¹⁵⁵ obteniéndose la siguiente expresión:

$$RC = \frac{1}{1 + \left(\frac{3.193}{V}\right)^{0.705}} \quad (26)$$

Contador gamma de pozo

La concentración de actividad de las muestras de sangre se midió en un contador gamma de pozo CAPRAC®-t (Capintec, Inc., Florham Park, New Jersey, US). Para caracterizar el contador gamma de pozo se preparó una solución de ¹⁷⁷Lu a partir de una actividad medida en el activímetro.

*<https://incertdosismn.sefm.es/>

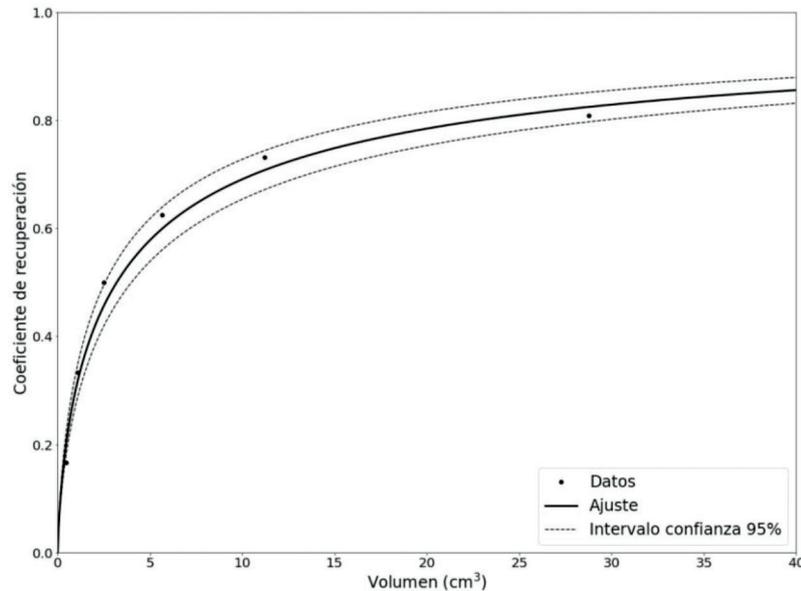


Fig. 9. Coeficientes de recuperación en función del volumen para corregir por efecto de volumen parcial.

Se extrajo una alícuota de 1 ml con una actividad de (44 ± 5) kBq. Así, la tasa de cuentas de la alícuota de calibración era lo suficientemente baja como para no generar pérdidas por tiempo muerto en el contador. Se realizaron 5 medidas de esta fuente y se calculó el promedio para obtener el coeficiente de calibración, que resultó ser $K_{\text{contador}} = (8.8 \pm 0.9) \cdot 10^6$ cpm/MBq.

Monitor de radiación ambiental

Las medidas de actividad remanente en el cuerpo completo se realizaron con un monitor de radiación ambiental Victoreen 450P (Victoreen, Solon, Ohio, USA). El factor de conversión se obtuvo a partir de la primera medida, la cual se realizó inmediatamente después de haber finalizado la administración y antes de que el paciente hubiera miccionado (ver sección 3.5.3. *Actividad y actividad integrada en el tiempo en el cuerpo completo*).

Dosimetría del paciente

Administración del radiofármaco

La actividad administrada en el primer ciclo fue de 7.3 ± 0.5 GBq. Dicha actividad se calculó midiendo en el activímetro calibrado CRC@-55tR (Capintec Inc., Florham Park, New Jersey, US) las actividades en el vial lleno ($A_{\text{lleno}} = 7.4 \pm 0.4$ GBq) y vacío ($A_{\text{vacío}} = (59 \pm 3) \cdot 10^{-3}$ GBq), aplicando la correspondiente corrección por decaimiento radiactivo del ^{177}Lu .

Objetivo dosimétrico

Se realizó dosimetría de las dos metástasis hepáticas siguiendo el método MIRD, así como de los riñones y la médula ósea roja, que se consideran los órganos de riesgo. Además, se cuantificó la actividad en el bazo para ver su contribución a la dosis absorbida en médula ósea roja. Cabe aclarar que en el método MIRD el término “riñones” agrupa, en un único órgano, a ambos riñones.

Resumen de adquisiciones para la dosimetría

En la tabla 8 se muestra la planificación de las adquisiciones SPECT/CT, la extracción de muestras de sangre y las medidas con monitor de radiación ambiental que se realizaron durante la primera semana tras la administración del tratamiento para efectuar los cálculos dosimétricos.

Dosimetría de lesiones y riñones

Adquisición y reconstrucción de imágenes

Se adquirieron imágenes tomográficas en la gammacámara SPECT/CT modelo Discovery NM/CT 670 (General Electric Healthcare, Chicago, Illinois, USA), una vez caracterizada. Las imágenes se adquirieron al cabo de 24 h, 72 h y 168 h tras la administración del tratamiento.

Tabla 8. Plan de muestreo.

Tiempo	Tarea ^{1,2}	Comentarios ³
0	Administración de [¹⁷⁷ Lu]Lu-DOTA-TATE	
	Extracción muestra de sangre 1	1 ml
	Medida con monitor radiación ambiental 1 (para conversión de cuentas-actividad)	Medida antes del primer vaciamiento de vejiga
1 h	Extracción muestra de sangre 2	1 ml
2 h	Extracción muestra de sangre 3	1 ml
4 h	Extracción muestra de sangre 4	1 ml
	Medida con monitor radiación ambiental 2	Medida tras vaciamiento de vejiga
8 h	Extracción muestra de sangre 5	1 ml
	Medida con monitor radiación ambiental 3	Medida tras vaciamiento de vejiga
24 h	Extracción muestra de sangre 6	1 ml
	Medida con monitor radiación ambiental 4	Medida tras vaciamiento de vejiga
	Adquisición SPECT/CT 1	Centrado en hígado y riñones
72 h	Extracción muestra de sangre 7	1 ml
	Medida con monitor radiación ambiental 5	Medida tras vaciamiento de vejiga
	Adquisición SPECT/CT 2	Centrado en hígado y riñones
168 h	Extracción muestra de sangre 8	1 ml
	Medida con monitor radiación ambiental 6	Medida tras vaciamiento de vejiga
	Adquisición SPECT/CT 3	Centrado en hígado y riñones

¹Muestras de sangre tomadas en el brazo contralateral.

²Medidas con el monitor de radiación ambiental (AP y PA) tomadas a 1 m del paciente y a la altura del apéndice xifoides.

³El volumen de 1 ml se refiere a la alícuota que se prepara para medir en el contador gamma de pozo.

Las adquisiciones y las reconstrucciones de las imágenes se realizaron con los parámetros mencionados para la caracterización de la gammacámara.

Actividad y actividad integrada en el tiempo

Se delinearón los volúmenes de interés (VOI) corte a corte sobre la imagen de CT, tanto para las lesiones como para los riñones y el bazo, obteniendo así su volumen. En este caso se utilizó un software propio

escrito en Python,¹⁵⁶ pero puede utilizarse software libre como ImageJ⁴⁸ o 3D Slicer.⁴⁹ A partir de los VOIs se obtuvo, en la imagen SPECT, la tasa de cuentas de cada uno. Posteriormente, la tasa de cuentas se corrigió por el coeficiente de recuperación obtenido a partir de la curva de ajuste dada por la ecuación 26 para el volumen correspondiente.

Los factores de recuperación para las metástasis 1 y 2 fueron, respectivamente, $RC_1 = 0.72 \pm 0.09$ y $RC_2 = 0.67 \pm 0.11$. Para los riñones y el bazo se obtu-

Tabla 9. Resultados de masas y parámetros de ajuste de las curvas actividad-tiempo para las cuatro regiones consideradas en este ejemplo.

	Masa (g)	Actividad inicial A_0 (MBq)	Semiperiodo efectivo (h)
Riñones	300 ± 70	250 ± 40	52 ± 6
Bazo	200 ± 50	84 ± 10	71 ± 10
Metástasis 1	12 ± 8	47 ± 10	86 ± 20
Metástasis 2	9 ± 6	24 ± 6	87 ± 20

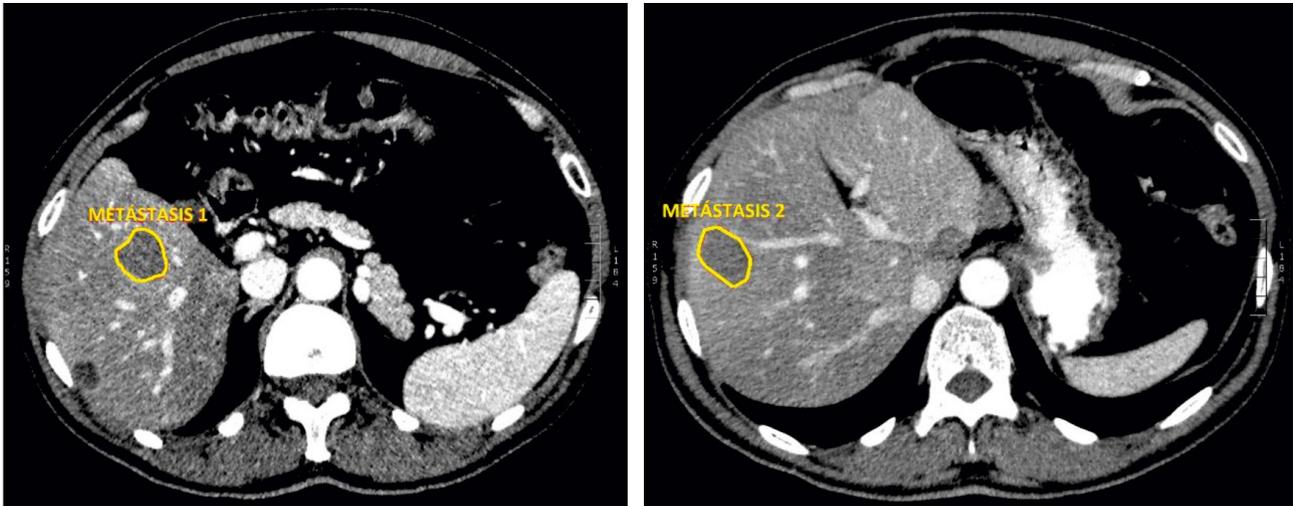


Fig. 10. Cortes transversales de la zona abdominal del CT con contraste del paciente, donde se muestran las dos metástasis hepáticas consideradas en la dosimetría.

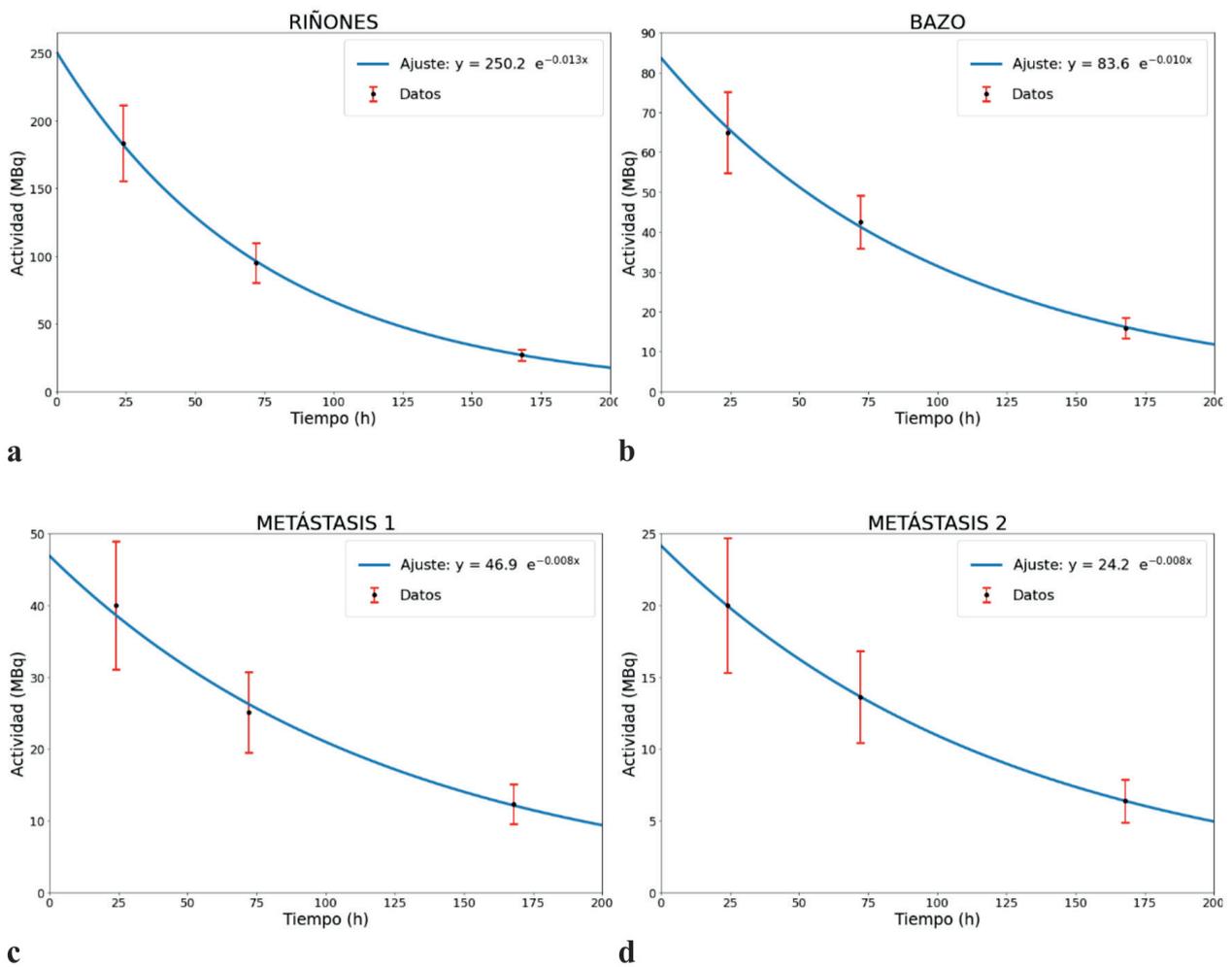


Fig. 11. Curvas actividad–tiempo en (a) riñones, (b) bazo, (c) metástasis 1 y (d) metástasis 2.

vieron $RC = 0.96 \pm 0.01$ y $RC = 0.95 \pm 0.01$, respectivamente. Nótese que para los riñones y el bazo los valores de los volúmenes son mayores que los de las esferas usadas para obtener los valores RC en la figura 9 y, por lo tanto, sus correspondientes valores RC fueron extrapolados. Finalmente, se pasó de tasa de cuentas a actividad utilizando el coeficiente de calibración K_{SPECT} . En la figura 10 pueden verse dos cortes transversales donde se localizan las metástasis hepáticas.

La actividad integrada en el tiempo \tilde{A} en cada VOI se obtuvo ajustando, con el software Matplotlib, las tres medidas a una exponencial simple e integrando de manera analítica (figura 11). Los resultados de la masa de cada VOI (obtenida de multiplicar el valor del volumen por la densidad másica) y de los parámetros de ajuste se muestran en la tabla 9. Las actividades integradas en el tiempo se muestran en la tabla 10 para los riñones y las lesiones, y en la tabla 11 para el bazo.

Factores S

En la dosimetría a órganos sólidos y metástasis solo se tuvo en cuenta la componente de la dosis absorbida debida a la actividad presente en el propio órgano. Los factores S para la región r se obtuvieron del programa de cálculo de dosis OLINDA/EXM y aplicando la ecuación 4. Los factores S obtenidos se muestran en la tabla 10.

Dosis absorbida

Con las actividades integradas en el tiempo y los factores S , aplicando la ecuación 14 se obtuvieron las dosis absorbidas medias en riñones y metástasis, como se muestra en la tabla 10. La dosis absorbida en bazo no se calculó, por no ser de interés en estos tratamientos.

Dosimetría de médula ósea roja

Adquisición de datos

Se extrajeron ocho muestras de sangre del paciente, en los momentos especificados en la tabla 8. Posteriormente, de cada una de ellas se extrajo, con una pipeta, un volumen de 1 ml que se introdujo en un tubo apto para medir en el contador gamma de pozo. Los tubos eran idénticos al de calibración, de modo que no fueron necesarias correcciones geométricas. También se comprobó que las tasas de cuentas eran lo suficientemente bajas como para no generar pérdidas por tiempo muerto en el contador.

Se realizaron seis adquisiciones con el monitor de radiación ambiental. Las adquisiciones se realizaron

tras la administración del tratamiento según lo especificado en la tabla 8. Excepto la primera, que se utilizó para obtener el factor de conversión, todas ellas se realizaron tras vaciado de vejiga. Cada adquisición, realizada un tiempo t post-administración, consistió a su vez en dos medidas: una con el paciente de frente (AP), $L_{AP}(t)$, y otra con el paciente de espaldas (PA), $L_{PA}(t)$, a una distancia de 1 metro y a la altura del apéndice xifoides.

Actividad y actividad integrada en el tiempo en médula ósea roja

Una vez preparados los ocho tubos de sangre con 1 ml cada uno, se midió su actividad en el contador gamma de pozo y se corrigió por decaimiento al momento de la extracción de la muestra del paciente. Conocido el volumen (1 ml), a partir de la actividad se obtuvo la concentración de actividad en cada una de las ocho muestras de sangre. Para calcular la actividad en médula ósea roja $A(\text{mr})$ se aplicaron las ecuaciones 21 y 22.

Con el software Matplotlib se ajustaron los puntos a una función biexponencial y se integró de forma analítica (figura 12a). El resultado obtenido para la actividad integrada en el tiempo fue $\tilde{A}(\text{mr}) = (0.2 \pm 0.2) \cdot 10^4 \text{ MBq}\cdot\text{h}$.

Actividad y actividad integrada en el tiempo en el cuerpo completo

Con la primera adquisición realizada con el monitor de radiación ambiental se obtuvo el factor de conversión $Q_{\text{cuerpo}} = (39 \pm 4) \cdot 10^{-4} (\mu\text{Sv}/\text{h})/\text{MBq}$. Para calcular la actividad en el cuerpo completo $A(c, t)$ se aplicó la ecuación 23.

Con el software Matplotlib se ajustaron los puntos a una biexponencial y se integró de forma analítica (figura 12b). El resultado obtenido para la actividad integrada en el tiempo fue $\tilde{A}(c) = (5.1 \pm 0.3) \cdot 10^5 \text{ MBq}\cdot\text{h}$.

Actividad integrada en el tiempo en el resto del cuerpo

Conocidas las actividades integradas en el tiempo en el cuerpo completo, $\tilde{A}(c)$, médula ósea roja, $\tilde{A}(\text{mr})$, y órganos sólidos (riñones y bazo), $\tilde{A}(o)$, se calculó la actividad integrada en el tiempo en el resto del cuerpo, $\tilde{A}(\text{rc})$, aplicando la ecuación

$$\tilde{A}(\text{rc}) = \tilde{A}(c) - \tilde{A}(\text{mr}) - \sum_o \tilde{A}(o) \quad (27)$$

donde el sumatorio se aplica a los riñones y el bazo, que son los órganos de mayor captación. El resultado se muestra en la tabla 11.

Tabla 10. Cálculo de dosis absorbida en lesiones y riñones.

	Actividad integrada en el tiempo (MBq·h)		Factor S (Gy/MBq·h)		Dosis absorbida (Gy)
Metástasis 1	$(0.6 \pm 0.2) \cdot 10^4$	×	$(0.7 \pm 0.4) \cdot 10^{-2}$	=	40 ± 20
Metástasis 2	$(3.0 \pm 0.7) \cdot 10^3$	×	$(0.9 \pm 0.6) \cdot 10^{-2}$	=	30 ± 10
Riñones	$(1.9 \pm 0.3) \cdot 10^4$	×	$(2.9 \pm 0.6) \cdot 10^{-4}$	=	5.4 ± 0.9

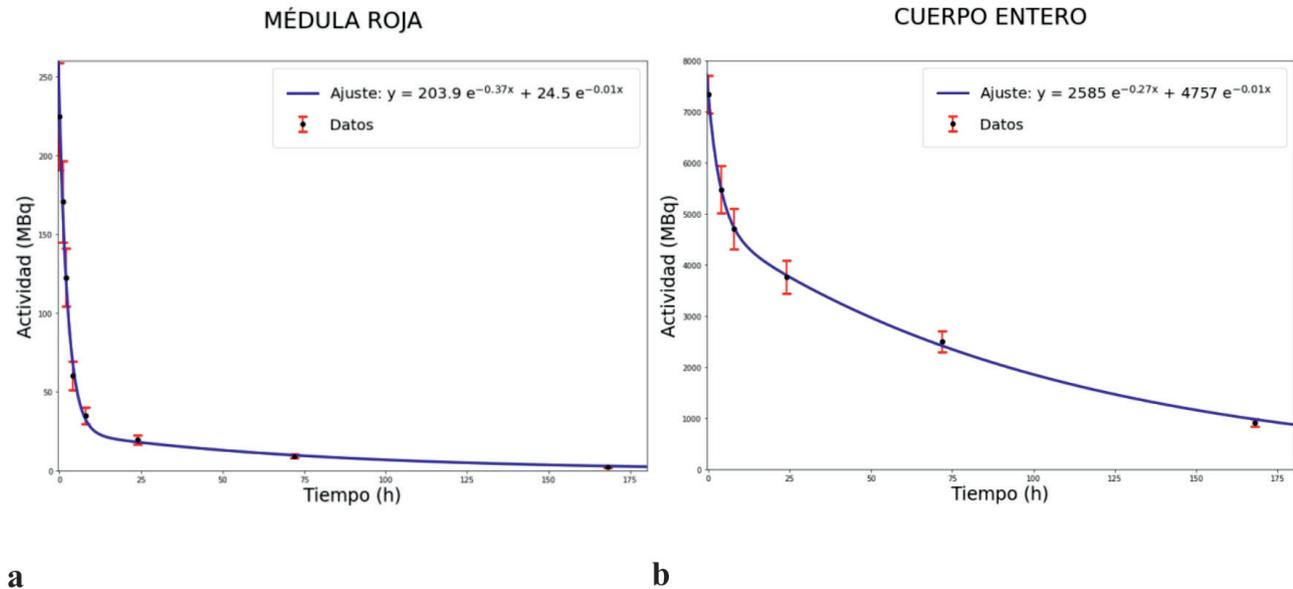


Fig. 12. Curvas actividad-tiempo (a) para médula ósea roja a partir de las muestras de sangre y (b) para cuerpo completo con las medidas del monitor de radiación ambiental. En ambos casos se realizó un ajuste biexponencial.

Factores S

Los factores S se obtuvieron del programa de cálculo de dosis absorbida OLINDA/EXM. Los factores S de médula ósea roja a médula ósea roja, $S(\text{mr} \leftarrow \text{mr})$, y de órganos a médula ósea roja $S(\text{mr} \leftarrow \text{o})$, se escalaron a la masa del paciente a partir de los factores del maniquí de referencia $S(\text{MR} \leftarrow \text{MR})$ y $S(\text{MR} \leftarrow \text{O})$, respectivamente. El factor S del resto del cuerpo a médula ósea roja, $S(\text{mr} \leftarrow \text{rc})$, se calculó aplicando la ecuación:

$$S(\text{mr} \leftarrow \text{rc}) = \left(S(\text{MR} \leftarrow \text{C}) \cdot \frac{m(\text{c})}{m(\text{rc})} - S(\text{MR} \leftarrow \text{MR}) \cdot \frac{m(\text{mr})}{m(\text{rc})} - \sum_{\text{O}} S(\text{MR} \leftarrow \text{O}) \cdot \frac{m(\text{o})}{m(\text{rc})} \right) \cdot \frac{m(\text{C})}{m(\text{c})} \tag{28}$$

donde $S(\text{MR} \leftarrow \text{C})$ y $S(\text{MR} \leftarrow \text{O})$ son los factores S de irradiación cruzada a médula ósea roja de cuerpo completo y órganos referidos al maniquí de referencia correspondiente. Los parámetros $m(\text{O})$ y $m(\text{RC})$ son, respectivamente, las masas del órgano captante y del

resto del cuerpo del maniquí de referencia. El resultado se muestra en la tabla 11.

Dosis absorbida

La dosis absorbida en médula ósea roja se calculó aplicando la ecuación:

$$D(\text{mr}) = \tilde{A}(\text{mr}) \cdot S(\text{mr} \leftarrow \text{mr}) + \tilde{A}(\text{rc}) \cdot S(\text{mr} \leftarrow \text{rc}) + \sum_{\text{O}} \tilde{A}(\text{o}) \cdot S(\text{mr} \leftarrow \text{o}) \tag{29}$$

obteniendo una dosis absorbida total $D(\text{mr}) = 0.2 \pm 0.1$ Gy. Los detalles se muestran en la tabla 11. Se observa que en este caso la principal contribución de la dosis absorbida en médula ósea roja es debida a la actividad presente en el resto del cuerpo y a la que circula en sangre por la propia médula ósea roja, pudiendo en realidad no considerarse las contribuciones de riñones y bazo.

En la figura 13 se muestra un esquema resumiendo los cálculos y resultados obtenidos en el ejemplo práctico, y en la figura 14, un ejemplo de informe dosimétrico

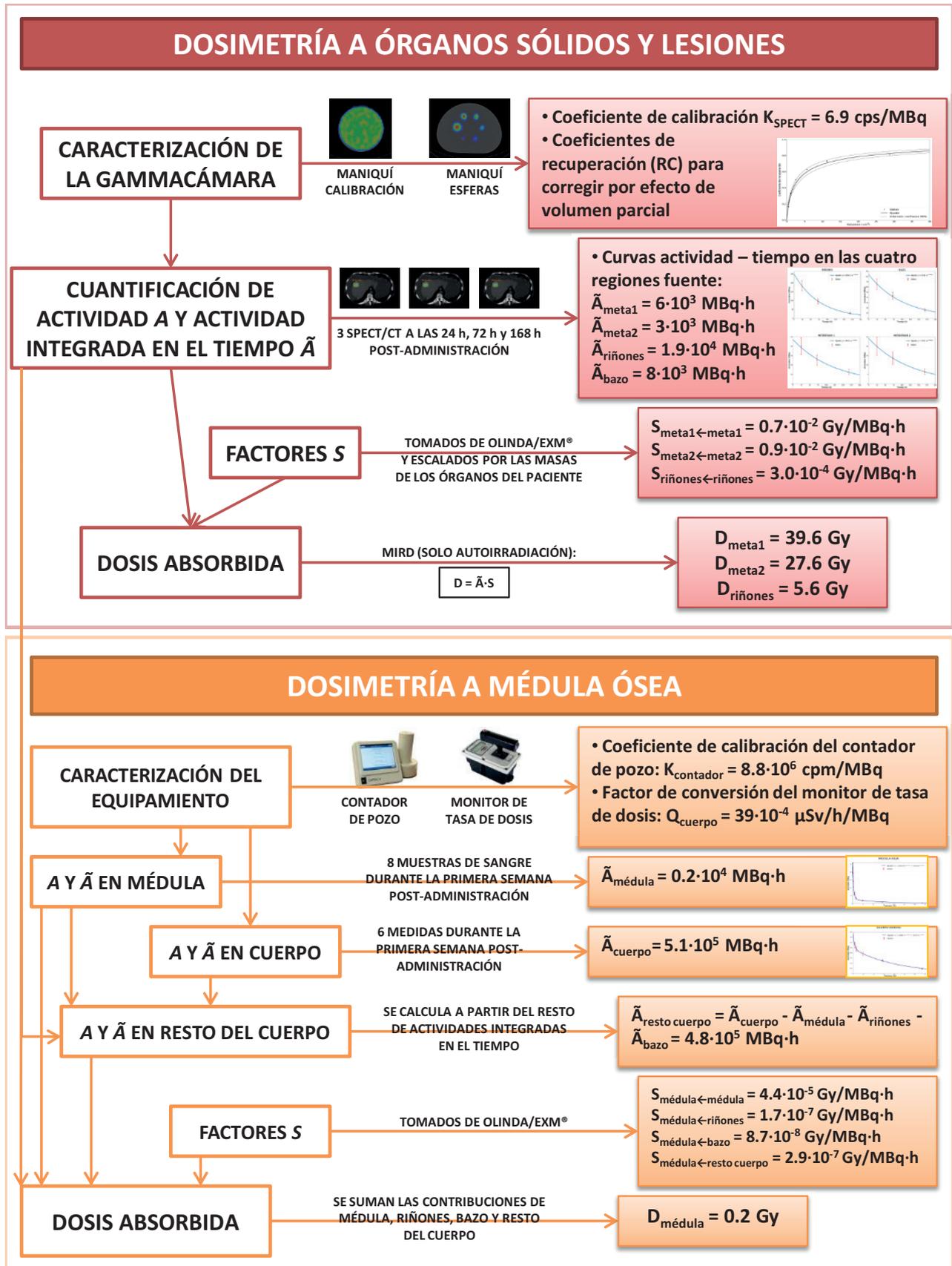


Fig. 13. Esquema de los cálculos y resultados obtenidos en el ejemplo práctico.

Informe dosimétrico tratamiento con [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE**Datos paciente:**

Nombre: XXX

Fecha nacimiento: XXX

Número historia clínica: XXX

Tratamiento:Radiofármaco: [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE

Fecha: XXX

Actividad administrada: 7.3 ± 0.5 GBq

Ciclo: X/4

Patología tratada: XXXXX

i) Dosimetría en regiones de tratamiento

Id.	Masa (g)	Actividad inicial (MBq)	Semiperiodo efectivo (h)	Actividad integrada en el tiempo (MBq·h)	Factor S (Gy/MBq·h)	Dosis absorbida (Gy)	Método
Metástasis 1	12 ± 8	47 ± 10	86 ± 20	$(0.6 \pm 0.2) \cdot 10^4$	$(0.7 \pm 0.4) \cdot 10^{-2}$	40 ± 20	a, e, f
Metástasis 2	9 ± 6	24 ± 6	87 ± 20	$(3.0 \pm 0.7) \cdot 10^3$	$(0.9 \pm 0.6) \cdot 10^{-2}$	30 ± 10	a, e, f

ii) Dosimetría en regiones de riesgo

Id.	Masa (g)	Actividad inicial (MBq)	Semiperiodo efectivo (h)	Actividad integrada en el tiempo (MBq·h)	Factor S (Gy/MBq·h)	Dosis absorbida (Gy)	Método
Riñones	300 ± 70	250 ± 40	52 ± 6	$(1.9 \pm 0.3) \cdot 10^4$	$(3.0 \pm 0.6) \cdot 10^{-4}$	5.6 ± 0.9	a, e, f

Id.	Región fuente	Actividad integrada en el tiempo (MBq·h)	Factor S a médula roja (Gy/MBq·h)	Dosis absorbida debida a la actividad en cada región fuente (Gy)	Método
Médula roja	Médula roja	$(0.2 \pm 0.2) \cdot 10^4$	$(44.0 \pm 0.6) \cdot 10^{-6}$	$(1.1 \pm 0.7) \cdot 10^{-1}$	c, e, g
	Riñones	$(1.9 \pm 0.3) \cdot 10^4$	$(17.0 \pm 0.2) \cdot 10^{-8}$	$(3.2 \pm 0.5) \cdot 10^{-3}$	a, e, f
	Bazo	$(0.8 \pm 0.1) \cdot 10^4$	$(8.7 \pm 0.1) \cdot 10^{-8}$	$(0.7 \pm 0.1) \cdot 10^{-3}$	a, e, f
	Resto del cuerpo	$(4.8 \pm 0.3) \cdot 10^5$	$(2.9 \pm 0.1) \cdot 10^{-7}$	$(1.4 \pm 0.2) \cdot 10^{-1}$	d, e, g
Dosis absorbida total en médula roja (Gy)			0.2 ± 0.1		

Método de cálculo: Se ha seguido el método del documento "Procedimiento recomendado para la dosimetría de pacientes en terapia con radiofármacos que incluyen ^{177}Lu " de la Sociedad Española de Física Médica.

- | | |
|--|--|
| a. SPECT/CT. $3 \rightarrow 24\text{h}, 72\text{h}, 168\text{h}$. | e. Software: <u>Desarrollo propio</u> |
| b. Imágenes planares. Tiempos: <u>N/A</u> | f. Integración tras ajuste a monoexponencial |
| c. Muestras de sangre del paciente. $8 \rightarrow 0\text{h}, 1\text{h}, 2\text{h}, 4\text{h}, 8\text{h}, 24\text{h}, 72\text{h}, 168\text{h}$. | g. Integración tras ajuste a biexponencial |
| d. Medidas de tasa de dosis. Número: $6 \rightarrow 0\text{h}, 4\text{h}, 8\text{h}, 24\text{h}, 72\text{h}, 168\text{h}$. | h. Otros: _____ |

Radiofísico/a responsable de la dosimetría:

Fecha:

Fig. 14. Ejemplo de esquema de informe dosimétrico.

Tabla 11. Cálculo de dosis absorbida en médula ósea roja.

Región fuente	Actividad integrada en el tiempo (MBq·h)	Factor <i>S</i> a médula ósea roja (Gy/MBq·h)	Dosis absorbida debida a la actividad en cada región fuente (Gy)
Médula ósea roja	$(0.2 \pm 0.2) \cdot 10^4$	$(44.0 \pm 0.6) \cdot 10^{-6}$	$(1.1 \pm 0.7) \cdot 10^{-1}$
Riñones	$(1.9 \pm 0.3) \cdot 10^4$	$(17.0 \pm 0.2) \cdot 10^{-8}$	$(3.2 \pm 0.5) \cdot 10^{-3}$
Bazo	$(0.8 \pm 0.1) \cdot 10^4$	$(8.7 \pm 0.1) \cdot 10^{-8}$	$(0.7 \pm 0.1) \cdot 10^{-3}$
Resto del cuerpo	$(4.8 \pm 0.3) \cdot 10^5$	$(2.9 \pm 0.1) \cdot 10^{-7}$	$(1.4 \pm 0.2) \cdot 10^{-1}$
Total	—	—	0.2 ± 0.1

con algunas de las ideas recogidas en el informe 96 de ICRU.²⁶

Anexo II. Principales programas de software disponibles

Programas para dosimetría

Actualmente existen diversos programas que sirven de apoyo en la realización de la dosimetría clínica en los tratamientos con radiofármacos que incluyen ¹⁷⁷Lu. Cabe distinguir entre los programas dedicados únicamente al paso final del proceso de dosimetría, esto es, a la obtención de la dosis absorbida en cada región de interés a partir de la actividad previamente determinada por el usuario en una serie de puntos de tiempo con herramientas de imagen independientes como ImageJ⁴⁸ o 3D Slicer;⁴⁹ y aquellos que trabajan sobre toda la cadena de dosimetría incluyendo el procesado de las imágenes. Estos últimos serían los conocidos como planificadores de medicina nuclear,²⁷ los cuales permiten la segmentación y registro de imágenes y se corresponderían con el concepto de planificador, entendido de modo similar al concepto utilizado en radioterapia externa.

Los distintos planificadores de medicina nuclear abordan de forma dispar la calibración del equipamiento, el manejo de las imágenes, el ajuste temporal de la curva actividad-tiempo y los algoritmos para el cálculo final de la dosis absorbida, lo que puede conducir a variaciones en los resultados dosimétricos. Recientemente, se han presentado los resultados de una intercomparación entre centros que realizaron de modo independiente la dosimetría de dos pacientes tratados con [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE.^{157,158} Participaron 119 centros, y dentro de los 71 centros que realizaron una dosimetría a nivel de vóxel, el 47% usó un planificador de medicina nuclear. Se evidenció una gran variabilidad en las dosis absorbidas finales, incluso entre los centros que usaron dichos planificadores. Por lo tanto,

el uso de planificadores de medicina nuclear requiere el conocimiento de las metodologías empleadas por ellos y, en la medida de lo posible, una estandarización de los procedimientos generales del proceso de la dosimetría si deseamos poder comparar resultados dosimétricos entre centros.

Programas sin imágenes

Entre los programas que actualmente no incluyen el tratamiento de imágenes destacan:

- OpenDose^{*34}
- IDAC-Dose^{**33}
- OLINDA/EXM³² distribuido actualmente por Hermes Medical Solutions.

Existe un módulo de OpenDose para la aplicación libre 3D Slicer, denominado OpenDose 3D, que permitiría integrar el manejo de las imágenes, el ajuste de las curvas de actividad-tiempo y la dosimetría, pero todavía se encuentra en versión beta, y por lo tanto se ha considerado aún a OpenDose como un programa sin imágenes. IDAC-Dose y OpenDose se materializan en webs de acceso libre mientras que OLINDA/EXM es una aplicación comercial. OLINDA/EXM, al contrario que IDAC-Dose y OpenDose, permite el ajuste por mínimos cuadrados a suma de exponenciales de los datos de la curva actividad tiempo y análisis biocinéticos.

En los tres programas la información sobre la desintegración radiactiva está basada en la publicación ICRP 107.¹¹⁷ En cuanto a los factores *S* incorporados, OpenDose utiliza los calculados a través de los códigos de Monte Carlo más populares para los maniqués voxelizados de hombre y mujer adultos de la publicación ICRP 110.¹¹⁹ La primera versión IDAC-Dose 1.0 se basaba en los maniqués de Cristy & Eckerman¹⁵⁹ mientras que la versión IDAC-Dose 2.1 está basada en los

* <https://opendose.org>

** <https://www.idac-dose.org/>

valores publicados en la publicación ICRP 133³⁵ para los maniqués voxelizados de la publicación ICRP 110. IDAC-Dose ha sido usado desde 1987 por la ICRP para estimar las dosis absorbidas en pacientes tratados con radiofármacos. OLINDA/EXM 1.0 utiliza la metodología RADAR,¹⁶⁰ similar a las metodologías usadas por los comités MIRD y de la ICRP basándose en los modelos antropomórficos de Oak Ridge, que son modelos antropomórficos de 6 maniqués que representan a adultos y niños de distintas edades¹⁵⁹ y los 4 maniqués que representan a la mujer adulta, ya sea no embarazada o en diferentes etapas del embarazo.¹⁶¹ En su nueva versión, el programa OLINDA/EXM 2 sustituye los modelos antropomórficos de Oak Ridge por los modelos de tipo NURBS basados en la publicación ICRP 89.¹¹⁸ Estos maniqués se utilizaron en simulaciones de Monte Carlo para producir fracciones absorbidas específicas de órganos y con los datos de desintegración radiactiva para producir factores de dosis absorbidas de órganos.

A la fecha de elaboración de este documento, en OpenDose el usuario puede consultar el valor numérico de los factores S , y es necesario exportar dichos factores S y realizar la dosimetría de modo independiente con herramientas propias del usuario. Por el contrario, IDAC-Dose y OLINDA/EXM tienen la ventaja de incorporar el cálculo final de dosis absorbida de acuerdo con el esquema MIRD a partir de la actividad integrada en el tiempo en cada órgano, que debe ser introducida por el usuario. OpenDose no facilita ninguna opción para el cálculo de dosis absorbida en tumor mientras que IDAC-Dose y OLINDA/EXM permiten el cálculo de dosis absorbidas en tumores asumiendo volúmenes esféricos.

Programas con tratamiento de imágenes

La tabla 12 resume los principales programas comerciales, también llamados planificadores de medicina nuclear, disponibles hoy en día y que sí incluyen en la cadena del cálculo de dosis absorbida el tratamiento de imágenes. En esta tabla se indica si incluyen o no la reconstrucción de imágenes, la segmentación de los volúmenes de interés y el cálculo de dosis absorbida final. En caso de no incorporar este último paso de la cadena de dosimetría se indica si recomiendan el uso de algún software externo.

Se detallan a continuación las particularidades de cada uno de los planificadores, para la versión indicada en la tabla 12. En la literatura pueden obtenerse más referencias sobre el uso y comparación de los programas.^{28,162,163} DTK, QT y MIM permiten la reconstrucción a partir de las proyecciones mientras que STRATOS, PDOSE y QDOSE trabajan directamente con imágenes reconstruidas. OD y VOXELD recomiendan el uso del software de Hermes llamado Hermia SPECT Reconstruction Tool. Algunos de los planificadores ya

incluyen correcciones por efecto de volumen parcial en la reconstrucción de las imágenes. Por ejemplo, PDOSE ofrece un módulo especial de segmentación funcional avanzada, según el cual envía un protocolo de adquisición de imágenes con un maniqué de esferas que el usuario debe seguir. Una vez enviadas dichas imágenes para que se calculen las correcciones, PDOSE incorpora el modelo resultante en el programa. Alternativamente, si no se contrata este módulo, se puede indicar en el programa la resolución axial y transversal de la imagen SPECT en forma de FWHM que el programa tendrá en cuenta en los cálculos. Por otro lado, en la nueva versión 7.3.4 de MIM también se incorporan diversas estrategias para la corrección por efecto de volumen parcial. El usuario puede introducir una ecuación para los coeficientes de recuperación en función del volumen de la región de interés o su área superficial, aunque también es posible indicar coeficientes de recuperación individuales para cada lesión u órgano. Alternativamente, MIM permite realizar una segmentación doble, una anatómica y otra funcional, asignando las cuentas funcionales a la segmentación anatómica.

A excepción de MIM, el resto de los planificadores no incorporan un módulo específico para la calibración de las imágenes, aunque sí que se indican ciertas recomendaciones. La tabla 13 resume los métodos de calibración propuestos por cada uno de los planificadores.

Todos los planificadores admiten imágenes DICOM y permiten realizar la dosimetría a partir de una serie de adquisiciones SPECT/CT. Algunos de ellos, también pueden abordar la dosimetría a partir de una serie de adquisiciones planares junto con una imagen SPECT (método híbrido) u ofrecen la posibilidad de realizar la dosimetría a partir de una única imagen SPECT y una biocinética conocida, ya sea a partir de ciclos previos o a partir de parámetros poblacionales estándar o utilizando métodos como los de Hänscheid¹¹⁰ o Madsen.¹⁶⁴ En la tabla 14 se resumen estas posibilidades.

De entre las imágenes en distintos momentos temporales, es necesario elegir cuál es la adquisición de referencia y segmentar sobre ella las regiones de interés: órganos de riesgo y tumores. Posteriormente, esta imagen se registra con el resto. Todos los planificadores incorporan herramientas para la segmentación manual, automática o semiautomática y algoritmos rígidos y/o elásticos para el registro. La tabla 15 resume los detalles en la segmentación y registro de cada uno de los planificadores considerados.

La integración de la curva actividad-tiempo se puede realizar a nivel de órgano/tumor, o a nivel de vóxel, lo que permite evaluar histogramas dosis volumen. La tabla 16 resume las opciones de cada planificador. El tiempo necesario para la integración es mayor en caso de realizarse el ajuste e integración a nivel vóxel. En general, la integración a nivel órgano/

Tabla 12. Planificadores de medicina nuclear disponibles a fecha de la publicación del documento, abreviación utilizada, fabricante y marcado CE/FDA disponible. Para cada planificador, se indica si incluye o no la reconstrucción de las imágenes, la segmentación de los volúmenes de interés y el cálculo final de dosis absorbida.

Planificador	Abreviación	Fabricante	CE/FDA	Reconstrucción imágenes	Segmentación volúmenes de interés	Cálculo de dosis
Dosimetry Toolkit	DTK	General Electric, integrado en Xeleris	CE	Aplicación: Preparation for Dosimetry Toolkit	✓	Recomienda OLINDA/EXM 1
Q.Thera AI	QT	General Electric, integrado en Xeleris	CE	Q.Volumetrix MI for Q.Thera AI	Q.Volumetrix MI for Q.Thera AI	✓
Organ Dosimetry Module v5.1	OD	Hermes Medical Solutions	CE/FDA	Software externo de Hermes: Hermia SPECT Reconstruction Tool	✓	Integra OLINDA/EXM 2.2
Voxel Dosimetry v1.0.1	VOXELD	Hermes Medical Solutions	CE/FDA	Software externo de Hermes: Hermia SPECT Reconstruction Tool	✓	✓
STRATOS (*)	STRATOS	Philips, integrado en Imalytics		✗	✓	✓
Planet® Dose v3	PDOSE	DOSIsoft SA	CE/FDA	✗	✓	✓
SurePlan™ MRT v7.3.4	MIM	MIM Software Inc.	CE/FDA	✓	✓	✓
QDOSE® v1.1	QDOSE	ABX-CRO advanced Pharmaceutical	CE	✗	✓	✓

(*) No se distribuye en la actualidad.

tumor proporciona resultados más estables en caso de imágenes ruidosas.

Se suelen ofrecer diferentes métodos de interpolación de las curvas actividad-tiempo, como la integración trapezoidal o la realización de ajustes mono, bi o triex-

ponencial. También existen diferentes aproximaciones para considerar la extrapolación a $t = 0$: puede extrapolarse el ajuste a tiempos inferiores al primer punto de adquisición t_1 con un ajuste monoexponencial, puede considerarse que la actividad a $t = 0$, A_0 , es igual a la

Tabla 13. Método de calibración propuesto por cada planificador y unidades del coeficiente de calibración.

Planificador (abreviación)	Método de calibración	Unidades del coeficiente de calibración
DTK	A partir de una adquisición planar de una placa Petri. El coeficiente de calibración se transfiere automáticamente con la adquisición SPECT/CT o introduce manualmente en la aplicación Q.Volumetrix	Cuentas · s ⁻¹ · MBq ⁻¹
QT	A partir de una adquisición planar de una placa Petri. El coeficiente de calibración se transfiere automáticamente con la adquisición SPECT/CT o introduce manualmente en la aplicación Q.Volumetrix	Cuentas · s ⁻¹ · MBq ⁻¹
OD	A partir de una adquisición SPECT/CT	MBq · cuentas ⁻¹
VOXELD	Trabaja con imágenes cuantificadas en Bq/ml	—
STRATOS	Valor introducido por el usuario	Bq · cuentas ⁻¹ · s
PDOSE	Valor introducido por el usuario que puede ser diferente en cada punto temporal	Bq · cuentas ⁻¹ · s
MIM	Coficiente de calibración calculado por los desarrolladores a partir de una fuente puntual o un maniquí de calibración volumétrico o siguiendo las indicaciones del flujo correspondiente	MBq · cuentas ⁻¹
QDOSE	Permite especificar las unidades de la imagen cargada o su coeficiente de calibración	—

Tabla 14. Posibilidad de cada planificador para realizar dosimetría híbrida o basada en un único punto temporal.

Planificador (abreviación)	Dosimetría híbrida	Dosimetría con un punto temporal
DTK	✓	✗ Requiere un mínimo de 3 SPECT/CT o 3 rastreos planares o 1 SPECT/CT y 2 rastreos planares
QT	✓ Importando resultados de DTK	✓
OD	✓	✗ Requiere un mínimo de 3 SPECT/CT
VOXELD	✓	✓
STRATOS	✓	✗
PDOSE	✓	✓
MIM	✓	✓
QDOSE	✓	✗

actividad en el primer punto de adquisición ($A_0 = A(t_1)$), o que A_0 es una fracción de la actividad administrada A_{adm} , $A_0 = f \cdot A_{adm}$ con $0 \leq f \leq 1$. Más allá del último punto temporal adquirido es posible extrapolar el ajuste o utilizar un ajuste monoexponencial con el semiperiodo

físico. En la tabla 17 se describen las distintas opciones en cada planificador.

Finalmente, la dosis absorbida se puede calcular asumiendo modelos de deposición local de energía (LDM) o mediante la convolución con kernels de dosis

Tabla 15. Posibilidades de cada planificador para la segmentación y el registro.

Planificador (abreviación)	Segmentación manual	Segmentación automática	Registro rígido	Registro deformable
DTK	✓	✓ Basada en umbral de captación o CT	✓ Basado en CT (FOV completo)	✓
QT	✓	✓ Con Q.Volumetrix. Basada en umbral de captación o CT por inteligencia artificial	✓ Basado en CT	✗
OD	✓	✓	✓	✗
VOXELD	✓	✓	✓	✗
STRATOS	✓	✓	✓	✗
PDOSE	✓	✓ Basada en umbral de captación en porcentaje o cuentas, o volumen fijo en los distintos momentos temporales	✓ Basado en CT (para cada estructura)	✓ Basado en CT (para cada estructura)
MIM	✓	✓ Basada en umbral de captación o atlas anatómico	✓	✓ (*)
QDOSE	✓	✓	✓	✓

(*) MIM permite realizar registro deformable entre imágenes CT basado en cajas o estructuras o en intensidad de vóxel, así como registro multi-modal.

Tabla 16. Posibilidad de realizar integración de la curva actividad-tiempo a nivel órgano/tumor o vóxel de cada planificador.

Planificador (abreviación)	Integración a nivel órgano/tumor	Integración a nivel vóxel
DTK	✓	✗
QT	✓	✗
OD	✓	✗
VOXELD	✗	✓
STRATOS	✗	✓
PDOSE	✓	✓
MIM	✓	✓
QDOSE	✓	✓

Tabla 17. Tipos de ajuste de la curva actividad-tiempo disponibles (T_{fis} = semiperiodo físico. T_{ef} = semiperiodo efectivo).

Planificador (abreviación)	Extrapolación a $t = 0$	Ajuste de los puntos adquiridos	Extrapolación a $t \rightarrow \infty$
DTK	Extrapolación del ajuste	Monoexponencial exclusivamente	Extrapolación del ajuste
QT	Incluye la opción de realizar un ajuste trapezoidal hasta un punto prefijado	Trapezoidal, mono bi-exponencial	En el caso trapezoidal, extrapolación monoexponencial con T_{fis} Si se realiza ajuste exponencial, extrapolación del ajuste
OD	$A_0 = A(t_1)$	Mono bi-exponencial	Extrapolación del ajuste, excepto si $T_{ef} > T_{fis}$ en cuyo caso se utilizará T_{fis}
VOXELD	$A_0 = A(t_1)$	Trapezoidal desde la primera imagen hasta el punto temporal seleccionado por el usuario y ajuste mono o bi-exponencial desde ese punto hasta la última imagen	Extrapolación del ajuste, excepto si $T_{ef} > T_{fis}$ en cuyo caso se utilizará T_{fis}
STRATOS		Trapezoidal	Monoexponencial con T_{fis}
PDOSE	$A_0 = A(t_1)$ $A_0 = f A_{adm}$ Extrapolación del ajuste	Trapezoidal, mono-, bio tri-exponencial. Incluye herramientas para evaluar la bondad del ajuste	Extrapolación del ajuste Extrapolación monoexponencial con T_{fis}
MIM	Extrapolación del ajuste	Mono o biexponencial (**) Es capaz de determinar el mejor ajuste a los puntos (Akaike Information Criterion)	Extrapolación del ajuste
	Extrapolación monoexponencial con T_{fis} (*)	Trapezoidal	Extrapolación monoexponencial con T_{fis} (*)
QDOSE	$A_0 = A(t_1)$ $A_0 = f A_{adm}$ Extrapolación del ajuste	Trapezoidal, mono, bi o triexponencial Incluye herramientas para evaluar la bondad del ajuste	Extrapolación del ajuste Extrapolación monoexponencial con T_{fis}

(*) si se realiza un ajuste trapezoidal,

(**) en el ajuste biexponencial es posible forzar uno de los tiempos de desintegración.

Tabla 18. Posibilidades para el cálculo de la dosis absorbida con cada planificador.

Planificador (abreviación)	DPK	LDM	Correcciones por densidad	Semi-MC (*)
VOXELD	✗	✗	✓	✓
STRATOS	✓	✓	✓	✗
PDOSE	✓	✓	✓	✗
MIM	✓	✓	✓	✗
QDOSE	✓	✗	✗	✗

(*) LDM para los electrones y algoritmo de Monte Carlo (MC) para los fotones junto con el CT del paciente para la corrección de atenuación.

(DPK). En ambos casos, el cálculo puede realizarse con o sin corrección por la densidad de medio. Las diferentes posibilidades de cada planificador están resumidas en la tabla 18. Se excluyen de esta tabla DTK y OD que, como se indicó en la tabla 12, no integran en su flujo de trabajo el cálculo final de la dosis absorbida. El resultado final de DTK y OD es la actividad integrada en el tiempo en cada órgano, que puede ser exportada a OLINDA/EXM para el cálculo de la dosis absorbida. Q.Thera, también excluido de la tabla ya que solo permite cálculo a nivel órgano, incorpora factores *S* para distintos modelos (recién nacido, niño y adulto hombre y mujer), permitiendo también corrección por masa del paciente. Además del cálculo de dosis absorbida voxelizado, QDOSE también incorpora IDAC-Dose 2.1 para el cálculo de dosis absorbida media a órganos.

Listado de abreviaciones

- AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
- AP: Antero Posterior
- CT: Computed Tomography
- DBE: Dosis Biológica Equivalente
- DICOM: Digital Imaging and Communication in Medicine
- EANM: European Association of Nuclear Medicine
- EDTA: Ácido Etilendiaminotetraacético
- FOV: Field of View
- FWHM: Full Width Half Maximum
- GUM: Guide to the expression of uncertainty in measurement
- ICRP: International Commission on Radiological Protection
- ICRU: International Commission on Radiation Units and Measurements
- IEC: International Electrotechnical Commission
- MEGP: Medium Energy General Purpose
- MIRD: Medical Internal Radiation Dose

- NEMA: National Electrical Manufacturers Association
- NURBS: Non-Uniform Rational B-Spline
- OSEM: Ordered Subset Expectation Maximisation
- PA: Postero Anterior
- PET/CT: Positron Emission Tomography / Computed Tomography
- PMMA: Poly Methyl Methacrylate
- PSA: Prostate Specific Antigen
- PSMA: Prostate Specific Membrane Antigen
- RD: Real Decreto
- SEFM: Sociedad Española de Física Médica
- SNMMI: Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging
- SPECT: Single Photon Emission Computed Tomography
- SPECT/CT: Single Photon Emission Computed Tomography / Computed Tomography
- RADAR: Radiation Dose Assessment Resource
- VOI: Volume of Interest
- 3D: 3 Dimensiones

Referencias

1. Kondev FG. Nuclear data sheets for A=177. Nuclear data sheets. 2019;159:1-412.
2. Deepa S, Vijay Sai K, Gowrishankar R, Rao D, Venkataramaniah K. Precision electron-gamma spectroscopic measurements in the decay of ¹⁷⁷Lu. Appl Radiat Isot. 2011;69(6):869-74. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2011.02.012>
3. Hosono M, Ikebuchi H, Nakamura Y, Nakamura N, Yamada T, Yanagida S, et al. Manual on the proper use of lutetium-177-labeled somatostatin analogue (Lu-177-DOTA-TATE) injectable in radionuclide therapy (2nd ed.). Ann Nucl Med. 2018;32(3):217-35. <https://doi.org/10.1007/s12149-018-1230-7>
4. Schötzig U, Schrader H, Schönfeld E, Günther E, Klein R. Standardisation and decay data of ¹⁷⁷Lu and ¹⁸⁸Re. Appl Radiat Isot. 2001;55(1):89-96. [https://doi.org/10.1016/S0969-8043\(00\)00362-6](https://doi.org/10.1016/S0969-8043(00)00362-6)
5. Vogel WV, van der Marck SC, Versleijen MWJ. Challenges and future options for the production of lutetium-177. Eur

- J Nucl Med Mol Imaging. 2021;48(8):2329-35. <https://doi.org/10.1007/s00259-021-05392-2>
6. Gleisner KS, Brolin G, Sundlöv A, Mjekiqi E, Östlund K, Tennvall J, et al. Long-Term Retention of ¹⁷⁷Lu/^{177m}Lu-DOTATATE in Patients Investigated by γ -Spectrometry and γ -Camera Imaging. *J Nucl Med*. 2015;56(7):976-84. <https://doi.org/10.2967/jnumed.115.155390>
 7. Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Kooij PP, Konijnenberg MW, Srinivasan A, Erion JL, et al. [¹⁷⁷Lu-DOTA0Tyr3]octreotate: comparison with [¹¹¹In-DTPA0]octreotide in patients. *Eur J Nucl Med*. 2001;28(9):1319-25. <https://doi.org/10.1007/s002590100574>
 8. Kwekkeboom DJ, Teunissen JJ, Bakker WH, Kooij PP, de Herder WW, Feelders RA, et al. Radiolabeled somatostatin analog [¹⁷⁷Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate in patients with endocrine gastroenteropancreatic tumors. *J Clin Oncol*. 2005;23(12):2754-62. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.08.066>
 9. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasenot B, et al. Phase 3 Trial of ¹⁷⁷Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med*. 2017;376(2):125-35. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607427>
 10. Mitjavila M, Jimenez-Fonseca P, Belló P, Pubul V, Percovich JC, Garcia-Burillo A, et al. Efficacy of [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTATATE in metastatic neuroendocrine neoplasms of different locations: data from the SEPTRALU study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023;50(8):2486-500. <https://doi.org/10.1007/s00259-023-06166-8>
 11. Sundlöv A, Sjögren-Gleisner K, Svensson J, Ljungberg M, Olsson T, Bernhardt P, et al. Individualised ¹⁷⁷Lu-DOTATATE treatment of neuroendocrine tumours based on kidney dosimetry. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(9):1480-9. <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3678-4>
 12. Garske-Román U, Sandström M, Fröss Baron K, Lundin L, Hellman P, Welin S, et al. Prospective observational study of ¹⁷⁷Lu-DOTA-octreotate therapy in 200 patients with advanced metastasized neuroendocrine tumours (NETs): feasibility and impact of a dosimetry-guided study protocol on outcome and toxicity. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(6):970-88. <https://doi.org/10.1007/s00259-018-3945-z>
 13. Del Prete M, Buteau FA, Arsenault F, Saighi N, Bouchard LO, Beaulieu A, et al. Personalized ¹⁷⁷Lu octreotate peptide receptor radionuclide therapy of neuroendocrine tumours: a simulation study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46(3):728-42. <https://doi.org/10.1007/s00259-018-4209-7>
 14. Sundlöv A, Gleisner KS, Tennvall J, Ljungberg M, Warfvinge CF, Holgersson K, et al. Phase II trial demonstrates the efficacy and safety of individualized, dosimetry-based ¹⁷⁷Lu-DOTATATE treatment of NET patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022;49(11):3830-40. <https://doi.org/10.1007/s00259-022-05786-w>
 15. Zhang H, Koumna S, Pouliot F, Beaugregard JM, Kolinsky M. PSMA Theranostics: Current Landscape and Future Outlook. *Cancers (Basel)*. 2021;13(16). <https://doi.org/10.3390/cancers13164023>
 16. Gourni E, Henriksen G. Metal-Based PSMA Radioligands. *Molecules*. 2017;22(4). <https://doi.org/10.3390/molecules22040523>
 17. Jones W, Griffiths K, Barata PC, Paller CJ. PSMA Theranostics: Review of the Current Status of PSMA-Targeted Imaging and Radioligand Therapy. *Cancers (Basel)*. 2020;12(6). <https://doi.org/10.3390/cancers12061367>
 18. Yadav MP, Ballal S, Tripathi M, Damle NA, Sahoo RK, Seth A, et al. Post-therapeutic dosimetry of ¹⁷⁷Lu-DKFZ-PSMA-617 in the treatment of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Nucl Med Commun*. 2017;38(1):91-8. <https://doi.org/10.1097/MNM.0000000000000606>
 19. Yadav MP, Ballal S, Tripathi M, Damle NA, Sahoo RK, Seth A, et al. Lu-DKFZ-PSMA-617 therapy in metastatic castration resistant prostate cancer: safety, efficacy, and quality of life assessment. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(1):81-91. <https://doi.org/10.1007/s00259-016-3481-7>
 20. Delker A, Fendler WP, Kratochwil C, Brunegrab A, Gosewisch A, Gildehaus FJ, et al. Dosimetry for (¹⁷⁷Lu)-DKFZ-PSMA-617: a new radiopharmaceutical for the treatment of metastatic prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43(1):42-51. <https://doi.org/10.1007/s00259-015-3174-7>
 21. Sartor O, de Bono J, Chi KN, Fizazi K, Herrmann K, Rahbar K, et al. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2021;385(12):1091-103. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107322>
 22. Real Decreto 601/2019, de 18 de octubre, sobre justificación y optimización del uso de las radiaciones ionizantes para la protección radiológica de las personas con ocasión de exposiciones médicas.
 23. COUNCIL DIRECTIVE 2013/59/EURATOM of 5 December 2013 laying down basic safety standards for protection against the dangers arising from exposure to ionising radiation, and repealing Directives 89/618/Euratom, 90/641/Euratom, 96/29/Euratom, 97/43/Euratom and 2003/122/Euratom. *Official Journal of the European Union* 2014. p. 1-73.
 24. Real Decreto 673/2023, de 18 de julio, por el que se establecen los criterios de calidad y seguridad de las unidades asistenciales de medicina nuclear.
 25. Loevinger R, Budinger TF, Watson EE, Society of Nuclear Medicine (1953). Medical Internal Radiation Dose Committee. MIRD primer for absorbed dose calculations. *Society of Nuclear Medicine*; 1988:xiii, 128 p.
 26. ICRU Report 96, Dosimetry-Guided Radiopharmaceutical Therapy. 2022.
 27. Della Gala G, Bardiès M, Tipping J, Strigari L. Overview of commercial treatment planning systems for targeted radionuclide therapy. *Phys Med*. 2021;92:52-61. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2021.11.001>
 28. Mora-Ramirez E, Santoro L, Cassol E, Ocampo-Ramos JC, Clayton N, Kayal G, et al. Comparison of commercial dosimetric software platforms in patients treated with ¹⁷⁷Lu-DOTATATE for peptide receptor radionuclide therapy. *Med Phys*. 2020;47(9):4602-15. <https://doi.org/10.1002/mp.14375>
 29. Gear JJ, Cox MG, Gustafsson J, Gleisner KS, Murray I, Glatting G, et al. EANM practical guidance on uncertainty analysis for molecular radiotherapy absorbed dose calculations. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(13):2456-74. <https://doi.org/10.1007/s00259-018-4136-7>
 30. Loevinger R, Berman M. A formalism for calculation of absorbed dose from radionuclides. *Phys Med Biol*. 1968;13(2):205-17. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/13/2/306>

31. 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. <https://doi.org/10.2967/jnu-med.108.056036>
32. Stabin MG, Sparks RB, Crowe E. OLINDA/EXM: the second-generation personal computer software for internal dose assessment in nuclear medicine. *J Nucl Med.* 2005;46(6):1023-7.
33. Andersson M, Johansson L, Eckerman K, Mattsson S. IDAC-Dose 2.1, an internal dosimetry program for diagnostic nuclear medicine based on the ICRP adult reference voxel phantoms. *EJNMMI Res.* 2017;7(1):88. <https://doi.org/10.1186/s13550-017-0339-3>
34. Chauvin M, Borys D, Botta F, Bzowski P, Dabin J, Denis-Bacelar AM, et al. OpenDose: Open-Access Resource for Nuclear Medicine Dosimetry. *J Nucl Med.* 10 2020;61(10):1514-9. <https://doi.org/10.2967/jnu-med.119.240366>
35. ICRP Publication 133: the ICRP computational framework for internal dose assessment for reference adults: specific absorbed fractions. *Ann ICRP*; 2016.
36. Sjögreen Gleisner K, Chouin N, Gabina PM, Cicone F, Gnesin S, Stokke C, et al. EANM dosimetry committee recommendations for dosimetry of ¹⁷⁷Lu-labelled somatostatin-receptorand PSMA-targeting ligands. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2022;49:1778-809. <https://doi.org/10.1007/s00259-022-05727-7>
37. Snyder W, Ford M, Warner G, Watson S. MIRD pamphlet no. 11:S, absorbed dose per unit cumulated activity for selected radionuclides and organs. *Society of Nuclear Medicine*; 1975.
38. Amato E, Lizio D, Baldari S. Absorbed fractions for photons in ellipsoidal volumes. *Phys Med Biol.* 2009;54(20):N479-87. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/54/20/N02>
39. Amato E, Lizio D, Baldari S. Absorbed fractions in ellipsoidal volumes for beta(-) radionuclides employed in internal radiotherapy. *Phys Med Biol.* 2009;54(13):4171-80. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/54/13/013>
40. Lanconelli N, Pacilio M, Lo Meo S, Botta F, Dia AD, Torres Aroche LA, et al. A free database of radionuclide voxel S values for the dosimetry of nonuniform activity distributions. *Phys Med Biol.* 2012;57(2):517-33. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/57/2/517>
41. 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.
42. Ljungberg M, Sjögreen-Gleisner K. The accuracy of absorbed dose estimates in tumours determined by quantitative SPECT: a Monte Carlo study. *Acta Oncol.* 2011;50(6):981-9. <https://doi.org/10.3109/0284186X.2011.584559>
43. Wevrett J, Fenwick A, Scuffham J, Johansson L, Gear J, SSchlögl S, et al. Inter-comparison of quantitative imaging of lutetium-177 (¹⁷⁷Lu) in European hospitals. *EJNMMI Phys.* 2018;5(1):17. <https://doi.org/10.1186/s40658-018-0213-z>
44. Tran-Gia J, Denis-Bacelar AM, Ferreira KM, Robinson AP, Calvert N, Fenwick AJ, et al. A multicentre and multinational evaluation of the accuracy of quantitative Lu-177 SPECT/CT imaging performed within the MRTDosimetry project. *EJNMMI Phys.* 2021;8(1):55. <https://doi.org/10.1186/s40658-021-00397-0>
45. Protocolo de control de calidad de la instrumentación de Medicina Nuclear versión 2020. CREIN, Soluciones Integrales de Comunicación; 2020.
46. Saldarriaga Vargas C, Bauwens M, Pooters INA, Pommé S, Peters SMB, Segbers M, et al. An international multicenter investigation on the accuracy of radionuclide calibrators in nuclear medicine theragnostics. *EJNMMI Phys.* 2020;7(1):69. <https://doi.org/10.1186/s40658-020-00338-3>
47. Dominguez P, Escalada C, Ferrer N, García-Torano E, Plaza R, Rodríguez C, et al. Protocolo para la calibración y el uso de activímetros. *Ciemat*; 2003.
48. Schneider CA, Rasband WS, Eliceiri KW. NIH Image to ImageJ: 25 years of image analysis. *Nat Methods.* 2012;9(7):671-5. <https://doi.org/10.1038/nmeth.2089>
49. Fedorov A, Beichel R, Kalpathy-Cramer J, Finet J, Fillion-Robin JC, Pujol S, et al. 3D Slicer as an image computing platform for the Quantitative Imaging Network. *Magn Reson Imaging.* 2012;30(9):1323-41. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2012.05.001>
50. 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. <https://doi.org/10.2967/jnumed.111.100123>
51. Ljungberg M, Celler A, Konijnenberg MW, Eckerman KF, Dewaraja YK, Sjögreen-Gleisner K. MIRD Pamphlet No. 26: Joint EANM/MIRD Guidelines for Quantitative ¹⁷⁷Lu SPECT Applied for Dosimetry of Radiopharmaceutical Therapy. *J Nucl Med.* 2016;57(1):151-62. <https://doi.org/10.2967/jnu-med.115.159012>
52. Ogawa K, Harata Y, Ichihara T, Kubo A, Hashimoto S. A practical method for position-dependent Compton-scatter correction in single photon emission CT. *IEEE Trans Med Imaging.* 1991;10(3):408-12. <https://doi.org/10.1109/42.97591>
53. Wevrett J, Fenwick A, Scuffham J, Johansson L, Gear J, SSchlögl S, et al. Inter-comparison of quantitative imaging of lutetium-177. *EJNMMI Phys.* 2018;5(1):17. <https://doi.org/10.1186/s40658-018-0213-z>
54. Tran-Gia J, Lassmann M. Optimizing Image Quantification for ¹⁷⁷Lu SPECT/CT Based on a 3D Printed 2-Compartment Kidney Phantom. *J Nucl Med.* 2018;59(4):616-24. <https://doi.org/10.2967/jnumed.117.200170>
55. Gear J, Chiesa C, Lassmann M, Mínguez Gabiña P, Tran-Gia J, Stokke C, Flux G, et al. EANM Dosimetry Committee series on standard operational procedures for internal dosimetry for ¹³¹I mIBG treatment of neuroendocrine tumours. *EJNMMI Phys.* 2020;7(1):15. <https://doi.org/10.1186/s40658-020-0282-7>
56. Marin G, Vanderlinden B, Karfis I, Guiot T, Wimana Z, Flamen P, et al. Accuracy and precision assessment for activity quantification in individualized dosimetry of ¹⁷⁷Lu-DOTATATE therapy. *EJNMMI Phys.* 2017;4(1):7. <https://doi.org/10.1186/s40658-017-0174-7>
57. Finocchiaro D, Berenato S, Grassi E, Bertolini V, Castellani G, Lanconelli N, et al. Partial volume effect of SPECT images in PRRT with ¹⁷⁷Lu labelled somatostatin analogues: A practical solution. *Phys Med.* 2019;57:153-9. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2018.12.029>

58. Ilan E, Sandström M, Wassberg C, Sundin A, Garske-Román U, Eriksson B, et al. Dose response of pancreatic neuroendocrine tumors treated with peptide receptor radionuclide therapy using ¹⁷⁷Lu-DOTATATE. *J Nucl Med*. 2015;56(2):177-82. <https://doi.org/10.2967/jnumed.114.148437>
59. Sundlöv A, Gustafsson J, Brolin G, Mortensen N, Hermann R, Bernhardt P, et al. Feasibility of simplifying renal dosimetry in ¹⁷⁷Lu peptide receptor radionuclide therapy. *EJNMMI Phys*. 2018;5(1):12. <https://doi.org/10.1186/s40658-018-0210-2>
60. Robinson AP, Tipping J, Cullen DM, Hamilton D, Brown R, Flynn A, et al. Organ-specific SPECT activity calibration using 3D printed phantoms for molecular radiotherapy dosimetry. *EJNMMI Phys*. 2016;3(1):12. <https://doi.org/10.1186/s40658-016-0148-1>
61. Mínguez Gabiña P, Monserrat Fuertes T, Jauregui I, Del Amo C, Rodeño Ortiz de Zarate E, Gustafsson J. Activity recovery for differently shaped objects in quantitative SPECT. *Phys Med Biol*. 2023;68(12). <https://doi.org/10.1088/1361-6560/acd982>
62. Ramonaheng K, van Staden JA, du Raan H. The effect of calibration factors and recovery coefficients on ¹⁷⁷Lu SPECT activity quantification accuracy: a Monte Carlo study. *EJNMMI Phys*. 2021;8(1):27. <https://doi.org/10.1186/s40658-021-00365-8>
63. Uribe CF, Esquinas PL, Gonzalez M, Zhao W, Tanguay J, Celler A. Deadtime effects in quantification of ¹⁷⁷Lu activity for radionuclide therapy. *EJNMMI Phys*. 2018;5(1):2. <https://doi.org/10.1186/s40658-017-0202-7>
64. Koral KF, Zasadny KR, Ackermann RJ, Ficaro EP. Deadtime correction for two multihead Anger cameras in ¹³¹I dual-energy-window-acquisition mode. *Med Phys*. 1998;25(1):85-91. <https://doi.org/10.1118/1.598162>
65. Silosky M, Johnson V, Beasley C, Kappadath SC. Characterization of the count rate performance of modern gamma cameras. *Med Phys*. 2013;40(3):032502. <https://doi.org/10.1118/1.4792297>
66. Desy A, Bouvet GF, Lafrenière N, Zamanian A, Després P, Beaugregard JM. Impact of the dead-time correction method on quantitative ¹⁷⁷Lu-SPECT (QSPECT) and dosimetry during radiopharmaceutical therapy. *EJNMMI Phys*. 2022;9(1):54. <https://doi.org/10.1186/s40658-022-00484-w>
67. Siegel JA, Thomas SR, Stubbs JB, Stabin MG, Hays MT, Koral KF, et al. MIRDO 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.
68. Pacilio M, Cassano B, Chiesa C, Giancola S, Ferrari M, Pettinato C, et al. The Italian multicentre dosimetric study for lesion dosimetry in ²²³Ra therapy of bone metastases: Calibration protocol of gamma cameras and patient eligibility criteria. *Phys Med*. 2016;32(12):1731-7. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2016.09.013>
69. Ljungberg M, Sjögreen Gleisner K. 3-D Image-based dosimetry in radionuclide therapy. *IEEE Trans Radiat Plasma Med Sci*. 2018;2(6):527-40.
70. Larsson M, Bernhardt P, Svensson JB, Wängberg B, Ahlman H, Forssell-Aronsson E. Estimation of absorbed dose to the kidneys in patients after treatment with ¹⁷⁷Lu-octreotate: comparison between methods based on planar scintigraphy. *EJNMMI Res*. 2012;2(1):49. <https://doi.org/10.1186/2191-219X-2-49>
71. Hindorf C, Glatting G, Chiesa C, Lindén O, Flux G, Committee ED. EANM Dosimetry Committee guidelines for bone marrow and whole-body dosimetry. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37(6):1238-50. <https://doi.org/10.1007/s00259-010-1422-4>
72. Sandström M, Garske-Román U, Granberg D, Johansson S, Widström C, Eriksson B, et al. Individualized dosimetry of kidney and bone marrow in patients undergoing ¹⁷⁷Lu-DOTA-octreotate treatment. *J Nucl Med*. 2013;54(1):33-41. <https://doi.org/10.2967/jnumed.112.107524>
73. Hemmingsson J, Svensson J, Hallqvist A, Smits K, Johanson V, Bernhardt P. Specific Uptake in the Bone Marrow Causes High Absorbed Red Marrow Doses During [¹⁷⁷Lu] Lu-DOTATATE Treatment. *J Nucl Med*. 2023. <https://doi.org/10.2967/jnumed.123.265484>
74. Hagmarker L, Svensson J, Rydén T, van Essen M, Sundlöv A, Gleisner KS, et al. Bone Marrow Absorbed Doses and Correlations with Hematologic Response During ¹⁷⁷Lu-DOTATATE Treatments Are Influenced by Image-Based Dosimetry Method and Presence of Skeletal Metastases. *J Nucl Med*. 2019;60(10):1406-13. <https://doi.org/10.2967/jnumed.118.225235>
75. Gosewisch A, Delker A, Tattenberg S, Ilhan H, Todica A, Brosch J, et al. Patient-specific image-based bone marrow dosimetry in Lu-177-[DOTA0,Tyr3]-Octreotate and Lu-177-DKFZ-PSMA-617 therapy: investigation of a new hybrid image approach. *EJNMMI Res*. 2018;8(1):76. <https://doi.org/10.1186/s13550-018-0427-z>
76. Vallot D, Brillouet S, Pondard S, Vija L, Texier JS, Dierckx L, et al. Impact of different models based on blood samples and images for bone marrow dosimetry after ¹⁷⁷Lu-labeled somatostatin-receptor therapy. *EJNMMI Phys*. 2024;11(1):32. <https://doi.org/10.1186/s40658-024-00615-5>
77. Grob D, Privé BM, Muselaers CHJ, Mehra N, Nagarajah J, Konijnenberg MW, et al. Bone marrow dosimetry in low volume mHSPC patients receiving Lu-177-PSMA therapy using SPECT/CT. *EJNMMI Phys*. 2024;11(1):34. <https://doi.org/10.1186/s40658-024-00636-0>
78. Blakkisrud J, Peterson AB, Wildermann SJ, Kingkiner G, Wong KK, Wang C, et al. SPECT/CT Image-Derived Absorbed Dose to Red Marrow Correlates with Hematologic Toxicity in Patients Treated with [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTATATE. *J Nucl Med*. 2024;65(5):753-60. <https://doi.org/10.2967/jnumed.123.266843>
79. Sanders JC, Kuwert T, Hornegger J, Ritt P. Quantitative SPECT/CT Imaging of (¹⁷⁷Lu) with In Vivo Validation in Patients Undergoing Peptide Receptor Radionuclide Therapy. *Mol Imaging Biol*. 2015;17(4):585-93. <https://doi.org/10.1007/s11307-014-0806-4>
80. Garkavij M, Nickel M, Sjögreen-Gleisner K, Ljungberg M, Ohlsson T, Wingårdh K, et al. ¹⁷⁷Lu-[DOTA0,Tyr3] octreotate therapy in patients with disseminated neuroendocrine tumors: Analysis of dosimetry with impact on future therapeutic strategy. *Cancer*. 2010;116(4 Suppl):1084-92. <https://doi.org/10.1002/cncr.24796>
81. Hagmarker L, Svensson J, Rydén T, Gertsson P, Bernhardt P. Segmentation of Whole-Body Images into Two Compartments in Model for Bone Marrow Dosimetry Increases the Correlation with Hematological Response in. *Cancer Biother*

- Radiopharm. 2017;32(9):335-43. <https://doi.org/10.1089/cbr.2017.2317>
82. Svensson J, Rydén T, Hagmarker L, Hemmingsson J, Wängberg B, Bernhardt P. A novel planar image-based method for bone marrow dosimetry in (177)Lu-DOTATATE treatment correlates with haematological toxicity. *EJNMMI Phys.* 2016;3(1):21. <https://doi.org/10.1186/s40658-016-0157-0>
 83. Kabasakal L, AbuQbeith M, Aygün A, Yeyin N, Ocak M, Demirci E, et al. Pre-therapeutic dosimetry of normal organs and tissues of (177)Lu-PSMA-617 prostate-specific membrane antigen (PSMA) inhibitor in patients with castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015;42(13):1976-83. <https://doi.org/10.1007/s00259-015-3125-3>
 84. Kratochwil C, Giesel FL, Stefanova M, Benešová M, Bronzel M, Afshar-Oromieh A, et al. PSMA-Targeted Radionuclide Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer with 177Lu-Labeled PSMA-617. *J Nucl Med.* 2016;57(8):1170-6. <https://doi.org/10.2967/jnumed.115.171397>
 85. Rydén T, Van Essen M, Marin I, Svensson J, Bernhardt P. Deep-Learning Generation of Synthetic Intermediate Projections Improves 177Lu SPECT Images Reconstructed with Sparsely Acquired Projections. *J Nucl Med.* 2021;62(4):528-35. <https://doi.org/10.2967/jnumed.120.245548>
 86. Grimes J, Celler A, Shcherbinin S, Piwowska-Bilska H, Birkenfeld B. The accuracy and reproducibility of SPECT target volumes and activities estimated using an iterative adaptive thresholding technique. *Nucl Med Commun.* 2012;33(12):1254-66. <https://doi.org/10.1097/MNM.0b013e3283598395>
 87. Otsu N. A threshold selection method from gray-level histograms. *IEEE Trans Syst Man Cybern.* 1979;SMC-9(1):62-6.
 88. Gustafsson J, Sundlöv A, Sjögreen Gleisner K. SPECT image segmentation for estimation of tumour volume and activity concentration in 177Lu-DOTATATE radionuclide therapy. *EJNMMI Res.* 2017;7(1):18. <https://doi.org/10.1186/s13550-017-0262-7>
 89. Jackson P, Hardcastle N, Dawe N, Kron T, Hofman MS, Hicks RJ. Deep Learning Renal Segmentation for Fully Automated Radiation Dose Estimation in Unsealed Source Therapy. *Front Oncol.* 2018;8:215. <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00215>
 90. Sandström M, Garske U, Granberg D, Sundin A, Lundqvist H. Individualized dosimetry in patients undergoing therapy with (177)Lu-DOTA-D-Phe (1)-Tyr (3)-octreotate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37(2):212-25. <https://doi.org/10.1007/s00259-009-1216-8>
 91. Koral KF, Zasadny KR, Kessler ML, Luo JQ, Buchbinder SF, Kaminski MS, et al. CT-SPECT fusion plus conjugate views for determining dosimetry in iodine-131-monoclonal antibody therapy of lymphoma patients. *J Nucl Med.* 1994;35(10):1714-20.
 92. Fleming JS. A technique for the absolute measurement of activity using a gamma camera and computer. *Phys Med Biol.* 1979;24(1):176-80. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/24/1/017>
 93. Buijs WC, Siegel JA, Boerman OC, Corstens FH. Absolute organ activity estimated by five different methods of background correction. *J Nucl Med.* 1998;39(12):2167-72.
 94. Minarik D, Sjögreen K, Ljungberg M. A new method to obtain transmission images for planar whole-body activity quantification. *Cancer Biother Radiopharm.* 2005;20(1):72-6. <https://doi.org/10.1089/cbr.2005.20.72>
 95. Gleisner KS, Ljungberg M. Patient-specific whole-body attenuation correction maps from a CT system for conjugate-view-based activity quantification: method development and evaluation. *Cancer Biother Radiopharm.* 2012;27(10):652-64. <https://doi.org/10.1089/cbr.2011.1082>
 96. Kinahan PE, Alessio AM, Fessler JA. Dual energy CT attenuation correction methods for quantitative assessment of response to cancer therapy with PET/CT imaging. *Technol Cancer Res Treat.* 2006;5(4):319-27. <https://doi.org/10.1177/153303460600500403>
 97. Roth D, Gustafsson J, Sundlöv A, Sjögreen Gleisner K. A method for tumor dosimetry based on hybrid planar-SPECT/CT images and semiautomatic segmentation. *Med Phys.* 2018;45(11):5004-18. <https://doi.org/10.1002/mp.13178>
 98. Eberlein U, Nowak C, Bluemel C, Buck AK, Werner RA, Scherthan H, et al. DNA damage in blood lymphocytes in patients after (177)Lu peptide receptor radionuclide therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015;42(11):1739-49. <https://doi.org/10.1007/s00259-015-3083-9>
 99. Sundlöv A, Sjögreen-Gleisner K, Tennvall J, Dahl L, Svensson J, Åkesson A, et al. Pituitary Function after High-Dose 177Lu-DOTATATE Therapy and Long-Term Follow-Up. *Neuroendocrinology.* 2021;111(4):344-53. <https://doi.org/10.1159/000507761>
 100. Huizing DMV, de Wit-van der Veen BJ, Verheij M, Stokkel MPM. Dosimetry methods and clinical applications in peptide receptor radionuclide therapy for neuroendocrine tumours: a literature review. *EJNMMI Res.* 2018;8(1):89. <https://doi.org/10.1186/s13550-018-0443-z>
 101. Jentzen W, Freudenberg L, Eising EG, Sonnenschein W, Knust J, Bockisch A. Optimized 124I PET dosimetry protocol for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med.* 2008;49(6):1017-23. <https://doi.org/10.2967/jnumed.107.047159>
 102. Kurth J, Krause BJ, Schwarzenböck SM, Stegger L, Schäfers M, Rahbar K. External radiation exposure, excretion, and effective half-life in 177 Lu-PSMA-targeted therapies. *EJNMMI Res.* 2018;8(1):32. <https://doi.org/10.1186/s13550-018-0386-4>
 103. Kabasakal L, Toklu T, Yeyin N, Demirci E, Abuqbeith E, Ocak M, et al. Lu-177-PSMA-617 Prostate-Specific Membrane Antigen Inhibitor Therapy in Patients with Castration-Resistant Prostate Cancer: Stability, Bio-distribution and Dosimetry. *Mol Imaging Radionucl Ther.* 2017;26(2):62-8. <https://doi.org/10.4274/mirt.08760>
 104. Marin G, Vanderlinden B, Karfis I, Guiot T, Wimana Z, Reynaert N, et al. A dosimetry procedure for organs-at-risk in 177Lu peptide receptor radionuclide therapy of patients with neuroendocrine tumours. *Phys Med.* 2018;56:41-9. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2018.11.001>
 105. Bergsma H, Konijnenberg MW, van der Zwan WA, Kam BLR, Teunissen JJM, Kooij PP, et al. Nephrotoxicity after PRRT with (177)Lu-DOTA-octreotate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;43(10):1802-11. <https://doi.org/10.1007/s00259-016-3382-9>
 106. Uijen MJM, Privé BM, van Herpen CML, Westdorp H, van Gemert WA, de Bakker M, et al. Kidney absorbed

- radiation doses for [177Lu]Lu-PSMA-617 and [177Lu]Lu-PSMA-I&T determined by 3D clinical dosimetry. *Nucl Med Commun.* 2023;44(4):270-5. <https://doi.org/10.1097/MNM.0000000000001658>
107. Peters SMB, Privé BM, de Bakker M, de Lange F, Jentzen W, Eek A, et al. Intra-therapeutic dosimetry of [177Lu]Lu-PSMA-617 in low-volume hormone-sensitive metastatic prostate cancer patients and correlation with treatment outcome. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2022;49(2):460-9. <https://doi.org/10.1007/s00259-021-05471-4>
 108. Wehrmann C, Senftleben S, Zachert C, Müller D, Baum RP. Results of individual patient dosimetry in peptide receptor radionuclide therapy with 177Lu DOTA-TATE and 177Lu DOTA-NOC. *Cancer Biother Radiopharm.* 2007;22(3):406-16. <https://doi.org/10.1089/cbr.2006.325>
 109. Roth D, Gustafsson J, Warfvinge CF, Sundlöv A, Åkesson A, Tennvall J, et al. Dosimetric Quantities in Neuroendocrine Tumors over Treatment Cycles with. *J Nucl Med.* 2022;63(3):399-405. <https://doi.org/10.2967/jnumed.121.262069>
 110. Hänscheid H, Lapa C, Buck AK, Lassmann M, Werner RA. Dose Mapping After Endoradiotherapy with 177Lu-DOTATATE/DOTATOC by a Single Measurement After 4 Days. *J Nucl Med.* 2018;59(1):75-81. <https://doi.org/10.2967/jnumed.117.193706>
 111. Willowson KP, Eslick E, Ryu H, Poon A, Bernard EJ, Bailey DL. Feasibility and accuracy of single time point imaging for renal dosimetry following 177Lu-DOTATATE ('Lutate') therapy. *EJNMMI Phys.* 2018;5(1):33. <https://doi.org/10.1186/s40658-018-0232-9>
 112. Hou X, Brosch J, Uribe C, Desy A, Böning G, Beauger JM, et al. Feasibility of Single-Time-Point Dosimetry for Radiopharmaceutical Therapies. *J Nucl Med.* 2021;62(7):1006-11. <https://doi.org/10.2967/jnumed.120.254656>
 113. Beykan S, Tran-Gia J, Borup Jensen S, Lassmann M. Is a single late SPECT/CT based kidney 177Lu-dosimetry superior to hybrid dosimetry with sequential multiple time-point whole-body planar scans in combination with an early SPECT/CT? *Phys Med.* 2022;100:39-50. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2022.06.002>
 114. Jackson PA, Hofman MS, Hicks RJ, Scalzo M, Violet J. Radiation Dosimetry in (177Lu)-PSMA-617 therapy using a single posttreatment SPECT/CT scan: a novel methodology to generate time and tissue-specific dose factors. *J Nucl Med.* 2020;61(7):1030-6. <https://doi.org/10.2967/jnumed.119.233411>
 115. Gustafsson J, Taprogge J. Theoretical aspects on the use of single-time-point dosimetry for radionuclide therapy. *Phys Med Biol.* 2022;67(2). <https://doi.org/10.1088/1361-6560/ac46e0>
 116. Garske U, Sandström M, Johansson S, Sundin A, Granberg D, Eriksson B, et al. Minor changes in effective half-life during fractionated 177Lu-octreotate therapy. *Acta Oncol.* 2012;51(1):86-96. <https://doi.org/10.3109/0284186X.2011.618511>
 117. ICRP Publication 107: Nuclear decay data for dosimetric calculations. *Ann ICRP*; 2008.
 118. ICRP Publication 89: Basic anatomical and physiological data for use in radiological protection reference values. *Ann ICRP*; 2002.
 119. ICRP publication 110: Adult reference computational phantoms. *Ann ICRP*; 2009.
 120. Hohberg M, Eschner W, Schmidt M, Dietlein M, Kobe C, Fischer T, et al. Lacrimal Glands May Represent Organs at Risk for Radionuclide Therapy of Prostate Cancer with [(177)Lu]DKFZ-PSMA-617. *Mol Imaging Biol.* 2016;18(3):437-45. <https://doi.org/10.1007/s11307-016-0942-0>
 121. Bukhari AA, Basheer NA, Joharijy HI. Age, gender, and inter-racial variability of normal lacrimal gland volume using MRI. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2014;30(5):388-91. <https://doi.org/10.1097/IOP.000000000000117>
 122. Dieudonné A, Hobbs RF, Lebtahi R, Maurel F, Baechler S, Wahl RL, et al. Study of the impact of tissue density heterogeneities on 3-dimensional abdominal dosimetry: comparison between dose kernel convolution and direct Monte Carlo methods. *J Nucl Med.* 2013;54(2):236-43. <https://doi.org/10.2967/jnumed.112.105825>
 123. Stabin MG, Siegel JA, Sparks RB, Eckerman KF, Breitz HB. Contribution to red marrow absorbed dose from total body activity: a correction to the MIRD method. *J Nucl Med.* Mar 2001;42(3):492-8.
 124. Traino AC, Ferrari M, Cremonesi M, Stabin MG. Influence of total-body mass on the scaling of S-factors for patient-specific, blood-based red-marrow dosimetry. *Phys Med Biol.* 2007;52(17):5231-48. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/52/17/009>
 125. Bodei L, Mueller-Brand J, Baum RP, Pavel ME, Baum RP, Hörsch D, et al. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013;40(5):800-16. <https://doi.org/10.1007/s00259-012-2330-6>
 126. Kratochwil C, Fendler WP, Eiber M, Baum R, Bozkurt MF, Czernin J, et al. EANM procedure guidelines for radionuclide therapy with (177)Lu-labelled PSMA-ligands (177Lu-PSMA-RLT). *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019;46(12):2536-44. <https://doi.org/10.1007/s00259-019-04485-3>
 127. Fendler WP, Reinhardt S, Ilhan H, et al. Preliminary experience with dosimetry, response and patient reported outcome after 177Lu-PSMA-617 therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Oncotarget.* Jan 10 2017;8(2):3581-3590. doi:10.18632/oncotarget.12240
 128. Guerriero F, Ferrari ME, Botta F, et al. Kidney dosimetry in 177Lu and 90Y peptide receptor radionuclide therapy: influence of image timing, time-activity integration method, and risk factors. *Biomed Res Int.* 2013;2013:935351. doi:10.1155/2013/935351
 129. Scarpa L, Buxbaum S, Kendler D, et al. The (68)Ga/(177)Lu theragnostic concept in PSMA targeting of castration-resistant prostate cancer: correlation of SUVmax values and absorbed dose estimates. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* May 2017;44(5):788-800. doi:10.1007/s00259-016-3609-9
 130. Violet J, Jackson P, Ferdinandus J, et al. Dosimetry of Lu-177 PSMA-617 in metastatic castration-resistant prostate cancer: correlations between pre-therapeutic imaging and "whole body" tumor dosimetry with treatment outcomes. *J Nucl Med.* 04 2019;60(4):517-523. doi:10.2967/jnumed.118.219352
 131. Sabet A, Ezziddin K, Pape UF, et al. Accurate assessment of long-term nephrotoxicity after peptide receptor radionuclide therapy with (177)Lu-octreotate. *Eur J Nucl Med Mol*

- Imaging. Mar 2014;41(3):505-10. doi:10.1007/s00259-013-2601-x
132. Schäfer H, Mayr S, Büttner-Herold M, et al. Extensive ¹⁷⁷Lu-PSMA Radioligand Therapy Can Lead to Radiation Nephropathy with a Renal Thrombotic Microangiopathy-like Picture. *Eur Urol*. Jun 07 2022;doi:10.1016/j.euro.2022.05.025
 133. Emami B, Lyman J, Brown, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991;15(21(1)):109-122.
 134. Cassady JR. Clinical radiation nephropathy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Mar 30 1995;31(5):1249-56. doi:10.1016/0360-3016(94)00428-N
 135. Fowler JF. The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. *Br J Radiol*. Aug 1989;62(740):679-94. doi:10.1259/0007-1285-62-740-679
 136. Forrer F, Krenning EP, Kooij PP, et al. Bone marrow dosimetry in peptide receptor radionuclide therapy with [¹⁷⁷Lu-DOTA(0),Tyr(3)]octreotate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. Jul 2009;36(7):1138-46. doi:10.1007/s00259-009-1072-6
 137. Denoyer D, Lobachevsky P, Jackson P, Thompson M, Martin OA, Hicks RJ. Analysis of ¹⁷⁷Lu-DOTA-octreotate therapy-induced DNA damage in peripheral blood lymphocytes of patients with neuroendocrine tumors. *J Nucl Med*. Apr 2015;56(4):505-11. doi:10.2967/jnumed.114.145581
 138. Sarnelli A, Belli ML, Di Iorio V, et al. Dosimetry of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 after mannitol infusion and glutamate tablet administration: preliminary results of EUDRACT/RSO 2016-002732-32 IRST Protocol. *Molecules*. Feb 11 2019;24(3)doi:10.3390/molecules24030621
 139. Gosewisch A, Ilhan H, Tattenberg S, et al. 3D Monte Carlo bone marrow dosimetry for Lu-177-PSMA therapy with guidance of non-invasive 3D localization of active bone marrow via Tc-99m-anti-granulocyte antibody SPECT/CT. *EJNMMI Res*. Aug 14 2019;9(1):76. doi:10.1186/s13550-019-0548-z
 140. Bodei L, Kidd M, Paganelli G, et al. Long-term tolerability of PRRT in 807 patients with neuroendocrine tumours: the value and limitations of clinical factors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. Jan 2015;42(1):5-19. doi:10.1007/s00259-014-2893-5
 141. Cremonesi M, Ferrari ME, Bodei L, et al. Correlation of dose with toxicity and tumour response to ⁹⁰Y- and ¹⁷⁷Lu-PRRT provides the basis for optimization through individualized treatment planning. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 12 2018;45(13):2426-2441. doi:10.1007/s00259-018-4044-x
 142. Emmett L, Willowson K, Violet J, Shin J, Blanksby A, Lee J. Lutetium ¹⁷⁷-PSMA radionuclide therapy for men with prostate cancer: a review of the current literature and discussion of practical aspects of therapy. *J Med Radiat Sci*. Mar 2017;64(1):52-60. doi:10.1002/jmrs.227
 143. Konings AW, Coppes RP, Vissink A. On the mechanism of salivary gland radiosensitivity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Jul 15 2005;62(4):1187-94. doi:10.1016/j.ijrobp.2004.12.051
 144. Heynickx N, Herrmann K, Vermeulen K, Baatout S, Aerts A. The salivary glands as a dose limiting organ of PSMA-targeted radionuclide therapy: A review of the lessons learnt so far. *Nucl Med Biol*. 2021 Jul-Aug 2021;98-99:30-39. doi:10.1016/j.nucmedbio.2021.04.003
 145. Hofman MS, Violet J, Hicks RJ, et al. [¹⁷⁷Lu]-PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): a single-centre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 06 2018;19(6):825-833. doi:10.1016/S1470-2045(18)30198-0
 146. Okamoto S, Thieme A, Allmann J, et al. Radiation Dosimetry for (¹⁷⁷)Lu-PSMA I&T in metastatic castration-resistant prostate cancer: absorbed dose in normal organs and tumor lesions. *J Nucl Med*. 03 2017;58(3):445-450. doi:10.2967/jnumed.116.178483
 147. Hey J, Setz J, Gerlach R, et al. Parotid gland-recovery after radiotherapy in the head and neck region--36 months follow-up of a prospective clinical study. *Radiat Oncol*. Sep 27 2011;6:125. doi:10.1186/1748-717X-6-125
 148. Deasy JO, Moiseenko V, Marks L, Chao KS, Nam J, Eisbruch A. Radiotherapy dose-volume effects on salivary gland function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Mar 01 2010;76(3 Suppl):S58-63. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.06.090
 149. Lambrecht M, Eekers DBP, Alapetite C, et al. Radiation dose constraints for organs at risk in neuro-oncology; the European Particle Therapy Network consensus. *Radiother Oncol*. 07 2018;128(1):26-36. doi:10.1016/j.radonc.2018.05.001
 150. Jahn U, Ilan E, Sandström M, Lubberink M, Garske-Román U, Sundin A. Peptide Receptor Radionuclide Therapy (PRRT) with (¹⁷⁷)Lu-DOTATATE; differences in tumor dosimetry, vascularity and lesion metrics in pancreatic and small intestinal neuroendocrine neoplasms. *Cancers (Basel)*. Feb 25 2021;13(5)doi:10.3390/cancers13050962
 151. Kupitz D, Wetz C, Wissel H, et al. Software-assisted dosimetry in peptide receptor radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lutetium-DOTATATE for various imaging scenarios. *PLoS One*. 2017;12(11):e0187570. doi:10.1371/journal.pone.0187570
 152. Baum RP, Kulkarni HR, Schuchardt C, et al. ¹⁷⁷Lu-Labeled Prostate-Specific Membrane Antigen Radioligand Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Safety and Efficacy. *J Nucl Med*. 07 2016;57(7):1006-13. doi:10.2967/jnumed.115.168443
 153. Rudisile S, Gosewisch A, Wenter V, et al. Salvage PRRT with metastatic neuroendocrine tumor (NET): dosimetry, toxicity, efficacy, and survival. *BMC Cancer*. Aug 08 2019;19(1):788. doi:10.1186/s12885-019-6000-y
 154. Kristiansen J. The Guide to expression of uncertainty in measurement approach for estimating uncertainty: an appraisal. *Clin Chem*. Nov 2003;49(11):1822-9. doi:10.1373/clinchem.2003.021469
 155. Hunter J. Matplotlib: a 2D Graphics Environment. *Computing in Science & Engineering*. 2007;9:90-95.
 156. Monserrat T, Peinado M, Montenegro N, Álvarez D, Herrero J, Bruzos D. Development and verification of a software tool to calculate absorbed doses at the voxel level in molecular radiotherapy treatments. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46((Suppl 1):S479):(Suppl 1):S479.
 157. Uribe C, Peterson A, Van B, et al. An International Study of Factors Affecting Variability of Dosimetry Calculations, Part 1: Design and Early Results of the SNMMI Dosimetry Challenge. *J Nucl Med*. Dec 2021;62(Suppl 3):36S-47S. doi:10.2967/jnumed.121.262748
 158. Brosch-Lenz J, Ke S, Wang H, et al. An International Study of Factors Affecting Variability of Dosimetry Calculations, Part

- 2: Overall Variabilities in Absorbed Dose. *J Nucl Med.* Jul 2023;64(7):1109-1116. doi:10.2967/jnumed.122.265094
159. Cristy M, Eckerman KF. Specific absorbed fractions of energy at various ages from internal photon sources.
160. Stabin MG, Siegel JA. RADAR Dose Estimate Report: A Compendium of Radiopharmaceutical Dose Estimates Based on OLINDA/EXM Version 2.0. *J Nucl Med.* Jan 2018;59(1):154-160. doi:10.2967/jnumed.117.196261
161. Stabin MG, Watson EE, Cristy M, et al. Mathematical models and specific absorbed fractions of photon energy in the non-pregnant adult female and at the end of each trimester of pregnancy. 1995.
162. Huizing DMV, Peters SMB, Versleijen MWJ, et al. A head-to-head comparison between two commercial software packages for hybrid dosimetry after peptide receptor radionuclide therapy. *EJNMMI Phys.* Jun 01 2020;7(1):36. doi:10.1186/s40658-020-00308-9
163. Santoro L, Pitalot L, Trauchessec D, et al. Clinical implementation of PLANET® Dose for dosimetric assessment after [177Lu]Lu-DOTA-TATE: comparison with Dosimetry Toolkit® and OLINDA/EXM® V1.0. *EJNMMI Res.* Jan 04 2021;11(1):1. doi:10.1186/s13550-020-00737-8
164. Madsen MT, Menda Y, O'Dorisio TM, O'Dorisio MS. Technical Note: Single time point dose estimate for exponential clearance. *Med Phys.* May 2018;45(5):2318-2324. doi:10.1002/mp.12886



Revisión de Artículos

Julia Garayoa Roca*

Comité de Redacción.

Estimados compañeros,

Es un placer presentaros las contribuciones con las que contamos en esta ocasión en esta sección de la revista, y que nos transportan a diversas áreas de nuestra especialidad.

En primer lugar tenemos a Eliseo Vañó y sus colaboradores que nos hablan de su trabajo “Alerts to improve occupational protection during Interventional Radiology. More attention is needed for simple but frequent procedures”: el análisis de un importante número de dosis ocupacionales en trabajadores de radiología intervencionista les ha permitido concluir en qué tipo de procedimientos hay margen de optimización en las medidas de protección radiológica adoptadas.

La reseña de Alejandro Prado de su trabajo “Dosimetrical and geometrical parameters in single-fraction lattice radiotherapy for the treatment of bulky tumors: Insights from initial clinical experience” nos introduce en la novedosa técnica *Lattice Radiotherapy* y los desafíos que plantea.

Mario Alcocer nos lleva al mundo de la radioterapia dirigida con radioligandos en su reseña de su artículo titulado “Physics and small-scale dosimetry of α -emitters for targeted radionuclide therapy: The case of ^{211}At ”, donde presentan la validación de un código Monte Carlo para simular el transporte de partículas alfa en el medio biológico.

Finalmente contamos con dos reseñas del área de la protonterapia realizadas por dos compañeras que desarrollan su actividad profesional fuera de España. Por un lado María Teresa Romero nos comenta las conclusiones de su trabajo “Range shifter contribution to neutron exposure of patients undergoing proton pencil beam scanning”, donde estudian la contribución a la dosis neutrónica cuando se usan materiales plásticos para modular el rango de los haces terapéuticos de protones. Gloria Vilches presenta su trabajo “Experimental comparison of cylindrical and plane parallel ionization chambers for reference dosimetry in continuous and pulsed scanned proton beams” presentado en el congreso de la ESTRO de 2023 y donde presentan datos experimentales que comparan diferentes tipos de cámaras en diferentes calidades de haz de protones.

Espero que estas reseñas sean de vuestro agrado y que os animéis a leer los artículos completos a los que se refieren. Como siempre, agradecemos enormemente el tiempo que han dedicado los autores a la elaboración de las reseñas que hacen posible esta sección.

Un afectuoso saludo.

* Correspondencia
Email: garayoa.julia@gmail.com



Alerts to improve occupational protection during Interventional Radiology. More attention is needed for simple but frequent procedures

Vano E, Sanchez Casanueva RM, Fernandez Soto JM, Ten Moron JJ
Phys Med. 2024 May;121:103361.

Eliseo Vañó

Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos and Medical Physics Service, Madrid, Spain; Department of Radiology, Medical School. Complutense University, Madrid, Spain.
doi: 10.1016/j.ejmp.2024.103361

¿Cuál ha sido la motivación para empezar este estudio?

- Había dosis ocupacionales para determinados tipos de procedimientos intervencionistas (los más simples y frecuentes), con valores de dosis relativamente elevados en radiólogos intervencionistas.

¿Cuáles fueron los principales retos y dificultades para realizar el trabajo?

- Manejar un gran número de datos de dosis ocupacionales individualizadas para cada uno de los procedimientos intervencionistas realizados durante dos años.
- Se ha utilizado un sistema automático de gestión de dosis (DOLQA) que registra entre otros parámetros, los indicadores de dosis que reciben los pacientes, las dosis ambientales en el arco del equipo de rayos X, y las dosis ocupacionales de los profesionales presentes en la sala de intervencionismo (sobre el delantal plomado) medidas con dosímetros electrónicos.

¿Cuál ha sido el hallazgo y los resultados más importantes del estudio?

- Se han analizado 3100 valores de dosis ocupacionales medidas para procedimientos intervencionistas individuales, realizados durante los dos últimos años, en un Hospital Universitario. El análisis de esos procedimientos (con el sistema automático de gestión de dosis DOLQA) ha incluido también los valores de los indicadores de dosis a los pacientes (producto kerma-área) y los valores de la dosis ambiental medida en el arco del equipo de rayos X.
- Se han seleccionado dos grupos de procedimientos, con indicadores de dosis a los pacientes mayores de $100 \text{ Gy}\cdot\text{cm}^2$ (procedimientos complejos) y menores de $30 \text{ Gy}\cdot\text{cm}^2$ (procedimientos simples). El cociente entre la dosis ocupacional y la dosis medida por el dosímetro ambiental se ha utilizado como indicador del nivel de protección para los radiólogos.
- Para toda la muestra analizada, en un 8.4% de procedimientos, las dosis ocupacionales fueron mayores de $100 \mu\text{Sv}$ por procedimiento. Para procedimientos complejos, el cociente de la dosis ocupacional con la dosis registrada por el dosímetro ambiental del arco, fue del 3.3%. Sin embargo, para procedimientos simples, ese cociente fue del 28.4%. Este porcentaje es 9 veces mayor que el valor obtenido para procedimientos complejos, lo que es indicativo de una protección deficiente en los procedimientos simples (y más frecuentes).

¿Cuáles son las repercusiones del estudio?

- Incluso los procedimientos intervencionistas más simples, con indicadores de dosis a los pacientes relativamente bajos, pueden implicar dosis ocupacionales bastante elevadas para los radiólogos si no se utilizan de forma adecuada y sistemática, los dispositivos de protección radiológica (especialmente las mamparas suspendidas del techo). Estos procedimientos simples pueden ser relativamente frecuentes en las salas de intervencionismo y conviene llamar la atención sobre la necesidad de optimizar la protección radiológica ocupacional en los programas de formación.



Dosimetric and geometrical parameters in single-fraction lattice radiotherapy for the treatment of bulky tumors: Insights from initial clinical experience

Prado A, Martí J, García de Acilu P, Zucca D, de la Casa MA, García J, Alonso L, Martínez A, Montero Á, Rubio C, Fernández-Letón C
Phys Med. 2024 Jul;123:103408.

Alejandro Prado

Departamento de Radiofísica y Protección Radiológica. Hospital Universitario HM Sanchinarro. HM Hospitales. Madrid, Spain.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2024.103408>

¿Cuál ha sido la motivación para empezar este estudio?

La pregunta inicial que dio lugar a este trabajo fue la de cómo escalar dosis en tumores grandes sin aumentar las probabilidades de provocar efectos adversos en los órganos circundantes. El empleo de SBRT no es recomendable en estos casos, por lo que hubo que buscar otras alternativas. En este punto es donde empezamos a considerar la radioterapia de fraccionamiento espacial (SFRT). Esta técnica se basa en el establecimiento de un patrón que alterna picos de dosis ablativas y valles de dosis tan bajas como sea posible. Una de las modalidades de SFRT es la radioterapia lattice (LRT), en la cual los picos de dosis están contenidos en unos vértices esféricos distribuidos dentro del GTV y los valles de dosis se encuentran tanto entre los vértices como en la periferia del volumen a tratar. La LRT permite un escalado de dosis extremo dentro de los vértices a la vez que reduce la dosis recibida por los órganos de riesgo. Además, los casos publicados tratados con LRT muestran que tanto la tolerancia a este tipo de tratamiento como la posterior reducción del volumen tumoral son asombrosas. Con estos argumentos y con la motivación extra de poner en marcha una técnica novedosa comenzamos a trabajar.

¿Cuáles fueron los principales retos y dificultades para realizar el trabajo?

La LRT es una técnica bastante reciente, por lo que aún no existe un consenso claro sobre cómo ponerla en práctica. Por tanto, encontrar referencias que describan con claridad tanto los parámetros geométricos como los dosimétricos empleados no fue sencillo. La mayoría de los trabajos publicados presentan de manera escueta estos parámetros y en algunos de ellos ni siquiera se mencionan. Por otro lado, entre los artículos que los detallan encontramos discrepancias significativas en sus definiciones. En este sentido, cabe destacar las diferencias entre las definiciones de dosis de pico, dosis de valle y ratio de dosis valle-pico (RDVP), o la descripción espacial del patrón de vértices, parámetros esenciales en LRT. Por otro lado, hubo que testear varias estrategias de planificación y optimización en las que variamos tanto las funciones objetivo como las estructuras de control hasta conseguir un resultado satisfactorio que sirviese de partida para los casos reales. Esto nos llevó un tiempo debido a que las publicaciones existentes que detallan la planificación/optimización de tratamientos LRT también son escasas.

¿Cuál ha sido el hallazgo y los resultados más importantes del estudio?

En primer lugar, hemos introducido una nueva metodología de cálculo para RDVP. Este valor lo reportamos como una distribución y no como un valor único. Cada uno de los valores $RDVP_{ij}$ con los que se construye la distribución se calcula a partir de las dosis en los pares de vértices i - j contiguos (picos) y la dosis en el punto medio de la línea que los une (valle). De este modo, se tiene en cuenta el patrón geométrico alterno de picos y valles de dosis en la definición de RDVP, cosa que no se observa en otras definiciones existentes.

En segundo lugar, hemos testado con éxito la técnica para un amplio rango de volúmenes del GTV (400-3700 cm³), y hemos encontrado correlaciones entre variables geométricas como la distancia centro-centro entre vértices, el número de vértices empleados o el volumen del GTV, y variables dosimétricas como las distintas definiciones de RDVP, el porcentaje de GTV libre de 5Gy o la dosis periférica.

Por último, describimos en detalle la geometría del patrón de vértices utilizado. Además, empleamos parámetros para su descripción como el diámetro de los vértices, la distancia centro-centro entre los mismos, la distancia entre planos de vértices consecutivos o la contracción del GTV sobre la cual se colocan los vértices.

¿Cuáles son las repercusiones del estudio?

En este artículo ponemos de manifiesto la necesidad de unificar las definiciones de dosis de valle, dosis de pico y de RDVP. Además, pensamos que es esencial una descripción más completa de los parámetros geométricos y dosimétricos asociados a LRT. Esto permitiría mejorar la consistencia entre los estudios que reporten tratamientos LRT y ayudaría en la creación de ensayos clínicos que optimicen dichos parámetros para maximizar la eficiencia de estos tratamientos. Por otro lado, tanto la descripción de las variables implicadas como las correlaciones encontradas entre ellas pueden ayudar a comprender mejor la técnica, facilitando la labor a los profesionales que deseen implantar LRT en sus centros.



Physics and small-scale dosimetry of α -emitters for targeted radionuclide therapy: The case of ^{211}At

Alcocer-Ávila ME, Larouze A, Groetz J-E, Hindié E, Champion C
Med Phys. 2024 Jul 9;51(7).

Mario Enrique Alcocer Ávila

Université de Bordeaux, Centre Lasers Intenses et Applications, Talence, France.
<https://doi.org/10.1002/mp.17016>

¿Cuál ha sido la motivación para empezar este estudio?

La radioterapia es uno de los tratamientos más útiles y disponibles contra el cáncer. Sin embargo, la radioterapia convencional con rayos X muestra limitaciones en el caso de tumores resistentes, metastásicos o cercanos de órganos en riesgo, al igual que para lidiar con la enfermedad residual. Una técnica que puede ayudar a solucionar estos problemas es la radioterapia dirigida con radioisótopos emisores de partículas alfa. Para investigar la eficacia potencial de estas radioterapias se requieren simulaciones Monte Carlo de estructura de trazas, que pueden describir detalladamente las interacciones de las radiaciones ionizantes con la materia a la escala nanométrica. Este trabajo presenta la validación de nuestro código *TILDA-V* para simular el transporte de partículas alfa en el medio biológico, con la finalidad de contribuir a la investigación preclínica de emisores de partículas alfa prometedores para radioterapia dirigida.

¿Cuáles fueron los principales retos y dificultades para realizar el trabajo?

Los principales desafíos cuando se desarrolla este tipo de herramientas de simulación es contar con una base de datos de secciones eficaces de interacción suficientemente completa para describir con fidelidad los procesos físicos que experimentan los iones cuando colisionan con las moléculas de interés biológico (agua o componentes del ADN). Simular la región de bajas energías sigue siendo hoy en día problemático debido a la escasez de datos experimentales. Por otro lado, la resolución nanométrica proporcionada por el enfoque de estructura de trazas, que resulta primordial para estudiar el daño al ADN, presenta el inconveniente de requerir tiempos de cálculo considerables.

¿Cuál ha sido el hallazgo y los resultados más importantes del estudio?

En este trabajo se llevó a cabo una validación detallada de nuestro código *TILDA-V* mediante el cálculo de diversas cantidades físicas relevantes para el transporte de partículas alfa en agua, medio utilizado comúnmente como referencia para la dosimetría de las radiaciones ionizantes. Los resultados incluyen el poder de frenado, el rango y la distribución radial de dosis absorbida para partículas alfa con energías cinéticas entre 10 keV/u y 100 MeV/u, lo cual cubre tanto posibles aplicaciones en hadronterapia como en radioterapia dirigida. Asimismo, efectuamos un primer estudio teórico de dosimetría a nivel celular del emisor alfa astato-211. Las predicciones obtenidas con *TILDA-V* fueron validadas a través de un estudio comparativo con otros códigos usados con frecuencia en la literatura, PHITS y MIRDcell. El aporte adicional de *TILDA-V* respecto a otros códigos existentes es la integración simultánea de secciones eficaces de ionización y de cambio de carga a partir de un sólido modelo teórico. Otro aspecto original de *TILDA-V* es que puede simular no solamente moléculas de agua, sino también componentes del ADN.

¿Cuáles son las repercusiones del estudio?

La nueva versión del código *TILDA-V* presentada en este trabajo puede ayudar a los especialistas en medicina nuclear en su elección de emisores alfa para aplicaciones en radioterapia dirigida contra el cáncer. La investigación futura se centrará en la aplicación de *TILDA-V* para la dosimetría de emisores alfa distribuidos en sistemas multicelulares y en el uso del código para cuantificar el daño radioinducido en el ADN.



Range shifter contribution to neutron exposure of patients undergoing proton pencil beam scanning

Romero-Expósito M, Liszka M, Christou A, Toma-Dasu I, Dasu A
Med Phys. 2024 Jul;51(7):5099-5108.

Maite Romero-Expósito

The Skandion Clinic, Uppsala, Sweden.
Oncology Pathology Department, Karolinska Institutet, Solna, Sweden.
<https://doi.org/10.1002/mp.16897>

¿Cuál ha sido la motivación para empezar este estudio?

En la protonterapia de haz escaneado, el tratamiento de tumores superficiales representa un desafío, dado que los sistemas actuales presentan limitaciones para emplear las energías más bajas disponibles, como una menor eficiencia en el selector de energías. Desde un punto de vista clínico, las energías bajas generan picos de Bragg más estrechos, lo que requiere un mayor número de energías para cubrir un grosor determinado del blanco, en comparación con el mismo grosor localizado a mayor profundidad. Esto se traduce en un incremento del tiempo de tratamiento, lo que aumenta la probabilidad de movimiento del paciente y su incomodidad.

Para mitigar estos inconvenientes, es habitual utilizar una lámina de material plástico, conocida como “*range shifter*”, a la salida del haz de protones. Esta lámina reduce parte de la energía del haz, disminuyendo su rango en el tejido, lo que permite trabajar con energías iniciales más altas y operar en condiciones más óptimas. No obstante, interponer un material en la trayectoria del haz convierte al “*range shifter*” en una fuente de neutrones secundarios, de manera similar a lo que ocurre con los elementos empleados en protonterapia de haz pasivo. Mediciones realizadas en la sala de tratamiento han indicado que el uso de un “*range shifter*” podría duplicar la producción de neutrones. Dada la alta eficiencia biológica de estas partículas, nos planteamos evaluar el impacto de este fenómeno en el paciente.

Este trabajo se enmarca en el proyecto europeo SINFONIA, recientemente finalizado, cuyo objetivo fue evaluar el riesgo asociado al tratamiento de tumores en la cabeza y linfomas. Estos tumores suelen afectar a una población joven, por lo que la evaluación del riesgo de efectos secundarios a largo plazo, como la inducción de un segundo cáncer, resulta de particular interés.

¿Cuáles fueron los principales retos y dificultades para realizar el trabajo?

El estudio consistió en una comparativa de un caso de tumor superficial en la cabeza, planificado tanto con como sin “*range shifter*”. Utilizando simulaciones Monte Carlo, calculamos la dosis equivalente de neutrones asociada a cada plan en un maniquí antropomórfico. Como en todo estudio de simulación, fue necesario realizar un modelado previo del haz clínico de protones de nuestra instalación. Para ello, se llevó a cabo una evaluación comparativa de los perfiles de dosis en profundidad y el tamaño del haz para cada una de las energías disponibles en nuestro ciclotrón.

Además, estábamos interesados en la comparación de las distribuciones de dosis, no solo en los órganos, por lo que calculamos las dosis a nivel de voxel, lo que implicó un alto requerimiento computacional.

¿Cuál ha sido el hallazgo y los resultados más importantes del estudio?

Nuestros resultados mostraron que, efectivamente, la dosis de neutrones en el paciente era mayor en el plan con “*range shifter*”. Sin embargo, pudimos distinguir dos contribuciones principales. Por un lado, los neutrones

producidos en el “*range shifter*” tenían una mayor contribución a la dosis depositada en regiones alejadas del blanco, en el orden de los mSv (o decenas de $\mu\text{Sv}/\text{Gy}$) o incluso menores. Por otro lado, observamos que la producción de neutrones en el propio paciente también aumentaba, aunque este efecto era más significativo alrededor del blanco, con dosis que podían alcanzar cientos de mSv o algunos pocos mSv/Gy. No obstante, esta región está dominada por la dosis de protones, lo que hace que la contribución de los neutrones pueda ser despreciable.

¿Cuáles son las repercusiones del estudio?

El principal mensaje que podemos extraer de nuestro estudio es que, si el uso del “*range shifter*” permite un mejor tratamiento, el aumento en la producción de neutrones no debería ser motivo de mayor preocupación. Las dosis observadas en las regiones del paciente donde los neutrones tienen una mayor contribución siguen siendo bajas.



Experimental comparison of cylindrical and plane parallel ionization chambers for reference dosimetry in continuous and pulsed scanned proton beams

Vilches-Freixas G, Bosmans G, Douralis A, Martens J, Meijers A, Rinaldi I, Salvo K, Thomas R, Palmans H, Lourenço A
Phys. Med. Biol. 69 (2024) 105021.

Gloria Vilches-Freixas

Department of Radiation Oncology (Maastr), GROW Research Institute for Oncology and Reproduction, Maastricht University Medical Centre+, Maastricht, The Netherlands.
<https://doi.org/10.1088/1361-6560/ad40f9>

¿Cuál ha sido la motivación para empezar este estudio?

La motivación principal de este estudio fue la de investigar el comportamiento de distintas cámaras de ionización cilíndricas y plano-paralelas, comúnmente utilizadas para realizar mediciones de dosis en condiciones de referencia, en haces de protones escaneados continuos y pulsados. Por un lado, en el marco de las sesiones de auditoría de dosimetría que realizamos en Países Bajos y en Bélgica antes de empezar a tratar pacientes, las medidas utilizando cámaras plano-paralelas coincidían con un promedio de $\pm 1.5\%$ en todos los centros y con un promedio aún mejor si se utilizaba el mismo modelo de cámara. Por otro lado, en una auditoría de dosimetría independiente para instalaciones de protones realizada en un maniquí de cabeza, la cámara cilíndrica de tipo Farmer y los detectores de alanina utilizados por los auditores midieron sistemáticamente dosis más altas y hasta un 2.7% en el centro auditado que utilizó una determinada cámara plano-paralela como dosímetro de referencia. Si bien estos resultados fueron aceptables porque se consideraron dentro de la incertidumbre experimental, los otros centros auditados que utilizaron otro tipo de cámaras como dosímetro de referencia mostraron desviaciones dentro del 1.5%. Una de las hipótesis consideradas fue que se podía deber a las incertidumbres en los factores de corrección de la calidad del haz de protones (kQ) para estas cámaras.

¿Cuáles fueron los principales retos y dificultades para realizar el trabajo?

Para probar la validez de esta hipótesis era necesario realizar las mediciones de forma sistemática y reduciendo al máximo las fuentes de variabilidad. Para reducir ulteriores incertidumbres, se tenían que calibrar todas las cámaras de ionización en el mismo laboratorio primario y, a ser posible, en el mismo rango de tiempo. Las medidas se realizaron en distintos centros de Países Bajos y Bélgica, lo que implicaba también desplazamientos y disponibilidad de tiempo de haz.

¿Cuál ha sido el hallazgo y los resultados más importantes del estudio?

Proporcionamos datos experimentales que comparan diferentes tipos de cámaras en diferentes calidades de haz de protones. Las diferencias de dosis observadas entre las cámaras de ionización parecen estar relacionadas con inconsistencias en la determinación de los valores de k_Q . Además, observamos que existía cierta ambigüedad en la interpretación de las guías de dosimetría en cuanto al posicionamiento de la cámara de ionización para realizar medidas en condiciones de referencia, para calibrarlas y para determinar el k_Q , es decir, teniendo en cuenta el espesor físico o el espesor equivalente de agua (WET en inglés) de la ventana de entrada.

¿Cuáles son las repercusiones del estudio?

Este estudio se presentó en la conferencia ESTRO 2023 en Viena y allí iniciamos una discusión con otros físicos médicos y con expertos en dosimetría y diseñamos otro estudio que permitiría evaluar las posibles repercusiones dosimétricas de los distintos posicionamientos de la cámara de ionización. Esto ha dado lugar a otro artículo esclarecedor que actualmente está en revisión, y también está impulsando la actualización de las recomendaciones internacionales sobre dosimetría para reducir las ambigüedades de interpretación.

¿En qué se basa nuestra innovación en iCT? En las necesidades de diagnóstico de más de 6.700 millones de personas.

Del mismo modo que las enfermedades afectan a todos por igual, Brilliance iCT de Philips se adapta a todo tipo de pacientes. Adquiere imágenes nítidas de cualquier parte del cuerpo, desde lactantes de poco peso hasta adultos con



sobrepeso. Los pacientes recibirán el grado de calidad que se merecen en sus exploraciones mediante una dosis baja sin que ello afecte a la calidad de la imagen. Visite nuestra página web en www.philips.com/CT.

***Porque nuestras innovaciones se inspiran en usted.**

PHILIPS
sense and simplicity





Reseñas de tesis doctorales

Diego García Pinto*

Comité de Redacción.

En este número os presentamos la tesis de Antonio Otal Palacín defendida en el año 2024.

Antonio en su trabajo titulado “*Soluciones Para la Reconstrucción de Aplicadores Ginecológicos en Braquiterapia Sobre Imágenes de Resonancia Magnética Nuclear*” nos presenta una posible mejora en la planificación de la braquiterapia para el tratamiento del cáncer de cuello de útero utilizando imágenes de resonancia magnética. Además, incluye en su trabajo una serie de aspectos prácticos para tener en cuenta en el sistema de planificación del tratamiento desde el punto de vista del oncólogo radioterápico y del físico médico. Como venimos haciendo en los últimos números incluimos un enlace a la versión completa del trabajo para todo el que quiera profundizar en el tema.

Nos gustaría dar la enhorabuena a los nuevos doctores y doctoras que han defendido la tesis en este último curso e invitamos a todos aquellos que todavía no lo han hecho a incluir su trabajo en nuestra revista.

Un saludo a tod@s.

* Facultad de Medicina, UCM, (garcia.pinto@med.ucm.es)



Soluciones Para la Reconstrucción de Aplicadores Ginecológicos en Braquiterapia Sobre Imágenes de Resonancia Magnética Nuclear

Autor: Antonio Otaol Palacín

Directores: Javier Vijande Asenjo, José Pérez Calatayud

Lectura: 24/05/2024. Universitat de València.

Enlace a la tesis completa: https://aotal.github.io/memoria_tesis/

Numerosos estudios destacan el papel fundamental de la braquiterapia intracavitaria en la consecución de resultados curativos para el cáncer de cuello de útero localmente avanzado, a menudo administrada tras radioterapia de haz externo con quimioterapia concurrente. Es más, excluir la braquiterapia del tratamiento del cáncer de cuello uterino puede provocar una disminución de la supervivencia tanto específica como global.

Por otro lado, la resonancia magnética nuclear (MRI) es la modalidad de imagen preferida para la braquiterapia de cérvix por la mejor definición de los tejidos blandos en comparación con la tomografía computarizada (CT), permitiendo una mejor visualización del cérvix. Además, al reducirse en cada fracción administrada el tumor, dicha definición es crucial para una planificación adaptativa eficaz.

Pero, así como la MRI posibilita una mejor visualización de estructuras anatómicas, no ocurre lo mismo

con los canales de los aplicadores ginecológicos intracavitarios, tanto los de plástico como los de titanio, siendo el reto todavía más difícil en el caso de la parte intersticial con la que cuentan algunos aplicadores. Uno de los principales métodos de reconstrucción consiste en el uso de bibliotecas de aplicadores, modelos 3D de dichos aplicadores que colocan sobre la secuencia de imágenes, bien sea de MRI o de CT. Tradicionalmente, la reconstrucción mediante bibliotecas de aplicadores está limitada a aplicadores rígidos y excluye la parte intersticial.

Este trabajo intenta demostrar que se puede ampliar el uso de bibliotecas de aplicadores a la parte intersticial de aplicadores intracavitarios que dispongan de dicho componente. La idea consiste en localizar puntos que poseen los aplicadores que son comunes. En el caso de aplicadores intracavitarios con parte intersticial un ejemplo sería el orificio de salida por donde sale la aguja. Aprovechando la ligadura que

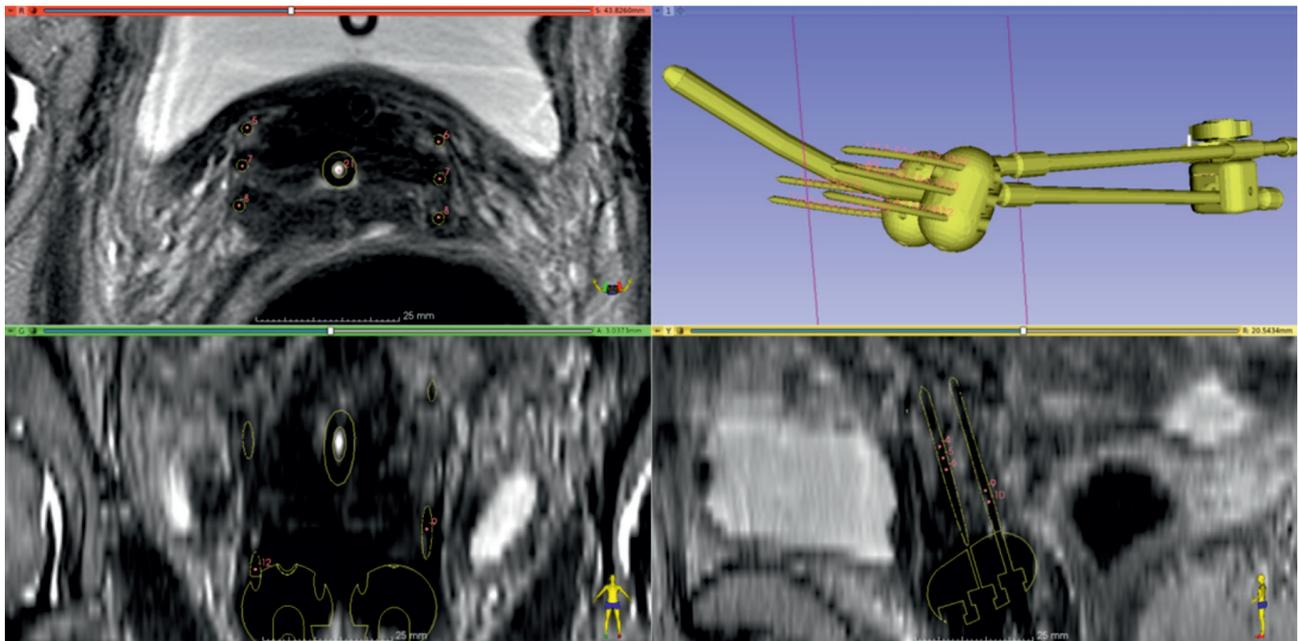


Fig. 1. Vista en 3DSlicer del implante completo de un aplicador Utrecht sobre MRI.

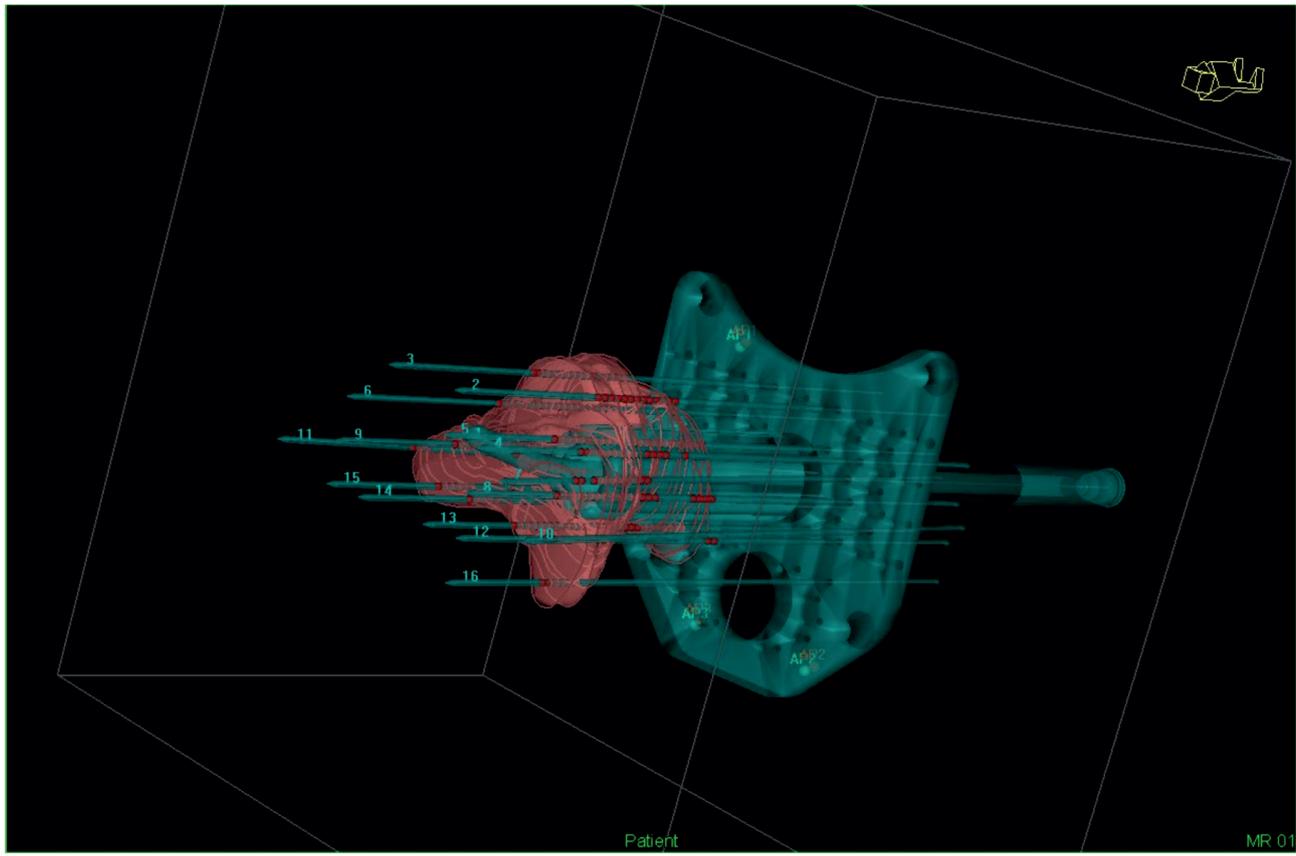


Fig. 2. Modelo del modelo virtual del aplicador Benidorm en Oncentra.

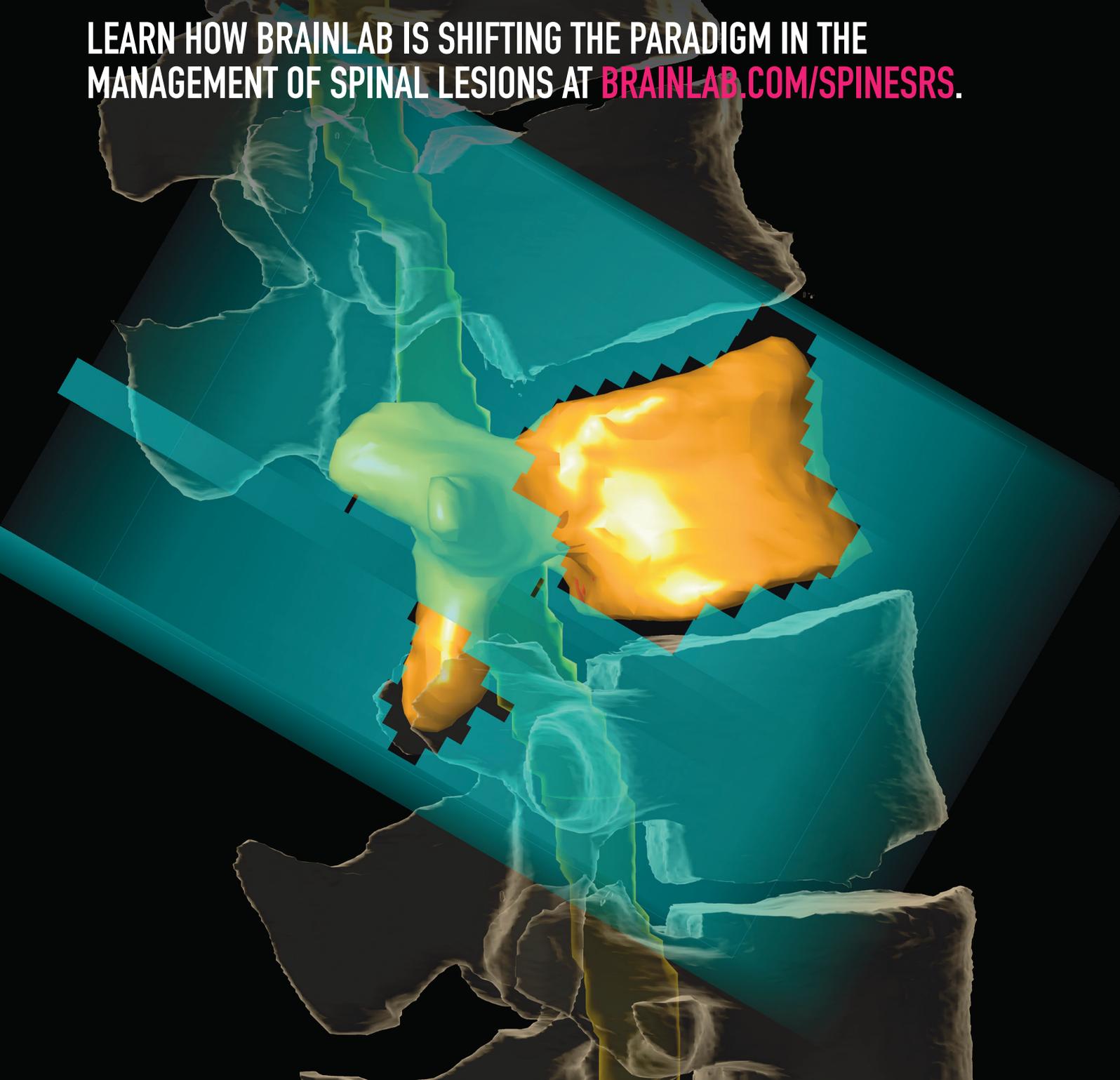
introducen estos puntos, dos elementos aparentemente independientes dejan de serlo al ocupar la misma posición espacial.

Una consecuencia de la idea anterior es la de utilizar los modelos creados para crear planes virtuales previos al implante. Esto permite diseñar la configuración de la parte intersticial del aplicador. Dicho enfoque es una herramienta muy útil en el caso de aplicadores con un gran número de agujas, como por ejemplo el aplicador Benidorm.

Por último, se ha hecho una revisión de las diferentes metodologías utilizadas por todos los TPS disponibles comercialmente para resolver los principales problemas de planificación en una BT de cérvix basada exclusivamente en MRI con tratamiento de componentes intersticiales. Además, se han esbozado algunos aspectos prácticos deseables o convenientes de implementar en futuras versiones de TPS desde las perspectivas del oncólogo radioterápico (ORT) y del físico médico (MP).

SPINE SPECIFIC SOLUTIONS. FAST, CONSISTENT PLANNING. STEEP DOSE FALLOFF.

LEARN HOW BRAINLAB IS SHIFTING THE PARADIGM IN THE
MANAGEMENT OF SPINAL LESIONS AT [BRAINLAB.COM/SPINESRS](https://www.brainlab.com/spinesrs).



Información para los autores

Objetivos de la *Revista de Física Médica*

La *Revista de Física Médica* (Rev Fis Med) es el medio de difusión científica oficial de la Sociedad Española de Física Médica (SEFM). Sus objetivos son dar a conocer trabajos científicos originales en español, servir de instrumento de opinión y debate y facilitar la educación continuada para todos los interesados en la Física Médica.

Para cumplir sus objetivos, la *Revista de Física Médica* publica artículos de carácter teórico, experimental y docente relacionados con la Física en las Ciencias de la Salud dentro de alguna de las categorías que se describen en las siguientes normas de publicación. La *Revista de Física Médica* también incluirá otras secciones para dar cabida a opiniones, debates y noticias de interés generadas dentro de la SEFM.

Normas generales de presentación de los originales

Los autores deberán incluir los originales enviados para su publicación bajo la forma de alguna de las siguientes categorías: (1) *Artículo de revisión*, (2) *Artículo científico*, (3) *Revisión técnica*, (4) *Comentario* y (5) *Cartas al Director*. El editor asociado podrá recomendar a los autores la conveniencia de adaptar su trabajo a una categoría diferente de la presentada, a instancias del Comité de Redacción o como consecuencia del proceso de revisión.

- (1) El *Artículo de revisión* es un estudio sobre un tema de interés general y de actualidad en el campo de la Física Médica. En general se hará por invitación directa del Comité de Redacción, aunque también se aceptarán aportaciones no invitadas. Los diferentes Grupos de Trabajo de la SEFM podrán enviar sus informes y conclusiones a esta sección. El proceso de revisión de los originales se realizará directamente por el Comité de Redacción de la *Revista de Física Médica*. Sin extensión y estructura fija, podrá contener texto, gráficas, tablas y bibliografía.
- (2) El *Artículo científico* supone la presentación de una investigación experimental, teórica o metodológica original. Se estructura bajo los siguientes epígrafes: *título* (en español e inglés), *autores*, *palabras clave* (en español e inglés), *resumen* (en español e inglés), *introducción*, *material y métodos*, *resultados*, *discusión*, *conclusiones* y *bibliografía*. Los trabajos presentados en esta sección serán sometidos a un proceso de revisión por un miembro del Comité de Redacción (*editor asociado*) y por al menos dos personas independientes, expertas en la materia, designadas por el Comité de Redacción.
- (3) La *Revisión técnica* es en general un informe extenso de una serie de medidas, en forma de tablas o gráficas, acompañadas de texto, que describe las condiciones y metodología de la medición. Estará sometida al mismo proceso de revisión que los artículos científicos y no tendrá extensión fija.
- (4) El *Comentario* es un trabajo que no puede encuadrarse en ninguno de los tipos anteriores, pero que trata sobre algún aspecto relevante en el área de Física Médica. En particular, se incluirán dentro de esta categoría los artículos de opinión y las reflexiones acerca de un tema de interés. El proceso de revisión de los originales se realizará directamente por el Comité de Redacción de la *Revista de Física Médica*. Los comentarios no tendrán una extensión y estructura fijas.
- (5) Las *Cartas al Director* incluirán título, autor y texto y no podrán sobrepasar las 750 palabras. El Comité de Redacción de la *Revista de Física Médica* tomará la decisión sobre su publicación completa o abreviada.

El autor que presente un trabajo para su publicación (en adelante, *autor responsable*) ha de tener la representatividad otorgada por el resto de los firmantes, certificando la autoría y participación de los otros autores. Véase al respecto la sección Autoría. A él se dirigirá la *Revista de Física Médica* de forma oficial en cualquiera de las fases del proceso de publicación.

Los trabajos se presentarán en lengua española. Se aceptarán las peculiaridades del español provenientes de cualquier país de habla hispana. Se insta a los autores a revisar cuidadosamente las estructuras gramaticales y la terminología utilizada, evitando términos confusos o no habituales para la mayoría de los lectores. Un artículo que no cumpla estos requisitos podrá ser devuelto a los autores sin iniciar el proceso de revisión científica.

Los artículos enviados a la *Revista de Física Médica* no podrán haber sido publicados o estar en fase de publicación en otras revistas o medios electrónicos (véase la excepción en Posibilidad de una publicación no original). El autor responsable deberá elaborar una carta de presentación con dicha declaración. En dicha carta se incluirán su dirección completa, correo electrónico y teléfono, así como el resto de información relevante, junto con el título del trabajo y la categoría a la que corresponde el original.

En los trabajos de las categorías (2) y (3), en el título, resumen o cuerpo del trabajo no podrá aparecer ninguna indicación que permita identificar al autor o autores o su adscripción a un grupo de investigación o centro específico.

Presentación y preparación de originales

Los originales de los trabajos sometidos a publicación y la carta de presentación se enviarán en soporte informático a la dirección electrónica revistafisicamedica@crein.com, indicando el programa informático utilizado.

Las hojas se numerarán correlativamente y se indicarán los números de línea en todas ellas para facilitar la tarea de revisión de los originales. Las ilustraciones y tablas se aportarán en hojas aparte del cuerpo principal del trabajo precedidas por una lista de pies de figura y tablas.

Los autores presentarán especial atención a las siguientes normas de edición:

- (1) Abreviaturas, símbolos, unidades, etc. Como abreviaturas se utilizarán las reconocidas nacional o internacionalmente con carácter general, y se evitará su uso en el título y en el resumen. Las abreviaturas no habituales o específicas de un campo se explicarán la primera vez que se introduzcan en el texto. La abreviatura irá precedida del término completo al que corresponde. Se utilizará en lo posible el Sistema Internacional de Unidades y sus nombres en español.

- (2) Expresiones matemáticas.
- Se numerarán de forma correlativa según su orden de aparición en el texto siguiendo el formato (1), (2), etc. Se citarán del mismo modo.
 - Si los autores usan un procesador de textos que tenga editor de ecuaciones se recomienda utilizarlo.
- (3) Ilustraciones (gráficas y fotografías).
- Se numerarán de forma correlativa según su orden de aparición en el texto siguiendo el formato fig.1, fig.2, etc. Se citarán del mismo modo.
 - Los pies de las ilustraciones se presentarán en hoja aparte.
 - Se adjuntará un fichero individual para cada ilustración en formato JPG, JPEG, TIFF, PS u otros formatos de imagen con calidad suficiente.
 - Todos los textos y etiquetas incluidos en las ilustraciones se presentarán en español.
 - En el caso de que alguna ilustración proceda de otra publicación el autor responsable deberá disponer de la correspondiente autorización, que se acompañará junto con la misma. En el pie de la ilustración se mencionará la fuente y el permiso.
- (4) Palabras clave. En los trabajos remitidos dentro de las categorías (1), (2) y (3) se incluirá una relación de 4 ó 5 palabras clave representativas del trabajo, en español y en inglés.
- (5) Referencias bibliográficas.
- Se numerarán de forma correlativa según su orden de aparición en el texto siguiendo el formato ^{1,2, 3-6} etc.
 - En el texto constará siempre la numeración de la cita, vaya o no acompañada del nombre de los autores; cuando se mencionen éstos, si se trata de un trabajo realizado por dos, se mencionarán ambos, y si se trata de más de dos se citará el primero seguido de la expresión “et al.” o “y cols.”
 - Las abreviaturas de las revistas que se citen serán las oficialmente reconocidas en los índices nacionales o internacionales.
 - Los autores son los responsables de la exactitud de las citas. Se ruega ser especialmente cuidadoso en este aspecto. El autor deberá comprobar las referencias cotejándolas con los documentos originales.
 - Las referencias deben ser accesibles en la literatura científica. Las citaciones del tipo comunicaciones privadas, información comercial, manuales o textos sin ISBN y direcciones de Internet se incluirán como notas a pie de página.
 - Las referencias bibliográficas se listarán en la sección *bibliografía* al final del texto según las normas de Vancouver. Ejemplos:

Revistas

- Pérez L, Martínez A, Sánchez JL. Una nueva metodología para el control de calidad de fósforos fotoestimulables. *Rev Fis Med* 2005;2:127-35.
- Pérez L, Martínez A, Sánchez JL. Una nueva metodología para el control de calidad de fósforos fotoestimulables. Parte II. *Rev Fis Med* (en prensa).
(más de 6 autores)
- Parkin DM, Clayton D, Black RJ, Masuyer E, Friedl HP, Ivanov E, et al. Childhood leukaemia in Europe after Chernobyl: 5 year follow-up. *Br J Cancer* 1996;73:1006-12.

Libros

- Ringsven MK, Bond D. *Gerontology and leadership skills for nurses*. 20 ed. Albany (NY): Delmar Publishers;1996.

Capítulos de libros

- Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertensión and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editores. *Hypertensión: pathophysiology, diagnosis and management*. 20 ed. Nueva York: Raven Press;1995. p. 465-78.

Ponencia en conferencia

- Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. En: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editors. *MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics*; 1992 Sep 6-10; Ginebra, Suiza. Amsterdam: North-Holland; 1992. p. 1561-5.

- (6) Traducción al inglés: Con el fin de alcanzar una mayor difusión de los artículos publicados por la *Revista de Física Médica*, se ofrece a los autores la posibilidad de editar una versión en inglés de su trabajo en la página web de la Revista. La traducción será realizada en todo caso por los propios autores, aunque la *Revista de Física Médica* asumirá el proceso de edición final de acuerdo con los criterios establecidos por el Comité de Redacción.
- (7) Resumen.
- En las categorías (1), (2) y (3) se incluirá un resumen en español y otro en inglés, que para las categorías (1) y (2) no excederán de 200 palabras. Para la categoría (3) el número de palabras se limita a 100.
- (8) Tablas.
- Se numerarán de forma correlativa según su orden de aparición en el texto siguiendo el formato tabla 1, tabla 2, etc. Se citarán del mismo modo.
 - En lo posible se evitarán tablas de tamaño excesivo.
 - En general, las tablas deberían poder interpretarse sin necesidad de acudir a explicaciones en el cuerpo del texto; por ello, en el caso en que sea necesario, deben utilizarse notas al pie de las tablas para que su comprensión sea completa.
 - La nueva ortografía de la lengua española indica (pag. 666): “...Con el fin de promover un proceso tendente a la unificación, se recomienda el uso del punto como signo separador de los decimales”. Esta afirmación se hace tras indicar que hay países de habla española que emplean el punto y otros la coma. Se trata, por tanto, de una recomendación; al igual que lo era antes el uso de la coma. Nos atenemos, por consiguiente, a ella.

Autoría

A la hora de determinar la autoría de un trabajo, el autor responsable y el resto de autores deben garantizar que cualquier individuo o grupo que haya realizado una contribución significativa al trabajo tenga la oportunidad de aparecer en la relación de autores. De acuerdo con los requisitos de uniformidad publicados por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE), el reconocimiento de la autoría debe basarse en: (1) las aportaciones importantes a la idea y el diseño del estudio, a la recogida de datos o a su análisis e interpretación; (2) la redacción del borrador del artículo o la revisión crítica de su contenido intelectual, y (3) la aprobación final de la versión que va a publicarse. Los autores deben cumplir estas tres condiciones. La recaudación de fondos, la recogida de datos o la supervisión general del grupo de investigación no justifican por sí solas la autoría.

La participación de los autores en el trabajo debe ser suficiente como para aceptar públicamente la responsabilidad de la parte a su cargo del contenido. El orden de los autores en la publicación debería ser una decisión compartida de los coautores, que deben ser capaces de explicar el orden en el que aparecen sus nombres.

Siguiendo de nuevo al ICMJE, todos los colaboradores que no cumplen los criterios de autoría o hayan realizado contribuciones menores deben aparecer en la sección de agradecimientos, pero no ser citados como autores. Las ayudas económicas y materiales deben aparecer en los agradecimientos.

Posibilidad de una publicación no original

Una segunda publicación en español, especialmente si la primera procede de una realizada en revistas de alto índice de impacto en otra lengua, está justificada y puede ser beneficiosa siempre y cuando cumpla las siguientes condiciones:

- (1) Los autores cuentan con el consentimiento de los directores de ambas revistas; el director de la *Revista de Física Médica* debe tener una fotocopia, reimpresión o ejemplar de la primera publicación.
- (2) La prioridad de la primera publicación se respetará con un intervalo de al menos una semana entre ambas publicaciones (a menos que sea negociado de otra manera por parte de ambos directores).
- (3) La segunda publicación puede ser una versión abreviada de la primera. Esto está motivado por el hecho de que una segunda publicación está destinada en general a un grupo distinto de lectores pero, cabe pensar, con posible acceso a la primera.
- (4) La segunda versión reflejará fielmente la información e interpretaciones de la primera.
- (5) En la segunda versión, mediante una nota a pie de página, se informará a los lectores, investigadores y centros de documentación, de que el artículo ya ha sido publicado en parte o en su totalidad y se hará constar la referencia de la primera publicación. Para que sea adecuada, la nota a pie de página debería decir lo siguiente: "Este artículo está basado en un estudio publicado por primera vez en la revista [título de la revista y referencia completa]".

Ética

Cuando se trate de experimentos con seres humanos, hay que indicar si los procedimientos empleados han respetado o no los criterios éticos del comité responsable de experimentación humana (local o institucional) y la Declaración de Helsinki de 1975, enmendada en el año 2000. No se incluirán los nombres de los pacientes, ni sus iniciales, ni los números que les hayan sido asignados en los hospitales, especialmente si se trata de material ilustrativo. En todo caso se respetará el derecho de los pacientes al consentimiento informado. Cuando se trate de experimentos con animales o tejidos de animales, se indicará si se siguieron o no las recomendaciones de alguna institución para el cuidado y utilización de los animales de laboratorio o alguna ley nacional o autonómica sobre el mismo tema.

En todo lo no regulado en las presentes normas, y en caso de conflicto ético, se seguirá el código deontológico de la Sociedad Española de Física Médica.

Proceso de publicación

- (1) Una vez recibidos los originales en versión electrónica según las especificaciones anteriores, la Secretaría Técnica de la Revista acusará recibo de su recepción al autor responsable del trabajo, e iniciará el trámite para que el Comité de Redacción designe al editor asociado y, cuando proceda, al revisor o revisores científicos.
- (2) En un plazo próximo a un mes, el autor responsable recibirá un escrito del Comité de Redacción en el que se fundamentará la aceptación, la aceptación con cambios menores, la modificación con cambios mayores o, en su defecto, el rechazo del trabajo. En los casos en que proceda, los autores recibirán los comentarios generales y específicos de los revisores científicos.
- (3) Es importante que los autores respondan de forma detallada a cada uno de los comentarios específicos de los revisores y remitan, si así lo desean, una nueva versión del trabajo con la mayor brevedad posible, en el caso de aceptación con cambios menores. Si los autores han recibido una respuesta de aceptación del trabajo con cambios mayores dispondrán de un plazo de 6 semanas a contar desde la fecha de recepción de los comentarios de los revisores. En caso de sobrepasar dicho plazo, se entenderá que los autores retiran el trabajo en su forma actual y, si se remitiera de nuevo, el Comité de Redacción de la Revista podrá considerar a todos los efectos que se trata de un nuevo trabajo.
- (4) Los trabajos aceptados quedan como propiedad permanente de la *Revista de Física Médica* y no podrán ser reproducidos total o parcialmente sin permiso expreso y por escrito del Director de la Revista. La cesión de los derechos de autor se considera implícita en la carta de presentación del original firmada por el autor responsable.
- (5) La *Revista de Física Médica* no se hace responsable de los contenidos científicos ni de las implicaciones legales de los artículos publicados.
- (6) El autor responsable recibirá por vía electrónica, cuando el artículo esté en prensa, las pruebas de imprenta para su aprobación o corrección. El autor deberá contestar por la misma vía electrónica en un plazo no superior a 72 horas indicando su conformidad o las modificaciones que procedan, entendiéndose que:
 - La responsabilidad de la detección de errores reside enteramente en los autores.
 - La calidad de las ilustraciones deberá ser aceptada por los autores.
 - En caso de hacer un número importante de cambios, el correspondiente coste será cargado a los autores.
 - Para evitar cambios de última hora, se insta a los autores a seguir cuidadosamente las normas de edición de la *Revista de Física Médica* desde las fases iniciales de redacción.
- (7) Se ofrece a los autores la posibilidad de incluir elementos multimedia para enriquecer la versión de su trabajo publicada en la página web de la *Revista de Física Médica*. Este particular debe comunicarse al editor asociado. La decisión sobre los contenidos multimedia y la forma en que aparezcan será tomada por el Comité de Redacción.



LUNA 3D – The New More in SGRT

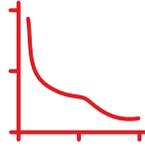


LUNA 3D, nuevo sistema de SGRT para el posicionamiento y control del movimiento del paciente



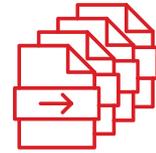
Seguridad

Configuración automática y rápida con alta precisión



Eficiencia y comodidad

Flujo de trabajo de posicionamiento por láser virtual y mayor FOV del mercado



Tecnología

Cálculos mediante GPU e interfaz de usuario basada en navegador

Distribuido en España por



Tel: (+34) 96 131 82 50 | atfisica@atfisica.com | www.atfisica.com

II REUNIÓN BIENAL **SEFM 2024** IV JORNADA CURIE



CÓRDOBA
7-9 NOVIEMBRE **2024**

REUNION2024.SEFM.ES



VersaHD.

Powered by high definition dynamic radiosurgery.

Versa HD™ with Monaco® gives you the clinical flexibility of high definition dynamic radiosurgery (HDRS) and conventional RT in a single platform. HDRS means you can deliver stereotactic treatments within standard RT time slots, regardless of anatomy or complexity. And, with advanced image guidance tools and up to 5x less transmission to non-targeted regions, you have assurance of end-to-end precision.

Discover how Versa HD can help you meet operational efficiencies while achieving better outcomes for patients.

elekta.com/VersaHD



Focus where it matters.

4513 371 1539 03.17

 Elekta

Sociedad Española de Física Médica (SEFM)

BOLETÍN DE AFILIACIÓN

- NUEVA AFILIACIÓN (Ruego adjunten una fotocopia del Título)
 ACTUALIZACIÓN DE DATOS

APELLIDOS	
NOMBRE	FECHA DE NACIMIENTO
NIF Nº	TÍTULO ACADÉMICO

DOMICILIO PARTICULAR					
CALLE/PLAZA/AV		Nº		PISO	
CÓD.POSTAL	POBLACIÓN		PROVINCIA		
TELÉFONO PARTICULAR		FAX			

CENTRO DE TRABAJO					
CENTRO					
SERVICIO/DPTO					
CALLE/PLAZA/AV					
CÓD.POSTAL		POBLACIÓN		PROVINCIA	
TELÉFONO		EXTENSIÓN		FAX	
E-MAIL					
CATEGORIA PROFESIONAL					
<input type="checkbox"/> RESIDENTE	Año de Residencia				

 ENVIAR CORRESPONDENCIA

 DOMICILIO PARTICULAR

 TRABAJO

SOCIOS QUE AVALAN SU CANDIDATURA (Más de 5 años de antigüedad en la SEFM):

D/DÑA		FIRMA	
-------	--	-------	--

D/DÑA		FIRMA	
-------	--	-------	--

DOMICILIACIÓN BANCARIA	
IMPORTE ANUAL GENERAL:	60 EUROS
IMPORTE ANUAL RESIDENTES:	30 EUROS (Presentar justificante residencia)
AUTORIZO EL CARGO DE LOS RECIBOS QUE PRESENTE LA SEFM	
CÓDIGO ENTIDAD	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
CODIGO OFICINA	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
DIGITO DE CONTROL	<input type="text"/> <input type="text"/>
Nº DE CUENTA	<input type="text"/>

Secretaría Técnica SEFM
 Plaza Alqueria de la Culla, 4. Oficina 804
 46910 Alfafar (Valencia)
 Tel. 960 11 06 54
 e-mail: secretaria@sefm.es

FIRMADO:

Índice de autores *Revista de Física Médica 2024*

- Almendral Manzano, P: *ver* Lliso Valverde, F **2024;25(1):77**
- Almendros-Riaza, Á: *ver* Salvador-Ribés, C **2024;25(1):51**
- Ambroa Rey, E: *ver* Lliso Valverde, F **2024;25(1):77**
- Baeza Trujillo, M: *ver* García Romero, A **2024;25(1):123**
- Barquero Sanz, R: *ver* Mínguez Gabiña, P **2024;25(2):35**
- Barroso Miranda, M: *ver* Ferrer Gracia, C **2024;25(1):21**
- Béjar Navarro, MJ: *ver* Prieto Morán, D **2024;25(2):13**
- Bello, P: *ver* Salvador-Ribés, C **2024;25(1):51**
- Beltran Vilagrasa, M: *ver* Pinto Monedero, M **2024;25(1):65**
- Blázquez Sanchez, J: *ver* Prieto Morán, D **2024;25(2):13**
- Cámara Gallego, M: *ver* Prieto Morán, D **2024;25(2):13**
- Canales Lachen, E: *ver* Prieto Morán, D **2024;25(2):13**
- Capuz Suárez, AB: *ver* Prieto Morán, D **2024;25(2):13**
- Carballo González, N: *ver* Llorente Manso, M **2024;25(1):41**
- Carles, M: *ver* Salvador-Ribés, C **2024;25(1):51**
- Carrasco Vela, N: *ver* Mínguez Gabiña, P **2024;25(2):35**
- Carvajal, MA: *ver* Román-Raya, J **2024;25(1):61**
- Clemente Gutiérrez, F: *ver* García Romero, A **2024;25(1):123**
- Colmenares Fernández, R: *ver* Prieto Morán, D **2024;25(2):13**
- Fernández Soto, JM: *ver* Gañán Mora, A **2024;25(2):25**
- Ferrer Gracia, C: Comisionado de un MR-linac Elekta Unity. **2024;25(1):21**; *ver* Llorente Manso, M **2024;25(1):41**
- Ferrer Gracia, CL: *ver* Lliso Valverde, F **2024;25(1):77**
- Gañán Mora, A: Metodología para la validación de programas de cálculo de dosis en piel. **2024;25(2):25**
- García Fuentes, JD: *ver* Prieto Morán, D **2024;25(2):13**
- García Latorre, R: *ver* Prieto Morán, D **2024;25(2):13**
- García Riñón, D: *ver* Ferrer Gracia, C **2024;25(1):21**
- García Romero, A: Guía para el control de calidad y seguridad de los sistemas de planificación y planes de tratamiento de radioterapia externa. **2024;25(1):123**
- García Santana, E: *ver* Prieto Morán, D **2024;25(2):13**
- García Vicente, F: *ver* Prieto Morán, D **2024;25(2):13**
- Ginés-Cárdenas, S: *ver* Salvador-Ribés, C **2024;25(1):51**
- Gómez Bermejo, MA: *ver* Prieto Morán, D **2024;25(2):13**
- Guirado, D: *ver* Román-Raya, J **2024;25(1):61**
- Hernández Masgrau, V: *ver* García Romero, A **2024;25(1):123**
- Huertas Martínez, C: *ver* Ferrer Gracia, C **2024;25(1):21**
- Irazola Rosales, L: *ver* Mínguez Gabiña, P **2024;25(2):35**
- Jornet i Sala, N: *ver* Pinto Monedero, M **2024;25(1):65**
- Lliso Valverde, F: Guía para el control de calidad y seguridad en aceleradores lineales de uso clínico. **2024;25(1):77**
- Llorente Manso, M: Validación de imágenes generadas a partir de imágenes tomográficas de haz cónico usando redes neuronales de aprendizaje profundo para radioterapia adaptativa. **2024;25(1):41**
- Martí-Bonmatí, L: *ver* Salvador-Ribés, C **2024;25(1):51**
- Martí-Climent, JM: *ver* Mínguez Gabiña, P **2024;25(2):35**
- Martín Albina, ML: *ver* Pizarro Trigo, F **2024;25(1):13**

- Martínez Albaladejo, M: *ver* Lliso Valverde, F **2024;25(1):77**
- Martínez Gómez, LC: *ver* Mínguez Gabiña, P **2024;25(2):35**
- Martínez Sánchez, M: *ver* Ferrer Gracia, C **2024;25(1):21**
- Mínguez Gabiña, P: Procedimiento recomendado para la dosimetría de pacientes en terapia con radiofármacos que incluyen ^{177}Lu . **2024;25(2):35**
- Monserrat Fuertes, T: *ver* Mínguez Gabiña, P **2024;25(2):35**
- Montes Fuentes, C: *ver* Mínguez Gabiña, P **2024;25(2):35**
- Montes Uruen, A: *ver* Mínguez Gabiña, P **2024;25(2):35**
- Morcillo-Toledo, MP: *ver* Salvador-Ribés, C **2024;25(1):51**
- Moreno Saiz, C: *ver* Pinto Monedero, M **2024;25(1):65**
- Morera Cano, D: *ver* García Romero, A **2024;25(1):123**
- Morillas Ruiz, J: *ver* Pizarro Trigo, F **2024;25(1):13**
- Morís Pablos, R: *ver* Prieto Morán, D **2024;25(2):13**
- Núñez Martínez, L: *ver* Pizarro Trigo, F **2024;25(1):13**
- Olivas, C: *ver* Salvador-Ribés, C **2024;25(1):51**
- Pérez-Alija Fernández, J: *ver* Lliso Valverde, F **2024;25(1):77**
- Pinto Monedero, M: Análisis de la encuesta de la Sociedad Española de Física Médica sobre Seguridad del Paciente. **2024;25(1):65**
- Pizarro Trigo, F: Análisis estadístico local de la SGRT para tratamientos de mama. Decisiones basadas en la experiencia. **2024;25(1):13**
- Prieto Martín, C: *ver* Pinto Monedero, M **2024;25(1):65**
- Prieto Morán, D: Comparativa de diferentes métodos de aprendizaje automático para la clasificación de lesiones adrenales indeterminadas diagnosticadas de forma incidental en TC con contraste. **2024;25(2):13**
- Rodríguez-Cano, CA: *ver* Román-Raya, J **2024;25(1):61**
- Román-Raya, J: Caracterización física de fotorresistencias como dosímetros en radioterapia. **2024;25(1):61**
- Rot San Juan, MJ: *ver* Pinto Monedero, M **2024;25(1):65**
- Ruiz-García, I: *ver* Román-Raya, J **2024;25(1):61**
- Sáez Beltrán, M: *ver* Ferrer Gracia, C **2024;25(1):21**; *ver* Salvador-Ribés, C **2024;25(1):51**
- Saldaña Gutiérrez, P: *ver* Pinto Monedero, M **2024;25(1):65**
- Salvador-Ribés, C: Control de calidad para PET/RM basado en maniqués experimentales con evaluación de factores de degradación por movimiento respiratorio. **2024;25(1):51**
- Sánchez Casanueva, RM: *ver* Gañán Mora, A **2024;25(2):25**
- Sánchez Jiménez, J: *ver* Pizarro Trigo, F **2024;25(1):13**
- Santos Serra, A: *ver* Pinto Monedero, M **2024;25(1):65**
- Sevillano Martínez, D: *ver* Prieto Morán, D **2024;25(2):13**
- Teijeiro García, A: *ver* García Romero, A **2024;25(1):123**
- Tortosa Oliver, R: *ver* Lliso Valverde, F **2024;25(1):77**
- Torres-Espallardo, I: *ver* Salvador-Ribés, C **2024;25(1):51**
- Vilches Pacheco, M: *ver* Lliso Valverde, F **2024;25(1):77**
- Vilela Serrano, S: *ver* Llorente Manso, M **2024;25(1):41**
- Yang, G: *ver* Ferrer Gracia, C **2024;25(1):21**



La Dirección y el Comité de Redacción de la *Revista de Física Médica* agradecen la colaboración de los siguientes asesores científicos durante el año 2024:

Miguel Díaz Gallego
Patricia Sánchez Rubio
Manuel Llorente Manso
Pablo Castro Tejero
Jesús Escobar Cerezo
Javier Torres Donaire
Naiara Fuentemira Urío
María Aurora Vicedo González
José Miguel Delgado Rodríguez
Jessica Vilanova Ciscar
Carlos Montes Fuentes
David Sevillano Martínez
Montserrat Carles Fariña
Mercedes Riveira Martín
Julio Almansa López
Cristina Ruiz Manrique

imagine



...el doble de láminas al doble de velocidad



Con Agility™, esto es realidad.

El MLC más avanzado para la radioterapia actual, Elekta Agility esculpe con precisión la radiación gracias a 160 láminas de gran resolución en un campo de 40 cm × 40 cm. Con capacidad de gestionar el abanico de terapias más amplio, Agility también dispone de un movimiento de lámina ultrarrápido, con una fuga extraordinariamente baja para maximizar el potencial de técnicas avanzadas tales como SRS (sistema de radiocirugía estereotáctica), SRT (sistema de radioterapia estereotáctica) y VMAT (arcoterapia modulada volumétrica).

La licencia de Agility no se comercializa en todos los mercados. Para obtener más información, póngase en contacto con el representante local de Elekta.

4513 371 0993 03:12



Experience the Elekta Difference
Más información en: elekta.com/imagine





Vaya más allá

Diseñada para aumentar la capacidad, la flexibilidad y la eficiencia de la radioterapia, la terapia Ethos™ transforma el tratamiento contra el cáncer.

La terapia Ethos, la solución Adaptive Intelligence™ de Varian, es un avance revolucionario en la terapia adaptativa que le permite ir más allá de lo que creía que podía conseguir en la lucha contra el cáncer. Ethos le permite **ver más...** para poder **saber más...** y está diseñada para ayudarle a **tratar el cáncer con más precisión...** y poder adaptar y personalizar el tratamiento de cada paciente, cada día.

Pruebe la terapia Ethos en varian.com/ethos y vaya más allá en su capacidad para tratar a cada paciente.

Información sobre seguridad: la radiación puede provocar efectos secundarios y no ser adecuada para todos los tipos de cáncer. Si desea más información, visite www.varian.com/safety.

© 2019, 2020 Varian Medical Systems, Inc., Varian y Varian Medical Systems son marcas registradas de Varian Medical Systems, Inc. y Adaptive Intelligence y Ethos son marcas de Varian Medical Systems, Inc.

varian

ETHOS™

Índice

Editorial	11
Artículos científicos	
Comparativa de diferentes métodos de aprendizaje automático para la clasificación de lesiones adrenales indeterminadas diagnosticadas de forma incidental en TC con contraste <i>Daniel Prieto Morán, Miguel Ángel Gómez Bermejo, Elena Canales Lachen, Ernesto García Santana, Raquel García Latorre, Miguel Cámara Gallego, Rafael Colmenares Fernández, Ana Belén Capuz Suárez, María José Béjar Navarro, Juan David García Fuentes, David Sevillano Martínez, Rafael Morís Pablos, Javier Blázquez Sanchez, Feliciano García Vicente</i>	13
Metodología para la validación de programas de cálculo de dosis en piel <i>Antonio Gañán Mora, Roberto M. Sánchez Casanueva, José Miguel Fernández Soto</i>	25
Informe	
Procedimiento recomendado para la dosimetría de pacientes en terapia con radiofármacos que incluyen ¹⁷⁷ Lu <i>Pablo Mínguez Gabiña, Nuria Carrasco Vela, Leticia Irazola Rosales, Josep María Martí-Climent, Luis Carlos Martínez Gómez, Teresa Monserrat Fuertes, Carlos Montes Fuentes, Alfredo Montes Uruen, Raquel Barquero Sanz</i>	35
Revisión de artículos	79
Reseñas de tesis doctorales	87

