



Universidad Autónoma Metropolitana
Unidad Iztapalapa



División de Ciencias Básicas e Ingeniería
Especialización en Física Médica Clínica

Instituto Nacional de Cancerología
Departamento de Medicina Nuclear

Título:
“DOSIMETRÍA INTERNA EN TERAPIA CON ^{177}Lu -PSMA”

Idónea Comunicación de Resultados para obtener el diploma de:
Especialización en Física Médica Clínica

Presenta:
Fís. Biomed. Jimena Ciro Ortiz

Matrícula: 2231801453

Correo electrónico: jimenaciros@gmail.com

Director de tesis:
M. en F.M. Rocio Marlene Peruyero Rivas

Jurado:
Presidente: Dr. Gerardo Julián Ramírez Nava
Secretaria: Dra. Silvia Sandra Hidalgo Tobón
Vocal: M. en F.M. Rocio Marlene Peruyero Rivas

Iztapalapa, Ciudad de México a 6 de marzo de 2025

Agradecimientos

A CONACYT por el apoyo económico otorgado.

A la Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Iztapalapa, la Especialización en Física Médica Clínica y a la coordinación por el apoyo y la oportunidad de pertenecer al programa.

Al Instituto Nacional de Cancerología, especialmente al departamento de Medicina Nuclear por abrirme las puertas para realizar mi estancia y este trabajo de investigación.

Al personal del departamento, técnicos, médicos, enfermeros y administrativos por su gran apoyo para la realización de este trabajo, especialmente para los técnicos Omar, Cristian, Yava, Diego, Vanessa y Raúl, por enseñarme y ayudarme con los pacientes, darme su tiempo para proporcionarme sus conocimientos y sobre todo su amistad y acompañamiento durante largas horas de trabajo.

A los médicos residentes, Yara y Kenny, por brindarme su apoyo con los pacientes y por ayudarme a entender y analizar mis resultados dándome un poco de conocimientos médicos, y por ser grandes amigos para mí.

Al Dr. Gómez por brindarme su apoyo total en este trabajo y explicarme cuando no entendía, por la paciencia, por siempre sacarme una sonrisa y por todo su tiempo brindado.

A mis compañeros y amigos Maricruz, Javier y Juan, por ayudarme cuando lo necesitaba, a Manuel por su apoyo para realizar este trabajo y por su amistad, a Uriel, un gran amigo y compañero, por todas las enseñanzas y apoyo, por brindarme de su tiempo en todo momento y darme muchas herramientas para realizar este trabajo.

A mi compañero, amigo y más que eso, Ramses, por todo su apoyo y cariño incondicional, por ayudarme en todo momento a realizar este trabajo, sin importar las horas de desvelo y días completos en el hospital, por cuidarme y hacer de este año uno de los mejores, tienes un lugar muy especial en mi corazón.

A mi familia por brindarme su apoyo y confianza durante toda mi vida, a mis papas, Alicia y Pedro, por creer en mí y alentarme a ser mejor cada día, por enseñarme que puedo lograr muchas cosas y por darme la vida que tengo, a mis hermanos, Andrea y Diego, por ser un apoyo primordial en mi vida.

Y, por último, a mi tutora, la M. en F.M. Marlene Peruyero Rivas por su apoyo y confianza en mí, por brindarme su conocimiento, por las enseñanzas, el tiempo y por brindarme no solo su apoyo como maestra sino también su amistad.

Contenido

Resumen	1
1. Antecedentes	2
2. Marco Teórico	4
2.1. Cáncer de próstata.....	4
2.1.1. Cáncer de próstata resistente a la castración	6
2.2. Lutecio 177	8
2.3. Terapia con ¹⁷⁷ Lu-PSMA para Cáncer de Próstata Resistente a la Castración Metastásico	9
2.4. Biodistribución ¹⁷⁷ Lu-PSMA	11
2.5. Tomografía por Emisión de Fotón Único con Tomografía Computarizada (SPECT-CT).	14
2.5.1. SPECT-CT Siemens Symbia T6	16
2.6. Dosimetría interna.....	18
2.6.1. Esquema MIRD.	18
2.6.2. Factores de corrección.....	23
2.6.3. Estimación de actividad y cálculo de dosis.....	29
2.6.4. Órganos fuentes y blancos con ¹⁷⁷ Lu-PSMA.....	30
2.6.5. Límites de dosis en órganos	31
2.6.6. Programas de cálculo dosimétrico	32
3. Metodología.....	34
3.1. Factores de corrección.....	34
3.1.1. Cálculo del Factor de calibración.....	35
3.1.2. Cálculo del Factor de corrección por tiempo muerto.....	36
3.1.3. Corrección por atenuación.....	38
3.1.4. Corrección por dispersión.....	39
3.1.5. Corrección por efecto de volumen parcial.....	39
3.2. Criterios de selección de los pacientes	41
3.2.1. Criterios de Inclusión	41
3.2.2. Criterios de Exclusión	41
3.2.3. Criterios de Eliminación	41
3.3. Determinación de las regiones fuente y órganos de riesgo.....	41
3.4. Adquisición de las imágenes SPECT/CT	42

3.5.	Obtención curva actividad-tiempo.....	42
3.5.1.	Cuantificación de la actividad acumulada	42
3.5.2.	Cálculo de dosis efectiva y dosis equivalente	42
3.6.	Verificación de la viabilidad de obtener dosimetría con una sola adquisición SPECT-CT	43
4.	Resultados	44
4.1.	Factores de corrección.....	44
4.2.	Segmentación de los órganos fuente	50
4.3.	Dosimetría interna.....	51
5.	Discusión	60
6.	Conclusiones	63
7.	Anexos	64
8.	Referencias bibliográficas.....	69

Resumen

En el Instituto Nacional de Cancerología (**INCan**) se imparten terapias con ^{177}Lu -PSMA a pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata resistente a la castración (**CPRC**) en el departamento de Medicina Nuclear, que es un radiofármaco que emite partículas cargadas, beta negativas, las cuales se dirigen a aquellas células que expresan el antígeno de membrana específico de la próstata (**PSMA**) y a su microambiente circundante.

Al día de hoy, en el INCan, no se cuenta con una metodología establecida para realizar dosimetría rutinariamente a los pacientes que reciben dicha terapia, por lo que no se tiene información sobre las dosis recibidas a órganos, es decir, no existe un registro de dosis efectiva ni de dosis equivalente impartida a los pacientes debido a la terapia.

Por lo anterior, en este trabajo se buscó determinar una metodología adecuada para realizar dosimetría a los pacientes que reciben terapia con 7400 MBq (200 mCi) de ^{177}Lu -PSMA en el INCan, además se verificó la viabilidad de realizar dosimetría interna a los pacientes a partir de una adquisición SPECT-CT por medio de la obtención de la curva actividad-tiempo promedio.

Se realizó dosimetría interna siguiendo el esquema MIRD, utilizando específicamente el panfleto 23 y el panfleto 26, en los que se describen las características que deben cumplir las adquisiciones, así como el análisis de datos a realizar debido a la biodistribución del radiofármaco con lo que se estima la dosis absorbida por medio de imágenes cuantitativas SPECT de 5 pacientes.

1. Antecedentes

Dentro de las neoplasias con mayor incidencia a nivel mundial se encuentra el cáncer de próstata, con una tendencia a la alta, para el año 2022, tan solo en México ocupó el segundo lugar con mayor incidencia y mortalidad. Específicamente en hombres, la neoplasia con mayor incidencia (27.7%) fue el cáncer de próstata con un total de 26,565 casos en un año, así como el primer lugar de mortalidad (15.9%) con 7,358 defunciones en el año 2022 [1].

Dentro de los tratamientos para el cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (**mCPRC**) se encuentran la terapia hormonal con inhibidores de andrógenos y la quimioterapia, ambos logran una mejoría en el paciente, sin embargo, la progresión agresiva de la enfermedad continua [2]. Esta progresión y metástasis está directamente ligada con la expresión en las células del antígeno de membrana específico de la próstata (**PSMA**), una alternativa de tratamiento enfocada a estas células tumorales es el ^{177}Lu -PSMA, que es un radionúclido emisor β^- que es usado como tercera o cuarta línea de tratamiento, y se enfoca en mejorar la supervivencia y controlar el dolor, mejorando la calidad de vida del paciente [2].

En México, solo ciertos centros cuentan con terapia de ^{177}Lu -PSMA, el Instituto Nacional de Cancerología (INCan) al ser un hospital de tercer nivel, que brinda servicios especializados de diagnóstico y tratamiento a pacientes con distintos tipos de cáncer, cuenta con un departamento de Medicina Nuclear con la infraestructura necesaria para dar terapias con este radiofármaco a pacientes diagnosticados con mCPRC, siendo este el único instituto de salud público en brindar la terapia.

Actualmente esta terapia se da a muy pocos pacientes en el INCan a pesar de tener una alta demanda de pacientes que lo necesitan, esto se debe principalmente a que es una terapia muy costosa, la cual se puede dar hasta por 6 ciclos [3], rebasando el millón de pesos por la terapia completa, el INCan al ser un instituto público recibe una muy alta demanda de pacientes, no solo del instituto sino también de hospitales privados; aunado a esto, el elevado costo de la terapia es un impedimento para proporcionar la terapia a todos los pacientes que la necesitan, por lo que al año se atienden muy pocos pacientes.

En el INCan esta terapia se da como última línea de tratamiento, es decir, como tratamiento paliativo para aliviar el dolor luego de recibir otros tratamientos, lo que mejora la calidad de vida del paciente, sin embargo, se ha visto que luego de recibir algunos ciclos del tratamiento, la carga tumoral del paciente disminuye, por lo cual es una terapia prometedora para pacientes con cáncer de próstata desde etapas menos avanzadas.

En la actualidad solo algunos países cuentan con información publicada sobre protocolos de dosimetría interna para pacientes que reciben terapia con ^{177}Lu -PSMA, entre los que están Holanda [4] y Nueva Zelanda [5], los cuales se basaron en la metodología MIRD, utilizando imágenes cuantitativas SPECT/CT, ambos casos coinciden en que el establecimiento de un protocolo de dosimetría basado en imágenes postratamiento es un método fiable para obtener valores de la dosis recibida a órganos de riesgo.

Algunos estudios de dosimetría han arrojado que la dosis absorbida impartida a órganos de riesgo es de aproximadamente 2.1 (± 0.47) Gy/GBq para las glándulas lagrimales y de 0.63 (± 0.36) Gy/GBq para las glándulas salivales, 0.43 (± 0.16) Gy/GBq en riñones y 0.035 (± 0.02) Gy/GBq en la médula roja después del primer ciclo de tratamiento [3][6].

La dosis absorbida estimada acumulada de 6 ciclos es de aproximadamente 92 Gy en glándulas lagrimales, 28 Gy en glándulas salivales, 19 Gy en riñones y 1.5 Gy en médula roja [7], con dichas dosis no existen evidencias de riesgos y/o posibles efectos secundarios.

Hasta el momento, en el Instituto Nacional de Cancerología (**INCan**) se cuentan con trabajos relacionados a la dosimetría interna, así como a la implementación de un registro dosimétrico, pero solo para tratamientos con ^{131}I , sin embargo, al día de hoy no se cuenta con ningún trabajo relacionado a la dosimetría interna en pacientes tratados con ^{177}Lu , por lo que no se tiene conocimiento sobre los posibles efectos secundarios que se pudieran generar debido a la administración del ^{177}Lu -PSMA. En el INCan, el conocer si estos efectos están por debajo de los límites establecidos que impliquen un posible riesgo al paciente podría dar un indicio a proporcionar la terapia previo a ser la última línea de tratamiento, ya que como se mencionó anteriormente, la respuesta de esta terapia es muy buena no solo mejorando la calidad de vida sino que también da buenos resultados en términos de captación y de su efecto terapéutico, es por lo anterior que en este trabajo se buscó determinar una metodología adecuada para realizar dosimetría a pacientes que son tratados con 7400 MBq (200 mCi) de ^{177}Lu -PSMA en el INCan los cuales han sido diagnosticados con mCPRC, así como verificar la viabilidad de realizar la dosimetría a partir de una sola adquisición SPECT-CT.

2. Marco Teórico

2.1. Cáncer de próstata

El cáncer de próstata es una neoplasia que implica la formación de células malignas en los tejidos de la próstata, que es una glándula del aparato reproductor masculino que se encuentra debajo de la vejiga y delante del recto, rodeando parte de la uretra (Fig. 1), y se encarga del almacenamiento y producción de líquido que ayuda a la producción del semen [8].

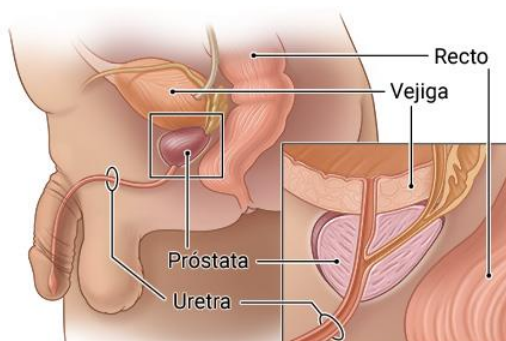


Fig. 1 Anatomía de la próstata [9]

El cáncer de próstata se divide en etapa temprana o etapa avanzada, el cáncer de próstata en etapa temprana es aquel que no se ha extendido más allá de la próstata (Fig. 2), crece lentamente y permanece en la próstata, también es llamado cáncer de próstata localizado, y es altamente tratable y a menudo, curable [10].

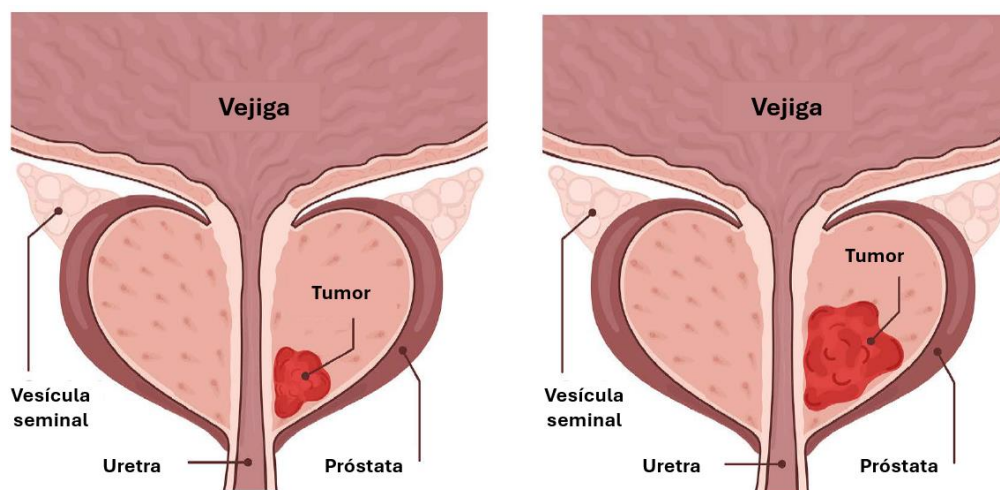


Fig. 2. Ejemplificación de la progresión de cáncer de próstata en etapa temprana (Imagen modificada de [10])

El cáncer de próstata en etapa avanzada es aquel que se ha propagado a áreas circundantes, más allá de la próstata, como los ganglios linfáticos distantes, el hígado, pulmones o huesos (Fig. 3), también se conoce como cáncer de próstata metastásico [11].

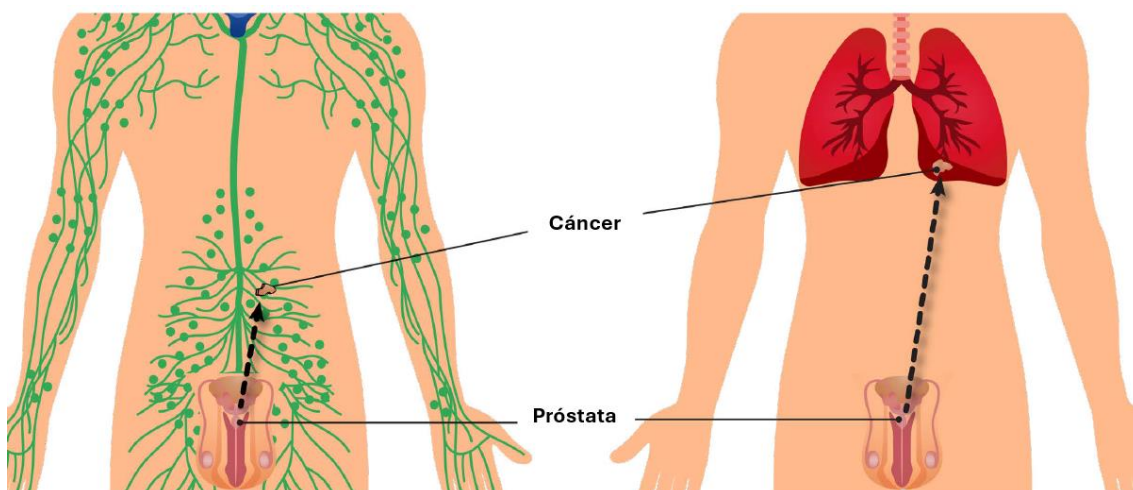


Fig. 3. Ejemplificación de la progresión de cáncer de próstata en etapa avanzada (Imagen modificada de [11])

Los hombres de edad avanzada (45-60 años) son los más propensos a presentar cáncer de próstata, siendo una de las principales causas de mortalidad. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), la incidencia del cáncer de próstata ha incrementado, en México, para el año 2022, el número de casos existentes fue de 26,565, ocupando el segundo lugar (11.8%) en América Latina y el Caribe (Fig. 4), donde el cáncer de próstata tomo el segundo lugar en incidencia y mortalidad [1].

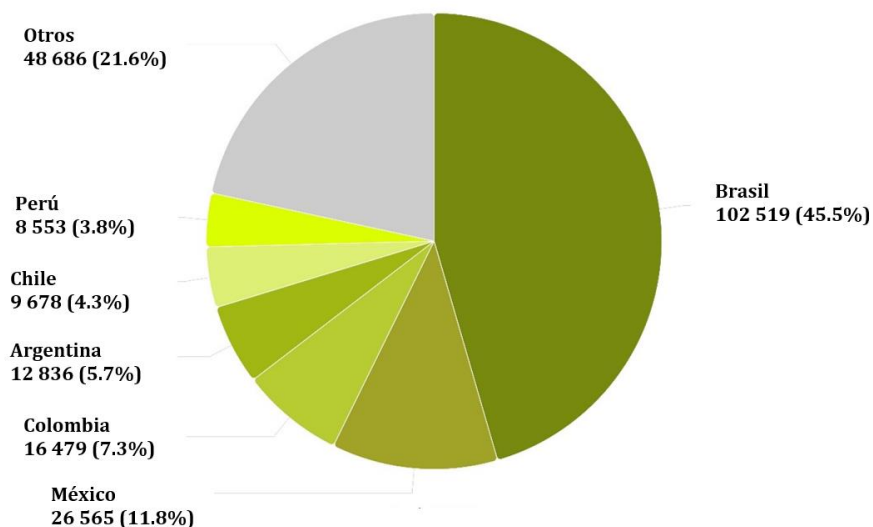


Fig. 4. Incidencia de cáncer de próstata en América Latina y el Caribe en el año 2022 (Imagen modificada de [1])

En el caso de los hombres, el cáncer de próstata ocupó el primer lugar de incidencia (27.7%) con 26,565 casos (Fig. 5), así como el primer lugar de mortalidad (15.9%) con 7,358 defunciones en México [1].

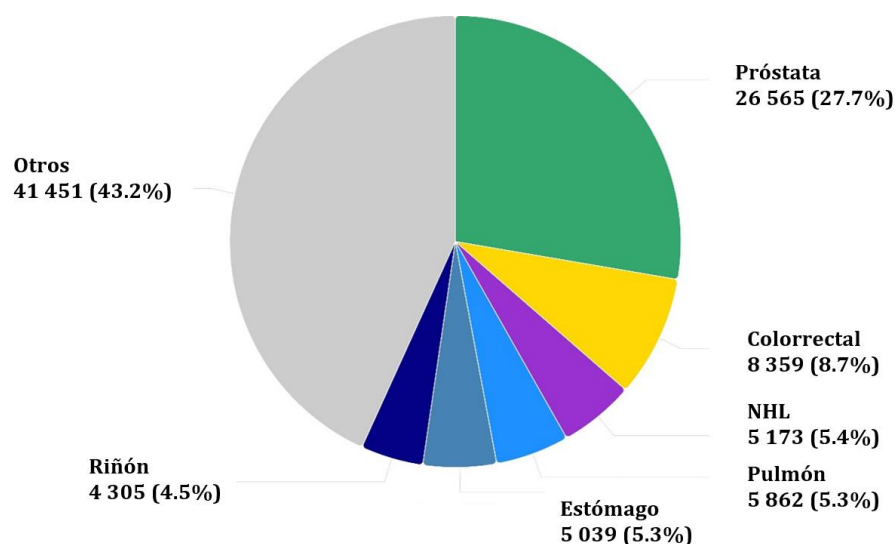


Fig. 5 Incidencia de casos de distintos tipos cáncer en hombres en México en el año 2022
(Imagen modificada de [1])

2.1.1. Cáncer de próstata resistente a la castración

El crecimiento del cáncer de próstata depende de los andrógenos, es decir, hormonas, razón por la cual los pacientes con cáncer de próstata en etapas más avanzadas suelen recibir terapia de ablación de andrógenos, sin embargo, luego de 12-18 meses comienza a haber resistencia a la terapia hormonal [12] lo que lleva a la aparición del cáncer de próstata resistente a la castración (**CPRC**), se estima que aproximadamente el 10-20% de los hombres diagnosticados inicialmente con cáncer de próstata avanzado desarrollarán CPRC en un plazo de 5 años [13].

El CPRC se basa en parámetros bioquímicos y/o clínicos que demuestran la progresión del cáncer en un ambiente de castración, dicha progresión biológica se da cuando hay un aumento en la expresión del antígeno de membrana específico de la próstata (**PSMA**) [13].

Los pacientes con CPRC metastásico (**mCPRC**) tienen una esperanza de vida inferior a 2 años [13], no hay una cifra exacta de cuantos pacientes desarrollarán metástasis y progresarán a mCPRC pues su probabilidad varía dependiendo de diversos factores, sin embargo, se estima que aproximadamente un tercio de los pacientes con cáncer de próstata metastásico eventualmente desarrollarán mCPRC en algún momento de su enfermedad [12].

Las opciones actuales de tratamiento para pacientes con mCPRC se pueden dividir en diferentes grupos, como terapias hormonales secundarias, quimioterapia, inmunoterapia basada en vacunas, terapia dirigida a los huesos, radioterapia y terapias radiofarmacéuticas [12].

La elección del tratamiento para pacientes con mCPRC depende de varios factores, como el tratamiento recibido previamente, las condiciones clínicas del paciente, los sitios metastásicos y otras características del tumor, por lo cual no hay una secuencia correcta de tratamiento bien definida [14]. Sin embargo, la línea de tratamiento que se sigue con frecuencia es la siguiente [14]:

1. *Terapia de privación de andrógenos (ADT por sus siglas en inglés)*: La ADT se usa para tratar el cáncer de próstata y está diseñada para detener la producción de testosterona o bloquear directamente su acción sobre las células cancerígenas [15].
2. *Quimioterapia*: Tratamiento farmacológico sistémico que daña las células que se dividen rápidamente en todo el cuerpo, sin embargo, también puede dañar las células sanas, por lo que puede causar efectos secundarios [11].
3. *Terapias dirigidas*: Son una clase de compuestos aprobados para el tratamiento del mCPRC, con diferentes mecanismos de acción [14].
4. *Tratamientos con radionúclidos*: Son opciones adecuadas para mejorar la supervivencia en determinados pacientes con enfermedad avanzada resistente a la castración. Debido a la exposición previa a terapias, los objetivos específicos y los efectos hematológicos de estas terapias, es importante una estrategia de selección y secuenciación cuidadosa con otras terapias [16].
5. *Inmunoterapia*: Es un tipo de terapia sistémica que aumenta la capacidad del sistema inmune para detectar y eliminar células cancerosas [11].

El uso de radioisótopos marcados con PSMA como el 89-estroncio (^{89}Sr), radio-223 (^{223}Ra), 153-samarium (^{153}Sm) y 177-lutecio (^{177}Lu) se utilizan cuando hay resistencia a la castración y múltiples metástasis, con la finalidad de aliviar el dolor, mejorar la calidad de vida, e incluso mejorar la tasa de supervivencia.

2.2. Lutecio 177

El ^{177}Lu tiene una vida media física de 6.644 días, se desintegra en el 76% de los eventos (cuya energía máxima es $Q_{\beta(\text{máx})} = 0.497 \text{ MeV}$) al estado fundamental estable de ^{177}Hf , y el 9.7% de los eventos ($Q_{\beta(\text{máx})} = 0.384 \text{ MeV}$) y el 12% ($Q_{\beta(\text{máx})} = 0.176 \text{ MeV}$) a un estado excitado de ^{177}Hf que se encuentra a 0.24967 MeV y 0.32132 MeV por encima del estado fundamental, decae al estado fundamental por emisión de partículas β^- con una energía promedio de 497 keV (78.6%), 384 keV (9.1%) y 176 keV (12.2%) y se emiten fotones gamma de baja energía, siendo los de mayor probabilidad aquellos con energías de 113 keV (6.6%) y 208 keV (11%), tal como se muestra en el esquema de decaimiento (Fig. 6) [17].

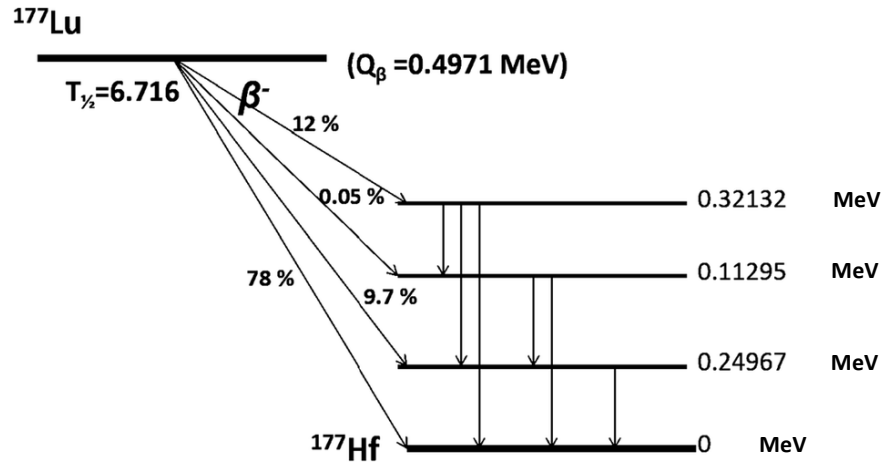


Fig. 6 Esquema de decaimiento de ^{177}Lu [17]

El uso de ^{177}Lu con fines terapéuticos se debe a sus propiedades físicas de emisión de partículas beta menos debido al alcance de las partículas β^- en los tejidos blandos (670 μm) [17], es fácil el suministro de energía a volúmenes pequeños y a las células tumorales sin dañar al tejido normal circundante, además de la emisión de radiación de baja energía en forma de rayos gamma que permiten obtener imágenes de la biodistribución y excreción del mismo; también permite realizar dosimetría antes y durante el tratamiento [17].

2.3. Terapia con ^{177}Lu -PSMA para Cáncer de Próstata Resistente a la Castración Metastásico

La terapia con ^{177}Lu -PSMA es un enfoque de tratamiento utilizado en pacientes con mCPRC que expresan PSMA, el cual utiliza un radiofármaco que combina un ligando específico para PSMA con el isótopo radioactivo ^{177}Lu . Los resultados de esta terapia dirigida han demostrado una tasa de respuesta aceptable en el mCPRC, ya que puede llegar a mejorar la calidad de vida y la supervivencia libre de progresión [18], es por esto que en marzo del año 2023 la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) aprobó su uso como tratamiento para pacientes con mCPRC [19].

El régimen de tratamiento con ^{177}Lu -PSMA, siguiendo las recomendaciones de la Sociedad de Medicina Nuclear e Imágenes Moleculares (SNMMI) y la Asociación Europea de Medicina Nuclear (EANM), consiste en la administración de dosis de 7400 MBq (200 mCi) por ciclo en un intervalo de 6 semanas (± 1 semana) durante un máximo de 6 ciclos [3].

El procedimiento de la terapia con ^{177}Lu -PSMA incluye los siguientes pasos:

- Recopilación de datos del paciente, historial médico, exámenes de estadificación recientes y condición clínica general actual.
- Evaluación previa al tratamiento que incluye estudios de imagen, como PET/CT con PSMA, para determinar la extensión y localización de las metástasis y la expresión de PSMA en los tumores.
- Obtención de pruebas de laboratorio previas a cada ciclo de tratamiento.
- La administración del radiofármaco debe ser por vía intravenosa lenta. El radiofármaco se distribuye por el torrente sanguíneo y se acumula selectivamente en las células cancerosas que expresan PSMA, dañando el ADN de dichas células.
- Seguimiento después del tratamiento, se debe obtener al menos una exploración planar (gammaografía) o un SPECT para descartar la filtración del medicamento hacia los tejidos circundantes y confirmar la biodistribución/excreción del trazador fisiológico 48 horas post terapia [3].

La dosis absorbida estimada acumulada de 6 ciclos es de aproximadamente 92 Gy en glándulas lagrimales, 28 Gy en glándulas salivales, 19 Gy en riñones y 1.5 Gy en médula roja [7].

La terapia con ^{177}Lu -PSMA es considerada un tratamiento prometedor para pacientes mCPRC, tal como se muestra en la Fig. 7, donde se puede ver la progresión de la terapia, que no tienen otra alternativa de tratamiento estándar, y aunque pueden existir efectos secundarios, como toxicidad renal y/o la supresión de la médula ósea clínicamente evidente en meses posteriores al comienzo del tratamiento [20], es decir la disminución de células que producen la sangre en la médula ósea, su uso genera un incremento en la calidad de vida y una prolongación de la supervivencia de hasta 12 a 14 meses [18] [21], [22].

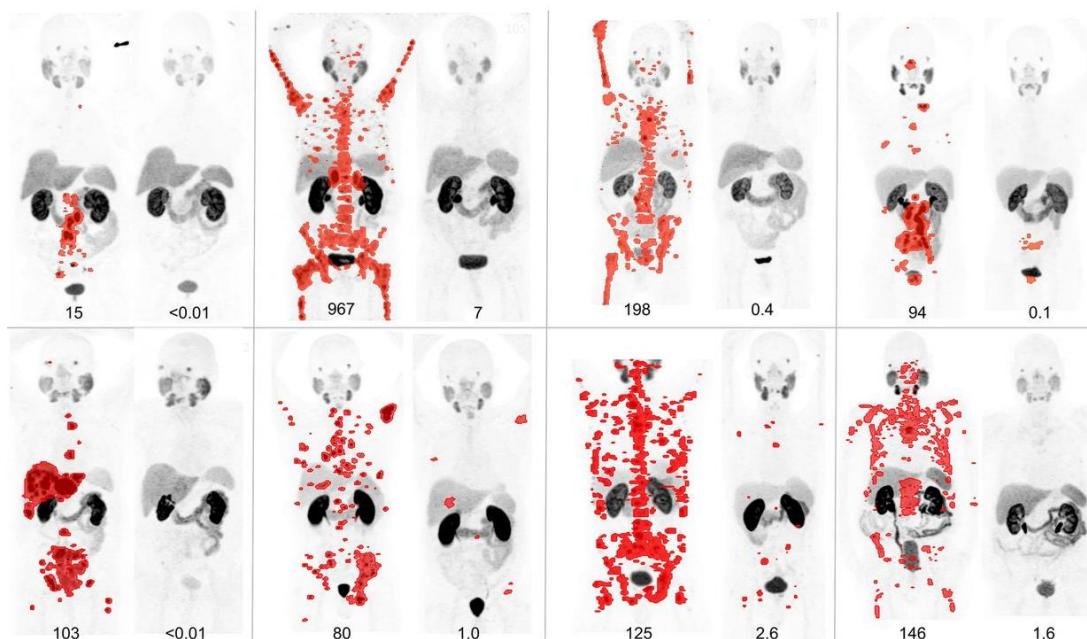


Fig. 7. Respuesta a tratamiento con la terapia de ^{177}Lu -PSMA en 8 pacientes. Imagen modificada de [23].

La evaluación de la respuesta de la terapia con ^{177}Lu -PSMA se basa principalmente en los resultados de una tomografía por emisión de positrones con tomografía computarizada (**PET/CT**), gammacámara o tomografía por emisión de fotón único (**SPECT**), también sirve como evaluación del estado previo al tratamiento, con PSMA ya sea marcado con 68-galio (^{68}Ga) y/o 18-flúor (^{18}F), o bien 99m-tecnecio ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) y con el seguimiento de los niveles séricos del antígeno prostático específico (**PSA**) [18] con no más de 5 días de anticipación a cada ciclo de tratamiento [3].

2.4. Biodistribución ^{177}Lu -PSMA

La farmacocinética y la distribución tisular de los ligandos diana del PSMA aún no están completamente caracterizadas [24], sin embargo, se sabe que la biodistribución del ^{177}Lu -PSMA en el cuerpo comienza luego de la administración intravenosa cuando el radiofármaco se distribuye por el torrente sanguíneo en todo el cuerpo, debido a la sobreexpresión del PSMA en las células cancerígenas, el ^{177}Lu -PSMA tiende a acumularse en donde hay presencia de estas.

El PSMA es una glicoproteína transmembranral de 750 aminoácidos, es una enzima expresada predominantemente en células de cáncer de próstata [25], incluyendo el metastásico. La proteína PSMA presenta una estructura que consta de 3 partes que incluyen una porción interna de 19 aminoácidos, una porción transmembranral de 24 aminoácidos y una porción externa de 707 aminoácidos (Fig. 8) [26]. Su expresión aumenta en carcinomas poco diferenciados, metastásicos y sin respuesta a tratamiento hormonal, así como después de una terapia de privación de andrógenos y en metástasis en los ganglios linfáticos; es un objetivo ideal para desarrollar biomarcadores de imágenes para el cáncer de próstata [27].

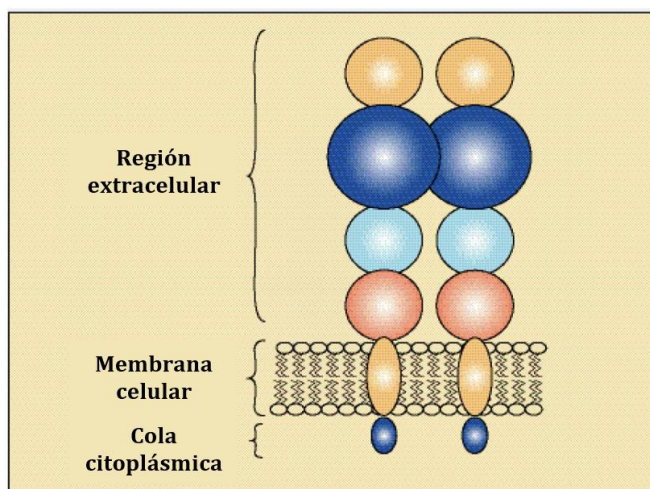


Fig. 8 Esquema del antígeno de membrana específico de la próstata (Imagen modificada de [26])

El ^{177}Lu -PSMA se une rápidamente a PSMA y se endocita en la célula, donde permanece durante la vida media del ^{177}Lu , y la desintegración β^- de ^{177}Lu -PSMA inducirá diferentes tipos de daño en el ADN, incluidas roturas de una sola cadena (**SSB**) y roturas de doble cadena (**DSB**) [14], tal como se muestra en la Fig. 9.

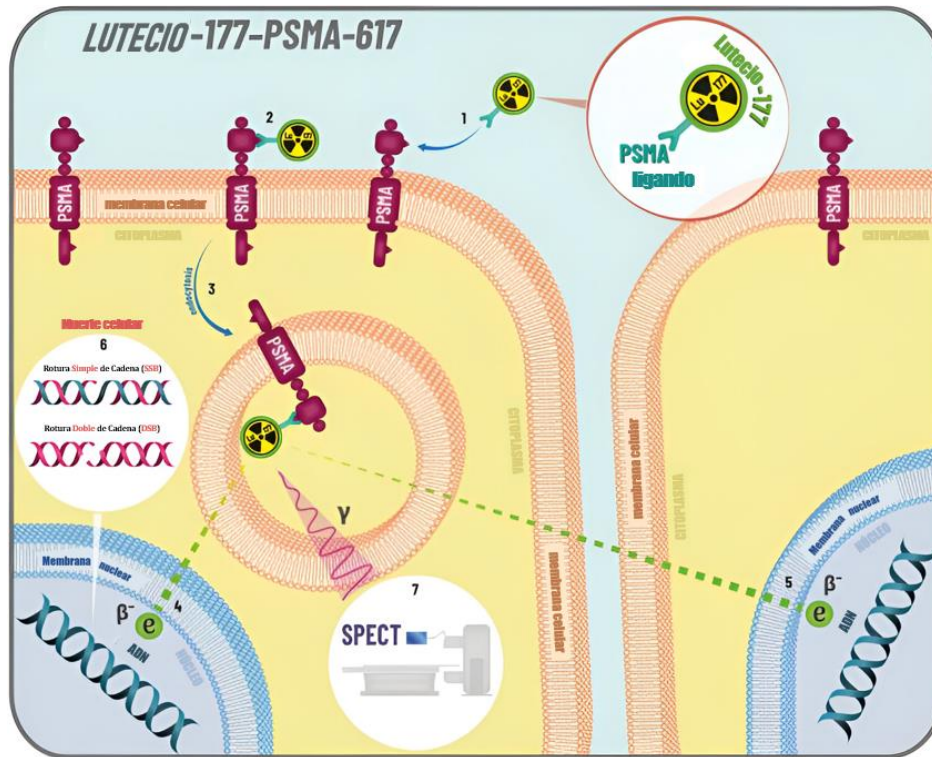


Fig. 9. Mecanismo de acción del ^{177}Lu -PSMA [14]

La utilidad clínica del PSMA se centra en la detección y el tratamiento del cáncer de próstata, sin embargo, no está restringida al tejido prostático, ya que el PSMA parece expresarse en la neovascularización asociada a otros tipos de cáncer, tales como los de células renales convencionales (células claras), células transicionales de la vejiga, testículo-embriónicos, neuroendocrinos, colon, mama, osteosarcoma, glioma y cáncer diferenciado de tiroides, por lo cual los fármacos radiomarcados con PSMA también pueden ser útiles en la obtención de imágenes de estas neoplasias [25][26].

Mediante exploraciones PET se ha observado que la captación del trazador de PSMA no se limita a los tejidos que expresan fisiológicamente PSMA, sino que afecta a todo el cuerpo, incluidos todos los demás órganos [28].

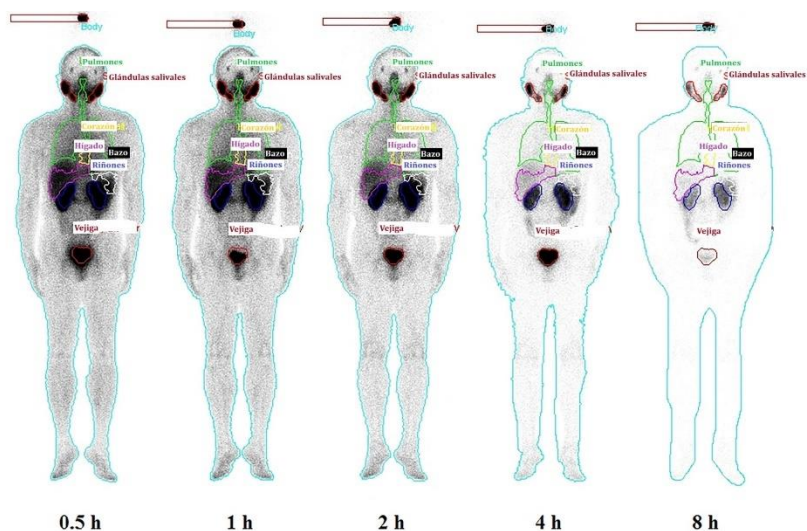


Fig. 10 Biodistribución a lo largo del tiempo de ^{99m}Tc -HYNIC-PSMA (Imagen modificada de [29])

En estudios e investigaciones previas se han observado captaciones altas del marcador PSMA (Fig. 10) en riñones, hígado, vejiga, glándula parótida y la glándulas salivales y lagrimales (Fig. 11) [30], así como hígado, corazón, pulmones y bazo después de la administración del radiofármaco marcado con PSMA [29].

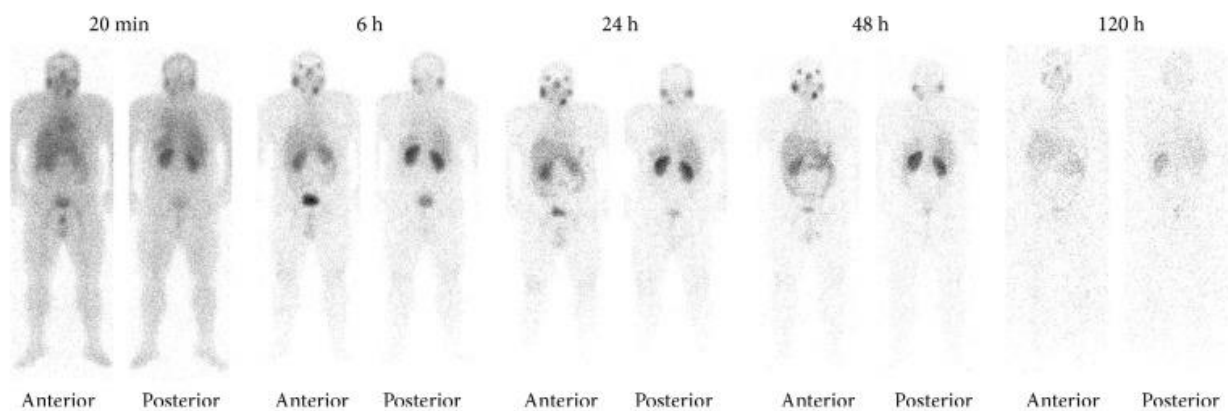


Fig. 11 Imágenes anteriores y posteriores de cuerpo entero después de la administración de ^{177}Lu -iPSMA [30].

2.5. Tomografía por Emisión de Fotón Único con Tomografía Computarizada (SPECT-CT).

La tomografía por emisión de fotón único (SPECT) es una modalidad de imagen cuya finalidad es la formación de imágenes tridimensionales a partir de la detección de fotones gamma emitidos por el paciente al cual se le administra previamente un radiofármaco, es decir, se obtiene una imagen de la biodistribución de dicho radiofármaco.

El sistema SPECT consta de un colimador y un detector formado por un cristal centellador (generalmente de Yoduro de Sodio dopado con Talio **NaI(Tl)**) y una guía de luz, acoplado a un arreglo de tubos fotomultiplicadores (TFM) (Fig. 12). La formación de la imagen se da con la emisión de los fotones gamma, provenientes de una fuente, de los cuales algunos son discriminados por dirección debido al colimador.

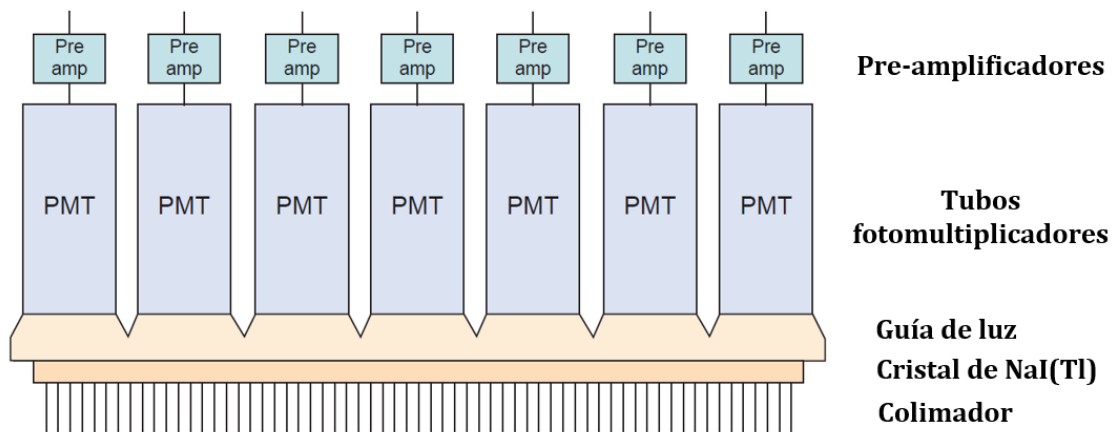


Fig. 12 Detector de centelleo de la gamma cámara (Imagen modificada de [31])

De esta forma, se formará una imagen de la distribución de los fotones detectados en el cristal centellador, cuando los fotones llegan al cristal van a ser convertidos en fotones de luz, para posteriormente dirigirse a una guía de luz que los direccionara hacia el arreglo de los tubos fotomultiplicadores.

Después los fotones liberaran electrones al chocar con los dinodos, y de esta forma se producirá una corriente, la cual se amplificará para finalmente pasar al convertidor analógico digital donde será procesada la señal y de esta forma se obtendrá la imagen de la biodistribución del radiofármaco [32].

Visto de otra forma, el sistema SPECT que puede ser de una o más gammacámaras montadas en el gantry, gira alrededor del paciente, obteniendo los datos de proyección adquiridos a diferentes vistas alrededor del objeto, se obtienen imágenes de proyecciones planas bidimensionales (2D) en muchos ángulos espaciados uniformemente alrededor del paciente formando un sinograma y a partir de la reconstrucción de estas proyecciones se obtiene la estimación de la distribución 3D del radiotrazador mediante la reconstrucción de imágenes a partir de múltiples proyecciones [33].

Algunos sistemas adquieren las imágenes de dos maneras, durante su movimiento de rotación (rotación continua) o algunos otros se detienen y graban (avance y toma) la imagen en ángulos seleccionados, generalmente las proyecciones se adquieren en un arco completo de 360° en una matriz de 64x64 o 128x128 píxeles, cada 3° a 6° y el tiempo total de exploración es de aproximadamente 15 a 20 minutos [33].

Las imágenes de proyección 2D obtenidas se corrigen para detectar irregularidades y luego se reconstruyen utilizando algoritmos matemáticos cuya finalidad es calcular una distribución 3D precisa a partir de las proyecciones adquiridas. Existen dos métodos para reconstruir imágenes SPECT, la reconstrucción iterativa o retroproyección filtrada (**FBP**).

Por un lado, la reconstrucción iterativa consiste en una estimación inicial de la imagen, para posteriormente estimar un conjunto de datos de proyección a partir de la estimación inicial mediante un proceso matemático llamado proyección directa, de esta forma las proyecciones resultantes se comparan con las proyecciones registradas y las diferencias entre las dos se utilizan para actualizar la imagen estimada [33]. Es un proceso iterativo que se repite hasta que las diferencias entre los datos calculados y medidos sean menores que un valor preseleccionado especificado. Los métodos de reconstrucción iterativos incluyen métodos algebraicos como la técnica de reconstrucción algebraica (**ART**) y algoritmos estadísticos como la maximización de expectativas de máxima verosimilitud (**MLEM**) o la maximización de expectativas de subconjuntos ordenados (**OSEM**) [33].

Por otro lado, la retroproyección filtrada es un método analítico, utilizado en SPECT debido a su simplicidad, velocidad y eficiencia computacional, que consta de dos pasos, primero se hace un filtrado de los datos y después se hace la retroproyección de los datos filtrados [33]. En una adquisición 2D, cada fila de proyecciones representa la suma de todos los recuentos a lo largo de una línea recta que pasa por la profundidad del objeto del que se está tomando la imagen, la retroproyección redistribuye el número de conteos en cada punto particular a lo largo de una línea desde la cual se detectaron originalmente y se repite para todos los píxeles y todos los ángulos. Sin embargo, esta lista de proyecciones genera un artefacto, provocando borrosidad en las imágenes, es por esto que se deben filtrar antes de volver a proyectarse en la matriz de imagen [33].

Los filtros utilizados en FBP son ecuaciones matemáticas que varían con la frecuencia, la elección del filtro depende del propósito que se quiera lograr, buscando una compensación entre el ruido y el nivel de detalles finos, mejorando la resolución de la imagen. Además, su elección depende de la energía del radioisótopo y la actividad administrada, el tipo de estudio realizado, es decir, el tipo de órgano del que se está tomando la imagen, así como de la información que se quiere obtener de las imágenes. Los filtros más utilizados en SPECT son:

- *Filtro rampa*, es un filtro pasa altas que no permite que aparezcan frecuencias bajas que provoquen borrosidad en la imagen, elimina el artefacto de estrella resultante de la retroproyección simple.
- *Filtros de suavizado*, se utilizan para reducir o eliminar el ruido estadístico en la imagen SPECT, son filtros pasa bajas que mantienen inalteradas las frecuencias bajas y bloquean las frecuencias altas. El más utilizado en medicina nuclear es el filtro Butterworth [33].

El equipo híbrido SPECT-CT, llamado así por ser una combinación de SPECT con un sistema de tomografía computarizada (CT), que es un sistema de imagen de rayos X cuyo propósito es proporcionar una imagen tridimensional a partir de la obtención de distintas proyecciones a lo largo de los distintos planos anatómicos, formando imágenes transversales que al superponerlas formaran una imagen tridimensional por cortes. La finalidad de un sistema híbrido es la obtención de una imagen anatómica funcional, por un lado, el SPECT brinda la parte funcional, mientras que la CT proporciona la parte anatómica, principalmente proporcionará una mejor calidad de imagen y con ello el médico tendrá más información para analizar.

Una de las ventajas del uso de la CT es la corrección por atenuación, ya que a partir de esta se obtienen mapas de atenuación en Unidades Hounsfield (HU), los cuales representan la atenuación provocada por el espesor total del cuerpo y los diferentes tejidos atravesados (μ distintos), de manera que la atenuación medida en cada voxel se usa directamente en la reconstrucción, un punto importante es que los mapas de atenuación no son afectados por la presencia de actividad en el paciente [34].

La obtención de la imagen de CT se realiza con la misma longitud que la obtención de la imagen SPECT, ya sea antes o después de la adquisición SPECT, generalmente se realiza un registro conjunto preciso de la información de CT y SPECT, de manera que la información SPECT se superpone en color sobre la imagen CT en escala de grises [31].

2.5.1. SPECT-CT Siemens Symbia T6

El sistema SPECT-CT de marca Siemens modelo Symbia T6 (Fig. 13) cuenta con dos detectores, cada uno con un cristal centellador de NaI (Tl) de 9.5 mm de grosor acoplados a 59 tubos fotomultiplicadores en arreglo hexagonal, con un campo de visión (FOV) de 53.3 x 38.7 cm.

Los detectores cuentan con distintos colimadores, de baja energía y alta resolución, baja energía y haz de abanico, media energía, alta energía y pinhole. Para obtener imágenes SPECT con el radionúclido ^{177}Lu se utiliza el colimador de media energía (ME), es un colimador de hoyos paralelos de orificios hexagonales con longitud de 40.64 mm, cuyas septas tienen un grosor de 1.14 mm y con una penetración septal de 1.2 %, su sensibilidad a 10 cm es de 275 cpm/Ci, con una resolución geométrica de 10.8 mm y resolución espacial del sistema de 12.5 mm [35].

Es un sistema híbrido, ya que cuenta con la modalidad de tomografía computarizada (CT) cuyo tubo de rayos *X* funciona con un kV de 80, 110 o 130 y con una corriente por tiempo de exposición variable entre 20 y 345 mAs; los detectores son centelladores con 16 filas de 11,776 elementos y 1,472 detectores por fila, pueden realizar una rotación completa entre 0.6 y 1.5 segundos, recopilando datos de 6 cortes simultáneamente con un grosor de corte entre 1 y 18 mm. Entre las funciones de la CT se encuentran las correcciones por atenuación, las cuales se explicarán mejor en la siguiente sección, esto lo hace principalmente en la reconstrucción, este modelo cuenta con 2 formas de reconstrucción, la retroproyección filtrada y la reconstrucción iterativa OSEM (Flash 3D) [35].



Fig. 13 Equipo SPECT-CT Modelo Symbia Series T6 Marca Siemens [36]

En el INCAN se cuenta con este modelo, dentro de sus características intrínsecas presenta una resolución espacial de 3.8 mm, una resolución energética de 9.9% a 140 keV y una tasa de conteo máxima igual a 310 kcps [35].

Específicamente para ^{177}Lu las características del equipo son las siguientes:

- Resolución espacial intrínseca: 3.9 mm.
- Tiempo muerto: 1.95 μs (detector 1), 2.30 μs (detector 2).
- Sensibilidad del sistema: 262.67 cpm/ μCi [37].

2.6. Dosimetría interna.

La dosimetría interna determina la distribución espacial y temporal de energía de radiación depositada en el tejido [38] debido a la incorporación de material radiactivo como parte de tratamientos médicos o pruebas de diagnóstico en medicina nuclear; y es a partir de la dosis absorbida que se puede calcular la dosis equivalente que recibe un órgano o región, así como la dosis efectiva recibida.

La dosimetría interna es esencial ya que a partir de esta se puede conocer la dosis absorbida recibida por los órganos de riesgo debido a la administración de un radiofármaco, en este caso de ^{177}Lu -PSMA, para garantizar la seguridad del paciente en función de los efectos secundarios que pudieran presentarse debido a la radiación, los cuales podrían llegar a presentarse si se superan los valores umbrales (límites de dosis) establecidos, además es fundamental para optimizar tratamientos y minimizar la exposición a tejidos sanos.

Actualmente hay guías y recomendaciones para realizar dosimetría interna [32][39] tales como, las publicadas por el Comité de Dosimetría Interna de la Sociedad de Medicina Nuclear de los Estados Unidos, conocidas como panfletos **MIRD** por sus siglas en inglés (Medical Internal Radiation Dose).

2.6.1. Esquema MIRD.

El esquema MIRD es un conjunto de métodos y modelos para calcular la dosis absorbida en cualquier órgano objetivo por desintegración radiactiva en cualquier órgano fuente [40] debido a la administración de radiofármacos en medicina nuclear, además de ser útil para calcular el tiempo de residencia, conocida como la actividad acumulada en el órgano de interés dividida por la actividad inyectada, y estimar la distribución y eliminación del radiofármaco.

Se basa en modelos matemáticos que toman en cuenta la energía emitida por desintegración radiactiva, la fracción de energía emitida absorbida en órganos objetivo, las masas de estos órganos y tanto la desintegración física como la eliminación biológica del material radiactivo inyectado.

En el presente trabajo se siguieron las metodologías planteadas en los panfletos MIRD 23 y 26 ya que se emplean para realizar dosimetría interna utilizando adquisiciones SPECT-CT (imágenes 3D) para pacientes que reciben terapia de ^{177}Lu .

2.6.1.1. MIRD 23.

El MIRD 23 presenta una descripción general de los requisitos de SPECT 3D para dosimetría tanto a nivel regional como a nivel de vóxel, definiendo la dosis absorbida media, $D(r_T, T_D)$, al tejido diana, r_T , durante un período de integración de dosis, T_D , de un material radiactivo distribuido uniformemente dentro de un tejido fuente, r_S , como:

$$D(r_T, T_D) = \sum_{r_S} \tilde{A}(r_S, T_D) S(r_T \leftarrow r_S) \dots (1)$$

donde $\tilde{A}(r_S, T_D)$, es la actividad integrada en r_S sobre T_D y $S(r_T \leftarrow r_S)$ es la dosis absorbida en r_T por transformación nuclear en r_S [32].

Los valores S se definen como la dosis absorbida promedio en un órgano objetivo debido a la actividad acumulada en un órgano o región fuente, su unidad es mGy/MBq·s: dichos valores dependen del tipo de partículas emitidas, su energía y composición de los órganos o regiones blanco y objetivo [32].

- Para la dosimetría a órganos, los valores S específicos para cada radionúclido se obtienen mediante cálculos basados en maniquís antropomórficos (Fig. 14) que representan individuos de referencia.
- Para la dosimetría de subórganos, los cálculos del valor S del vóxel permiten aplicar el esquema MIRD al nivel de los vóxeles definidos en una imagen SPECT o PET [32].

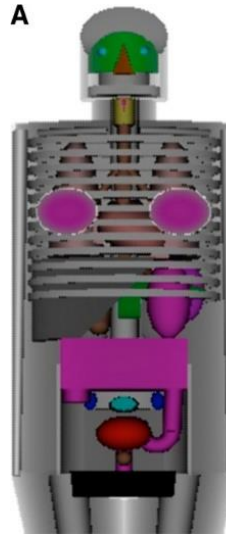


Fig. 14 Representación del modelo anatómico humano de referencia utilizado para cálculos de dosis convencionales [32]

El valor S es específico del radionúclido y del maniquí computacional que se usa, ya que este define la geometría espacial y las composiciones de tejido de r_S (órgano fuente) y r_T (órgano blanco), S se calcula con la siguiente ecuación:

$$S(r_T \leftarrow r_S, t) = \frac{1}{M(r_T, t)} \sum_i E_i Y_i \Phi(r_T \leftarrow r_S, E_i, t)$$

$$= \frac{1}{M(r_T, t)} \sum_i \Delta \Phi(r_T \leftarrow r_S, E_i, t) = \sum_i \Delta_i \Phi_i \dots (2)$$

donde E_i es la energía media o individual de la i -ésima transición nuclear, Y_i es número de las i -ésimas transiciones nucleares por transformación nuclear, Δ_i es su producto, $\Phi(r_T \leftarrow r_S, E_i, t)$ es la fracción absorbida, definida como la relación entre la fracción absorbida y la masa objetivo, y $M(r_T, t)$ es la masa dependiente del tiempo del tejido blanco r_T [41].

La fracción absorbida es $\Phi(r_T \leftarrow r_S, E_i, t)$ es afectada por la distancia entre los órganos fuente y blanco a medida que los materiales del cuerpo atenúan la radiación, por lo que se debe determinar para cada tipo de emisión y para cada par fuente-blanco [41].

Para determinar las actividades integradas en el tiempo en regiones fuente o vóxeles fuente, se deben realizar mediciones seriadas de la actividad después de la administración del material radiactivo pues el uso de imágenes del paciente en lugar de modelos anatómicos ayuda a la precisión de los cálculos de dosis [32].

Los datos SPECT se pueden adquirir mediante avance y toma o rotación continua del gantry, en cuanto a la ventana de energía de la adquisición se debe cumplir que tenga un tamaño mínimo dos veces mayor en amplitud a la resolución energética (**FWHM**) del detector para evitar grandes pérdidas de conteo, en caso de utilizar la corrección de dispersión de ventana de energía triple se utilizan ventanas estrechas antes y después de la ventana de energía principal, de la cual se hablara más en la siguiente sección.

Para radionúclidos con emisiones múltiples de fotones, como el ^{177}Lu , se deben considerar las energías de las emisiones al seleccionar el fotopico para la obtención de imágenes. El tamaño de la matriz de imagen de proyección (64^2 o 128^2) debe seleccionarse tomando en cuenta un equilibrio entre ruido y resolución espacial de la imagen [32].

En resumen, los pasos a seguir para la dosimetría 3D con base en el MIRD 23 son:

1. Registro en serie de imágenes SPECT o SPECT/CT.
2. Cálculo de la curva actividad-tiempo con cada uno de los puntos temporales obtenidos de las imágenes SPECT.
3. Integración de las imágenes de tasa de dosis a lo largo del tiempo, ya sea analíticamente, ajustando una expresión matemática, o numéricamente, o mediante una combinación de los 2 enfoques para obtener imágenes de dosis absorbidas.
4. Presentación la distribución de la dosis absorbida en 3D como imágenes paramétricas, gráficos de contorno de isodosis o histogramas de dosis. [32]

2.6.1.2. MIRD 26.

El MIRD 26 se basa en la recomendaciones e información publicada en el panfleto MIRD 23 para establecer los requisitos necesarios para realizar dosimetría de pacientes que reciben terapias con el radionúclido ^{177}Lu a partir de imágenes SPECT cuantitativas [39].

Las características de adquisición de datos para llevar a cabo la dosimetría interna en pacientes a los que se les ha administrado terapia con el radionúclido ^{177}Lu son de gran importancia, en primera instancia la elección del colimador juega un papel importante ya que de ello depende el equilibrio para lograr una buena relación señal-ruido y resolución espacial en las imágenes, tener una alta sensibilidad, además de lograr una buena minimización de la penetración septal de fotones de alta energía.

El colimador adecuado para la adquisición de las imágenes SPECT-CT es el de ME debido a que hay menor penetración septal de los fotones de alta energía emitidos por el ^{177}Lu [39].

Para el procesamiento de los datos se deben tomar en cuenta el filtrado, tiempo muerto, la atenuación y dispersión, así como la reconstrucción de las imágenes. En el caso del filtrado, suele utilizarse un filtro pasa bajas para disminuir el ruido en la imagen, si hay una compensación geométrica de respuesta colimador-detector (**CDR**) en la reconstrucción, que consiste en la modificación de la distribución de recuentos en la imagen sin modificar el número total, el filtro puede resultar innecesario [39].

En el caso de imágenes obtenidas con ^{177}Lu , los efectos relacionados al tiempo muerto son pequeños debido al bajo rendimiento de los fotones γ emitidos en la desintegración del ^{177}Lu y la poca contribución de radiación Bremsstrahlung [39].

La atenuación de los fotones incidentes en el detector es un factor importante para tomar en cuenta debido a la alteración en la cantidad de fotones que van a estar llegando realmente al detector, lo mismo ocurre por dispersión Compton provocada por la desviación de los fotones que interactúan con el paciente, el sistema o por las áreas circundantes, los cuales degradan la calidad de la imagen reconstruida y la precisión del análisis cuantitativo [39].

Es por ello que en la siguiente sección se hablara sobre los factores de corrección que deberán aplicarse a las imágenes para obtener las imágenes adecuadas para llevar a cabo una buena dosimetría.

2.6.2. Factores de corrección

2.6.2.1. Corrección por tiempo muerto

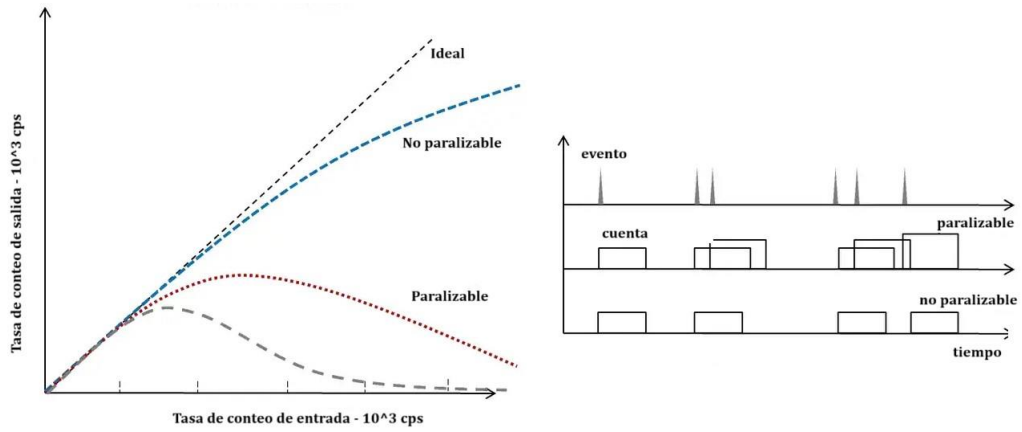
En los sistemas de detección existe un tiempo en el que se registran 2 eventos como eventos separados, esta separación de tiempo se conoce como tiempo muerto [42], la corrección por tiempo muerto resulta de importancia para aquellos radionúclidos que presentan múltiples emisiones (^{177}Lu) ya que los eventos detectados fuera de la ventana de adquisición también contribuyen al tiempo muerto.

Como se mencionó en la sección anterior el tiempo muerto no genera grandes efectos debido al bajo rendimiento de los fotones γ emitidos por el ^{177}Lu y la poca contribución de radiación Bremsstrahlung, sin embargo, en exploraciones obtenidas poco después de la inyección terapéutica las imágenes pueden verse afectadas por las pérdidas de tiempo muerto; para determinar el factor de corrección por tiempo muerto se deben tomar en cuenta las cuentas registradas en todo el espectro, describiendo únicamente las pérdidas de cuentas en la ventana de fotopico del espectro de energía.

Existen sistemas que son paralizables en los que, si el evento ocurre durante el tiempo muerto, este se pierde y además aumenta el tiempo muerto, y no paralizables (Fig. 15) donde si el evento ocurre durante el tiempo muerto simplemente se pierde [42].

La manera de obtener este factor puede ser por los siguientes métodos:

1. Realización de experimentos con un maniquí con una actividad que decae gradualmente, utilizando el mismo protocolo de adquisición y corrección de dispersión que se utiliza para los estudios de pacientes.
2. Estimación a partir de imágenes planares en conjunto con la adquisición SPECT del paciente, en este método se utiliza una fuente puntual en el borde del FOV de la cámara obteniendo exploraciones planas sobre el FOV SPECT con y sin paciente.



*Fig. 15 Influencia del tiempo muerto en sistemas paralizables y no paralizables
(Imagen modificada de [43])*

En este trabajo se estimará este factor a partir de la tasa de conteo observada a una determinada actividad, para posteriormente estimar la tasa de conteos verdadera a partir del tiempo muerto obtenido mediante una calibración previa y la tasa de conteos observada.

Las cuentas corregidas por tiempo muerto pueden determinarse dependiendo si el sistema es no paralizabile o paralizabile, con ayuda de una ecuación analítica o por medio de métodos numéricos respectivamente, en el caso del sistema SPECT-CT que se utilizara en este trabajo, esta estimación se obtiene a partir de la siguiente ecuación [42]:

$$m = ne^{-n\tau} \dots (3)$$

donde n es la tasa de conteos verdadera, m la tasa de conteos observada y τ el tiempo muerto del sistema.

2.6.2.2. Corrección por atenuación

La corrección por atenuación es muy importante, ya que la atenuación genera una alteración en el número de fotones que inciden en el detector de la gamma cámara. Esta corrección se hace por medio de la estimación de los mapas de atenuación basados en la CT, que consiste en una representación vóxel por vóxel de los coeficientes de atenuación lineal (μ) de los tejidos del cuerpo humano relacionados a las unidades Hounsfield (HU), estos mapas son útiles debido a que presentan una resolución espacial mejorada, mayor contraste y disminución en el ruido de la imagen [32].

Para determinar los mapas de atenuación se debe utilizar la CT adquirida con el sistema SPECT-CT y se debe realizar la traducción precisa de las imágenes de CT de unidades Hounsfield a los coeficientes de atenuación lineal correspondientes a las energías de los fotopicos de ^{177}Lu , específicamente para las principales clases de tejidos (pulmones, tejidos y huesos); asimismo se debe cumplir que los tamaños de las matrices coincidan al interpolarse, esto debido a que los datos de la CT se adquieren en una matriz mayor por lo cual se debe disminuir para que coincida con la resolución del SPECT.

Una vez obtenidos los mapas de atenuación, estos deben suavizarse para que la resolución espacial coincida con la resolución SPECT y de esta forma se reduzcan los posibles efectos de volumen parcial en los límites, principalmente en regiones con altos gradientes de atenuación, como en las interfaces de tejido blando/aire, pulmón/tejido blando y tejido blando/ interfaces óseas.

Finalmente se debe comprobar que la alineación de las imágenes SPECT y los mapas de atenuación sea precisa ya que las exploraciones CT y SPECT se obtienen de manera secuencial y puede haber discrepancias entre ambas debido al movimiento del paciente entre exploraciones [39].

De manera que, a partir de los coeficientes de atenuación adquiridos mediante la CT, se van a crear factores de corrección, los cuales se utilizarán para corregir la atenuación de las imágenes SPECT, produciendo así la imagen corregida por atenuación (Fig. 16).

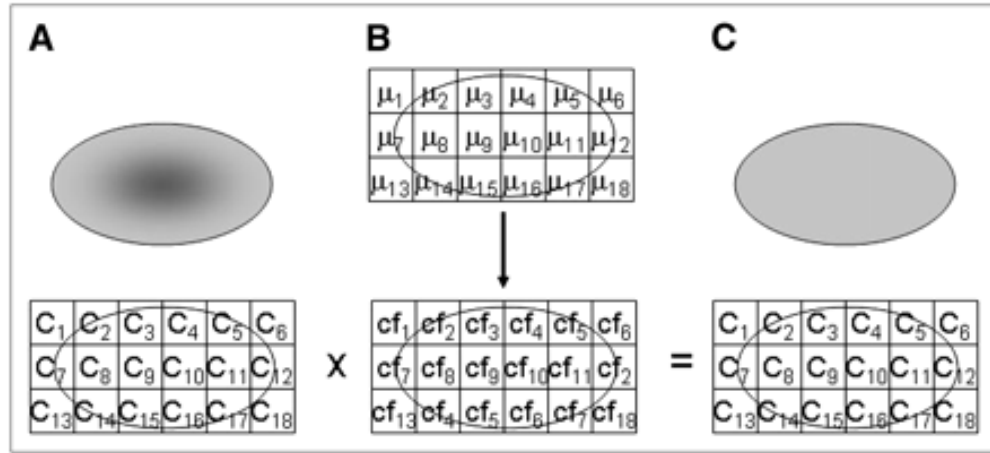


Fig. 16 Imagen SPECT corregida por atenuación (C) a partir de una exploración SPECT no corregida (A) utilizando una serie de factores de corrección de atenuación (B) [44]

Para garantizar la precisión de la corrección de atenuación se debe tomar en cuenta el espectro de energía del haz de rayos X, esto debido a que los fotones de baja energía se absorben en el tejido, por lo que el espectro del haz se va a desplazar hacia el extremo de mayor energía a medida que pasa a través de más tejido, cambiando así su μ efectiva y produciendo una variedad de artefactos (endurecimiento del haz) en las imágenes, por lo tanto se deben eliminar fotones de baja energía [44].

Es un procedimiento complejo que requiere información sobre los sistemas CT y SPECT, por lo que se recomienda utilizar los mapas de atenuación reconstruidos utilizando el software del fabricante. Esta corrección la realiza el sistema automáticamente.

2.6.2.3. Corrección por dispersión

Los fotones que se someten a la dispersión Compton provocada por la interacción con el paciente, el sistema o las áreas circundantes pueden llegar a disminuir la precisión del análisis cuantitativo y la calidad de la imagen ya que pueden contribuir a los eventos detectados en la ventana de energía del fotopico.

Para la corrección por los efectos debido a la dispersión se pueden seguir métodos que implican la forma en que se distribuye la energía, aquellos basados en energía dual o triple ventana de energía (**TEW**) y el método de estimación efectiva de fuente de dispersión (**ESSE**), o los que toman en cuenta la distribución espacial, en los que se estima la distribución de la actividad [39].

El método de la triple ventana de energía consiste en dos ventanas adicionales que se colocan a ambos lados del fotopico principal del espectro de energía del ^{177}Lu , las cuales permiten tomar en cuenta los fotones autodispersados y los fotones de alta energía dispersos que generan un fondo por debajo del fotopico, este se puede describir con la siguiente ecuación:

$$SE_{pw} = \left(\frac{C_{lw}}{W_{lw}} + \frac{C_{uw}}{W_{uw}} \right) \times \frac{W_{pw}}{2} \dots (4)$$

donde C_{lw} y C_{uw} son recuentos de píxeles en las ventanas inferior y superior, respectivamente, y W_{lw} , W_{uw} y W_{pw} son los anchos de las ventanas inferior, superior y del fotopico principal (208 keV) del espectro de energía del ^{177}Lu respectivamente [39]. Esta corrección la realiza el equipo luego de adquirir las imágenes.

El ancho de las ventanas debe ser el adecuado para evitar un alto nivel de ruido en la imagen, usualmente deben seleccionarse con un ancho (en porcentaje) igual a la mitad del ancho o el mismo ancho que la ventana del fotopico principal del espectro de energía, a menos que otro fotopico lo impida.

Para la mayoría de los estudios de ^{177}Lu , la aplicación de la corrección de dispersión TEW da como resultado una buena precisión cuantitativa de las distribuciones de actividad.

Por otro lado, el método de estimación efectiva de la fuente de dispersión (**ESSE**) utiliza núcleos precalculados obtenidos de simulaciones de Monte Carlo para estimar la autodispersión en la ventana del fotopico principal del espectro de energía [39].

2.6.2.4. Corrección por efecto de volumen parcial

Las imágenes SPECT presentan una baja resolución espacial lo cual da como resultado una difuminación y/o distorsión de los objetos visualizados por debajo de cierto tamaño en relación con el volumen de resolución espacial, este efecto se conoce como efecto de volumen parcial [45], este efecto afecta la determinación de la actividad principalmente en estructuras pequeñas cuando hay una subestimación o sobrestimación de la concentración de la actividad, esto por las limitaciones que hay en la resolución espacial (dimensiones inferiores a $3 \cdot \text{FWHM}$ del perfil de una fuente puntual de la resolución espacial de las imágenes reconstruidas).

Se debe utilizar la corrección por efecto de volumen parcial (**PVC**) para poder cuantificar mejor la actividad, para lo cual se utilizan métodos empíricos basados en mediciones físicas, utilizando un maniquí que contiene estructuras de tamaños diferentes para determinar el factor de corrección por efecto de volumen parcial, también conocidos como los coeficientes de recuperación (**RC**), que son aquellos que describen la relación entre la concentración de actividad medida y la actividad conocida [46], es decir, proporcionan como es la pérdida de actividad en función del volumen.

Este método consiste en la adquisición de imágenes del maniquí, las cuales se deben reconstruir con las mismas características con las que se adquieren las imágenes de los pacientes [39].

2.6.2.5. Factor de calibración

Para llevar a cabo la dosimetría se debe poder obtener la cuantificación de las imágenes SPECT, para ello es necesario conocer el factor de calibración, el cual permite conocer la concentración de actividad en la imagen SPECT mediante una conversión de los valores de vóxel [39].

El factor de calibración se puede determinar mediante mediciones experimentales de manera confiable, utilizando una fuente de actividad o concentración de actividad conocida del radionúclido de interés.

- Adquisición planar de una fuente puntual para determinar la sensibilidad del sistema, sin embargo, solo funciona cuando los datos SPECT presentan una reconstrucción de buena calidad, que incluya una buena corrección de atenuación y dispersión, lo cual la hace difícil de lograr.
- Adquisición SPECT con una fuente de geometría cuyas características asemejen más las propiedades de atenuación en la imagen así como la dispersión, con un maniquí de actividad uniforme o esferas calientes en una actividad de fondo uniforme [32].

El factor de calibración (cps/MBq) se determina dividiendo las cuentas totales reconstruidas dentro del volumen objetivo de interés por el producto de la actividad conocida y el tiempo de adquisición de SPECT [32].

2.6.3. Estimación de actividad y cálculo de dosis

Para dosimetría basada en imágenes, se debe determinar la actividad acumulada a partir de mediciones en serie, las cuales se obtienen a través de la adquisición de imágenes SPECT-CT, dichas adquisiciones deben proporcionar una baja dosis al paciente, no mayor a 4 mSv por adquisición, con la finalidad de reducir altas exposiciones al paciente [32].

Posteriormente se deben integrar las imágenes a lo largo del tiempo, ya que el área bajo la curva tiempo-actividad representa la actividad integrada en el tiempo y puede determinarse mediante integración numérica o mediante métodos analíticos [32].

Dicha actividad acumulada se debe multiplicar por los valores S para calcular la dosis absorbida usando la ecuación (1).

2.6.4. Órganos fuentes y blancos con ^{177}Lu -PSMA

En cuanto a estudios de dosimetría, se ha observado que los órganos que reciben dosis más altas son los pulmones, las glándulas salivales, el bazo, los riñones y la vejiga, estos dos últimos son las principales vías excretoras del marcador, mientras que las mamas, la tiroides, la piel y el cerebro reciben menor dosis, además se consideran como órganos sensibles a la radiación las células osteogénicas, el timo y la médula ósea roja; además de acumularse en los sitios de lesión primaria, también se puede captar en los sitios de lesión metastásica, tales como el hueso, tejido blando y ganglios linfáticos (Fig. 17) [29].

De manera que, tomando en cuenta lo anterior, se tomaron como órganos fuente al tumor, es decir, la próstata, las glándulas parótidas, glándulas lagrimales, el hígado, el riñón y el bazo. Al mismo tiempo, serán órganos blanco las glándulas parótidas, glándulas lagrimales, el hígado, el riñón, el bazo, la médula ósea roja y ganglios linfáticos, y finalmente, como órganos de riesgo se tomarán al corazón, pulmones y médula ósea [25], [29], [47].

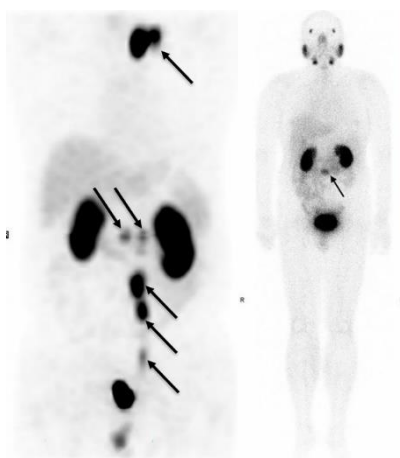


Fig. 17. Ejemplificación de captación en los ganglios linfáticos (izquierda) y en vertebras (derecha) debido a metástasis en un paciente con mCPRC [29]

2.6.5. Límites de dosis en órganos

Las terapias con radiofármacos (RF) son cada vez más utilizadas ya que mejoran la supervivencia en pacientes con enfermedades como el cáncer, sin embargo, aún no hay una buena comprensión de su toxicidad, la información que se tiene sobre la relación dosis-toxicidad de los radiofármacos es el resultado de una extrapolación de lo conocido a través de la radioterapia de haz externo (RT).

En el caso de la irradiación externa, las relaciones dosis-respuesta se han basado en un conjunto de mediciones de la dosis absorbida prevista y real administrada a los tejidos normales y tumores, mientras que, con un radiofármaco, sus efectos biológicos se basan en el efecto de la radiación y la deposición de energía en el tejido, de forma similar al efecto de la radioterapia externa [48].

Sin embargo, existen al menos cuatro diferencias fundamentales en la respuesta del tejido normal a la radiación por RF frente a la de la RT:

- No uniformidad espacial de la deposición de energía por la RF (dominio espacial)
- Tasa de dosis absorbida (dominio temporal)
- Importancia del microambiente tisular y la dosimetría a microescala (dominio de la escala)
- Variación temporal e importancia primordial de la farmacocinética (dominio de los sistemas) [48]

En la siguiente tabla se muestran los límites de dosis en RF y RT para los órganos de importancia en las terapias con ^{177}Lu - PSMA.

Tabla 1. Límites de dosis para tejidos en radioterapia de haz externo (RT) y terapia con radiofármacos (RF) [48]

Tejidos	Límites de RF	Límites de RT
<i>Glándulas salivales</i>	9.2 – 32 Gy	$D_{\text{media}} = 25 \text{ Gy}$ (bilateral)
<i>Higado</i>	$D = \sim 35 - 50 \text{ Gy}$	$D_{\text{media}} = 30 - 32 \text{ Gy}$
<i>Bazo</i>	Desconocido	$D_{\text{media}} = 40 \text{ Gy}$
<i>Riñones</i>	23 – 26 Gy	$D_{\text{media}} = 18 \text{ Gy}$
<i>Vejiga</i>	Desconocido	$D_{\text{máx}} < 65 \text{ Gy}$
<i>Médula ósea</i>	$D_{\text{media}} > 2 - 3 \text{ Gy}$	$D_{\text{media}} = 2 - 5 \text{ Gy}$

2.6.6. Programas de cálculo dosimétrico

La dosimetría interna basada en el MIRD consiste en la determinación de los datos de tiempo-actividad para cada órgano fuente y la determinación de la dosis absorbida en cada órgano objetivo [49], para llevar a cabo estos pasos de manera precisa y confiable se puede hacer uso de herramientas de software.

Las herramientas de software existentes varían en diseño y función, están basadas en diferentes modelos y suposiciones, y pueden ser desde tablas de búsqueda hasta modelos más complejos basados en Monte Carlo [50]. Estas herramientas requieren de una representación matemática de la anatomía conocida como maniquí computacional y una base de datos de valores de radionúclidos S específicos del maniquí (derivados de simulación Monte Carlo) [51]; estos maniqués de referencia modelan individuos representativos de determinados grupos de sexo y edad y se han ido perfeccionando para una mejor representación de la anatomía (Fig. 18) [51].

Uno de los primeros softwares de dosimetría a nivel de órganos (desarrollado a mediados de la década de 1980) es MIRDOSE [50]. La actualización más reciente es MIRDcalc, que es un software basado en Excel gratuito que utiliza una base de datos de valores S para los maniqués para adultos de referencia de la publicación 110 de la Comisión Internacional de Protección Radiológica (**ICRP**) [51].

Otro software ampliamente utilizado es el OLINDA/EXM, que se obtiene bajo licencia de Hermes Medical Solutions y está basado en MIRDOSE, demostró la utilidad de las herramientas de software para implementar un esquema de dosimetría estandarizado [50], está basado en Java y utiliza una base de datos de valor S derivada de la serie maniquí del recurso de evaluación de dosis de radiación (**RADAR**), los coeficientes de dosis efectiva se calculan utilizando factores de ponderación de tejido de la publicación 103 de la ICRP [51].

Por otro lado, IDAC-Dose 2.1, que es utilizado por la ICRP, es un software gratuito de dosimetría a nivel de órganos basado en MATLAB y utiliza valores S para la publicación ICRP 110 maniqués de referencia para adultos para el cálculo de dosis, los coeficientes de dosis efectiva se calculan utilizando factores de ponderación de tejido de la publicación 103 de la ICRP [51].

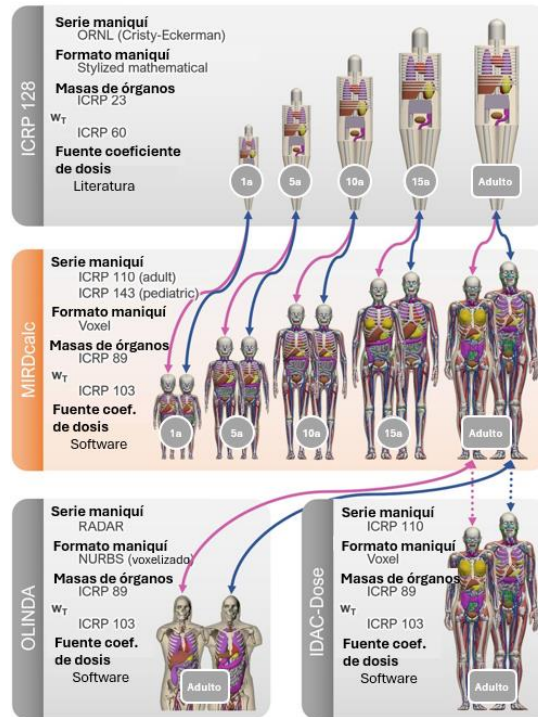


Fig. 18 Representación de los modelos anatómicos utilizados en cada software de dosimetría [51].

El software IDAC-Dose y MIRDCalc se basan en las fracciones absorbidas específicas de la Comisión Internacional de Protección Radiológica (ICRP) y permiten realizar dosimetría de referencia en medicina nuclear diagnóstica basada en modelos anatómicos y biocinéticos estandarizados para pacientes a partir de maniqués anatómicos voxelizados, utilizan una base de datos de valores S para los maniqués adultos de referencia de la publicación 110 de la ICRP [50][51][52] y en los mismos datos de desintegración de radionúclidos, mientras que los maniqués de OLINDA se basan en los órganos de referencia de los maniqués utilizados en MIRDCalc, sin embargo, poseen formas y posiciones de órganos diferentes.

Estos softwares requieren ingresar los datos del paciente, con al menos tres imágenes SPECT o SPECT-CT en formato DICOM [53], el usuario debe definir la información de la fuente, es decir, el isótopo y la biodistribución del isótopo en el cuerpo como una lista de coeficientes de actividad integrados en el tiempo (TIAC) y seleccionar el modelo de maniquí que represente lo más fielmente posible al sujeto [54].

Otras herramientas de software extienden el análisis dosimétrico más allá del nivel de órganos, incluidas aplicaciones de voxel Monte Carlo, convolución del núcleo, nivel celular y microdosimétrico [50], tales como el software VoxelMed que se basa en la convolución del núcleo de dosis, RAYDOSE que utiliza simulación Monte Carlo dando enfoque más preciso para la estimación de dosis, y algunos otros como STRATOS, VIDA, HERMES y PLANET [55].

3. Metodología

3.1. Factores de corrección

Se tomaron en cuenta 5 factores de corrección, de los cuales 3 de ellos se midieron experimentalmente (factor de calibración, factor de corrección por efecto de volumen parcial y factor de corrección por tiempo muerto) y los otros 2 son realizados por el equipo Symbia T6 (factor de corrección por atenuación y dispersión).

En las siguientes secciones se explicará la metodología que se siguió para la obtención de cada uno de los factores, los cuales se midieron 4 veces para verificar la constancia de los resultados. Las adquisiciones de las imágenes SPECT-CT a partir de las cuales se obtuvieron cada uno de los factores se hicieron siguiendo los parámetros de adquisición y reconstrucción utilizados rutinariamente para los pacientes de ^{177}Lu -PSMA, dichos parámetros se muestran en la Tabla 2, 3 y 4.

Tabla 2. Parámetros de adquisición de las imágenes SPECT para pacientes tratados con ^{177}Lu -PSMA

Parámetros	Valor
Radionúclido	^{177}Lu
Fotopico	208 keV
Tamaño de Matriz	128x128 pixeles
Zoom	1.0
Detectores	Ambos detectores
No. de imágenes	60
Tiempo por imagen	15 s
Órbita	No circular
Modo	Avance y toma
No. de exploraciones	3

Tabla 3. Parámetros de adquisición de las imágenes CT utilizados para obtener una dosis menor a 4 Gy para pacientes tratados con ^{177}Lu -PSMA

Parámetros	Valor
mAs	104
kV	80
Tamaño de corte	10 mm
Pitch	1.8

Tabla 4. Parámetros de reconstrucción de las imágenes SPECT-CT para pacientes tratados con ^{177}Lu -PSMA

Parámetros	Valor
Tipo de reconstrucción	Iterativa
Algoritmo de reconstrucción	Flash 3D
No. de iteraciones	8
No. de subconjuntos	6
Filtro de reconstrucción	B31s medio +

3.1.1. Cálculo del Factor de calibración

Para el cálculo del factor de calibración se tomó una imagen SPECT-CT de un maniquí Flangeless Deluxe Jaszczak (Fig. 19) con una actividad de 370 ± 11.1 MBq (10 ± 0.3 mCi) de ^{177}Lu .



Fig. 19. Imagen maniquí Flangeless Deluxe Jaszczak [56]

Se siguieron los siguientes pasos:

1. Se colocó el maniquí sobre la camilla y se centró con respecto a los detectores (Fig. 20).
2. Se hizo la adquisición del SPECT-CT utilizando los parámetros mostrados en la Tabla 2, 3 y 4.
3. Utilizando el programa 3D Slicer, se delimitó una VOI que abarcara aproximadamente el 95% del tamaño del maniquí, y se registraron las cuentas en dicha región.
4. De manera que el factor de calibración se calculó usando la ecuación:

$$F_{calib} = \frac{C_{fuente}}{A \cdot t} \dots (5)$$

Donde C_{fuente} son las cuentas obtenidas debido al ^{177}Lu dentro de un volumen de interés (VOI) delimitada por el tamaño del contenido del maniquí, A la actividad de la fuente (MBq) y t el tiempo de adquisición (minutos) del SPECT/CT, con este factor se pudieron obtener los valores de actividad a partir del número de cuentas obtenidas.



Fig. 20. Montaje experimental para cálculo del factor de calibración.

3.1.2. Cálculo del Factor de corrección por tiempo muerto

Para obtener el factor de corrección por tiempo muerto se utilizó una fuente puntual de ^{177}Lu con una actividad de 12.95 MBq (350 μCi) [37] y 2 fuentes puntuales de 6.475 MBq (175 μCi) [37] cada una, se siguieron los siguientes pasos para ambos detectores:

1. Se colocó la fuente puntual de 12.95 MBq (350 μCi) en el soporte a modo que quedara centrada con respecto a la cara del detector encima de la camilla (Fig. 21).
2. Se alejó la fuente a la máxima distancia posible (51.4 cm).
3. Se acercó la fuente en pasos de 5 cm, realizando adquisiciones de 30 segundos con una matriz de 1024x1024 pixeles y una ventana de energía del 20% centrada en el fotopico principal de 208 KeV.
4. Para cada paso se registró la tasa de conteo, hasta encontrar la tasa máxima de conteo.



Fig. 21. Montaje experimental para obtener tasa máxima de conteo.

5. Se colocó la fuente en donde se encontraron el mayor número de cuentas y se fue acercando la fuente en pasos de 0.1 cm hasta encontrar la distancia a la cual se encontró la tasa máxima de conteo.
6. Se registró la distancia de la tasa máxima de conteo.
7. Se colocaron las 2 fuentes puntuales de 6.475 MBq (175 μ Ci) a la distancia en la cual se produjo un 20% de pérdidas totales de la tasa máxima de conteo obtenida en el punto 5.
8. Primero se colocó una fuente puntual y se realizó una adquisición de 30 segundos con una matriz de 1024 x 1024 píxeles, se obtuvo el factor m_1 de la ecuación 7.
9. Posteriormente se colocó la segunda fuente al lado izquierdo de donde se colocó la primera fuente y se realizó una adquisición para obtener el factor m_2 de la ecuación 7.
10. Finalmente, se colocaron las dos fuentes juntas y se realizó una adquisición para obtener el factor m_{12} de la ecuación 7.
11. Se repitieron los pasos 8, 9 y 10 invirtiendo el orden de las fuentes, es decir, donde se colocó la fuente 1 se colocó la fuente 2 y viceversa, con lo que se obtuvieron los factores m'_1 , m'_2 y m_{21} de la ecuación 8.
12. El tiempo muerto (τ) se obtuvo a partir de la siguiente ecuación:

$$\tau = \frac{\tau_1 + \tau_2}{2} \dots (6)$$

Donde:

$$\tau_1 = \frac{m_{12}}{(m_1 + m_2)^2} \ln \left[\frac{m_1 + m_2}{m_{12}} \right] \dots (7)$$

$$\tau_2 = \frac{m_{21}}{(m'_1 + m'_2)^2} \ln \left[\frac{m'_1 + m'_2}{m_{21}} \right] \dots (8)$$

Con el cual se estimó la tasa de conteo verdadera usando:

$$n = - \frac{W(-m \cdot \tau)}{\tau} \dots (9)$$

De manera que el factor de corrección por tiempo muerto se obtuvo como la razón de la tasa de conteo medida m y la tasa de conteo verdadera n .

3.1.3. Corrección por atenuación

Para determinar la corrección por atenuación se deben determinar factores de corrección utilizando los datos de los coeficientes de atenuación lineal adquiridos por medio de la CT, esto se debe a que los datos adquiridos en el SPECT presentan una menor resolución espacial en comparación a los obtenidos por la CT, para esto se debe utilizar la ecuación de las HU, y se debe tomar en cuenta que:

- Para números CT menores que 0, hay que suponer una combinación de agua y aire para el tejido que se medirá, de manera que el coeficiente de atenuación para la energía requerida se puede calcular a partir de [44]:

$$\mu_{tejido,208keV} = \frac{HU \cdot (\mu_{agua,208keV} - \mu_{aire,208keV})}{1000} \dots (10)$$

Donde $\mu_{tejido,208keV}$ es el coeficiente de atenuación lineal de algún tejido a 208 keV, $\mu_{agua,208keV}$ el coeficiente de atenuación lineal del agua a 208 keV y $\mu_{aire,208keV}$ el coeficiente de atenuación lineal del aire a 208 keV.

- Para números CT mayores que 0 hay que tomar en cuenta una combinación de hueso y agua como el tejido que será medido, por lo que el coeficiente de atenuación para la energía requerida se puede calcular a partir de [44]:

$$\mu_{tejido,208keV} = \mu_{agua,208keV} + \frac{HU \cdot \mu_{agua} \cdot (\mu_{hueso,208keV} - \mu_{agua,208keV})}{1000 \cdot (\mu_{hueso,keVeff} - \mu_{agua,keVeff})} \dots (11)$$

Donde keV_{eff} es la energía efectiva del haz [44].

Esta conversión se encuentra intrínseca en el algoritmo de reconstrucción, donde se realiza una conversión utilizando dos relaciones lineales simples que relacionan el coeficiente de atenuación a la energía que se busca y los números de CT correspondientes a tejidos medidos específicos [44].

3.1.4. Corrección por dispersión

La corrección por dispersión es realizada por el propio equipo, consiste en el método de doble de energía, la cual está centrada en el fotopico del ^{177}Lu de 208 keV con un ancho del 20%.

Después se suprimen los fotones dispersos de cada una de las ventanas de energía, ancho del 10 %, que llegan a la ventana del fotopico principal.

3.1.5. Corrección por efecto de volumen parcial

Para el cálculo del factor de corrección por efecto de volumen parcial se utilizó el maniquí *Flangeless Deluxe PET* (Fig. 22) con 4 cilindros de diferentes diámetros: 8, 12, 16, y 25 mm, cada uno con la misma concentración volumétrica (MBq/mm^3).



Fig. 22. Imagen maniquí *Flangeless Deluxe PET* [57]

Se siguieron los siguientes pasos:

1. Se colocó el maniquí sobre la camilla y se centró con el detector (Fig. 23).
2. Se realizó una adquisición SPECT-CT utilizando los parámetros descritos en la Tabla 1 y Tabla 2.

3. Utilizando el programa 3D Slicer, se realizó una VOI en cada cilindro y se obtuvieron las cuentas obtenidas en cada cilindro.
4. Se calcularon los coeficientes de recuperación, con los cuales se obtuvieron la curva de calibración de los efectos de volumen parcial (EVP), utilizando la siguiente ecuación [58]:

$$RC_i = \frac{C_i}{Q \cdot A_{\text{activímetro}}} = \frac{A_{\text{SPECT}}}{A_{\text{activímetro}}} \dots (12)$$

Donde RC_i son los coeficientes de recuperación para cada uno de los cilindros, C_i la tasa de conteo en cada cilindro, Q la sensibilidad del equipo, A_{SPECT} la actividad calculada en cada cilindro obtenida en la imagen SPECT-CT y $A_{\text{activímetro}}$ la actividad de cada cilindro medida en el activímetro [58].



Fig. 23. Montaje experimental para la obtención del factor de corrección por efecto de volumen parcial.

3.2. Criterios de selección de los pacientes

Se realizó dosimetría interna a pacientes diagnosticados con cáncer de próstata resistente a la castración que recibieron tratamiento con 7400 MBq (200 mCi) de ^{177}Lu -PSMA en el INCan.

3.2.1. Criterios de Inclusión

- Pacientes diagnosticados con mCPRC con PSMA positivo.
- Pacientes que ingirieron 7400 MBq (200 mCi) de ^{177}Lu .

3.2.2. Criterios de Exclusión

- Pacientes no diagnosticados con mCPRC.
- Pacientes con incontinencia urinaria incontrolable.
- Pacientes administrados con una actividad distinta a 7400 MBq (200 mCi) de ^{177}Lu .

3.2.3. Criterios de Eliminación

- Pacientes con infiltración de la médula ósea.
- Pacientes con comorbilidades psiquiátricas inmanejables o comorbilidades graves.

3.3. Determinación de las regiones fuente y órganos de riesgo

Para delimitar las regiones fuente y los órganos de riesgo se utilizó el software *3D Slicer 5.6.0*, en los cortes axial, coronal y sagital, así como una reconstrucción tridimensional de cada uno de los órganos y volúmenes de interés delimitados.

Con el mismo software se obtuvieron las cuentas asociadas por órgano, con las cuales se calculó la actividad utilizando el factor de calibración obtenido previamente.

De manera que, tomando en cuenta lo anterior, se tomaron como órganos fuente al tumor, es decir, la próstata, las glándulas parótidas, glándulas submandibulares, hígado, riñones, bazo y vejiga [25], [29], [47].

3.4. Adquisición de las imágenes SPECT/CT

Se adquirieron imágenes SPECT-CT en el equipo SPECT-CT marca Siemens modelo Symbia T6 del Departamento de Medicina Nuclear del Instituto Nacional de Cancerología.

Las imágenes SPECT-CT se obtuvieron a la hora, a las 24, 48 y 72 horas posteriores a la ingesta del ^{177}Lu con un colimador de hoyos paralelos de media energía usando los parámetros mencionados anteriormente en la Tabla 1, Tabla 2 y Tabla 3.

3.5. Obtención curva actividad-tiempo

La curva de actividad-tiempo se construyó para cada órgano fuente previamente delimitado en las imágenes SPECT-CT, a partir del cálculo de la actividad con el número de cuentas en la región delimitada corregidas por los factores de corrección (corrección de tiempo muerto, de dispersión, de atenuación y de volumen parcial) y calibración previamente obtenidos. Estos valores se graficaron con respecto al tiempo en el cual se adquirieron las imágenes, a dichos datos se les hizo un ajuste exponencial.

3.5.1. Cuantificación de la actividad acumulada

La cuantificación de la actividad acumulada se realizó utilizando la curva actividad-tiempo obtenida para cada órgano fuente utilizando la ecuación:

$$\tilde{A}_h = \int_0^{\infty} A_h(t) dt \dots (13)$$

Donde $\tilde{A}_h$ es la actividad acumulada, es decir, la suma de todas las transiciones nucleares en la región h durante el intervalo de tiempo de interés. Para obtener esta actividad acumulada de cada órgano se hará un ajuste biexponencial, que tome en cuenta una fase inicial de captación y una fase de eliminación.

3.5.2. Cálculo de dosis efectiva y dosis equivalente

A partir de los datos de actividad acumulada se estimó el valor de la dosis absorbida para cada órgano fuente y de riesgo, utilizando los valores S calculados para ^{177}Lu empleando el maniquí voxelizado propuesto por la ICRP 110 [41].

$$D(r_T, T_D) = \sum_{r_S} \tilde{A}(r_S, T_D) S(r_T \leftarrow r_S) \dots (14)$$

Donde $\tilde{A}(r_s, T_D)$, es la actividad integrada en r_s sobre T_D y $S(r_T \leftarrow r_s)$ es la dosis absorbida en r_T por transformación nuclear en r_s [32].

3.6. Verificación de la viabilidad de obtener dosimetría con una sola adquisición SPECT-CT

Se verificará la viabilidad de realizar la dosimetría a partir de una sola adquisición a partir de la obtención de la curva de actividad-tiempo promedio de los 5 pacientes, con el que se determinó el factor de amplitud necesario para estimar dicha curva a partir de una sola adquisición SPECT-CT, esto para poder generar un modelo farmacocinético poblacional para cada tipo de órgano fuente.

Para normalizar el cálculo dosimétrico a una sola adquisición SPECT/CT se debe utilizar la curva actividad-tiempo promedio multiplicada por un factor que modifique la amplitud de la curva, manteniendo los parámetros cinéticos y la contribución relativa de cada fase de absorción y eliminación.

Para obtener este factor se debe utilizar la siguiente ecuación:

$$S_p(T_N) = \frac{Act(t)}{A_h(t)} \dots (15)$$

Donde $Act(t)$ es la actividad calculada a un tiempo t y $A_h(t)$ la actividad descrita por el comportamiento de la curva actividad-tiempo evaluada al tiempo t en el cual se hace la exploración; donde T_N corresponde al tiempo de normalización al cual la actividad medida se relaciona con la curva de actividad-tiempo [59].

De esta forma, para obtener la dosis absorbida primero se deberá obtener el factor S_p , para que a partir de este se pueda calcular la actividad acumulada usando una sola adquisición SPECT/CT usando la siguiente ecuación:

$$\overline{\overline{A_p}} = S_p(T_N) \times \widetilde{A_h}(t) \dots (16)$$

Donde $\overline{\overline{A_p}}$ es la actividad acumulada obtenida a partir de una sola medición de un órgano fuente y $\widetilde{A_h}(t)$ es la actividad acumulada promedio obtenida a partir de la curva de actividad-tiempo de cada órgano fuente.

Entonces, a partir de la dosis absorbida se estimó la dosis efectiva y la dosis equivalente recibida por cada órgano de riesgo considerando la curva actividad-tiempo promedio y tomando en cuenta los tiempos de adquisición [59].

4. Resultados

4.1. Factores de corrección

Siguiendo la metodología explicada en la sección anterior se obtuvieron cada uno de los factores de corrección, recordando que el factor de calibración, la corrección por tiempo muerto y por efecto de volumen parcial se calcularon, mientras que la corrección por atenuación y dispersión se realizan directamente por el equipo SPECT-CT.

Para el caso del factor de calibración se utilizó el maniquí Jaszczak el cual se rellenó con agua bidestilada y una actividad de 370 ± 11.1 MBq, la obtención de este factor se llevó a cabo 4 veces, tal como se mencionó en la metodología, para garantizar la precisión de los datos obtenidos.

En cada una de las adquisiciones SPECT-CT se utilizaron los parámetros resumidos en las Tablas 2, 3 y 4, a excepción del número de adquisiciones correspondientes al número de camas, que en este caso fue de 1 sola cama, esto debido a que el tamaño del maniquí fue cubierto con una sola adquisición, de manera que el tiempo de adquisición t fue de 18 minutos.

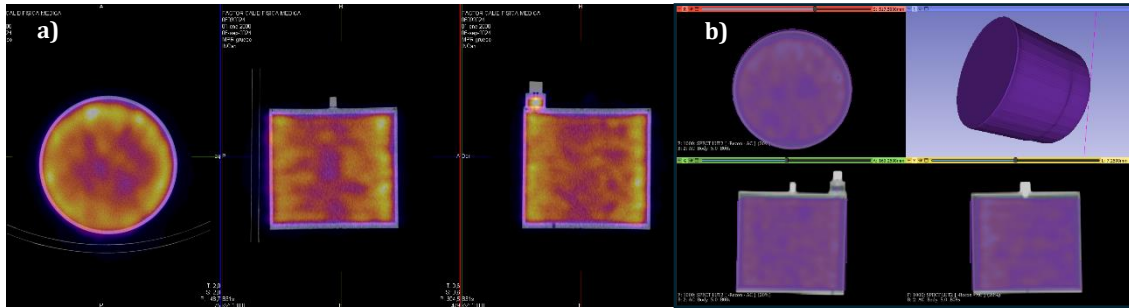


Fig. 24. a) Adquisición del maniquí para la obtención del factor de calibración. b) Delimitación del VOI en 3D Slicer.

Posteriormente se utilizó el programa 3D Slicer, en el cual se realizó una VOI que abarcara el maniquí completo (Fig. 24), este VOI se delimitó en la CT, y posteriormente se obtuvo el número de cuentas en dicha región y utilizando la ecuación 5 se obtuvo que el factor de calibración que se emplearía para la obtención de la actividad en cada región fue de $25.806 \pm 1.399 \frac{cps}{MBq}$.

En cuanto al factor de corrección por tiempo muerto, primero se realizó la metodología para obtener la tasa máxima de conteo, la cual consistió en colocar una fuente puntual al centro del detector e ir acercando la fuente desde la máxima distancia hasta la mínima distancia posible a la cual se puede colocar el detector de la fuente, es decir de 46.9 cm a 0.2 cm, para posteriormente obtener el tiempo muerto τ a partir de la ecuación 6, tal como se menciona en la metodología propuesta, sin embargo, no se obtuvo una tasa máxima de

conteo con la fuente puntual de 12.95 MBq, por lo que se varió la actividad de la fuente puntual desde una actividad de 11.1 MBq hasta 51.8 MBq, con estas actividades se encontró una tasa máxima de conteo para las fuentes con actividad mayor a 18.5 MBq (Fig. 25), sin embargo, la distancia a la cual se encontraba la tasa máxima de conteo era distinta para cada actividad y además el tiempo muerto, marcado por el equipo, se elevaba hasta un 90% (Tabla 12, Anexos), es decir, había más pérdida que cuentas detectadas, esto se atribuye a que la fuente era muy alta.

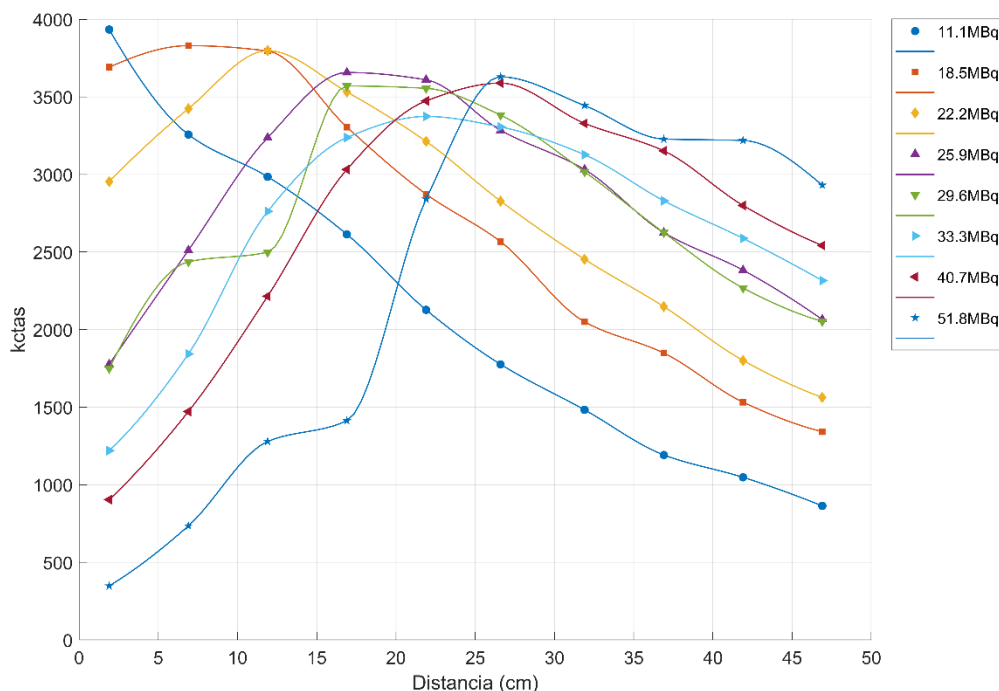


Fig. 25. Gráfica de tasa máxima de conteo para fuentes puntuales de 11.1 MBq a 51.8 MBq.

Tomando en cuenta lo anterior, se procedió a cambiar la actividad de la fuente puntual con actividades menores, desde los 0.37 MBq hasta 3.7 MBq, en pasos de 0.37 MBq, pero para ninguna de estas fuentes se encontró la tasa máxima de conteo (Fig. 26), por el contrario, las cuentas detectadas iban en aumento conforme se acercaba el detector a la fuente tal como se muestra en la Tabla 13 en la sección de Anexos.

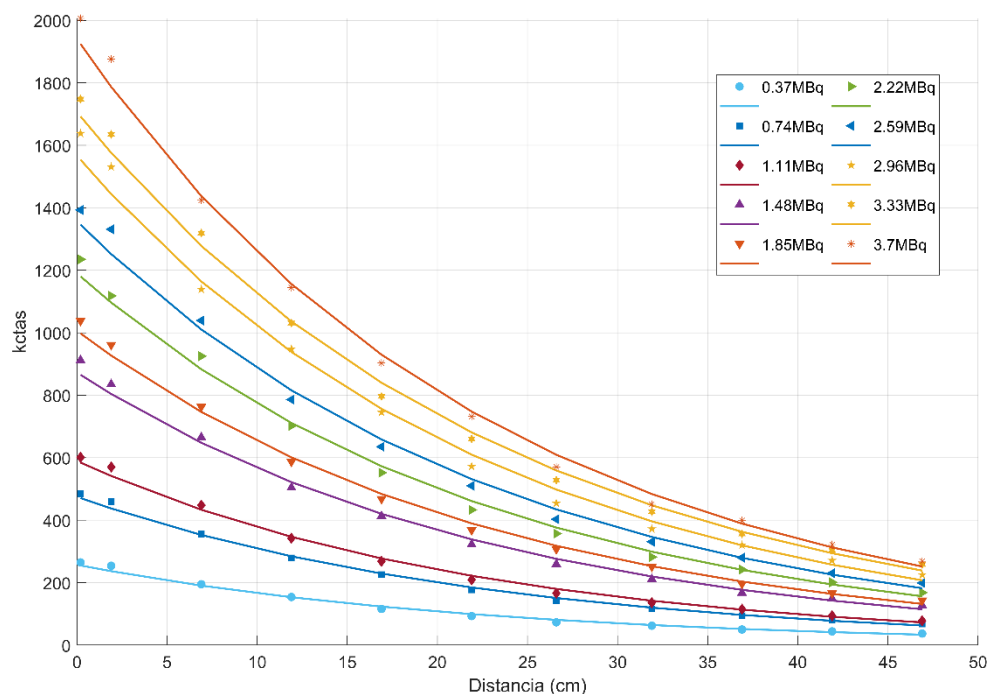


Fig. 26. Gráfica de tasa máxima de conteo para fuentes puntuales de 0.37 MBq a 3.7 MBq.

En la gráfica (Fig. 27) se muestra el comportamiento del tiempo muerto proporcionado por el equipo para cada una de las fuentes, además se observa un punto rojo correspondiente al tiempo muerto que se obtiene por imagen en una adquisición utilizando un protocolo clínico a un paciente, se pudo ver que dichos tiempos muertos van en aumento conforme aumenta el número de kctas detectadas, también se puede apreciar que aún para la fuente de menor actividad (0.37 MBq) dicho tiempo muerto es mayor a 1.25%, sin embargo, se observó que en las adquisiciones que se hacen clínicamente, específicamente en las adquisiciones SPECT-CT que se realizan a pacientes que reciben terapia con ^{177}Lu -PSMA, se obtiene una tasa de cuentas registradas de entre 10 y 15 kctas por cada imagen de 15 segundos (las imágenes obtenidas en este trabajo se adquirieron bajo las mismas condiciones) y un tiempo muerto menor a 1%, estos datos corresponden al punto rojo mostrado en la Fig. 27, por lo que se puede decir que la tasa de cuentas que se espera obtener en una adquisición a un paciente está por debajo de la fuente puntual de menor actividad, aunado a esto se observa que el tiempo muerto obtenido para los pacientes está por debajo de los obtenidos con cada una de las fuentes a pesar de que la actividad administrada al paciente es de 7400 MBq, es decir, es mucho mayor a la actividad empleada para cada una de las fuentes puntuales, por lo tanto no se tomó en cuenta el factor de corrección por tiempo muerto.

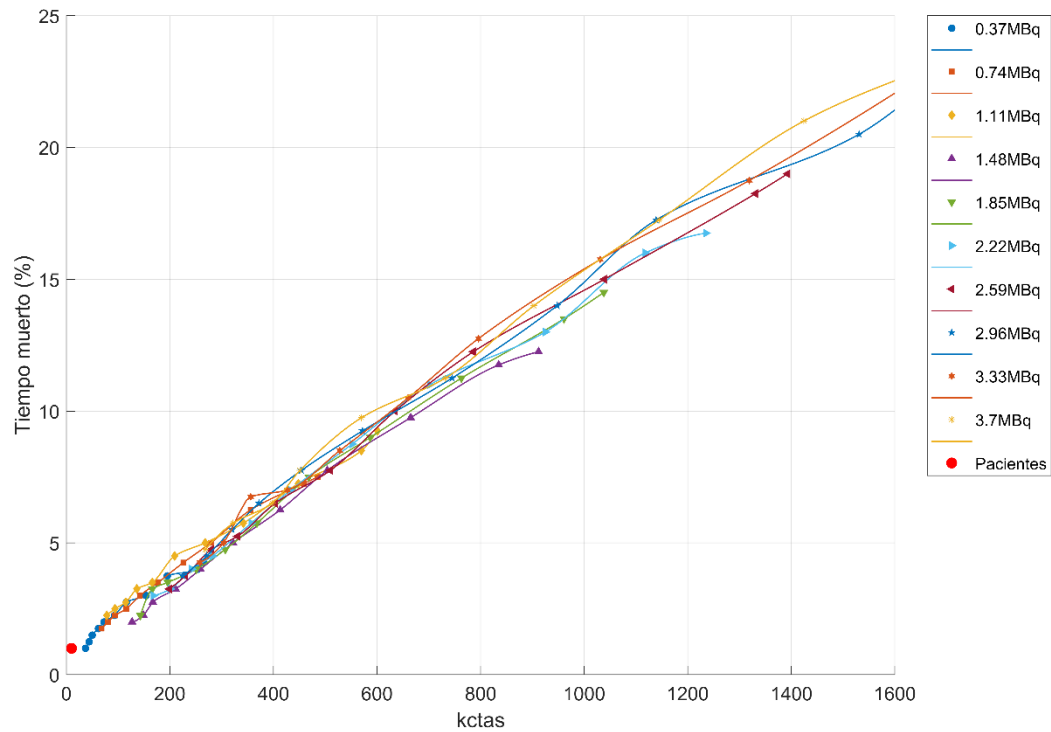


Fig. 27. Gráfica de tiempo muerto para fuentes puntuales de 0.37 MBq a 3.7 MBq.

Finalmente, para el factor de corrección por efecto de volumen parcial se utilizó el maniquí *Flangeless Deluxe PET*, el cual se rellenó con agua bidestilada y cada uno de los cilindros de distintos diámetros se rellenó con una concentración de $0.00185 \frac{MBq}{mm^3}$, al igual que el factor de calibración, la adquisición se hizo siguiendo los parámetros establecidos en las Tablas 2, 3 y 4, con excepción del número de adquisiciones ya que solo se hizo una cama debido al tamaño del maniquí.

Después obtener la adquisición SPECT-CT del maniquí se procedió a realizar los VOI de cada uno de los cilindros con ayuda del programa 3D Slicer (Fig. 28), a partir de estos VOI se calcularon los coeficientes de recuperación RC_i utilizando la ecuación 12.

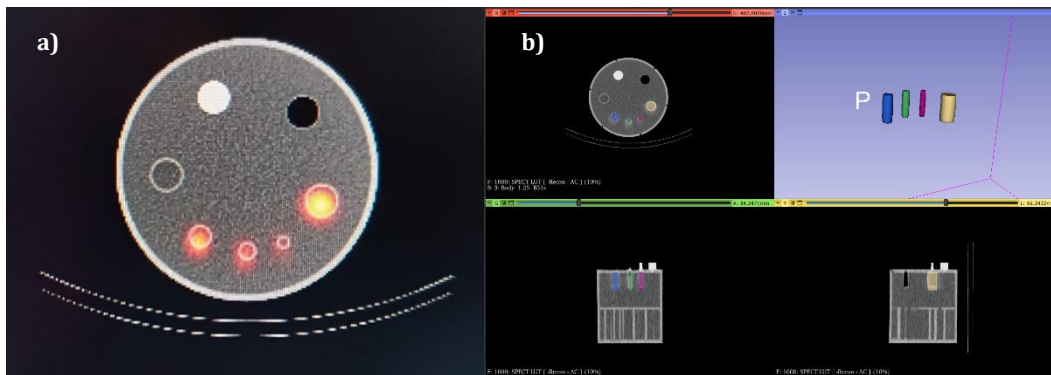


Fig. 28. a) Adquisición del maniquí para la obtención del factor de corrección por efecto de volumen parcial. b) Delimitación de los cilindros en 3D Slicer.

Se hizo una gráfica (Fig. 29) de los coeficientes de recuperación obtenidos en función del volumen de cada cilindro, a la cual se le realizó un ajuste logarítmico, tal como se muestra en la curva, donde se obtuvo la ecuación $0.5981 \ln(0.1484x)$ correspondiente al comportamiento de los RC_i .

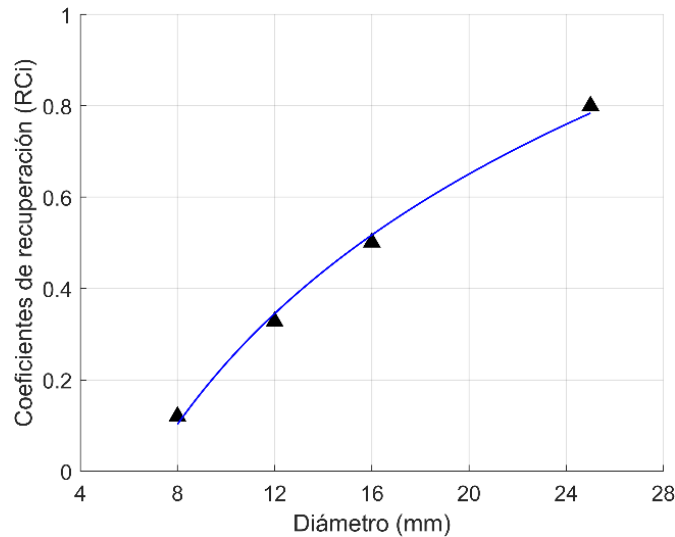


Fig. 29. Gráfica del comportamiento de los coeficientes de recuperación en función del tamaño de los cilindros del maniquí.

Se puede observar que hay una mayor pérdida de actividad en los cilindros con los diámetros de 8, 12 y 16 mm, es decir los de menor volumen, tal como se esperaba, ya que hay mayor pérdida de actividad conforme disminuye el volumen, lo cual se da justamente en el efecto de volumen parcial, ya que este afecta la determinación de la actividad en estructuras pequeñas debido a la subestimación de la concentración de la actividad por las limitaciones que hay en regiones con baja resolución espacial (inferior a $3 \cdot \text{FWHM}$); conforme aumenta el diámetro de los cilindros los coeficientes de recuperación comienzan a aumentar, tal como se observa en el caso del cilindro de 25 mm de diámetro, el cual está por arriba de 0.8, de manera que conforme aumento el tamaño de los cilindros ya no hay una pérdida de cuentas relevante, esto ocurre debido a que el tamaño es mayor a la resolución espacial del sistema.

En este caso, el sistema SPECT-CT Symbia T6 con el que se cuenta en el INCAN, tiene una resolución espacial extrínseca de 12.5 mm al utilizar colimadores de media energía [37], dado que no se tomaron en cuenta órganos con dimensiones menores a 3 veces la resolución espacial del equipo SPECT-CT para el cálculo de dosis, este factor de corrección se despreció.

Se puede considerar que los factores no son erróneos, ya que dichos factores dependen de distintos factores, como por ejemplo el protocolo utilizado, el propio sistema, entre otros, de manera que los factores de corrección obtenidos en este trabajo únicamente se utilizaron en las adquisiciones de los pacientes del INCan.

De esta forma se obtuvieron los 5 factores de corrección necesarios para obtener los valores de dosis absorbida a partir de las adquisiciones SPECT-CT de los pacientes, dichos valores se resumen en la Tabla 5.

Tabla 5. Valores de los factores de corrección calculados e intrínsecos del equipo SPECT-CT Symbia T6 del departamento de Medicina Nuclear del INCan.

Factores de corrección	
<i>Factores calculados</i>	
Factor de calibración	$25.806 \pm 1.399 \frac{cps}{MBq}$
Corrección por tiempo muerto	No se tomó en cuenta
Corrección por efecto de volumen parcial	$0.5981 \ln(0.1484 x)$
<i>Factores intrínsecos</i>	
Corrección por atenuación	Realizados por el equipo
Corrección por dispersión	SPECT-CT Symbia T6

4.2. Segmentación de los órganos fuente

Se adquirieron 5 pacientes, correspondientes a la población de pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y que fueron atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología durante el año.

El proceso de adquisición consistió en administrar la terapia de ^{177}Lu -PSMA al paciente, la cual se administró vía intravenosa, la administración tuvo una duración de una hora, una vez terminada la administración del radiofármaco se esperó durante una hora para realizar la adquisición SPECT-CT, dicha adquisición se hizo siguiendo los parámetros establecidos en las Tablas 2, 3 y 4. Las siguientes 3 adquisiciones se hicieron a las 24, 48 y 72 horas posteriores a la administración de la terapia.

Una vez que se tuvieron las imágenes SPECT-CT reconstruidas, se utilizó el programa 3D Slicer, con el cual se segmentaron los órganos de interés, tomando en cuenta la biodistribución del ^{177}Lu -PSMA se segmentaron las glándulas submandibulares izquierda y derecha, glándulas parótidas izquierda y derecha, hígado, bazo, riñón izquierdo y riñón derecho, vejiga y próstata, esta última solo se segmentó en aquellos pacientes que no tuvieran resección quirúrgica.

En la Fig. 30 se muestra un ejemplo de las segmentaciones realizadas, se segmentó corte a corte cada órgano utilizando la adquisición de la CT, esto para mayor precisión en la segmentación.

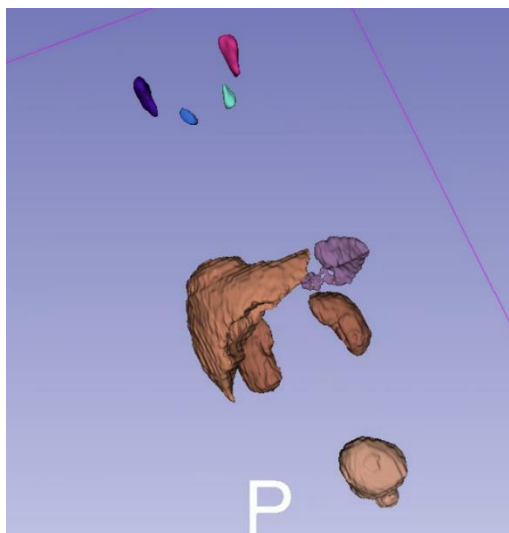


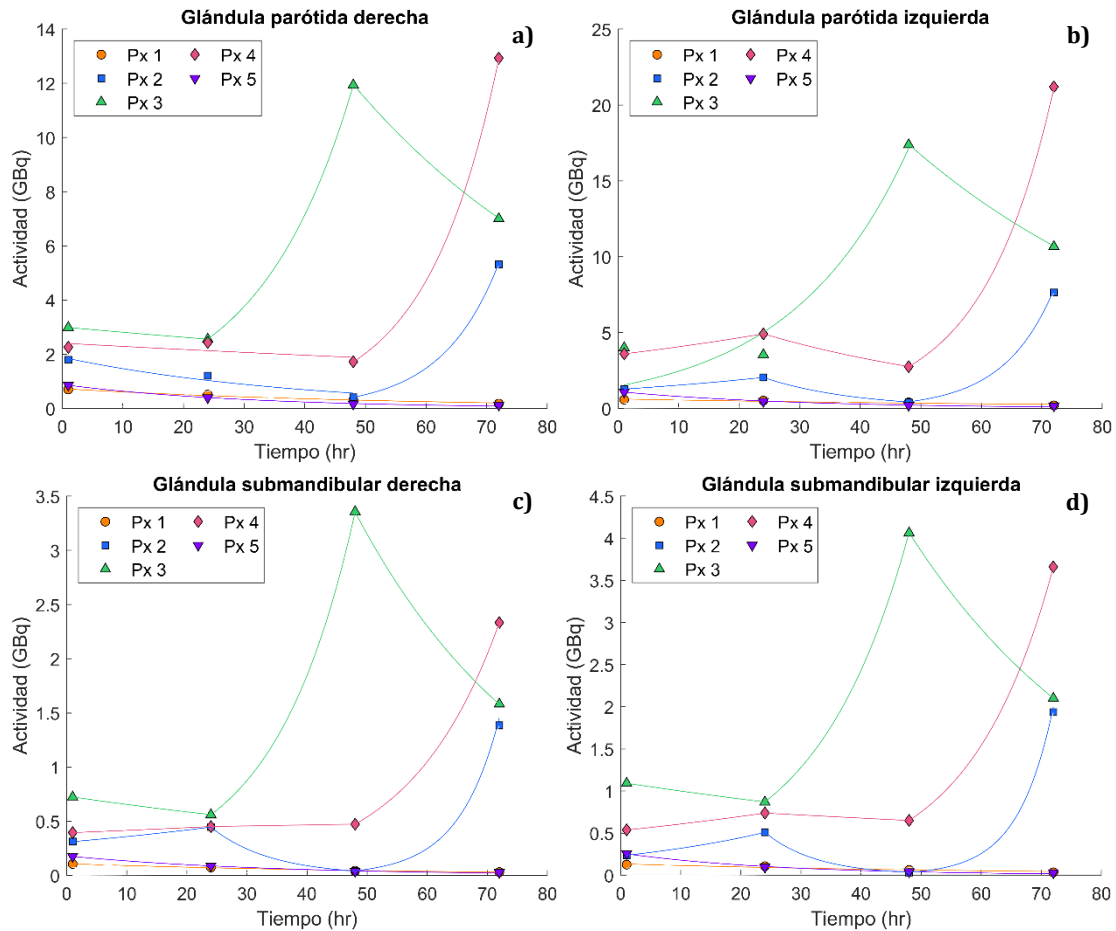
Fig. 30. Segmentación de órganos en 3D Slicer.

4.3. Dosimetría interna

Para obtener la dosimetría interna de cada paciente adquirido se utilizaron las segmentaciones mencionadas en la sección anterior, para posteriormente obtener las curvas de actividad-tiempo a partir de ajustes realizados en Matlab y la actividad acumulada usando la ecuación 13, es decir, el área bajo la curva de la curva actividad-tiempo.

Dichas curvas actividad-tiempo se realizaron para cada uno de los órganos segmentados, para obtener la actividad se obtuvo el número de cuentas de la imagen SPECT, con ayuda del programa 3D Slicer, utilizando la segmentación realizada, dichos valores de cuentas se multiplicaron por los factores de corrección obtenidos, en este caso únicamente se multiplico por el factor de calibración.

En la Fig. 31 se muestran las curvas actividad-tiempo para cada uno de los órganos para los 5 pacientes, en el caso de la próstata, el paciente 2 no presento información sobre la próstata debido a que previo a la terapia tuvo resección quirúrgica de la misma.



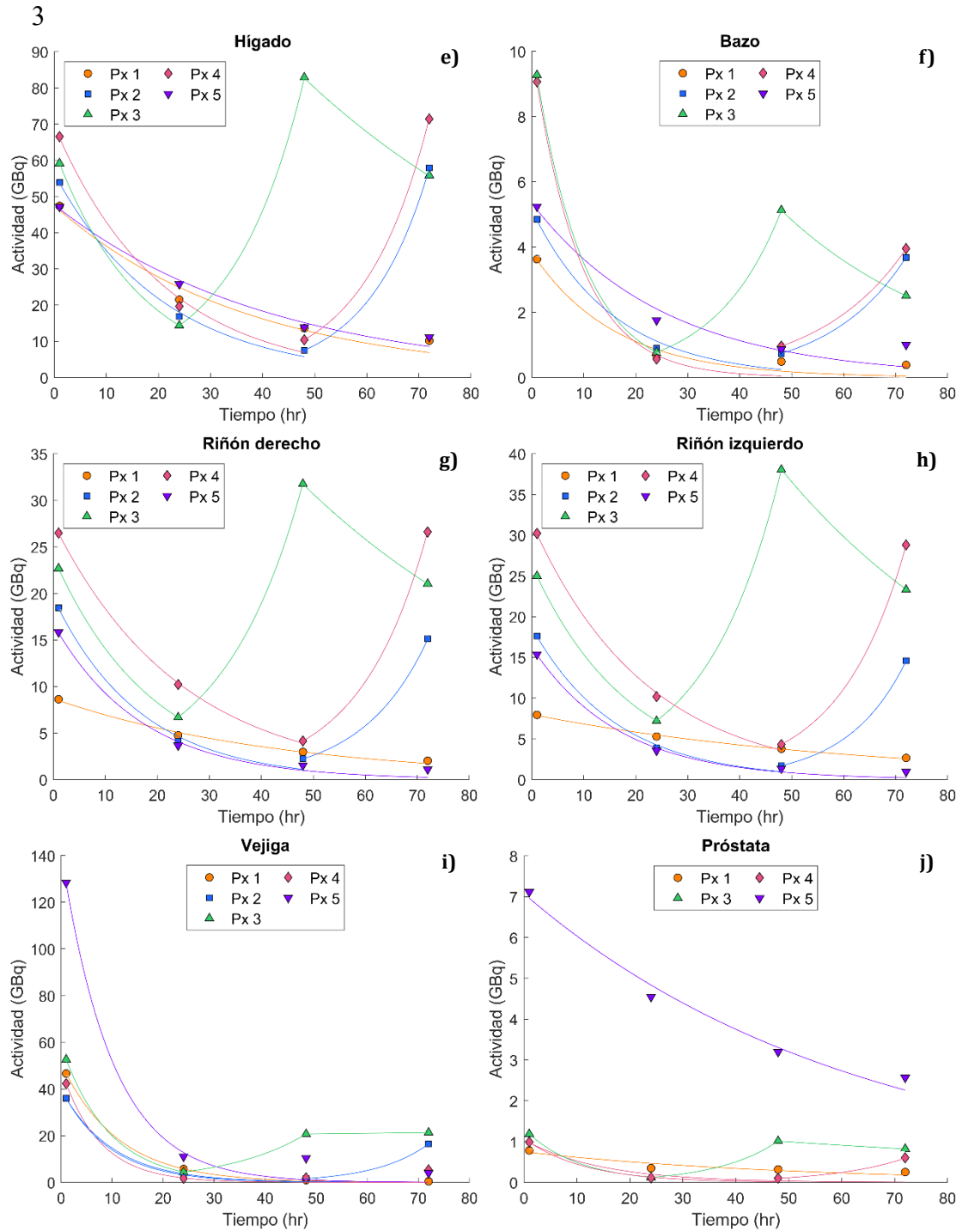


Fig. 31. Curvas de actividad tiempo de los órganos a) glándula parótida derecha, b) glándula parótida izquierda, c) glándula submandibular derecha, d) glándula submandibular izquierda, e) hígado, f) bazo, g) riñón derecho, h) riñón izquierdo, i) vejiga y j) próstata.

De la Fig. 31, se observa que todas las curvas presentan diferentes comportamientos, idealmente se esperaba que cada curva tuviera un comportamiento monoexponencial o biexponencial, es decir, que hubiera una subida en la curva, correspondiente a la fase de captación y una bajada correspondiente a la fase de eliminación del radiofármaco, sin embargo, no se obtuvo este comportamiento salvo en el caso de los pacientes 1 y 5, a los cuales se les hizo un ajuste monoexponencial, tomando en cuenta que la fase de captación ocurrió en la hora posterior a la administración del radiofármaco y antes de la toma de la adquisición, es decir, en las curvas solo vemos la fase de eliminación.

Para el paciente 2, 3 y 4 cada curva fue distinta, por lo que se ajustaron 2 o 3 funciones exponenciales dependiendo el caso, esto para las glándulas parótidas, glándulas submandibulares, hígado, bazo y riñones, para todos los casos se consideró que la fase de captación ocurrió desde la administración y durante la hora previa a la primera adquisición SPECT-CT.

Las curvas actividad-tiempo correspondientes a la vejiga y la próstata para los pacientes 2, 3 y 4 presentaron un comportamiento más similar a lo esperado, sin embargo, se puede ver que hay una fase de eliminación, pero para la última adquisición vuelve a existir un aumento en la actividad acumulada.

También se observó que las actividades obtenidas en la vejiga, para todos los pacientes, son bastante elevadas, esto se puede asociar a que más del 50% del ^{177}Lu -PSMA se excreta en la orina, de manera que la principal vía de eliminación es por excreción renal es [24], y dado que la vejiga es el órgano que almacena la orina, esta podría haber presentado una alta retención de orina durante las adquisiciones, a pesar de que se le solicitó a cada paciente acudir al sanitario antes de realizar la adquisición.

El mismo caso ocurre en los riñones, donde se puede apreciar que las actividades acumuladas para ambos riñones también son elevadas, esto nuevamente se relaciona con el hecho de que la excreción urinaria es la vía principal de eliminación.

Tabla 6. Valores de dosis absorbida (Gy), obtenidos en el software IDAC-Dose 2.1, correspondiente a cada órgano para cada paciente tratado con terapia de ^{177}Lu -PSMA y límites de dosis a órganos de medicina nuclear (MN) y radioterapia (RT).

Dosis absorbida (Gy) por paciente							
Región	PX 1	PX 2	PX 3	PX 4	PX 5	Límites de dosis a órganos	
	Dosis (Gy)	Dosis (Gy)	Dosis (Gy)	Dosis (Gy)	Dosis (Gy)	Límites de RF	Límites de RT
Glándula parótida izquierda	0.005	0.016	0.081	0.052	0.004	9.2 - 32 Gy	$D_{media} = 25 \text{ Gy (bilateral)}$
Glándula parótida derecha	0.004	0.012	0.055	0.030	0.003	9.2 - 32 Gy	$D_{media} = 25 \text{ Gy (bilateral)}$
Glándula submandibular derecha	0.001	0.003	0.014	0.006	0.001	9.2 - 32 Gy	$D_{media} = 25 \text{ Gy (bilateral)}$
Glándula submandibular izquierda	0.001	0.003	0.018	0.009	0.001	9.2 - 32 Gy	$D_{media} = 25 \text{ Gy (bilateral)}$
Bazo	0.003	0.006	0.012	0.007	0.006	Desconocido	$D_{media} = 40 \text{ Gy}$
Riñón derecho	0.009	0.013	0.037	0.023	0.007	23 - 26 Gy	$D_{media} = 18 \text{ Gy}$
Riñón izquierdo	0.011	0.011	0.041	0.025	0.007	23 - 26 Gy	$D_{media} = 18 \text{ Gy}$
Hígado	0.008	0.008	0.017	0.010	0.009	~35 - 50 Gy	$D_{media} = 30 - 32 \text{ Gy}$
Vejiga	0.115	0.106	0.261	0.084	0.291	Desconocido	$D_{m\acute{a}x} < 65 \text{ Gy}$
Próstata	0.020	-	0.027	0.012	0.225	Desconocido	$D_{media} = 70 \text{ Gy}$

En la Tabla 6 se muestran los valores obtenidos de dosis absorbida para cada órgano fuente considerados para cada uno de los pacientes, dichos valores de dosis absorbida se obtuvieron en el software IDAC-Dose 2.1, esto debido a que como se mencionó anteriormente, no existen aún, para consulta, valores S para el ^{177}Lu , como los hay para otros radionúclidos.

En la Fig. 32 se observa un ejemplo de las curvas proporcionadas en el software IDAC-Dose 2.1, en el que se introdujeron los datos obtenidos de actividad en cada adquisición, sin embargo, en los casos de los pacientes 2, 3 y 4 se introdujeron los valores de actividad acumulada, esto debido a que por la forma de las curvas el software no era capaz de ajustar una curva.

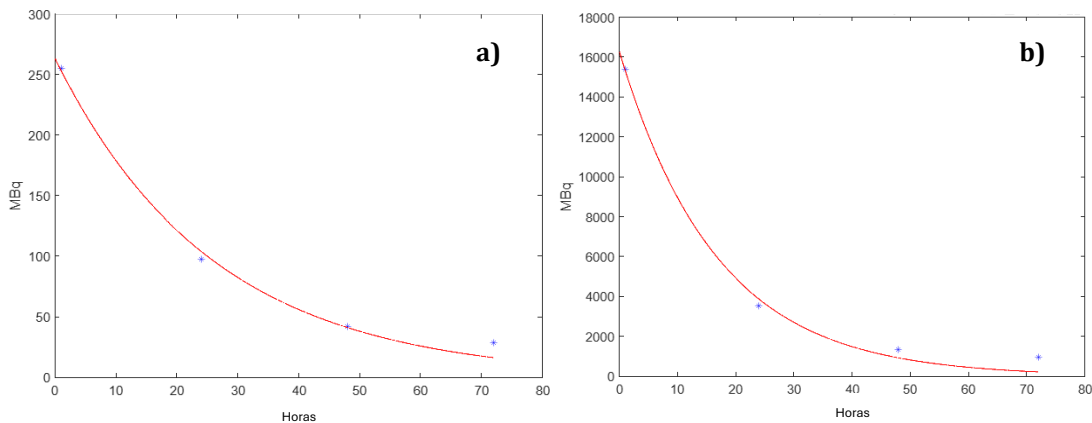


Fig. 32. Curvas actividad tiempo obtenidas en el software IDAC-Dose 2.1 del paciente 5 de a) glándula submandibular izquierda y b) vejiga.

Se puede notar (Tabla 6) que todos los valores están por debajo de los límites de dosis a órganos en terapia con radiofármacos, recordando que se toman en cuenta los límites de radioterapia mostrados en la tabla únicamente para los órganos que no tienen un límite establecido en terapia con radiofármacos, dado que actualmente no se tienen bien establecidos los límites de dosis a todos los órganos debido a la ingesta de un radiofármaco.

Los órganos con menor dosis recibida fueron las glándulas salivales, es decir, glándulas parótidas y submandibulares, cuyos valores están por debajo de 0.01 Gy, se ha encontrado que la dosis absorbida acumulada durante 6 ciclos de tratamiento es de aproximadamente 28 Gy en glándulas salivales [7], o bien la dosis absorbida media recibida en un ciclo es de aproximadamente 0.44 a 0.58 Gy [60] y los datos obtenidos en este trabajo corresponden a un solo ciclo, por lo que se tienen valores muy por debajo de lo reportado.

Por otra parte, el órgano con mayor dosis recibida fue la vejiga, aunque de igual forma se encuentra por debajo de los límites establecidos, es decir, no generan un riesgo, estos valores se encuentran entre 0.1 y 0.3 Gy para un ciclo de tratamiento, se puede atribuir el aumento en el valor a que la orina es una vía de eliminación la cual se contiene en dicho órgano.

En el caso de los riñones se obtuvieron valores de dosis menores a 0.05 Gy en los 5 pacientes, y se han reportado valores en un ciclo de 0.39 Gy [60] y de hasta 19 Gy durante los 6 ciclos del tratamiento con ^{177}Lu -PSMA [7].

En cuanto al hígado y el bazo, se puede observar que los valores de dosis están entre 0.008 y 0.017 Gy y entre 0.003 y 0.012 Gy respectivamente [60], existen valores publicados que dicen que en un ciclo las dosis recibidas en estos órganos son de aproximadamente 0.1 Gy en hígado y 0.006 Gy en el bazo, por lo cual se puede decir que los valores que se obtuvieron están dentro de lo esperado.

También se observa que el paciente 5 recibió una dosis mucho mayor en la próstata en comparación de los otros 3 pacientes, recordando que el paciente 2 presentaba resección quirúrgica, ya que este paciente tuvo una dosis de 0.225 Gy, mientras que los otros presentaron dosis menores a 0.03 Gy, esta diferencia se puede atribuir al estado del paciente, ya que este presentaba un grado más avanzado de mCPRC, lo que puede influir en el aumento de la captación

Posteriormente se compararon los valores de dosis absorbida obtenidos en el software IDAC-Dose 2.1 con el software MIRDcalc, ambos de libre acceso, en este último se ingresaron los valores de actividad acumulada obtenidos a partir de las curvas de actividad-tiempo de la Fig. 30 utilizando la ecuación 13, IDAC-Dose 2.1 está basado en Matlab mientras que MIRDcalc está basado en Excel, lo que hace a ambos de fácil uso, además en la literatura se menciona que los coeficientes de dosis calculados con MIRDcalc e IDAC-Dose muestran una excelente concordancia general pues además ambos softwares utilizan los mismos modelos y los mismos datos de desintegración de radionúclidos [51].

Por lo anterior es que se decidió comparar los valores obtenidos con IDAC-Dose y con MIRDcalc, en la Tabla 7 se muestran los valores obtenidos para el paciente 1, en el cual se presentan mayores diferencias entre los valores obtenidos, hasta un 22% en el caso de la glándula parótida izquierda esto se puede deber a que, como se mencionó antes, ambos softwares toman en cuenta a las glándulas parótidas dentro de las glándulas salivales, al igual que las glándulas submandibulares, es decir, reportan las dosis absorbidas para ambos órganos como una sola estructura sin considerar el número de glándulas ni la ubicación de las mismas, esto se puede corroborar ya que todas las glándulas parótidas y submandibulares presentan diferencias por arriba del 6%. Lo mismo ocurriría con los riñones, ya que estos también presentan mayor diferencia (16%).

Además, se pueden atribuir estas diferencias entre softwares, ya que como se había mencionado antes, en MIRDcalc se introdujeron los valores de actividad acumulada que se obtuvieron a partir de los ajustes realizados en Matlab, mientras que IDAC-Dose 2.1 realiza su propio ajuste y en base a eso obtiene las actividades acumuladas, porque lo que pudieron existir discrepancias en dichas actividades acumuladas y por ende al obtener los valores de dosis absorbida, estos variaron entre sí.

Tabla 7. Comparación de valores de dosis absorbida (Gy) de cada órgano para el paciente 1.

Dosis absorbida (Gy)			
Región	Paciente 1		
	MIRDcalc	IDAC-Dose 2.1	Diferencia (%)
Glándula parótida izquierda	0.004	0.005	22.904
Glándula parótida derecha	0.004	0.004	6.345
Glándula submandibular derecha	0.001	0.001	11.165
Glándula submandibular izquierda	0.001	0.001	14.866
Bazo	0.003	0.003	-1.712
Riñón derecho	0.008	0.009	5.363
Riñón izquierdo	0.009	0.011	16.126
Hígado	0.008	0.008	3.351
Vejiga	0.112	0.115	2.609
Próstata	0.019	0.020	8.416

En la Tabla 8 se puede ver el caso para el paciente 2, el cual presenta valores de dosis absorbida más similares entre MIRDcalc y IDAC-Dose 2.1, lo mismo ocurre para los pacientes 3 y 4 (Tabla 9 y 10), en estos casos, y recordando las curvas de actividad-tiempo (Fig. 31), dado que las curvas para estos pacientes no presentaron un comportamiento como el esperado, los ajustes realizados en Matlab fueron de 2 o 3 exponenciales, por lo que el software IDAC-Dose 2.1 no daba la opción de realizar ajustes de esta manera y tampoco proporcionaba un buen ajuste, por lo tanto en ambos softwares se metieron los valores de actividad acumulada obtenidos a partir de las curvas ajustadas por Matlab, es por ello que hay mayor similitud en los resultados, ya que únicamente se multiplican dichos valores por el valor S, tal como lo indica la ecuación 14.

Tabla 8. Comparación de valores de dosis absorbida (Gy) de cada órgano para el paciente 2.

Dosis absorbida (Gy)			
Región	Paciente 2		
	MIRDcalc	IDAC-Dose 2.1	Diferencia (%)
Glándula parótida izquierda	0.016	0.016	0.000
Glándula parótida derecha	0.012	0.012	0.000
Glándula submandibular derecha	0.003	0.003	-0.719
Glándula submandibular izquierda	0.003	0.003	-0.667
Bazo	0.006	0.006	-0.335
Riñón derecho	0.013	0.013	-0.800
Riñón izquierdo	0.012	0.011	-1.754
Hígado	0.008	0.008	-0.367
Vejiga	0.107	0.106	-0.943
Próstata	-	-	-

Tabla 9. Comparación de valores de dosis absorbida (Gy) de cada órgano para el paciente 3.

Dosis absorbida (Gy)			
Región	Paciente 3		
	MIRDcalc	IDAC-Dose 2.1	Diferencia (%)
Glándula parótida izquierda	0.082	0.081	-0.369
Glándula parótida derecha	0.056	0.055	-0.362
Glándula submandibular derecha	0.014	0.014	-0.719
Glándula submandibular izquierda	0.019	0.018	-0.543
Bazo	0.012	0.012	0.000
Riñón derecho	0.037	0.037	-0.274
Riñón izquierdo	0.042	0.041	-1.214
Hígado	0.017	0.017	-0.592
Vejiga	0.262	0.261	-0.383
Próstata	0.029	0.027	-4.015

Tabla 10. Comparación de valores de dosis absorbida (Gy) de cada órgano para el paciente 4.

Dosis absorbida (Gy)			
Región	Paciente 4		
	MIRDcalc	IDAC-Dose 2.1	Diferencia (%)
Glándula parótida izquierda	0.052	0.052	-0.581
Glándula parótida derecha	0.030	0.030	-0.334
Glándula submandibular derecha	0.006	0.006	-0.321
Glándula submandibular izquierda	0.009	0.009	-0.428
Bazo	0.007	0.007	-0.442
Riñón derecho	0.024	0.023	-0.427
Riñón izquierdo	0.025	0.025	-0.402
Hígado	0.010	0.010	0.000
Vejiga	0.085	0.084	-1.314
Próstata	0.012	0.012	-1.739

Finalmente, para el paciente 5 (Tabla 11), al comparar valores con ambos softwares se obtuvieron menores diferencias en comparación al paciente 1, pese a que en este caso con el software IDAC-Dose 2.1 también se utilizaron los ajustes de las curvas actividad tiempo proporcionadas por el mismo software, es decir los ajustes hechos en Matlab y en el software eran muy similares.

Tabla 11. Comparación de valores de dosis absorbida (Gy) de cada órgano para el paciente 5.

Dosis absorbida (Gy)			
Región	Paciente 5		
	MIRDcalc	IDAC-Dose 2.1	Diferencia (%)
Glándula parótida izquierda	0.004	0.004	0.272
Glándula parótida derecha	0.003	0.003	0.662
Glándula submandibular derecha	0.001	0.001	1.198
Glándula submandibular izquierda	0.001	0.001	-0.766
Bazo	0.006	0.006	-0.630
Riñón derecho	0.007	0.007	-0.135
Riñón izquierdo	0.007	0.007	-1.857
Hígado	0.008	0.009	5.233
Vejiga	0.278	0.291	4.467
Próstata	0.192	0.225	14.667

En este último paciente se observa que la próstata tuvo una dosis mayor a la de los demás pacientes, la cual estaba entre 0.01 y 0.03 Gy, sin embargo, en este caso es de aproximadamente 0.2 Gy, además las dosis de los demás órganos son ligeramente menores que las de los otros pacientes, esto podría indicar que el radiofármaco se direccionó y acumuló más en la próstata.

5. Discusión

Los pacientes tratados con la terapia de ^{177}Lu -PSMA en el Instituto Nacional de Cancerología presentaron dosis absorbidas a órganos variables, como se mencionó en la sección anterior, las curvas actividad-tiempo, mostradas en la Fig. 31, para cada órgano en cada uno de los pacientes no presentaron el comportamiento esperado, es decir, donde solo hubiera una fase de eliminación, sino que por el contrario cada paciente tuvo distintas fases (eliminación y captación), a excepción del paciente 1 y 5, quienes si presentaron el comportamiento esperado, mientras que los pacientes 2, 3 y 4 tuvieron comportamientos un poco más parecidos entre sí, pero las dosis en cada órgano tuvieron variaciones entre si pues a pesar de tener comportamientos similares las actividades acumuladas para cada uno fueron distintas.

Cabe destacar que, al haber obtenido curvas de actividad-tiempo distintas para cada pacientes y órgano, es decir con un comportamiento variable entre sí, se pudo verificar la no viabilidad de realizar dosimetría interna a pacientes que reciben terapia de ^{177}Lu -PSMA en el INCa a partir de una sola adquisición SPECT-CT, ya que cada paciente presenta diferente comportamiento de captación y eliminación del radiofármaco, por lo que realizar una curva actividad-tiempo promedio de los 5 pacientes obtenidos no fue posible.

En cuanto a la variabilidad del comportamiento de las curvas actividad-tiempo y las dosis absorbidas obtenidas se puede decir que se observó un patrón entre los 5 pacientes, por un lado, el paciente 1 y 5 son pacientes a los que ya no se les continuara dando el tratamiento, esto debido a que luego de la toma, en la cual se realizaron las adquisiciones, ambos pacientes ya no respondieron bien al tratamiento y por tanto ya no fueron candidatos para seguir con el próximo ciclo de dosis.

Por otro lado, para los pacientes 2, 3 y 4, en quienes se observó un comportamiento similar, la terapia continuó siendo una buena opción de tratamiento, pues luego de la toma se observó que dichos pacientes respondieron bien a la terapia y por ende seguían siendo candidatos a un siguiente ciclo de terapia; cabe recalcar que la interpretación de los resultados de dicha terapia fue realizada por los médicos del departamento y los datos obtenidos en este trabajo no se tomaron en cuenta para ello.

Aunque no se sabe si el comportamiento de la biodistribución del ^{177}Lu -PSMA en los pacientes del INCa incluidos en este trabajo es un indicativo para saber si son candidatos o no para seguir con los siguientes ciclos del tratamiento, los resultados obtenidos en este trabajo muestran la necesidad de futuros estudios, en conjunto con la parte médica, para determinar si la biodistribución es una variable predictiva viable para la determinación de la administración de la terapia.

Tal como se mencionó en la sección de resultados, los valores de dosis absorbida obtenidos para cada uno de los órganos delimitados y estudiados en este trabajo, pese a ser diferentes entre cada uno de los pacientes, se encuentran dentro de los límites establecidos para terapia con radiofármacos, y para radioterapia en los casos en los cuales aún no hay información de

dichas dosis en esos órganos, lo cual permite ver que la terapia con ^{177}Lu -PSMA para pacientes diagnosticados con cáncer de próstata resistente a la castración que son tratados en el INCan, no proporciona riesgo alguno en dichos órganos considerando los 6 ciclos del tratamiento que reciben los pacientes.

Como se mencionó, las glándulas parótidas y submandibulares fueron los órganos que recibieron menor dosis, sin embargo es importante mencionar que, el software engloba a las glándulas salivales en una sola categoría, es decir que el cálculo de la dosis se hace con un solo valor S, pero las glándulas salivales incluyen a las glándulas parótidas, submandibulares y sublinguales, cada una de estas son bilaterales, en este trabajo se segmentaron glándulas parótidas y submandibulares por separado, por lo que esta puede ser una de las razones por las cuales los valores obtenidos en el software no son como los reportados.

Lo mismo ocurre para los riñones, ya que el software toma en cuenta a los riñones de manera bilateral, y en este caso se obtuvo la dosis para cada riñón por separado, de manera que puede existir una discrepancia en los valores de dosis obtenidos por dicha razón, además al igual que en la vejiga, son órganos que intervienen en la vía de eliminación renal, por lo que sus valores pueden aumentar debido a la acumulación de la orina.

Aunado a esto, es importante recalcar que la vejiga es un órgano al que debe realizarse dosimetría dinámica, es decir que se debe utilizar un modelo que incluya las características fisiológicas de la vejiga [61], ya que esta va a almacenar un volumen variable de orina, esto incluso se observó en la segmentación ya que hubo casos en que la vejiga tenía un cierto tamaño en el SPECT, mientras que en la CT el tamaño era mayor, y esto se debe principalmente a que aumento en volumen debido a la acumulación de orina en la misma, de manera que la dosimetría por imágenes SPECT-CT al no ser modelo dinámico puede generar una variación de los valores obtenidos, además de que IDAC-Dose 2.1 únicamente proporcione el valor de dosis en las paredes de la vejiga, no en su contenido.

El uso de softwares en este trabajo fue la opción más viable debido a la falta de información de manera gratuita sobre valores S, como se mencionó anteriormente hay poca información sobre dosimetría con ^{177}Lu -PSMA, por lo tanto no hay suficientes recursos publicados, tal como lo hay para otros radionúclidos, dichos softwares utilizan una base de datos con los valores S obtenidos por Monte Carlo y basándose en recomendaciones de la ICRP, lo cual hace que los resultados proporcionados sean confiables.

Es importante mencionar que solamente se tomaron en cuenta para la dosimetría los órganos fuente, es decir los órganos donde se biodistribuye el $^{177}\text{Lu-PSMA}$, debido a que como se obtuvo en este trabajo, las dosis a dichos órganos son bajas y no hay órganos de riesgo, pues el $^{177}\text{Lu-PSMA}$ se concentra más en las lesiones que expresan el PSMA, es decir en las lesiones tumorales, y en este caso no se segmentó el volumen tumoral, además como se mencionó en el marco teórico, hay estudios que demuestran que pacientes que recibieron menos de 10 Gy al volumen tumoral presentaron menor respuesta a la terapia [23], mientras que pacientes que recibieron más de 10 Gy al volumen tumoral, alcanzaron una disminución mayor en el PSMA, lo que indica una mejor respuesta a la terapia [60]; por lo que realizar dosimetría al volumen tumoral sería una buena opción.

6. Conclusiones

La terapia con ^{177}Lu -PSMA para tratar a pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración en el INCan ha presentado buenos resultados, en este trabajo se buscó determinar la metodología adecuada para realizar dosimetría a dichos pacientes, se encontró que siguiendo el esquema MIRD, el cual se basa en dosimetría a partir de adquisiciones 3D, en este caso SPECT-CT, se pudieron obtener las dosis recibidas a los órganos fuente a partir de 4 adquisiciones realizadas a la hora, 24, 48 y 72 horas posteriores a la administración del radiofármaco, sin embargo sería de utilidad agregar indicaciones a los pacientes previas a la toma de las adquisiciones, tal como el no comer y/o ir al baño con cierto tiempo de anticipación, esto para tener una mejor estandarización de los datos.

Se observó que la biodistribución del ^{177}Lu -PSMA cambia con cada paciente atendido en el INCan, esto se puede deber a varios factores, tal como la metástasis, debido a esta biodistribución variable es que se obtuvieron curvas actividad-tiempo diferentes para cada paciente, razón por la cual se verificó la no viabilidad de realizar dosimetría interna a estos pacientes a partir de una sola adquisición SPECT-CT, sin embargo, es viable determinar la curva actividad-tiempo y ocupar un software para realizar la dosimetría, aunque actualmente no resulta ser viable su implementación rutinaria, principalmente por la falta de personal y falta de tiempo en el equipo debido a la alta carga de trabajo con la que cuenta el instituto, lo que complica la realización de las 4 adquisiciones a los pacientes.

Se obtuvieron valores de dosis absorbida para cada órgano por debajo de los límites establecidos para terapia con radiofármacos y radioterapia, por lo que se puede decir que no hay posibles daños y/o efectos secundarios para los pacientes tratados en el INCan, pero sería interesante realizar dosimetría a órganos, como la vejiga y glándulas salivales, siguiendo metodologías más específicas que tomen en cuenta sus características fisiológicas, esto para garantizar mayor exactitud.

Este trabajo se realizó considerando únicamente a la población recibida en el INCan, por lo que los datos obtenidos son de utilidad para este trabajo, sin embargo, es importante mencionar que lo ideal sería aumentar el número de pacientes para aumentar la estadística y que de esta manera se obtuviera una mayor base de datos para establecer conclusiones más precisas.

El presente trabajo es un inicio para seguir con la implementación de dosimetría interna a los pacientes diagnosticados con cáncer de próstata resistente a la castración tratados con 7400 MBq de ^{177}Lu -PSMA en el INCan, tomando en cuenta que es necesaria la implementación de la dosimetría al volumen tumoral, ya que a partir de esta se podría llegar a predecir si la terapia funcionará o si va a tener un buen pronóstico en los pacientes y de esta forma, incluso se podría llegar a administrar la terapia antes de ser la última línea de tratamiento en estos pacientes, sin embargo se necesitaría del apoyo de más personal, empezando por médicos especialistas, personal técnico y enfermeros.

7. Anexos

Obtención de tasa máxima de conteo para fuentes puntuales de ^{177}Lu de actividades de 11.1 a 51.8 MBq.

Tabla 12. Tasa de conteo (TC) y tiempo muerto (%) obtenido para la prueba de tasa máxima de conteo para las pruebas de 11.1 a 51.8 MBq.

Distancia (cm)	Actividad (MBq)			
	11.1		18.5	
	TC (kctas)	TM (%)	TC (kctas)	TM (%)
46.9	864	14.75	1342	21.25
41.9	1048	17.25	1532	24.50
36.9	1192	19.75	1849	28.00
31.9	1483	23.00	2050	32.50
26.9	1776	27.50	2567	37.50
21.9	2127	31.75	2873	43.75
16.9	2614	37.25	3305	50.50
11.9	2985	44.25	3796	57.50
6.9	3257	50.75	3830	64.50
1.9	3934	57.25	3691	70.50
0.2	4041	59.25	-	-
Distancia (cm)	Actividad (MBq)			
	22.2		25.9	
	TC (kctas)	TM (%)	TC (kctas)	TM (%)
46.9	1563	25.00	2065	27.75
41.9	1801	28.75	2383	31.50
36.9	2148	32.75	2625	36.25
31.9	2453	37.75	3032	41.00
26.9	2828	43.50	3284	45.75
21.9	3213	49.75	3610	51.00
16.9	3532	56.75	3657	55.25
11.9	3798	63.75	3237	62.50
6.9	3424	70.25	2511	72.50
1.9	2954	76.00	1776	77.25
0.2	-	-	-	-

* TC =Tasa de conteo (kctas)

TM = Tiempo muerto marcado en el equipo (%)

Tabla 12. Tasa de conteo (TC) y tiempo muerto (%) obtenido para la prueba de tasa máxima de conteo para las pruebas de 11.1 a 51.8 MBq (continuación).

Distancia (cm)	Actividad (MBq)			
	29.6		33.3	
	TC (kctas)	TM (%)	TC (kctas)	TM (%)
46.9	2053	32.25	2316	35.50
41.9	2268	36.25	2588	39.75
36.9	2625	41.00	2830	45.00
31.9	3017	46.75	3127	50.75
26.9	3382	52.75	3306	56.75
21.9	3555	59.25	3374	63.50
16.9	3570	66.00	3238	70.00
11.9	2499	72.50	2762	76.00
6.9	2437	78.00	1843	81.00
1.9	1749	82.25	1220	84.50
0.2	-	-	-	-
Distancia (cm)	Actividad (MBq)			
	40.7		51.8	
	TC (kctas)	TM (%)	TC (kctas)	TM (%)
46.9	2542	40.50	2931	46.75
41.9	2800	45.00	3219	51.75
36.9	3152	50.00	3228	57.00
31.9	3329	55.25	3444	63.00
26.9	3589	61.50	3269	68.75
21.9	3474	67.75	2841	74.50
16.9	3032	74.25	1413	79.75
11.9	2215	79.50	1279	84.00
6.9	1472	83.25	735	87.00
1.9	904	87.00	348	88.50
0.2	-	-	-	-

* TC =Tasa de conteo (kctas)

TM = Tiempo muerto marcado en el equipo (%)

Obtención de tasa máxima de conteo para fuentes puntuales de ^{177}Lu de actividades de 0.37 a 3.7 MBq.

Tabla 13. Tasa de conteo (TC) y tiempo muerto (%) obtenido para la prueba de tasa máxima de conteo para las pruebas de 0.37 a 3.7 MBq.

Distancia (cm)	Actividad (MBq)			
	0.37		0.74	
	TC (kctas)	TM (%)	TC (kctas)	TM (%)
46.9	37	1.00	68	1.75
41.9	44	1.25	80	2.00
36.9	50	1.50	94	2.25
31.9	62	1.75	116	2.50
26.9	73	2.00	142	3.00
21.9	93	2.25	177	3.50
16.9	116	2.75	226	4.25
11.9	154	3.00	279	5.00
6.9	195	3.75	356	6.25
1.9	254	4.00	459	7.25
0.2	265	4.25	485	7.50
Distancia (cm)	Actividad (MBq)			
	1.11		1.48	
	TC (kctas)	TM (%)	TC (kctas)	TM (%)
46.9	78	2.25	127	2.00
41.9	94	2.50	149	2.25
36.9	115	2.75	167	2.75
31.9	136	3.25	211	3.25
26.9	166	3.50	259	4.00
21.9	209	4.50	322	5.00
16.9	268	5.00	413	6.25
11.9	342	5.75	504	7.75
6.9	448	7.25	665	9.75
1.9	570	8.50	835	11.75
0.2	601	9.25	912	12.25

* TC =Tasa de conteo (kctas)

TM = Tiempo muerto marcado en el equipo (%)

Tabla 14. Tasa de conteo (TC) y tiempo muerto (%) obtenido para la prueba de tasa máxima de conteo para las pruebas de 0.37 a 3.7 MBq (continuación).

Distancia (cm)	Actividad (MBq)			
	1.85		2.22	
	TC (kctas)	TM (%)	TC (kctas)	TM (%)
46.9	143	2.25	168	3.00
41.9	166	3.25	201	3.25
36.9	196	3.50	242	4.00
31.9	251	4.00	282	4.50
26.9	307	4.75	357	5.75
21.9	368	5.75	433	7.00
16.9	468	7.50	552	8.75
11.9	587	9.00	702	11.00
6.9	763	11.25	925	13.00
1.9	961	13.50	1118	16.00
0.2	1038	14.50	1235	16.75
Distancia (cm)	Actividad (MBq)			
	2.59		2.96	
	TC (kctas)	TM (%)	TC (kctas)	TM (%)
46.9	199	3.25	225	3.75
41.9	230	3.75	271	4.50
36.9	280	4.75	320	5.50
31.9	331	5.25	372	6.50
26.9	403	6.50	454	7.75
21.9	510	7.75	572	9.25
16.9	635	10.00	745	11.25
11.9	786	12.25	948	14.00
6.9	1039	15.00	1139	17.25
1.9	1331	18.25	1531	20.50
0.2	1393	19.00	1638	22.00

Tabla 15. Tasa de conteo (TC) y tiempo muerto (%) obtenido para la prueba de tasa máxima de conteo para las pruebas de 0.37 a 3.7 MBq (continuación).

Distancia (cm)	Actividad (MBq)			
	3.33		3.7	
	TC (kctas)	TM (%)	TC (kctas)	TM (%)
46.9	258	4.25	268	4.75
41.9	304	5.00	322	5.75
36.9	356	6.75	398	6.50
31.9	427	7.00	451	7.75
26.9	528	8.50	570	9.75
21.9	660	10.50	732	11.25
16.9	796	12.75	903	14.00
11.9	1031	15.75	1145	17.25
6.9	1319	18.75	1424	21.00
1.9	1635	22.50	1876	24.75
0.2	1748	24.00	2006	26.25

* TC =Tasa de conteo (kctas)

TM = Tiempo muerto marcado en el equipo (%)

8. Referencias bibliográficas

- [1] World Health Organization, “GLOBOCAN,” <https://gco.iarc.fr/en>.
- [2] M. Luna-Gutiérrez *et al.*, “Improving Overall Survival and Quality of Life in Patients with Prostate Cancer and Neuroendocrine Tumors Using ¹⁷⁷Lu-iPSMA and ¹⁷⁷Lu-DOTATOC: Experience after 905 Treatment Doses,” *Pharmaceutics*, vol. 15, no. 7, 2023, doi: 10.3390/pharmaceutics15071988.
- [3] C. Kratochwil *et al.*, “Joint EANM/SNMMI procedure guideline for the use of ¹⁷⁷Lu-labeled PSMA-targeted radioligand-therapy (¹⁷⁷Lu-PSMA-RLT),” *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, vol. 50, no. 9, pp. 2830–2845, Jul. 2023, doi: 10.1007/s00259-023-06255-8.
- [4] S. M. B. Peters *et al.*, “Optimization of the radiation dosimetry protocol in Lutetium-¹⁷⁷-PSMA therapy: toward clinical implementation,” *EJNMMI Res*, vol. 13, no. 1, p. 6, 2023, doi: 10.1186/s13550-023-00952-z.
- [5] P. Jackson, M. Hofman, L. McIntosh, J. Buteau, and A. Ravi Kumar, “Radiation Dosimetry in ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 Therapy,” *Semin Nucl Med*, vol. 52, Dec. 2021, doi: 10.1053/j.semnuclmed.2021.11.003.
- [6] Food and Drug Administration FDA, “PLUVICTOTM (lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan) injection, for intravenous use,” https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/215833s000lbl.pdf?mscl_kid=d4809f3cab3e11ecbf5d1db14a168354.
- [7] K. Sjögreen Gleisner *et al.*, “EANM dosimetry committee recommendations for dosimetry of ¹⁷⁷Lu-labelled somatostatin-receptor- and PSMA-targeting ligands,” *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, vol. 49, no. 6, pp. 1778–1809, May 2022, doi: 10.1007/s00259-022-05727-7.
- [8] NIH Instituto Nacional del Cáncer, “Tratamiento del cáncer de próstata (PDQ®)– Versión para pacientes,” https://www.cancer.gov/espanol/tipos/prostata/paciente/tratamiento-prostata-pdq#_102.
- [9] Cigna Healthcare, “Anatomía de la próstata,” <https://www.cigna.com/es-us/knowledge-center/hw/anatoma-de-la-prstata-tp10105>.
- [10] National Comprehensive Cancer Network (NCCN), “Early-Stage Prostate Cancer,” <https://www.nccn.org/patientresources/patient-resources/guidelines-for-patients/guidelines-for-patients-details?patientGuidelineId=49>.
- [11] National Comprehensive Cancer Network (NCCN), “Advanced-Stage Prostate Cancer,” <https://www.nccn.org/patientresources/patient-resources/guidelines-for-patients/guidelines-for-patients-details?patientGuidelineId=50>.

- [12] T. M. S. Amaral, D. Macedo, I. Fernandes, and L. Costa, “Castration-Resistant Prostate Cancer: Mechanisms, Targets, and Treatment,” *Prostate Cancer*, vol. 2012, pp. 1–11, 2012, doi: 10.1155/2012/327253.
- [13] T. K. Le *et al.*, “Castration-Resistant Prostate Cancer: From Uncovered Resistance Mechanisms to Current Treatments,” *Cancers (Basel)*, vol. 15, no. 20, 2023, doi: 10.3390/cancers15205047.
- [14] S. Ferretti, C. Mercinelli, L. Marandino, G. Litterio, M. Marchioni, and L. Schips, “Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Insights on Current Therapy and Promising Experimental Drugs,” *Res Rep Urol*, vol. Volume 15, pp. 243–259, Jun. 2023, doi: 10.2147/RRU.S385257.
- [15] Prostate Cancer Foundation (PCF), “Hormone Therapy for Prostate Cancer,” <https://www.pcf.org/about-prostate-cancer/prostate-cancer-treatment/hormone-therapy-prostate-cancer/>.
- [16] E. M. Schaeffer *et al.*, “NCCN Guidelines Version 4.2024 Prostate Cancer.” [Online]. Available: <https://www.nccn.org/home/>
- [17] A. Dash, M. R. A. Pillai, and F. F. Knapp, “Production of ¹⁷⁷Lu for Targeted Radionuclide Therapy: Available Options,” *Nucl Med Mol Imaging*, vol. 49, no. 2, pp. 85–107, Jun. 2015, doi: 10.1007/s13139-014-0315-z.
- [18] S. A. Mirshahvalad, S. Farzaneh Far, and M. Abbasi, “Therapeutic Outcomes of ¹⁷⁷Lu-PSMA Targeted Therapy in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Single-Center Study,” *Asia Ocean J Nucl Med Biol*, vol. 11, no. 1, pp. 23–29, 2023, doi: 10.22038/aojnmb.2022.64964.1454.
- [19] U.S. Food and Drug Administration (FDA), “FDA D.I.S.C.O.: Burst Edition: FDA approval of Pluvicto (lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan) for the treatment of adult patients with prostate-specific membrane antigen-positive metastatic castration-resistant prostate cancer who have been treated with androgen receptor pathway inhibition and taxane-based chemotherapy,” <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-disco-burst-edition-fda-approval-pluvicto-lutetium-lu-177-vipivotide-tetraxetan-treatment-adult>.
- [20] N. Mader *et al.*, “Extended therapy with [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 in responding patients with high-volume metastatic castration-resistant prostate cancer,” *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, vol. 50, no. 6, pp. 1811–1821, May 2023, doi: 10.1007/s00259-023-06119-1.
- [21] J. Calais *et al.*, “Overall survival after ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 molecular radiotherapy in patients with metastatic castrate-resistant prostate cancer: Post-hoc analysis of a prospective phase II trial,” *Journal of Clinical Oncology*, vol. 38, no. 15_suppl, pp. 5549–5549, May 2020, doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.5549.

- [22] K. Rahbar *et al.*, “Safety and Survival Outcomes of ^{177}Lu -Prostate-Specific Membrane Antigen Therapy in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer with Prior ^{223}Ra treatment: The RALU Study,” *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 64, no. 4, pp. 574–578, Apr. 2023, doi: 10.2967/jnumed.122.264456.
- [23] E. E. Parent *et al.*, “ ^{177}Lu -PSMA Therapy,” *J Nucl Med Technol*, vol. 50, no. 3, pp. 205–212, Sep. 2022, doi: 10.2967/jnmt.122.263814.
- [24] C. H. Song *et al.*, “Determination of pharmacokinetics and tissue distribution of a novel lutetium-labeled PSMA-targeted ligand, ^{177}Lu -DOTA-PSMA-GUL, in rats by using LC–MS/MS,” *Sci Rep*, vol. 12, no. 1, p. 15452, Sep. 2022, doi: 10.1038/s41598-022-19700-9.
- [25] C. Santos-Cuevas *et al.*, “ $^{99\text{mTc}}$ -labeled PSMA inhibitor: Biokinetics and radiation dosimetry in healthy subjects and imaging of prostate cancer tumors in patients,” *Nucl Med Biol*, vol. 52, pp. 1–6, Sep. 2017, doi: 10.1016/j.nucmedbio.2017.05.005.
- [26] S. S. Chang, “Overview of prostate-specific membrane antigen,” *Rev Urol*, vol. 6 Suppl 10, no. Suppl 10, pp. S13-8, 2004.
- [27] S. Vallabhajosula *et al.*, “ $^{99\text{mTc}}$ -Labeled Small-Molecule Inhibitors of Prostate-Specific Membrane Antigen: Pharmacokinetics and Biodistribution Studies in Healthy Subjects and Patients with Metastatic Prostate Cancer,” *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 55, no. 11, pp. 1791–1798, Nov. 2014, doi: 10.2967/jnumed.114.140426.
- [28] H. Einspieler *et al.*, “Assessment of PSMA Expression of Healthy Organs in Different Stages of Prostate Cancer Using ^{68}Ga -PSMA-11-PET Examinations,” *Cancers (Basel)*, vol. 16, no. 8, p. 1514, Apr. 2024, doi: 10.3390/cancers16081514.
- [29] J. Zhang *et al.*, “Evaluation of Radiation dosimetry of $^{99\text{mTc}}$ -HYNIC-PSMA and imaging in prostate cancer,” *Sci Rep*, vol. 10, no. 1, p. 4179, Mar. 2020, doi: 10.1038/s41598-020-61129-5.
- [30] C. Santos-Cuevas *et al.*, “ ^{177}Lu -DOTA-HYNIC-Lys(Nal)-Urea-Glu: Biokinetics, Dosimetry, and Evaluation in Patients with Advanced Prostate Cancer,” *Contrast Media Mol Imaging*, vol. 2018, pp. 1–10, Nov. 2018, doi: 10.1155/2018/5247153.
- [31] B. Jerrold, J. Seibert, E. Leidholdt, J. Boone, and M. Mahesh, “The Essential Physics of Medical Imaging, Third Edition,” *Med Phys*, vol. 40, p. 77301, Jun. 2013, doi: 10.1118/1.4811156.
- [32] Y. K. Dewaraja *et al.*, “MIRD Pamphlet No. 23: Quantitative SPECT for Patient-Specific 3-Dimensional Dosimetry in Internal Radionuclide Therapy,” *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 53, no. 8, pp. 1310–1325, Aug. 2012, doi: 10.2967/jnumed.111.100123.
- [33] M. Lyra and A. Ploussi, “Filtering in SPECT Image Reconstruction,” *Int J Biomed Imaging*, vol. 2011, pp. 1–14, 2011, doi: 10.1155/2011/693795.

- [34] S. R. , S. J. A. , P. M. E. Cherry, *Physics in Nuclear Medicine*, 4th ed. Saunders, 2012.
- [35] Siemens, “Symbia S and T System Specifications,” https://marketing.webassets.siemens-healthineers.com/1800000001977049/5df0aa45b817/symbia-t-spec-sheet-2010_1800000001977049.pdf.
- [36] Siemens Healthineers, “Symbia T Series SPECT/CT,” <https://www.siemens-healthineers.com/en-us/molecular-imaging/spect-and-spect-ct/symbia-t>.
- [37] M. C. Hernández, “Caracterización de un equipo SPECT modelo Symbia marca Siemens con ^{177}Lu y $^{99\text{m}}\text{Tc}$,” Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México, 2022.
- [38] P. B. Zanzonico, “Internal Radionuclide Radiation Dosimetry: A Review of Basic Concepts and Recent Developments,” *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 41, no. 2, pp. 297–308, 2000, [Online]. Available: <https://jnm.snmjournals.org/content/41/2/297>
- [39] M. Ljungberg, A. Celler, M. W. Konijnenberg, K. F. Eckerman, Y. K. Dewaraja, and K. Sjögreen-Gleisner, “MIRD Pamphlet No. 26: Joint EANM/MIRD Guidelines for Quantitative ^{177}Lu SPECT Applied for Dosimetry of Radiopharmaceutical Therapy,” *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 57, no. 1, pp. 151–162, Jan. 2016, doi: 10.2967/jnumed.115.159012.
- [40] R. E. Toohey, M. G. Stabin, and E. E. Watson, “The AAPM/RSNA Physics Tutorial for Residents,” *RadioGraphics*, vol. 20, no. 2, pp. 533–546, Mar. 2000, doi: 10.1148/radiographics.20.2.g00mc33533.
- [41] S. Montgomery Lilli, “S-values for Holmium-166, Lutetium-177 and Yttrium-90 for the ICRP 110 voxel phantom and ICRP 145 mesh phantom using the Geant4/GATE Monte Carlo tool,” University of Wollongong, Australia, 2022.
- [42] J. Hubbell, “Radiation detection and measurement, 3rd Edition, Glenn F. Knoll; Wiley, New York, 2000, pp. xiv+802; cloth: alk. Paper, \$112.95, ISBN 0-471-07338-5,” *Radiation Physics and Chemistry - RADIAT PHYS CHEM*, vol. 60, pp. 33–34, Jan. 2001, doi: 10.1016/S0969-806X(00)00323-6.
- [43] N. Connor, “What is Paralyzable and Non-paralyzable detector – Definition,” <https://www.radiation-dosimetry.org/what-is-paralyzable-and-non-paralyzable-detector-definition/>.
- [44] J. A. Patton and T. G. Turkington, “SPECT/CT Physical Principles and Attenuation Correction,” *J Nucl Med Technol*, vol. 36, no. 1, pp. 1–10, Mar. 2008, doi: 10.2967/jnmt.107.046839.
- [45] H. Marquis, K. Willowson, and D. Bailey, “Partial volume effect in SPECT & PET imaging and impact on radionuclide dosimetry estimates,” *Asia Ocean J Nucl Med Biol*, vol. 11, pp. 44–54, Jan. 2023, doi: 10.22038/AOJNMB.2022.63827.1448.

- [46] R. de Nijs, “A novel model-based equation for size dependent mean recovery coefficients for spheres and other shapes,” *Physica Medica*, vol. 116, p. 103174, 2023, doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2023.103174>.
- [47] P. A. Jackson, M. S. Hofman, R. J. Hicks, M. Scalzo, and J. Violet, “Radiation Dosimetry in ^{177}Lu -PSMA-617 Therapy Using a Single Posttreatment SPECT/CT Scan: A Novel Methodology to Generate Time- and Tissue-Specific Dose Factors,” *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 61, no. 7, pp. 1030–1036, Jul. 2020, doi: 10.2967/jnumed.119.233411.
- [48] R. L. Wahl *et al.*, “Normal-Tissue Tolerance to Radiopharmaceutical Therapies, the Knowns and the Unknowns,” *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 62, no. Supplement 3, pp. 23S–35S, Dec. 2021, doi: 10.2967/jnumed.121.262751.
- [49] A. Chaichana and C. Tocharoenchai, “Development of a software tool for an internal dosimetry using MIRD method,” *J Phys Conf Ser*, vol. 694, p. 012056, Mar. 2016, doi: 10.1088/1742-6596/694/1/012056.
- [50] A. L. Kesner *et al.*, “MIRD Pamphlet No. 28, Part 1: MIRDcalc—A Software Tool for Medical Internal Radiation Dosimetry,” *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 64, no. 7, pp. 1117–1124, Jul. 2023, doi: 10.2967/jnumed.122.264225.
- [51] L. M. Carter *et al.*, “MIRD Pamphlet No. 28, Part 2: Comparative Evaluation of MIRDcalc Dosimetry Software Across a Compendium of Diagnostic Radiopharmaceuticals,” *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 64, no. 8, pp. 1295–1303, Aug. 2023, doi: 10.2967/jnumed.122.264230.
- [52] M. Andersson, L. Johansson, K. Eckerman, and S. Mattsson, “IDAC-Dose 2.1, an internal dosimetry program for diagnostic nuclear medicine based on the ICRP adult reference voxel phantoms,” *EJNMMI Res*, vol. 7, no. 1, p. 88, 2017, doi: 10.1186/s13550-017-0339-3.
- [53] A. Vergara Gil, “Implementation of a clinical dosimetry workflow to perform personalized dosimetry for internal radiotherapy,” <https://theses.hal.science/tel-04008274v1/file/2022TOU30170a.pdf>.
- [54] Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. MIRD Committee, “MIRD calc. Organ-Level Dosimetry Software. User Manual,” https://mirdsoft.org/products/MIRDcalc_manual.pdf.
- [55] M. Mehrotra, “Comparative Study of Dosimetry Methodology and Software Tools for Personalized Radionuclide Therapy: Review Article,” *Research & Reviews: Journal of Medical Science and Technology*, vol. 10, p. 2021, Dec. 2021, doi: 10.37591/rrjomst.v10i3.2716.
- [56] Florida Instrumentación S.L., “Medicina Nuclear,” <https://floridainstrumentacion.es/productos-florida-instrumentacion/medicina-nuclear/medicina-nuclear-data-spectrum-corporation/>.

- [57] Gamma Gurus, “Flangeless Deluxe PET and SPECT Phantoms,” <https://gammagurus.com/products/flangeless-deluxe-pet-and-spect-phantoms>.
- [58] F. Barrack, “Practical Implementation of Dosimetry for Patients with Thyroid Carcinoma Undergoing I-131 Therapy,” University of Manchester, Manchester, 2021.
- [59] M. de J. González de la Fuente, “Implementación de un registro dosimétrico para pacientes administrados terapéuticamente con Yodo 131,” Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México, 2023.
- [60] J. Violet *et al.*, “Dosimetry of ^{177}Lu -PSMA-617 in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Correlations Between Pretherapeutic Imaging and Whole-Body Tumor Dosimetry with Treatment Outcomes,” *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 60, no. 4, pp. 517–523, Apr. 2019, doi: 10.2967/jnumed.118.219352.
- [61] S. R. , S. M. G. , C. C. T. , & S. R. C. Thomas, “MIRD Pamphlet No. 14 revised: A dynamic urinary bladder model for radiation dose calculations.,” *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 40, no. 4, pp. 102S-123S, 1999.



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

ACTA DE IDÓNEA COMUNICACIÓN DE RESULTADOS

No. 00011

Matrícula: 2231801453

Dosimetría interna en
terapia con ^{117}Lu -PSMA

En la Ciudad de México, se presentaron a las 9:00 horas del día 6 del mes de marzo del año 2025 en la Unidad Iztapalapa de la Universidad Autónoma Metropolitana, los suscritos miembros del jurado:

DR. GERARDO JULIAN RAMIREZ NAVA
M. EN F.M. ROCIO MARLENE PERUYERO RIVAS
DRA. SILVIA SANDRA HIDALGO TOBON



JIMENA CIROS ORTIZ
ALUMNA

Bajo la Presidencia del primero y con carácter de Secretaria la última, se reunieron a la presentación de la Idónea Comunicación de Resultados cuya denominación aparece al margen, para la obtención del diploma de:

ESPECIALIZACIÓN EN FÍSICA MÉDICA CLÍNICA

DE: JIMENA CIROS ORTIZ

y de acuerdo con el artículo 79 fracción II del Reglamento de Estudios Superiores de la Universidad Autónoma Metropolitana, los miembros del jurado resolvieron:

Aprobar

Acto continuo, el presidente del jurado comunicó a la interesada el resultado de la evaluación y, en caso aprobatorio, le fue tomada la protesta.

REVISÓ

MTRA. ROSALIA SERRANO DE LA PAZ
DIRECTORA DE SISTEMAS ESCOLARES

DIRECTOR DE LA DIVISIÓN DE CBI

Roman Linares Romero
DR. ROMAN LINARES ROMERO

PRESIDENTE

[Signature]
DR. GERARDO JULIAN RAMIREZ NAVA

VOCAL

[Signature]
M. EN F.M. ROCIO MARLENE PERUYERO RIVAS

SECRETARIA

[Signature]
DRA. SILVIA SANDRA HIDALGO TOBON