



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

POSGRADO EN CIENCIAS FÍSICAS
INSTITUTO DE FÍSICA

DOSIMETRÍA INTERNA EN PACIENTES CON CÁNCER
DIFERENCIADO DE TIROIDES TRATADOS CON I-131:
ESTIMACIÓN DE UNA DOSIS TERAPÉUTICA EFECTIVA

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
MAESTRA EN CIENCIAS (FÍSICA MÉDICA)

PRESENTA:

ITZEL MILITZA TORRES VÍQUEZ

DIRECTOR DE TESIS:

Dr. Luis Alberto Medina Velázquez

COMITÉ TUTORAL

Dra. María Ester Brandan Siqués
Dra. María Isabel Gamboa de Buen
M. en C. Alejandro Rodríguez Laguna



posgrado en ciencias físicas
u n a m

MÉXICO D.F., JUNIO, 2012



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dedicatoria

*A mis padres, que me han dado
todo su amor y apoyo
incondicional*

Agradecimientos

Detrás de este proyecto de tesis, están muchas personas, a las cuales les agradezco profundamente por haber contribuido directa o indirectamente con sus consejos, opiniones, correcciones, apoyo, etc.

A mi tutor principal el Dr. Luis Alberto Medina Velázquez por el gran apoyo tanto académico como personal, y la confianza que siempre me brindó, al guiarme durante todo el desarrollo y realización de esta tesis.

A mi comité tutorial en general por sus grandes aportaciones a esta tesis.

A la Dra. María Ester Brandan S., quien siempre mostró un gran interés en la tesis, aportando importantes ideas, opiniones, consejos, y sobre todo por apoyarme incondicionalmente no solo en los aspectos académicos, sino en los momentos más difíciles que pasado. Le expreso mi mas sincero agradecimiento y admiración como la gran profesional y persona que es.

A la Dra. Isabel Gamboa de Buen por brindarme sus destacadas aportaciones, sugerencias, y apoyo durante todo el periodo de realización de esta tesis

Al M. en C. Alejandro Rodríguez Laguna por su gran ayuda invaluable en la realización de esta tesis, al guiarme y asesorarme en los procedimientos requeridos en esta tesis.

Al Dr. Enrique Estrada Lobato por permitirme realizar las diversos procedimientos que se requirieron en el departamento a su digno cargo, por los comentarios de gran interés que ayudaron a la elaboración de la tesis y apoyo brindado en momentos difíciles.

Al Dr. Edgar Gómez Argumosa por su constante, importante e invaluable apoyo, paciencia y dedicación que como gran profesional tuvo en el análisis de las imágenes, en la enseñanza de sus conocimientos de gran interés en el tema de la tesis, en las recomendaciones y comentarios a la tesis.

A mis sinodales, que enriquecieron con sus aportaciones mucho este proyecto.

A la Dra. Mercedes Rodríguez Villafuerte por sus relevantes y valiosas aportaciones y observaciones que mejoraron en gran medida el contenido esta tesis.

A la Dra. Olga Ávila por el gran interés que mostro en la tesis desde sus comienzos, por sus acertados comentarios que enriquecieron esta tesis.

A todo el Departamento de Medicina Nuclear del INCan, al gran personal profesional que lo conforma, por toda la ayuda, comentarios brindados a mis amigos y compañeros Gildardo Gámez, Víctor Zúñiga, Ana Laura Rodríguez, Ulises Martínez, Mario Piña, Jessica Soria, Omar Balgañón, Oswaldo Morales, Benjamín Reyes, Armando Jiménez, Mónica Berry, Elsa Valdes, Iván Díaz, Rafael Morales, Eleazar Ignacio, Juan Pierzo, Silvia Monterrubio, Antonio Manzo, Héctor y Gabriel.

A los pacientes que participaron en este proyecto y lo hicieron posible.

A todos los maestros y doctores del posgrado, a quienes les expreso mi gratitud y respeto, por ser quienes forman con su ejemplo y sabiduría a los futuros profesionales en este campo de la ciencia y la medicina.

A Yanalté por toda la ayuda brindada desde el comienzo hasta el término de la maestría.

A mis amigos y compañeros de la maestría: Margarita, Yira, Iván, Rosa, Verónica, Diana y Diego quienes siempre me dieron ánimo y consejos durante todo este camino.

A mis amigos y compañeros de Investigación básica del INCan: Victoria, Juan Pablo, Héctor, Carlos O., Carlos Nieto, Alfredo, Karla, Edith, Julio, Vanesa, Jose, Dra. Elena, Dra. Patricia, Arnulfo, Mariana, Lizbeth, Alfonso, Fabricio, Monserrat, Miriam, María Jose, Yuritz, Dra. Alma, y Dra. Leticia por el apoyo que siempre me brindaron.

A mis amigos de la Facultad de Ciencias: Mónica, Andrómeda, Judith, Paty, Paulina, Laurita, Adriana, Nohemí, Yadira, David, Arturo, Ulises, Romeo, Guillermo, Fernando, Pablo, Carlos, Víctor, Nestor, Hugo, Edward, Zeus, Julio, Oscar, Jorge, Jaime, Manuel, Gabriel, Eduardo, Omar, Mariana, etc., por los buenos momentos en la facultad.

A mis amigos de la Facultad de Ingeniería: Mariel, Lemus, Daniela, Atzín, Selene, Fatima, Paola, Rosario, Fernando, etc., por un gran año donde hice grandes amigos.

A mis amigos del CCH Azcapotzalco: Blanca, Nancy, Marisol, Norma, Paola, Paz, Viridiana, Lizbeth, Daniel, Johnathan, Neli, Fernanda, etc., por los grandes momentos como cch-ros.

A todos los profesores de la Facultad de Ciencias, Ingeniería y del CCH por su gran dedicación y vocación en la docencia, especialmente al Dr. Fernando Magaña, Dr. José Luis Jimenez Ramirez, el M. Juan Torres y el M. Alberto Molina Tapia.

A la Universidad Nacional Autónoma de México, por toda la formación profesional y social que me ha dado.

A mis inolvidables amigos: Adrián, Nohemí, Ericka, Martha, Nadia, Gabriela por su gran amistad y consejos.

A toda mi familia, en especial a mis padres y abuelos (Eliseo y Reina) por haberme dado todo su amor, apoyo, ejemplo, valores, principios a lo largo de mi vida , que me han construido las bases sólidas de mi formación.

ÍNDICE

I. RESUMEN	1
II. ABSTRACT.....	2
III. INTRODUCCIÓN	4
IV. OBJETIVOS	6
1. Objetivo general	6
2. Objetivos particulares	6
V. CAPÍTULO 1. Cáncer Diferenciado de Tiroides (CDT)	7
1.1. La tiroides	7
1.2. Cáncer de Tiroides	8
1.3. Cáncer Diferenciado de Tiroides.....	9
1.3.1. Carcinoma papilar de tiroides	9
1.3.2. Carcinoma folicular de tiroides	10
1.3.3. Carcinoma de células de Hürthle	10
1.3.4. Cáncer de tiroides pobremente diferenciado (Carcinoma insular)	10
1.4. El cáncer de tiroides y su habilidad para concentrar el yodo radiactivo	11
1.5. Pronóstico del CDT	11
1.6. Metástasis del CDT	11
1.7. Diagnóstico del CDT	12
1.8. Tratamiento del Cáncer Diferenciado de Tiroides	13
1.8.1. Tiroidectomía	13
1.8.2. Terapia con I-131 en el tratamiento del CDT	14
1.9. Diagnóstico de recurrencia	15
1.10. Efectos colaterales del tratamiento con I-131	17
1.11. Esquemas de tratamiento	19
VI. CAPÍTULO 2. Dosimetría interna	21
2.1. La dosimetría interna I-131	21
2.2. Sistema MIRD	21
2.2.1. Dosis absorbida	22
2.2.2. Órganos fuente y blanco	22
2.2.3. Actividad, Constante de decaimiento efectiva y Vida media efectiva	22
2.2.4. Actividad acumulada	23
2.2.5. Tiempo de residencia	23
2.2.6. Energía promedio de la radiación emitida por transición nuclear	23
2.2.7. Fracción absorbida	24
2.2.8. Fracción absorbida específica	24
2.2.9. Valor S	25
2.2.10. La dosis absorbida promedio (MIRD)	25
2.2.11. Limitaciones del sistema MIRD	25
2.3. Maniqués antropomórficos	26
2.4. Modelos de médula ósea	28
2.5. Programas de cálculo dosimétrico	28
2.5.1. OLINDA/EXM	29
2.6. Adquisición y cuantificación de actividad	30

2.6.1.	Método de vistas conjugadas para cuantificar actividad	30
2.6.2.	Método de las ventanas múltiples para corrección por dispersión	32
2.6.3.	Corrección por actividad de fondo	33
2.7.	Principio del trazador	33
VII.	CAPÍTULO 3. Metodología	35
3.1.	Caracterización de la cámara gamma	35
3.2.	Cuantificación de la actividad	37
3.2.1.	Corrección por dispersión	37
3.2.2.	Corrección por atenuación	38
3.2.3.	Determinación del factor de calibración	39
3.2.4.	Cuantificación de la actividad por el método de vistas conjugadas	39
3.3.	Selección de pacientes	40
3.4.	Preparación del paciente	41
3.5.	Adquisición de imágenes de I-131 y cuantificación de actividad	41
3.5.1.	Administración de I-131	41
3.5.2.	Rastreo a cuerpo entero con I-131	42
3.5.3.	Factor de transmisión (<i>FT</i>) y factor de calibración (<i>FC</i>)	43
3.5.4.	Cuantificación de la actividad	44
3.5.5.	Corrección por actividad de fondo	46
3.6.	Farmacocinética y determinación de la dosis	46
VIII.	CAPÍTULO 4. Resultados	48
4.1.	Descripción de los pacientes	48
4.2.	Factor de transmisión del paciente	48
4.3.	Cuantificación de actividad	50
4.4.	Dosimetría a órganos en riesgo y tumor	51
4.4.1.	Dosis a órganos en riesgo y actividad máxima segura	51
4.4.2.	Dosimetría de tumor	55
IX.	CAPÍTULO 5. Análisis y discusión de resultados	57
5.1.	Estimación del Factor de transmisión <i>FT</i> y sus limitaciones	57
5.2.	Dosimetría en pacientes y sus limitantes	59
5.2.1.	Dosis a médula ósea y pulmones	59
5.2.2.	Dosimetría al tumor y sus limitantes	62
X.	CAPÍTULO 6. Conclusiones	66
XI.	CAPÍTULO 7. Apéndices.....	67
7.1.	Apéndice I. Radiactividad y tipos de decaimiento	67
7.2.	Apéndice II. I-131	69
7.3.	Apéndice III. La cámara gamma en la medicina nuclear	69
7.4.	Apéndice V. Incertidumbres	70
XII.	Referencias	74

Resumen

Introducción: El tratamiento del Cáncer Diferenciado de Tiroides (CDT) consiste en una tiroidectomía parcial o total, la última seguida de una terapia con I-131, con el propósito de eliminar cualquier tejido tiroideo residual. La mayoría de los hospitales utilizan esquemas empíricos de tratamiento, que establecen actividades fijas (100-300 mCi) de I-131, dependiendo de la etapa de la enfermedad. Después de 6 meses, los pacientes son evaluados para detectar tejido canceroso residual o metástasis. En tal caso, una segunda terapia con I-131 es iniciada. El protocolo de tratamiento en el Instituto Nacional de Cancerología (INCan) implica el uso de 100-150 mCi para la eliminación de tejido residual local, 150-175 mCi para el control de la invasión de nódulos linfáticos en el cuello o 175-250 mCi para el control de metástasis.

Algunos estudios clínicos han reportado que el uso de altas actividades (≤ 1.04 Ci) de I-131 en un solo tratamiento muestra mejores resultados que tratamientos repetidos con actividades menores fijas. Otros estudios han mostrado que actividades bajas (<100 mCi) también pueden resultar en una respuesta exitosa al tratamiento. De acuerdo con estos resultados, varios grupos de investigación han sugerido que la implementación de esquemas de tratamiento personalizado, basados en estudios farmacocinéticos de I-131 y cálculos de dosimetría interna para determinar cual es la actividad (mCi) recomendada que debe ser usada para cada paciente en particular.

En este trabajo se presenta un procedimiento para calcular la dosis de radiación en tumores y órganos normales, que puede usarse para proponer una actividad (mCi) personalizada de I-131 para el tratamiento de un paciente con CDT residual o metastásico.

Material y método: Se realizó un estudio farmacocinético en 13 pacientes que requerían un estudio de seguimiento con I-131 para diagnosticar cualquier posible recurrencia de CDT. Este estudio se basó en una serie de rastreos a cuerpo entero a las 2, 24 y 48 horas después de la administración oral de 2-5 mCi de I-131. Los rastreos fueron adquiridos con una cámara gamma Siemens e.cam de doble cabezal con colimadores de alta energía. Imágenes de transmisión de cada paciente fueron adquiridas para calcular un factor de corrección por atenuación. La corrección por dispersión fue realizada por el método de múltiples ventanas (3 ventanas de energía), y también se aplicó una corrección para la actividad de fondo. El análisis de imágenes y la delimitación de los órganos de interés (órganos con alta acumulación de I-131) se realizaron con la ayuda de un médico especialista en medicina nuclear. La cuantificación de actividad (% A) en órganos de interés y en todo el cuerpo se hizo mediante el método de vistas conjugadas. La dosis de radiación promedio por unidad de actividad administrada en la médula ósea, pulmón y el tumor fue calculada con el programa de dosimetría interna OLINDA / EXM.

Resultados: El cálculo de dosimetría interna para los 13 pacientes participantes resultó en una actividad máxima segura, en el rango de 0.292-1.565 Ci, que se podría utilizar para un tratamiento personalizado con I-131. Sin embargo, el cálculo de la dosis de radiación para órganos en riesgo y el tumor mostró grandes incertidumbres, del orden del 50-100%, debido a las limitantes inherentes para calcular la masa del tumor y de los órganos del paciente, al uso de un solo factor de corrección por transmisión y a la corrección por actividad de fondo realizada a través de imágenes planares (2D). Para los dos pacientes que presentaron metástasis, el cálculo implicó una actividad terapéutica efectiva de 71 ± 9 mCi y 282 ± 42 mCi,

asumiendo lesiones metastásicas de 2 g. Sin embargo, debido a la distribución no uniforme de I-131 dentro de las lesiones, se recomienda administrar la actividad máxima segura.

Conclusiones: Este trabajo permitió destacar la importancia de la dosimetría interna personalizada, basada en la dosis límite de radiación a órganos críticos (médula ósea y pulmones) para estimar una actividad terapéutica efectiva en el tratamiento de CDT con I-131. Los cálculos dosimétricos permitieron proponer una actividad terapéutica efectiva no mayor al 60% de la actividad máxima segura en los pacientes con masas tumorales. Sin embargo, las limitantes asociadas al procedimiento de medición (gammagrafía plana) y de cálculo determinan el uso de una dosimetría interna basada en técnicas de imagen de tomografía híbrida SPECT/CT (3D), que permitiría calcular con mayor precisión los factores de corrección por transmisión y dispersión, y estimar la masa de los órganos de interés y de la masa tumoral. Este tipo de dosimetría podría disminuir la incertidumbre de los cálculos al 10-20%.

Abstract

Introduction: Differentiated Thyroid Cancer (DTC) treatment consists of a partial or total thyroidectomy, the last followed by a therapy with I-131 with the purpose of eliminate any residual thyroid tissue. Most hospitals use empirical treatment schemes, which set fixed activities (100-300 mCi) of I-131 as function of the disease stage. After six months, the patients are evaluated to detect residual cancer tissue or metastases. In such case a second therapy with I-131 is initiated. The treatment protocol at the Instituto Nacional de Cancerología (INCan) implies the use of 100-150 mCi for elimination of local residual tissue, 150-175 mCi for control invasion to lymph nodes in the neck or 175-250 mCi for control metastasis.

Some clinical studies have reported that the use of high activities (≤ 1.04 Ci) of I-131 in a single treatment shows better results than repetitive treatments with lower fixed activities. Other studies have shown that lower activities (< 100 mCi) can also result in a successful treatment response. According with these results, several research groups have suggested the implementation of personalized treatment schemas based on I-131 pharmacokinetic studies and internal dosimetry calculations to determine what is the recommended activity (mCi) that should be used for each particular patient.

In this work we report a procedure to calculate radiation dose in tumors and normal organs that could be used to propose a personalized activity (mCi) of I-131 for the treatment of a patient with residual or metastatic DTC.

Material and method: A pharmacokinetic study was performed in 13 patients who required a follow-up study with I-131 to diagnose any possible recurrence of DTC. This study was based on a series of 3 whole-body scans, 2, 24 and 48 hours after oral administration of 2-5 mCi of I-131. The scans were acquired with a Siemens e.cam dual head gamma camera with a high-energy collimator. Transmission images of each patient were acquired to calculate an attenuation correction factor. Scatter correction was performed by the method of multiple windows (3 energy windows), and a correction for background activity was also implemented. The analysis of images and the delineation of organs of interest (organs with high accumulation of I-131) were done with the help of a nuclear medicine physician. Activity quantification (%A) in organs of interest and whole body was achieved by the method of conjugated views. The average radiation dose per unit of administered activity in bone

marrow, lung, and the tumor was calculated with the internal dosimetry program OLINDA / EXM.

Results: The internal dosimetry calculation for the 13 participating patients resulted in a safe maximum activity in the range of 0.292-1.565 Ci, which could be used for a personalized treatment with I-131. However, the calculation of radiation dose for organs at risk and tumor uncovered great uncertainties of the order of 50-100%, due to the limitations inherent to calculate the mass of the tumor and the organs of the patient, the use of a single correction factor for transmission and background activity correction carried out through planar images (2D). For the two patients that had metastasis the calculation implied an effective therapeutic activity of 71 ± 9 mCi and 282 ± 42 mCi, assuming 2 g metastatic lesions. However, due to the non-uniform distribution of I-131 within these lesions the use of the maximum safe activity is recommended.

Conclusions: This work allowed highlight the importance of a personalized internal dosimetry, based on the dose limit of radiation to critical organs (bone marrow and lungs) to estimate an effective therapeutic activity for DTC with I-131. The dose calculations allowed proposing an effective therapeutic activity no major than 60% of the maximum safe activity in patients with tumor masses. However, the limitations associated with the procedure of calculation and measurement (2D scan) determine the use of an internal dosimetry based on imaging techniques of hybrid tomography SPECT/CT (3D), which would allow accurately calculate correction factors for transmission and scattering, and estimate the mass of organs of interest and tumor mass. This type of dosimetry could reduce the uncertainty in the estimates 10% to 20%.

Introducción

En México, anualmente se reportan cerca de 100 mil nuevos casos de cáncer, de los cuales el 1-2% son aquellos correspondientes a cáncer de tiroides; por ejemplo, en el 2002 se registraron 1937 casos de cáncer de tiroides de 108,064 neoplasias malignas y la proporción entre mujeres y hombres afectados fue de 4.4:1. En el mismo año, ocurrieron 460 muertes por cáncer de tiroides, para una tasa de mortalidad de 0.4 por 100,000 habitantes [DGE, 2002].

A pesar de que el cáncer de tiroides es poco común, es el cáncer endocrinológico más frecuente y una vez detectado tiene por lo general una buena respuesta de curación, a diferencia de cuando hay presencia de metástasis [SS, 2009]. El cáncer de tiroides es más frecuente en personas mayores de 30 años y su agresividad incrementa significativamente con la edad [Herrera, 2010]. En el Instituto Nacional de Cancerología (INCan) la edad promedio de los pacientes tratados es de 42 años y representa el 2% de las neoplasias malignas atendidas en esta institución [Herrera, 2010].

El tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides (CDT) consiste en someter al paciente a una cirugía parcial o total, con el fin de extraer la tiroides y la mayor cantidad del tejido tumoral posible. Posteriormente el paciente recibe un tratamiento con yodo radiactivo (I-131) para eliminar los restos de la tiroides que no se eliminaron con la cirugía.

La dosis óptima de I-131, es decir, la actividad de material radiactivo administrada, en bequerel (Bq) o milicurie (mCi), utilizada en el tratamiento del CDT ha sido siempre un tema de gran controversia dentro de la comunidad clínica [Dorn, et al., 2003]. Las dosis utilizadas en la práctica varían considerablemente entre los distintos centros hospitalarios y no existe un criterio unificado para su seguimiento e implementación. En el INCan, el intervalo de actividades utilizadas en la terapia con I-131 es de 3.7 – 9.25 GBq [100-250 mCi] dependiendo del estadio de la enfermedad y del criterio del médico tratante.

La principal limitante en torno a la actividad administrada de I-131 se fundamenta en el límite de dosis por radiación (en Gy) que pueden recibir órganos críticos. Por ejemplo, la dosis absorbida en sangre, tomada como un equivalente de la dosis recibida en médula ósea, no debe exceder 2 Gy con el objetivo de disminuir la probabilidad de mielotoxicidad [Lassmann, et al., 2010]. Desafortunadamente, a pesar de la existencia de recomendaciones internacionales que establecen la necesidad de realizar un seguimiento dosimétrico personalizado que garantice los límites de dosis establecidos, que se utilice como marco de referencia para determinar las dosis máximas tolerables de material radiactivo que se pueden suministrar en los pacientes con CDT, en la práctica real esto no se lleva a cabo, fundamentalmente porque no se dispone de un procedimiento dosimétrico estandarizado que se sustente en las condiciones clínicas y logísticas de los tratamientos que se realizan en el INCan.

De ahí la importancia de implementar una metodología de dosimetría interna personalizada, que permita estimar una dosis terapéutica efectiva, en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides (CDT) tratados con I-131. Dicha metodología está fundamentada en los criterios de límite de dosis por radiación en órganos de importancia (médula ósea, pulmones, etc.), en el protocolo de cálculo dosimétrico MIRD (Medical Internal Radiation Dose) y en un análisis dosimétrico prospectivo en pacientes con CDT que serán tratados con I-131 en el INCan. Con base en este estudio dosimétrico y las condiciones clínicas del paciente, se puede establecer

un criterio analítico y cuantitativo que sirva como una herramienta complementaria para que el médico tratante pueda seleccionar los casos de pacientes con CDT a los cuales se les podría administrar una actividad personalizada, que resulte en una dosis terapéutica efectiva, basada en la dosis mínima que debe recibir el tumor y la dosis máxima que pueden recibir órganos críticos.

Objetivos

1. Objetivo general

Implementar una metodología de dosimetría interna para estimar una dosis terapéutica personalizada en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides (CDT) tratados con I-131.

2. Objetivos particulares

- Establecer un método de cálculo dosimétrico, basado en el protocolo MIRD.
- Realizar un análisis dosimétrico prospectivo en pacientes con CDT que serán tratados con I-131 en el INCan.
- Con base en el estudio dosimétrico y las condiciones clínicas del paciente, proponer una actividad (mCi) personalizada para el tratamiento del CDT con I-131.

Capítulo 1. Cáncer Diferenciado de Tiroides (CDT)

1.1. La tiroides

La tiroides es una glándula en forma de mariposa, constituida por dos lóbulos laterales adosados a los lados de la tráquea y la laringe, unidos entre sí por una franja central de la estructura glandular situada sobre la tráquea llamada istmo [Menéndez y Santamaría, 2008]. Se encuentra localizada en la parte anterior central del cuello, sobre la base del cuello (Figura 1.1). La glándula tiroides en adultos pesa en promedio de 10 a 20 g (el peso de la tiroides varía con la edad y el sexo) y mide aproximadamente $5 \times 5 \text{ cm}^2$ en las dimensiones superior-inferior y medio-lateral [Amdur y Mazzaferri, 2005].

Este órgano del sistema endócrino es vital en el funcionamiento del organismo, pues produce, almacena y libera hormonas tiroideas al torrente sanguíneo, las cuales influyen en casi todas las células del cuerpo y ayudan a conservar el desarrollo, la regulación metabólica y la actividad funcional de casi todos los órganos [Cian, et al., 2004]. La glándula esta compuesta por dos tipos de células secretoras: células foliculares y células C, que sintetizan la hormona tiroidea y calcitonina (hormona que ayuda a regular cómo el cuerpo usa el calcio), respectivamente [Amdur y Mazzaferri, 2005].

A nivel microscópico, la unidad anatómica y funcional de la tiroides es el folículo, formado por células cuboidales que producen y rodean el coloide. El componente fundamental del coloide es la tiroglobulina (Tg), molécula precursora de la síntesis de hormonas tiroideas [Granados y Estrada, 2009]. La tiroglobulina es una glicoproteína sintetizada por las células foliculares tiroideas, su concentración sérica normal es 6 ng/mL. [Brandan, et al., 2010; Velasco et al., 2007]. La síntesis de la tiroglobulina es estimulada a través de la activación del receptor de la hormona estimulante de la tiroides (TSH, por sus siglas en inglés) [Brandan, et al., 2010].

Para un buen funcionamiento de la tiroides, y específicamente para la síntesis de las hormonas tiroideas, se requiere del yodo (I), que se obtiene de la dieta diaria en forma de yoduro [Granados y Estrada, 2009]. El metabolismo del yodo en el cuerpo humano se puede explicar de la siguiente manera: una vez ingerido el yodo, es absorbido o captado en el intestino delgado proximal, posteriormente tiene lugar la liberación del yoduro tras hidrólisis enzimática en el hígado y riñón. De esta manera, el yoduro forma parte del denominado “pool” del yoduro del fluido extracelular. El yoduro al pasar por el torrente sanguíneo se une a proteínas séricas; y es captado por el riñón, la tiroides, las células gástricas, las glándulas salivales y la glándula mamaria lactante [Brandan, et al., 2010]. La tiroides lo atrapa y concentra con un índice de concentración de hasta 100:1 con relación al plasma. El yodo es llevado a las células foliculares en contra de un gradiente electroquímico, mediante el transportador de yoduro de sodio (NIS: Sodium-Iodine Symporter) que responde a sus vez al estímulo de la TSH, así el yodo se almacena en el coloide de los folículos y se une a fragmentos de Tg (organificación) para formar las hormonas tiroideas tiroxina (T4) y triyodotironina (T3) [Amdur y Mazzaferri, 2005; Granados y Estrada, 2009].

La T4 es la principal hormona tiroidea secretada por la tiroides, contiene 4 átomos de yodo y abunda en la tiroides y en el plasma en una proporción del 80% con respecto a la T3. Sin

embargo, posteriormente la T4 se convertirá en T3 (mediante la supresión de un átomo de yodo) en el músculo esquelético, hígado, cerebro y otros tejidos, por lo que T3 es la hormona metabólicamente activa y se puede pensar en T4 como una prohormona [Amdur y Mazzaferri, 2005]. Ante la falta de la glándula tiroides, la levotiroxina (T4) la reemplaza eficientemente, ya que T3 se deriva exclusivamente de T4 [Amdur y Mazzaferri, 2005].

La tiroides puede regular la cantidad de yoduro que capta y la cantidad de hormona que sintetiza mediante un modo alternativo e independiente e incluso en ausencia de TSH, en el cual, cuando la concentración de yodo es superior a la requerida se inhibe la formación tanto de T4 como de T3, este fenómeno es conocido como efecto Wolff Chaikoff [Amdur y Mazzaferri, 2005; Granados y Estrada, 2009; Brandan, et al., 2010]. La ingesta mínima de yodo diaria necesaria para prevenir el bocio por deficiencia de yodo es de 50 µg y se recomienda consumir diariamente 150 µg. El yodo en la orina es un indicador de la ingesta de yodo, siendo la mayoría del yodo ingerido en la dieta excretado en la orina [Amdur y Mazzaferri, 2005].

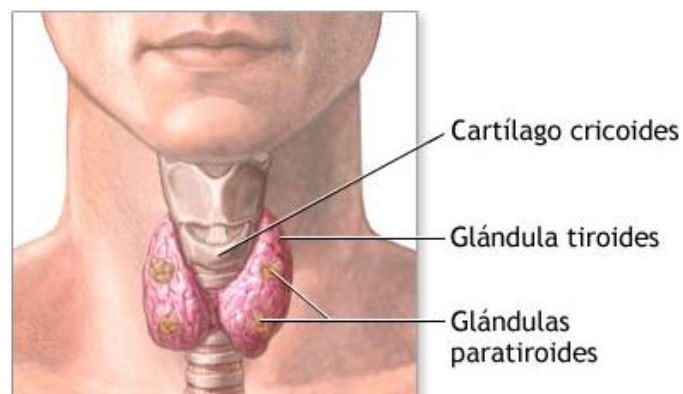


Figura 1.1. Glándula tiroides

1.2. Cáncer de tiroides

La tiroides puede verse afectada por patologías benignas, como alteraciones en la función y forma, y en algunos pocos casos patologías malignas (neoplásicas) o tumorales [Granados, et al., 2009]. Las principales patologías tiroideas son el hipertiroidismo, hipotiroidismo, nódulos tiroideos y el cáncer de tiroides [Cian, et al., 2004]. El cáncer de tiroides es una enfermedad en la que células anormales (células que se dividen, crecen, mueren en forma desordenada a diferencia de las células normales) de la tiroides se dividen mas allá de los límites normales llegando a invadir otros sitios circundantes o a distancia del cuerpo [ACS, 2011].

El cáncer de tiroides se clasifica según las diferencias en la célula que lo originó, las características citológicas de la neoplasia y la morfología del crecimiento [Amdur y Mazzaferri, 2005]. El cáncer de tiroides medular surge de las células C parafoliculares, mientras que todos los demás carcinomas tiroideos surgen del epitelio folicular. Estos últimos se clasifican principalmente, según el grado de diferenciación del tumor [Amdur y Mazzaferri, 2005].

El término diferenciado hace referencia a la diferenciación celular, proceso durante el cual las células no especializadas (como por ejemplo las células madre) adoptan características individuales y alcanzan su forma y función específicas (especializadas) [INC, 2000]. Las células cancerosas diferenciadas se asemejan a las células normales; tienden a crecer y diseminarse a un ritmo más lento que las células tumorales indiferenciadas o mal diferenciadas, que carecen de la estructura y la función específica de las células normales y crecen sin control [INC, 2000].

El cáncer indiferenciado de tiroides o anaplásico no será tratado aquí debido a que este trabajo solo hará referencia al cáncer diferenciado de tiroides.

1.3. Cáncer diferenciado de tiroides

El cáncer diferenciado de tiroides (CDT) comprende el 90% de todos los casos de cáncer de tiroides [Cooper, et al., 2009], surge de las células epiteliales de los folículos tiroideos y tiene la particularidad de conservar las características funcionales (diferenciadas) de las células normales de la tiroides, como la capacidad de captar yodo [Herrera, 2010]. De los cánceres diferenciados de tiroides, la variante papilar comprende cerca del 85% de los casos, en comparación con el 10% que presenta la variante folicular, y el 3% que comprenden los de células de Hürthle y los tumores oxifílicos [Cooper, et al., 2009]. Los principales carcinomas diferenciados de tiroides son el papilar y el folicular [Amdur y Mazzaferri, 2005].

1.3.1. Carcinoma papilar de tiroides

El carcinoma papilar es el tipo más frecuente de los carcinomas derivados de células foliculares [Amdur y Mazzaferri, 2005]. Se presenta con mayor frecuencia como un nódulo tiroideo palpable [González y Mosso, 2006], suele crecer muy lentamente, su crecimiento es infiltrante, pudiendo invadir las estructuras y tienden a propagarse a los ganglios linfáticos en el cuello [ACS, 2011; Borremans y Perinetti, 2000]. El aspecto macroscópico del carcinoma papilar es variable, usualmente es un tumor infiltrante, de bordes mal delimitados y consistencia firme (Figura 1.2) [Cano, 2009].



Figura 1.2. Carcinoma papilar de tiroides [Cano, 2009].

Las variantes más comunes del cáncer papilar de tiroides son: células altas, células columnares, esclerosis difusa, variante folicular y variante encapsulada [Borremans y Perinetti, 2000]. Por lo general estos carcinomas tienen un excelente pronóstico en la mayoría de los casos, sin embargo, las primeras tres variantes son las más agresivas y tienen un peor pronóstico [Cooper, et al., 2009].

Este tipo de cáncer es el más frecuente en la edad adulta, con marcada predominancia por el sexo femenino (mujer-hombre 4:1) entre los 20 y los 50 años de edad. Después de la sexta década de la vida, la incidencia en el sexo femenino decrece moderadamente [Rey, 2007]. La supervivencia de 10 años es alrededor del 90% y alcanza el 97% en pacientes jóvenes. Los factores que influyen directamente en el pronóstico del carcinoma papilar son: la edad avanzada, el tamaño tumoral, la extensión extratiroidea, metástasis a distancia (sobre todo cuando se alojan en el pulmón empeoran drásticamente el pronóstico, mayor que cuando también se observan en otros sitios), multicentricidad, historia previa de radiaciones en el cuello, etc [Rey, 2007].

1.3.2. Carcinoma folicular de tiroides

El carcinoma folicular de tiroides es el segundo tipo más común de cáncer derivado de células epiteliales foliculares, sin embargo, es 10 veces menos frecuente que el carcinoma papilar [Rey, 2007; ACS, 2011]. Tiende a ocurrir en pacientes (de 50 - 60 años) algo mayores que en el cáncer papilar con una predilección por el sexo femenino [Rey, 2007]. Es más común en los países donde las personas no ingieren suficiente yodo de la dieta [Granados, et al., 2009]. La forma folicular del cáncer diferenciado de tiroides contempla dos subtipos principales: el folicular y el de células de Hürthle [Amdur y Mazzaferri, 2005].

Por lo general los carcinomas foliculares se clasifican como mínimamente invasores (encapsulado) y extensamente invasores [Amdur y Mazzaferri, 2005]. El carcinoma folicular, mínimamente invasor macroscópicamente, se encuentra rodeado por una cápsula fibrosa bien definida, aunque ligeramente irregular y gruesa; su tamaño varía entre 1 y 10 cm, generalmente es sólido, de color café o amarillento (Figura 1.3) [Cano, 2009]. El carcinoma folicular ampliamente invasor muestra infiltración extensa de vasos sanguíneos y/o del tejido tiroideo adyacente y frecuentemente carece de una cápsula completa [Cano, 2009]. En general el pronóstico del carcinoma folicular es excelente; sin embargo las variantes altamente invasivas del carcinoma folicular tienen un peor pronóstico [Cooper, et al., 2009].



Figura 1.3. Carcinoma folicular de tiroides. La regla indica dimensiones en centímetros [Cano, 2009].

1.3.3. Carcinoma de células de Hürthle

El carcinoma de células de Hürthle, también conocido como carcinoma de células oxífilas, se compone de células epiteliales foliculares de gran tamaño con un citoplasma granular abundante debido a la acumulación de un gran número de mitocondrias en el citoplasma. Conforman aproximadamente 3% de los casos de cáncer de tiroides [Amdur y Mazzaferri, 2005]. Según la OMS (Organización Mundial de la Salud) este tumor de origen celular folicular es más clasificado como del grupo del carcinoma folicular (representando un 15%-20% de los carcinomas foliculares), sin embargo es un subtipo de ambos carcinomas de tiroides folicular y papilar (las variantes oxifílicas del cáncer papilar son muy raras con una frecuencia del 2%) [Biersack y Grünwald, 2005]. El carcinoma de células de Hürthle es más frecuente en mujeres entre la cuarta y séptima década de la vida [Biersack y Grünwald, 2005].

1.3.4. Cáncer de tiroides pobremente diferenciado (Carcinoma insular)

Este tumor tiene origen en las células epiteliales foliculares pero muestra pobre diferenciación folicular. Ocupa una posición intermedia entre el carcinoma diferenciado (folicular o papilar) y

el carcinoma indiferenciado o anaplásico, tanto histológicamente como en su comportamiento biológico [Amdur y Mazzaferri, 2005; Biersack y Grünwald, 2005]. Suele ser muy invasivo y puede mostrar la extensión más allá de la glándula tiroidea. Microscópicamente suele ser sólido, y puede mostrar alguna evidencia de la formación del folículo y se puede encontrar evidencia de una tiroides diferenciada preexistente [Amdur y Mazzaferri, 2005].

1.4. El cáncer de tiroides y su habilidad para concentrar el yodo radiactivo

El CDT conserva la cualidad de captar y concentrar el yodo, y por consiguiente también el yodo radiactivo, lo cual se aprovecha para tratar a los pacientes que lo presentan. La concentración del yodo en el tejido tiroideo canceroso está en función del tipo histológico al cual éste pertenezca, y a su vez el enfoque de tratamiento del cáncer de tiroides está en función del tipo histológico del carcinoma tiroideo. Los tipos más comunes de carcinoma papilar y folicular, por lo general concentran el yodo radiactivo en un 75%, al igual que la variante folicular, encapsulada y de esclerosis difusa de carcinoma papilar y las variantes de invasión mínima e invasión extendida del carcinoma folicular [Amdur y Mazzaferri, 2005].

Las variantes agresivas (células altas y células columnares) de cáncer papilar, y la variante de células de Hürthle del carcinoma folicular y el carcinoma insular no concentran el yodo radiactivo tan bien como la morfología clásica del papilar y folicular, de hecho frecuentemente no lo concentran. El carcinoma de células de Hürthle concentra yodo radiactivo solo en un 7%. El carcinoma anaplásico aunque es derivado de células epiteliales foliculares, muestra indiferenciación y no capta yodo, mientras que el carcinoma medular surge de las células C, que solo secretan calcitonina y no captan yodo [Amdur y Mazzaferri, 2005], en consecuencia, el carcinoma anaplásico o indiferenciado y el cáncer medular no concentran yodo radiactivo.

1.5. Pronóstico del CDT

El CDT es una enfermedad que, por lo general, tiene un muy buen pronóstico, debido a que el tumor suele permanecer confinado en la tiroides durante mucho tiempo [Granados, et al., 2009], permitiendo erradicar la enfermedad con el tratamiento adecuado. Sin embargo existen factores, tales como: la extensión, la localización de la enfermedad, y la edad, que pueden afectar dicho pronóstico. La edad es el factor de mayor peso, pues a partir de los 40 a 45 años de edad, el pronóstico del CDT se hace menos alentador, debido a que se relaciona una mayor agresividad local (extensión extratiroidea e infiltración de los tejidos adyacentes, como los músculos pre-tiroideos, el nervio laríngeo recurrente, la tráquea, laringe, esófago e incluso la piel) y una mayor probabilidad de presentar metástasis a distancia a edades mayores [Granados, et al., 2009].

1.6. Metástasis del CDT

A la diseminación del cáncer de alguna parte del cuerpo a otra se le llama metástasis [INC, 2000]. Las metástasis más comunes en el cáncer de tiroides son a cuello (vía ganglionar). Aunque son poco frecuentes las metástasis del CDT a distancia, los sitios más comunes donde éstas ocurren son el pulmón y hueso, pero también se pueden encontrar en el cerebro, en el hígado e incluso en el corazón [Granados, et al., 2009; Biersack y Grünwald, 2005]. Cada tipo de CDT tiene una vía de propagación metastásica más frecuente.

Las metástasis del CDT papilar ocurren por lo general con la invasión del tumor por vía linfática hasta los ganglios locales, con una frecuencia en el diagnóstico de hasta el 35%, se presentan como metástasis a cuello con un excelente pronóstico en la mayoría de los casos [Sherman, 2003]. Las metástasis ganglionales son más comunes en el cáncer papilar que en el folicular y en especial entre los jóvenes, suelen tener un impacto mínimo en la supervivencia, excepto cuando la enfermedad es extensa. Aunque también pueden presentarse metástasis a distancia, según datos del INCan, solo el 7% de los pacientes con cáncer papilar presentan metástasis a distancia, siendo relativamente común la enfermedad pulmonar metastásica en el cáncer papilar [Granados, et al., 2009].

Las metástasis distantes indican un pronóstico menos favorable, en especial si se trata de pacientes de edad avanzada; éstas ocurren principalmente en pulmones, hueso, hígado y cerebro [Granados, et al., 2009]. Las metástasis al pulmón en sí mismas representan el 50% de las muertes debidas a cáncer de tiroides [Biersack y Grünwald, 2005]. El tumor folicular tiende más a la invasión por vía sanguínea, y en consecuencia a las metástasis a distancia que alcanzan el 33% en el diagnóstico, mientras que las ganglionares locales suelen llegar hasta el 13% [Sherman, 2003]. El carcinoma folicular rara vez se asocia a metástasis ganglionales, sin embargo, son muy frecuentes las metástasis a distancia y en especial las metástasis óseas [Granados, et al., 2009].

Se ha observado una correlación entre el tamaño del tumor y la aparición de metástasis. En la Tabla 1.1 se muestra para diferentes tamaños del tumor el porcentaje de pacientes que desarrolla metástasis. Observándose claramente que aumento del tamaño de tumor es un factor de riesgo importante [Granados, et al., 2009].

Tabla 1.1. El desarrollo de metástasis en función del tamaño del tumor

Tamaño del tumor (cm)	Porcentaje de pacientes que desarrollan metástasis
< 2	17%
2 – 4	32%
4 – 6	29%
> 6	73%

1.7. Diagnóstico del CDT

El cáncer diferenciado de tiroides suele manifestarse como la aparición de un bulto (nódulo tiroideo asintomático) en la cara anterior del cuello [Menéndez y Santamaría, 2008; Granados, et al., 2009]. El principal método de diagnóstico del CDT es la biopsia por aspiración con aguja fina que consiste en tomar varias muestras del nódulo para su estudio al microscopio y así determinar si el nódulo es benigno o maligno [Menéndez y Santamaría, 2008]. El diagnóstico puede complementarse con ecografía de cuello, que puede guiar al médico a definir el tamaño de las lesiones y a localizar masas sospechosas durante la biopsia [Menéndez y Santamaría, 2008]; las imágenes de medicina nuclear de la tiroides son obtenidas con los siguientes radiofármacos: talio 201 (^{201}Tl), sestamibi o MIBI (metoxi-isobutil-isonitrilo), el tetrafosmin marcado con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ y el DMSA V (ácido dimercaptosuccínico marcado con tecnecio valencia V) pueden ayudar a definir la naturaleza de los nódulos y ayudan si la cirugía no es aconsejable [Granados y Estrada, 2009]; y como diagnóstico definitivo se suele hacer un análisis histológico después de la intervención quirúrgica (lobectomía), ya que en ocasiones es muy difícil diagnosticar el cáncer de tiroides [Granados, et al., 2009].

1.8. Tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides

El tratamiento habitual para el CDT comprende una tiroidectomía parcial o casi total, seguida de una terapia con yodo radiactivo (I-131) y un tratamiento supresor hormonal, del cual no se hablará en este trabajo.

1.8.1. Tiroidectomía

Una vez diagnosticado el cáncer de tiroides, el primer paso a seguir en el tratamiento es realizarle al paciente una tiroidectomía parcial o total, cirugía en la que se extrae casi toda o toda la glándula tiroides. La cirugía es fundamental en el control local del carcinoma tiroideo [Granados, 2009]. La extensión de la cirugía depende de la etapa de la enfermedad en que se trate al paciente y de qué riesgos se tomen al realizarla, debido a que pueden ser afectados tejidos, nervios u órganos que comprometen la calidad de vida del paciente. La Tabla 1.2 muestra una clasificación de los pacientes con CDT (papilar y folicular), según el riesgo de su enfermedad, determinado por factores como la edad, el tamaño del tumor, la agresividad, extensión de la enfermedad y la presencia de metástasis y también se muestra el pronóstico de supervivencia de estos pacientes [Granados, 2009].

Tabla 1.2. Grupos de riesgo de CDT

Grupo	Edad (años)	Tamaño del tumor (cm)	Tipo de tumor	Características del tumor y metástasis	Pronóstico de supervivencia
Bajo riesgo	< 45	< 2	Variante papilar	Confinado y sin metástasis regionales	Excelente
			Variante folicular	Mínimamente invasor y sin metástasis a distancia	
Riesgo intermedio	45	2	Variante papilar	Ruptura capsular o metástasis ganglional	Muy buen pronóstico pero con riesgo de sufrir una recaída
Alto riesgo	> 45	> 2	Variante papilar	Ruptura capsular, variante histológica agresiva o metástasis ganglionares y a distancia	Poco a favorable con riesgo de muerte
			Variante folicular	Tumor extensamente angioinvasor o metástasis a distancia	

A veces, por ejemplo cuando el tumor o las lesiones están dentro de un lóbulo tiroideo (bajo riesgo), puede ser más que suficiente realizarle al paciente una lobectomía (cirugía en donde solo se extirpa uno de los lóbulos) [INC, 2000; Granados, 2009], sin necesidad de tratamiento con yodo radiactivo. Si la enfermedad abarca los dos lóbulos, o hay presencia de metástasis ganglionares (riesgo intermedio) o a distancia (riesgo alto), se recomienda que se practique una tiroidectomía total, en la cual se extraen los 2 lóbulos, el istmo, las cadenas ganglionares regionales y los tejidos involucrados si es el caso [Granados, 2009].

Después de la lobectomía o tiroidectomía total, el paciente queda en estado de hipotiroidismo, el cual es contrarrestado con el consumo de la hormona tiroxina T4, comercialmente conocida como levotiroxina [Amdur y Mazzaferri, 2005; Granados y Estrada, 2009]. En caso de ser necesaria, la tiroidectomía total no es suficiente para erradicar por completo y de forma segura el CDT, ya que siempre quedan pequeños residuos de tejido tiroideo, en principio sano,

pero que pueden afectar en el seguimiento del paciente ya que aunque sea tejido sano interfiere en los métodos de detección de posibles recaídas [Menéndez y Santamaría, 2008], de manera que es necesario que el paciente se someta a una terapia adyuvante (terapia con I-131) que complete el tratamiento, y que idealmente elimine todo tejido tiroideo canceroso y sano. La extirpación completa de la tiroides se practica debido a que la eficacia del I-131 en el tratamiento es inversamente proporcional a la cantidad de tejido tiroideo residual [Granados, 2009].

1.8.2. Terapia con I-131 en el tratamiento del CDT

El uso de yodo radiactivo para el tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides es uno de los primeros procedimientos terapéuticos de medicina nuclear, que se ha efectuado con relativo éxito desde los últimos 50 años [Robbins y Schlumberger, 2005]. Dicho tratamiento es mejor conocido como terapia con yodo radiactivo (I-131), y tiene dos objetivos fundamentales: la destrucción de residuos microscópicos del carcinoma tiroideo que la cirugía no removió, en gran parte por el riesgo de dañar tejidos circundantes; y la destrucción del tejido tiroideo normal. El tratamiento con I-131 se conoce con el nombre de ablación con I-131, si se utiliza por primera vez, y con el nombre de terapia con yodo radiactivo para las aplicaciones siguientes de I-131 debidas a una recurrencia de la enfermedad en el lecho tiroideo o de las lesiones metastásicas en otro lugar [Biersack y Grünwald, 2005].

La eficacia de la terapia con I-131 está determinada por el nivel de captación del yodo de las células tiroideas sanas o cancerosas. El I-131 es un radionúclido emisor de partículas beta, cuyas energías promedio son 192 keV (89.3%) y 97 keV (7.4%) y rayos gamma emitidos principalmente con las energías: 364 keV (81.2%), 637 keV (7.3%) y 284 keV (6.2%) [Khazov, et al., 2006], véase Apéndice II. Tales características permiten obtener una gran ventaja al usar I-131 en el tratamiento del CDT, pues la mayoría de la dosis de radiación es depositada por las partículas beta, dado su corto alcance en tejido, de 2 mm como máximo. De esta manera las partículas beta contribuyen con el 90% de la dosis de radiación total al tejido, mientras que los rayos gamma solo contribuyen con el 10% [Robbins y Schlumberger, 2005]. Por medio de esta terapia, una gran cantidad de energía puede ser depositada en una región relativamente pequeña sin dañar tejido sano circundante. Por otra parte la dosis total de radiación depositada por el I-131 en un tejido dependerá también de la concentración radioactiva (administración de I-131 total/volumen del tejido), y la vida media efectiva del I-131 en el tejido tiroideo (el tiempo para que la actividad del I-131 que es inicialmente captada por el tejido disminuye a la mitad, debido al decaimiento radiactivo del I-131 y a la eliminación de este radiofármaco por procesos biológicos) [Herrera, 2010].

La ablación con I-131 se practica de 4 a 6 semanas después de la tiroidectomía total, cuando los niveles de TSH son superiores a 30 mU/L¹, y si es el caso de una terapia con yodo radiactivo, los niveles de TSH requeridos se obtienen con la suspensión de la ingesta de T4 durante un mes o 6 semanas antes del tratamiento. En ambos casos, si el paciente no soporta estar en condición de hipotiroidismo, se le puede administrar 48 h y 24 h antes de la ablación la hormona estimulante de la tiroides recombinante humana (rhTSH) o Thyrogen, que permite al paciente seguir tomando hormona tiroidea y alcanzar concentraciones de TSH por encima de 30 mU/L [Amdur y Mazzaferri, 2005; Granados y Estrada, 2009]. Este valor se toma como un estándar con base en estudios, que han encontrado que a estos niveles de TSH se tiene una mejor captación de I-131. Se sugiere que el paciente tenga una dieta baja en yodo durante 2 semanas previas a la ablación o la terapia con I-131, si es el caso, de modo que no haya yodo

¹ mU/L : miliunidades por litro

proveniente de la dieta que compita con el I-131 y se maximice la captación de I-131 [Amdur y Mazzaferri, 2005; Robbins y Schlumberger, 2005].

La terapia con yodo radiactivo consiste en que el paciente ingiera vía oral I-131 en forma líquida o sólida (cápsula). La actividad de I-131 que debe administrarse al paciente ha sido siempre un tema muy controvertido en medicina nuclear [Dorn, et al., 2003], aunque en la mayoría de los centros hospitalarios se siguen protocolos empíricos que establecen actividades fijas de I-131 con base en la etapa (extensión de la enfermedad, metástasis, etc.) de la enfermedad en la que se encuentre el paciente. La eficiencia del yodo-131 es inversamente proporcional al volumen del tejido tiroideo residual y proporcional a los niveles de TSH, por lo que si existe enfermedad extensa y extirpable debe eliminarse en forma quirúrgica [Granados y Estrada, 2009; Granados, 2009]. En el INCan se trata el CDT con un enfoque de tratamiento, que propone usar actividades fijas de I-131 en función de la etapa y el riesgo de la enfermedad (Tabla 1.3).

Ocho días después de la terapia con I-131, se practica un rastreo post-dosis ablativa, que es muy sensible y muestra la extensión del tejido tiroideo residual (algunas veces el paciente presenta micrometástasis que no fueron diagnosticadas antes de la terapia con I-131) y posteriormente el paciente empieza a tomar T4 a dosis supresoras de TSH [Granados y Estrada, 2009].

Tabla 1.3. Enfoque de tratamiento del CDT usado en el INCan

Actividad [mCi]	Extensión de la enfermedad
100 – 150	Tejido funcional en el lecho tiroideo.
150 – 175	Invasión o recurrencia a los ganglios linfáticos del cuello
175 – 200	Metástasis pulmonares
200 – 250	Metástasis óseas

1.9. Diagnóstico de recurrencia

El uso de la terapia con I-131 disminuye la probabilidad de cáncer recurrente y facilita el seguimiento de la enfermedad [Granados y Estrada, 2009]. Sin embargo, en algunas ocasiones se presentan recurrencias de CDT en el paciente. El que no se logre un resultado positivo con el tratamiento del CDT, puede deberse a lo avanzado de la enfermedad, la presencia de metástasis a distancia, el que no se haya administrado al paciente una actividad terapéuticamente efectiva, a que la tiroidectomía haya dejado lesiones que no se hayan podido eliminar con la ablación, a la disminución de la captación de yodo debido a que el NIS (Sodium-Iodine Symporter: Nal Symporter) no responde a los estímulos de la TSH, a indiferenciación celular, etc. [Dorn, et al., 2003; Amdur y Mazzaferri, 2005; Granados, 2009].

Es importante que una vez que el paciente se haya sometido a la terapia con I-131, siga con un control y seguimiento de la enfermedad, con el fin de comprobar si el tejido tiroideo residual se ha eliminado totalmente o si aún persiste. Para ello el paciente se somete a varios métodos de diagnóstico que son complementarios entre sí: tales como la determinación de tiroglobulina sérica y los rastreos corporales con I-131, ambos se realizan cuando los niveles de TSH son mayores que 30 mU/L [Granados y Estrada, 2009].

El primer rastreo de control se hace por lo general 6 meses después de la terapia con I-131, con una suspensión de la T4 durante 4 a 6 semanas previas al rastreo, y una dieta baja en yodo durante 2 semanas previas al rastreo [Amdur y Mazzaferri, 2005; Granados y Estrada, 2009].

El rastreo se realiza 48 horas después de la administración de 2 a 5 mCi de I-131. Se administra esta actividad de I-131 con el fin de disminuir un efecto que es conocido como aturdimiento (“stunning”), en el que las células de CDT pierden cierta capacidad de retención de I-131 después de que el paciente ingiere actividades tan pequeñas como 3 mCi. En ocasiones con una actividad muy pequeña no se logran detectar algunas lesiones, por lo que se recomienda una administración de 2-5 mCi para rastreos de diagnóstico de recurrencia de CDT y que se evite el rastreo antes de la ablación con I-131 (primer tratamiento con I-131) [Amdur y Mazzaferri, 2005; Biersack y Grünwald, 2005]. Investigaciones sugieren que el aturdimiento del tejido tiroideo es principalmente una consecuencia de los primeros efectos destructivos de actividades terapéuticas de I-131 [Sisson, et al. 2006].

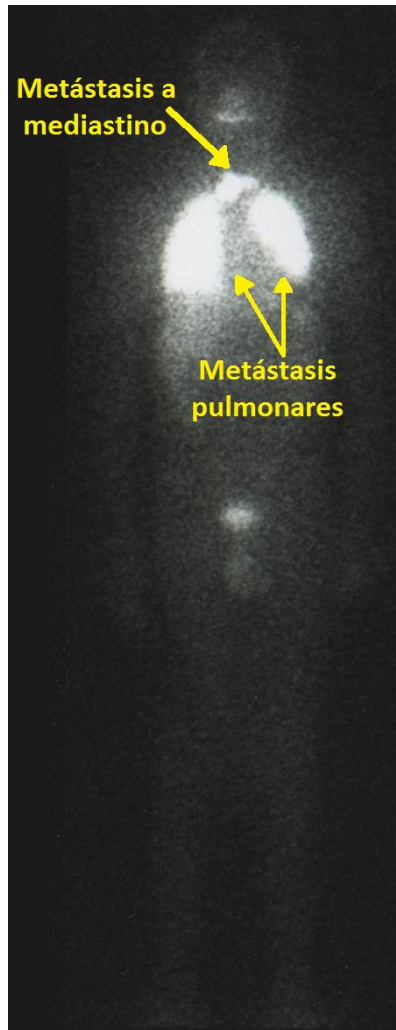


Figura 1.4. Rastreo con I-131 positivo con metástasis a pulmón y a mediastino

Si el rastreo es positivo (Figura 1.4) se sigue con la terapia con I-131. Si el primer rastreo es negativo y los niveles de tiroglobulina son bajos, después de un año se hace un segundo rastreo con la correspondiente determinación de tiroglobulina bajo las mismas condiciones; y si los siguientes dos o tres controles continúan negativos, solo se sigue con la determinación de la tiroglobulina [Granados y Estrada, 2009]. Cuando se obtiene un rastreo negativo, si no hay recurrencia de CDT, la tiroglobulina debe ser indetectable, pero si persiste es una señal de que no se eliminó por completo el tejido tiroideo residual. Esto puede deberse a la pérdida de la capacidad de captar yodo o a indiferenciación del carcinoma tiroideo, por lo que se recomiendan otros estudios de diagnóstico como un CT, PET/CT, ultrasonido de cuello, resonancia magnética de cuello, etc. [Menéndez y Santamaría, 2008; Granados y Estrada,

2009]. Otro punto importante a considerar es que solo el 67% de los pacientes con metástasis captan yodo, y surge así el problema de cómo tratarlos [Granados y Estrada, 2009].

1.10. Efectos colaterales del tratamiento con I-131

Los efectos de la terapia con I-131 son mínimos y transitorios, y solo muy pocos pacientes los sufren. Entre los más comunes a corto plazo se encuentran: la sensación de náusea, dolor gástrico, dolor e inflamación de las glándulas salivales, estos síntomas se presentan poco después de la administración de I-131 y duran solo los primeros días [Robbins y Schlumberger, 2005]. En algunos pacientes también puede haber pérdida del sabor, sequedad ocular y bucal, cambios en el ciclo menstrual, etc. Si hay lesiones cervicales o grandes remanentes de tejido tiroideo puede haber edema de cuello (que puede prevenirse con medicamentos), tiroiditis, dolor de tiroides y dolor de oído [Amdur y Mazzaferri, 2005].

Si el paciente sufre de metástasis pulmonares, puede presentar insuficiencia respiratoria transitoria, neumonitis, o fibrosis pulmonar como efectos secundarios de la administración de I-131 [Robbins y Schlumberger, 2005; Amdur y Mazzaferri, 2005]. Por fortuna no es común que los pacientes sufran de neumonitis de moderada a severa, incluso cuando hay captación difusa de I-131 o cuando las metástasis son visibles en una radiografía de tórax, además no se han reportado secuelas después del tratamiento de metástasis pulmonares difusas [Amdur y Mazzaferri, 2005]. No obstante, la cantidad de I-131 administrada por tratamiento y la vida media biológica del I-131 en las metástasis pulmonares, son los principales factores en la aparición de neumonitis. Se han reportado casos de neumonitis después de la administración de más de 250 mCi y para un amplio rango de actividad acumulada [Amdur y Mazzaferri, 2005]. Estudios reportados en la literatura sostienen que la neumonitis es rara cuando la retención de I-131 a las 48 h es menor que 80 mCi [Robbins y Schlumberger, 2005; Amdur y Mazzaferri, 2005]. Por otra parte, la fibrosis pulmonar puede darse a causa de metástasis pulmonares muy extensas. Se ha observado fibrosis pulmonar en pacientes con metástasis pulmonares difusas de carcinoma diferenciado de tiroides, que han sido tratados con actividades de I-131 mayores que 250 mCi [Sherman, 2003]. La toxicidad a pulmón debida a radiación severa se espera a dosis de 25-27 Gy [Lassmann, et al., 2010].

Algunos efectos secundarios del tratamiento con I-131 en pacientes con grandes restos tiroideos o tumores metastásicos funcionales, son los síntomas de hipertiroidismo, pocos días después de la administración de I-131. Los síntomas suelen ser de leves a moderados, sin embargo, pueden agravarse, hasta el punto de provocar la muerte. Los problemas graves son más probables cuando se tienen restos tiroideos grandes, metástasis de gran volumen, y altas dosis de I-131 [Amdur y Mazzaferri, 2005].

Una preocupación normal en los pacientes tratados con I-131 es su fertilidad después de la terapia con I-131. Aunque el tratamiento con I-131 causa infertilidad transitoria en los hombres, la probabilidad de que la cause a largo plazo es mínima; a medida que aumenta la actividad acumulada a cuerpo completo aumenta el riesgo de infertilidad. En mujeres solo se han registrado insuficiencias ováricas transitorias, sobre todo en mujeres que se encuentran en un periodo previo a la menopausia [Amdur y Mazzaferri, 2005].

Es común asociar al hecho de recibir dosis de radiación de cierta magnitud a la aparición de defectos genéticos o malformaciones, no obstante, no hay evidencias de que haya efectos genéticos en los hijos de pacientes con CDT tratados con I-131. La exposición a I-131 no aumenta la probabilidad de parto prematuro, bajo peso al nacer, muerte fetal, malformaciones congénitas, muerte durante el primer año de vida, enfermedad de la tiroides,

o neoplasias tiroideas en los hijos, por lo que los pacientes que han sido tratados con I-131 no tienen ningún inconveniente para concebir. No obstante, se recomienda que los pacientes que han sido tratados, conciban un año después del tratamiento con I-131 y hasta que se logre un control del estado hormonal de la tiroides [Robbins y Schlumberger, 2005; Amdur y Mazzaferri, 2005].

Existe preocupación de que el tratamiento de CDT con I-131 a largo plazo propicie la aparición de un cáncer secundario. Se han hecho controles a largo plazo de un gran grupo de personas que fueron tratadas con I-131 por CDT, debido al riesgo de leucemia y tumores sólidos. Por fortuna estos tumores ocurren en la minoría de los pacientes tratados con actividades acumuladas de I-131 muy grandes, pero algunos resultados discordantes generan controversia sobre el tema [Robbins y Schlumberger, 2005]. En el caso de la leucemia, existe un riesgo mayor para pacientes con actividades acumuladas mayores que 500 mCi de I-131, en especial cuando han tenido tratamientos de radiación externa. No obstante, hay una muy baja incidencia de leucemia aguda en la población en general, por lo que este riesgo aumenta solo en muy poco casos [Robbins y Schlumberger, 2005].

Por otro lado, se ha reportado un riesgo mayor de cáncer de mama en mujeres tratadas por cáncer de tiroides, aunque este riesgo no estuvo relacionado con la exposición previa a la radiación con I-131 o a la radiación externa [Robbins y Schlumberger, 2005]. Varios estudios han reportado que no se encontró ningún aumento en el riesgo de un cáncer secundario con el uso de I-131 en el tratamiento de CDT. Sin embargo, un extenso estudio europeo encontró un mayor riesgo de tumores sólidos en pacientes de CDT tratados con I-131 y una relación de la exposición al I-131 con la aparición de cáncer en los huesos, en tejido blando, colorrectal y en glándulas salivales [Robbins y Schlumberger, 2005].

La médula ósea es el órgano más radiosensible. Y es su toxicidad la que principalmente limita la dosis de tratamiento con I-131, el límite se ha establecido como la actividad administrada que deposita una dosis de 2 Gy a la sangre como un equivalente de la médula ósea y la retención a cuerpo entero de menos de 120 mCi a las 48 h [Dorn, et al., 2003]. Después de una dosis de I-131 los números de células rojas periféricas, células blancas y plaquetas de la sangre se reducen, la reducción es máxima de 4-6 semanas posteriores a la administración de I-131, y por lo general regresan a sus números normales a las 12 semanas después de la administración; sin embargo el recuento de leucocitos basales puede disminuir hasta un año después de la terapia de alta dosis de I-131 [Amdur y Mazzaferri, 2005; Biersack y Grünwald, 2005]. Los pacientes con metástasis óseas o extensas, o que se han sometido a radioterapia o quimioterapia pueden ser más susceptibles a la supresión de la médula ósea [Biersack y Grünwald, 2005].

Si el recuento de células periféricas de la sangre es normal en el paciente, al igual que su función renal, antes del tratamiento con I-131, el grado de supresión de la médula ósea rara vez causa síntomas después de administraciones de menos de 200 mCi. Se han reportado reducciones graves y prolongadas en las cuentas periféricas, siendo más probables al aumentar la dosis a toda la sangre a más de 2 Gy. Si no hay leucemia, una supresión permanente de la médula ósea es rara con actividades acumulativas menores que 1000 mCi. La probabilidad de esta complicación aumenta con administraciones únicas muy grandes (>500 mCi) sin una dosimetría calculada, la edad avanzada, la insuficiencia renal, un corto intervalo (<6 meses) entre tratamientos con I-131 y conteos muy bajos en sangre antes del tratamiento [Amdur y Mazzaferri, 2005].

Por otra parte, Menzel, et al. (1996) trataron a 26 pacientes que sufrían de CDT avanzado con actividades repetidas de 11.1 GBq (300 mCi). El uso de altas actividades repetidas, con un

máximo de actividad aplicada de 44.4 GBq (1.2 Ci) durante un año y un máximo de actividad acumulada de 99.9 GBq (2.7 Ci) resultó en un aumento significativo de la hematotoxicidad. No obstante, durante un seguimiento de 4 años ningún síntoma clínico relacionado a bajos conteos de sangre se observó en pacientes con CDT avanzado. En este estudio se encontró que un tratamiento para grandes tumores metastásicos es útil si se administran altas actividades de I-131, en el caso de CDT papilar y CDT de células mixtas, sin embargo no se tienen tan buenos resultados en los pacientes con CDT folicular [Menzel, et al., 1996].

A pesar de que los riesgos no son considerables, lo anterior revela la importancia de que el uso de un tratamiento para CDT personalizado ayudaría a evaluar el riesgo-beneficio mediante estudios farmacocinéticos con bajas actividades de I-131 evitando que los órganos en riesgo reciban dosis mayores que las de tolerancia. Otra medida que también puede reducir la dosis a órganos en riesgo es la hidratación abundante y alimentos laxantes [Robbins y Schlumberger, 2005].

1.11. Esquemas de tratamiento

Existen diferentes esquemas para el tratamiento con I-131, en su gran mayoría son empíricos, y consisten en tratar al paciente con actividades fijas de I-131. Algunos autores se inclinan por tratar al paciente con baja dosis (actividad administrada de 30 mCi de I-131) argumentando que el paciente puede recibir el tratamiento de manera ambulatoria y con menor irradiación corporal [DeGroot y Reilly, 1982]. Otros autores sostienen que con una dosis alta, mayor que o igual a 100 mCi de I-131, es más probable que se consiga una ablación sin necesidad de volver a administrar otra dosis terapéutica de I-131 [Beierwaltes, et al., 1984]. En un estudio se trataron a pacientes con CDT con actividades <30 mCi, 30-45 mCi y >45 mCi, y en lo referente a la ablación de residuos tiroideos no se encontraron diferencias significativas al tratar a los pacientes con actividades bajas o altas [Maxon, et al., 1992]. Sin embargo el éxito de la ablación con actividades de 30 mCi no ha sido confirmado por más autores y se ha reportado respuesta baja a este tratamiento [Kuni y Klingensmith, 1980]. Por otro lado, Maxon, et al. (1992) establecieron como límites de dosis de radiación al tejido tiroideo para un tratamiento exitoso 300 Gy en el caso de residuos tiroideos normales o nódulos autónomos, y 85 Gy a metástasis nodales cervicales (de cuello) y a distancia.

Debido a la falta de un procedimiento dosimétrico personalizado, se suelen dar tratamientos con I-131 repetitivos a diferentes tiempos (cada 3, 6 meses o un año) de actividades fijas (100 – 200 mCi) en pacientes con metástasis (ganglionar, pulmonar u ósea), con los cuales no se logra una respuesta terapéutica satisfactoria debido a una subestimación de la dosis terapéutica, e incluso a veces se llega a superar los límites de seguridad aceptados [Dorn, et al., 2003; Tuttle, et al., 2006]. Benua, et al. (1962) reportaron que dosis repetidas subterapéuticas aplicadas en el tratamiento con I-131 del CDT pueden inducir indiferenciación celular y la pérdida de la capacidad de captar yodo del tumor, por ello estos investigadores proponen por primera vez la administración de una dosis máxima segura basada en un enfoque dosimétrico.

Dorn, et al. (2003) siguieron un enfoque dosimétrico basado en una dosis límite de 3 Gy a médula ósea, y observaron una respuesta completa a metástasis con dosis de 100 – 150 Gy al tumor; las actividades administradas de manera segura estuvieron en el rango de 200 - 1040 mCi, sin supresión de la médula. Sin embargo, otros autores reportan una respuesta insatisfactoria con dosis de 120 Gy a tejido tiroideo metastásico [Flower, et al., 1989]. Esta variabilidad en la respuesta terapéutica se explica, en parte, por la distribución no uniforme

del I-131 en el tumor o remanente tiroideo, la diferencia en la respuesta del NIS a TSH [Dorn, et al., 2003; Amdur y Mazzaferri, 2005].

Con base en estos estudios se cree que una dosimetría de alta dosis (> 250 mCi de I-131) personalizada que asegure que la dosis a la médula ósea sea menor que 2 Gy y la retención a cuerpo completo sea menor que 120 mCi a las 48 h de la administración de I-131, permite un mayor efecto terapéutico al darle a las lesiones tumorales una dosis terapéutica segura.

Capítulo 2. Dosimetría interna

Así como la planeación del tratamiento para un paciente en específico es fundamental en radioterapia, en medicina nuclear también lo es. Sin embargo, por lo general no se practica debido a lo complicado que es llevarla a cabo y a la buena respuesta que se tiene al seguir protocolos empíricos de tratamiento. No obstante, el alcance de una planeación se refleja en ofrecer un tratamiento en donde el paciente reciba una dosis terapéutica tanto efectiva como segura, es decir, que se entregue una dosis letal al tumor asegurándose que los órganos en riesgo no reciban una dosis de radiación mayor que la de tolerancia establecida correspondiente.

2.1. La dosimetría interna

La dosimetría interna es la disciplina sobre la que se sustenta el cálculo o evaluación de una dosis absorbida de radiación ionizante depositada por radiofármacos (radionúclidos unidos a un fármaco) que son introducidos dentro del organismo [Cherry, et al., 2003]. Esta disciplina aplicada puede ser también una herramienta de protección radiológica, al permitir la evaluación del riesgo-beneficio de un tratamiento de alta dosis absorbida de radiación a un paciente tratado con emisores de radiación ionizante y por consiguiente proteger al tejido sano u órgano en riesgo como la médula ósea de una posible mielotoxicidad [Stabin y Flux, 2007].

2.2. Sistema MIRD

Dos organismos cuyo trabajo ha tenido gran impacto en el desarrollo de la dosimetría interna aplicada a la medicina nuclear son la Comisión Internacional de Protección Radiológica (ICRP, por sus siglas en inglés) y el Comité MIRD (Medical Internal Radiation Dose) de la Sociedad de Medicina Nuclear estadounidense (American SNM, por sus siglas en inglés) [McParland, 2010]. El ICRP se enfoca principalmente en la protección radiológica del Personal Ocupacionalmente Expuesto (POE) a radiación ionizante. Mientras que el Comité MIRD se encarga exclusivamente de la protección radiológica del paciente de medicina nuclear. Sin embargo, el ICRP ha definido magnitudes (equivalente de dosis efectiva, dosis efectiva), ha proporcionado datos sobre los riesgos de efectos deterministas y estocásticos, ha desarrollado modelos dosimétricos (hueso, médula ósea, tracto gastrointestinal, vejiga, sistema respiratorio, entre otros) y ha introducido el hombre y la mujer de referencia, que en conjunto han tenido un gran impacto en el desarrollo de la dosimetría interna [McParland, 2010].

El Comité MIRD surge como tal en 1965. El sistema MIRD fue desarrollado con el fin de proporcionar un amplio marco de referencia que diera las bases para desarrollar una metodología para el cálculo de la dosis de radiación interna recibida por los pacientes a quienes se les ha administrado un radiofármaco y así garantizar la seguridad del uso de dichos fármacos en medicina nuclear. Desde su primer folleto publicado en 1968, que describe su esquema de cálculo de dosis de radiación absorbida, el sistema MIRD ha publicado numerosos folletos, reportes, y estimaciones de dosis (mediante el uso de algoritmos de cálculo dosimétrico y modelos de órganos de interés para el uso de radiofármacos de interés clínico en medicina nuclear) [McParland, 2010].

El esquema MIRD ha sido de gran utilidad en la práctica al ser aplicado en conjunto con el maniquí antropomórfico (desarrollado por Snyder en las universidades asociadas al Oak Ridge National Laboratory) o el hombre de referencia, pues la combinación de ambos es la base para una dosimetría interna clínicamente aplicable en medicina nuclear [ICRU, 2002]. Antes de describir los aspectos fundamentales de la metodología MIRD, es esencial entender algunas magnitudes y términos usados por dicho formalismo.

2.2.1. Dosis absorbida

La dosis absorbida D es la energía absorbida de radiación ionizante por unidad de masa de cualquier material, definida como [Stabin, 2008 (a)].

$$D = \frac{dE}{dm} \quad (2.1)$$

donde dE es la energía promedio impartida por radiación ionizante a la materia en un elemento de volumen de masa dm . La unidad de dosis absorbida es el Gy = J/kg. Debido a que la dosis absorbida debida a radionúclidos distribuidos internamente no siempre es uniforme, el sistema MIRD está basado en la dosis absorbida promedio \bar{D} , que es la energía absorbida promedio por unidad de masa depositada en un órgano blanco por radiación ionizante [Stabin, 2008 (a)].

2.2.2. Órganos fuente y blanco

Dos términos muy usados por el sistema MIRD son el órgano fuente (h) y el órgano blanco (k). Supongamos que a un individuo se le administra un radiofármaco, éste se distribuirá en todo el cuerpo, y ciertas regiones u órganos lo captarán en mayor o menor medida. El órgano fuente hace referencia al órgano que ha captado en mayor proporción el radionúclido respecto de los demás órganos o tejidos, y en consecuencia es considerado como la fuente de la energía depositada en el órgano blanco. El órgano blanco que absorbe la energía proveniente del órgano fuente, es el órgano para el cual se calcula la dosis absorbida [Loevinger, et al., 1991].

2.2.3. Actividad, Constante de decaimiento efectiva y Vida media efectiva

La actividad A es una medida de la radiactividad, en otras palabras es el número de transiciones nucleares por unidad de tiempo, sus unidades son Bq y Ci. La actividad se puede expresar como $A(t) = A_0 e^{-\lambda t}$, donde A_0 es la actividad inicial, λ es la constante física de decaimiento y t es el tiempo en el cual se desea conocer la actividad [McParland, 2010; Loevinger, et al., 1991]. Con fines de cálculo dosimétrico se utiliza la constante de decaimiento efectiva λ_e , que toma en cuenta tanto el decaimiento radiactivo como la eliminación del radiofármaco, debida a procesos biológicos. Ésta se define como $\lambda_e = \lambda_f + \lambda_b$, donde λ_f es la constante física de decaimiento y λ_b , la constante de decaimiento biológica [Stabin, 2008 (a)].

Con base en λ_e , se define ahora el tiempo de vida media efectiva T_e , considerando que $\lambda = \frac{\ln(2)}{T}$, por lo tanto $T_e = \frac{T_f T_b}{T_f + T_b}$, donde la T_f es la vida media física (tiempo en el cual la actividad del radionúclido disminuye a la mitad de su valor inicial) y T_b es la vida media biológica (tiempo en el cual la mitad del radiofármaco es eliminado debido únicamente a procesos biológicos) [Stabin, 2008 (a)].

2.2.4. Actividad acumulada

La actividad acumulada (\tilde{A}_h) es el número total de transiciones nucleares en el órgano fuente h durante un intervalo de tiempo. \tilde{A}_h representa la integral respecto del tiempo de la actividad en el órgano fuente h sobre un intervalo de tiempo de interés, por lo general se integra de 0 a infinito. La actividad acumulada tiene por lo tanto unidades de $\mu\text{Ci}\cdot\text{h}$ o $\text{MBq}\cdot\text{s}$ [Stabin, 2008 (a)].

$$\tilde{A}_h = \int_0^{\infty} A_h(t) dt \quad (2.2)$$

La actividad en el órgano fuente h como función del tiempo se puede expresar como $A_h(t) = qA_0e^{-\lambda_e t}$, donde A_0 es la actividad administrada, q es la fracción de captación, es decir la fracción que se concentra en una determinada región del cuerpo, así qA_0 , representa la actividad en el órgano h . La actividad acumulada es entonces [Stabin, 2008 (a)]:

$$\tilde{A}_h = \int_0^{\infty} qA_0e^{-\lambda_e t} dt = \frac{qA_0}{\lambda_e} = \frac{qA_0T_e}{\ln(2)} = 1.443qA_0T_e \quad (2.3)$$

2.2.5. Tiempo de residencia

El tiempo de residencia es el tiempo promedio que la actividad administrada permanece en el órgano fuente h , se define como [Loevinger, et al., 1991]:

$$\tau_h = \frac{\tilde{A}_h}{A_0} \quad (2.4)$$

donde \tilde{A}_h es la actividad acumulada en el órgano fuente h y A_0 la actividad administrada. Las unidades del τ_h son unidades de tiempo (s, min, h).

2.2.6. Energía promedio de la radiación emitida por transición nuclear

Para el cálculo de la dosis es necesario saber cuánta de la energía emitida por el radionúclido es absorbida por el órgano de interés. Sea E_i la energía promedio por partícula de radiación tipo i , y n_i el número de partículas (fotones o electrones) del tipo de radiación i emitida por transición nuclear. La energía promedio total emitida por transición nuclear es [Loevinger, et al., 1991]:

$$\Delta = \sum_i \Delta_i = K \sum_i n_i E_i \quad (2.5)$$

donde $\Delta_i = K n_i E_i$ (energía promedio de tipo de radiación i , emitida por transición nuclear) y K es una constante que depende de las unidades escogidas para Δ_i y E_i , las unidades de K generalmente son ($\text{Gy kg}/\text{MBq s MeV}$ o $\text{rad g}/\mu\text{Ci h MeV}$).

2.2.7. Fracción absorbida

La fracción absorbida Φ_i , es la fracción de la energía emitida por un órgano fuente r_h que es absorbida en un órgano blanco r_k [Loevinger, et al., 1991].

$$\Phi_i(r_k \leftarrow r_h) = \frac{\text{Energía de radiación emitida en el órgano fuente } r_h \text{ y absorbida en el órgano blanco } r_k}{\text{Energía de radiación emitida en el órgano fuente } r_h}$$

Donde el subíndice i hace referencia al tipo de radiación. De lo anterior se deduce que la fracción absorbida depende del tipo y energía de la radiación emitida; del tamaño, de la forma y de la composición de la fuente y del blanco, de la distancia entre estos últimos, y de la composición del tejido intermedio (entre la fuente y el blanco). El valor de Φ_i se encuentra entre 0 y 1 [Loevinger, et al., 1991].

$$0 \leq \Phi_i(r_k \leftarrow r_h) \leq 1 \quad (2.6)$$

Se dice que una radiación es penetrante si se escapa del órgano fuente en una gran proporción, es decir, que esta radiación emitida en el órgano fuente contribuye de manera significativa a la dosis de un órgano blanco, distinto del órgano fuente. A esta categoría pertenecen los fotones de más alta energía (> 20 keV) que son emitidos del tejido designado como órgano fuente. Y se considera radiación no penetrante aquella que no tiene un gran alcance para escapar del órgano fuente, de manera que la energía impartida es demasiado pequeña para ser significativa en la dosis al órgano blanco. Los fotones de muy baja energía (< 20 keV), los electrones y positrones, que son emitidos en la mayoría de los tejidos que se consideran como órganos fuente, se encuentran dentro de esta clasificación [Loevinger, et al., 1991].

En algunos casos, cuando las partículas beta son muy energéticas (por ejemplo 1.7 MeV) pueden considerarse como radiación penetrante al tener un alcance máximo cercano a 8 mm en tejido, la contribución a la dosis a tejido blanco solo será importante en el tejido circundante por lo que se podría ignorar este hecho y considerar esta radiación como no penetrante. Sin embargo si se habla de órganos pequeños como los nódulos linfáticos es importante considerar este hecho y determinar la fracción absorbida [Loevinger, et al., 1991].

2.2.8. Fracción absorbida específica

La fracción absorbida específica se define como la fracción absorbida en el órgano blanco dividida entre la masa del órgano blanco, teniendo así unidades de g^{-1} o kg^{-1} . Así la fracción absorbida específica de un tipo de radiación en el órgano blanco r_k a partir de un órgano fuente r_h está dada por [Loevinger, et al., 1991]:

$$\Phi_i(r_k \leftarrow r_h) = \frac{\Phi_i(r_k \leftarrow r_h)}{m_k} \quad (2.7)$$

Una idealización en dosimetría interna es el modelo isotrópico uniforme, en el cual los órganos fuente y blanco están en un material absorbente homogéneo lo suficientemente grande, que los efectos de borde son despreciables y la actividad está distribuida de manera uniforme en los órganos fuente. Considerando que esta situación se cumple, la fracción absorbida específica es independiente de qué órgano sea supuesto como fuente y cuál se supone como órgano blanco. Por lo que se cumple la siguiente relación de reciprocidad ente los órganos fuente y blanco [Loevinger, et al., 1991].

$$\Phi_i(r_k \leftarrow r_h) = \Phi_i(r_h \leftarrow r_k) = \Phi_i(r_k \leftrightarrow r_h) \quad (2.8)$$

2.2.9. Valor S

El valor S es la dosis absorbida promedio en un órgano blanco por unidad de actividad acumulada en el órgano fuente. Esta magnitud física depende de la naturaleza de las radiaciones, la geometría y composición de los órganos fuente y blanco, y en consecuencia de los modelos anatómicos antropomórficos usados para su cálculo [ICRU, 2002; Loevinger, et al., 1991]. El valor de S depende de los valores de Δ_i y Φ_i , que contemplan todos los tipos de radiación emitida por el radionúclido y siempre se calcula para pares individuales de órgano fuente r_k y órgano blanco r_h [Loevinger, et al., 1991]. El valor S se obtiene de sustituir los valores de Δ_i (Ec. 2.5) y Φ_i (Ec. 2.7).

$$S(r_k \leftarrow r_h) = \sum_i \Delta_i \Phi_i(r_k \leftarrow r_h) = K \sum_i \frac{n_i E_i \Phi_i(r_k \leftarrow r_h)}{m_k} \quad (2.9)$$

Las unidades del valor S son (Gy/Bq s) o (rad/ μ Ci h).

2.2.10. La dosis absorbida promedio (MIRD)

El sistema MIRD propone la siguiente ecuación estándar para el cálculo de la dosis absorbida promedio [Stabin, 2008 (a)].

$$\bar{D}_{r_k} = \sum_h \tilde{A}_h S(r_k \leftarrow r_h) \quad (2.10)$$

Es una ecuación simple debido a la marcada separación de los aspectos físicos del cálculo de dosis (incluidos en el valor S), de los aspectos temporales del cálculo de dosis (incluidos en la actividad acumulada y tiempos de residencia) [ICRU, 2002].

2.2.11. Limitaciones del sistema MIRD

El esquema MIRD establece una manera simple y general para el cálculo de la dosis absorbida promedio de radiación ionizante, después de la administración de un radiofármaco. No se hacen suposiciones de la composición y geometría de los órganos ni de la distribución de la actividad en éstos. El sistema MIRD hace uso de modelos antropomórficos físicos para realizar cálculos dosimétricos y se limita a las siguientes suposiciones, usadas en el cálculo de los valores S [ICRU, 2002]:

- Órganos principales (en toda su extensión) son considerados como órganos fuente y blanco.
- La actividad se distribuye de manera uniforme en el órgano fuente
- Las regiones fuente y blanco son homogéneas en composición
- Las radiaciones se clasifican en penetrantes (fotones) y no penetrantes (partículas cargadas).

- La radiación penetrante se caracteriza por tener una fracción absorbida $0 \leq \phi \leq 1$. Para radiación no penetrante, si el órgano fuente y el órgano blanco son el mismo ($\phi = 1$), en el caso contrario ($\phi = 0$).
- Un maniquí de 70 kg representa a todas las personas

La distribución no uniforme de la actividad es un factor importante que afecta la dosis absorbida en un órgano blanco, ya que se puede calcular una dosis promedio pequeña, pero puede haber sitios del órgano que capten más que otros y por consiguiente reciban mucha más dosis, habiendo así puntos o muy “calientes” o muy “fríos”. Lo anterior se reflejaría en los perfiles de dosis absorbida, lo que podría generar un efecto biológico distinto al esperado. Las no uniformidades de la distribución de la actividad pueden ser o no ser tan importantes sobre las dimensiones espaciales que van del diámetro celular (varios micrómetros) a varios milímetros, dependiendo del alcance y de la energía de la radiación emitida por el radiofármaco [ICRU, 2002].

2.3. Maniqués antropomórficos

Debido a que el cuerpo humano se compone de infinidad de tejidos no homogéneos, de diferente geometría y densidad, lo que da lugar a formas de interacción muy complejas entre la radiación y los tejidos constituyentes del cuerpo, la dosimetría interna hace uso de maniqués antropomórficos, que simulan la anatomía del cuerpo humano, y de simulaciones de Monte Carlo del transporte de la radiación para realizar cálculos dosimétricos [Xu y Eckerman, 2010].

Los primeros maniqués matemáticos anatómicos, como el de Brownell, et al. (1968) y el famoso maniquí de Fisher-Snyder [Fisher y Snyder, 1966] usaban esferas, conos, cilindros y otras formas geométricas para representar anatómicamente órganos y regiones del cuerpo humano. En 1967 el maniquí del adulto de Fisher-Snyder con 22 órganos internos y más de 100 subregiones estaba únicamente compuesto de tejido distribuido homogéneamente [Fisher y Snyder, 1967].

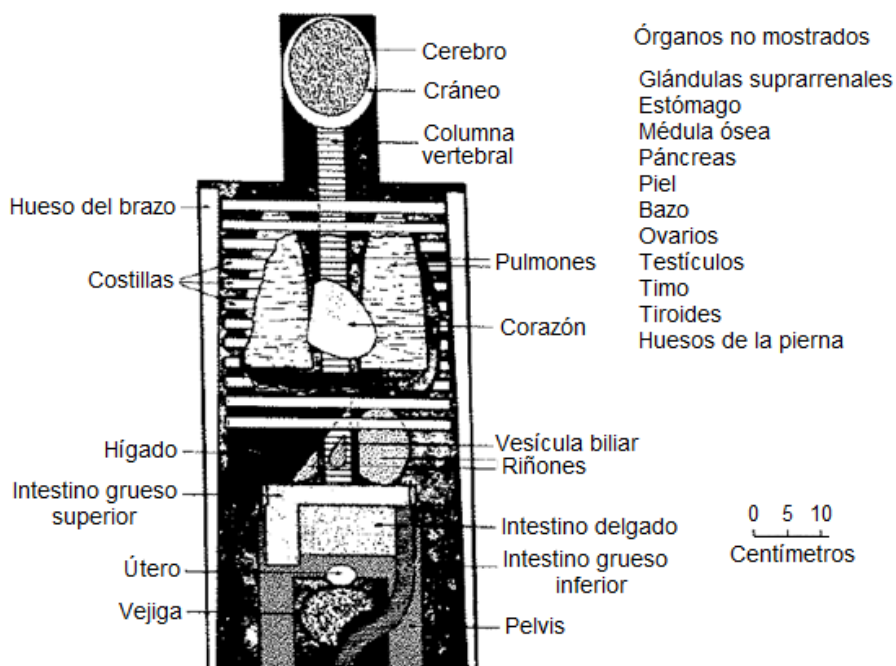


Figura 2.1. Modelo de maniquí desarrollado por Snyder [Snyder, et al., 1969]

Posteriormente Snyder, et al. (1969) desarrollaron un maniquí heterogéneo (Figura 2.1) compuesto de tres regiones de diferentes densidades: esqueleto, pulmones y el resto del cuerpo de tejido suave. Pero los 22 órganos internos que lo componían eran homogéneos en cuanto a su composición y densidad. Basado en esto, se publicó una compilación de cálculos de las fracciones absorbidas de energía para fuentes de fotones monoenergéticas distribuidas uniformemente en los órganos fuente. Para ello, se aplicó en el cálculo el método Monte Carlo, del transporte de radiación que solo consideró fotones. Las masas de los órganos fueron escogidas de modo que concordaran lo más posible con los datos registrados del hombre de referencia desarrollado por el ICRP (Publicación 23 que reporta la composición de varios órganos, estructuras y sistemas del cuerpo humano) [Snyder, et al., 1974]. A este maniquí se le conoció como el maniquí "MIRD-5 Phantom" [Xu y Eckerman, 2010; Zaidi y Sgouros, 2003].

En 1980 el ORNL (Oak Ridge National Laboratory) sustituyó el modelo del hombre adulto y desarrolló nuevas series de maniquíes estilizados de personas (Figura 2.2) de distinta edad (el hombre adulto, mujer adulta, el recién nacido, personas de 1, 5, 10 y 15 años) y tamaño, basados en el ICRP 23 [Cristy, 1980]. Además de los cambios y mejoras a los maniquíes de cuerpo completo, se desarrollaron modelos de órganos en específico, como el corazón, la tiroides, etc. [Xu y Eckerman, 2010; Zaidi y Sgouros, 2003]. En 1999 el comité MIRD agregó a su lista de modelos, el de cabeza y cerebro, y del riñón introducidos por Bouchet [Bouchet, et al., 1999; Bouchet, et al., 2003], entre otros muchos modelos para órganos de personas de diferentes edades [Xu y Eckerman, 2010; Zaidi y Sgouros, 2003].

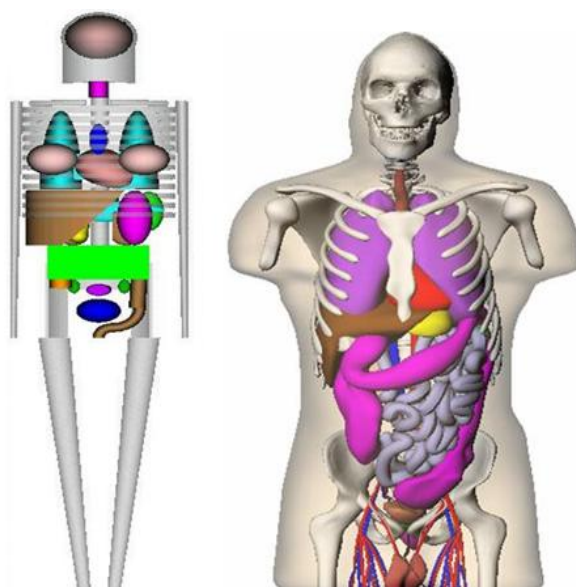


Figura 2.2. Maniquí matemático de la mujer adulta de referencia del ORNL (izquierda) y un modelo en desarrollo. [RADAR, 2001]

Recientemente se han desarrollado y usado para dosimetría interna, modelos anatómicos (Figura 2.2) en base a técnicas de imagenología como tomografía computarizada y resonancia magnética. Estos maniquíes surgen con la necesidad de representar de una forma más realista la anatomía humana, que permite el desarrollo y especificación de modelos matemáticos que representen a un paciente en específico. También permite la definición de órganos y estructuras, de los volúmenes y masas de estos últimos, de modo que la distribución de un radiofármaco puede ser mejor determinada y la dosis puede ser calculada de una manera más precisa y exacta [Xu y Eckerman, 2010; Zaidi y Sgouros, 2003; Lee y Lee, 2006].

2.4. Modelos de médula ósea

La dosis de radiación absorbida en la médula ósea es la principal limitante en la aplicación de un radionúclido con fines terapéuticos, ahí radica la importancia de desarrollar modelos que representen adecuadamente este órgano tan radiosensible. Spiers, et al. (1978) calcularon fracciones absorbidas de electrones (AF) para hueso y médula ósea para un hombre adulto. Estas fueron usadas en la determinación de los valores S o de factores de conversión de dosis del folleto 11 de MIRD [Snyder, et al., 1975]. Por otro lado Eckerman determinó factores de dosis para 15 regiones del esqueleto para 6 modelos de personas de distinta edad [Eckerman y Stabin, 2000], y fueron aplicados en el programa dosimétrico MIRDOSE 3 para estimar la dosis promedio y regional a médula ósea [Stabin, 1996].

Bouchet, et al. (2000) usaron datos más recientes sobre las masas del hueso y la médula ósea y calcularon fracciones absorbidas (AF) mediante Monte Carlo. Stabin, et al. (2002) revisaron los resultados del estudio previo de Eckerman, y mejoraron las AF estimadas; en este nuevo modelo se considera la convergencia a 1 de las AF de médula ósea a médula ósea para bajas energías (a las cuales el alcance de los electrones es comparable con las dimensiones de las células de la médula ósea) y se mejoró la corrección de la dosis a la médula ósea debida al resto del cuerpo [Stabin, 2008 (a)]. Cabe mencionar que las nuevas fracciones absorbidas promedio para todas las regiones del hueso de este estudio se incluyeron en el software de cálculo dosimétrico OLINDA/EXM [Stabin y Flux, 2007; Stabin, 2004].

2.5. Programas de cálculo dosimétrico

Los códigos diseñados para simulación del transporte de la radiación y el cálculo de dosis por Monte Carlo, en un inicio solo consideraban el transporte de fotones, hasta que más recientemente se desarrollaron códigos capaces de simular el transporte de fotones y electrones, producción de bremsstrahlung y otras interacciones de fotones y electrones. Por ejemplo, las fracciones absorbidas, y en consecuencia los valores S , son determinados mediante estas simulaciones del transporte y depósito de la energía de radiación a lo largo del cuerpo humano, con base en modelos antropomórficos [Zaidi y Sgouros, 2003; Sgouros, 2005].

Para el cálculo de dosis interna se hace uso de maniqués antropomórficos, factores de conversión de dosis (valores S , fracciones absorbidas) ya publicados, y estudios de farmacocinética (que se refiere a la distribución de la actividad en órganos fuente a diferentes tiempos). Para hacer fácil el cálculo de dosis se han desarrollado programas de cómputo; es el caso de MIRDOSE que desarrolla cálculos de dosis interna usando maniqués estilizados específicos [Stabin, 1996]. MIRDOSE funciona con bases de datos de decaimiento de radionúclidos y fracciones absorbidas de energía (específicas para cada maniquí), que en conjunto determinan los valores S que serán usados junto con los tiempos de residencia o actividad acumulada en el cálculo de dosis en órganos [Zaidi y Sgouros, 2003].

Conforme fue perfeccionándose, el MIRDOSE usaba bases de datos más grandes, en sus distintas versiones. En su versión 2 contempló 59 radionúclidos y los modelos pediátricos de Cristy y Eckerman [Cristy, 1980; Cristy y Eckerman, 1987]; en su versión 3, usaba 6 modelos matemáticos del ORNL [Cristy, 1980; Cristy y Eckerman, 1987] y 4 de mujeres embarazadas en diferentes etapas de gestación [Stabin, et al., 1995], con 28 órganos fuente y 28 órganos blanco; tenía una base de datos de 224 radionúclidos [Weber, et al., 1989]. Ambas versiones incluían modelos especiales del tracto gastrointestinal [ICRP, 1979] y de la vejiga [Cloutier, et al., 1973]. Se reemplazó el modelo del hueso del ICRP 30 [ICRP, 1979], para la dosimetría del

esqueleto usado en MIRDOSE 2, por el modelo del sistema óseo de Eckerman (1985) implementado en MIRDOSE 3. Además en MIRDOSE 3 se incluyó un modelo de esferas de densidad unitaria para dosimetría de tumores [Siegel y Stabin, 1994]. No obstante el software OLINDA/EXM fue ideado para reemplazar al MIRDOSE 3 [Stabin, et al., 2005].

2.5.1. OLINDA/EXM

OLINDA/EXM (Organ Level Internal Dose Assessment) es un software de cálculo dosimétrico, que permite la evaluación de dosis interna en Medicina Nuclear. Aunque conserva la mayoría de las principales funciones de MIRDOSE 3, incluye datos del decaimiento para más de 800 radionúclidos, entre ellos algunos emisores α seleccionados. Además de modelos de órganos en específico. Una nueva sección del código llamada EXM permite a los usuarios ajustar los datos cinéticos medidos a 1, 2 o 3 funciones exponenciales, las cuales se integran para determinar tiempo de residencia en las regiones fuente o el cociente de la actividad acumulada y la actividad administrada [Stabin, et al., 2005].

Características

- Este sistema de cómputo permite realizar estimaciones de dosis de radiación interna para radionúclidos usados en Medicina nuclear
- OLINDA/EXM incluye un modelo de hueso y médula ósea desarrollado por Eckerman y Stabin (2000), que fue actualizado y trata de mejor manera emisores de electrones de baja energía [Stabin, et al., 2002].
- Incluye maniqués que modelan órganos individuales (glándula prostática, cavidad peritoneal, tracto gastrointestinal, cabeza, riñón, vejiga dinámica) y todo el cuerpo. Para estos modelos los usuarios pueden introducir los números de desintegraciones que ocurren en las regiones de estos modelos y obtener estimaciones de dosis.
- Los modelos estandarizados que se utilizan en el código OLINDA/EXM representan individuos promedio y saludables. Al igual que con MIRDOSE, las dosis a órganos representan el depósito promedio de energía a través de todo el órgano, suponiendo una distribución uniforme de la actividad dentro de ese órgano. El código no proporciona distribuciones de dosis a partir de distribuciones no uniformes de actividad, o gradientes de dosis cerca de las interfaces de tejidos, o cerca de la dosis en el tumor (a excepción de la capacidad de calcular la dosis a sí mismos de los tumores aislados, utilizando los modelos de esfera).
- Cuenta con el “Modelo de las esferas” para simular el tejido blando, como por ejemplo un tumor, órganos de animales, u otros objetos de forma esférica. Este modelo se ha actualizado con nuevas fracciones absorbidas, pero sus valores numéricos son similares a las del código de MIRDOSE. Estas fracciones absorbidas permiten el cálculo de la dosis promedio solo para objetos esféricos, que se supone que tienen una distribución uniforme de actividad.
- Realiza el cálculo de dosis para individuos de diferente sexo, edad y tamaño, y para mujeres en distintas etapas de embarazo.

Para facilitar el cálculo de la dosis absorbida en un órgano blanco \bar{D}_{r_k} (Ec. 2.10) con base a la actividad administrada A_0 al paciente, OLINDA/EXM estima la dosis absorbida en el órgano

blanco por unidad de actividad administrada, mediante la siguiente ecuación [Stabin, et al., 2005].

$$\frac{\bar{D}_{r_k}}{A_0} = \sum_h \tau_h S(r_k \leftarrow r_h) = \frac{\sum_h \tilde{A}_h S(r_k \leftarrow r_h)}{A_0} \quad (2.11)$$

Donde τ_h es el tiempo de residencia (Ec. 2.4) y $S(r_k \leftarrow r_h)$ el valor S (Ec. 2.9)

Los valores S según el informe del sitio web RADAR (2001) reportan simplemente la dosis absorbida (mGy) por desintegración para un órgano fuente y un órgano blanco. OLINDA/EXM 1.0 incluye el uso de un factor de peso de la radiación (w_R), según lo definido por el ICRP. OLINDA/EXM considera un $w_R = 1$ para fotones y electrones y un $w_R = 5$ para emisiones α , sin embargo estos valores pueden ser cambiados por el usuario. Entonces los valores S dados por la (Ec. 2.9) son modificados por la siguiente ecuación [Stabin, et al., 2005].

$$S(r_k \leftarrow r_h)_{w_R} = \frac{k \sum_i n_i E_i \phi_i w_R}{m} \quad (2.12)$$

En OLINDA/EXM es posible modificar los valores estándar de las masas de los órganos de los 10 maniqués estándares de cuerpo entero que maneja. Permite visualizar la contribución de la dosis al órgano blanco debida a cada tipo de radiación emitida por el fármaco (α , e, fotones) permitiendo entender la importancia de la contribución a la dosis dependiendo el tipo de radiación [Stabin, 2004].

2.6. Adquisición y cuantificación de actividad

Para determinar la dosis absorbida de radiación ionizante es importante conocer la farmacocinética del radiofármaco en el paciente, es decir ¿cuál es la biodistribución del radiofármaco en el cuerpo del paciente?, ¿cómo la biodistribución va cambiando conforme pasa el tiempo?, ¿qué órganos o tejidos han concentrado el fármaco en mayor proporción?, ¿qué tan rápido es captado el radiofármaco por los órganos fuente?, ¿qué tan rápido se elimina el radiofármaco de los distintos órganos fuente?, ¿cuánta actividad hay en los órganos fuente?; para finalmente determinar la actividad acumulada [Siegel, et al., 1999].

2.6.1. Método de vistas conjugadas para cuantificar actividad

Uno de los métodos de imagen más usado para la cuantificación de la actividad *in vivo*, es el método de vistas conjugadas, el cual permite obtener resultados que son en teoría independientes de la profundidad de la fuente en el tejido. Este método usa imágenes planas opuestas, por 180°, en combinación con datos de transmisión del paciente y un factor de calibración (sensibilidad) del sistema (cámara gamma). Este método de cuantificación se basa en un formalismo matemático riguroso que proporciona una corrección por inhomogeneidad, atenuación y espesor de la fuente [Siegel, et al., 1999].

Las imágenes de transmisión generalmente se obtienen antes de la administración del radiofármaco o en un momento posterior, pero considerando una corrección para la actividad presente en el cuerpo. El factor de calibración del sistema se requiere para convertir la tasa de conteo de la región fuente en actividad absoluta y se debe medir en cada momento de la adquisición para verificar que la respuesta del sistema se mantiene constante o para

considerar cualquier cambio en el rendimiento que podría afectar la tasa de conteo observada [Siegel, et al., 1999].

Matemáticamente, el método de vistas conjugadas consiste en lo siguiente. Supongamos el caso más sencillo de una fuente uniforme de espesor x_j [cm], situada en un medio no radiactivo que consiste de n regiones de espesor x_n , con diferentes coeficientes lineales de atenuación μ_n [cm⁻¹], como se muestra en la figura 2.3 a). Las tasas de conteo determinadas por la delimitación de una región de interés (ROI), para cada vista anterior y posterior a través del espesor total del paciente x se representan por I_A e I_P [cuentas/tiempo] respectivamente. La formulación matemática del método supone que las vistas están perfectamente colimadas bajo la geometría de haz angosto y sin efectos significativos debido a la radiación dispersada [Siegel, et al., 1999].

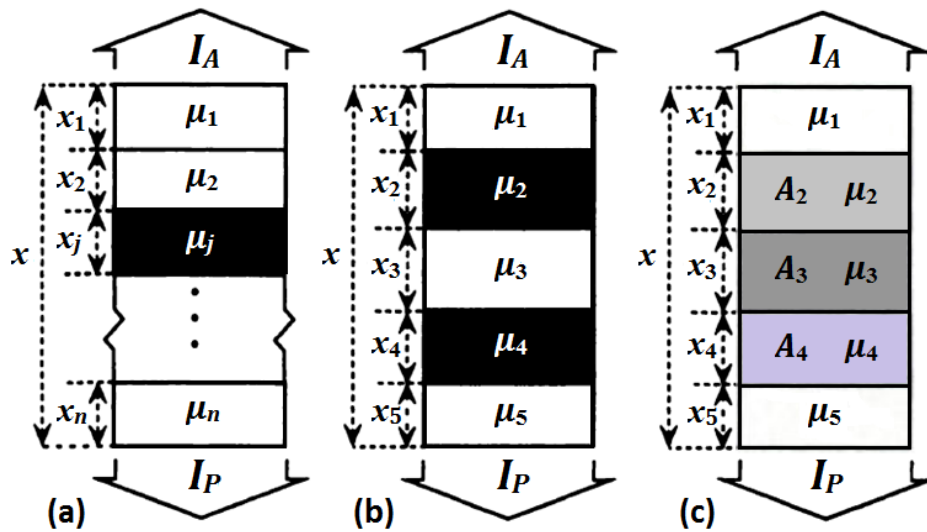


Figura 2.3 a) Configuración de un medio compuesto de n zonas o tejidos con diferente coeficiente de atenuación, en el caso ideal donde la actividad de un determinado radionúclido se ha concentrado únicamente en una región (órgano fuente) de espesor x_j y coeficiente lineal de atenuación μ_j . b) Se tienen dos regiones separadas (por tejido que no tiene actividad) que concentran actividad de un radionúclido. c) Caso donde el órgano fuente está rodeado por regiones de tejido con actividad de fondo [Siegel, et al., 1999].

La actividad de una fuente A_j está dada por la expresión:

$$A_j = \sqrt{\frac{I_A I_P}{e^{-\mu_e x}} \frac{f_j}{FC}} \quad (2.13)$$

donde

$$f_j = \frac{\mu_j x_j}{2 \operatorname{senh}\left(\frac{\mu_j x_j}{2}\right)} \quad (2.14)$$

$$\mu_e = \frac{1}{x} \sum_{i=1}^n \mu_i x_i = \mu_j + \frac{1}{x} \sum_{i=1}^n (\mu_i - \mu_j) x_i \quad (2.15)$$

El factor f_j representa una corrección por el coeficiente de atenuación de la región fuente (μ_j) y el grosor de la fuente (x_j), es decir, f_j es la corrección por auto-atenuación de la fuente. El

factor f_j (≤ 1.0) incluye solo las características de la región fuente y no se desviará significativamente de 1.0 a menos que μ_j y x_j sean grandes. La expresión $e^{-\mu_e x}$ representa el factor de transmisión de la radiación que pasa a través de la ROI a lo largo de todo el espesor x del paciente, con un coeficiente lineal de atenuación efectivo total μ_e expresado por la Ec 2.15 donde i se refiere a las diferentes regiones, de 1 a n . El factor de transmisión puede determinarse directamente mediante la medición de la razón de las tasas de conteo I/I_0 , obtenidas usando una fuente externa con el radionúclido apropiado tanto con (I) y sin (I_0) el paciente (situado en una posición entre la fuente y el detector). El factor de calibración FC (tasa de conteo por unidad de actividad) del sistema se obtiene contando el número de eventos producidos por una fuente de actividad conocida, por un período de tiempo determinado, usando una geometría estandarizada en aire [Siegel, et al., 1999].

2.6.2. Método de las ventanas múltiples para corrección por dispersión

El método de vistas conjugadas permite la determinación de la actividad dentro del volumen de interés sin la necesidad de conocer la profundidad de la región fuente. Sin embargo debido a que este método está fundamentado en una geometría de haz angosto, considera insignificantes los efectos de la radiación dispersa. Sin embargo en la geometría de haz ancho predomina en la mayoría de las aplicaciones de imagen de medicina nuclear, en consecuencia, se debe hacer una corrección por dispersión.

Un procedimiento sencillo de corrección por radiación dispersa llamado método de las ventanas múltiples, consiste en establecer ventanas adyacentes a cada lado de la ventana del fotopico (FP), una ventana de dispersión inferior (DI) y otra de dispersión superior (DS); de modo que la suma del ancho de las dos ventanas adyacentes sea igual al ancho de la ventana del fotopico (Figura 2.4). Las cuentas del fotopico corregidas (verdaderas) C_V están dadas por la expresión [Stabin, 2008 (a); Siegel, et al., 1999]:

$$C_V = C_{FP} - F_E(C_{DI} + C_{DS}) \quad (2.16)$$

donde C_{FP} es el conteo total registrado dentro de la ventana del fotopico, F_E es un factor de escala que corrige si el ancho total de las ventanas de dispersión (en keV) no es igual al ancho de la ventana de fotopico (y es la unidad si estos anchos son iguales), C_{DI} y C_{DS} son las cuentas registradas dentro de las ventanas de DI y DS , respectivamente.

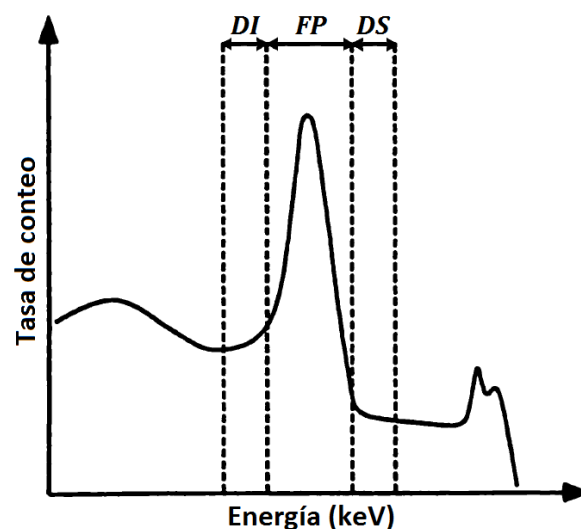


Figura 2.4. Método de ventanas múltiples

En este modelo, la sustracción de las ventanas adyacentes es supuesta para compensar por la cola de dispersión de los fotones de alta energía (de 637 keV en el caso del I-131, ver Tabla A-2), en la que los eventos verdaderos del fotopico caen [Stabin, 2008 (a); Siegel, et al., 1999].

2.6.3. Corrección por actividad de fondo

La cuantificación de la actividad de un órgano fuente en una imagen plana como la gammagrafía, a partir de la delimitación con una región de interés (*ROI*) del órgano fuente, es muy imprecisa debido a que se cuantifica la actividad del órgano fuente, más la actividad de fondo del tejido que está sobre o debajo de éste, así como la actividad que está fuera de la *ROI* pero que de algún modo está contribuyendo con las cuentas que se registran dentro de esta *ROI* provenientes de la radiación dispersa [Stabin, 2008 (a)].

Se pueden tener configuraciones de distribución de la actividad en diferentes tejidos con coeficientes de atenuación diferentes como se muestra en la Figura 2.3. Para corregir por actividad de fondo (Figura 2.3 c) [Siegel, et al., 1999] en una gammagrafía, uno de los métodos más sencillos, es dibujar una *ROI* de fondo ROI_{fondo} , cercana a la *ROI* del órgano fuente ROI_{fuente} , para que represente mejor la actividad del tejido que lo rodea. La corrección por actividad de fondo se puede representar mediante la siguiente ecuación:

$$C_{\text{corregidas actividad de fondo}} = C_{ROI_{fuente}} - \left(\frac{C_{ROI_{fondo}}}{B_{ROI_{fondo}}} \right) B_{ROI_{fuente}} \quad (2.17)$$

donde $C_{\text{corregidas actividad de fondo}}$ son las cuentas en el órgano fuente (corregidas por actividad de fondo), $C_{ROI_{fuente}}$ son las cuentas en la ROI_{fuente} , $C_{ROI_{fondo}}$ son las cuentas en la ROI_{fondo} , $B_{ROI_{fondo}}$ es el área de la ROI_{fondo} y $B_{ROI_{fuente}}$ es el área de la ROI_{fuente} . Las áreas de las *ROI* pueden estar en unidades de mm² o pixeles². No obstante, es muy difícil delimitar la ROI_{fondo} y se debe hacer con mucho cuidado evitando regiones calientes (otros órganos fuente) y regiones muy frías, para no subestimar o sobreestimar la actividad del órgano fuente al realizar la resta. Se recomienda dibujar una *ROI* de fondo en una región de bajo fondo. Para cuantificar las cuentas en todo el cuerpo se recomienda que la *ROI* de fondo sea dibujada fuera del cuerpo del sujeto [Stabin, 2008 (a)].

Por otra parte también se puede presentar la situación en que órganos fuente se traslapan en la proyección de la vista conjugada (Figura 2.3 b) [Siegel, et al., 1999]). Por ejemplo, si se trata de órganos pares como los pulmones y los riñones, se cuantifica la actividad del órgano fuente que no se traslapa con otros y se multiplica por dos para calcular la actividad en estos órganos. Si no es el caso, se deben hacer correcciones más complejas que involucran tener imágenes planas a diferentes vistas, una vista donde se observe la superposición de órganos fuente y otra donde no se observe, pero que se vea todo el órgano fuente [Stabin, 2008 (a)].

2.7. Principio del trazador

Una vez que es conocida la dosis por unidad de actividad administrada en un estudio de diagnóstico, se puede proceder a hacer el cálculo de la actividad que debe administrarse con fines terapéuticos. El principio del trazador establece que a partir de una pequeña cantidad de radiofármaco se puede predecir la distribución espacial y temporal de una mayor cantidad del

radiofármaco, y con ello determinar la actividad necesaria para un tratamiento que resulte en una dosis terapéutica al tumor [Macey, et al., 2001], de acuerdo a la siguiente expresión:

$$A_0[\text{terapia mCi}] = \left[\frac{D_{\text{dosis de terapia prescrita}}}{\left[\frac{\text{mGy}}{\text{mCi}} \right]_{\text{diagnóstico}}} \right]_{\text{tumor}} \quad (2.18)$$

donde $A_0[\text{terapia mCi}]$ es la actividad que se debe administrar al paciente para que el tumor reciba la dosis terapéutica prescrita $D_{\text{dosis de terapia prescrita}}$ y $\left[\frac{\text{mGy}}{\text{mCi}} \right]_{\text{diagnóstico}}$ es el cociente que determina la dosis absorbida de radiación en función de la actividad administrada al paciente en un procedimiento de diagnóstico.

Capítulo 3. Metodología

3.1. Caracterización de la cámara gamma

Para realizar los cálculos de dosimetría interna en los pacientes con CDT tratados con I-131 fue necesario obtener imágenes de la biodistribución del I-131 en el paciente para la cuantificación de la actividad retenida en órganos y a cuerpo entero, así como imágenes para la corrección por atenuación. Dichas imágenes fueron obtenidas con la cámara gamma de doble cabezal marca Siemens, modelo e.cam® dual No. serie 02094 del Departamento de Medicina Nuclear del INCan (Figura 3.1 b)). Debido a que casi al final de este trabajo de tesis este equipo fue retirado del hospital, se usó una segunda cámara gamma marca Siemens, modelo e.cam® single No. serie 11064 (Figura 3.1 a)). Ambas cámaras gamma tienen las mismas especificaciones técnicas, descritas en la Tabla 3.1 [Siemens, 2006]. Se realizaron pruebas de selección del fotopico (“peaking”), sensibilidad y uniformidad intrínseca, como pruebas de caracterización de ambos equipos. Para la prueba de sensibilidad se usó un colimador de hoyos paralelos de alta energía; en la Tabla 3.2 se muestran las características de este colimador para los equipos e.cam de Siemens [Siemens, 2006].



Figura 3.1 a) Cámara Gamma marca Siemens, modelo e.cam® single No. serie 11064, y b) Cámara Gamma marca Siemens, modelo e.cam® dual No. serie 02094 [Montoya, 2010].

Para las pruebas de selección del fotopico y de sensibilidad se usó I-131 y para la de uniformidad se utilizó Tc-99m. Las pruebas de selección del fotopico y uniformidad fueron realizadas como se indica en la tesis de A. Montoya (2010). Por otra parte, la prueba de sensibilidad (factor de calibración) se hizo con una fuente puntual de I-131 (de $32.8 \pm 0.1 \mu\text{Ci}$ para la cámara gamma dual y $76.8 \pm 0.1 \mu\text{Ci}$ para la cámara gamma single), en ambos casos se utilizaron colimadores de alta energía. La fuente de I-131 se colocó a 10 cm del colimador y la prueba fue realizada en aire. Los resultados para la cámara gamma dual se muestran en la Tabla 3.3, y los de la cámara gamma single se muestran en la Tabla 3.4.

Tabla 3.1. Características y especificaciones de las cámaras gamma Siemens modelo e.cam de acuerdo al fabricante [Siemens, 2006].

Característica	Descripción
Campo de visión (FOV: Field of View)	53.3 cm x 38.7 cm
Dimensión del cristal de centelleo (ancho x largo x grosor)	59.1 cm x 44.5 cm x 0.95 cm
Tubos Fotomultiplicadores (TFM)	59 TFM en un arreglo hexagonal por cristal (27 de 5 cm y 32 de 7 cm de diámetro)
Tipo de detector	Cristal de centelleo de NaI(Tl)
Resolución espacial intrínseca (FWHM en UFOV)*	≤ 3.9 mm
Resolución en energía (UFOV)	≤ 9.9 %
Uniformidad intrínseca no corregida (UFOV)	Diferencial ≤ 2.7 % Integral ≤ 3.7%
Resolución espacial del sistema (FWHM) con el colimador de baja energía alta resolución. Sin medio dispersor, 10 cm de distancia fuente-colimador.	7.4 mm
Máxima rapidez de conteo	310 kcps
Resolución espacial del sistema (FWHM) con el colimador de alta energía. Sin medio dispersor, 10 cm de distancia fuente-colimador.	14.5 mm
* FWHM: Full Width at Half Maximum (ancho total a la mitad del máximo); UFOV: Useful Field of View (campo de visión útil)	

Tabla 3.2 Características del Colimador de hoyos paralelos de alta energía para los equipos e.cam de Siemens [Siemens, 2006].

Colimador	Alta energía
Radionúclido	I-131
Número de orificios (x 1000)	8
Longitud de los orificios (mm)	50.8
Sensibilidad a 10 cm (cpm/μCi)*	135
Resolución geométrica (mm) a 10 cm	12.6
Resolución del sistema (mm) a 10 cm*	14.5
Penetración septal (%)	3.5
Masa (kg)	111.1
*Valores medidos de acuerdo con la publicación UN-1 2001 de NEMA utilizando cristales de 9.5 mm	

Tabla 3.3. Pruebas de Control de Calidad (CC) de la cámara gamma dual y resultados

Prueba	Resultado	Valor de aceptación	
Peaking	Detector 1	Desviación del pico: -0.51%	
	Detector 2	Desviación del pico: 0.16%	
Sensibilidad	Detector 1	107 cpm/μCi	
Sensibilidad	Detector 2	111 cpm/μCi	
Sensibilidad	Sensibilidad promedio	109 cpm/μCi	
Uniformidad intrínseca	Detector 1	Detector 2	
	1.78% (CFOV)	1.19% (CFOV)	<2.54% (CFOV)
Diferencial	1.78% (UFOV)	1.21% (UFOV)	<2.74% (UFOV)
	2.56% (CFOV)	1.97% (CFOV)	<2.94% (CFOV)
Integral	2.56% (UFOV)	2.38% (UFOV)	<3.74% (UFOV)
	CFOV: Central Field of View (campo central de vision)		

Tabla 3.4 Pruebas de Control de Calidad (CC) Cámara gamma single y resultados

Prueba	Resultado	Valor de aceptación
Peaking	Detector	Desviación del pico: -2.66%
Sensibilidad	Detector	93.7 cpm/ μ Ci
Uniformidad intrínseca	Detector	
Diferencial	1.69% (CFOV)	<2.54% (CFOV)
	1.24% (UFOV)	<2.74% (UFOV)
Integral	2.47% (CFOV)	<2.94% (CFOV)
	1.47% (UFOV)	<3.74% (UFOV)

Es importante hacer notar que todas las mediciones de la sensibilidad se realizaron con una fuente puntual en vez de una fuente de disco (plato de petri), que es la que por lo general se usa en esta prueba; esto debido al difícil manejo de los desechos de I-131 que se generan al usar una fuente de disco y a que durante el desarrollo del trabajo se debía medir diariamente la sensibilidad del equipo (cpm/ μ Ci) con base en las referencias [Siegel, et al., 1999; Barry, et al., 1988]. Para la determinación de este factor se centró la fuente en el campo de visión, a 10 cm del colimador.

Los resultados mostraron que la sensibilidad de ambas cámaras es menor a la que el fabricante reporta, la sensibilidad para el detector 1 y 2 de la cámara dual son menores en un 17% y 21% respectivamente, cabe mencionar que esta cámara ya llevaba más de 15 años usándose en el Instituto Nacional de Cancerología, y es normal que el rendimiento de los tubos fotomultiplicadores y de toda la electrónica de detección, así como el detector mismo vaya disminuyendo con el paso del tiempo, por lo que la sensibilidad de la gamma cámara tiende a disminuir.

La sensibilidad de la cámara gamma single fue menor en un 31% a la reportada por el fabricante. Esta cámara lleva en servicio más de 6 años, sin embargo, ha mostrado un menor rendimiento que la cámara gamma dual, incluso los resultados de las pruebas de Control de Calidad tienden más hacia los límites de los valores de aceptación.

3.2. Cuantificación de la actividad

Para la cuantificación de la actividad de una fuente dentro de un medio dispersor, utilizando el método de vistas conjugadas, fue necesario realizar correcciones por dispersión y por atenuación. Con este fin se realizaron pruebas para determinar cómo se aplicarían dichas correcciones, y para ello se usó un maniquí compuesto por 6 placas de lucita (material con propiedades radiológicas similares a las del agua), de un espesor de 2.3 cm cada una, una fuente puntual de $90 \pm 0.1 \mu$ Ci de I-131 y la cámara gamma dual Siemens e.cam con colimadores de alta energía (Figura 3.2).

3.2.1. Corrección por dispersión

Para la corrección por dispersión por el método de triple ventana de energía se establecieron 3 ventanas de energía: una ventana centrada en 364 keV, correspondiente a la ventana del fotopico principal del I-131 (*FP*), con un ancho del 15%, mientras que las otras dos tienen un ancho del 8%, una centrada en 323 keV (ventana de dispersión inferior (*DI*)) y otra en 405 keV (ventana de dispersión superior (*DS*)). Para hacer coincidir el ancho (en keV) de la ventana de *FP* con la suma de los anchos de las ventanas de *DI* y *DS*, se multiplicó por un factor de escala

a las cuentas registradas en éstas últimas, 1.06 para la ventana de *DI* y 0.84 para la ventana de *DS*, de manera que la Ec. 2.16 queda reescrita de la siguiente forma:

$$C_V = C_{FP} - 1.06 C_{DI} - 0.84 C_{DS} \quad (3.1)$$

Cabe aclarar que las cuentas C_{FP} , C_{DI} y C_{DS} son obtenidas al dibujar la misma ROI en la imagen de gammagrafía obtenida para cada ventana de energía.

3.2.2. Corrección por atenuación

Para la corrección por atenuación, el maniquí de placas de lucita, se colocó de modo que la distancia del centro del maniquí a cada uno de los detectores se mantuviera fija y fuera la misma (Figura 3.2 a)). Se colocó la fuente puntual de 90 μ Ci de I-131 sobre el maniquí y se adquirieron imágenes anterior/posterior (detector 1/ detecto2) estáticas durante 4 minutos, con un tamaño de matriz de 256x256 pixeles y con el analizador de las 3 ventanas de energía. Con los mismos parámetros de adquisición se obtuvieron imágenes anterior/posterior estáticas de la fuente de I-131 en aire (sin maniquí), en la misma posición con respecto a los detectores, como se indica en la Figura 3.2 b).

La corrección por atenuación se realiza a partir de la determinación del factor de transmisión $e^{-\mu_e x}$, el cual está dado por la siguiente expresión:

$$e^{-\mu_e x} = \frac{I}{I_0} = \frac{(C_{fuente,ROI} - C_{radiación\ de\ fondo,ROI})_{con\ maniquí}}{(C_{fuente,ROI} - C_{radiación\ de\ fondo,ROI})_{sin\ maniquí}} \quad (3.2)$$

Ambas I e I_0 fueron corregidas por radiación de fondo y por dispersión (debido a que el método de vistas conjugadas supone una geometría de haz angosto). Los términos $C_{fuente,ROI}$ son las cuentas debidas a la radiación emitida por la fuente de I-131, registradas dentro de una ROI, y $C_{radiación\ de\ fondo,ROI}$ son las cuentas debidas a la radiación de fondo dentro de la misma ROI.

El factor de transmisión $e^{-\mu_e x}$ debido a la atenuación de la radiación a través del maniquí de lucita (de espesor igual a 13.8 cm) fue de 0.196 ± 0.005 .

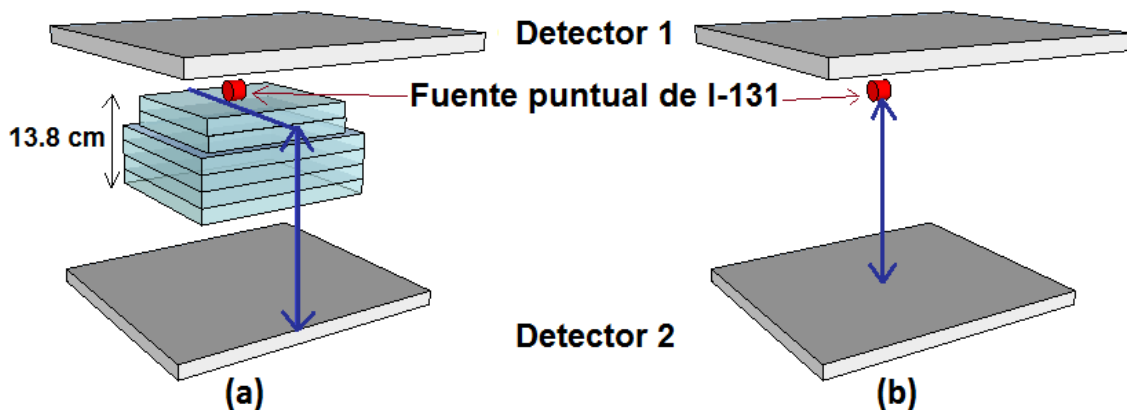


Figura 3.2. Disposición del maniquí y los detectores para la adquisición de imágenes usadas en la corrección por atenuación.

3.2.3. Determinación del factor de calibración

La determinación del factor de calibración (sensibilidad), para fines de cuantificación de actividad por el método de vistas conjugadas, se debe realizar aplicando la corrección por dispersión. Esto es debido a que dentro de las cuentas registradas dentro de la ventana de energía del fotopico también caen aquellas cuentas debidas a la dispersión de los fotones de baja y alta energía de manera significativa, incluso si se trata de una fuente puntual en aire.

Por otra parte, en un estudio realizado por [Dewaraja, et al., 2000], basado en simulaciones de Monte Carlo, se determinaron las contribuciones a los eventos de fotopico de las componentes geométrica (fotones que pasan por los hoyos del colimador sin interacción), de penetración (fotones que penetran una o más septas sin dispersión) y de dispersión (dispersión de los fotones en la septa del colimador). Encontraron que los eventos debidos a la componente de dispersión que caen dentro de la ventana centrada en fotopico para una fuente puntual de I-131 en aire, contribuyen en los eventos registrados por dicha ventana en un 29.4%.

La determinación del factor de calibración para nuestra prueba se realizó utilizando colimadores de alta energía y la fuente puntual de 90 μCi de I-131. La fuente se colocó centrada entre ambos detectores (separados por una distancia d , de modo que la distancia fuente-colimador fuera de 10 cm), en el centro del campo de visión, como se muestra en la Figura 3.3.

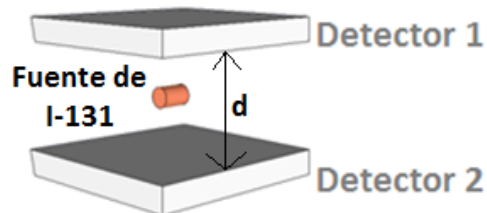


Figura 3.3 Determinación de la sensibilidad

Se adquirieron imágenes estáticas (con un tamaño de matriz de 256x256 píxeles, con el analizador de las 3 ventanas de energía, durante 4 minutos) de la fuente en aire, y de la radiación de fondo, aplicando la corrección por dispersión y con los mismos parámetros de adquisición (tamaño de matriz, analizador de energía, tiempo de adquisición). El factor de calibración FC se calculó mediante la ecuación:

$$FC = \frac{C_{fuente,ROI} - C_{radiación\ de\ fondo,ROI}}{A(mCi) t (min)} \quad (3.3)$$

Donde A es la actividad de la fuente, t es el tiempo de adquisición de las imágenes, $C_{fuente,ROI}$ son las cuentas debidas a la radiación emitida por la fuente de I-131, registradas dentro de una ROI, y $C_{radiación\ de\ fondo,ROI}$ son las cuentas debidas a la radiación de fondo dentro de la misma ROI.

El factor de calibración resultante fue de (71 ± 1) cpm/ μCi

3.2.4. Cuantificación de la actividad por el método de vistas conjugadas

Se adquirieron imágenes anterior/posterior estáticas (con un tamaño de matriz de 256x256 píxeles, con el analizador de las 3 ventanas de energía, durante 4 minutos) de la fuente

puntual de 90 μCi de I-131, dentro del maniquí de placas de lucita. El maniquí se colocó de modo que se encontrara centrado entre los detectores (Figura 3.4). Aprovechando el tipo de maniquí se adquirieron imágenes de la fuente a diferentes profundidades aplicando la corrección por dispersión, sabiendo de antemano que el método de vistas conjugadas es independiente de la profundidad a la que se encuentre la fuente.

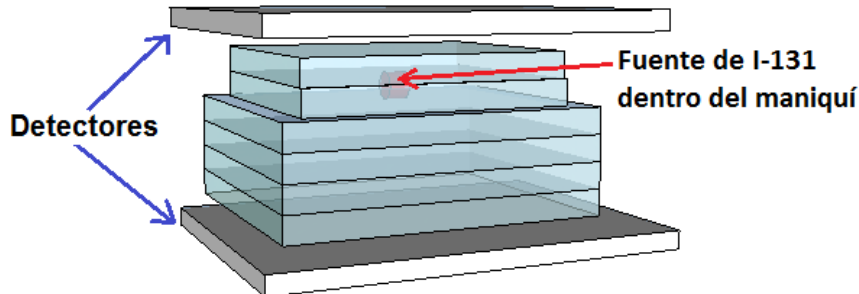


Figura 3.4 Disposición del maniquí y los detectores durante la adquisición de las vistas anterior y posterior para encontrar I_A e I_P .

La determinación de la actividad se obtuvo mediante la Ec. 2.13, con un valor de $f_j = 1$, ya que se trata de una fuente puntual. Las tasas de conteo anterior y posterior I_A e I_P respectivamente fueron corregidas por dispersión. Con el factor de transmisión de 0.196 ± 0.005 y el factor de calibración de 71 ± 1 , se obtuvieron los resultados mostrados en la Tabla 3.5, para la actividad de la fuente a diferentes profundidades.

Tabla 3.5. Actividad de la fuente usando el método de imágenes conjugadas

Profundidad [cm]	Actividad de la fuente [μCi]
2.3	88.0 ± 1.7
4.6	90.3 ± 1.6
6.9	89.3 ± 1.6
9.2	88.2 ± 1.6
11.5	87.0 ± 1.7

De los resultados anteriores se puede observar que las actividades estimadas tienen un buen acuerdo con la actividad utilizada (90 μCi) el método es independiente de la profundidad de la fuente. La finalidad de estos cálculos fue determinar si el factor de calibración debía ser o no corregido por dispersión.

3.3. Selección de pacientes

A continuación se describe la metodología que se llevó a cabo para la selección de pacientes y la obtención de datos referentes a la dosimetría del paciente

Criterios de inclusión

- Pacientes a quienes se les ha sometido a una tiroidectomía total previa, que han recibido I-131 en un tratamiento anterior, que necesitan un rastreo de diagnóstico con I-131 para diagnosticar posibles recurrencias de CDT y que aceptaron participar en este proyecto.
- Pacientes que suspendieron la hormona tiroidea durante 1 mes antes del rastreo.
- Pacientes que tuvieron una dieta baja en yodo durante 2 semanas antes del rastreo.

Criterios de exclusión

- Pacientes que no habían tenido un tratamiento ablativo con I-131 ó que no aceptaron participar en este proyecto.
- Pacientes que no suspendieron la hormona tiroidea.

3.4. Preparación del paciente

Los 13 pacientes que participaron en este estudio suspendieron el consumo de la hormona tiroidea tiroxina durante un mes (antes del rastreo con I-131) para quedar en condición de hipotiroidismo e incrementar los niveles de tirotrópina u hormona estimulante de la tiroides (TSH) a por lo menos 30 mU/L. El paciente tuvo una dieta baja en yodo, 2 semanas previas al estudio farmacocinético, con el fin de que se obtuviera una mejor captación de I-131 y aumentara la sensibilidad del estudio. La dieta fue recomendada por el INCan [Basilio, 2011].

Por otra parte, antes de la administración de I-131, al paciente se le dieron las siguientes instrucciones de seguridad radiológica: después de ir al baño se debía limpiar muy bien para evitar la contaminación con la orina; no morder o lamer el pelo ni los dedos; mantenerse alejado de los niños y mujeres embarazadas durante 1 semana y de los adultos 3 días después de la administración del radiofármaco.

Para los rastreos posteriores a la toma del I-131, se le solicitó al paciente presentarse recién bañado para garantizar que su ropa estuviera limpia y libre de contaminación con I-131.

El paciente consumió agua de manera abundante, después de que ingiriera el I-131, sin llegar a sentir la necesidad de vomitar; esto con el objetivo de eliminar de manera más rápida el radiofármaco restante en el cuerpo y permitir un buen estudio dosimétrico.

Para caracterizar físicamente al paciente se midieron su altura, su peso y su espesor a la altura del abdomen, de manera que éste representara un espesor promedio del torso, también se le preguntó su edad.

3.5. Adquisición de imágenes de I-131 y cuantificación de actividad

3.5.1. Administración de I-131

El departamento de Medicina Nuclear del Instituto Nacional de Cancerología adquiere el yoduro de sodio marcado con I-131 (NaI-131) (en solución líquida) de la radiofarmacia AccesoFarm. Los pacientes que participaron en este estudio ingirieron en forma oral de 2 a 5 mCi de I-131.

La actividad de I-131 administrada al paciente se determinó midiendo la actividad A en el frasco donde está contenido el I-131 antes y después de la toma, mediante la siguiente expresión

$$A_{administrada} = A_{frasco \text{ antes de la toma}} - A_{frasco \text{ después de la toma}} \quad (3.4)$$

y se registró la hora de la administración. La actividad del frasco donde está almacenado el I-131 se midió con un activímetro marca Capintec, Inc. Modelo CRC®-15 BETA, No. de serie 510185 (Figura 3.5).



Figura 3.5. Activímetro Carpinter, modelo CRC®-15 BETA

3.5.2. Rastros a cuerpo entero con I-131

Para determinar la biodistribución del I-131 a diferentes tiempos, a cada paciente se le realizaron 3 rastros de cuerpo completo, alrededor de las 2, 24 y 48 h después de la administración de I-131, a excepción de uno a quién se le realizaron 4 rastros porque pudo asistir 4 días al departamento de medicina nuclear del INCan.

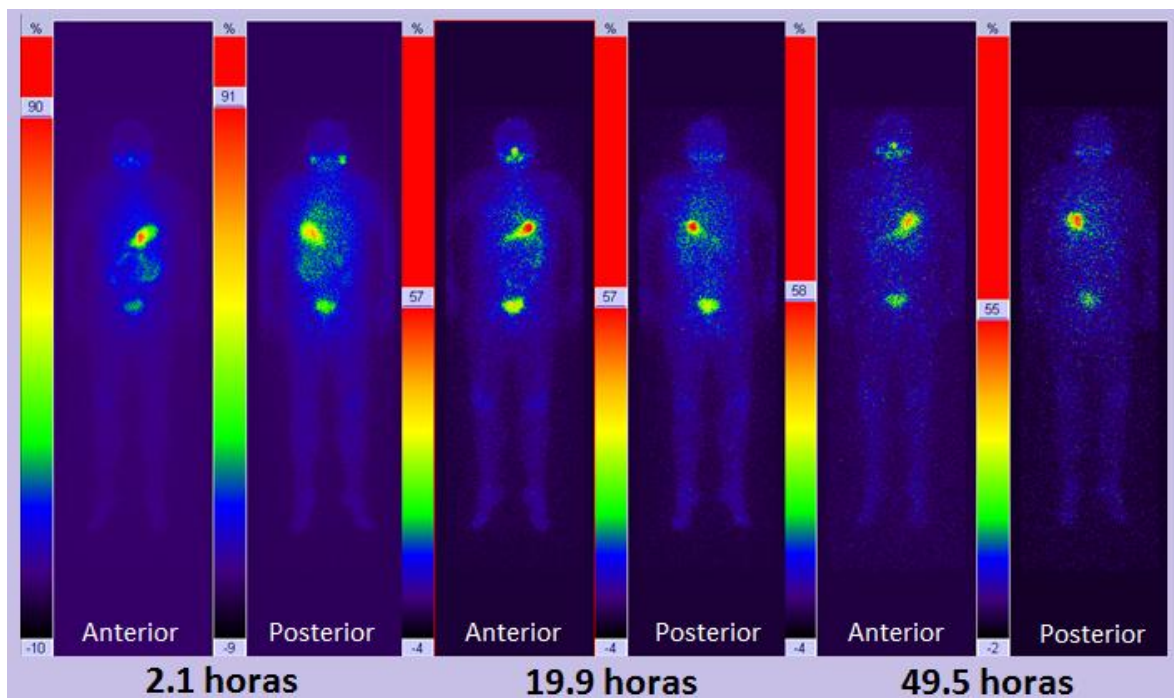


Figura 3.6. Rastros de cuerpo entero a las 2.1, 19.9 y 49.5 horas después de la administración de 1.8 mCi de I-131 para la paciente P1.

Todos los rastros fueron obtenidos a cuerpo entero con una matriz de 256x1024 pixeles, un tamaño del pixel de 2.4 mm, un zoom de 1 y un analizador de energía compuesto por tres ventanas de energía para la corrección por dispersión por el método de ventanas múltiples. Para cada rastreo se registraron la hora y la velocidad de rastreo. La velocidad de rastreo en el primer día era de 13-15 cm/min, pero en el segundo y tercer rastreo la velocidad se disminuyó con el fin de obtener una buena imagen, ya que el yodo era eliminado física y biológicamente.

Durante los rastreos los detectores se iban ajustando al contorno del paciente automáticamente. La Figura 3.6 muestra los rastreos de cuerpo entero de la paciente P1 a diferentes tiempos de adquisición

Los rastreos a cuerpo entero a diferentes tiempos determinarían la biodistribución en cada paciente, permitiéndonos conocer en qué órganos se acumulaba el I-131, qué tan rápido era eliminado y evaluar así la relación riesgo-beneficio de un tratamiento terapéutico efectivo.

3.5.3. Factor de transmisión (*FT*) y factor de calibración (*FC*)

Además de los rastreos a cuerpo completo, se obtuvieron otras imágenes del paciente para determinar el factor de transmisión *FT* y hacer las correcciones por atenuación. Estas imágenes fueron adquiridas antes o después de la administración de I-131 al paciente debido a que no todos los pacientes tenían la misma disponibilidad de tiempo. A continuación se describe la manera en la que se obtuvieron las imágenes.

- Antes de la administración de I-131

Para hacer la corrección antes de la toma se adquiría una imagen del paciente. Se programaba la adquisición de imágenes estáticas (anterior y posterior) con una matriz de 256x256 pixeles de tamaño, un zoom de 1, un tiempo de adquisición de 3 a 5 minutos y con el analizador de energía para la corrección por dispersión.

Se situaba al paciente centrado entre los dos detectores. Y se colocaba una fuente de 50 a 100 μCi de I-131 sobre el tórax del paciente (Figura 3.7) y en seguida se adquiría la imagen de esta región del cuerpo. Después, una imagen de la fuente (sin paciente) en la misma posición en la que estaba sobre el paciente, y una imagen de la radiación de fondo, eran adquiridas; ambas con los mismos parámetros de adquisición de las primeras imágenes estáticas.

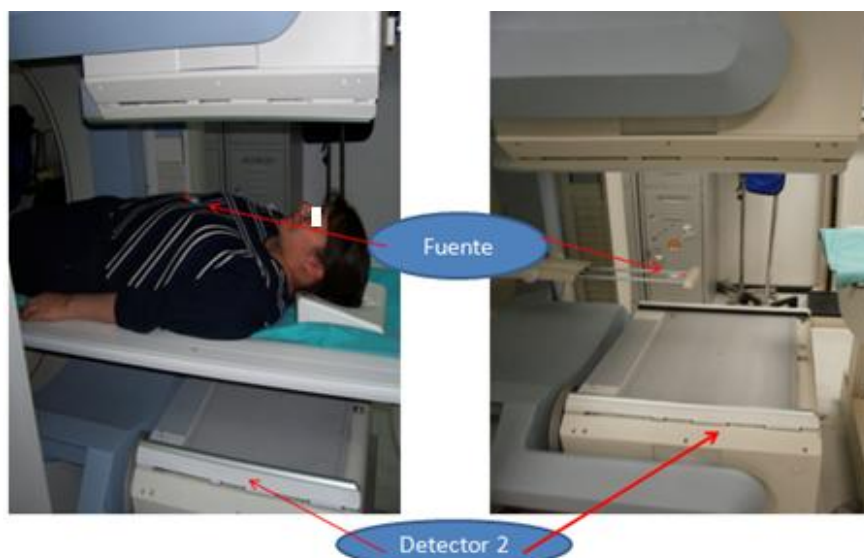


Figura 3.7. Disposición de la fuente sobre el tórax del paciente para corregir por atenuación (izquierda) y de la fuente en aire para la determinación del factor de calibración (derecha).

Posteriormente se determinó el factor de transmisión para cada paciente mediante una modificación de la ecuación (3.2), debido a que el factor de transmisión del paciente se ve

afectado por la atenuación debida a la camilla, obteniéndose en realidad el factor de transmisión $e^{-(\mu_e x_p + \mu_c x_c)}$, donde μ_c es el coeficiente lineal de atenuación de la camilla y x_c es el espesor de la camilla. Para corregir por esta atenuación, se adquiriría una imagen de la fuente sobre la camilla, con la misma distancia fuente-camilla que hay en la adquisición de la imagen de la fuente sobre el tórax del paciente y los mismos parámetros de adquisición.

El factor de transmisión del paciente, corregido por el efecto de la camilla, fue determinado por la siguiente ecuación derivada de la Ec. 3.2:

$$FT = e^{-\mu_e x} = \frac{e^{-(\mu_e x + \mu_c x_c)}}{e^{-\mu_c x_c}} = \frac{I}{I_0} \cdot \frac{1}{e^{-\mu_c x_c}} \quad (3.5)$$

Donde $e^{-\mu_c x_c}$ es obtenido mediante la Ec. 3.2 considerando la camilla en vez del maniquí.

- Después de la administración de I-131

Si la corrección por atenuación se realizaba después de la administración de I-131, las imágenes para determinar el FT eran adquiridas el día del último rastreo con la finalidad de obtener imágenes con la menor actividad de fondo posible. El procedimiento fue exactamente el mismo que se siguió cuando las imágenes eran adquiridas antes de la administración del I-131, solo que además se adquirieron imágenes anterior y posterior del tórax del paciente únicamente (sin fuente) y con los mismos parámetros de adquisición. Estas imágenes se usaron para corregir por la actividad de fondo en el paciente mediante una corrección que determina las cuentas debidas a la fuente de I-131 (que se encuentra sobre el tórax del paciente) C_{fuente} , por medio de la siguiente expresión:

$$C_{fuente} = C_{fuente\ y\ paciente} - C_{paciente} \quad (3.6)$$

Donde $C_{fuente\ y\ paciente}$ son las cuentas debidas a la fuente de I-131 y a la actividad de I-131 dentro del paciente y $C_{paciente}$ son las cuentas debidas a la actividad presente dentro del paciente. Estas cuentas se obtuvieron para una misma ROI. La aplicación de esta corrección permite regresar al caso en donde la corrección por atenuación se hace antes de la administración del I-131 y proseguir con el cálculo del factor de transmisión mediante la Ec. 3.5.

- Factor de calibración

Por otro lado, como se debe verificar que el factor de calibración FC de la cámara gamma no varíe en forma significativa durante el periodo en que se realizaron los rastreos de cada paciente, se adquirirían imágenes de la fuente en aire con corrección por dispersión así como se describió en la sección 3.2.3 (Figura 3.7). El factor de corrección fue calculado a partir de la E.c. 3.3.

3.5.4. Cuantificación de la actividad

Para cuantificar la actividad acumulada en un órgano fuente fue necesario delimitar el órgano mediante una ROI. Con ayuda de un médico especialista en medicina nuclear se analizaron los rastreos anterior/posterior y el médico nuclear delimitó con una ROI cada órgano fuente, el

cuerpo completo y lesiones tumorales (si el paciente tenía recurrencia de CDT) en cada uno de los rastreos obtenidos a los diferentes tiempos de adquisición y con las diferentes ventanas de energía para la corrección por dispersión. La Figura 3.8 muestra los rastreos (vista anterior) obtenidos con las 3 ventanas de energía, para la corrección por dispersión y la delimitación de los órganos fuente (estómago y vejiga), con las *ROI* correspondientes a cada ventana de energía acuerdo a lo explicado en la Sección 3.2.1.

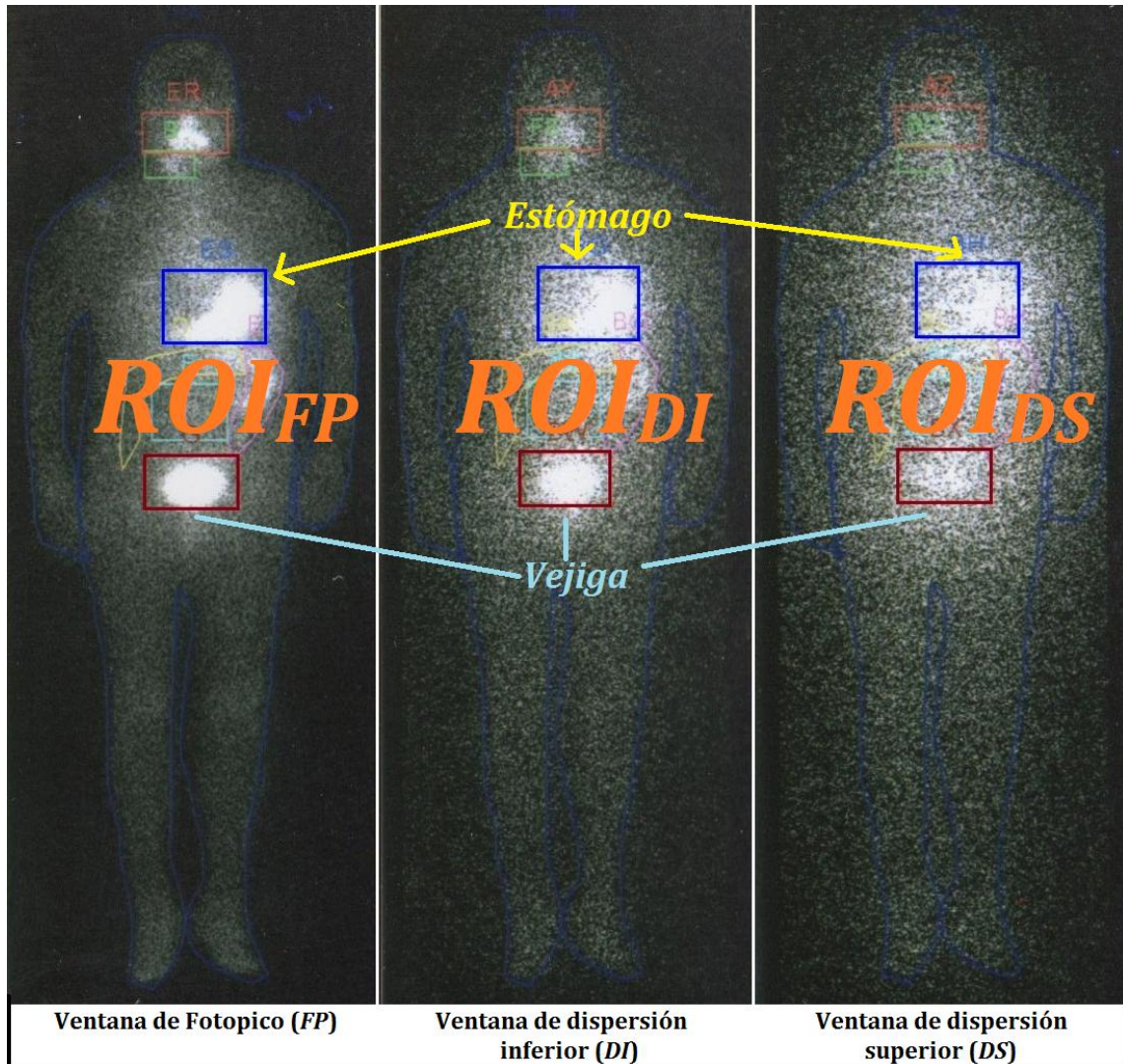


Figura 3.8. Rastreos a cuerpo completo obtenidos con 3 ventanas de energía diferentes, usados para la corrección por dispersión y la delimitación de órganos fuente (estómago y vejiga).

Una vez que se delimitaban los órganos fuente se realizaba la corrección por actividad de fondo y por los factores de transmisión y calibración; las tasas de conteo anterior y posterior correspondientes a cada órgano fuente, cuerpo entero y lesión tumoral, se corrigieron por dispersión a partir de la Ec. 3.1. Por último se determinó la actividad por medio de la Ec. 2.13. Los valores f para los órganos fuente fueron calculados a partir de la Ec. 2.14 de acuerdo con las especificaciones del espesor promedio de los órganos hombre de referencia del ICRP No. 23 [Snyder, et al., 1974] y para el $\mu_{\text{agua}} = 0.087 \pm 0.002 \text{ cm}^{-1}$ obtenidos por Akar, et al. (2006) usando una fuente puntual de I-131.

3.5.5. Corrección por Actividad de Fondo

El método usado en la corrección por actividad de fondo fue el descrito en la sección 2.6.3. Se calculó el área de las ROI_{fuente} y la ROI_{fondo} en mm^2 , las cuentas registradas en estas regiones de interés fueron corregidas por dispersión. Y finalmente se hizo la corrección por actividad de fondo mediante la Ec. 2.17. En la Figura 3.9 se muestra la delimitación de las ROI_{fuente} y la ROI_{fondo} para el órgano fuente estómago.

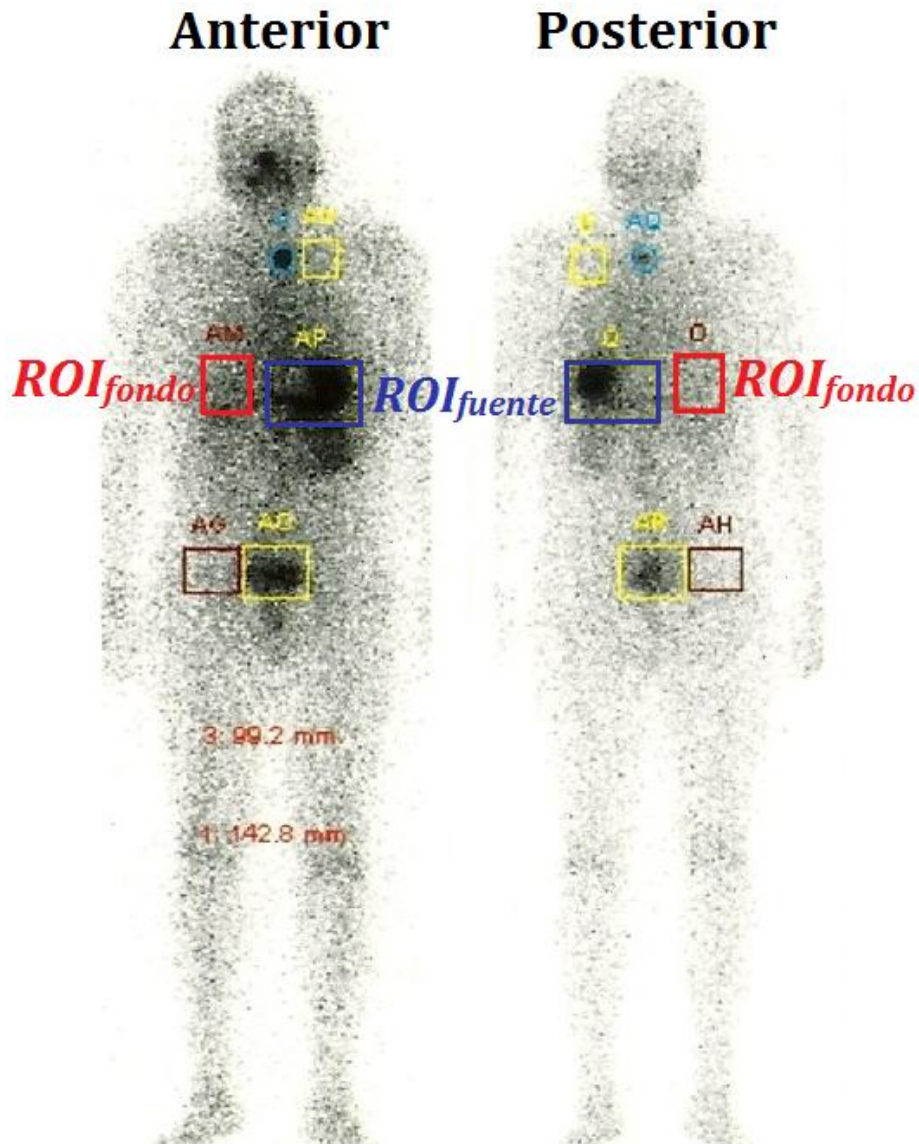


Figura 3.9. Delimitación de las ROI para corrección por actividad de fondo.

3.6. Farmacocinética y determinación de la dosis

La farmacocinética de cada paciente consistió en determinar el porcentaje de actividad captada en cada órgano fuente, cuerpo completo o tumor a los distintos tiempos de adquisición de los correspondientes rastreos obtenidos.

La dosis a los órganos en riesgo y al tumor se calculó con el software OLINDA/EXM, en el cual primero se seleccionó el radionúclido usado en este caso I-131, el maniquí virtual

correspondiente al hombre adulto o la mujer adulta, y en el formulario EXM para la farmacocinética de OLINDA/EXM se escogió el órgano y se introdujeron los datos farmacocinéticos (el tiempo de adquisición de los rastreos y el porcentaje de la actividad observada en el órgano fuente). Estos datos se ajustaron a una función compuesta por una o dos funciones exponenciales decrecientes, la cual representa el porcentaje de actividad administrada en un órgano fuente en función del tiempo. El programa integra la función de 0 a infinito. Posteriormente el programa obtiene el tiempo de residencia τ (actividad acumulada/actividad administrada) en cada órgano fuente [Stabin, 2004].

Los órganos fuente de acuerdo con la biodistribución del I-131 en los pacientes fueron el ULI: intestino grueso superior, por sus siglas en inglés, constituido por el colon ascendente y colon transversal, el LLI: intestino grueso inferior, por sus siglas en inglés, constituido por el colon descendente y colon sigmoideos, el intestino delgado, el estómago, las glándulas salivales y nasofaringe, la vejiga, el resto del cuerpo y el tumor si era el paciente presentaba recurrencia de CDT. Los maniqués del hombre y la mujer adulta contienen todos estos órganos fuente a excepción de las glándulas salivales y nasofaringe y el tumor. Las glándulas salivales y nasofaringe fueron supuestas como si fueran la tiroides, recomendado por el Dr. Michael Stabin (quien diseñó el programa OLINDA), considerando que estas pueden suponerse como la tiroides debido a su ubicación y a que son tejidos blandos y no se encuentran tan alejadas una de la otra. El tumor fue supuesto como una esfera de densidad unitaria.

OLINDA/EXM calcula la dosis absorbida promedio por el órgano blanco por unidad de actividad administrada mediante la suma de los productos del tiempo de residencia τ en el órgano fuente y el valor S correspondiente al par órgano fuente-órgano blanco. La dosimetría estuvo basada en el sistema MIRD.

El cálculo de la actividad máxima segura se realizó considerando las tres limitaciones para el tratamiento del CDT con I-131, debida a la toxicidad producida en órganos en riesgo por la radiación, las cuales establecen que la médula ósea no debe recibir más de 2 Gy, los pulmones deben recibir menos de 25 Gy y la retención a cuerpo entero a las 48 h después de la administración de I-131 debe ser menor a 120 mCi o menor 80 mCi si el paciente presenta metástasis.

Si el paciente presentaba recurrencia de CDT, el cálculo de la dosis de radiación absorbida en el tumor se realizaba a partir del modelo de la esfera del software OLINDA/EXM que simula al tumor como una esfera compuesta de un material equivalente a tejido, cuya densidad es unitaria. Este modelo calcula la dosis al tumor debida al tumor en sí mismo, pues únicamente se considera como órgano fuente al tumor. Y se calculaba finalmente la actividad necesaria para dar una dosis letal a lesiones metastásicas o tejido residual tiroideo.

Capítulo 4. Resultados

A continuación se presentan los resultados obtenidos en lo referente a la dosimetría interna en pacientes con CDT tratados con I-131.

4.1. Descripción de los pacientes

La Tabla 4.1 describe a los pacientes según su altura, peso, edad y espesor a la altura del abdomen del paciente (parado).

Tabla 4.1. Características de los pacientes

Paciente	Altura ± 0.01 [m]	Peso ± 0.1 [kg]	Sexo	Edad [años]	Espesor ± 0.5 [cm]
P1	1.55	64.0	F	48	26.5
P2	1.59	74.0	F	55	28.9
P3	1.69	92.0	M	33	30.0
P4	1.70	82.0	M	33	23.5
P5	1.74	77.5	M	38	24.0
P6	1.57	73.5	F	46	27.0
P7	1.60	67.0	F	29	21.0
P8	1.57	82.0	F	41	28.0
P9	1.84	132.0	M	29	33.0
P10	1.58	61.8	F	27	22.0
P11	1.48	55.0	F	58	24.4
P12	1.54	63.5	F	69	27.5
P13	1.52	49.0	F	66	21.5

4.2. Factor de transmisión del paciente

La Tabla 4.2 muestra el espesor, el factor de transmisión FT obtenido para cada paciente y el coeficiente de atenuación efectivo μ_e del mismo. Cabe mencionar que 4 pacientes (P1, P2, P3 y P11), a quienes se les realizaría la corrección por atenuación después de la administración del I-131, no se presentaron a ese último rastreo, por consiguiente en la Tabla no se muestran esos resultados.

Tabla 4.2. FT y μ_{efectivo} de los pacientes

Paciente	Espesor ± 0.5 [cm]	FT	μ_e [cm ⁻¹]
P4	23.5	0.066 \pm 0.016	0.116 \pm 0.011
P5	24.0	0.083 \pm 0.019	0.104 \pm 0.010
P6	27.0	0.075 \pm 0.024	0.096 \pm 0.012
P7	21.0	0.096 \pm 0.011	0.112 \pm 0.006
P8	28.0	0.068 \pm 0.003	0.096 \pm 0.002
P9	33.0	0.030 \pm 0.004	0.106 \pm 0.004
P10	22.0	0.081 \pm 0.006	0.114 \pm 0.004
P12	27.5	0.094 \pm 0.013	0.086 \pm 0.005
P13	21.5	0.134 \pm 0.014	0.093 \pm 0.005

El coeficiente de atenuación fue determinado a partir de la siguiente expresión:

$$\mu_e = -\frac{\ln (FT)}{x} \quad (4.1)$$

Donde x es el espesor del paciente.

En un intento de utilizar la información de biodistribución que se había realizado a los pacientes que no completaron el último rastreo para el cálculo dosimétrico (P1, P2, P3, P11), se decidió estimar el valor del FT de cada uno a partir de los FT calculados en los otros pacientes. Con este fin, y de manera empírica, se decidió ajustar los valores de FT a una curva para así estimar un posible valor de μ_e . Se realizaron dos ajustes de los datos, uno exponencial y otro lineal y se compararon los resultados.

En la Figura 4.1 se muestra el ajuste exponencial, donde también se grafican los factores de transmisión para fotones emitidos por I-131 en agua, músculo y hueso, obtenidos con base en los valores de referencia de los coeficientes lineales de atenuación respectivos, $\mu_{agua} = 0.087 \pm 0.002 \text{ cm}^{-1}$, $\mu_{músculo} = 0.096 \pm 0.003 \text{ cm}^{-1}$ y $\mu_{hueso} = 0.194 \pm 0.006 \text{ cm}^{-1}$, para fotones de 364 keV emitidos por el I-131 [Akar, et al., 2006]. El ajuste exponencial determinó un valor del coeficiente de atenuación $\mu = 0.102 \pm 0.003 \text{ cm}^{-1}$ (con una $R^2=0.62$), que es muy parecido al del músculo reportado por Akar, et al. (2006). Sin embargo a pesar de obtener un coeficiente de atenuación consistente con lo esperado (en el sentido de que debido a que se determinó la transmisión a nivel del abdomen y de la columna, se esperaba obtener un valor del coeficiente de atenuación entre el coeficiente lineal de atenuación del agua o músculo y el coeficiente lineal de atenuación del hueso), el ajuste tiene una correlación del ajuste es muy pobre ($R^2=0.62$). En la comparación se observó que el ajuste lineal (Figura 4.2) mostraba una mejor correlación que el ajuste exponencial, por lo que se decidió realizar el cálculo del FT a partir de dicho ajuste.

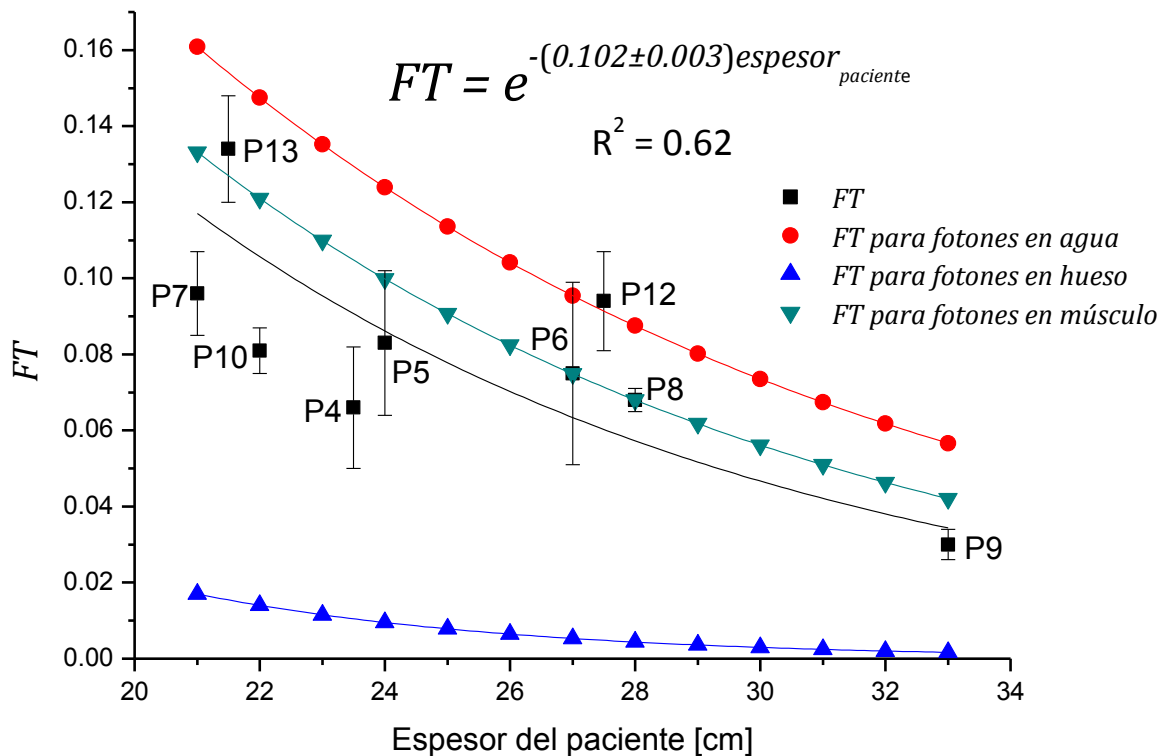


Figura 4.1 FT vs espesor del paciente mediante un ajuste exponencial

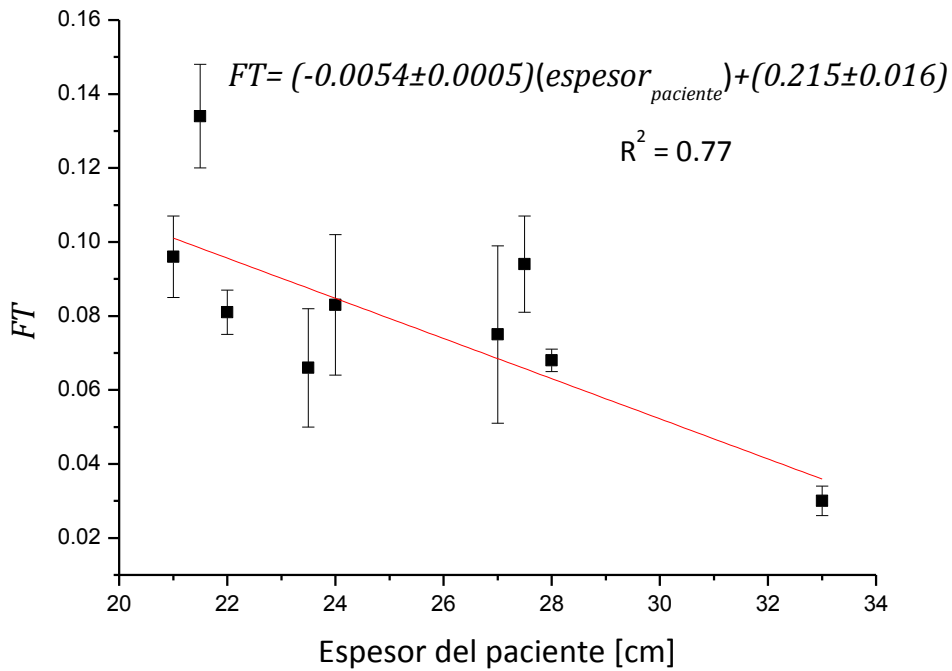


Figura 4.2. Estimación del FT mediante un ajuste lineal

En la Tabla 4.3 se presentan los resultados de la estimación de FT y μ_e para los pacientes que no completaron el estudio de transmisión. El valor de μ_e cae dentro del rango esperado, a pesar de que el ajuste sigue siendo limitado ($R^2 = 0.77$).

Tabla 4.3. FT y μ_{efectivo} de los pacientes

Paciente	Espesor ± 0.5 [cm]	FT	μ_e [cm^{-1}]
P1	26.5	0.072 \pm 0.003	0.099 \pm 0.002
P2	28.9	0.059 \pm 0.003	0.098 \pm 0.002
P3	30.0	0.053 \pm 0.003	0.098 \pm 0.002
P11	24.4	0.083 \pm 0.003	0.102 \pm 0.003

4.3. Cuantificación de actividad

Los resultados mostraron que en casi todos los casos, el método de cálculo basado en las imágenes de gammagrafía sobre-estima el valor de la actividad inyectada. En virtud de este resultado se determinó un factor de corrección ($W = A_{\text{calculada}}/A_{\text{administrada}}$, para el tiempo de administración $t = 0$ h) que permitiría corregir los cálculos finales de actividad acumulada en los órganos y regiones de interés.

En la Tabla 4.4 se presentan los resultados del cálculo de actividad a través de las imágenes conjugadas de gammagrafía. Se indican la actividad real administrada a cada paciente (A [mCi]), el factor W que corregiría por la sobre-estimación de actividad en el cálculo, la constante de decaimiento efectiva ($\lambda_{\text{efectiva}}$), la vida media efectiva ($t_{1/2\text{efectiva}}$) del I-131 en cada paciente y el porcentaje de actividad administrada al tiempo inicial en cuerpo entero (% $A(t=0)$) (cuando el paciente ingiere el I-131). Este porcentaje se obtuvo de una extrapolación que el programa OLINDA/EXM hace al ajustar a una exponencial decreciente los porcentajes de la actividad medida a diferentes tiempos (Figura 4.3), cuando se aplica el factor W , para corregir por la sobreestimación o subestimación. En esta figura se extrapoló el porcentaje de

actividad observada (a las 0 h) de cada curva debido a que el software usado para graficar este conjunto de curvas no podía ajustar a una exponencial con menos de cuatro puntos.

Tabla 4.4. Actividad administrada, actividad porcentual inicial, $\lambda_{\text{efectiva}}$ y $t_{\frac{1}{2}\text{efectiva}}$ en todo el cuerpo.

Paciente	A [mCi] administrada \pm 0.001 [mCi]	% A(t=0) calculada	W	$\lambda_{\text{efectiva}}$ [h ⁻¹]	$t_{\frac{1}{2}\text{efectiva}}$ [h]
P1*	1.801	131.0	0.76	0.0472	14.7
P2*	3.313	93.0	1.08	0.0411	16.9
P3*	2.674	130.0	0.77	0.0566	12.2
P4	5.047	142.0	0.70	0.0250	27.7
P5	3.605	124.0	0.81	0.0271	25.6
P6	5.283	117.0	0.85	0.0318	21.8
P7	3.922	128.0	0.78	0.0513	13.5
P8	3.301	104.0	0.96	0.0477	14.5
P9	3.236	151.0	0.66	0.0537	12.9
P10	3.126	140.0	0.71	0.0600	11.6
P11*	3.320	137.0	0.73	0.0544	12.7
P12	4.030	117.0	0.85	0.0399	17.4
P13	4.726	123.0	0.81	0.0277	25.0

Nota: El valor a t=0, % de la actividad administrada A(t=0) es extrapolado por OLINDA/EXM.

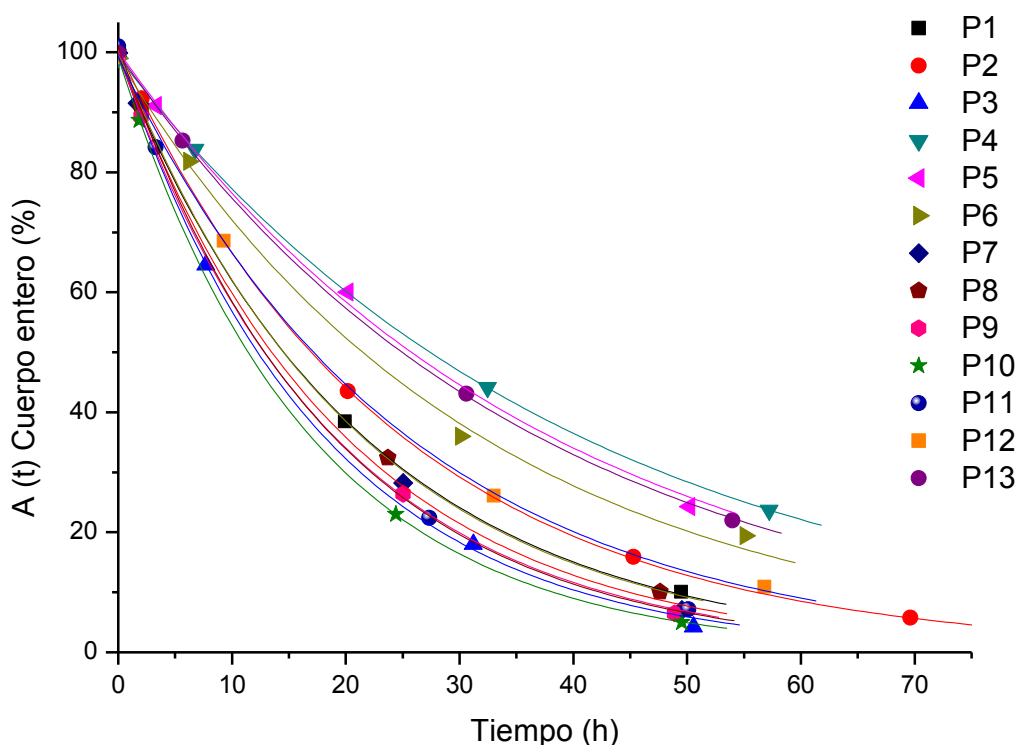


Figura 4.3 Porcentaje de actividad administrada observada en cuerpo entero

4.4. Dosimetría a órganos en riesgo y tumor

4.4.1. Dosis a órganos en riesgo, y actividad máxima segura

En la Tabla 4.5 se muestran los resultados de los cálculos obtenidos en OLINDA/EXM para la dosis recibida en órganos de riesgo (médula ósea y pulmón) cuando se considera la

administración de una actividad de 200 mCi (actividad de tratamiento para metástasis a pulmón utilizada en el INCan). La incertidumbre de la dosis solo está considerando la incertidumbre referente al cálculo de la actividad acumulada por unidad de actividad administrada. El valor de $Dosis/A_{administrada}$ [mGy/mCi] indica el valor calculado por OLINDA/EXM a partir de los datos farmacocinéticos de cada paciente.

Tabla 4.5. Dosis a órganos en riesgo con un tratamiento con 200 mCi de I-131.

Paciente	Órgano en riesgo	Dosis/ $A_{administrada}$ [mGy/mCi]	Dosis [Gy] recibida con 200 mCi
P1*	Médula ósea	1.89 ± 0.07	0.378 ± 0.014
P1*	Pulmón	2.17 ± 0.08	0.434 ± 0.017
P2*	Médula ósea	2.22 ± 0.10	0.444 ± 0.019
P2*	Pulmón	2.59 ± 0.11	0.519 ± 0.022
P3*	Médula ósea	1.28 ± 0.08	0.256 ± 0.015
P3*	Pulmón	1.36 ± 0.08	0.273 ± 0.017
P4	Médula ósea	3.15 ± 0.42	0.631 ± 0.085
P4	Pulmón	3.31 ± 0.49	0.662 ± 0.097
P5	Médula ósea	2.81 ± 0.35	0.563 ± 0.071
P5	Pulmón	3.07 ± 0.40	0.615 ± 0.081
P6	Médula ósea	3.38 ± 0.60	0.677 ± 0.120
P6	Pulmón	3.32 ± 0.72	0.664 ± 0.144
P7	Médula ósea	1.77 ± 0.13	0.354 ± 0.025
P7	Pulmón	1.97 ± 0.16	0.395 ± 0.031
P8	Médula ósea	1.83 ± 0.07	0.365 ± 0.013
P8	Pulmón	1.79 ± 0.09	0.357 ± 0.017
P9	Médula ósea	1.36 ± 0.11	0.271 ± 0.023
P9	Pulmón	1.45 ± 0.13	0.290 ± 0.026
P10	Médula ósea	1.48 ± 0.08	0.295 ± 0.016
P10	Pulmón	1.68 ± 0.09	0.337 ± 0.019
P11*	Médula ósea	1.83 ± 0.06	0.366 ± 0.012
P11*	Pulmón	1.83 ± 0.07	0.366 ± 0.013
P12	Médula ósea	2.39 ± 0.20	0.478 ± 0.039
P12	Pulmón	2.71 ± 0.23	0.542 ± 0.046
P13	Médula ósea	3.70 ± 0.21	0.740 ± 0.042
P13	Pulmón	6.53 ± 0.54	1.306 ± 0.109

Nota: Los pacientes marcado con * indican aquellos que no completaron el estudio de transmisión y sobre los que sólo se hizo un cálculo de estimación de dosis. Para la paciente P13, los pulmones fueron considerados como órgano fuente, ya que se le había diagnosticado metástasis en los pulmones.

Se observa en todos los casos que la dosis de 200 mCi no implica una dosis crítica en los órganos en riesgo (< 2 Gy para médula ósea, < 25 Gy para pulmón). Por otro lado, P5 y P11 presentaron recurrencia de CDT. A P5 se le diagnosticó metástasis a nivel de mediastino, y después de recibir un tratamiento de 100 mCi de I-131 se le hizo un rastreo a cuerpo entero donde se observó que presentaba metástasis pulmonares. A P11 se le diagnosticó captación anormal de I-131 debida a tejido tiroideo residual y/o metástasis a cuello. La Figura 4.4 muestra los rastreos de diagnóstico para ambos pacientes.

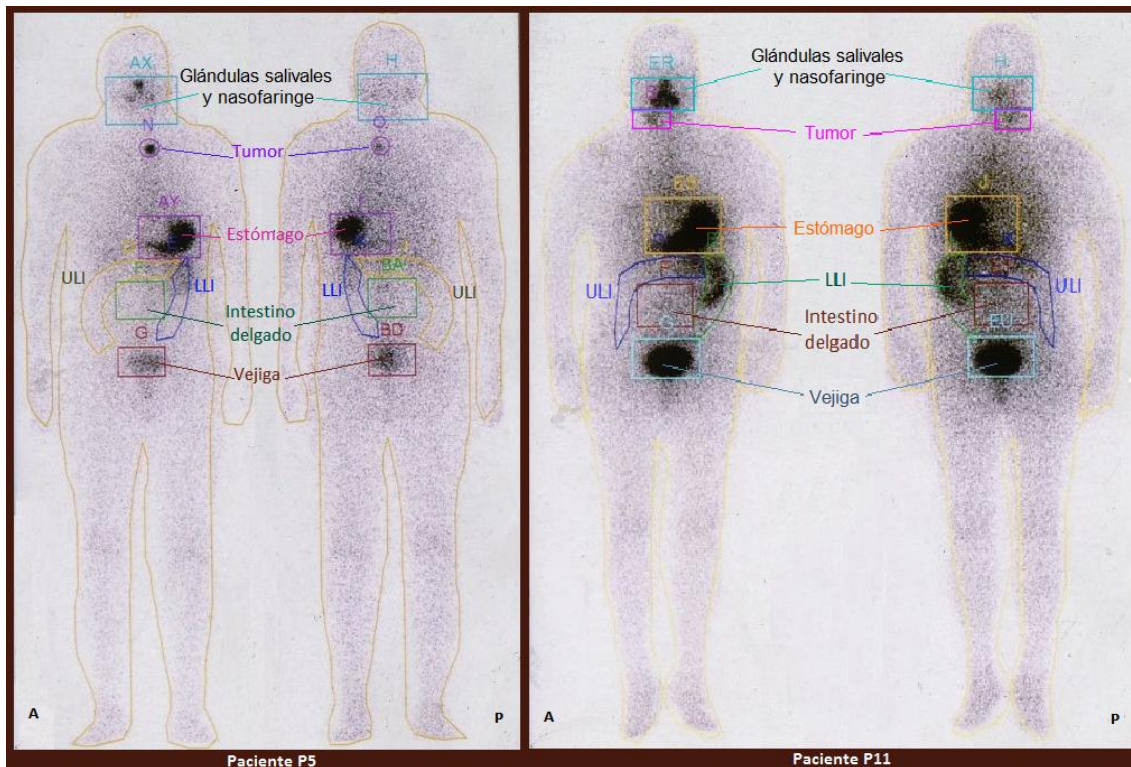


Figura 4.4. Rastros de diagnóstico en sus vistas anterior y posterior para los pacientes P5 (con 3.605 mCi de I-131 a la izquierda) y P11 (con 3.32 mCi de I-131 a la derecha).

La dosis a la médula ósea es la principal limitante para dar un tratamiento con una alta actividad de I-131. La Tabla 4.6 muestra la contribución de cada órgano fuente (LLI: intestino grueso inferior, ULI: intestino grueso superior, intestino delgado, estómago, glándulas salivales y nasofaringe, vejiga y resto del cuerpo) a la dosis de radiación recibida por la médula ósea. La Tabla 4.7 muestra la contribución porcentual a la dosis a médula ósea debida a cada tipo de radiación. En el caso del I-131 solo se tienen radiación beta y gamma.

Tabla 4.6. Contribución (%) a la dosis a médula ósea por órgano fuente.

Paciente	Órganos fuente							Resto del cuerpo
	Intestino grueso inferior	Intestino grueso superior	Intestino delgado	Estómago	Glándulas salivales y nasofaringe	Vejiga	Pulmones	
P1*	1.73	1.19	2.29	5.04	1.6	2.76	0	85.4
P2*	1.38	1.1	1.76	4.23	1.84	1.72	0	88
P3*	1.25	1.22	1.68	6.65	1.01	4.63	0	83.6
P4	4.22	1.29	2.01	4.5	2.92	3.06	0	82
P5	1.43	1.29	1.77	4.14	1.01	1.37	0	89
P6	1.61	10.4	9.23	2.63	1.23	1.62	0	73.3
P7	2.48	2.85	3.91	4.17	0.7	1.71	0	84.2
P8	3.1	14	7.45	9.29	0.942	1.38	0	63.8
P9	2.41	0.83	2.36	4.49	1.34	2.62	0	85.9
P10	2.89	2.15	1.77	4.62	0.79	2	0	85.8
P11*	2.01	13.3	2.61	3.23	0.75	3.53	0	74.6
P12	1.2	2.49	2.6	3.83	0.5	2.69	0	86.7
P13	3.45	2.1	3.21	0.626	0.655	2.61	1.21	86.1

La Tabla 4.8 indica cual es la actividad máxima segura que se le podría administrar a un paciente de acuerdo la actividad máxima establecida por cada una de las 3 limitantes en el tratamiento del CDT con I-131: la dosis a la médula $D_{\text{médula}} < 2 \text{ Gy}$, la dosis a pulmones $< 25 \text{ Gy}$ y la retención a cuerpo entero a las 48 horas de la administración de I-131 $A_{\text{cuerpo entero, 48 h}} < 120 \text{ mCi}$, o menor de 80 mCi en caso de que el paciente presente metástasis pulmonares. Solo para P5 se consideró que la $A_{\text{cuerpo entero, 48 h}} < 80 \text{ mCi}$.

Tabla 4.7 Contribución por tipo de radiación a dosis a médula ósea

Paciente	Contribución (%) por tipo de radiación	
	Beta	Fotones
P1*	41	59
P2*	43	57
P3*	40	60
P4	39	61
P5	43	57
P6	36	64
P7	41	59
P8	31	69
P9	41	59
P10	42	58
P11*	36	64
P12	42	58
P13	42	58

Tabla 4.8. Actividad máxima segura a administrar a un paciente sin superar los límites de tolerancia establecidos para la dosis a órganos en riesgo y la retención a cuerpo entero a las 48 h.

Paciente	Actividad máxima [mCi]			Actividad máxima [mCi] segura
	$(D_{\text{médula}} < 2 \text{ Gy})$	$(D_{\text{pulmones}} < 25 \text{ Gy})$	$A_{\text{cuerpo entero, 48 h}} < 120 \text{ mCi}$	
P1*	1058 ± 38	11510 ± 445	1168 ± 5	1058 ± 38
P2*	901 ± 39	9638 ± 400	863 ± 3	863 ± 3
P3*	1565 ± 94	18338 ± 1138	1825 ± 9	1565 ± 94
P4	634 ± 85	7555 ± 1109	398 ± 1	398 ± 1
P5	711 ± 90	8134 ± 1067	292 ± 1	292 ± 1
P6	591 ± 105	7529 ± 1628	552 ± 1	552 ± 1
P7	1129 ± 80	12663 ± 1002	1401 ± 6	1129 ± 80
P8	1096 ± 40	13998 ± 678	1185 ± 5	1096 ± 40
P9	1476 ± 123	17263 ± 1579	1572 ± 7	1476 ± 123
P10	1354 ± 72	14850 ± 819	2138 ± 11	1354 ± 72
P11*	1094 ± 35	13653 ± 490	1618 ± 7	1094 ± 35
P12	838 ± 69	9225 ± 785	819 ± 3	819 ± 3
P13	541 ± 31	3830 ± 320	451 ± 1	451 ± 1

Nota: Con el paciente P5 se consideró la restricción de $A_{\text{cuerpo entero, 48 h}} < 80 \text{ mCi}$ debido a que el paciente presentó metástasis pulmonares en un rastreo post-dosis después de un tratamiento con 100 mCi de I-131.

4.4.2. Dosimetría de tumor

Para calcular la dosis al tumor es necesario conocer tanto el valor S asociado como el tiempo de residencia en el tumor. Para obtener los tiempos de residencia en el tumor para los pacientes P5 y P11 (los únicos que presentaron tumor residual) se determinaron los porcentajes de actividad administrada $\%A_{tumor}(t)$, mediante OLINDA/EXM, obteniéndose la siguiente función:

$$\%A_{tumor,P5}(t) = 0.229e^{-(0.00409 h^{-1})t} + 0.535e^{-(0.630 h^{-1})t} \quad (4.2)$$

$$\%A_{tumor,P11}(t) = 0.854e^{-(0.060 h^{-1})t} \quad (4.3)$$

De la Ec. 4.2 se observan dos constantes de decaimiento efectivas, $\lambda_{e1,P5} = 0.00409 h^{-1}$ y $\lambda_{e2,P5} = 0.630 h^{-1}$, de donde se obtienen las vidas medias efectivas $T_{e1,P5} = 169.5 h = 7.06$ días y $T_{e2,P5} = 1.1 h = 0.05$ días. Esto indica que la farmacocinética del I-131 en este paciente sigue dos procesos biológicos de eliminación (rápida y lenta). Mientras que en la Ec. 4.3, se tiene solo una constante de decaimiento efectiva $\lambda_{e,P11} = 0.060 h^{-1}$ y se obtiene una vida media efectiva de $T_{e1,P11} = 11.6 h = 0.5$ días; no obstante hay que recordar que el FT de P11 (Tabla 4.3) no se obtuvo experimentalmente sino que se obtuvo de un ajuste ($R^2 = 0.77$).

Una limitante del cálculo dosimétrico en gammagrafía plana es su imprecisión para determinar la masa de un órgano, tejido o masa tumoral, a partir de la cual se puede estimar el valor S respectivo. Dada esta limitante, se procedió a evaluar el valor de S para distintas esferas de densidad unitaria (que representarían una masa tumoral metastásica en pacientes) con masas entre 0.01 g y 100 g, proporcionados por el sistema Radiation Dose Assessment Resource [RADAR, 2001] y utilizados por el modelo de la esfera de OLINDA/EXM. Posteriormente se realizó un ajuste de la distribución de valores en una gráfica de S en función de la masa de la esfera (Figura 4.5). Este cálculo se realizó para poder estimar con mejor precisión una incertidumbre del valor S .

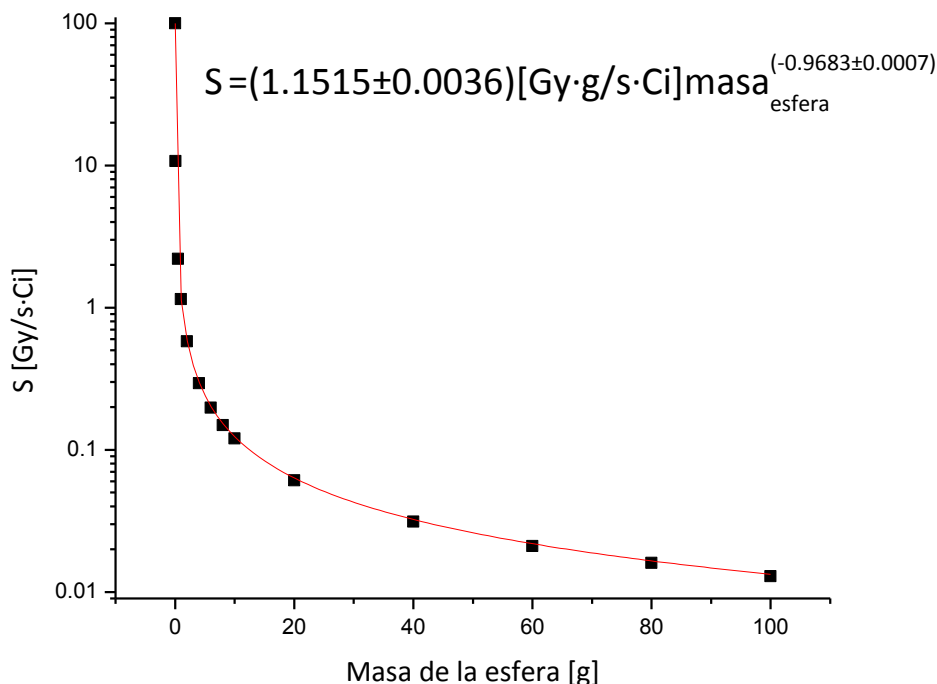


Figura 4.5. Estimación de los valores S para esferas de densidad unitaria de distinto tamaño.

La dosis al tumor para los pacientes P5 y P11 se obtuvo del producto del valor S por el tiempo de residencia (actividad acumulada/actividad administrada). Las Tablas 4.9 y 4.10 muestran la dosis al tumor por unidad de actividad administrada y las actividades necesarias para entregar una dosis letal de 85 Gy en lesiones metastásicas y una dosis letal de 300 Gy para tejido tiroideo residual para los pacientes P5 y P11, respectivamente.

Tabla 4.9. Dosis/ $A_{administrada}$ y actividades terapéuticas efectivas para P5

Masa del tumor [g]	Dosis/ $A_{administrada}$ [mGy/mCi]	A [mCi] para 85 Gy a lesiones metastásicas	A [mCi] para 300 Gy a tejido residual
0.01	203699 ± 24728	0.42 ± 0.05	1.5 ± 0.2
0.1	21912 ± 2660	3.9 ± 0.5	14 ± 2
0.5	4612 ± 560	18 ± 2	65 ± 8
1	2357 ± 286	36 ± 4	127 ± 15
2	1204 ± 147	71 ± 9	249 ± 30
4	616 ± 75	138 ± 17	487 ± 59
6	416 ± 50	205 ± 25	722 ± 87
8	315 ± 38	270 ± 33	952 ± 115
10	254 ± 31	335 ± 41	1183 ± 144
12	212 ± 26	401 ± 49	1414 ± 173

Tabla 4.10. Dosis/ $A_{administrada}$ y actividades terapéuticas efectivas para P11

Masa del tumor [g]	Dosis/ $A_{administrada}$ [mGy/mCi]	A [mCi] para 85 Gy a lesiones metastásicas	A [mCi] para 300 Gy a tejido residual
0.01	50995 ± 7503	1.7 ± 0.2	5.9 ± 0.9
0.1	5486 ± 807	15 ± 2	55 ± 8
0.5	1155 ± 170	74 ± 11	260 ± 38
1	590 ± 87	144 ± 21	509 ± 75
2	301 ± 45	282 ± 42	995 ± 147
3	204 ± 30	417 ± 61	1473 ± 216
4	154 ± 23	552 ± 81	1948 ± 286
5	124 ± 18	685 ± 101	2417 ± 356
6	104 ± 15	814 ± 120	2874 ± 422
7	90 ± 13	947 ± 139	3341 ± 489
8	79 ± 12	1078 ± 160	3805 ± 564
9	70 ± 10	1213 ± 177	4281 ± 624

Capítulo 5: Análisis y Discusión de resultado

5.1. Estimación del Factor de transmisión FT y sus limitaciones

El factor de transmisión $FT = e^{-\mu_e x}$ es un parámetro importante que afecta la cuantificación de la actividad de imágenes planares. En un estudio Norrgren, et al. (2003) reportan que el coeficiente de atenuación efectivo μ_e y el espesor del paciente t pueden afectar al cálculo de la actividad en un 10%, cada uno por separado. Por esta razón es de suma importancia calcular con suficiente precisión el valor de FT de forma personalizada para cada uno de los pacientes.

En el intento de estimar el valor de FT para aquellos pacientes que no terminaron el estudio de transmisión (P1, P2, P3 y P11), a partir de un cálculo de ajuste en una gráfica de FT vs espesor (del resto de los pacientes) (Figuras 4.1 y 4.2) se encontró que el ajuste es pobre ($R^2=0.62$ y 0.77) y por consiguiente poco confiable para hacer el cálculo dosimétrico. Si bien se realizaron los cálculos respectivos y se reportan los valores estimados para actividad acumulada, tiempo de residencia y dosis recibidas en los órganos de interés, estos resultados fueron un simple ejercicio de cálculo y no se utilizarían para prescribir una dosis terapéutica con I-131; no se recomienda hacer una generalización tan simple para hacer estimaciones a partir de los datos de los otros pacientes.

Con respecto a las incertidumbres de los valores de FT , se observó que si las imágenes de transmisión para la corrección por atenuación son tomadas antes de que el paciente ingiera el I-131, es posible determinar la atenuación de forma directa y con el menor error posible (Figura 5.1). En cambio, al tomar las imágenes de transmisión después de la ingesta de I-131 (Figura 5.2), entonces se debe de corregir por la actividad de fondo en el paciente, y esta corrección se hace mediante una resta de grandes tasas de conteo, y en consecuencia se obtiene una incertidumbre mayor. Ya que en las imágenes a veces no se llegaba a distinguir la fuente de transmisión debido la radiación de fondo dentro del paciente, fue necesario obtener una imagen anterior para identificar la posición de dicha fuente (Figura 5.2).

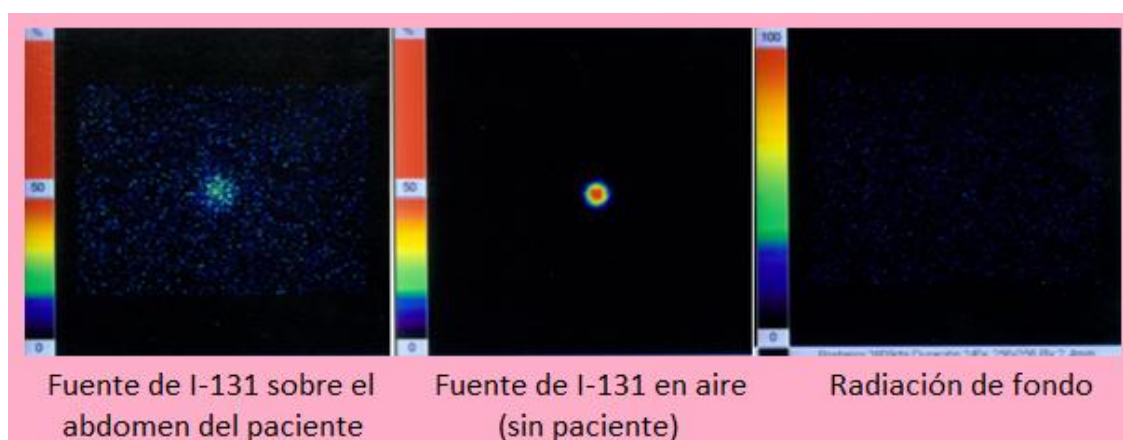


Figura 5.1. Imágenes posteriores de una fuente de 50-100 μCi de I-131 con y sin paciente y de la radiación de fondo, para realizar la corrección por atenuación antes de la toma de 2-5 mCi de I-131.

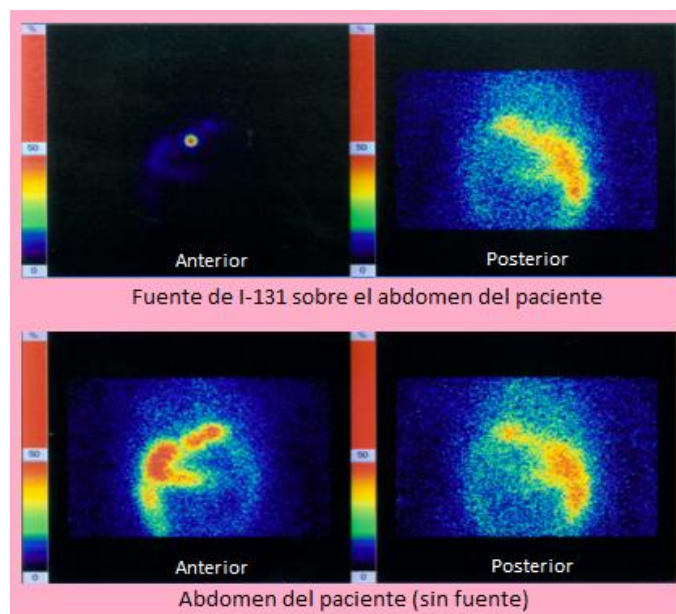


Figura 5.2. Imágenes anteriores y posteriores de una fuente de 50-100 μCi de I-131 sobre el abdomen del paciente, y del abdomen del paciente (sin fuente) para realizar la corrección por atenuación después de la toma de 2-5 mCi de I-131 a las 48 h.

De la Tabla 4.4 se observa que en casi todos los casos el cálculo sobreestimó la actividad inicial a cuerpo completo, en el caso particular del paciente P8, la estimación fue de casi la real. El factor de corrección W permitió ajustar esta variación, inherente de la propia metodología, con lo que se ajustaron los parámetros de cálculo de dosis, que depende de la actividad acumulada en los órganos de interés. Los resultados indican las grandes limitantes que se tiene al realizar un cálculo de actividad acumulada a partir de imágenes planares, en las que se proyecta en 2D la distribución de actividad de un organismo en 3D.

Para realizar la corrección por atenuación, lo ideal hubiera sido utilizar una fuente extendida (que abarcara el campo de visión de la cámara gamma) y permitiera conocer los coeficientes de atenuación efectivos en las regiones del cuerpo donde se encontraran los órganos fuente; desafortunadamente, al no disponer de maniqués y blindajes para fuentes extendidas con I-131, solo fue posible realizar la corrección con una fuente puntual considerando un espesor único para cada paciente, de otra forma, por ejemplo, para las glándulas salivales se hubiera tenido que colocar la fuente sobre una parte de la cara, y para la vejiga en una región cerca de los genitales en el caso de los hombres. Por consiguiente, se decidió que solo se determinaría el factor de transmisión con la fuente colocada en la línea media colocada a la altura del abdomen del paciente, como se sugiere en otros estudios [Barry, et al., 1988] y se usó éste para calcular las actividades de los órganos fuente; aunque se sabe que debido a la definición del espesor y la no homogeneidad del tejido esto no sea lo más adecuado.

Por otro lado, Delpon, et al. (2003) reportan una sobreestimación de la actividad a cuerpo entero de hasta un $155.2 \pm 39.0\%$ cuando se realiza solo la corrección por atenuación, una subestimación del $43.3 \pm 6.2\%$ si solo la corrección por dispersión es implementada y una sobreestimación de la actividad a cuerpo entero de $35.9 \pm 10.2\%$ cuando se aplican correcciones por atenuación. No obstante, reportan que se obtuvieron mejores resultados al no hacer correcciones. Por su parte, Norrgren, et al. (2003) analizaron la influencia de factores que afectan la determinación de la actividad en órganos, encontrando que la actividad de fondo fue el factor que más contribuye en el error de la cuantificación de la actividad en un $\pm 20\%$, seguido por el coeficiente de atenuación efectivo que puede influir en un $\pm 10\%$, el espesor del cuerpo en un 10% , la determinación de la sensibilidad en un 5% , el espesor del

órgano fuente en un 3%, las tasas de conteo en las imágenes un 2% y el efecto de la camilla en un 0.5%. Además, los mismos investigadores [Norrgrén, et al., 2003] reportan que un cambio de 0.01 cm^{-1} en el coeficiente de atenuación resultaba en un cambio del 15% en la actividad calculada y una desviación de 2 cm en el espesor del cuerpo causa una desviación del 10% aproximadamente en el valor de la actividad calculada. También reportan que la discrepancia en la actividad del órgano varió entre una subestimación del 26% y sobreestimación del 16% [Norrgrén, et al., 2003].

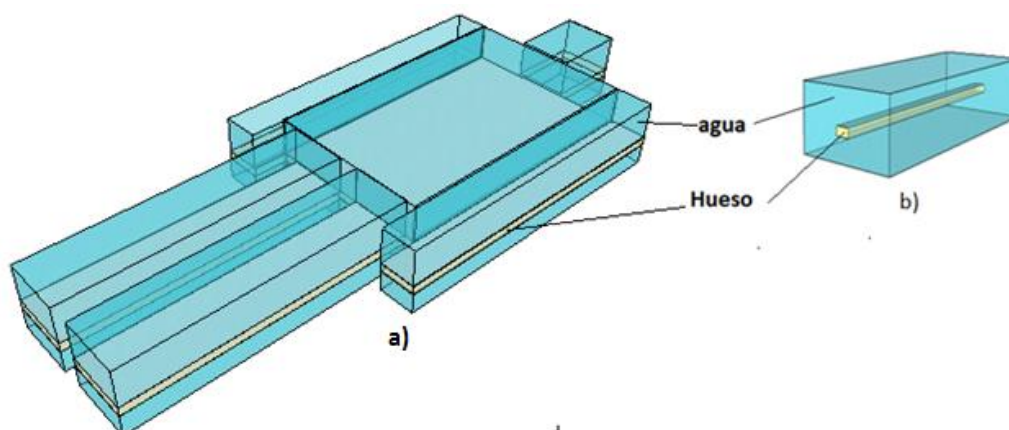


Figura 5.3. Distribución de tejido al suponer un FT constante determinado en una región a lo largo de la columna a la altura del abdomen (a), y una distribución más real del torso b)

Con base en todo lo anterior, la sobreestimación de la actividad a cuerpo completo se explica en términos de que el factor de transmisión se calculó en una región a lo largo de la línea media a la altura del abdomen, en donde pasa la columna, y al usar un solo factor de transmisión para la determinación de la actividad en el cuerpo entero es como si se considerara al paciente como una caja de espesor constante, y con una distribución de tejido homogénea a lo largo del cuerpo, por ejemplo tejido-hueso-tejido (Figura 5.3.a). Puesto que el cuerpo está constituido por diversos tejidos distribuidos de una manera no homogénea, se puede llegar a una subestimación o sobreestimación de la actividad del cuerpo entero, dependiendo si se hace una corrección por atenuación en una región con alta transmisión como el pulmón o en una región de baja transmisión, como el hueso. La configuración del torso de la Figura 5.3 b) es más parecida a la real, pero el espesor sigue siendo constante.

5.2. Dosimetría en pacientes y sus limitantes

5.2.1. Dosis a médula ósea y pulmones

Analizando la Tabla 4.5, se observa que los valores de la dosis a la médula ósea, por unidad de actividad administrada, varían en algunos casos hasta por un factor de 2; esto es de esperarse debido a que los pacientes muestran farmacocinéticas distintas, es decir, hay una gran variación de la fracción de la actividad que es captada y retenida en un cierto órgano, y en la rapidez de eliminación, de acuerdo a su propio metabolismo; esta variabilidad en la biocinética de I-131 en pacientes ha sido reportada anteriormente [Stabin, 2008 (b)]. Para el pulmón se observa el mismo comportamiento que para médula ósea, a excepción del paciente P13, en quien los pulmones fueron considerados como órgano fuente; sin embargo, en los rastreos de diagnóstico realizados no se observa captación, quizás debido a la presencia de

micrometástasis que la resolución espacial del sistema no permitió detectar con un rastreo de 2- 5 mCi o a que el paciente no presenta CDT.

De la Tabla 4.5, se observa que con un tratamiento de 200 mCi de I-131, que es el usado para tratar lesiones metastásicas pulmonares en el INCan, todos los pacientes reciben una dosis menor a 2 Gy a médula ósea y los pulmones no reciben una dosis mayor de 1.5 Gy, por lo que todos los pacientes reciben un tratamiento seguro al cumplir con los límites de tolerancia para la dosis a médula y a pulmones: $D_{\text{médula}} < 2 \text{ Gy}$ y $D_{\text{pulmones}} < 25 \text{ Gy}$.

Las incertidumbres asociadas a la dosis a médula ósea y a pulmón, por unidad de actividad administrada son bajas, debido a que solo se está considerando la incertidumbre en la actividad acumulada por unidad de actividad administrada, y se observa una mayor incertidumbre de la dosis en los pacientes a quienes se les adquirieron imágenes para corregir por atenuación después de la toma de I-131. Cuando las correcciones son hechas antes de administración del I-131, éstas son pequeñas debido a que no hay ruido generado por la actividad de fondo en el paciente.

Cabe mencionar que en algunas ocasiones el ajuste de la curva actividad-tiempo no era bueno, lo que en consecuencia provoca que la actividad acumulada sea determinada de manera poco precisa, esto debido a la poca información al tener solo 3 puntos correspondientes a los tres rastreos a cuerpo completo que se realizaron a los pacientes, esto debido a la falta de tiempo del paciente para realizarse más rastreos. Debido a lo anterior, y por simplicidad en cálculo, siempre se consideró una captación instantánea, por lo que la captación en los órganos fuente al tiempo $t = 0$ es distinta de cero.

Por otra parte, no se está considerando la incertidumbre debida a los factores S, ya que OLINDA/EXM no hace referencia a la incertidumbre de sus valores S llamados factores de dosis (DF). Estos son los que más contribuyen a la incertidumbre de la dosis, debido a uno de sus términos, la absorción absorbida específica (fracción absorbida entre la masa del blanco), puede contribuir hasta el orden de decenas a la incertidumbre porcentual cuando estos valores S son aplicados a personas no estandarizadas, que no representan los maniqués [Stabin, 2008 (b)].

En dosimetría, el conocimiento de la masa del órgano blanco es fundamental para obtener un cálculo exacto de la dosis al órgano blanco. Por ejemplo en OLINDA/EXM la masa de la médula ósea para los maniqués usados es de 1.3 kg para mujeres y 1.12 kg para hombres y la masa de los pulmones es de 1 kg para hombres y 0.8 kg para mujeres [Stabin, 2004], si hay una variación en la masa de la medula ($m_{\text{médula}}$) de $\pm 0.5 \text{ kg}$ en ambos casos (hombre y mujer), la dosis a la médula puede cambiar significativamente por un factor que puede representar un aumento o disminución de la dosis en un 10%-60% o incluso más lo mismo sucede en el caso de los pulmones. La Tabla 5.1 muestra cómo cambiaría la dosis a médula si se tuvieran determinadas variaciones en su masa, y de igual manera para los pulmones. Esto puede dar una idea de la contribución a la incertidumbre de la dosis en órganos como consecuencia de no conocer con precisión la masa del órgano en cuestión.

Sin embargo, aparte de la incertidumbre inherente a la masa del blanco, la fracción absorbida también cambia con el aumento o disminución de las masas del órgano blanco y de los órganos fuente, y con el cambio de distancia entre éstos (pues van a estar más alejados o cercanos entre sí). Con respecto a la incertidumbre debida a la energía promedio emitida por transición nuclear, ésta es despreciable comparada con la incertidumbre de la masa del blanco, de la fracción absorbida y de la actividad acumulada [Stabin, 2008 (b)]. Stabin (2008 (b)) sugiere que al combinarse las incertidumbres de todos los términos en la estimación de la

dosis debida a un radiofármaco dado, la incertidumbre total puede incrementarse como mínimo en un factor de 2 o incluso mayor, debido a la gran variabilidad en los seres humanos y particularmente a los estadios de la enfermedad, pues hay que tomar en cuenta que los maniqués usados por OLINDA/EXM simulan a personas sanas [Stabin, 2004].

Tabla 5.1 Factores de cambio a la dosis a la médula y pulmones para masas distintas

Masa médula +/- Δ masa[kg]	Factor de cambio de dosis a médula		Masa pulmones +/- Δ masa[kg]	Factor de cambio de dosis a pulmones	
	Mujeres	Hombres		Mujeres	Hombres
$m_{\text{médula}} - 0.5$	1.63	1.81			
$m_{\text{médula}} - 0.4$	1.44	1.56	$m_{\text{pulmón}} - 0.4$	2	1.67
$m_{\text{médula}} - 0.3$	1.3	1.37	$m_{\text{pulmón}} - 0.3$	1.6	1.43
$m_{\text{médula}} - 0.2$	1.18	1.22	$m_{\text{pulmón}} - 0.2$	1.33	1.25
$m_{\text{médula}} - 0.1$	1.08	1.1	$m_{\text{pulmón}} - 0.1$	1.14	1.11
$m_{\text{médula}}$	1	1	$m_{\text{pulmón}}$	1	1
$m_{\text{médula}} + 0.1$	0.93	0.92	$m_{\text{pulmón}} + 0.1$	1.89	0.91
$m_{\text{médula}} + 0.2$	0.87	0.85	$m_{\text{pulmón}} + 0.2$	0.8	0.83
$m_{\text{médula}} + 0.3$	0.81	0.79	$m_{\text{pulmón}} + 0.3$	0.73	0.77
$m_{\text{médula}} + 0.4$	0.76	0.74	$m_{\text{pulmón}} + 0.4$	0.67	0.71
$m_{\text{médula}} + 0.5$	0.72	0.69			

Considerando a los pacientes que participaron en este proyecto como idénticos a los maniqués usados por el software de cálculo dosimétrico, se podría estimar que las incertidumbres de la dosis de radiación serían del orden del 30-40%, esto debido a las grandes limitantes derivadas de usar un solo espesor del paciente y un FT constante, más las incertidumbres asociadas al sistema (como por ejemplo el factor de calibración de la cámara gamma).

En la realidad, los pacientes mexicanos difieren en gran medida de los maniqués, en la masa de sus órganos, peso y altura, además de que no se conoce la distribución de los coeficientes de atenuación efectivos del paciente; esto hace que la incertidumbre de la dosis a médula y a pulmón aumente hasta en un 50%-100% o incluso más. No obstante el paciente P5, por su altura y peso (ver Tabla 4.1) se parece más al maniqué del hombre adulto (con un peso de 70 kg y una altura de 1.74 m de OLINDA/EXM) usado en la determinación de la dosis [Divoli, et al., 2009]; de tal forma que para este paciente se podría esperar que la estimación de la incertidumbre de la dosis a médula ósea fuera del orden de 25-30%. Desafortunadamente, no hay muchas referencias de las incertidumbres de las dosis a órganos para un paciente en específico, pues las reportadas generalmente son desviaciones estándar de grupos grandes de individuos [Stabin, 2008 (b)].

Uno de los objetivos de esta tesis fue determinar la máxima actividad segura en un tratamiento de pacientes con CDT tratados con I-131. De acuerdo con la Tabla 4.8, los pacientes más radiosensibles son P4, P5, P6 y P13, las actividades máximas seguras que pueden recibir de acuerdo con los cálculos realizados, son 398 ± 1 , 292 ± 1 , 552 ± 1 y 451 ± 1 mCi respectivamente. Esto se infiere también de la Figura 4.3, pues la curva de la actividad porcentual observada para cuerpo entero en estos pacientes decae más lentamente que en el resto, debido a que estos pacientes muestran una vida media efectiva mayor (Tabla 4.4), y en consecuencia, eliminan más lentamente el I-131. También es posible que no hayan tomado los

2 litros de agua al día que se les sugirió para una eliminación más rápida de I-131. Por ejemplo, la paciente P13 manifestó que no tomó los dos litros.

Por otra parte, si analizamos la Tabla 4.8, se observa que los cálculos dosimétricos realizados en este trabajo determinaron la actividad máxima de I-131 que se le puede administrar a un paciente en un tratamiento de CDT de forma segura y que no se superan las restricciones de protección radiológica establecidas en el tratamiento con I-131 ($D_{\text{médula}} < 2 \text{ Gy}$, $D_{\text{pulmones}} < 25 \text{ Gy}$ y $A_{\text{cuerpo entero, 48 h}} < 120 \text{ mCi}$ o $A_{\text{cuerpo entero, 48 h}} < 80 \text{ mCi}$). Se observa que en los pacientes más radiosensibles (P4, P5, P6 y P13) el criterio de restricción de retención de actividad en cuerpo entero a las 48 h es el que predominaría; mientras que el criterio de restricción en términos de una dosis a pulmones menor a 25 Gy no se implementaría en este estudio.

Al paciente P13 se le había diagnosticado metástasis pulmonares después de un rastreo post dosis ablativa, pero en el rastreo de diagnóstico realizado en este trabajo no se puede determinar si existían lesiones metastásicas, posiblemente debido a la baja resolución espacial del sistema (límite de 1.45 cm a una distancia fuente-colimador de 10 cm). Sin embargo de todas maneras se tomaron los pulmones como órganos fuente, y la actividad máxima segura para P13 la determinó la retención a cuerpo entero a las 48 h.

La retención en cuerpo entero a las 48 h y la dosis a la médula ósea son las principales limitantes en el tratamiento del CDT con I-131. De acuerdo a la Tabla 4.6, el órgano fuente que más contribuye a la dosis a médula ósea es el resto del cuerpo, contribuyendo en promedio con un $82.2\% \pm 7.3\%$, seguido por el estómago con $4.4\% \pm 2.0\%$. Por otra parte, en la Tabla 4.7 se indica que la radiación gamma es la que más contribuye a la dosis a médula ósea en un porcentaje promedio de $60.2\% \pm 3.5\%$, mientras que la radiación beta en un $39.8\% \pm 3.5\%$. Todo esto es de esperarse debido al alcance máximo de las partículas betas (de 606 keV) de 2 mm en tejido, además de que la médula ósea está rodeada de huesos y por lo general lejos de los demás órganos fuente que captan el I-131 en mayor proporción que el resto del cuerpo. Las únicas partículas beta que contribuyan a la dosis a la médula serán aquellas que le corresponden absorber por formar parte del resto del cuerpo.

5.2.2. Dosimetría al tumor y sus limitantes

De acuerdo con los estudios de rastreo, los pacientes P5 y P11 fueron los únicos diagnosticados con enfermedad recurrente de CDT, por lo que explícitamente se calculó el porcentaje de la actividad acumulada (Ec. 4.2 y Ec. 4.3) y el tiempo de residencia en el tumor. A partir de las Ec. 4.2 y 4.3 se determinaron las vidas medias efectivas $T_{e1,P5} = 7.06$ días y $T_{e2,P5} = 0.05$ días para P5 y $T_{e,P11} = 0.5$ días para P11. En el cálculo para P5 se observó una cinética de eliminación en dos procesos, uno rápido y otro lento, con dos vidas medias efectivas: una de 7.06 días, que es muy parecida a la vida media efectiva del I-131 de 7.3 días para compartimentos tiroideos reportada en [Amdur y Mazzaferri, 2005] y otra de aproximadamente de 1.2 h.

Por otro lado, para la paciente P11 se determinó una vida media efectiva de 0.5 días, sin embargo, esta estimación no es confiable, ya que éste fue uno de los pacientes que no completaron el estudio de transmisión y el cálculo de FT se realizó a partir de estimaciones basadas en los resultados de los otros pacientes.

De acuerdo con las Tablas 4.9 y 4.10, para lesiones metastásicas de 1 g, la actividades requeridas para dar al tumor una dosis letal de 85 Gy son de $36 \pm 4 \text{ mCi}$ y $144 \pm 21 \text{ mCi}$, respectivamente para P5 y P11, y si hubiera sido el caso de remanente tiroideo, los 300 Gy

letales se logran con actividades de 127 ± 15 mCi y 509 ± 75 mCi, respectivamente. Por otro lado, para lesiones metastásicas de 2 g, actividades de 71 ± 9 mCi y 282 ± 42 mCi son necesarias para dar 85 Gy a lesiones metastásicas. Maxon reporta que con 30 mCi se pueden dar 85 Gy a lesiones metastásicas de 2 g [Maxon, et al., 1992]. Dorn, et al. (2003) por ejemplo, sugiere que la ablación del remanente tiroideo se logra entregando de 100 Gy en adelante al tumor y propone que las diferencias en la respuesta al tratamiento pueden deberse a la distribución no uniforme del I-131 en el tumor y al mal funcionamiento del transportador de yoduro de sodio (NaI Symporter: NIS).

Al haber una distribución no uniforme del I-131 es muy probable encontrar puntos fríos en el tumor que pueden permitir que células tiroideas cancerosas sobrevivan y posteriormente haya una recurrencia de la enfermedad. En un estudio dosimétrico con imágenes PET de pacientes con CDT se reporta una dosis promedio de 52 Gy a un tumor, mientras que subvolumenes del tumor recibían como mínimo 3.8 Gy y 4000 Gy como máximo [Sgouros, et al., 2004]; por tal razón se propone usar altas actividades de I-131, mayores que las usadas empíricamente (<300 mCi) con base en una dosimetría que permita la estimación de la máxima actividad que es posible administrar a un paciente de manera segura (sin sobrepasar los 2 Gy a médula ósea y asegurando que la retención a cuerpo entero a las 48 h después de la administración sea menor a 120 mCi o menor a 80 mCi si el paciente presenta metástasis pulmonares).

Con base en los resultados (Tabla 4.8), se podrían administrar de manera segura 292 ± 1 mCi y 1096 ± 40 mCi para los pacientes P5 y P11, respectivamente. Sin embargo, debido a las limitantes técnicas observadas en el cálculo dosimétrico, se recomienda utilizar no más del 60% de la actividad máxima segura, estimada para pacientes con características similares (altura, peso) a los maniquís para el hombre y la mujer adulta. Por ejemplo al paciente P5, se le dieron 100 mCi, y la actividad máxima segura calculada resultó ser de 292 mCi, así que la actividad recomendada sería de 175 mCi. A pesar de que el criterio utilizado en el INCan para metástasis pulmonares implicaría la administración de 200 mCi, el médico tratante propuso utilizar solo 100 mCi, ya que en el rastreo de diagnóstico solo se observó metástasis en mediastino (Figura 5.4). De acuerdo a nuestros cálculos, lo recomendable hubiera sido administrar los 200 mCi, pues se ha reportado una reducción en la capacidad de captación de yodo en tejido tumoral tiroideo con la administración repetida de actividades pequeñas de I-131 [Dorn, et al., 2003; Tuttle, et al., 2006; Benua, et al., 1962], y el paciente ya había recibido previamente un tratamiento de 150 mCi. El rastreo Post-dosis (Figura 5.4) muestra la limitada resolución espacial del equipo, de aproximadamente 14.5 mm a 10 cm de distancia fuente-colimador, que no logra detectar las micro-metástasis pulmonares. Cabe señalar que la identificación del tumor en el primer rastreo fue muy difícil, debido al bajo contraste entre el tumor y sus alrededores. En un estudio de Pereira, et al. (2010), se argumenta que la reducción del contraste entre el objeto de interés (tumor) y el fondo impidió la cuantificación de objetos pequeños con baja concentración de actividad en los que se usó I-131.

Por otro lado, a medida que la masa del tumor es mayor las posibilidades de dar un tratamiento efectivo disminuyen, pues por ejemplo según la Tabla 4.9 y 4.10 lesiones metastásicas menores que 8.66 g y 8.13 g pueden tratarse de manera satisfactoria sin que la médula ósea reciba una dosis 2 Gy (pacientes P5 y P6, respectivamente), y en caso de tejido tiroideo residual, se puede tratar de manera segura lesiones de hasta 2.35 g y 2.21 g (P5 y P11, respectivamente).

La masa del tumor es un factor que limita en gran medida la determinación de la dosis y en consecuencia, de la actividad terapéutica efectiva de I-131. Por ejemplo, en el paciente P5 se trató de calcular la masa del tumor midiendo el área de la lesión y suponiéndola esférica, debido que en la gammagrafía se observa una lesión "sólida", pero el cálculo de la masa

resultó del orden de 49 g, lo cual sería raro pues la tiroides tiene un peso de entre 20 – 25 g, y si la masa fuera de 49 g sería recomendable mejor extirpar el tumor si fuera posible, de aquí la importancia de conocer la masa real de las lesiones a través de imágenes CT o de resonancia magnética.

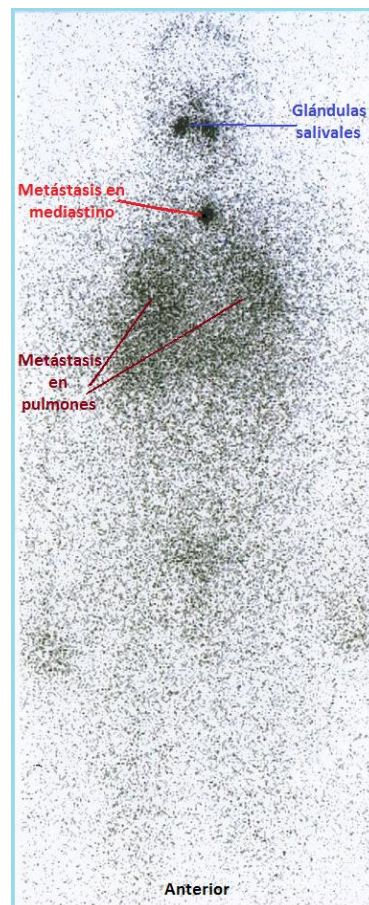


Figura 5.4. Rastreo post-dosis de tratamiento a los 8 días de la administración de 100 mCi (Paciente P5), se observa metástasis a mediastino y a pulmones.

De las Tablas 4.9 y 4.10 se observa que la incertidumbre de la dosis al tumor, por unidad de actividad, es del orden del 12% y 15% para el P5 y P6 respectivamente. Cabe comentar que se escogió determinar la dosis al tumor a partir de un ajuste de los valores S usados en el modelo de la esfera del software OLINDA, y no tomar los cálculos directos de dosis de OLINDA/EXM que se calculan con solo ingresar el tiempo de residencia. Al tener el valor S en función de la masa de la esfera [RADAR, 2001], se podía obtener un diferencial del valor S , dS , por lo que se derivó el valor S con respecto a la masa m de la esfera y se le asignó una diferencial de masa dm igual al 10% de la masa. Así, al calcular la dosis al tumor por unidad de actividad administrada, mediante el producto del tiempo de residencia y el factor de dosis, y al tener las incertidumbres asociadas a estos 2 últimos términos, se pudo obtener una incertidumbre de la dosis al tumor más precisa, tal vez del orden de un 15-30% debido a las limitaciones que se tuvieron en la cuantificación de la actividad. Es claro que la incertidumbre de la dosis aumentará si se supone un dm más grande.

Una de las correcciones más difíciles de realizar fue la de actividad de fondo, debido a que se cuantifica toda la actividad de una lesión más la actividad de fondo del tejido sobrepuesto y subpuesto al cuantificar en una proyección en imágenes planares; en consecuencia se recomienda recurrir a imágenes tomográficas híbridas (SPECT/CT o PET/CT) que permiten delimitar volúmenes de interés (VOI) en vez de ROI, y de esta manera la corrección por

actividad de fondo no afecte en gran medida a la cuantificación de la actividad. El uso de imágenes híbridas permitiría determinar la masa de órganos y lesiones tumorales y obtener un mapeo de los coeficientes de atenuación efectivos para todas las regiones del cuerpo; de esta manera se podría lograr una mejor estimación de la actividad y de la dosis, tanto a lesiones tumorales como a órganos en riesgo [Lee y Lee, 2006]. De hecho, grupos de investigación reportan que usando modalidades de imagen PET o SPECT se logran mejoras significativas en la incertidumbre de la cuantificación de la actividad, con respecto a las imágenes planares; en especial para objetos pequeños con baja concentración de actividad. Sin embargo, la única limitante de usar SPECT es el largo tiempo de adquisición de la imagen y para PET, la indisponibilidad de I-124 [Pereira, et al., 2010; Divoli, et al., 2009; Robbins y Schlumberger, 2005].

Recapitulando todo lo anterior, podemos decir que debido a las limitaciones de la cuantificación de la actividad y a la variabilidad del metabolismo de los pacientes, además de no conocer las masas de sus órganos; la estimación de la dosis de radiación a órganos como la médula y los pulmones puede llegar a tener una incertidumbre, del orden 50-100% o incluso más, por lo que una dosimetría realizada con estos recursos no podría implementarse de manera confiable en un centro hospitalario. Sin embargo, si fuera posible mejorar la precisión de la adquisición de datos, el análisis (incluida la cuantificación de la imagen), el procesamiento (ajuste de la curva actividad-tiempo) y la medición de los volúmenes (masas) de los órganos del paciente, muchas de las incertidumbres basadas en los maniqués usados para cálculo dosimétrico pueden ser eliminadas, de modo que la incertidumbre total en la estimación de la dosis al paciente sea reducida a un valor del 10% al 20% [Siegel, et al., 1999].

Capítulo 6. Conclusiones

El trabajo realizado permitió resaltar la importancia que tiene la dosimetría interna personalizada, basada en los límites de tolerancia de dosis de radiación en órganos críticos (médula ósea y pulmón) para estimar una actividad (mCi) terapéutica efectiva en el tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides (CDT) con I-131.

Los cálculos de dosimetría interna permitieron proponer una actividad terapéutica efectiva personalizada, no mayor al 60% de la máxima actividad segura, i.e. actividad que no produzca mielotoxicidad o daño en pulmón, en aquellos pacientes que presentaron masas tumorales de CDT.

La metodología implementada resaltó las limitaciones técnicas y logísticas que son inherentes a la cuantificación de la actividad acumulada en los distintos órganos del paciente, particularmente en lo referente al cálculo de los factores de corrección por atenuación, dispersión y actividad de fondo. Lo anterior en términos de utilizar técnicas de gammagrafía plana (2D), con las que además se limita el cálculo de la masa y del volumen del tumor y de órganos de interés. En consecuencia, los cálculos de dosis de radiación en el tumor, la médula ósea y el pulmón mostraron incertidumbres del orden del 50-100% en algunos casos.

Con el fin de reducir la incertidumbre de los cálculos, se propone implementar la metodología de dosimetría interna personalizada con el uso de técnicas de imagen de tomografía híbrida (SPECT/CT), que permita obtener un mapa de atenuación del paciente, los volúmenes y las masas de los tumores y órganos de interés, un factor de corrección de actividad de fondo con mayor precisión, así como determinar de manera más precisa la actividad acumulada en los órganos de interés.

Capítulo 7. Apéndices

7.1. Apéndice I

Radiactividad y tipos de decaimiento

La radiactividad es un fenómeno que ocurre en los átomos que presentan núcleos inestables. El núcleo de un átomo está compuesto de protones y neutrones, que se mantienen unidos por la fuerza nuclear fuerte, que aunque es de corto alcance, es lo suficientemente fuerte para contrarrestar la repulsión electrostática que existe entre los protones. Solo un cierto número de protones y neutrones puede coexistir de manera estable en el núcleo, pero a medida aumenta el número de protones o neutrones, el núcleo tiende a volverse inestable [Cherry, et al., 2003].

Cuando un núcleo es inestable se encuentra en un nivel de energía mayor al basal, por consiguiente tiende a liberar esa energía emitiendo espontáneamente radiación ionizante, en forma de partículas (electrones, partículas alfa, positrones) o fotones (rayos gamma) para alcanzar un estado más estable; a este fenómeno se le llama radiactividad [Cherry, et al., 2003].

Núclido

Un núclido es un núcleo que está caracterizado por el número de protones y neutrones que lo componen, es decir por el número atómico Z y por el número másico A , $A = Z + N$, N es el número de neutrones. Se representa de la siguiente forma, A_ZX , donde X es el símbolo del elemento químico. Por ejemplo el I-131 se escribe ${}^{131}_{53}I$ [Cherry, et al., 2003].

Decaimiento radiactivo

El decaimiento radiactivo es un proceso en el que un núcleo inestable se transforma en otro más estable emitiendo espontáneamente partículas y/o fotones. Aunque los electrones del átomo pueden estar involucrados en algunos tipos de decaimiento radiactivo (conversión interna o captura electrónica), este proceso es causado básicamente por inestabilidad nuclear [Cherry, et al., 2003].

Tipos de decaimiento

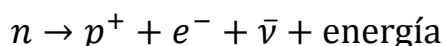
Decaimiento beta

En el decaimiento beta el núclido no cambia de número másico solo de número atómico. Este tipo de decaimiento se clasifica en dos grupos.

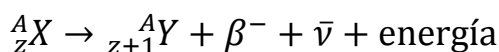
Decaimiento β^-

El decaimiento radiactivo por emisión de partículas beta (-) ($\beta^- = \text{electrones}$), se presenta generalmente en átomos cuyo núcleo tiene un exceso de neutrones. El decaimiento

β^- es un proceso que se puede interpretar como un neutrón en el núcleo se transforma en un protón, un electrón y un antineutrino [Cherry, et al., 2003]., es decir:



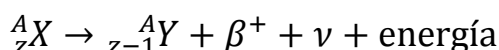
El electrón (e^-) y un antineutrino ($\bar{\nu}$) son expulsados del núcleo y se llevan la energía liberada en el decaimiento en forma de energía cinética. El decaimiento β^- se describe en notación nuclear estándar como:



Donde ${}^A_Z X$ es el núclido padre y ${}^A_{Z+1} Y$ es el núclido hija.

Decaimiento β^+

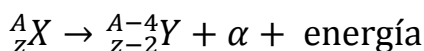
El decaimiento radiactivo por emisión de partículas beta (+), ($\beta^+ =$ positrones), se presenta generalmente en átomos cuyo núcleo tiene un exceso de protones. En el decaimiento β^+ , un protón en el núcleo se transforma en un neutrón, un positrón (electrón cargado positivamente) y un neutrino; el positrón (β^+) y el neutrino (ν) son expulsados del núcleo. A continuación se presenta la expresión en notación nuclear estándar que describe este proceso [Cherry, et al., 2003].



Las energías de las partículas beta, electrones o positrones emitidos en los decaimientos β^- y β^+ forman un espectro continuo de energía.

Decaimiento alfa

Por lo general, el decaimiento α ocurre en núcleos pesados. En este decaimiento un núclido emite una partícula cargada pesada, formada por dos protones y dos neutrones, llamada partícula alfa α . Las partículas α emitidas por el núcleo son monoenergéticas. En este proceso el núclido padre decae a un núclido hija que tendrá Z-2 protones y A-4 nucleones (protones y neutrones) [Cherry, et al., 2003]. Escrito en notación nuclear estándar se tiene

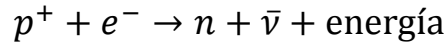


Transición isomérica (IT) y Conversión interna (IC)

El decaimiento de un núclido en un estado metastable o isomérico, por la emisión de un rayo gamma γ , es conocido como transición isomérica. En el proceso de conversión interna el núcleo decae transfiriendo energía a un electrón orbital que es expulsado en vez del rayo gamma [Cherry, et al., 2003].

Capturas electrónica (EC)

Este tipo de decaimiento es particular porque pareciera que es el inverso del decaimiento β^- , ya que en este proceso, un electrón orbital es capturado por el núcleo y se combina con un protón para formar un neutrón. En notación estándar [Cherry, et al., 2003].



7.2. Apéndice II

I-131

El I-131 es un radionúclido emisor de partículas beta y rayos gamma, producido en reactores nucleares mediante la irradiación de dióxido de telurio con neutrones y durante la fisión del uranio. Su vida media física es de 8.02 días [Robbins y Schlumberger, 2005]. Las partículas beta y los rayos gamma son emitidos con diferentes energías. En el Tabla A.2 se muestran las principales emisiones del I-131 [Khazov, et al., 2006].

Tabla A.2. Características de emisión del I-131

Tipo de radiación emitida	Energía máxima [keV] (intensidad %)	Energía promedio [keV] (intensidad %)
Beta (electrones)	334 keV (7.4%)	97 keV (7.4%)
	606 keV (89.3%)	192 KeV (89.3%)
Gamma (fotones)	Energía [keV]	
	364 keV (81.2%)	
	637 keV (7.3%)	
	284 keV (6.2%)	

Las características de la radiación emitida por el I-131 hacen del yoduro de sodio (NaI-131) un radiofármaco ideal tanto para propósitos de diagnóstico como para tratamiento. La radiación gamma emitida por I-131 atraviesa el cuerpo humano lo que permite detectar la distribución del I-131 en el cuerpo y la radiación beta por su corto alcance en tejido lo hace ideal al usarlo en el tratamiento de CDT, porque permite entregar una alta dosis en las lesiones de CDT captadores de I-131 y una baja dosis a tejido circundante poco captador.

7.3. Apéndice III

La cámara gamma en la medicina nuclear

La medicina nuclear es un área de la medicina encargada de diagnosticar y tratar enfermedades a través del uso de moléculas marcadas con núclidos radiactivos emisores de radiación (partículas y rayos gamma), llamados radiofármacos. La biodistribución de los radiofármacos en el paciente proporciona información metabólica útil para el diagnóstico o tratamiento de enfermedades. Dicha distribución del radiofármaco en el paciente se obtiene mediante un detector de radiación, el más usado en medicina nuclear es un dispositivo llamado cámara gamma [Cherry, et al., 2003].

La cámara gamma permite detectar y registrar la radiación emitida por el paciente, mediante un detector o varios detectores de radiación (comúnmente 1 o 2) situados en la parte anterior

y posterior del paciente. Fue inventada por Hal Anger y se ha mejorado en su diseño desde su primera aparición en 1966. Como su nombre lo indica, la cámara gamma detecta preferentemente radiación gamma de 80 a 500 keV. Los rayos gamma detectados son lo suficientemente energéticos para atravesar al paciente y ser detectados por la cámara gamma [Cherry, et al., 2003].

La cámara gamma se compone esencialmente de un colimador, un cristal centellador, una guía de luz, un arreglo de tubos fotomultiplicadores y elementos electrónicos (Figura A.3). El colimador es una placa gruesa de plomo, que contiene un gran número de hoyos. Define la dirección de los rayos gamma detectados, es decir, solo deja pasar los rayos gamma emitidos por el paciente que van en una dirección tal que puedan pasar a lo largo de los hoyos.

El cristal centellador es generalmente de yoduro de sodio dopado con talio NaI(Tl), de 40x60 cm² y de 6 a 12.5 mm de espesor. El detector debe tener una buena eficiencia de detección de radiación gamma. Al llegar los fotones al cristal de centelleo ocurren ionizaciones o excitaciones de los átomos del cristal, y cuando los átomos ionizados o excitados se recombinan o des-excitan liberan energía en forma de luz visible, en otras palabras un cristal de centelleo actúa como un transductor, transformando la radiación ionizante que incide sobre éste en fotones de luz visible [Cherry, et al., 2003].

Algunas cámaras gamma tienen una guía de luz entre el cristal y el tubo fotomultiplicador con la finalidad de incrementar la eficiencia de colección de luz y mejorar la uniformidad de la colección de luz como función de la posición. El arreglo de tubos fotomultiplicadores convierte los destellos luminosos procedentes del cristal en señales eléctricas, y una electrónica asociada traduce estas señales a píxeles que forman una imagen [Cherry, et al., 2003].

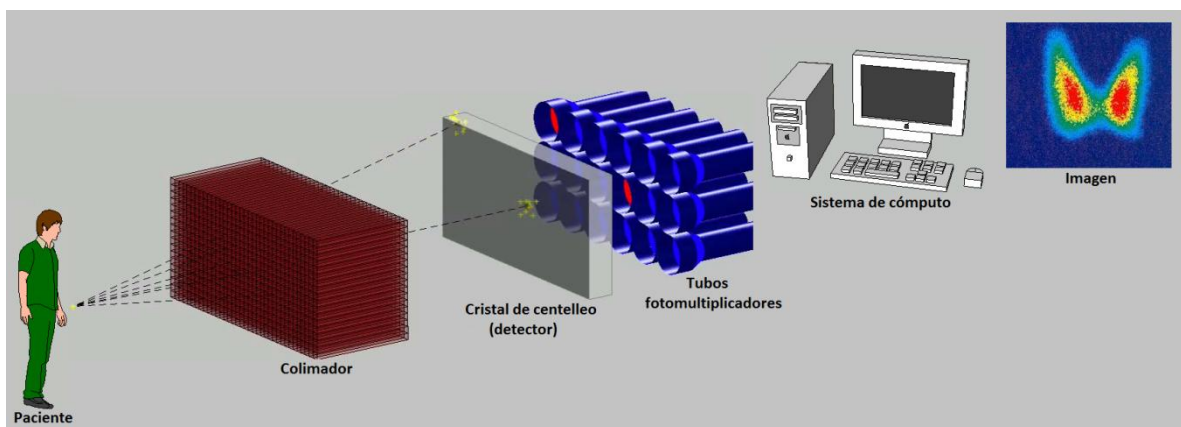


Figura A.3. Componentes de la cámara gamma (el esquema no está a escala).

7.4. Apéndice IV

Incertidumbres

A continuación se muestran las incertidumbres asociadas a la cuantificación de la actividad, determinada por la Ec. 2.13:

$$A = \sqrt{\frac{I_A I_P}{e^{-\mu_e x}} \frac{f}{FC}} \quad (A.1)$$

Todas las incertidumbres se calcularon por el método de propagación de incertidumbres, a continuación se muestra el desarrollo de la determinación de las incertidumbres para cada término de la ecuación anterior.

$$\frac{\partial A}{\partial I_A} = \sqrt{\frac{I_P}{e^{-\mu_e x}} \frac{f}{FC}} \cdot \frac{1}{2\sqrt{I_A}} = \frac{1}{2} \sqrt{\frac{I_P}{I_A e^{-\mu_e x}} \frac{f}{FC}} = \frac{1}{2} \sqrt{\frac{I_A I_P}{I_A I_A e^{-\mu_e x}} \frac{f}{FC}} = \frac{1}{2I_A} \sqrt{\frac{I_A I_P}{e^{-\mu_e x}} \frac{f}{FC}} = \frac{A}{2I_A}$$

$$\frac{\partial A}{\partial I_P} = \sqrt{\frac{I_A}{e^{-\mu_e x}} \frac{f}{FC}} \cdot \frac{1}{2\sqrt{I_P}} = \frac{1}{2} \sqrt{\frac{I_A}{I_P e^{-\mu_e x}} \frac{f}{FC}} = \frac{1}{2} \sqrt{\frac{I_A I_P}{I_P I_P e^{-\mu_e x}} \frac{f}{FC}} = \frac{1}{2I_P} \sqrt{\frac{I_A I_P}{e^{-\mu_e x}} \frac{f}{FC}} = \frac{A}{2I_P}$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial A}{\partial e^{-\mu_e x}} &= -\frac{1}{2} \sqrt{\frac{I_A I_P}{FC}} \frac{f}{(e^{-\mu_e x})^{3/2}} = -\frac{1}{2} \sqrt{\frac{I_A I_P}{(e^{-\mu_e x})^3} \frac{f}{FC}} = -\frac{1}{2e^{-\mu_e x}} \sqrt{\frac{I_A I_P}{e^{-\mu_e x}} \frac{f}{FC}} \\ &= -\frac{A}{2e^{-\mu_e x}} \end{aligned}$$

$$\frac{\partial A}{\partial f} = \sqrt{\frac{I_A I_P}{e^{-\mu_e x}} \frac{1}{FC}} = \frac{1}{f} \sqrt{\frac{I_A I_P}{e^{-\mu_e x}} \frac{f}{FC}} = \frac{A}{f}$$

$$\frac{\partial A}{\partial FC} = -\sqrt{\frac{I_A I_P}{e^{-\mu_e x}} \frac{f}{(FC)^2}} = -\frac{1}{FC} \sqrt{\frac{I_A I_P}{e^{-\mu_e x}} \frac{f}{FC}} = -\frac{A}{FC}$$

Por propagación de incertidumbres

dA

$$\begin{aligned} &= \sqrt{\left(\frac{\partial A}{\partial I_A}\right)^2 (dI_A)^2 + \left(\frac{\partial A}{\partial I_P}\right)^2 (dI_P)^2 + \left(\frac{\partial A}{\partial e^{-\mu_e x}}\right)^2 (de^{-\mu_e x})^2 + \left(\frac{\partial A}{\partial f}\right)^2 (df)^2 + \left(\frac{\partial A}{\partial FC}\right)^2 (dFC)^2} \\ &= \sqrt{\left(\frac{A}{2I_A}\right)^2 (dI_A)^2 + \left(\frac{A}{2I_P}\right)^2 (dI_P)^2 + \left(-\frac{A}{2e^{-\mu_e x}}\right)^2 (de^{-\mu_e x})^2 + \left(\frac{A}{f}\right)^2 (df)^2 + \left(-\frac{A}{FC}\right)^2 (dFC)^2} \end{aligned}$$

$$dA = A \sqrt{\frac{1}{4} \left(\frac{dI_A}{I_A}\right)^2 + \frac{1}{4} \left(\frac{dI_P}{I_P}\right)^2 + \frac{1}{4} \left(\frac{de^{-\mu_e x}}{e^{-\mu_e x}}\right)^2 + \frac{4}{4} \left(\frac{df}{f}\right)^2 + \frac{4}{4} \left(\frac{dFC}{FC}\right)^2}$$

$$dA = \frac{A}{2} \sqrt{\left(\frac{dI_A}{I_A}\right)^2 + \left(\frac{dI_P}{I_P}\right)^2 + \left(\frac{de^{-\mu_e x}}{e^{-\mu_e x}}\right)^2 + 4 \left(\frac{df}{f}\right)^2 + 4 \left(\frac{dFC}{FC}\right)^2}$$

La determinación de la incertidumbre de cada término de la Ec. A.1 se muestra a continuación El factor de transmisión está dado por la Ec. 3.2,

$$e^{-\mu_e x} = \frac{I}{I_0} \quad (\text{A.2})$$

$$\frac{\partial e^{-\mu_e x}}{\partial I} = \frac{1}{I_0} = \frac{I}{I_0 I} = e^{-\mu_e x} \frac{1}{I}$$

$$\frac{\partial e^{-\mu_e x}}{\partial I_0} = -\frac{I}{I_0^2} = -\frac{I}{I_0 I_0} = -e^{-\mu_e x} \frac{1}{I_0}$$

$$de^{-\mu_e x} = \sqrt{\left(\frac{\partial e^{-\mu_e x}}{\partial I}\right)^2 (dI)^2 + \left(\frac{\partial e^{-\mu_e x}}{\partial I_0}\right)^2 (dI_0)^2} = \sqrt{\left(\frac{e^{-\mu_e x}}{I}\right)^2 (dI)^2 + \left(-\frac{e^{-\mu_e x}}{I_0}\right)^2 (dI_0)^2}$$

$$de^{-\mu_e x} = e^{-\mu_e x} \sqrt{\left(\frac{dI}{I}\right)^2 + \left(\frac{dI_0}{I_0}\right)^2}$$

El factor de calibración está dado por la Ec. 3.3, reescrita como:

$$FC = \frac{I_0}{A t} \quad (\text{A.3})$$

Donde I_0 es intensidad de conteo de radiación incidente sin paciente, corregida por radiación de fondo y por dispersión, A es la actividad de la fuente de transmisión en mCi y t el tiempo de adquisición en minutos:

$$\frac{\partial FC}{\partial I_0} = \frac{1}{tA} = \frac{I_0}{I_0 tA} = \frac{FC}{I_0}$$

$$\frac{\partial FC}{\partial t} = -\frac{I_0}{t^2 A} = -\frac{FC}{t}$$

$$\frac{\partial FC}{\partial A} = -\frac{I_0}{tA^2} = -\frac{FC}{A}$$

$$dFC = \sqrt{\left(\frac{\partial FC}{\partial I_0}\right)^2 (dI_0)^2 + \left(\frac{\partial FC}{\partial t}\right)^2 (dt)^2 + \left(\frac{\partial FC}{\partial A}\right)^2 (dA)^2}$$

$$dFC = \sqrt{\left(\frac{FC}{I_0}\right)^2 (dI_0)^2 + \left(-\frac{FC}{t}\right)^2 (dt)^2 + \left(-\frac{FC}{A}\right)^2 (dA)^2}$$

$$dFC = FC \sqrt{\left(\frac{dI_0}{I_0}\right)^2 + \left(\frac{dt}{t}\right)^2 + \left(\frac{dA}{A}\right)^2}$$

Y f es el factor de corrección por auto-atenuación de la fuente, está dado por la Ec. 2.14:

$$f = \frac{\frac{\mu x}{2}}{\sinh\left(\frac{\mu x}{2}\right)} \quad (\text{A.4})$$

Donde μ es el coeficiente de atenuación del órgano fuente y t el espesor del órgano fuente, los μ fueron supuestos iguales al μ del agua para fotones de 364 keV y los espesores de los órganos fueron obtenidos de los espesores reportados en el reporte del ICRP No. 23 [Snyder,

et al., 1974], correspondiente al hombre de referencia asociándoles un dx igual a medio centímetro.

$$\frac{df}{dx} = \frac{\frac{\mu}{2} \sinh\left(\frac{\mu x}{2}\right) - \frac{\mu^2 x}{4} \cosh\left(\frac{\mu x}{2}\right)}{\sinh^2\left(\frac{\mu x}{2}\right)}$$

$$df = \frac{\mu}{2} \left[\frac{\sinh\left(\frac{\mu x}{2}\right) - \frac{\mu x}{2} \cosh\left(\frac{\mu x}{2}\right)}{\sinh^2\left(\frac{\mu x}{2}\right)} \right] dx$$

Referencias

Akar, A., Baltas, H., Cevik, U., Korkmaz, F., and Okumuşoğlu, N.T., 2006. Measurement of attenuation coefficients for bone, muscle, fat and water at 140, 364 and 662 keV γ -ray energies. *Journal of Quantitative Spectroscopy & Radiative Transfer*, Vol. 102, pp. 203–211.

Amdur, R.J., and Mazzaferri, E.L. eds., 2005. *Essentials of Thyroid Cancer Management*. New York: Springer Science + Business Media, Inc.

American Cancer Society (ACS), 2011. *Cáncer de tiroides* [pdf] Disponible en: <<http://www.cancer.org/Espanol/cancer/Cancerdetiroides/Guiadetallada/index>> [Consulta: 3 de septiembre de 2011].

Barry L. Shulkin, B.L., Sisson, J.C., Koral, K.F., Shapiro, B., Wang, X., and Johnson, J., 1988. Conjugate View Gamma Camera Method for Estimating Tumor Uptake of Iodine-131 Metaiodobenzylguanidine. *The Journal of Nuclear Medicine*, 29 (4), pp. 542-548.

Basilio, M.R., 2011., *Recomendaciones nutricionales para pacientes con tiroidectomía y tratamiento de ablación tiroidea, apego a la dieta y factores asociados*. Tesis de licenciatura en nutrición humana. División de ciencias biológicas y de la salud. Universidad Autónoma Metropolitana. México, D.F.

Beierwaltes, W.H., Rabbani, R., Dmuchowski, C., Lloyd, R.V., Eyre, P., and Mallette, S., 1984. An Analysis of "Ablation of Thyroid Remnants" with I-131 in 511 Patients from 1947-1984: Experience at University of Michigan. *The Journal of Nuclear Medicine*, 25 (12), pp. 1287-1293.

Benua, R.S., Cicale, N.R., Sonenberg, M., and Rawson, R.W., 1962. The relation of radioiodine dosimetry to results and complications in the treatment of metastatic thyroid cancer. *The American Journal of Roentgenology, Radium Therapy, and Nuclear Medicine*, Vol. 87, pp. 171–182.

Biersack, H.J., and Grünwald, F. eds. 2005. *Thyroid Cancer*. 2nd ed. Verlag Berlin Heidelberg: Springer.

Borremans, C.G., y Perinetti, H.A. eds., 2000. *Patología Tiroidea Compendio*. Edición electrónica. Argentina: Laboratorio de Multimedia-Facultad de Ciencias Médicas Universidad Nacional de Cuyo.

Bouchet, L. G., Bolch, W. E., Weber, D. A., Atkins, H. L., and Poston J. W., Sr., 1999. MIRD Pamphlet No. 15: Radionuclide S values in a revised dosimetric model of the adult head and brain. Medical Internal Radiation Dose. *The Journal of Nuclear Medicine*, 40 (30), pp. 62S-101S.

Bouchet, L.G., Bolch, W.E., Howell, R.W., and Rao, D.V., 2000. S-Values for radionuclides localized within the skeleton. *The Journal of Nuclear Medicine*, 41 (1), pp. 189–212.

Bouchet, L. G., Bolch, W. E., Blanco, P., Wessels, B., Siegel, J., Rajon, D., Clairand, I., and Sgouros, G., 2003. MIRD Pamphlet No. 19: Absorbed fractions and radionuclide S values for six age-dependent multi-region models of the kidney, *The Journal of Nuclear Medicine*, 44 (7), 1113-1147.

Brandan, N., Llanos, I., Rodríguez, A., y Ruiz, Daniel., 2010. *Hormonas Tiroideas*. [pdf] Argentina: Cátedra de Bioquímica, Facultad de Medicina, Universidad Nacional del Nordeste, edición 2010. Disponible en: <www.med.unne.edu.ar/catedras/bioquimica/pdf/tiroideas.pdf> [Consulta: 4 de septiembre de 2011].

Brownell, G.L., Ellett, W.H., and Reddy, A.R., 1968. *MIRD Pamphlet No. 3 Absorbed Fractions for Photon Dosimetry*. New York: Society of Nuclear Medicine.

Cano, A.M., 2009. Aspectos Histológicos del Cáncer Diferenciado de la Tiroides, *Cancerología*, 4 (2), pp. 73-83.

Cherry, S.R., Sorenson, J.A., and Phelps, M.E., 2003. *Physics in Nuclear Medicine*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders.

Cian, D.M., Demarchi, R.V., Gay C.N., y Pérez, M.M., 2004. Patología Tiroidea. Prevalencia de patología benigna y maligna. *Revista de Posgrado de la Sexta Cátedra de Medicina*, No. 135, pp. 17-20.

Cloutier, R.J., Smith, S.A., Watson, E.E., Snyder, W.S., and Warner, G.G., 1973. Dose to the fetus from radionuclides in the bladder. *Health Physics*, 25 (2), pp. 147-161.

Cooper, D., Doherty, G., Haugen, B., Kloos, R., Lee, S., Mandel, S., Mazzaferri, E., McIver, B., Pacini, F., Schlumberger, M., Sherman, S., Steward, D., and Tuttle, R.M., 2009. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *THYROID*, 19 (11), pp. 1167-1214.

Cristy, M., 1980. *Mathematical Phantoms Representing Children of Various Ages for Use in Estimates of Internal Dose*, ORNL/NUREG/TM-367. Oak Ridge, Tennessee: Oak Ridge National Laboratory.

Cristy, M., and Eckerman, K.F., 1987. *Specific absorbed fractions of energy at various ages from internal photon sources*. ORNL/TM-8381. Oak Ridge, Tennessee: Oak Ridge National Laboratory.

DeGroot, L.J., and Reilly, M., 1982. Comparison of 30- and 50- mCi Doses of Iodine-131 for Thyroid Ablation. *Annals Internal Medicine*, 96 (1), pp. 51-53.

Delpon, G., Ferrer, L., Lisbona, A., Bardiès, M., 2003. Impact of scatter and attenuation corrections for iodine-131 two-dimensional quantitative imaging in patients. *Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals*, 18 (2), pp. 191-199.

Dewaraja, Y.K., Ljungberg, M., and Koral, K.F., 2000. Accuracy of ¹³¹I Tumor Quantification in Radioimmunotherapy Using SPECT Imaging with an Ultra-High-Energy Collimator: Monte Carlo Study. *The Journal of Nuclear Medicine*, 41 (10), pp. 1760-1767.

Dirección General de Epidemiología (DGE), Secretaría de Salud, 2002. *Registro Histopatológico de las Neoplasias Malignas en México: Mortalidad y Morbilidad 2002*. México: Secretaría de Salud.

Divoli, A., Chiavassa, S., Ferrer, L., Barbet, J., Flux, G.D., and Bardiès, M., 2009. Effect of Patient Morphology on Dosimetric Calculations for Internal Irradiation as Assessed by Comparisons of

Monte Carlo Versus Conventional Methodologies. *The Journal of Nuclear Medicine*, 50 (2), pp. 316-323.

Dorn, R., Kopp, J., Vogt, H., Heidenreich, P., Carroll, R., and Gulec, S., 2003. Dosimetry-Guided Radioactive Iodine Treatment in Patients with Metastatic Differentiated Thyroid Cancer: Largest Safe Dose Using a Risk-Adapted Approach. *The Journal of Nuclear Medicine*, 44 (3), pp. 451-456.

Eckerman, K.F., 1985. *Aspects of the dosimetry of radionuclides within the skeleton with particular emphasis on the active marrow*. In Proceedings of the Fourth International Radiopharmaceutical Dosimetry Symposium. Schlafke-Stelson, A. T., and Watson, E.E. eds. Oak Ridge, TN: ORAU.

Eckerman, K., and Stabin, M., 2000. Electron absorbed fractions and dose conversion factors for marrow and bone by skeletal regions. *Health Physics*, 78(2), pp.199–214.

Flower, M.A., Schlesinger, T., Hinton, P.J., Adam, I., Masoomi, A.M., Elbelli, M.A., Ott, R.J., McCready, V.R., and Harmer, C.L., 1989. Radiation dose assessment in radioiodine therapy. 2. Practical implementation using quantitative scanning and PET, with initial results on thyroid carcinoma. *Radiother Oncol*, 15 (4), pp. 345–357

Fisher H.L.J., and Snyder, W.S., 1966. *Variation of dose delivered by ¹³⁷Cs as a function of body size from infancy to adulthood*. ORNL-4007. Oak Ridge, Tennessee: Oak Ridge National Laboratory.

Fisher, H.L.J., and Snyder, W.S., 1967. *Distribution of dose delivered in the body size from a source of gamma rays distributed uniformly in an organ*. ORNL-4168. Oak Ridge, Tennessee: Oak Ridge National Laboratory.

Granados, M., Estrada, E., y Apodaca, A., 2009. Cáncer Diferenciado de la Tiroides: Aspectos Generales. *Cancerología*, 4 (2), pp. 65-71.

Granados, M., 2009. La Cirugía en el Tratamiento Multimodal del Cáncer Diferenciado de Tiroides. *Cancerología*, 4 (2), pp. 93-102.

Granados, M., y Estrada E., 2009. La Medicina Nuclear, Tiroglobulina y la Tirotropina Recombinante en el Manejo del Cáncer Diferenciado de Tiroides. *Cancerología*, 4 (2), pp. 117-126.

González, H., y Mosso, L., 2006. Cáncer Papilar de Tiroides: Visión Actual, *Medicina al día, Boletín de la Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile*, 31 (2), pp. 87-91

Herrera, J.A., 2010. *La protección radiológica en el tratamiento con I-131 del cáncer diferenciado de tiroides; recomendaciones en la implementación de un tratamiento que no requiera la hospitalización del paciente*. Tesis de Maestría en Ciencias (Física Médica) del PCF (Posgrado en Ciencias Físicas), Universidad Nacional Autónoma de México. México, D.F.

Hoetjes, N.J., van Velden, F.H.P., Hoekstra, O.S., Hoekstra, C.J. Krak, N.C., Lammertsma, A.A., and Boellaard, R., 2010. Partial volume correction strategies for quantitative FDG PET in oncology, *European Journal of Nuclear Medicine Molecular Imaging*, Vol. 37, pp. 1679–1687.

International Commission on Radiological Protection (ICRP)., 1979. *Limits for intakes of radionuclides by workers*: Annals of the ICRP, Publication 30. ICRP Publishing. Oxford: Pergamon.

ICRU (International Commission on Radiological Units and Measurements), 2002. Absorbed-Dose Specification in Nuclear Medicine, ICRU Report No. 67, *Journal of the ICRU*, 2 (1), pp. 1 - 110.

Instituto Nacional del Cáncer (INC), 2000. *Diccionario del cáncer*. [En línea] Disponible en: <<http://www.cancer.gov/diccionario?expand=D>> [Consulta: 26 de agosto de 2010].

Khazov, Y., Mitropolsky, A., and Rodionov, A., 2006. *Nuclear Data Sheets 107, 2715 of the Chart of Nuclides of National Nuclear Data Center, Brookhaven National Laboratory*. [En línea] Disponible en: <<http://www.nndc.bnl.gov/chart/decaysearchdirect.jsp?nuc=131I&unc=nds>> [Consulta: 26 de octubre de 2011].

Kuni, C.C., and Klingensmith W.C. 3rd., 1980. Failure of low doses of ¹³¹I to ablate residual thyroid tissue following surgery for thyroid cancer. *Radiology*, 137 (3), pp. 773-774.

Lassmann, M., Reiners, C., and Luster, M., 2010. Dosimetry and thyroid cancer: the individual dosage of radioiodine. *Endocrine-Related Cancer*, Vol. 17, pp. R161–R172.

Lee, C., and Lee, J.K., 2006. Computational Anthropomorphic Phantoms for Radiation Protection Dosimetry: Evolution and Prospects. *Nuclear Engineering and Technology*, 38 (3), pp. 239-250.

Loevinger, R., Budinger, T.F., Watson, E.E., Atkins, H.L., Society of Nuclear Medicine (1953-), and Medical Internal Radiation Dose Committee., 1991. *MIRD Primer for Absorbed Dose Calculations*. Revised edition. New York: Society of Nuclear Medicine.

Macey, D.J., Williams, L.E., Breitz, H.B., Liu, A., Johnson, T.K., and Zanzonico, P.B., 2001. *A Primer for Radioimmunotherapy and Radionuclide Therapy, AAPM Report No. 71, (Task Group #7 Nuclear Medicine Committee)*. Madison: Medical Physics Publishing.

Maxon, H.R., Englaro, E.E., Thomas, S.R., Hertzberg, Y.S., Hinnefeld, J.D., Chen, L.S., Smith, H., Cummings, D., and Aden, M.D., 1992. Radioiodine-131 Therapy for Well-Differentiated Thyroid Cancer – A Quantitative Radiation Dosimetric Approach: Outcome and Validation in 85 Patients. *The Journal of Nuclear Medicine*, 33 (6), pp. 1132–1136.

McParland, B.J., 2010. *Nuclear Medicine Radiation Dosimetry: Advanced Theoretical Principles*. London: Springer.

Menéndez, E., y Santamaría, J., 2008. *Guía para pacientes con Cáncer diferenciado de tiroides*. [pdf] Madrid España: Grupo de Cáncer de Tiroides de la SEEN (Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición). Ediciones Mayo, S.A. Disponible en <www.seen.es/pdf/GUIA_CANCER_TIROIDES.pdf> [Consulta: 27 de agosto de 2010].

Menzel, C., Grünwald, F., Schomburg, A., Palmedo, H., Bender, H., Späth, G., and Biersack, H.J., 1996. “High-Dose” Radioiodine Therapy in Advanced Differentiated Thyroid Carcinoma. *The Journal of Nuclear Medicine*, 37 (9), pp. 1496–1503.

Montoya, A., 2010. Diseño e Implementación de un Programa de Aseguramiento de Calidad para Cámaras Gamma. Tesis de Licenciatura en Física. Facultad de Ciencias, Universidad Nacional Autónoma de México. México, D.F.

Norrgrén, K., Svegborn, S.L., Areberg, J., and Mattsson, S., 2003. Accuracy of the Quantification of Organ Activity from Planar Gamma Camera Images. *Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals*, 18 (1), pp. 125-131.

Pereira, J.M., Stabin M.G., Lima F.R.A., Guimarães, M.I.C.C., and Forrester, J.W., 2010. Image Quantification of Radiation Dose Calculations - Limitations and Uncertainties. *Health Physics*, 99 (5), pp. 688–701.

Rey, S., 2007. *Cancer of Thyroid: Emphasis on the Histogenesis and Anatomopathological Aspects*. Thesis of Master in Sciences. Atlantic International University. Honolulu, Hawaii, USA.

Robbins, R.J., and Schlumberger, M.J., 2005. The Evolving Role of ^{131}I for the Treatment of Differentiated Thyroid Carcinoma. *The Journal of Nuclear Medicine*, 46 (1) (Suppl), pp. 28S-37S.

Secretaría de Salud (SS), 2009. *Guía de Práctica Clínica, Diagnóstico y Tratamiento del Tumor Maligno de Tiroides (Cáncer de Tiroides Bien Diferenciado). Evidencias y Recomendaciones, Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica: IMSS-166-09*. México: Secretaría de Salud.

Sgouros, G., 2005. Dosimetry of Internal Emitters. *The Journal of Nuclear Medicine*, 46 (1) (Suppl), pp. 18S-27S.

Sgouros, G., Kolbert, K.S., Sheikh, A., Penklow, K.S., Mun, E.F., Barth, A., Robbins, R.J., and Larson, S.M., 2004. Patient-Specific Dosimetry for ^{131}I Thyroid Cancer Therapy Using ^{124}I PET and 3-Dimensional-Internal Dosimetry (3D-ID) Software. *The Journal of Nuclear Medicine*, 45 (8), pp. 1366–1372.

Sherman, S.I., 2003. Thyroid carcinoma. *The Lancet*, 8 February, Vol. 361, pp. 501–511.

Siegel, J.A., Stabin, M.G., 1994. Absorbed fractions for electrons and beta particles in spheres of various sizes. *The Journal of Nuclear Medicine*, 35 (1), 152-156.

Siegel, J.A., Thomas S.R., Stubbs, J.B., Stabin, M.G., Hays, M.T., Koral, K.F., Robertson, J.S., Howell, R.W., Wessels, B.W., Fisher, D.R., Weber, D.A., and Brill, A.B., et al., 1999. MIRD Pamphlet No. 16: Techniques for Quantitative Radiopharmaceutical Biodistribution Data Acquisition and Analysis for Use in Human Radiation Dose Estimates. *The Journal of Nuclear Medicine*, 40 (2) (Suppl), pp. 37S-61S.

Siemens; 2006. *e.cam Signature Series, All About Quality, Speed and Comfort*. Hoffman Estates: Siemens Medical Solutions USA, Inc.

Sisson, J.C., Avram, A.M., Lawson, S.A., Gauger P.G., and Doherty G.M., 2006. The So-Called Stunning of Thyroid Tissue. *The Journal of Nuclear Medicine*, 47 (9), pp. 1406-1412.

Snyder, W.S., Cook, M.J., Nasset, E.S., Karhausen, L.R., Parry Howells, G., and Tipton, I.H., 1974. *Report of the Task Group on Reference Man, International Commission on Radiological Protection (ICRP) No. 23*, Oxford; New York: Pergamon Press.

Snyder, W.S., Fisher H.L. Jr., Ford M.R., and Warner G.G., 1969. Estimates of absorbed fractions for monoenergetic photon sources uniformly distributed in various organs of a heterogenous phantom. *The Journal of Nuclear Medicine*, 10 (3) (Suppl), pp. 7-52.

Snyder, W., Ford, M., Warner, G., Watson, S., 1975. "S," *Absorbed dose per unit cumulated activity for selected radionuclides and organs. MIRDOSE Pamphlet No. 11*. New York: Society of Nuclear Medicine.

Spiers, F.W., Whitwell, J.R., and Beddoe, A.H., 1978. Calculated dose factors for radiosensitive tissues in bone irradiated by surface-deposited radionuclides. *Physics in Medicine and Biology*, 23 (3), pp. 481-494.

Stabin, M.G., Cristy, M., and Watson, E. E., 1995. *Mathematical models of the adult female at various stages of pregnancy*. ORNL/TM-12907. Oak Ridge, TN: Oak Ridge National Laboratory.

Stabin, M., 1996. MIRDOSE: Personal Computer Software for Use in Internal Dose Assessment in Nuclear Medicine. *The Journal of Nuclear Medicine*, 37 (3), pp. 538-546.

Stabin, M.G., Eckerman K.F., Bolch, W.E., Bouchet, L.G., and Patton, P.W., 2002. Evolution and status of bone and marrow dose models. *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals*, 17 (4), pp. 427-433.

Stabin, M.G., 2004. *OLINDA 1.0 Documentation Package*. Nashville, Tennessee: Vanderbilt University.

Stabin, M.G., Sparks, R.B., and Crowe, E., 2005. OLINDA/EXM: The Second-Generation Personal Computer Software for Internal Dose Assessment in Nuclear Medicine. *The Journal of Nuclear Medicine*, 46 (6), pp. 1023-1027.

Stabin, M.G., and Flux, G.D., 2007. Internal dosimetry as a tool for radiation protection of the patient in nuclear medicine. *Biomedical Imaging and Intervention Journal*, 3(2), pp. e28.

Stabin, M.G., 2008. (a). *Fundamentals of Nuclear Medicine Dosimetry*. New York: Springer Science + Business Media, Inc.

Stabin, M.G., 2008. (b). Uncertainties in Internal Dose Calculations for Radiopharmaceuticals. *The Journal of Nuclear Medicine*, 49 (5), pp. 853-860.

The Radiation Dose Assessment Resource (RADAR)., 2001. *RADAR – Available Phantoms*. [En línea] Disponible en <<http://www.doseinfo-radar.com/RADARphan.html>>, en la sección <Weren't There Some Other Organ Phantoms, Too?> Seleccionar el modelo "Unit Density Sphere Model" y el radionúclido "I-131", [Consulta: 13 de noviembre 2011].

Tuttle, R.M., Leboeuf, R., Robbins, R.J., Qualey, R., Pentlow, K., Larson, S.M., and Chan, C.Y., 2006. Empiric Radioactive Iodine Dosing Regimens Frequently Exceed Maximum Tolerated Activity Levels in Elderly Patients with Thyroid Cancer. *The Journal of Nuclear Medicine*, 47 (10), pp. 1587-1591.

Velasco, S., Solar A., Cruz, F., Quintana, J., León A., Mosso L., y Fardella C., 2007. Tiroglobulina y sus limitaciones en el seguimiento del carcinoma diferenciado del tiroides, *Rev. Méd. Chile*; Vol. 135, pp. 506-511.

Weber, D.A., Eckerman, K.F., Dillman, L.T., and Ryman, J.C., 1989. *MIRD: Radionuclide Data and Decay Schemes*. New York: Society of Nuclear Medicine

Xu, X.G., and Eckerman, K.F. eds., 2010. *Handbook of Anatomical Models for Radiation Dosimetry, Series in Medical Physics and Biomedical Engineering*. Boca Raton, Florida: CRC Press, Taylor & Francis Group.

Zaidi, H., and Sgouros, G. eds., 2003. *Therapeutic Applications of Monte Carlo Calculations in Nuclear Medicine, Series in Medical Physics and Biomedical Engineering*. Bristol and Philadelphia: Institute of Physics Publishing.