

SISTEMA DE PLANIFICACIÓN PACIENTE-ESPECÍFICO PARA MEDICINA NUCLEAR

PATIENT-SPECIFIC PLANNING SYSTEM FOR NUCLEAR MEDICINE

P.A. Pérez^{1,2}, F.M. Malano^{2,3} and M. Valente^{2,3}

¹Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica - Argentina

²Facultad de Matemática, Astronomía y Física - Universidad Nacional Córdoba

³CONICET - Argentina

Medina Allende s/n , Ciudad Universitaria - CP:X5000HUA - Córdoba - Argentina

e-mail: pperez1@famaf.unc.edu.ar

Recibido 30/03/2012; aprobado 13/02/2013

Diferentes radionucleídos han demostrado ser apropiados para radioinmunoterapia (RI). La *performance* dosimétrica de cada radionucleído debe ser cuidadosamente estudiada y caracterizada antes del tratamiento. Estos estudios pueden ayudar tanto a optimizar el daño al tumor a irradiar, como a minimizar la probabilidad de complicaciones en los órganos sensibles cercanos al mismo. Debido a esto, es de gran interés introducir imágenes paciente-específicas durante la planificación y el proceso de cálculo para mejorar y optimizar la *performance* dosimétrica. En este sentido, tanto la actividad metabólica/funcional del tumor como la anatomía del paciente, deben ser incorporadas. Las técnicas de *imaging* metabólico han mostrado ser metodologías valiosas de diagnóstico no invasivas. Además, la tomografía computada por rayos-X puede ser usada para generar imágenes 3D con información de las estructuras anatómicas. En la actualidad, las técnicas de *imaging* dual como el PET-CT o el SPECT-CT son capaces de combinar tanto los métodos de *imaging* funcional como anatómico, incluso alcanzando un *matching* preciso entre ellos.

Este trabajo presenta un método capaz de establecer la distribución de dosis para dosimetría en medicina nuclear por medio de métodos Monte Carlo (MC) usando imágenes paciente-específico, para obtener cálculos de dosis 3D para planificación de tratamiento. El sistema de cálculo desarrollado permite realizar cálculos utilizando diferentes tipos de radionucleídos incluyendo isótopos emisores γ , β^+ y β^- . La distribución de dosis 3D es determinada por medio de métodos de voxelización. La viabilidad y precisión del método desarrollado han sido cuidadosamente investigadas por medio de comparaciones con sistemas dosimétricos alternativos. Como un ejemplo, la *scaled Dose Point Kernel* (sDPK), por ser uno de los parámetros más relevantes para este tipo de estudios, ha sido considerada para la validación preliminar. Los resultados obtenidos sugieren una prometedora *performance*.

Palabras Claves: *imaging* 3D, métodos Monte Carlo, *dose point kernel*

Different radionuclides have proved to be appropriated for radioimmunotherapy. Dosimetric performance of each radionuclide has to be carefully studied and characterized before any treatment. These studies can help to optimize both the damage to the tumor to be irradiated and minimize the probability of complications in sensitive organs close to the tumor. It would be desirable to introduce patient specific images during the planning and calculations process in order to improve and optimize dosimetric performance. In this sense, both the tumor activity and the patient anatomy should be incorporated. Metabolic imaging techniques have shown to be valuable non-invasive and reliable diagnostic methodologies. Besides, X-Ray computed tomography can be used to generate 3D-images with information about patient anatomical structures. Nowadays, dual imaging techniques like PET-CT or SPECT-CT are capable to suitably combine both functional and anatomical imaging methods even assessing accurate matching between them.

This work presents a method capable of performing dose distribution for nuclear medicine dosimetry by means of Monte Carlo methods using specific-patient images in order to assess 3D-dose calculation aimed to treatment planning. The developed calculation system allows to perform simulation concerning different types of radionuclides including γ , β^+ and β^- isotopes. The 3D-dose distribution is achieved by means of suitable voxelization methods. The feasibility, reliability and accuracy of the developed method has been carefully investigated by means of comparisons with alternative dosimetric systems. As example, scaled dose point kernels (sDPK) have been considered for preliminary validation. The obtained results suggest a promising performance.

Key Word: 3D-imaging, Monte Carlo methods, dose point kernel

I. INTRODUCCIÓN

En la actualidad, hay gran actividad en investigaciones dedicadas al estudio y la aplicación de moléculas de radiomarcado capaces de seleccionar un blanco e irradiar células tumorales durante procedimientos de medicina nuclear. Con este tipo de fármacos, la distribución espacial de actividad con características no-uniformes puede ser evaluada en pacientes. Esto constituye la ventaja principal en vistas de maximizar la discriminación entre el tejido sano y el tejido afectado.

Los emisores beta pueden emitir radiación β^+ o β^- . Comúnmente los emisores β^+ son utilizados en técnicas de *imaging*, mientras que los emisores β^- son de mayor interés para la terapia. La distribución de actividad radiofarmacéutica puede ser determinada usando técnicas de *imaging*, pero también puede ser inferida⁽¹⁾. Hemos propuesto que esta información sea incluida en la planificación del tratamiento a los fines de obtener una estimación de la distribución de dosis. Más específicamente, para calcular la distribución de dosis paciente-específico de emisores α , β y/o γ a partir de la distribución de actividad por medio de cálculos directos en simulaciones MC, o por métodos analíticos.

Por otro lado, la dosimetría paciente-específico requiere de información anatómica, que consideramos como *input data* para establecer la distribución de masa durante las simulaciones MC. La información anatómica del paciente fue extraída, en este caso, utilizando la técnica de *imaging* no invasiva conocida como tomografía computada (CT), o puede ser extraída también, de otras formas, por medio de una imagen por resonancia magnética (MRI, por sus siglas en inglés), etc.

Diversos códigos MC se han utilizado para diferentes propósitos en estudios de transporte de radiación, incluyendo *imaging* y dosimetría para medicina nuclear. Algunos ejemplos son MCPT, EGS4, GEANT4 y MCNP4. En este trabajo, se utilizó un código propio, desarrollado utilizando como base el código para transporte de radiación PENELOPE (v.2008).

El presente trabajo implica el desarrollo de algoritmos capaces de interpretar *input data* de diferentes características, tanto metabólica como anatómica, comúnmente utilizada en procesos de diagnóstico en el ámbito de la medicina nuclear. Uno de los formatos de almacenamiento más estandarizados en el ámbito clínico es el conocido como *estándar DICOM*. Los datos almacenados bajo este formato comprenden imágenes, información del paciente y especificaciones útiles referidas a su diagnóstico/tratamiento, entre otros. Entre las dispositivos de *imaging* que suelen almacenar la información utilizando este formato se encuentran la CT, SPECT, y PET. El código desarrollado es capaz de interpretar dicho formato a fin de obtener la información necesaria para el cálculo posterior de la distribución de dosis absorbida por el fantoma virtual paciente-específico.

El cálculo de la dosis desde una fuente distribuida espacialmente es un aspecto importante de la aplicación de anticuerpos monoclonales marcados a la radioterapia dirigida. La fuente debe ser descrita matemáticamente por una función, dando la concentración de actividad en cada punto de la fuente. La dosis depositada en un lugar específico puede ser calculada como la superposición pesada de las contribuciones de cada elemento de volumen como una fuente puntual. La distribución de dosis producida por una fuente puntual de actividad unidad uniforme es conocida como *Dose Point Kernel* (DPK)⁽²⁾. Debido a su importancia, una caracterización cuidadosa del DPK siempre tiene un interés significativo, por esto se presentará una discusión sobre el cálculo de DPK por medio de técnicas MC.

En este sentido, considerando el objetivo principal de obtener un cálculo de la distribución de dosis absorbida a través de simulaciones MC sobre un fantoma virtual paciente-específico, el presente trabajo se concentra en el cálculo dosimétrico para terapia con radiación β^- y, de acuerdo con la importancia del β DPK en medicina nuclear, esta cantidad es considerada como un parámetro importante para el chequeo de la viabilidad del código MC propuesto. Para simplificar, se establece que en adelante, se considerará la β DPK simplemente como DPK.

II. MÉTODOS

Simulación del transporte de radiación por método MC

Desde un punto de vista genérico, el transporte de radiación, incluyendo procesos de absorción y *scattering*, queda completamente determinado por la ecuación de transporte de Boltzmann. Sin embargo, es difícil aplicar y resolver analíticamente la ecuación de Boltzmann en medios no-homogéneos o en regiones que consisten de geometrías complejas y/o contornos. En la actualidad se sabe que la ecuación de Boltzmann puede resolverse analíticamente en algunos casos simplificados, pero esto difiere ampliamente de las situaciones clínicas reales. Sin embargo, se han propuesto métodos numéricos para resolver esta ecuación a través de cálculos estocásticos. El método MC se ha convertido en el más importante grupo dentro de esta categoría.

Físicamente, la evolución de una “lluvia” de electrones y fotones tiene una naturaleza *random* intrínseca, entonces los métodos MC proveen de una alternativa conveniente para resolver problemas de transporte de radiación.

En el método MC para transporte de radiación, la “vida” de cada partícula es vista como una secuencia *random* de caminos libres que terminan con un evento de interacción donde la partícula sufre algún tipo de interacción. Generalmente, el “evento de interacción” refiere a un cambio en el estado cuántico y éste puede deberse al cambio en la dirección de movimiento, la pérdida de energía o la producción de partículas secundarias.

Con el objetivo del aprovechamiento de las características inherentes a la utilización de códigos MC en cálculos dosimétricos en medicina nuclear, se ha

seleccionado como código principal el PENELOPE⁽³⁾. Sin embargo, las consideraciones generales de este trabajo se pueden implementar de manera análoga para los mismos propósitos en cualquier código MC⁽⁴⁾.

Dose Point Kernel

El DPK puede ser definido considerando la extrema simplificación del modelo de fuente puntual isotrópica monoenergética emitiendo electrones que se mueven a través de un medio homogéneo y cuya energía decae continuamente de acuerdo con la función de *Stopping Power*⁽²⁾ $S(E)$. Si la energía de la fuente es E_0 , entonces la distancia r al origen, donde la fuente está localizada, se puede escribir de la forma

$$r = \int \frac{dE}{S(E)} \quad (1)$$

El rango CSDA (R_{CSDA} , suele ser conocido como r_0 por otros autores) satisface

$$R_{CSDA} = \int \frac{dE}{S(E)} \quad (2)$$

Luego, la dosis absorbida por fuente en una capa esférica es

$$D(r) = \frac{S(E(r))}{4\pi\rho r^2} \quad (3)$$

La fracción específica de dosis absorbida está dada por

$$\Phi(r, E_0) = \frac{S(E(r))}{4\pi\rho r^2 E_0} \quad (4)$$

Es conveniente introducir una cantidad adimensional para representar la distancia como la fracción del R_{CSDA} , asignando

$$x = \frac{r}{R_{CSDA}} \quad (5)$$

La sDPK electrónica está definida a través de la relación

$$\begin{aligned} sDPK &= F(x, E_0) \\ &= 4\pi\rho r^2 R_{CSDA} \Phi(r, E_0) \end{aligned} \quad (6)$$

Bases de datos

Como ha sido indicado, el cálculo del DPK requiere de la evaluación de los rangos CSDA, y para cumplir con este requisito se han realizado algunas aproximaciones, obteniendo así bases de datos para los diferentes radionucleídos. El *National Institute of Standards and Technology*^{*} (NIST) provee bases de datos que contienen la información requerida, como el caso de las *Stopping Power and Range Tables for Electrons*. Para certificar los datos obtenidos de estas tablas, se calcularon los mismo valores con un código MC dedicado, en este caso se utilizó la subrutina *Table* del código PENELOPE v.2008. En los casos donde las Tablas NIST lo permitieron, se corroboró que los datos obtenidos de la subrutina del código utilizado fueron indistintos en sus resultados.

Por otro lado, en los casos donde fue necesario establecer la dosis entregada correspondiente a cada

grosor de capa para espectro de emisión de los isótopos, se realizaron aproximaciones de forma tal de considerar al espectro del isótopo como una fuente monoenergética con una energía efectiva dada como forma de establecer algún tipo de valor de la energía del espectro equivalente, con el propósito de calcular el grosor de la capa correspondiente para los cálculos de la DPK. Asumiendo esto, el grosor de cada capa para el isótopo k puede ser calculado por la relación

$$R_{CSDA}^k = R_{CSDA}(E_{CSDA}^k) \quad (7)$$

donde $k = {}^{90}\text{Y}, {}^{131}\text{I}, {}^{89}\text{Sr}, {}^{153}\text{Sm}, {}^{177}\text{Lu}, \dots$ y E_{CSDA}^k es calculada según

$$E_{Eff}^k = \frac{\sum_{i=1}^N p_i E_i}{\sum_{i=1}^N E_i} \quad (8)$$

donde N es el número de canales del espectro de energía del isótopo k y p_i y E_i se corresponden con su peso y energía respectivamente. Se pueden ver así, en la Tabla 1, los valores calculados para cada caso de los estudiados.

Subrutinas dedicadas basadas en técnicas Monte Carlo

El método MC es particularmente útil para problemas complejos sin solución analítica y/o determinística o cuando las soluciones no son prácticas.

La precisión de las simulaciones MC depende fuertemente de la precisión de las funciones de densidad de probabilidad y de las librerías de las secciones eficaces de los materiales involucrados, usadas para los cálculos del transporte de radiación.

Isótopo	E_{Eff} calculada [keV]	R_{CSDA}^k usada [cm]
${}^{90}\text{Y}$	936.9	0.4029
${}^{177}\text{Lu}$	138.9	0.0246
${}^{89}\text{Sr}$	583.6	0.2182
${}^{153}\text{Sm}$	231.3	0.0565
${}^{131}\text{I}$	188.2	0.0407

Tabla 1: R_{CSDA} usados y E_{Eff} calculados para diferentes radioisótopos.

Con el propósito de desarrollar un transporte de radiación con fines dosimétricos, el primer paso debe ser el diseño y desarrollo de un código destinado al cálculo de los DPK, que debe consistir básicamente de un programa principal capaz de permitir al usuario definir la energía o el espectro a irradiar por una fuente puntual centrada en una geometría de esferas concéntricas definiendo el grosor de cada capa como $R_{CSDA}/40$ y de acuerdo con las propiedades físicas de las partículas cargadas, es suficiente contar el DPK hasta los $1.5R_{CSDA}$ y finalmente, los parámetros del

* <http://www.nist.gov>

material sobre el cual se quieren hacer los cálculos, deben ser ajustados por el usuario en el archivo *input*. Se diseñó asimismo, un programa capaz de conformar la geometría necesaria a partir de la R_{CSDA} deseada.

Cálculo del DPK por método MC

Se consideró una fuente puntual (monoenergética o espectral) centrada en una esfera de agua dividida en capas. Utilizando como base el paquete PENELOPE, se desarrolló un código capaz de contar las distintas contribuciones al depósito de dosis, particularmente el conteo discriminando las contribuciones primarias y de *scattering*. Por medio de diferentes simulaciones, cuyo resultado se puede observar en la Figura 1, se determinó que el número de “lluvias” que optimiza tanto el error como el costo computacional es el de 10^7 lluvias primarias.

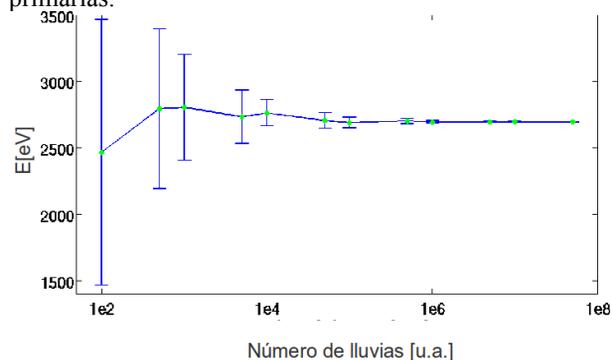


Figura 1: Análisis de convergencia de la capa 15 para diferentes números de lluvias iniciales contando la energía depositada con las incertezas calculadas en tres desviaciones estándar.

La distinción entre las componentes primaria y de *scattering* en el código desarrollado se hizo “marcando” las partículas iniciales en el código principal de forma tal de distinguir su depósito de energía según lo deseado.

Simulación Monte Carlo directa sobre las imágenes paciente-específico

Primeramente se desarrolló un código capaz de leer e interpretar imágenes médicas paciente-específico con el objetivo de utilizar las mismas directamente como dato *input* para el código de simulación del transporte de radiación.

Los formatos de almacenamiento de imagen más aceptados en la actualidad consisten de la voxelización espacial. Para esto, el código desarrollado fue diseñado de forma tal de permitir al usuario la implementación de técnicas de voxelización dentro de la misma simulación. El paquete PENELOPE no está preparado para trabajar con la cantidad de voxels necesarios para tal fin, por lo que se desarrolló un programa capaz de leer las imágenes DICOM en el nuevo código a los fines de interpretar las mismas como geometría para la simulación del transporte. El material correspondiente a cada voxel puede ser inferido segmentando adecuadamente las imágenes de CT a partir de los índices de Hounsfield correspondientes.

Una vez que la geometría del paciente se encuentra voxelizada adecuadamente, es posible realizar un

transporte de radiación 3D y contabilizar el depósito de dosis en cada voxel.

Por otro lado, con un mecanismo análogo, las imágenes funcionales de las cuales fue posible extraer la información necesaria para establecer la distribución espacial de la actividad en el cuerpo, fueron imágenes de SPECT (aunque bien podrían haberse utilizado otro tipo de imágenes, como por ejemplo el caso de las PET).

Combinando ambas técnicas como *inputs* de la simulación, se pudieron realizar cálculos de depósito de dosis 3D paciente-específico de manera realista. En la Figuras 2 y 3 se pueden observar una imagen de CT y una imagen de SPECT, respectivamente.

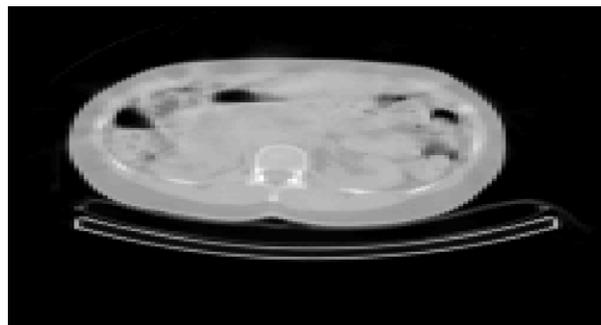


Figura 2: Imagen CT mostrando un corte transversal de la geometría del paciente.

III. RESULTADOS

Cálculo del scale DPK para fuentes de emisores β monoenergéticos

Se simuló fuentes de emisores β monoenergéticos y fue calculado su sDPK para energías de partículas primarias iniciales de 5keV, 10keV, 20keV, 50keV, 100keV, 200keV, 500keV, 1MeV, 2MeV y 5MeV. Los resultados obtenidos se pueden observar en la Figura 4.

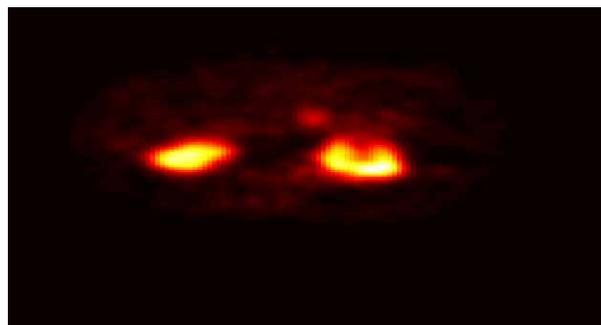


Figura 3: Imagen SPECT mostrando un corte transversal con información de la distribución de actividad en el paciente.

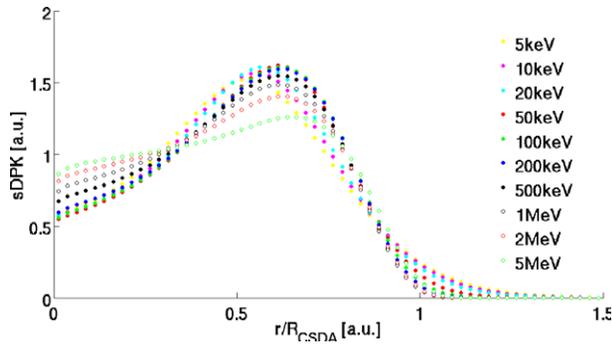


Figura 4: sDPK calculados para todos los haces monoenergéticos simulados.

En cada caso se discriminaron las componentes primarias y de *scattering*, como en el ejemplo que se puede observar en la Figura 5, para el caso del haz monoenergético de 100keV.

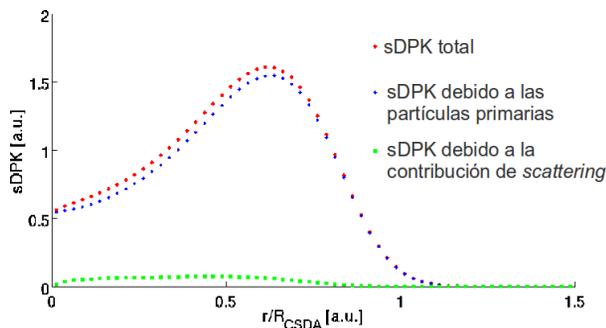


Figura 5: sDPK para el caso de la fuente monoenergética de 100keV, mostrando tanto la sDPK total, como la sDPK correspondiente a las contribuciones de las partículas primarias como la del *scattering*.

Cálculo del scale DPK para fuentes de emisores β espectrales

Se simuló fuentes de emisores β espectrales y fue calculado el sDPK para cada caso. La geometría de las esferas concéntricas, para estos casos, fue establecida según las ec. (7) y (8).

Las fuentes de emisores β espectrales que se simuló fueron las que corresponden a los radionucleídos ^{90}Y , ^{131}I , ^{89}Sr , ^{153}Sm y ^{177}Lu . Se pueden observar las respectivas curvas de r/R_{CSDA} vs. sDPK en la Figura 6.

Asimismo, análogo al caso de las fuentes monoenergéticas, fueron discriminadas las diferentes contribuciones al depósito de dosis según éstas fueran debido a las partículas primarias o a las contribuciones debidas a la componente de *scattering*. Esto puede observarse en la curva mostrada como ejemplo en la Figura 7 para el caso del ^{177}Lu .

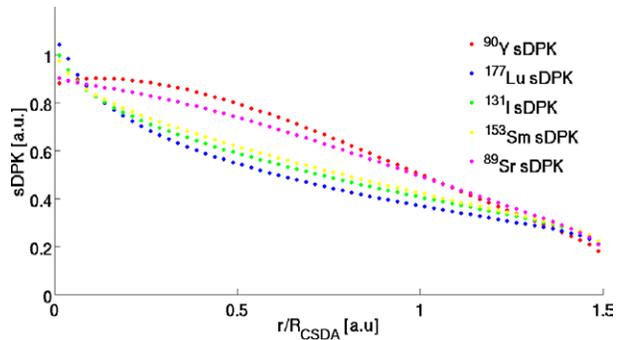


Figura 6: sDPK total para diferentes radionucleidos β .

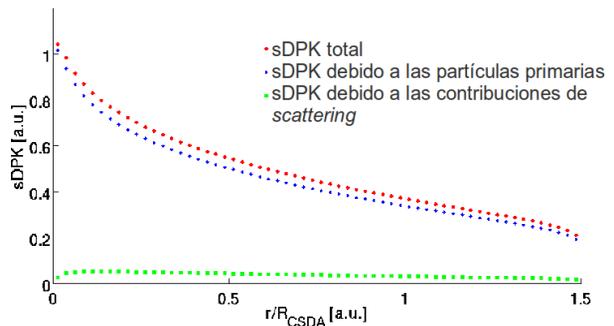


Figura 7: diferentes contribuciones a la sDPK del radionucleido ^{177}Lu .

Cálculo de curvas de isodosis

Como otro método para verificar la *performance* del código desarrollado, se consideraron una y dos fuentes puntuales en la geometría paciente-específico y se calcularon las curvas de isodosis para el resultado de la simulación del transporte de radiación correspondiente.

En las Figuras 8 y 9 se pueden observar dos cortes transversales de la imagen CT del paciente donde se realizó un *matching* con las curvas de isodosis calculadas para cada caso.

Además, se calcularon las mismas curvas de isodosis para los casos de fuentes espectrales, en las Figuras 10 y 11 se pueden observar ejemplos de curvas de isodosis y gráficos de isovolúmenes producto de la simulación del transporte de radiación en el fantoma virtual paciente-específico, respectivamente.

En estos casos de fuentes espectrales los radionucleídos emisores β fueron distribuidos espacialmente conforme la distribución de actividad inferida a través de las imágenes de SPECT.

IV. CONCLUSIONES

Se desarrolló un sistema integral capaz de interpretar imágenes de uso común en el campo de la medicina nuclear como son las imágenes almacenadas bajo el estándar DICOM y a partir de las mismas construir un fantoma virtual paciente-específico voxelizado sobre el cual realizar simulaciones MC de transporte de radiación.

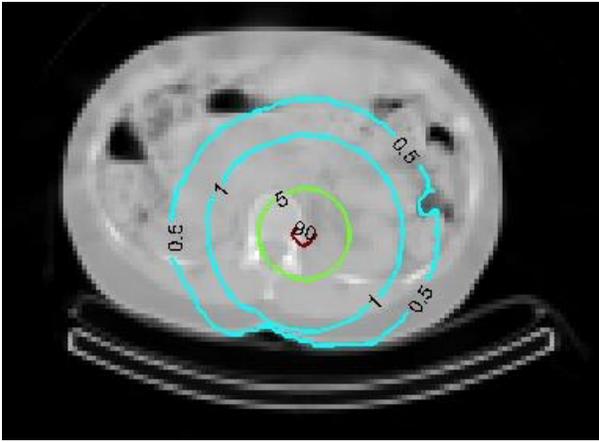


Figura 8: algunas curvas de isodosis para la fuente puntual monoenergética de 500keV.

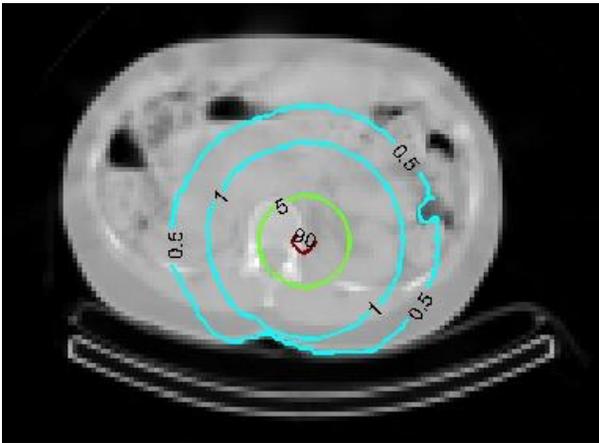


Figura 9: algunas curvas de isodosis para el caso de dos fuentes puntuales cercanas monoenergéticas de 500keV.

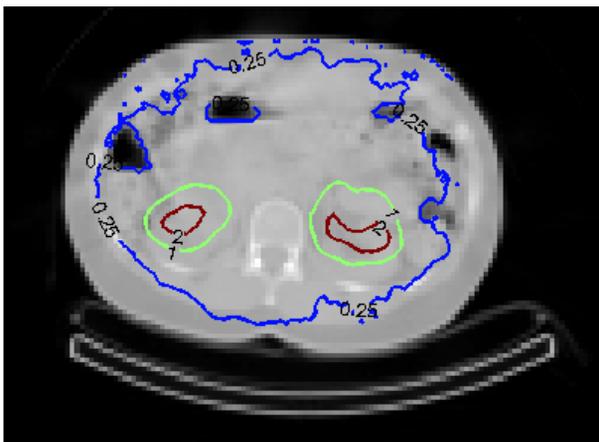


Figura 10: algunas de las curvas de isodosis calculadas para el caso del isótopo ^{131}I distribuido espacialmente conforme la actividad observada en las imágenes de SPECT.

Asimismo, se ha ubicado el foco del presente trabajo sobre la posibilidad de discriminar las diferentes contribuciones al depósito de dosis, principalmente aquellas correspondientes al haz primario y a las contribuciones de *scattering*. Esto es de gran importancia ya que, por lo general, en muchos cálculos se suele considerar sólo al haz primario, sin tener en cuenta la eficiencia radiobiológica de las contribuciones de *scattering*. Dichas contribuciones no se deben

subestimar sólo por ser una componente “blanda”, ya que existen casos en los cuales esta componente puede participar de manera significativa.

Se obtuvo una buena *performance* del código desarrollado tanto en el testeo sobre casos sencillos como en los casos más complejos donde se consideraron espectros completos de isótopos comúnmente utilizados en el campo de la medicina nuclear. El mismo pudo ser verificado con los cálculos de sDPK para cada caso y se obtuvieron resultados realistas en las simulaciones para el cálculo de la distribución de dosis 3D sobre el fantoma virtual paciente-específico.

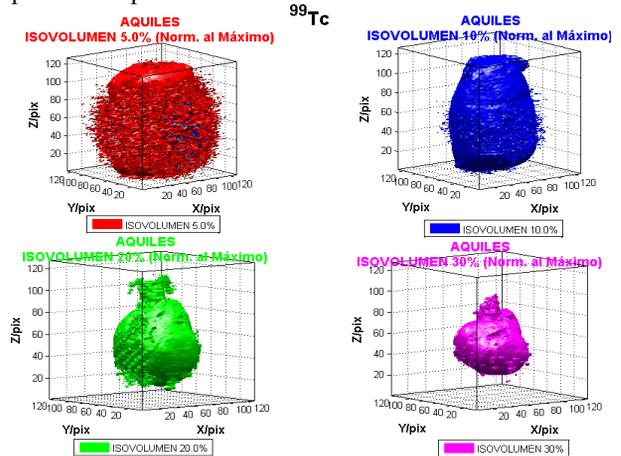


Figura 11: isovolumenes calculados a partir de las simulaciones del isótopo ^{99}Tc distribuido espacialmente conforme la actividad observada en las imágenes de SPECT.

Llegado a este punto, resulta necesario incorporar modelos radiobiológicos a los fines de poder estimar tanto probabilidades de control tumoral (TCP) como probabilidades de complicaciones en tejido normal (NTCP), a los fines de direccionar este trabajo hacia una utilidad clínica real y efectiva.

Referencias

- 1 - M. Stabin. Fundamentals of nuclear medicine dosimetry, Springer Science+Business Media (2008).
- 2 - W.V. Prestwich *et al.* Dose point kernels for beta-emitting radioisotopes, Proceedings of the fourth international radiopharmaceutical dosimetry symposium, US Department of Energy, Oak Ridge, 545-561 (1985).
- 3 - F. Salvat, J.M. Fernández-Varea y J. Sempau. PENELOPE-2008: A Code System for Monte Carlo a Simulation of Electron and Photon Transport, NEA, 2008.
- 4 - F. Botta y M. Valente. Calculation of electron and isotopes dose point kernels with fluka monte carlo code for dosimetry in nuclear medicine therapy, Medical Physics Vol. 38(No. 7): 3944-3954, 2011.