

## Sistema para estimación de dosis interna de radiación absorbida en tratamientos de medicina nuclear

Pablo Argañarás<sup>12</sup>, Francisco Hefner<sup>23</sup>, Pablo Quelin<sup>2</sup>, Roberto Saliba<sup>1</sup>

<sup>1</sup>CNEA, Centro Atómico Bariloche, GAATN, Mecánica Computacional, Av. Bustillo 9500, (8400) Bariloche, Río Negro, Argentina  
{banda, salibar}@cab.cnea.gov.ar

<sup>2</sup>Universidad FASTA, Av. De los Pioneros 38, (8400) Bariloche, Río Negro, Argentina  
pablo.quelin@gmail.com

<sup>3</sup>Invap S.E., Av. Luis Piedrabuena 4950, (R8403CPV) Bariloche, Río Negro, Argentina  
f.hefner@invap.com.ar

**Abstract.** Si bien existen programas para calcular la cantidad de dosis interna absorbida en tratamientos de radioterapia, los profesionales de la salud reportan problemas en el uso de los mismos por la complejidad en la interacción, y los resultados de cálculos obtenidos no siempre satisfacen las expectativas de los profesionales. Esto genera rechazo en la utilización de tales programas de cálculo y los profesionales terminan usando hojas de cálculo para la determinación de la dosis a administrar, sin una elevada certeza en el control del cálculo de dosis, porque esos cálculos se realizan para un órgano aislado y por la imposibilidad de personalizar el cálculo para cada paciente. Este trabajo busca ofrecer un software que además de ser user-friendly para los profesionales de la salud permita incluir cualquier método de cálculo de dosis, minimizando el margen de error en dicho cálculo. Aprendiendo con redes neuronales a partir de los tratamientos exitosos.

**Keywords:** Dosimetría interna, software de cálculo, radioterapia, radionúclido, medicina nuclear

### 1 Introducción

En la actualidad, si bien existen varios programas informáticos que se encargan de calcular la cantidad de dosis absorbida en tratamientos de radioterapia, los profesionales de la salud reportan problemas por la complejidad en la interacción con el software, y esto se suma a que los resultados obtenidos de los cálculos no siempre satisfacen las expectativas.

Estos problemas causan un rechazo en la utilización de los software de cálculo existentes y por lo tanto, los profesionales de la salud terminan utilizando herramientas más efectivas pero poco tolerantes a fallos. Un ejemplo concreto es la utilización de una hoja de cálculo (Microsoft Excel) para la determinación de la cantidad de dosis administrada a los pacientes. Esto conlleva la existencia de una incertidumbre en el control de las dosis que se irradian, en particular, porque esos cálculos se realizan de

forma específica para un órgano aislado y sin considerar los demás órganos del paciente.

Cabe destacar que el proyecto en el que se enmarca el presente trabajo tiene una relevancia social considerable, ya que brinda una herramienta a los profesionales de la salud para que puedan contar con otra facilidad en la cual apoyarse durante su tarea en el tratamiento a personas con tumores que requieren radioterapia [1]. Así, los beneficiarios de este producto serían por un lado los médicos y los físicos médicos, quienes contarían con una herramienta de software que les será fácil de usar y que les brindará la seguridad y confiabilidad operativa necesaria, y por otro lado los pacientes ya que en los tratamientos de radioterapia un error por pequeño que sea, puede significar un alto riesgo para el paciente.

## **2 Modelos Radiofarmacocinéticos**

En medicina nuclear, se llama modelo radiofarmacocinético a la descripción matemática de cómo se distribuye un radiofármaco en un cuerpo biológico durante el transcurso de un tiempo dado [2]. La distribución del radiofármaco dependerá de la cinética del mismo y de la dosis administrada. En estos tratamientos no se eliminan las células malignas del cuerpo, sino que se irradian para detener su reproducción. Esto podría producir que otro órgano se vea afectado por una dosis no deseada.

La dosis de radiación necesita de factores dependientes del tiempo (biocinéticos) y de factores independientes del tiempo como por ejemplo, el tipo y la energía de emisión de un radionúclido. Un radionúclido es un núcleo atómico radiactivo y los modelos físico-matemáticos usados para cálculo de dosis interna pueden ser: empíricos o de integración directa, analíticos o compartimentales [3].

### **2.1 Modelo empírico o de integración directa.**

El modelo empírico consiste en medir las actividades en diferentes tiempos, que integradas en el tiempo reportan la actividad acumulada, con lo que se puede obtener la dosis absorbida para un caso en particular.

El modelo empírico se basa en el análisis de resultados sin la necesidad de introducir suposiciones, pero es necesario considerar que la precisión de la toma de datos dependerá directamente del correcto diseño de la medición. Esto se suma a que es imprescindible conocer la cinética esperada del radiofármaco y el decaimiento radioactivo (vida media) para la realización de una correcta medición.

### **2.2 Modelo analítico.**

Los datos biológicos obtenidos pueden ajustarse a una función analítica, también conocida como “función de distribución” de una región. Esta función predominantemente exponencial se puede integrar matemáticamente a lo largo del tiempo permitiendo determinar correctamente la distribución del radiofármaco en el cuerpo y obtener la dosis absorbida.

A diferencia del modelo empírico, el modelo analítico realiza suposiciones y cálculos matemáticos para poder ajustar la curva tiempo-actividades antes de la primera medición y después de la última, problema que los modelos empíricos no pueden resolver.

### 2.3 Modelo compartimental.

El modelo radiofarmacocinético que se utilizará se conoce como Modelo Compartimental y trata al sistema biológico como una serie de compartimentos interconectados de unidades tanto físicas como químicas. En este modelo se tiene en cuenta la interrelación de los compartimentos y de esta manera se puede obtener la cantidad de dosis que un órgano absorbió y el impacto de esta dosis sobre los demás órganos.

Por ejemplo el modelo tracto respiratorio (Inhalación) y el modelo gastrointestinal (ingestión y excreción fecal) se relacionan a través de un “compartimento de transferencia”.

Es importante tener en cuenta los factores que determinan la cantidad de dosis que absorbe un órgano, que son:

- Los parámetros biológicos: se tiene en cuenta la captación, distribución, retención y liberación de un radiofármaco en un órgano determinado.
- Energía emitida en la dosis de radioterapia.
- Cantidad de energía absorbida por el órgano.

También toma en cuenta las interacciones con el medio externo al cuerpo, por lo cual a medida que pasa el tiempo, esta dosis va disminuyendo su cantidad a través de los órganos excretores (a través de la excreción por la exhalación, la excreción urinaria y la excreción fecal) con un esquema como el que se muestra en la figura 1.

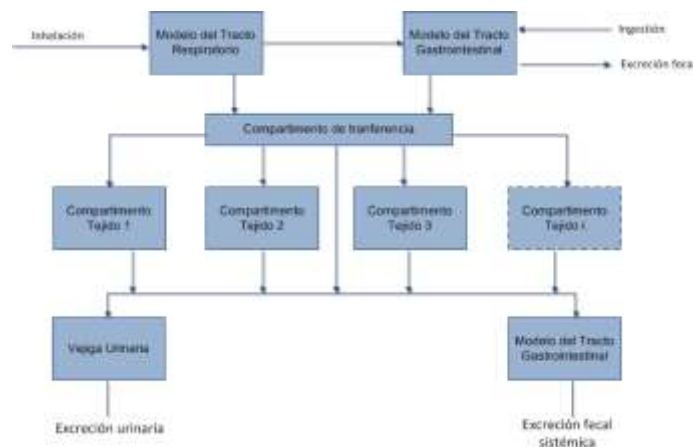


Fig. 1. Esquema del modelo compartimental

Así el modelo compartimental trata al cuerpo humano como una serie de compartimentos relacionados entre sí, en el cual se incluyen los órganos y los tejidos que se encuentran afectados por el tratamiento de radioterapia (Fig. 2).

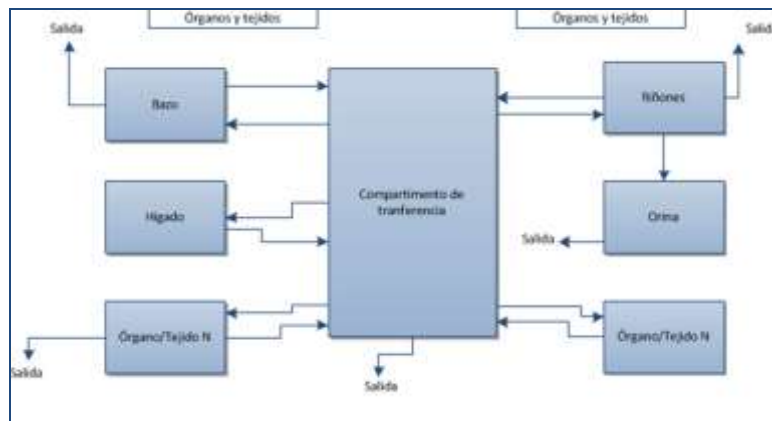


Fig. 2. Modelo compartimental del cuerpo humano

Este modelo de compartimentos, termina en un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias lineales, con cuya resolución se obtiene la actividad en el tiempo en cada uno de los órganos.

La ecuación genérica para los cálculos de la dosis absorbida en un órgano es:

$$\bar{D} = \frac{\bar{A} \sum n_i E_i \phi_i}{m} \quad (1)$$

Donde  $\bar{D}$  es la dosis absorbida (Gy);  $\bar{A}$  es la actividad acumulada (MBqs);  $n_i$  es el número de partículas con energía  $E_i$  emitidas por la transición nuclear;  $E_i$  es la energía por partícula (MeV);  $\phi_i$  es la fracción de la energía absorbida en el blanco;  $m$  es la masa de la región blanco menos la región objetivo (Kg).

El término “actividad acumulada” ( $\bar{A}$ ) es el área bajo la curva de actividad-tiempo para un órgano fuente o región. Como la actividad es el número de desintegraciones por unidad de tiempo, integrando la misma sobre el tiempo se obtiene el número total de desintegraciones.

$$\bar{A} = \int_0^t A_n(t) dt \cdot \quad (2)$$

La ecuación de la dosis absorbida en el sistema MIRD es una representación simplificada de la ecuación (1) como:

$$\bar{D} = \bar{A} S. \quad (3)$$

La actividad acumulada representa el factor biológico, mientras que el factor “S” engloba a todos los parámetros físicos involucrados en la evaluación de la dosis absorbida:

$$S = \frac{\sum_i n_i E_i \Phi_i}{m} \quad (4)$$

En cualquier problema real de dosis interna, siempre habrá más de un órgano que concentre la actividad, por tanto, se tienen que considerar muchos blancos para los que se requiere saber la dosis absorbida. En este caso, la ecuación MIRD necesita ser resuelta para cada región fuente ( $r_h$ ) y para cada región blanco ( $r_k$ ) como:

$$\bar{D}(r_k \leftarrow r_h) = \sum_h \bar{A}_h S(r_k \leftarrow r_h) \quad (5)$$

### 3 Software existente para cálculo de dosis interna absorbida

En la actualidad podemos encontrar distintos tipos de aplicaciones que se encargan de calcular la dosis interna administrada. Entre los más reconocidos y usados se encuentran Olinda y Visual Monte Carlo Dose Calculation.

El software Mirdose se popularizó a lo largo de los años desde su distribución en 1987 para calcular las estimaciones de dosis de radiación interna para radionúclidos utilizados en medicina nuclear [4]. El principal objetivo de Mirdose es mejorar el cálculo de las dosis necesarias para los diferentes órganos del cuerpo humano, y simplificar la tarea repetitiva del cálculo de dosis interna.

Mirdose usando bibliotecas de software especializadas, puede realizar una correcta estimación de dosis individuales en personas de diferentes edades y tamaños, y también para las mujeres en diferentes etapas del embarazo, que se supone eficaz.

El Mirdose 1 (código original) se creó en el año 1983 con una computadora Tektronix Stand-Alone, con 32K de memoria total y memoria expandible en discos de 8 pulgadas. Esta versión del software nunca se distribuyó.

En 1985 se reescribe el código y nace Mirdose 2 para brindar compatibilidad con las computadoras IBM-PC. El código soportaba 59 radionúclidos y tras la carga de datos por parte del usuario el software calculaba las dosis estimadas para los órganos, con las contribuciones sobre los demás órganos y un estimado sobre el “resto” que quedaba en el cuerpo.

Luego con la migración de la plataforma MS-DOS a Windows aparece el Mirdose 3, escrito en Visual Basic con 200 radionúclidos disponibles. El usuario cargaba los tiempos de residencia para los órganos afectados y el programa calculaba la dosis estimada. El programa también ofrece la posibilidad de calcular la dosis equivalente y la dosis efectiva.

La evolución de Mirdose continúa aún hoy, brindando un software de plataforma independiente y el código fue reescrito totalmente en lenguaje Java. Esta nueva versión se llama OLINDA (Organ Level INternal Dose Assesment) (Fig.3).

Fig. 3. Interface de Olinda

The previously used quantity of residence time was confusing to many users. This was only a measure of the number of disintegrations occurring in a source organ. This code works with the number of disintegrations per unit activity administered ( $\mu\text{Ci-hr}\mu\text{Ci}$  or  $\text{Bq-hrBq}$ ), either entered directly, or as calculated from formulas. This is mathematically equivalent to residence times, but is perhaps easier to understand. You may also enter data from a kinetic model, involving values of activity and half-lives, and fit them to a function.

Enter the number of disintegrations for the source organs, or use some of the special options below.

Note: for the Tot BodyRem. Body field - enter value for Rem. Body if any other organ has been chosen.

Adrenals	0.0000	Ovaries	0.0000
Brain	0.0000	Pancreas	0.0000
Breasts	0.0000	Red Mar.	2.9700
GB Cont	0.0000	CoriBone	0.0000
LLI Cont	1.5100	TrabBone	0.0000
SI Cont	1.3300	Spleen	2.0900
StomCont	0.0000	Thymus	0.0000
ULI Cont	1.4600	Thyroid	0.0000
HearCont	3.7800	UB Cont	0.9860
HrtWall	0.0000	Uterus	0.0000
Kidneys	0.0560		
Liver	26.9000		
Lungs	3.3000		
Muscle	0.0000	Tot BodyRem Body	20.9000

Buttons: Get setup (stp) file, Bone Activity on Bone Surfaces (selected), Bone Activity in Bone Volume, Voiding Bladder Model, ICRP GI Model, Fractions and Half-times, Fit data to Model, Show me some examples, Clear All Data.

También está Visual Monte Carlo Dose Calculation (VMC Dose Calculation) desarrollado en Visual Basic que inició en 1999 y que lanzó su versión actual en 2005 [5]. Provee una interface visual para el ingreso de los datos para la especificación del modelo y facilita la interpretación de los resultados, permitiendo ver en detalle cómo afecta la radiación a cada órgano del cuerpo. Además provee la facilidad para la simulación de diferentes fuentes de irradiación como por ejemplo, desde el interior del cuerpo, desde la superficie, desde el aire o en un punto específico cerca del cuerpo humano.

VMC Dose Calculation fue ampliamente validado por comparación de sus resultados con la medición en cuerpos o modelos físicos de prueba (phantoms), y por la comparación directa de los resultados obtenidos con otros programas que implementan Monte Carlo como EGSnrc y MCNP.

VMC Dose Calculation se puede descargar de la página web oficial del autor para su uso.

Otro programa existente es IMEDOSE, desarrollado para facilitar el cálculo de dosis de radiación en órganos individuales y en cuerpo entero. Utiliza Microsoft Excel (versión 5.0/1993) y una computadora estándar para realizar el proceso de medición; aprovecha que la hoja de cálculo facilita la inclusión de cálculos, gráficos de tiempo-actividad y herramientas de control de fórmulas.

Los cálculos utilizan Visual Basic para Excel y la interacción con la hoja de cálculo se da mediante botones (push-buttons) y menús (dropdown). Para iniciar el proce-

dimiento, se copian los datos de entrada (que representan los porcentajes de captación de varios órganos derivados de mediciones realizadas en animales o en seres humanos) a una hoja de Excel. Se extrapolan los datos hasta 7 vidas-medias de un radionúclido, se ajustan a una o dos funciones exponenciales que vienen incluidas y pueden ser comprobadas por el usuario, y a través de la información aproximada de tiempo-actividad se pueden calcular los tiempos de residencia o actividad acumulada.

## 4 Metodología

La metodología utilizada para el diseño y desarrollo del sistema S.E.D.I.R.A. es la basada en el modelo de prototipado en espiral que permite que todo el sistema, o algunas de sus partes, se construyan rápidamente para comprender con facilidad los requerimientos y para aclarar ciertos aspectos en los que se aseguren que el desarrollador, el usuario, y el cliente, estén de acuerdo en lo que se necesita; así como también en la solución que se propone para dicha necesidad. De esta forma se busca minimizar el riesgo y la incertidumbre en el desarrollo.

Este modelo se aplica mayormente cuando un cliente define un conjunto de objetivos generales para el software a desarrollar sin delimitar en detalle los requisitos de entrada, el procesamiento y la salida, es decir cuando el responsable no está seguro de la eficacia de un algoritmo, de la adaptabilidad del sistema o de la forma en que interactúa el hombre y la máquina.

Las etapas básicas contempladas por esta metodología incluyen:

1. Investigación preliminar
2. Análisis y especificación (prototipo)
3. Diseño y construcción (prototipo)
4. Evaluación (prototipo)
5. Modificación (prototipo)
6. Diseño técnico
7. Programación y prueba
8. Operación y mantenimiento

Donde las distintas iteraciones o versiones de prototipo están entre las etapas 2 y 5.

## 5 Especificación de requerimientos de software

El sistema para estimación de dosis interna de radiación absorbida en tratamientos de medicina nuclear (S.E.D.I.R.A.):

- Permitirá calcular la dosis interna absorbida en tratamientos de radioterapia, gestionará la información completa de radionúclidos, fantomas (phantoms), órganos y tejidos. Almacenará los datos del cálculo realizado, gestionará las fórmulas y la información de los pacientes involucrados en el proceso.

- Presentará un módulo a modo de prototipo para la aplicación de algoritmos de inteligencia artificial con el objeto de mejorar los resultados de los cálculos obtenidos.
- Brindará la posibilidad de gestionar usuarios.
- Tendrá como principales beneficiarios a los científicos y profesionales de medicina nuclear pertenecientes a la Gerencia de Área de Aplicaciones de la Tecnología Nuclear (GAATEN).

Las funciones del sistema contemplan:

- Estimar la dosis absorbida
- Administrar usuarios
- Administrar la información de los pacientes
- Administrar la información de los phantoms
- Administrar la información de los radionúclidos
- Administrar la información de los órganos y tejidos del cuerpo humano
- Visualizar la información de los cálculos realizados

El sistema cuenta con tres tipos de usuarios finales:

- El usuario médico que sólo dispone de permisos para iniciar el proceso de cálculo.
- El usuario científico que dispone del control total de la aplicación y puede acceder a todos los módulos del sistema.
- El usuario administrador que dispone del control total y es el único capaz de acceder a la herramienta de administración de usuarios.

## 6 Diseño

El diseño del sistema S.E.D.I.R.A. durante la etapa de desarrollo, incluye la descripción básica de las entidades del sistema y sus relaciones (Fig. 4), la descripción de las clases que forman el sistema, y el diccionario de datos con el detalle de los atributos, tipos de datos y entidades. [6][7][8][9]

S.E.D.I.R.A. se diseñó utilizando dos patrones de diseño implementados en JAVA [10]:

- Data Access Object (DAO) relacionado con la persistencia de la aplicación.
- Modelo Vista Controlador (MVC) que define la organización independiente del Modelo (Objetos de Negocio), la Vista (interfaz con el usuario o con otro sistema) y el Controlador (controlador del flujo de trabajo de la aplicación).

El diagrama de contexto se muestra en la figura 5 y el diagrama de componentes se muestra en la figura 6.



## 7 Implementación

Los requerimientos para la instalación y el correcto funcionamiento del sistema S.E.D.I.R.A. son:

De hardware (entorno de desarrollo):

- Procesador mínimo: DualCore 1.6 GHz o similar
- Procesador recomendado: Core i3 o similar
- Memoria mínima: 2 GB Ram
- Memoria recomendada: 4 GB Ram
- Espacio libre mínimo en disco duro: 2 GB
- Espacio libre recomendado en disco duro: 4 GB

De software (entorno de ejecución):

- Microsoft Windows Xp Service Pack 3 o posteriores
- MySQL Server 5.6
- MySQL Administrator
- Java Runtime Machine

Las aplicaciones necesarias para la correcta ejecución de S.E.D.I.R.A. son:

- Microsoft .Net Framework versión 4.0 (incluido en el paquete de instalación)
- Visual C++ 2013 Redistributable edition (x64) (incluido en el paquete de instalación)
- MySQL Server (incluido en el paquete de instalación)

Winrar

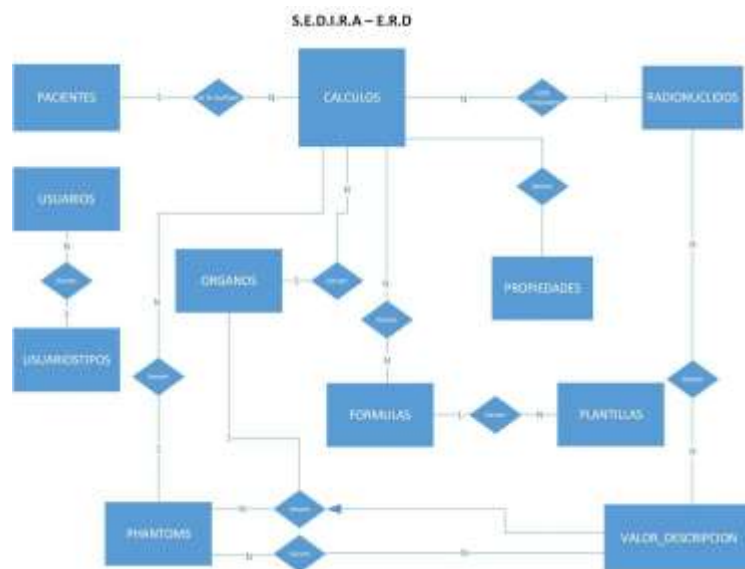


Fig. 4. Diagrama de Entidad-Relación de S.E.D.I.R.A.

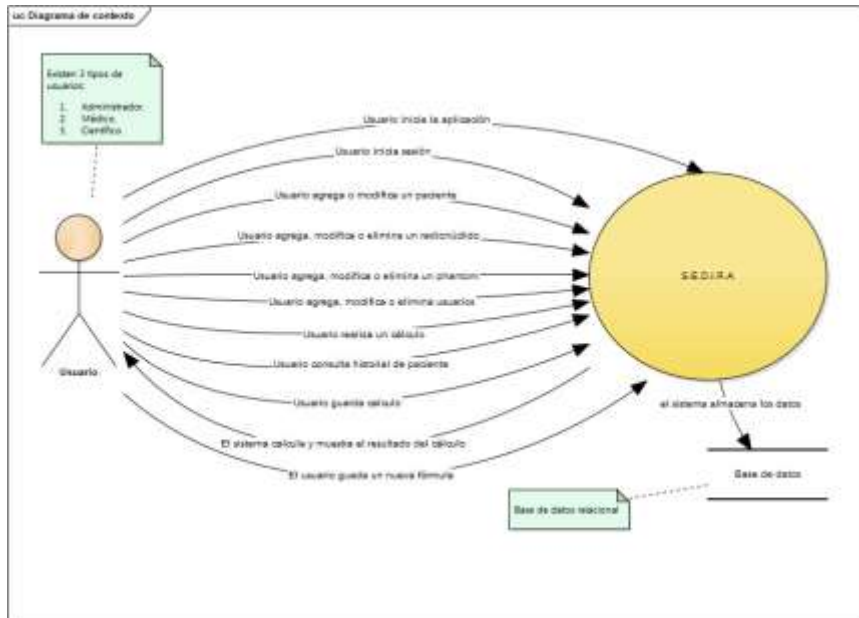


Fig. 5. Diagrama de Contexto de S.E.D.I.R.A.

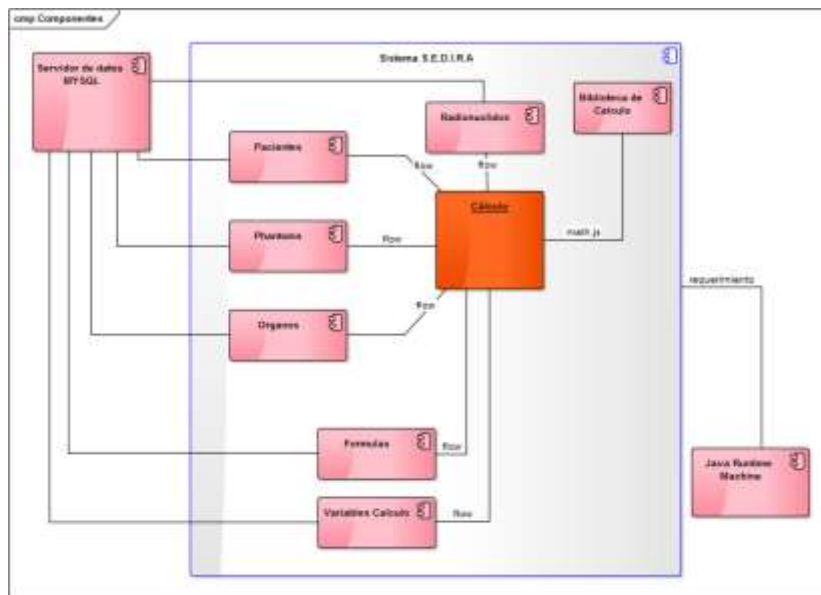


Fig. 6. Diagrama de Componentes de S.E.D.I.R.A.

Luego de instalado el sistema S.E.D.I.R.A. se puede comenzar a utilizar con más o menos permisos, según sea el tipo de usuario elegido al inicio de sesión como Admi-

nistrador, como Médico o como Científico (Fig. 7), ingresando un nombre de usuario y una contraseña. La barra principal que se muestra a continuación ofrece gestionar Dosis, Pacientes, Phantoms, Radionúclidos y Usuarios, así como una opción de Ayuda al usuario, desde donde se pueden administrar los objetos mencionados como se muestra en el ejemplo de Creación de usuario en la figura 8 o el de Alta de radionúclido en la figura 9.



Fig. 7. Formulario para agregar usuarios a S.E.D.I.R.A.

A screenshot of the 'Crear Usuario' form. The form has a title bar that says 'Crear Usuario'. Below the title bar, there is a message: 'Todos los campos marcados con \* son obligatorios'. The form contains the following fields: 'usuario\_id' (text input), 'Nombre de usuario' (text input with an asterisk), 'Contraseña' (text input with an asterisk), 'Descripción' (text input), and 'Tipo de usuario' (dropdown menu with an asterisk). At the bottom of the form, there are three buttons: 'Guardar', 'Cancelar', and 'Limpiar valores'.

Fig. 8. Formulario para agregar usuarios a S.E.D.I.R.A.

Cada phantom se compone de una determinada cantidad de órganos, y a su vez cada órgano se identifica con un nombre y un peso en gramos.

Entre las opciones de Dosis, está la de iniciar el Cálculo para estimar la dosis absorbida, y para ello es necesario completar datos recorriendo cinco pestañas indicando: el Paciente seleccionado para el cual se necesita el cálculo, el Phantom asociado a la categoría del paciente (adulto masculino, adulto femenino, etc.), el Órgano/Tejido objetivo para el estudio (riñón, tiroides, o algún otro), el Radionúclido a administrar (Yodo-131, por ejemplo), y finalmente la selección de las propiedades que intervendrán en el cálculo, las cuales se asignarán a variables en memoria con nombres que comenzarán desde la A a la Z.

Fig. 9. Formulario para agregar radionúclidos a S.E.D.I.R.A.

Fig. 10. Formulario para el ingreso de fórmula de cálculo de dosis en S.E.D.I.R.A.

Después se escribe la fórmula en el cuadro de texto correspondiente, mientras que se van traduciendo los valores para operar (en Vista Previa) en tiempo real. La sintaxis de la fórmula ingresada debe tener un formato compatible con la biblioteca math.js [11]. Finalmente presionando el botón Calcular se obtiene el Resultado, y existe la posibilidad de Guardar el resultado en un medio de almacenamiento que contenga toda la información asociada al cálculo (Fig. 10).

## 8 Conclusiones

El sistema S.E.D.I.R.A. propuesto cumple los requerimientos necesarios para que tomándolo como base, se pueda particularizar y hacer crecer en las direcciones que los investigadores del área de física médica, medicina nuclear, radioterapia, y otras relacionadas, así lo decidan.

El software desarrollado deja abierta la posibilidad de implementar cualquier método de cálculo de acuerdo a las variables involucradas y a los requerimientos de los profesionales de la salud.

Además al contemplar el almacenamiento de la información histórica de los pacientes y su evolución, junto con los cálculos de dosis asociados, es posible utilizar esa información asociada a una herramienta de aprendizaje automático como las redes neuronales. Esto último se incluye entre las líneas de trabajo e investigación a futuro junto con la revisión y contrastación de resultados con cálculos obtenidos a partir de las aplicaciones de software tradicionales.

## References

1. Instituto Roffo, <http://www.uba.ar/ubasalud/contenidos.php?id=9>
2. Ferro Flores G., Arteaga de Murphy C.: Modelos Radiofarmacocinéticos y cálculo de dosis interna. In: Radiofármacos Terapéuticos. Comité de Radiofarmacia. Asociación Latinoamericana de Sociedades de Biología y Medicina Nuclear (Diciembre 2007).
3. Borda Olivas L.B., Torres Lovatón M. M.: Farmacocinética de Compuestos Marcados con TECNECIO-99m y SAMARIO 153. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Facultad de Farmacia y Bioquímica. Tesis para optar al título de QUÍMICO FARMACÉUTICO. Lima, Perú (1997).
4. Software Mirdose, <http://www.doseinfo-radar.com/RADARSoft.html>.
5. Software Visual Montecarlo Dose Calculation, <http://www.vmcsoftware.com/>
6. Shari L. Pfleeger, Ingeniería del software
7. Roger S. Pressman, Ingeniería del software: un enfoque práctico
8. Ian Sommerville, Ingeniería del software
9. Erich Gamma, John Vlissides, Ralph Johnson y Richard Helm, Design Patterns
10. Using JavaFX Properties and Binding, <http://docs.oracle.com/javase/8/javafx/properties-binding-tutorial/binding.htm>
11. Manual de referencia de la biblioteca Math.Js, <http://mathjs.org/docs/index.html>