



Utilización de la simulación Monte Carlo para el estudio de las dosis recibidas por los pacientes de cáncer de próstata con dos diferentes tratamientos

B. Juste, R Miró, S. Morató, G. Verdú
Instituto de Seguridad Industrial, Radiofísica y Medioambiental (ISIRYM).
Universitat Politècnica de València. Camí de Vera S/n
46022 Valencia, España
bejusvi@iqn.upv.es, rmiro@upv.es, smorato@iqn.upv.es, gverdu@iqn.upv.es

Resumen—Los sistemas de planificación de radioterapia que operan actualmente en hospitales comprenden algoritmos basados en simplificaciones deterministas que no tienen en cuenta correctamente el transporte lateral de electrones en las regiones donde hay variaciones en la densidad, y como consecuencia, se pueden generar estimaciones de dosis erróneas. De acuerdo con esto, se propone la posibilidad de utilizar el método Monte Carlo en los sistemas de planificación de radioterapia, ya que esta técnica podría afectar positivamente en el tratamiento de los pacientes. La metodología propuesta proporciona resultados de dosis 3D que son más precisos ya que tienen mejor en cuenta las variaciones de densidad en las regiones con inhomogeneidades. Este trabajo presenta una simulación Monte Carlo de dos diferentes tratamientos contra el cáncer de próstata utilizando la última versión de MCNP v.6.1.1; un tratamiento de braquiterapia con semillas de ^{125}I y un tratamiento metabólico con ^{177}Lu -PSMA. Para eso, se crea un modelo 3D de la anatomía de un paciente anónimo real, a partir de la segmentación de imágenes de Tomografía Computarizada. Se simulan los tratamientos sobre este modelo 3D y se obtiene la dosis impartida a la próstata y a cada órgano circundante para ambos tratamientos. Los resultados se han verificado con dosis calculadas por el sistema de planificación determinista utilizado en el hospital para el caso del tratamiento de braquiterapia, lo que demuestra la eficiencia del método Monte Carlo en el desarrollo de tratamientos de radioterapia, no sólo por la precisión de los resultados, sino también en lo que respecta a los asequibles tiempos de computación obtenidos.

Palabras clave: Planificación del tratamiento de radioterapia, tratamiento del cáncer de próstata, MCNP6, Monte Carlo, Braquiterapia, semillas de ^{125}I , ^{177}Lu -PSMA

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata es el segundo tumor primario más común que afecta a los hombres en todo el mundo. A pesar de las mejoras en la terapia en las últimas décadas, este cáncer tiende a ser altamente agresivo en la mayoría de los pacientes con el tiempo, causando en última instancia la muerte de más de 250000 hombres cada año en todo el mundo (Mydlo y Godec, 2018).

El cálculo de la distribución de dosis absorbida en un paciente antes del tratamiento es uno de los principales pasos en la planificación del tratamiento con radioterapia. La precisión de estos sistemas de planificación es un requisito importante en el tratamiento de braquiterapia o radionúclidos debido a las



altas tasas de dosis prescritas por sesión. Por lo tanto, las imprecisiones en las distribuciones de dosis pueden conducir a una dosis más alta para los alrededores de tejido sano o una dosis más baja de la necesaria para el tumor (NCCN, 2012).

Una publicación reciente del *Prostate Cancer Results Study Group* (Skowronek, 2017; Grimm, 2012), afirma que la braquiterapia es una de las mejores opciones curativas para el cáncer de próstata. Normalmente, las distribuciones de dosis para los tratamientos de braquiterapia de próstata se estiman mediante planificación analítica que utilizan simplificaciones deterministas y el principio de superposición de distribuciones de dosis de semillas individuales para calcular la distribución total de la dosis. Además, las distribuciones de dosis para tratamientos de braquiterapia con materiales significativamente heterogéneos no están actualmente bien estimadas utilizando los sistemas de planificación convencionales, ya que no consideran correctamente el transporte lateral de electrones (Perez-Calatayud, 2014; ANS, 2017).

Si bien numerosos pacientes presentan la enfermedad localizada o en estado letárgico, todavía hay un número significativo de hombres que finalmente progresan en la enfermedad hacia estados metastásicos avanzados. En pacientes en los que el primer tratamiento de intención curativa falla (prostatectomía radical/parcial o radioterapia), la terapia con radionúclidos ha adquirido una importancia cada vez mayor para el tratamiento del cáncer de próstata. Estudios publicados recientemente han planteado la posibilidad de terapias dirigidas con radionúclidos como ^{177}Lu -PSMA (antígeno de membrana específico de próstata) como una opción terapéutica viable en hombres con cáncer de próstata metastásico.

Antes de encontrar un uso generalizado clínicamente, la simulación con Monte Carlo es una excelente herramienta para definir la dosimetría del ^{177}Lu -PSMA, con el fin de permitir la administración de la actividad óptima del tratamiento, permitiendo la irradiación tumoral con la dosis máxima absorbida sin exceder los umbrales recomendados para los órganos críticos.

El objetivo de este trabajo es demostrar la posibilidad de establecer la simulación Monte Carlo como una herramienta precisa para la técnica de planificación en tratamientos clínicos de cáncer de próstata donde el enfoque convencional podría no ser aceptable, pero también en tratamientos experimentales donde las simulaciones podrían optimizar las estrategias curativas. En este trabajo, se analizan dos tratamientos diferentes: la braquiterapia y el tratamiento con ^{177}Lu -PSMA.

- **Braquiterapia:** La braquiterapia es un tratamiento seguro y eficaz para el cáncer de próstata localizado. La braquiterapia con semillas de ^{125}I es una modalidad eficaz para administrar una dosis alta a la próstata y minimizar las toxicidades para los órganos adyacentes en riesgo (Stock et al., 2006). Dicha técnica utiliza fuentes radiactivas selladas colocadas adyacentes o en la zona intersticial del tejido canceroso. Dado que la dosis absorbida es inversamente proporcional al cuadrado de la distancia de la fuente emisora, la braquiterapia permite la aplicación segura de dosis altas absorbidas a un objetivo determinado durante un corto período de tiempo.

- **^{177}Lu -PSMA (antígeno de membrana específico de próstata):** Es un concepto terapéutico novedoso y prometedor (diagnóstico por imágenes y radionúclidos dirigidos) del cáncer de próstata y su metástasis (Fendler et al., 2017; Rahbar et al., 2018). ^{177}Lu es un radionúclido terapéutico emisor beta (E_{max} de 498,3 keV), útil para producir citotoxicidad en tumores malignos, pero también un emisor gamma ($E = 208$ keV), que hace su uso posible para equipos SPECT (Tomografía Computarizada por Emisión de Fotones Únicos). Este tratamiento se inicia mediante la aplicación intravenosa de ^{177}Lu -PSMA, ya sea como inyección manual lenta o a través de un gotero. Sobre la base de la necesidad clínica y la evidencia actual, la terapia se está estudiando en un número creciente de centros en todo el mundo. El ^{177}Lu -PSMA no está aprobado por la *U.S. Food and Drug Administration* ni por la Agencia Europea de Medicamentos,



por lo que no se han definido criterios formales para la inclusión de pacientes. Los primeros estudios clínicos que evalúan la seguridad y eficacia de la terapia con ^{177}Lu -PSMA han demostrado resultados prometedores con una proporción significativa de hombres con cáncer de próstata metastásico, que ya han fallado otras terapias, respondiendo de manera positiva al ^{177}Lu -PSMA (Virgolini et al., 2017; Baum et al., 2016). Todos los pacientes que reciben tratamiento con ^{177}Lu -PSMA bajo condición de uso compasivo son informados sobre la naturaleza experimental de la terapia y se les pide que den por escrito su consentimiento informado. En la mayoría de los casos, este tratamiento sólo mejora la calidad de vida de los pacientes y prolonga la esperanza de vida por unos meses.

El tiempo de cálculo siempre ha sido una limitación para el acceso clínico de los métodos de Monte Carlo, pero este proyecto demuestra que los valores de dosis precisos se pueden lograr con una rapidez clínicamente viable en braquiterapia, debido a la simplicidad de las fuentes y modelos del paciente, y el uso de la computación paralela. Para lograr este objetivo, se ha creado un modelo 3D a partir de la segmentación de imágenes de TC del área de la pelvis de un paciente anónimo real. Este modelo fue mallado y utilizado para simular el tratamiento del cáncer de próstata utilizando la última versión de MCNP, v.6.1.1. Posteriormente, los resultados de la dosis se comparan con dosis de planificadores clínicos en el caso del tratamiento de braquiterapia utilizando métodos deterministas, validando la metodología Monte Carlo.

2. MÉTODOS Y MATERIALES

2.1. Segmentación de imágenes CT y creación de modelos 3D

En este trabajo, el objetivo de segmentación es crear volúmenes a partir de las imágenes de CT (Tomografía Computarizada) segmentadas y exportarlos en un formato reconocido por Abaqus/CAE para ser mallados correctamente (Dassault Systemes, 2014). Diferentes programas permiten la segmentación de imágenes CT, pero *Materialise-Mimics* (Materialise. Mimics Medical) ha sido seleccionado porque contiene el plugin 3-Matic que permite la exportación de geometría en formato ".step".

El procedimiento de segmentación consiste en delimitar los diferentes órganos de interés de todas las imágenes de CT basadas en información de niveles de gris, es decir, consiste en dividir la imagen en grupos de píxeles, de modo que cada grupo se etiqueta como una estructura. La segmentación tiene como objetivo crear volúmenes y 3-Matic exporta esas estructuras en un formato compatible con Abaqus/CAE ".step" con el fin de ser mallados.

Los huesos se segmentan con una herramienta automática, que permite al usuario designar, con puntos, dónde se encuentran y finalmente crear una nueva máscara que incluirá todos los píxeles etiquetados como hueso. A pesar de ello, es necesario realizar correcciones manuales posteriores (Cabrejas et al., 2012).

Los órganos blandos segmentados son la próstata (órgano tratado), la uretra y el recto (órganos a proteger), ya que son de mayor interés en este tipo de tratamiento. Estos volúmenes se segmentan manualmente con la ayuda de la bibliografía anatómica, ya que no existe una herramienta automática para diferenciarlos del resto del tejido blando.

La última máscara que se crea es la que contiene todas las partes que están dentro de la imagen de CT pero que aún no se han segmentado. Para eso, se crea una primera máscara que selecciona todos los volúmenes y, posteriormente, todas las demás estructuras ya segmentadas se eliminan mediante una herramienta que permite operaciones booleanas entre máscaras.

Una vez segmentadas todas las partes, el software *Mimics* es capaz de calcular un volumen 3D de cada una de ellas, como se muestra a continuación (Figura 1).

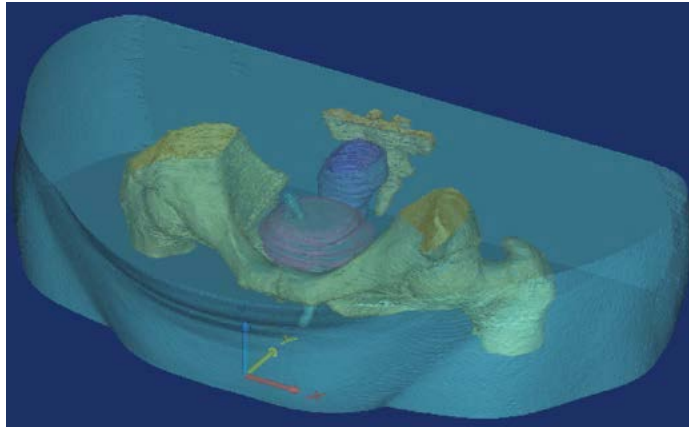


Figura 1. Modelo 3D de la pelvis del paciente.

El modelo 3D se importa al programa *3-Matic* donde se lleva a cabo el proceso de mallado, y a continuación la geometría se exporta en formato ".step" para ser utilizado por el software *Abaqus*. El mallado se realiza para obtener el tamaño óptimo de los elementos que lo componen.

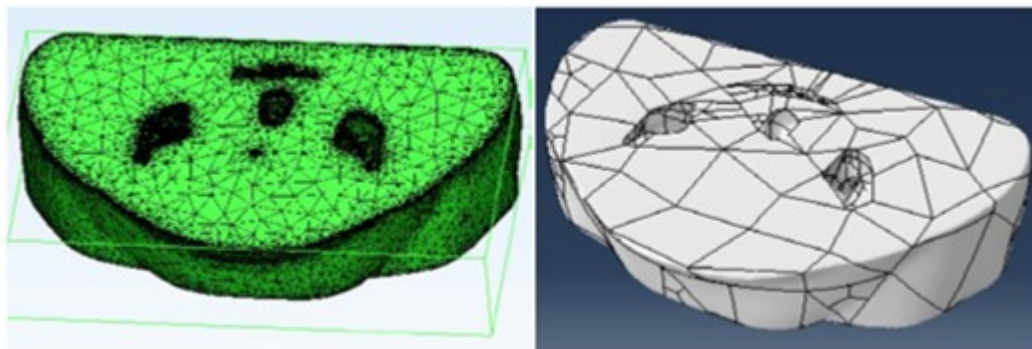


Figura 2. Visualización de una pieza de geometría mallada con 3-Matic (Izquierda). Geometría importada en Abaqus/CAE en formato ".step" (derecha).

2.2. Malla con Abaqus/CAE

Es necesario utilizar el software *Abaqus/CAE* para poder generar después la geometría de la malla en formato ".inp", aceptado por el software *MCNP6* (Martz, 2017).

El tipo de malla utilizada en este trabajo es la malla no estructurada, es decir, aquellas que utilizan elementos de diferentes tipos o tamaños, con el objetivo de modelar geometrías más difíciles y también utilizar el número óptimo de elementos. Además, dentro de los tipos de malla aceptados por *MCNP6* (basado en tetraedros, pentahedra o hexaedro de primer y segundo orden) utilizamos tetraedros de primer orden.

El uso de geometrías malladas, presenta la ventaja de una mayor precisión en el modelado de geometrías lo que se refleja en una mayor precisión. Las mallas no estructuradas permiten el uso de celdas de diferentes tipos y/o diferentes tamaños, permitiendo geometrías complejas y optimizando el número de celdas utilizadas según las necesidades.

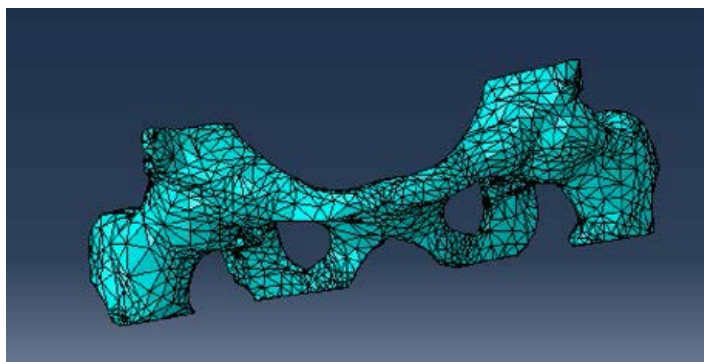


Figura 3. Parte de geometría mallada con Abaqus/CAE.

Como se muestra en la figura 3, los elementos de malla no estructurados son más pequeños en aquellas áreas donde la geometría es más compleja y, por otro lado, son mayores en las áreas de geometría más simple.

2.3. Ubicación de las fuentes

La fuente modelada debe incluir datos que indiquen el tipo de partícula, la ubicación, el tipo de fuente y otros aspectos de caracterización. Los espectros energéticos se obtienen de Janis 4.0 (Agencia de Energía Nuclear, NEA). Como este trabajo analiza dos tratamientos diferentes de cáncer de próstata, cada caso contiene un input independiente en los que la única diferencia es la caracterización de la fuente.

2.3.1. Tratamiento de braquiterapia

Seguendo informes médicos tomados de un paciente real anónimo, para el tratamiento de un tumor de próstata con braquiterapia, se implantaron 71 semillas cilíndricas de ^{125}I .

Para realizar la simulación, es necesario localizar cada una de las semillas dentro del modelo 3D creado. Se dispone para ello de un documento médico con las coordenadas de las 71 semillas. Estas coordenadas deben transformarse en las coordenadas de entrada del input del MCNP.

Debido al tipo de tratamiento que se va a simular, las fuentes se definen como puntuales. Las variables que se incluyen en la definición de la fuente son: el tipo de partículas (fotones), la ubicación exacta de cada semilla y la energía y probabilidad de emisión de cada una de ellas, siguiendo una distribución de energía discreta según la desintegración del ^{125}I (decae a través de la emisión de un gamma de baja energía (35.49 keV) y rayos X característicos).

2.3.2. Tratamiento con ^{177}Lu -PSMA

El modo de descomposición del radionúclido ^{177}Lu presenta una ventaja particular para la dosimetría terapéutica, ya que su emisión beta proporciona la radiación tumoral, mientras que su

componente gamma permite la cuantificación de la dosis por centellografía y SPECT. El ^{177}Lu tiene dos picos principales de energía fotónica que podrían utilizarse para la toma de imágenes: uno a 208 keV y el otro a 113 keV. El pico de 208 keV tiene una mayor incidencia (10,4%) en comparación con el de 113 keV (6,8%).

Aproximadamente se aplican 3,6 GBq de Lu-PSMA (Delker, 2015) mediante una inyección intravenosa lenta (30-60 seg) en un volumen de 5 ml (diluido con solución de cloruro sódico estéril al 0,9%), seguido de un lavado de cloruro de sodio estéril al 0,9%. Según (Delker, 2015) las dosis necesarias notificadas para lesiones tumorales (próstata cuando no se ha sometido a prostatectomía radical) están entre 1,2 y 47,5 Gy (13,1 Gy/GBq) por ciclo.

En este trabajo, se han calculado dosis a órganos prostáticos circundantes que no se estiman en la bibliografía (recto y uretra) en el caso de pacientes sin prostatectomía radical. Para eso, se ha asumido que la actividad más alta (0,12 GBq) se deposita en el tumor de la próstata, por lo que la simulación incluye una fuente volumétrica correspondiente al volumen de próstata con esta actividad de origen. Debido al tipo de tratamiento que está destinado a simular, la fuente se define como volumétrica. En la simulación se incluyó una fuente volumétrica distribuida uniformemente en el volumen de la próstata utilizando la herramienta VOLUMER de MCNP6 (Figura 4).

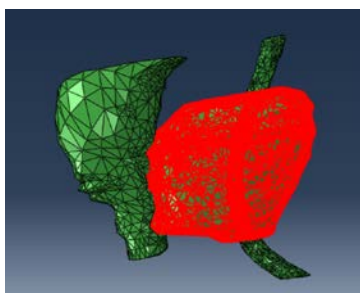


Figura 4. Ubicación de la fuente distribuida uniformemente en volumen prostático adyacente a la uretra y el recto.

2.4. Simulación de Monte Carlo

El código Monte Carlo se basa en un proceso estadístico iterativo para estimar el transporte de trayectorias aleatorias e interacciones de fotones y electrones emitidos por las fuentes en tres dimensiones, teniendo la capacidad de registrar resultados de tales interacciones de partículas (*tally*).

El código utilizado en este trabajo es el MCNP6.1.1 (Monte Carlo N-Particle) (MCNP6, 2014).

En general, las simulaciones de Monte Carlo son bastante extensas en comparación con los sistemas tradicionales de planificación de tratamiento utilizados en los hospitales, ya que consideran la profundidad de penetración en el tejido, la pérdida de energía, los fotones bremsstrahlung y calculan la dosis con detalle en medios heterogéneos y geometrías complejas.

Para poder realizar la simulación es necesario crear el archivo de entrada en el formato de MCNP correcto. Una parte importante de este archivo es la definición de los "tallies" o registros. Se utilizan tres registros de tipo F4, uno para cada volumen en el que se estudia la dosis recibida.



El recuento F4, proporciona flujo en unidades de $\#/cm^2 \cdot s$ (por partícula emitida), pero se introducen factores multiplicadores de conversión de flujo a dosis para obtener resultados de dosis medias recibida por cada órgano. Es decir, se obtienen los Gy/s recibidos por cada órgano. El coeficiente multiplicador son los coeficientes de absorción lineal másico de energía (μ_{en}/ρ) (datos obtenidos del NIST, *National Institute of Standards and Technology*). Además, también se implementa otro factor que convierte el MeV/g a J/kg ($1.60218 \cdot 10^{-10}$).

Para simular la dosis recibida por los órganos adyacentes a la próstata, se ha activado el MODE P, E para seguir trayectorias de fotones y electrones. En todos los casos, se simularon 10^8 partículas iniciales para obtener incertidumbres inferiores al 3% en todos los puntos evaluados. Aquellos electrones con energías inferiores a 1 keV no fueron rastreados, pero su energía si se consideró que se depositaba localmente.

3. RESULTADOS

3.1. Conversión a dosis absolutas

3.1.1. Tratamiento de braquiterapia

El MCNP proporciona los resultados de dosis (Gy) por segundo y partícula emitida. Para convertir este valor a dosis absoluta se utiliza el procedimiento basado en *Air Kerma Strength (Sk)*. El *Sk* es una medida de la intensidad de la fuente de braquiterapia, especificada en términos de velocidad de Kerma en el aire en un punto a lo largo del eje transversal de la fuente en vacío. Este valor se obtiene realizando una simulación con características específicas. La unidad del *Sk* es U ($cGy \cdot cm^2 \cdot h^{-1}$).

El tipo de semillas implantadas en el paciente analizado es este trabajo es el ^{125}I *SelectSeed*. P. Karaiskos et al. (Karaiskos et al., 2001) presentaron los datos dosimétricos de estas semillas, incluyendo el valor de $Sk = 2.17 \cdot 10^{-8}$ (U/Bq). Una vez obtenido el *Sk* y los resultados de la simulación \dot{D} de acuerdo al AAPM Report n.51 "*Dosimetry of Interstitial Brachytherapy Sources*" (AAPM Report n.51), estos valores se dividen para obtener la tasa de dosis constante. La constante de tasa de dosis se define como la tasa de dosis en agua a una distancia de 1 cm en el eje transversal de una fuente de 1 U en un maniquí de agua. Se define matemáticamente como:

$$\Lambda \left(\frac{cGy}{h \cdot U} \right) = \frac{\dot{D} \left(\frac{cGy}{Bq \cdot h} \right)}{Sk \left(\frac{U}{Bq} \right)} \quad (\text{eq. 1})$$

Antes de cada implante en particular, el físico mide el valor de *Sk* de las semillas (Sk_{user}) con una cámara calibrada. Después de eso, para calcular la tasa de dosis, la tasa de dosis constante, Λ , se multiplica por Sk_{user} , ofrecido en los documentos del paciente (Nat, 1995).

$$\Lambda \left(\frac{Gy}{h \cdot U} \right) \cdot Sk_{user}(U) \quad (\text{eq. 2})$$

El resultado se integra en un tiempo infinito (implante permanente) y se multiplica por el número de semillas, obteniendo finalmente la dosis total por órgano.

La Figura 5 muestra la distribución 3D de los resultados de la dosis absoluta y las curvas de isodosis dentro de todo el modelo de pelvis.

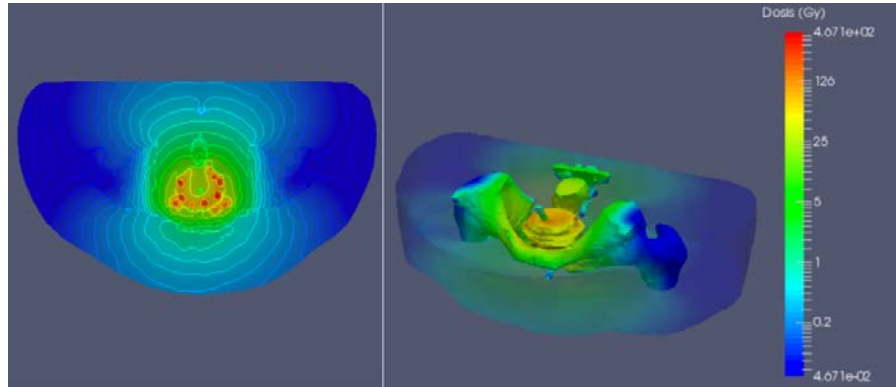


Figura 5. Curvas de isodosis y distribución de dosis 3D calculada con MCNP dentro del modelo de pelvis.

3.1.2. ^{177}Lu -Tratamiento PSMA

En este caso, se ha seguido el caso bibliográfico de un paciente con cáncer de próstata con metástasis sin prostatectomía. Las dosis absorbidas de ^{177}Lu se calcularon multiplicando los resultados del MCNP por un valor de conversión derivado del número total de desintegraciones por unidad de radiactividad (Bq), sobre la base de los resultados biocinéticos experimentales descritos en (Delker, 2015). Sabiendo que la dosis absoluta en la próstata es 47.5 Gy (Delker, 2015) y obteniendo con MCNP los resultados en $\left(\frac{\text{Gy}}{\text{s-part}}\right)$, la actividad (Bq) en la próstata se calcula de acuerdo con:

$$\text{Dosis absoluta (Gy)} = \text{MCNP_Resultado} \left(\frac{\text{Gy}}{\text{s-part}} \right) \cdot \frac{\text{Bq}}{\lambda} (\text{part} \cdot \text{s}) \quad (\text{eq. 3})$$

Siendo λ la constante de desintegración de ^{177}Lu (periodo de semidesintegración 6,65 días). Según esto, la actividad inicial de la fuente de ^{177}Lu en la próstata para el momento de la implantación es de 0.12 GBq, y este es el valor utilizado para convertir los resultados relativos del MCNP en dosis absoluta. Además, los resultados han considerado que se han aplicado 3 ciclos de tratamiento separados cada uno por ocho semanas (Fendler, 2017), aunque algunos estudios establecen hasta 6 ciclos.

3.1.3. Validación de resultados

(Delker, 2015) estudió que la dosis absorbida crítica para lesiones tumorales (es decir, próstata cuando se llevó a cabo una prostatectomía parcial) varía entre 1.2 y 47.5 Gy (13.1 Gy/GBq) por ciclo. Para una actividad de tratamiento de 3,6 GBq (rango de 3.4 a 3.9 GBq) el promedio de dosis absorbidas por ciclo fueron de 2.2 ± 0.6 Gy para los riñones (0,6Gy/GBq), 5.1 ± 1.8 Gy para las glándulas salivales (1,4 Gy/GBq), 0.4 ± 0.2 Gy para el hígado (0,1 Gy/GBq), 0.4 ± 0.1 Gy para el bazo (0,1 Gy/GBq) y 44 ± 19 mGy para la médula ósea (0,012Gy/GBq). Otros autores (Scarpa, 2017) establecieron dosis más altas para el esqueleto (3.4 ± 1.9 Gy/GBq), ganglios linfáticos (2.6 ± 0.4 Gy/GBq) así como para el hígado (2.4 ± 0.8 Gy/GBq).

En este estudio, tal y como se ha explicado, se aplica un registro de flujo asociado a los factores de conversión a cada órgano, proporcionando dosis (Gy) por segundo y partícula emitida recibida por cada órgano.

Los órganos en riesgo analizados para una dosis crítica de radiación son la próstata, el recto y la uretra. La dosis estimada de radiación a estos órganos se puede ver en la Tabla 1. Con la aplicación del procedimiento explicado en la sección anterior se pueden obtener las dosis totales, como se muestra en la tabla siguiente.

Tabla 1. Dosis total recibida en cada órgano calculada por Monte Carlo simulación

Tratamiento	Dosis (Gy)		
	Próstata	Recto	Uretra
^{125}I semillas	170.88	27.3	44.96
^{177}Lu -PSMA Después de 3 ciclos aplicados	135	2.49	60.98

Como muestra la Tabla 1, las dosis recibidas por los órganos son valores bastante altos, lo que demuestra los importantes efectos secundarios que estos tratamientos de próstata producen al paciente. En particular, las dosis altas asociadas a los órganos (especialmente a la uretra) después de un tratamiento común de 6 ciclos con la terapia de lutecio justifica que sólo los pacientes con metástasis graves y esperanza de vida corta pueden recibir este tipo de tratamiento.

Para validar los cálculos, los resultados de braquiterapia (con semillas de ^{125}I) se han comparado con los extraídos del informe médico de un paciente real, donde la dosis de próstata prescrita por el médico fue de 160 Gy. Es decir, el 90% de la próstata debe recibir al menos esta cantidad de dosis. Esto significa que el total de la próstata recibirá un valor de dosis ligeramente superior. Por lo tanto, el resultado de 170.88 Gy es un valor bastante coherente y preciso.

Según los valores de dosis calculados en los dos órganos de riesgo: uretra y recto, la coincidencia de los valores de planificación con los resultados obtenidos por Monte Carlo también es exacta, con una diferencia porcentual del 8%. Es importante tener en cuenta que estos órganos adyacentes reciben una dosis bastante alta a pesar de ser considerados órganos en riesgo y realizar la planificación del tratamiento para su mínima irradiación.

La validación del modelo con el tratamiento de braquiterapia descrito anteriormente, permite asumir la precisión de la simulación. Sobre la base de esta verificación previa, y dado que la única diferencia entre los dos tratamientos analizados es la definición de la fuente, se puede establecer que los resultados obtenidos con el tratamiento de ^{177}Lu -PSMA también es correcto.

3.2. Tiempo de cálculo

El tiempo de cálculo es un aspecto muy importante a la hora de evaluar el uso de Monte Carlo en las rutinas de tratamientos oncológicos, de hecho, la duración de los tiempos de simulación sigue siendo la última dificultad importante para trasladar el método Monte Carlo a la práctica hospitalaria. Uno de los propósitos logrados en este trabajo ha sido la simplificación del modelo para aumentar la velocidad de cálculo sin comprometer la dosimetría precisión.

Por un lado, se han aplicado varias técnicas de reducción de varianza para mejorar la eficiencia de la estimación de la dosis, como la división por importancias del modelo y los cortes de energía en el

transporte. Pero el mayor esfuerzo en la reducción de los tiempos de cálculo se ha dirigido hacia optimizar el modelo geométrico. Para ello, se han estudiado dos geometrías y sus tiempos de cálculo asociados para obtener resultados precisos. Uno de ellos incluye toda la región detallada de la pelvis con cada uno de los órganos existentes. En el segundo modelo simplificado, sólo se incluyen los principales volúmenes en los que se están estudiando las dosis: la próstata, el recto y la uretra.

Además, para acelerar los cálculos sin comprometer la precisión de los resultados, el código MCNP6 (versión 6.1.1) se ha paralelizado en el clúster Quasar del grupo de investigación SENUBIO ISIRYM utilizando el protocolo MPI con 32 procesadores en paralelo.

La Tabla 2 muestra el tiempo de computación necesario para simular los dos modelos de geometría diferentes. El primer modelo incluye en la simulación la pelvis segmentada completa y el segundo modelo elimina partes de la geometría manteniendo los órganos de interés. Los resultados de ambos modelos fueron casi idénticos.

Tabla 2. Monte Carlo procesamiento tiempo de CPU

Simulación	Número de procesadores	Tiempo de cálculo
Todo el modelo de geometría	31	16.13 horas
Modelo de próstata, recto y uretra	31	2.21 horas

El objetivo de simplificar el modelo de geometría es demostrar la drástica reducción del tiempo de simulación conservando al mismo tiempo la precisión dosimétrica. Hoy en día los planes médicos consideran normalmente la segmentación de sólo estos tres órganos ya que son los destinados a proteger y para los que se establecen límites de dosis.

Teniendo en cuenta los métodos clínicos y la creación de un modelo con sólo esos tres cuerpos, el método Monte Carlo es un método aceptable que ofrece resultados precisos y tiempos de computación cortos.

4. CONCLUSIONES

Este estudio pone de relevancia la precisión de las estimaciones de la distribución de dosis con Monte Carlo para uso clínico en tratamientos de braquiterapia prostática, pero también en nuevas opciones terapéuticas tales como tratamientos con radionúclidos.

El principal beneficio de las simulaciones Monte Carlo son la posibilidad de estimar dosis en regiones no homogéneas, la inducción de partículas secundarias, las transiciones entre tipos de tejidos y las geometrías de órganos y lesiones específicas del paciente. Para esto último, el uso de geometrías malladas para modelar y segmentar pacientes es la principal novedad de este estudio con MCNP6 y presenta la ventaja de una mayor precisión en el modelado de geometrías, que se refleja en una mayor exactitud de la estimación de la dosis absorbida. Además, las distribuciones de dosis 3D se obtienen fácilmente y permiten realizar la limitación de la dosis en las zonas neoplásicas disminuyendo en el órgano adyacente en riesgo.

Los resultados obtenidos de la simulación MCNP6 son consistentes con las dosis prescritas en el informe médico analizado para semillas de ^{125}I de tratamiento de cáncer de próstata. La dosis en próstata y órganos circundantes en riesgo se han comparado con estas dosis prescritas y calculadas utilizando



los métodos deterministas utilizados en el hospital validando así los resultados de la simulación de Monte Carlo, ya que la diferencia porcentual está por debajo del 8%.

Una vez validada la simulación con el tratamiento clásico de las semillas, el modelo Monte Carlo generado ha permitido el estudio de dosis en otros tratamientos de cáncer de próstata para casos más avanzados que conducen a la metástasis. En particular, se analiza en este trabajo la terapia con ^{177}Lu -PSMA que todavía está bajo fase de experimentación y prueba, para la cual este tipo de simulación permite calcular las dosis que el paciente recibiría con precisión. Por lo tanto, podemos concluir que el uso de simulaciones Monte Carlo es una herramienta fundamental para la implementación óptima de nuevos tratamientos.

Los valores de dosis obtenidos en los órganos demuestran los graves efectos secundarios que estos tratamientos de próstata producen al paciente. En particular, la terapia con lutecio es un tratamiento prometedor, pero las altas dosis asociadas que se administran a los órganos (especialmente la uretra) revelan que este tratamiento es sólo apto en pacientes con metástasis graves y esperanza de vida corta.

Los tiempos de computación de estas simulaciones Monte Carlo es un tema importante con respecto a la implementación de este método en las rutinas de planificación de tratamientos. Cuanto más complejo es el modelo desarrollado y la física considerada en el transporte de partículas, el tiempo necesario para la simulación aumenta significativamente. En este caso, se ha logrado un equilibrio entre los resultados precisos y el tiempo de simulación, aplicando varias técnicas de reducción de varianza y considerando sólo las estructuras anatómicas importantes para este estudio de próstata. Para obtener resultados precisos y detallados con la metodología presentada, se requiere un tiempo de simulación aceptable para la práctica clínica (alrededor de 2 horas). Sin embargo, la velocidad de los ordenadores no será un problema en el futuro próximo, debido a los grandes avances de los nuevos procesadores y las capacidades informáticas paralelas.

Este trabajo ha demostrado la precisión y eficiencia de la metodología de cálculo de dosis por Monte Carlo para tratamientos de braquiterapia (tanto los tratamientos tradicionales como los nuevos tratamientos prometedores como es el caso del ^{177}Lu -PSMA), haciendo que las herramientas de simulación de transporte de partículas sean atractivas para aplicaciones clínicas.

AGRADECIMIENTOS

Los autores quieren agradecer al *Hospital Universitari i Politécnic la Fe de Valencia* la información dada y todo su amable apoyo para la realización de este trabajo.

REFERENCIAS

Dosimetry of Interstitial Brachytherapy Sources. American Association of Physicists in Medicine by the American institute of Physics. REPORT OF AAPM RADIATION THERAPY COMMITTEE TASK GROUP 43. 1995

American Cancer Society. Last Access date: 20 July 2019. Available: <https://www.cancer.org/es/>

Baum et al., 2016. ^{177}Lu -Labeled Prostate-Specific Membrane Antigen Radioligand Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Safety and Efficacy. *J Nucl Med.* 57 (7), 1006-1013. doi: 10.2967/jnumed.115.168443.



R. Cabrejas Morales, E. Sánchez Villanueva, P. Ramos Lopez, V. Gutiérrez García, M. A. Cruz Diaz. Revisión de la anatomía de la pelvis con TC y RM. Seram 2012. Poster S-1376.

Dassault Systèmes, 3DEXperience Company. ABAQUS 6.14, ABAQUS/CAE User's Guide (2014)

Delker, A., Fendler, WP., Kratochwil, C., Brunegraf, A., Gosewisch, A., Gildehaus, FJ., Tritschler, S., Stief, CG., Kopka, K., Haberkorn, U., Bartenstein, P., Böning, G., 2016. Dosimetry for (177)Lu-DKFZ-PSMA-617: a new radiopharmaceutical for the treatment of metastatic prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 43 (1), 42-51. doi: 10.1007/s00259-015-3174-7.

Fendler, WP., Rahbar, K., Herrmann, K., Kratochwil, C., Eiber, M., 2017. 177Lu-PSMA Radioligand Therapy for Prostate Cancer. *J. Nucl. Med.* 58 (8), 1196-1200. doi: 10.2967/jnumed.117.191023.

Grimm, P., Billiet, I., Bostwick, D., et al., 2012. Comparative analysis of prostate-specific antigen free survival outcomes for patients with low, intermediate and high risk prostate cancer treatment by radical therapy. Results from the Prostate Cancer Results Study Group. *BJU Int.* 109(Suppl 1), 22–29.

Karaïskos, P., Papagiannis, P., Sakelliou, L., Anagnostopoulos, G. and Baltas, D., 2001. Monte Carlo dosimetry of the selectSeed interstitial brachytherapy seed. *Med. Phys.* 28, 1753–1760.

R.L. Martz. The MCNP6 Book on Unstructured Mesh Geometry: A Users Guide for MCNP6.2. LA-UR-17-22442 RSICC, Oak Ridge (2017)

Monte Carlo team, “MCNP6TM – User’s manual, Version 6.1.1beta”, Los Álamos National Laboratory, LA-CP-14-00745, Rev. 0, June 2014.

Materialise. Mimics Medical 17.0 Reference Guide.

Mydlo, H., Godec C., 2018. Prostate cancer: science and clinical practice. Edited by. 2nd ed. Elsevier/AP.

Nat, R., Anderson, L., Luxton, G., Weaver, K., Williamson, J., Meigooni, A., 1995. Dosimetry of interstitial brachytherapy sources: Recommendations of the AAPM. Radiation Therapy Committee Task Group no.43.

National Institute of Standards and Technology, National Institute of Standards and Technology. www.nist.gov/, Accessed 25th July 2019

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). 2012. Clinical Practice Guidelines in Oncology; Prostate Cancer version 3.

Perez-Calatayud, J., 2014. Volumen 5: Braquiterapia: bases físicas, equipos y control de calidad. Fundamentos de la física médica. ADI Servicios editoriales.

Rahbar, K., Jadvar A., Ahmadzadehfar, H., 2018. MSc4 PSMA Theranostics: Current Status and Future Directions. *Mol. Imaging*. 17.

Scarpa, L., Buxbaum, S., Kendler, D., Fink, K., 2017. The 68Ga/177Lu theragnostic concept in PSMA targeting of castration-resistant prostate cancer: correlation of SUV max values and absorbed dose estimates. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 44(5),788-800.

Skowronek, J. 2017. Current status of brachytherapy in cancer treatment – short overview. *J. Contemp. Brachytherapy*. 9 (6), 581–589.



Stock, RG., Stone, NN., Cesaretti, JA., Rosenstein, BS., 2006. Biologically effective dose values for prostate brachytherapy: effects on PSA failure and posttreatment biopsy results. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 64, 527–533.

Virgolini, I., Decristoforo, C., Haug A., Fanti S., Uprimny C., 2017. Current status of theranostics in prostate cancer. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging.* 45.