

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 008 557**

51 Int. Cl.:

A61B 6/00	(2014.01)
G01T 1/161	(2006.01)
G01T 1/164	(2006.01)
A61B 6/42	(2014.01)
A61B 6/50	(2014.01)
G01T 7/00	(2006.01)
A61B 6/03	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.04.2020 PCT/US2020/026347**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **08.10.2020 WO20206092**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.04.2020 E 20784501 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.10.2024 EP 3946063**

54 Título: **Procedimientos de utilización de mediciones temporales de radiación localizada para estimar la magnitud, la ubicación y el volumen de material radioactivo en el cuerpo**

30 Prioridad:

02.04.2019 US 201962828033 P
01.04.2020 US 202016837187

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.03.2025

73 Titular/es:

LUCERNO DYNAMICS, LLC (100.00%)
140 Towerview Court
Cary, NC 27513, US

72 Inventor/es:

PERRIN, STEVEN y
KNOWLAND, JOSHUA, G.

74 Agente/Representante:

PONTI & PARTNERS, S.L.P.

ES 3 008 557 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimientos de utilización de mediciones temporales de radiación localizada para estimar la magnitud, la ubicación y el volumen de material radioactivo en el cuerpo

5

CAMPO DE LA INVENCION

[0001] La presente invención se refiere a sistemas, dispositivos y procedimientos para medir y cuantificar la magnitud, la ubicación y/o el volumen de material radioactivo en el cuerpo. Más particularmente, la presente divulgación enseña nuevos sistemas, dispositivos y procedimientos para determinar y/o cuantificar la cantidad de material radioactivo en un área de interés en el cuerpo, ya sea que el material radioactivo se introduzca a través de una inyección infiltrada, captación en un tumor, captación en un órgano o cualquier otra introducción de material radioactivo en todo o parte del cuerpo, o material radioactivo en cualquier lugar en general.

10

ANTECEDENTES

[0002] Numerosos diagnósticos y terapias médicas actuales implican la introducción de radiofármacos o radiotrazadores en el cuerpo, ya sea para mejorar las técnicas de obtención de imágenes nucleares, atacar tumores u otros fines. Los oncólogos, por ejemplo, pueden estar interesados en saber si una terapia prescrita contra el cáncer está teniendo el efecto deseado, con el fin de mejorar los resultados, minimizar los efectos secundarios y evitar gastos innecesarios. Los tratamientos citotóxicos, por ejemplo, matan las células tumorales. Los tratamientos citostáticos, por ejemplo, inhiben el crecimiento celular dejando los tumores del mismo tamaño, pero evitando la propagación de la enfermedad. Como otro ejemplo, los tratamientos de inmunoterapia utilizan el sistema inmunológico del cuerpo para atacar el cáncer y dan como resultado inicialmente una respuesta inflamatoria en el área del tumor antes de que haya evidencia de que el cuerpo está atacando eficazmente el tumor. Históricamente, medir el tamaño del tumor ha sido una forma principal para que los oncólogos evalúen la eficacia del tratamiento; sin embargo, ahora entendemos que el tamaño físico del tumor a menudo no es el mejor o el primer indicador de la eficacia de la terapia. Por ejemplo, con el tratamiento citotóxico, la reducción del tamaño del tumor sólo se produce después de que las células cancerosas mueran y los procesos naturales del cuerpo eliminen las células muertas; este proceso a menudo puede tardar semanas. Con el tratamiento citostático, las células cancerosas dejan de crecer, lo que deja al médico inseguro sobre el estado del cáncer subyacente. Con la inmunoterapia, la respuesta inflamatoria del cuerpo a menudo enmascara el tumor y evita una evaluación adecuada. Estos son sólo algunos de los muchos desafíos a los que se enfrentan los médicos en la actualidad.

20

25

30

35

[0003] Las herramientas disponibles actualmente para los oncólogos e investigadores para evaluar la respuesta del tumor a los tratamientos no son ideales. Palpar el tumor es fácil y económico, pero se limita a los tumores cercanos a la superficie, depende de la memoria y las notas del médico y mide principalmente el tamaño. La falta de reproducibilidad de este proceso de palpación, junto con razones históricas, contribuyó a la aceptación inicial de cambios significativos en el tamaño del tumor como un indicador de la evaluación de la terapia. Wolfgang A. Weber, et al., "Use of PET for Monitoring Cancer Therapy and for Predicting Outcome", 46 J. Nucl. Med. (N.º 6) 983-995 (junio de 2005)). Las herramientas de obtención de imágenes (TC, IRM, rayos X) proporcionan mediciones más precisas para los tumores tanto cerca de la superficie como en el tejido profundo, pero nuevamente miden principalmente el tamaño, no el indicador ideal. Las imágenes moleculares (tomografía computarizada por emisión de fotón único [SPECT] o exploración por PET/TC, por ejemplo) pueden capturar las emisiones de partículas gamma de los trazadores radiomarcados inyectados capturados por células cancerosas vivas y se utilizan rutinariamente para la estadificación del cáncer antes de la terapia. La identificación visual de la enfermedad metastásica es el medio principal para estadificar el cáncer; sin embargo, las mediciones semicuantitativas, por ejemplo el Valor Estandarizado de Captación (SUV, por sus siglas en inglés), también se pueden utilizar para estadificar el cáncer y otras afecciones. Por ejemplo, las mediciones semicuantitativas se pueden utilizar para ayudar a determinar si los nódulos pulmonares son malignos o si la función cerebral se está deteriorando. En general, las mediciones semicuantitativas pueden incluir una relación de la cantidad de trazador radiomarcado en un área de interés (por ejemplo, un tumor) en comparación con el nivel en un área de referencia, por ejemplo, el resto del cuerpo. Por ejemplo, si bien la imagen molecular es una herramienta primaria para la etapa previa a la terapia, que es necesaria para determinar la estadificación del cáncer de un paciente, también se está convirtiendo rápidamente en la herramienta más avanzada para que los oncólogos e investigadores evalúen la respuesta del tumor, ya que la imagen molecular puede captar el estado metabólico o proliferativo del cáncer y/o el tamaño del tumor. El uso de mediciones tomadas a partir de exploraciones de imágenes metabólicas de estadificación y a continuación comparar estos valores con una exploración de imágenes de seguimiento es actualmente uno de los mejores indicadores disponibles para la eficacia de la terapia.

40

45

50

55

60

[0004] La obtención de imágenes SPECT utilizando I-loflupano (DaTSCAN o [123I]FP-CIT) es otra técnica de obtención de imágenes sensible. En algunos entornos clínicos y/o de investigación, la obtención de imágenes SPECT se puede utilizar para detectar o clasificar ciertas enfermedades, incluidas enfermedades del cerebro, tales como los síndromes parkinsonianos. A modo de ejemplo, puede ser deseable distinguir ciertos síndromes parkinsonianos neurodegenerativos de otros síndromes parkinsonianos no degenerativos y otros trastornos de temblor. Al medir la captación de un radiotrazador en ciertas áreas del cerebro, las imágenes SPECT se pueden utilizar para hacer tales distinciones. Por ejemplo, las exploraciones se pueden caracterizar por la unión intensa y simétrica de DAT en el

65

núcleo caudado y el putamen en ambos hemisferios del cerebro, en contraposición a las mediciones asimétricas que pueden indicar afecciones degenerativas. Véase, por ejemplo, R. Prashanth, S. Dutta Roy, P. Mandal y S. Ghosh, "High Accuracy Classification of Parkinson's Disease through Shape Analysis and Surface Fitting in 123I-Ioflupane SPECT Imaging," *IEEE-JBHI Journal* (2016)). La cuantificación de estas mediciones en una o más ubicaciones, o de otro modo la posibilidad de realizar comparaciones entre regiones del cuerpo u órgano (por ejemplo, comparaciones entre mitades del cerebro) puede proporcionar información útil para el diagnóstico o de otro tipo (por ejemplo, estimaciones de la relación de unión estriatal [SBR, por sus siglas en inglés]). Puede ser posible, por ejemplo, utilizar dicha información para diagnosticar enfermedades cerebrales degenerativas utilizando dichas técnicas (y/o eliminar dichos diagnósticos).

[0005] A pesar de la creciente tendencia a utilizar exploraciones de imágenes moleculares comparativas para evaluar la respuesta en cada vez más afecciones a medida que la evidencia clínica continúa creciendo, aún existen limitaciones con esta herramienta de evaluación. Por ejemplo, las exploraciones de imágenes moleculares son caras y su uso a menudo se cuestiona en base al coste. Además, existen varios problemas con las mediciones semicuantitativas, tales como SUV. Según el Dr. Dominique Delbeke: "[l]a reproducibilidad de las mediciones de SUV depende de la reproducibilidad de los protocolos clínicos, por ejemplo, la infiltración de la dosis, el tiempo de obtención de imágenes después de la administración de 18F-FDG, el tipo de algoritmos de reconstrucción, el tipo de mapas de atenuación, el tamaño de la región de interés, los cambios en la captación por órganos distintos del tumor y los procedimientos de análisis (por ejemplo, máximo y media)". Dominique Delbeke, et al., "Procedure Guideline for Tumor Imaging with 18F-FDG PET/CT 1.0," 47 *J. Nucl. Med.* (n.º 5) 885-895 (mayo de 2006)). La inyección infiltrada (extravasación) de un trazador radiomarcado es una complicación de ejemplo que a menudo pasa desapercibida para los médicos. Medhat Osman, "FDG Dose Extravasations in PET/CT: Frequency and Impact on SUV Measurements," *Frontiers in Oncology* (Vol. 1:41) 1 (2011)). Una infiltración es un problema común que puede ocurrir cuando el trazador radiomarcado se infunde en el tejido cercano al sitio de la venopunción y puede ser resultado de que la punta del catéter se salga de la vena o pase a través de ella. Además, la pared del vaso sanguíneo puede permitir que parte del trazador se infunda en el tejido circundante. Como resultado, la dosis radiomarcada que se administra es inexacta y, por lo tanto, también lo son los cálculos de SUV, lo que puede afectar gravemente el tratamiento del paciente y las conclusiones de la investigación. De hecho, estas infiltraciones pueden contribuir a la amplia variabilidad en los esfuerzos de los investigadores para caracterizar los umbrales de SUV para la toma de decisiones clínicas. En un estudio, se determinó que los "umbrales para la respuesta metabólica en los entornos multicéntricos de múltiples observadores sin control de calidad fueron de -34% y 52% y en el rango de -26% a 39% con control de calidad centralizado". Linda M. Velasquez, et al., "Repeatability of 18F-FDG PET in a Multicenter Phase I Study of Patients with Advanced Gastrointestinal Malignancies," 50 *J. Nucl. Med.* (n.º 10) 1646-1654 (octubre de 2009)). En las prácticas locales e incluso en las prácticas y centros de investigación que emplean controles de garantía de calidad, estos problemas con los cálculos de SUV han dejado a los oncólogos e investigadores necesitando ver cambios significativos en los valores de SUV para estar algo seguros de que están tomando decisiones de tratamiento acertadas o llegando a conclusiones de investigación adecuadas.

[0006] Si bien el uso de comparaciones de SUV a partir de imágenes estáticas es actualmente la forma más avanzada en la práctica clínica para evaluar la respuesta del tumor al tratamiento, el uso de imágenes moleculares dinámicas (es decir, imágenes tomadas en varios momentos durante la captación de los trazadores radiomarcados) ha proporcionado a los investigadores información cinética sobre la captación de los trazadores radiomarcados. En la comunidad académica, esta información cinética está demostrando ser un procedimiento aún mejor para evaluar el tratamiento y predecir los resultados del paciente que el uso de mediciones semicuantitativas estáticas, tales como SUV. (Véase Lisa K. Dunnwald, "PET Tumor Metabolism in Locally Advanced Breast Cancer Patients Undergoing Neoadjuvant Chemotherapy: Value of Static versus Kinetic Measures of Fluorodeoxyglucose Uptake", *Clin. Cancer Res.* 2011;17:2400-2409 (publicado en línea por primera vez el 1 de marzo de 2011)). Lamentablemente, este enfoque dinámico requiere aproximadamente tres veces más tiempo que una exploración estática y, por lo tanto, requeriría varios escáneres más en cada hospital; es clínicamente y económicamente no práctico para su adopción generalizada y uso clínico. Por lo tanto, si bien ha habido grandes mejoras en las últimas décadas en lo que respecta a las opciones de tratamiento del cáncer, los médicos e investigadores actuales siguen careciendo de una forma adecuada al tiempo, rentable y rápida de evaluar la eficacia de los tratamientos que administran o la investigación que están llevando a cabo.

[0007] En vista de los problemas asociados con los sistemas actuales de medición y predicción, también se han desarrollado sistemas y procedimientos para identificar inyecciones de trazadores radiomarcados administradas incorrectamente (infiltraciones o extravasaciones), que afectan negativamente a la captación tisular y los resultados SUV, y sistemas y procedimientos más sencillos, menos costosos y más eficientes para medir y predecir el estado y/o los cambios en dichos procesos biológicos. Por ejemplo, se han descrito procedimientos y sistemas para la detección de materiales radiactivos en el cuerpo durante un período de tiempo deseado, por ejemplo, en la solicitud estadounidense n.º 15/885.112 presentada el 31 de enero de 2018, que es una división de la Solicitud estadounidense n.º 14/678.550 presentada el 3 de abril de 2015, ahora Patente de EE.UU. N.º 9.939.533, que es una continuación de la solicitud estadounidense n.º 13/840.925 presentada el 15 de marzo de 2013, ahora patente de EE.UU. N.º 9.002.438, que reivindica el beneficio de prioridad para la solicitud provisional estadounidense n.º 61/653.014, presentada el 30 de mayo de 2012.

[0008] El documento US2018172844A1 divulga el uso de ajustes a conjuntos de datos de referencia para establecer si los datos de señal representan una administración adecuada o inadecuada de radioanalito.

[0009] Ciertos aspectos de los sistemas y procedimientos divulgados en las referencias identificadas anteriormente se relacionan, entre otras cosas, con la detección y cuantificación de infiltraciones durante inyecciones de radiotrazadores radiomarcados (es decir, inyecciones sin bolo). En los procedimientos de medicina nuclear, los radiofármacos se inyectan típicamente por vía intravenosa. Para muchos de estos procedimientos, la inyección debe administrarse como un bolo que dé como resultado una distribución sistémica completa y rápida del radiofármaco. Una extravasación, o infiltración, tiene lugar cuando una sustancia inyectada se filtra en el tejido circundante en lugar de permanecer dentro de la vasculatura como se pretende. Las extravasaciones pueden ser causadas por la colocación incorrecta del acceso intravenoso (IV), la erosión o degradación de la pared del vaso o el fallo de la integridad del vaso. Cuando se extravasa cualquier radiofármaco, parte de la actividad permanece en el sitio de la inyección en lugar de circular por todo el cuerpo del paciente. Las extravasaciones reducen la actividad neta disponible para la captación y alteran la cinética de captación para la obtención de imágenes posterior. Las extravasaciones también pueden exponer de forma indeseable el tejido que rodea la extravasación a dosis inaceptables de radiación.

[0010] Si bien la detección general por sí sola de infiltraciones o inyecciones no en bolo es extremadamente útil para los médicos, sería ventajoso tener una comprensión no solo del hecho de que se ha producido una infiltración, sino también de cómo la infiltración puede haber afectado, por ejemplo, a la cantidad total de radiotrazador que finalmente llega al torrente sanguíneo, el momento de esa administración al torrente sanguíneo y, en última instancia, cómo puede ser necesario ajustar el SUV medido, por ejemplo, en un área de interés en base a dicha administración reducida y/o retrasada de radiotrazador al torrente sanguíneo. También puede ser ventajoso cuantificar una dosis de radiación al tejido cerca del sitio de la infiltración.

[0011] En particular, en el caso de una inyección infiltrada, una parte del radiotrazador puede ir directamente al torrente sanguíneo mientras que una parte permanece insertada en el tejido alrededor del sitio de la inyección. El radiotrazador insertado en el tejido puede llegar finalmente al torrente sanguíneo, aunque en un momento posterior a la inyección inicial, lo que afecta a ciertas suposiciones sobre la dosis y la administración realizadas por los médicos. En consecuencia, debido a que las inyecciones no en bolo pueden alterar las métricas medidas mediante, por ejemplo, una exploración por PET de forma dinámica durante un período de tiempo (por ejemplo, análisis cinético, Patlak, etc.), y debido a que la variación dinámica depende de la naturaleza de la propia infiltración (es decir, varía de una infiltración a otra), un sistema y un procedimiento para medir la administración de radiotrazador desde una inyección infiltrada al torrente sanguíneo en función del tiempo puede proporcionar información crítica a los médicos.

[0012] Por lo tanto, un objetivo de la presente divulgación es dar a conocer procedimientos y sistemas para estimar la magnitud inicial de una inyección infiltrada y para medir la tasa de administración de una parte o la totalidad de la parte infiltrada al torrente sanguíneo durante un período de tiempo crítico. Por ejemplo, en algunas realizaciones, los sistemas y procedimientos proporcionados en el presente documento pueden utilizarse para proporcionar en última instancia un factor de corrección que puede aplicarse a un SUV medido, entre otras cosas.

[0013] Además, las extravasaciones de radiofármacos pueden dar como resultado una alta actividad restante cerca del sitio de inyección que expone el tejido a una dosis significativa. Las técnicas de dosimetría existentes pueden no ser adecuadas para las extravasaciones porque no tienen en cuenta con precisión los cambios en la actividad o el volumen extravasados a lo largo del tiempo. Tal como se explica en algunas realizaciones de ejemplo en el presente documento, los detectores de centelleo que registran curvas de tiempo-actividad (CTA) de la actividad cerca del sitio de inyección pueden ser una forma práctica de recopilar esta información. Por ejemplo, la tasa de depuración biológica del extravasado puede determinarse con datos de CTA. Utilizando esta tasa, junto con la actividad extravasada total que puede determinarse utilizando, por ejemplo, imágenes nucleares o medición directa de la magnitud, la ubicación y/o el volumen de la infiltración en un punto determinado en el tiempo, la actividad de extravasación inicial puede estimarse extrapolando de nuevo al momento de la inyección.

[0014] Un aspecto de los procedimientos y sistemas descritos es tener una comprensión de la magnitud/amplitud, la ubicación y/o el volumen de, por ejemplo, una parte infiltrada de una inyección de radiotrazador en función del tiempo. Actualmente, dicha información se puede determinar utilizando, por ejemplo, técnicas de obtención de imágenes de medicina nuclear (por ejemplo, tomografía por emisión de positrones (PET)). Sin embargo, existen muchas circunstancias en las que puede ser ventajoso determinar esta información sin depender de la imagen de medicina nuclear o del escáner en sí. Por ejemplo, la fuente radiactiva de interés puede estar fuera del campo de visión del dispositivo de obtención de imágenes, o puede no poder determinarse hasta que la fuente radiactiva se haya disipado o movido, etc. También puede ser ventajoso determinar esta información sin depender de un sistema de obtención de imágenes nucleares costoso (por ejemplo, exploración por PET, etc.). Por ejemplo, dichos sistemas, dispositivos y procedimientos pueden usarse para cuantificar y comprender de otro modo la captación de material radiactivo en un tumor a lo largo del tiempo, la dosimetría orgánica precisa de radiofármacos, la captación de radiofármacos en otras áreas de interés del cuerpo (por ejemplo, cerebro (ganglios basales), otros órganos, otros tejidos, etc.) y otras circunstancias.

[0015] Por lo tanto, un objetivo adicional de la presente divulgación es proporcionar un procedimiento y un sistema

para medir o estimar la amplitud, la ubicación y/o el volumen de una fuente radiactiva en el cuerpo sin depender de un dispositivo de obtención de imágenes de medicina nuclear como un escáner PET y similares. En lugar de utilizar el propio dispositivo de obtención de imágenes de medicina nuclear (por ejemplo, un escáner SPECT o PET) para realizar las mediciones necesarias, se pueden utilizar uno o más sensores para medir, por ejemplo, la actividad de radiación durante un período de tiempo. Por ejemplo, se pueden utilizar sensores, tales como los que se enseñan en la Patente de EE.UU. N.º 9.002.438 y US 9.939.533, aunque también se pueden utilizar otros sensores para medir la actividad de radiación. Por tanto, utilizando los sistemas y procedimientos de la presente divulgación, la información obtenida por esos sensores se puede utilizar para medir, determinar o estimar la amplitud de una fuente radiactiva en el cuerpo durante un período de tiempo de interés, además de la ubicación y/o el volumen de una fuente radiactiva. Dicha información también se puede utilizar para estimar una dosis de radiación al tejido circundante. Dicha información también se puede utilizar para cuantificar la captación o administración de radiofármacos en un tumor u órgano, cuantificar el cambio en la captación o administración a lo largo del tiempo (ya sea en el transcurso de un solo tratamiento o mediante la comparación de múltiples sesiones a lo largo de horas, días, semanas, meses o años), y/o cuantificar dicha captación o administración en dos o más partes del cuerpo para determinar mediciones de comparación útiles (por ejemplo, comparaciones entre hemisferios del cerebro, etc.).

DESCRIPCIÓN RESUMIDA

[0016] En algunas realizaciones, se presenta un procedimiento para la detección en tiempo real ex vivo durante un período de tiempo de la radiación emitida por un sujeto a partir de la administración de un analito radiactivo que se desintegra in vivo, en el que el procedimiento puede incluir la aplicación de uno o más sensores de medición de radiación ex vivo próximos a un punto de administración en el sujeto del analito radiactivo, y la detección de la radiación durante un período de tiempo deseado y la producción de datos de señal asociados con el período de tiempo deseado. El sensor de medición puede tener al menos una salida de sensor para dichos datos de señal, y la emisión de los datos de señal. Los datos de señal pueden procesarse utilizando un procesador informático en comunicación operativa con una memoria no transitoria y la salida del sensor de medición, y más particularmente, pueden recibir los datos de señal asociados con el período de tiempo deseado, utilizar un valor medido de material radiactivo próximo al punto de administración en un tiempo t para estimar una función de material radiactivo próximo al punto de administración desde un tiempo de administración hasta el tiempo t en base a los datos de señal asociados con el período de tiempo deseado, y determinar, en base a la función estimada de material radiactivo próximo al punto de administración, una cantidad de material radiactivo dispuesto en tejido corporal próximo al punto de inyección desde el tiempo de administración hasta el tiempo t . En algunas realizaciones, el procedimiento puede incluir la etapa de amplificar los datos de señal utilizando un amplificador de señal en comunicación operativa con el sensor de radiación.

[0017] En algunas realizaciones, el valor medido del material radiactivo próximo al punto de administración en el tiempo t puede medirse utilizando una matriz de dos o más sensores de medición de radiación ex vivo. En algunas realizaciones, la matriz puede tener una geometría conocida y pueden conocerse las distancias relativas entre los sensores. Por tanto, puede ser posible, de acuerdo con algunas realizaciones, determinar una distancia desde la matriz (y/o cada sensor de la matriz) hasta un centro radiométrico del material radiactivo para estimar una ubicación en el cuerpo del centro radiométrico del material radiactivo durante un período de tiempo. En algunas realizaciones, la matriz puede utilizarse para determinar un volumen asociado con el material radiactivo durante un período de tiempo. En algunas realizaciones, también puede ser posible estimar una dosis de radiación a un área de tejido próxima a la fuente radiactiva (es decir, la dosis a un área o volumen de tejido afectado).

[0018] En realizaciones alternativas, se presenta un sistema para la detección en tiempo real ex vivo durante un período de tiempo de la radiación emitida por un sujeto a partir de la administración de un analito radiactivo que se desintegra in vivo. El sistema puede incluir al menos un sensor de medición de radiación ex vivo para detectar la radiación durante un período de tiempo deseado y para producir datos de señal asociados con el período de tiempo deseado, y el sensor de medición ex vivo puede estar adaptado para detectar la radiación próxima a un punto de administración en el sujeto del analito radiactivo. El sistema también puede incluir un amplificador de señal que puede estar en comunicación operativa con el sensor de radiación gamma. El amplificador de señal puede estar adaptado para amplificar los datos de señal, y el sensor de medición puede tener al menos una salida de sensor para dichos datos de señal amplificados. El sistema también puede incluir al menos un procesador informático y una memoria no transitoria, donde el procesador informático puede estar en comunicación operativa con la memoria no transitoria y el puerto de salida del sensor de medición.

[0019] En algunas realizaciones, la memoria no transitoria puede incluir un código de programa informático ejecutable por dicho al menos un procesador informático, y el código de programa informático puede estar configurado para realizar las etapas de recibir los datos de señal amplificados con el período de tiempo deseado, acceder a una cantidad medida de material radiactivo próximo al punto de administración en un tiempo t , y usar los datos de señal amplificados, estimar una función de material radiactivo próximo al punto de inyección en función del tiempo desde un tiempo de inyección hasta el tiempo t . El sistema también puede, en algunas realizaciones, incluir una etapa de convolución de la función estimada con una respuesta de impulso conocida de una inyección de bolo típica. El sistema también puede calcular un factor de corrección que se aplicará a una o más mediciones realizadas usando un dispositivo de obtención de imágenes nucleares.

[0020] En algunas realizaciones, el sistema puede medir un valor de material radiactivo próximo al punto de administración en el momento t mediante el uso de una matriz de dos o más sensores de medición de radiación ex vivo. En dichas realizaciones, la matriz puede tener una geometría conocida y tener distancias relativas conocidas entre los sensores de modo que se pueda determinar una distancia desde la matriz hasta un centro radiométrico del material radiactivo que se está midiendo. El sistema también puede determinar un volumen del material radiactivo que se está midiendo.

[0021] En ciertas otras realizaciones, se presenta un procedimiento para la determinación ex vivo en tiempo real durante un período de tiempo de uno o más de la magnitud, ubicación y volumen de material radiactivo en el cuerpo mediante la medición de la radiación que se desintegra o disminuye in vivo emitida por un sujeto. El procedimiento puede incluir las etapas de aplicar uno o más sensores de medición de radiación ex vivo a un área de interés en un paciente o cerca de la misma, y detectar la radiación durante un período de tiempo deseado y producir datos de señal asociados con el período de tiempo deseado. El procedimiento también puede incluir la amplificación de los datos de señal utilizando, por ejemplo, un amplificador de señal que puede estar en comunicación operativa con el sensor de radiación. El sensor de medición puede incluir al menos una salida de sensor para dichos datos de señal amplificados, y también puede emitir los datos de señal amplificados.

[0022] En algunas realizaciones, los datos de señal amplificados pueden procesarse utilizando, por ejemplo, un procesador informático en comunicación operativa con una memoria no transitoria y la salida del sensor de medición, y el procesador puede realizar las etapas de recibir los datos de señal amplificados asociados con el período de tiempo deseado, y comparar los datos de señal amplificados con un conjunto de datos de señal esperados para fuentes radiactivas de diversas magnitudes, ubicaciones y volúmenes. El procedimiento también puede incluir la determinación de una o más de una magnitud, ubicación y volumen de la fuente radiactiva en el cuerpo durante el período de tiempo deseado mediante, en algunas realizaciones, el ajuste de los datos de señal amplificados al conjunto más probable de datos de señal esperados. En algunas realizaciones, el procedimiento utilizado para ajustar la magnitud, la ubicación y el volumen más probables de la fuente radiactiva en el cuerpo puede ser el procedimiento de Maximización de Expectativa de Máxima Verosimilitud.

[0023] En algunas realizaciones, el procedimiento puede incluir la etapa de determinar una dosis de radiactividad para un área de tejido próxima a la ubicación de la fuente radiactiva. El procedimiento también puede incluir la etapa de utilizar dicho uno o más de la magnitud, la ubicación y el volumen determinados de la fuente radiactiva en el cuerpo para tomar una o más decisiones clínicas o de diagnóstico.

[0024] En algunas realizaciones, el procedimiento puede incluir el uso de una matriz que puede incluir dos o más de los sensores de medición de radiación ex vivo, y también puede tener los sensores dispuestos en una geometría sustancialmente simétrica alrededor de la fuente radiactiva en el cuerpo. Los sensores también pueden estar dispuestos próximos a una o más ubicaciones de medición deseadas, y en algunas realizaciones, cada ubicación de medición deseada puede incluir al menos un primer sensor dispuesto relativamente más cerca de la fuente radiactiva que un segundo sensor.

[0025] En algunas realizaciones, el procedimiento puede utilizarse para determinar uno o más de una magnitud, ubicación o volumen de dos o más fuentes de radiación en el cuerpo. Cuando se desee, el procedimiento también puede incluir la etapa de comparar dicho uno o más de la magnitud, la ubicación o el volumen determinados de las dos o más fuentes radiactivas, y tomar una decisión clínica o un diagnóstico basándose en la comparación. El procedimiento también puede tomar una decisión clínica o un diagnóstico basándose en una o más determinaciones o comparaciones previas del paciente en cuestión, y/o utilizando una comparación con una tabla u otra fuente que incluya datos de una población de otros pacientes.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0026]
 La Figura 1 es un gráfico que ilustra una concentración en sangre de inyección de ejemplo que muestra la concentración en función del tiempo.
 La Figura 2 es un gráfico que muestra una actividad de ejemplo que entra en circulación como actividad por unidad de tiempo frente al tiempo.
 La Figura 3 es un gráfico que muestra una representación de ejemplo del AIF para extravasación que da como resultado una reducción de la AUC del 50%.
 La Figura 4 es un esquema de ejemplo de un sensor de medición según algunas realizaciones de la presente divulgación.
 La Figura 5 es una ilustración de ejemplo de un sensor de medición según algunas realizaciones de la presente divulgación.
 La Figura 6 es una ilustración de ejemplo de un sensor de medición según algunas realizaciones de la presente divulgación.
 La Figura 7 es un gráfico de ejemplo que muestra una curva de actividad temporal (CTA) con un ajuste exponencial para estimar una tasa de depuración.
 La Figura 8 es una ilustración de ejemplo de una configuración de sensor según algunas realizaciones de la presente

divulgación.

La Figura 9 es una ilustración de ejemplo de una configuración de sensor según algunas realizaciones de la presente divulgación.

5 La Figura 10 es una ilustración de ejemplo de una configuración de sensor según algunas realizaciones de la presente divulgación.

La Figura 11 es una configuración de sensor de ejemplo según algunas realizaciones de la presente divulgación.

La Figura 12 es una configuración de sensor de ejemplo según algunas realizaciones de la presente divulgación.

La Figura 13 es una ilustración simplificada de píxeles y un sensor de acuerdo con algunas realizaciones de la presente divulgación.

10 La Figura 14 es una configuración de sensor de ejemplo según algunas realizaciones de la presente divulgación.

La Figura 15A es una configuración de sensor de ejemplo según algunas realizaciones de la presente divulgación.

La Figura 15B es otra vista de la configuración del sensor de ejemplo presentada en la Figura 15A, visto a lo largo de un eje longitudinal.

15 La Figura 15C es otra vista de la configuración del sensor de ejemplo presentada en la Figura 15A, visto desde un lado.

La Figura 16 es una configuración de sensor de ejemplo según algunas realizaciones de la presente divulgación.

La Figura 17 es una configuración de sensor de ejemplo según algunas realizaciones de la presente divulgación.

DESCRIPCION DETALLADA

20 [0027] La presente divulgación enseña, entre otras cosas, sistemas y procedimientos para utilizar mediciones de radiación localizada para estimar la magnitud, la ubicación y/o el volumen de materiales de fuentes radiactivas en el cuerpo. En algunas realizaciones, dichas mediciones pueden repetirse en varios puntos en el tiempo para determinar cambios temporales en la magnitud, la ubicación y/o el volumen de materiales radiactivos en el cuerpo. En algunas realizaciones, dicha información puede utilizarse para corregir inyecciones no en bolo de radiofármacos. Dichos sistemas y procedimientos pueden permitir a los médicos medir mejor, por ejemplo, la eficacia del tratamiento del cáncer. En otras realizaciones, los sistemas, dispositivos y procedimientos pueden utilizarse para validar la dosimetría de órganos o medir la captación de radiofármacos en tumores, órganos u otras áreas de interés directamente.

30 [0028] Según un primer conjunto de realizaciones, y como se ha introducido anteriormente, el SUV de un tumor (por ejemplo, la relación entre la cantidad de trazador radiomarcado en un área de interés en comparación con el nivel en el resto del cuerpo) se puede calcular utilizando, entre otras cosas, datos de imágenes moleculares. En general, el SUV se puede aproximar como la integral de la concentración de radiotrazador en el torrente sanguíneo, multiplicada por una constante K, más un factor de variabilidad del volumen de distribución (V_d). En la ecuación de ejemplo siguiente, $C_T(t)$ representa la concentración de radiotrazador en el tumor, $C_B(t)$ representa la concentración de radiotrazador en la sangre, K es una constante y V_d es un volumen de distribución adimensional equivalente a un volumen de sangre que contiene la misma actividad que 1 ml de tejido.

$$C_T(t) = K \int_0^T C_B(t) dt + V_d$$

40 [0029] Cuando la inyección de radiotrazador en el paciente se lleva a cabo según lo previsto (es decir, no hay infiltración ni extravasación durante la inyección y la dosis completa de radiotrazador pasa rápidamente al torrente sanguíneo del paciente), la concentración de radiotrazador en la sangre puede suponerse como la función de entrada arterial. La función de entrada arterial o "AIF" (por sus siglas en inglés) puede denominarse como la respuesta al impulso para una inyección de bolo típica, y dichas respuestas al impulso han sido bien estudiadas y medidas. Cuando la concentración de radiotrazador en la sangre no puede suponerse como una inyección de bolo típica de dosis conocida, sino que en cambio varía con el tiempo como una parte infiltrada de una dosis que relativamente lentamente encuentra su camino hacia el torrente sanguíneo, la concentración medida de radiotrazador en el tumor se convierte en una función tanto del radiotrazador en el torrente sanguíneo de la inyección de bolo inicial (parcial) como del radiotrazador añadido posteriormente de la parte de infiltración. Además, debido a que la magnitud (es decir, la actividad) de la infiltración depende de la naturaleza de la propia infiltración (es decir, varía de una infiltración a otra en función, por ejemplo, del tamaño de la infiltración, la ubicación de la infiltración, la vascularización tisular local, etc.), la dosis efectiva en el torrente sanguíneo procedente de la parte de bolo puede reducirse en una cantidad desconocida. Por lo tanto, el SUV de un área de interés (por ejemplo, un tumor) se altera en una cantidad proporcional a la relación entre la integral de la inyección de bolo de una inyección típica y la integral de la inyección sin bolo, y puede expresarse en algunas realizaciones de la siguiente manera (donde SUV_b es el SUV en el caso de una inyección de bolo típica y SUV_i es el SUV en el caso de una inyección infiltrada):

$$\frac{SUV_i}{SUV_b} \cong \frac{C_{Ti}}{C_{Tb}} \cong \frac{K \int_0^T C_{Bi}(t) dt + V_d}{K \int_0^T C_{Bb}(t) dt + V_d}$$

60 [0030] En general, la cinética de la captación del radiotrazador puede considerarse un sistema lineal invariante en el tiempo. En este caso de ejemplo, una inyección en bolo podría ser el impulso y la curva de AIF normal (es decir, la concentración de radiotrazador en la sangre en función del tiempo) podría ser entonces la respuesta al impulso. La AIF para una inyección en bolo típica ha sido bien estudiada y medida, de modo que los resultados y las mediciones

aplicables están fácilmente disponibles en la bibliografía. Con referencia ahora a la Figura 1, se presenta una curva de AIF 100 de ejemplo para una inyección ideal, que muestra la concentración de radiofármaco en la sangre en el eje y frente al tiempo en el eje x.

5 [0031] Sin embargo, en el caso de una inyección extravasada o infiltrada, la AIF puede modelarse como una convolución de la respuesta al impulso normal con la señal de entrada alterada que puede comprender un impulso inicial disminuido (el bolo) seguido de una reabsorción exponencial decreciente prolongada. La parte de bolo reducida puede representar la cantidad de radiotrazador que entra en circulación inmediatamente. La porción de infusión extendida puede resultar de un radiotrazador secuestrado o infiltrado que se reabsorbe en la circulación a través, por ejemplo, de los sistemas venoso o linfático. Con referencia ahora a la Figura 2, se presenta una representación gráfica de ejemplo de una inyección no típica 200 (por ejemplo, una que tiene una infiltración), donde la actividad medida por unidad de tiempo (eje y) se expresa en función del tiempo (eje x). Tal como se ilustra, hay un "pico" inicial 201 correspondiente a la parte de bolo, seguido de una parte de reabsorción exponencial de decrecimiento gradual 202.

15 [0032] En casos de infiltración/extravasación, la inyección no es un bolo, y por lo tanto la entrada al sistema lineal no es un impulso. Si se conoce o puede determinarse la entrada verdadera al sistema lineal de una inyección extravasada o infiltrada, puede ser posible calcular entonces cómo la forma de inyección alterada puede afectar las métricas de exploración, tales como, por ejemplo, SUV (por ejemplo, de una exploración por PET). Por ejemplo, es posible tomar la entrada del sistema lineal alterada después de una inyección infiltrada o extravasada y convolucionarla con la respuesta de impulso conocida de una inyección de bolo típica, produciendo así la concentración en sangre anticipada a lo largo del tiempo para la inyección infiltrada (es decir, extravasación). Esa convolución de funciones puede producir una función para la concentración de radiotrazador en la sangre en función del tiempo (es decir, la Función de Entrada Arterial o AIF) para cualquier caso de infiltración o extravasación. Con referencia ahora a la Figura 3 se presenta una representación gráfica de ejemplo de una AIF de inyección de bolo ideal (línea de puntos) junto con una AIF para una extravasación que resulta en una reducción del SUV (es decir, área bajo la curva o AUC) del 50 %.

[0033] Para llevar a cabo los procedimientos descritos anteriormente, un usuario puede necesitar conocer la amplitud (es decir, la actividad) de la infiltración, así como la tasa de reabsorción del infiltrado (para producir la función de que el radiotrazador entre en circulación con el tiempo). Un procedimiento para determinar la amplitud de la radiactividad en una región particular (por ejemplo, el sitio de infiltración) es utilizar datos de imágenes de medicina nuclear tomados durante una sesión de obtención de imágenes, que pueden producir una amplitud en una región en un tiempo $t = t$. Sin embargo, esto por sí solo no permite extrapolar la cantidad infiltrada en el momento de la inyección ($t = 0$), o la tasa a la que el radiotrazador puede haberse reabsorbido en el torrente sanguíneo.

35 [0034] En algunas realizaciones, los detectores de radiación localizada, tales como los descritos en las Patentes de EE. UU. N.º 9.939.533 y 9.002.438, pueden utilizarse para medir la actividad en el sitio de la inyección en función del tiempo (es decir, curva de tiempo-actividad o CTA). Haciendo referencia ahora a las Figuras 4-6, se puede utilizar un sensor de medición 11 que puede incluir, por ejemplo, un material de centelleo 20; un detector de luz 21; y un procesador de sensor 22 con memoria de sensor no transitoria asociada 30, lógica o software de sensor 26, y otros circuitos que soportan estos componentes en comunicación operativa, opcionalmente con una placa de circuito impreso 23P (Figura 6). Dichos sensores también pueden incluir circuitos amplificadores 33 y/o un sensor de temperatura 36. El sensor de medición 11 puede utilizar un material de centelleo 20 para recibir radiación gamma de la desintegración de la emisión de positrones y convertir la radiación en fotones, tales como pulsos de luz, que a continuación pueden ser detectados por el detector de luz 21. El procesador de sensor 22 puede permitir la medición y recogida de los fotones, tal como el número de pulsos de luz detectados durante una cantidad de tiempo determinada. Opcionalmente, se puede incluir un supresor de ruido 37 que puede proporcionar un filtro para filtrar datos de señal amplificados en función de la altura o amplitud de dichos pulsos. Por ejemplo, el supresor de ruido 37 puede incluir un comparador de voltaje o un convertidor analógico a digital con código de programa informático para comparar la salida digital con un nivel de referencia.

50 [0035] Los posibles materiales de centelleo 20 incluyen, pero no se limitan a: germanato de bismuto (BOO); oxiortosilicato de gadolinio (GSO); oxiortosilicato de lutecio dopado con cerio (LSO); ortosilicato de lutecio e itrio dopado con cerio (LYSO); yoduro de sodio dopado con talio (NaI(Tl)); centelleador plástico (poliviniltolueno); o telururo de cadmio y cinc (CZT). En una realización de ejemplo de un sensor de medición 11, se pueden utilizar múltiples materiales de centelleo 20 adaptados para medir diferentes radioisótopos. En otra realización de un sensor de medición 11, se pueden utilizar materiales de centelleo 20 que no requieren el uso de un detector de luz 21. En otra realización de un sensor de medición, se pueden incluir múltiples materiales de centelleo 20, cada uno con su propio circuito de detección, para permitir una matriz de mediciones bidimensional o tridimensional. En algunas realizaciones, el sensor o sensores son capaces de detectar partículas alfa, partículas beta, rayos X, rayos gamma y/u otras partículas/energías indicativas de material radiactivo.

65 [0036] Naturalmente, se pueden utilizar otros sensores de radiación conocidos en la técnica según se desee. Por ejemplo, se pueden utilizar sensores de radiación capaces de detectar partículas alfa, partículas beta, rayos X, rayos gamma o cualquier otro tipo de partícula/energía de desintegración radiactiva dependiendo de la aplicación deseada. La medición de partículas beta, por ejemplo, puede ser ventajosa cuando se evalúa la administración de un agente radioterapéutico a un área del cuerpo, ya que dichos fármacos a veces liberan partículas beta. De manera similar,

puede ser ventajoso asegurar que ciertos fármacos u otras sustancias que emiten partículas beta (u otras partículas) no alcancen una cierta parte del cuerpo. Por lo tanto, se podrían utilizar sensores para confirmar la ausencia de dichas sustancias. Todo lo que normalmente es necesario para los sensores, en algunas realizaciones, es que el sensor sea capaz de detectar emisiones de material radiactivo, y sea además capaz de transmitir o compartir de otro modo información sobre esas emisiones al sistema para su procesamiento. También puede ser deseable, en algunas realizaciones, que los sensores y/o el sistema generalmente puedan medir un nivel de energía asociado con las emisiones detectadas, o filtrar la energía recibida por encima o por debajo de un cierto umbral.

[0037] Utilizando datos medidos, la tasa de reabsorción en el torrente sanguíneo puede calcularse observando la actividad en el detector en función del tiempo (es decir, la tasa a la que la actividad radiactiva abandona el sitio de infiltración). Conociendo a partir de la CTA la cantidad de material radiactivo en un tiempo t , y la tasa a la que abandonó el sitio de infiltración, puede determinarse una estimación de la cantidad inicial de material radiactivo infiltrado. Conociendo esta información, pueden trazarse la curva de inyección alterada y la reducción del bolo inicial, y determinarse una función de concentración de radiotrazador en la sangre en función del tiempo. Conociendo esa función, puede aplicarse un factor de corrección para SUV o similar y el médico puede diagnosticar mejor la eficacia del tratamiento, etc. Con referencia ahora a la Figura 7 se presenta una CTA de ejemplo con curva de ajuste exponencial.

[0038] Como se ha introducido anteriormente, las muchas limitaciones de los aparatos de obtención de imágenes nucleares (por ejemplo, los escáneres PET), tales como la disponibilidad, el coste, los recursos operativos, etc., hacen que no siempre sea posible determinar el tamaño y/o la magnitud de una fuente radiactiva en el cuerpo utilizando dichos aparatos. Por ejemplo, no siempre es factible tomar una medida de un área de infiltración que, de otro modo, podría estar fuera del campo de visión y/o no ser de interés en el momento de la exploración. También sería ventajoso tener una comprensión de la magnitud y el alcance de cualquier infiltración desde el momento de la inyección en adelante, en lugar de tener que esperar hasta que el paciente sea trasladado al escáner. La capacidad de determinar la magnitud de una infiltración sin utilizar un escáner de obtención de imágenes nucleares también puede ser deseable porque podría eliminar la necesidad de utilizar dicho escáner en absoluto cuando el alcance de la infiltración se considera lo suficientemente grande como para hacer que una exploración sea improductiva, ahorrando así al paciente una exposición a radiación innecesaria adicional (por ejemplo, de un rastreo por tomografía computarizada (TC) o similar).

[0039] También puede resultar ventajoso medir el área y/o la magnitud de la captación de material radiactivo en un área de interés, en general, sin tener que depender de la disponibilidad de aparatos de obtención de imágenes nucleares más complejos y costosos. Para determinar la eficacia de un tratamiento para eliminar un tumor, por ejemplo, un médico puede querer saber si el tumor se está reduciendo a lo largo de un período de tiempo (por ejemplo, días, semanas, meses, etc.). Exigir que un paciente se someta a exploraciones de obtención de imágenes nucleares sucesivas y se enfrente a la exposición a la radiación necesaria en múltiples ocasiones no es, en el mejor de los casos, lo ideal y, en algunos casos, prohibitivo.

[0040] Una forma de superar las dificultades descritas anteriormente es, por ejemplo, utilizar múltiples detectores que pueden estar dispuestos en una geometría conocida. Cada sensor puede medir la radiactividad procedente de una fuente de material determinada, y cada sensor puede tener una sensibilidad conocida, lo que le permite proporcionar información sobre la intensidad medida para cada evento. Dicha intensidad puede depender, por ejemplo, de la distancia del sensor a la fuente, la atenuación específica del material entre la fuente y el sensor, así como la intensidad de la propia fuente. Tal como se ha indicado anteriormente, una determinación de la distancia de cada sensor a la fuente puede no ser determinable sensor por sensor porque la intensidad medida a cualquier distancia determinada depende de una intensidad desconocida en la fuente. Sin embargo, al utilizar datos de una matriz de sensores y medir la intensidad de la misma área de distancias relativas diferentes, pero conocidas, la información sobre la magnitud, la ubicación y/o el tamaño de la fuente puede determinarse en última instancia en cada unidad de tiempo.

[0041] En algunas realizaciones, y solo como un ejemplo, se puede utilizar un procedimiento conocido como trilateración en combinación con las divulgaciones de este documento para determinar la distancia de cada sensor desde un "centro radiométrico". La trilateración es similar en algunos aspectos a la triangulación, pero utiliza la distancia en lugar de los ángulos. En algunas realizaciones, cada sensor podría calcular una distancia estimada R a la fuente en base a la intensidad medida de cada recuento. Sin embargo, la dirección de la fuente sería desconocida. Por lo tanto, la distancia determinada dicta únicamente que la fuente debe estar en algún lugar de una esfera de radio R centrada alrededor del sensor. Sin embargo, al tener una esfera de este tipo para múltiples sensores (por ejemplo, cuatro) posicionada en el espacio 3D, un punto donde las cuatro esferas se intersecan podría identificar el centro radiométrico del material fuente y permitir que el sistema conozca la distancia entre un centro radiométrico del material fuente y el sensor.

[0042] Haciendo referencia ahora a la Figura 8, se presenta una representación de ejemplo de un modelo de trilateración según algunas realizaciones. En esta realización de ejemplo, y con referencia adicional a la Figura 9, un conjunto de sensores 910 puede estar dispuesto en una configuración tridimensional conocida. Debido a que tanto la distancia como la intensidad de la fuente serían desconocidas, se puede utilizar un proceso iterativo para determinar valores que satisfagan las restricciones dadas del sistema. Por ejemplo, se podrían emplear varios parámetros para

determinar los valores en los que se intersecan mejor el mayor número de esferas. Se pueden emplear ciertas suposiciones, incluidas las estimaciones de la actividad esperada, las suposiciones sobre la atenuación específica del material entre la fuente y cada sensor y las aproximaciones del rango de distancia para ayudar al proceso iterativo. Si bien el ruido de medición podría dificultar la búsqueda de puntos de intersección exactos, se puede emplear un ajuste óptimo para encontrar en última instancia una estimación de distancia suficientemente precisa y determinar una estimación para un centro radiométrico (por ejemplo, el punto 805). Conociendo esta distancia, el sistema podría calcular entonces la cantidad de material radiactivo presente en base a la intensidad de las mediciones en un tiempo determinado (incluidas las situaciones en las que la fuente en un tiempo T_2 se ha desplazado en relación con un tiempo anterior T_1).

[0043] Están disponibles y se conocen en la técnica diversos sensores diferentes capaces de medir recuentos en presencia de material radiactivo. Estos incluyen, pero sin limitarse a los mismos: los sensores descritos anteriormente en el presente documento con referencia a las Figuras 4-6; TLD - dispositivo termoluminiscente; OSL - dispositivo de luminiscencia estimulada ópticamente; película sensible a la radiación; RADFET - transistor de efecto de campo sensible a la radiación; diodo PIN - diodo sensible a la radiación; cámara de ionización; contador Geiger; y cristales de centelleo, entre otros. Se entenderá que la matriz de sensores analizados en este documento puede ser de un tipo o puede ser una combinación de diferentes tipos, si se desea. El sistema solo necesita conocer la sensibilidad relativa de cada sensor para calibrar adecuadamente las mediciones.

[0044] Tal como se ha indicado anteriormente, se debe conocer la geometría relativa de la matriz de sensores, pero, por lo demás, dicha geometría no tiene restricciones, tanto en el espacio como en el tiempo. En algunas realizaciones, siempre que se conozca la geometría relativa de los sensores en cada tiempo t , se pueden determinar las distancias relativas de cada sensor al centro radiométrico. Sin embargo, cabe señalar que en algunas realizaciones puede ser necesario que los sensores estén dispuestos en una matriz tridimensional, en lugar de que todos residan, por ejemplo, en un plano bidimensional similar o en una línea unidimensional.

[0045] Haciendo referencia ahora a la Figura 9, se presenta una matriz de cuatro sensores a modo de ejemplo según algunas realizaciones. Tal como se ilustra, los diversos sensores 910 pueden estar dispuestos en una configuración tridimensional. En ciertas otras realizaciones, y con referencia a la Figura 10, varios sensores 1010 podrían disponerse en una configuración de soporte en L tridimensional. Las Figuras 9 y 10 representan sólo dos de las muchas posibles disposiciones y geometrías de sensores que se pueden utilizar.

[0046] En algunas realizaciones, los diversos sensores analizados en el presente documento pueden estar dispuestos en una matriz para determinar un centro radiométrico de una fuente de radiación que puede ser el mismo sensor o sensores que miden la curva de tiempo-actividad (CTA) analizada anteriormente. En consecuencia, tal como se describe en el presente documento, los sensores pueden utilizarse para detectar una infiltración, medir la curva de tiempo-actividad en el sitio de inyección/infiltración e incluso medir la magnitud de la infiltración para proporcionar información sobre el SUV, por ejemplo, de un área de interés (por ejemplo, tumor) medida en última instancia por un dispositivo de obtención de imágenes nucleares (por ejemplo, exploración por PET) y cualquier factor de corrección que pueda ser necesario aplicar en vista de, por ejemplo, una inyección imperfecta de radiotrazador.

[0047] En ciertas otras realizaciones de la presente divulgación, el sistema puede utilizar matrices de sensores en combinación con otras técnicas de estimación para, por ejemplo, cuantificar y/o medir la magnitud y/o la ubicación/tamaño de un área radiactiva de interés. En algunas realizaciones, y haciendo referencia ahora a la Figura 11 de ejemplo, un área de interés 1101, que puede contener un volumen de material de fuente radiactiva 1103, puede estar rodeada por uno o varios sensores 1110, formando una matriz de sensores. El área de interés 1101 puede estar dentro, por ejemplo, de un paciente 1160 (por ejemplo, una inyección de radiofármaco infiltrado, un tumor que se está tratando con radiofármacos, un órgano que se desea dosificar con una cantidad precisa de radiofármaco, etc.), pero puede ser de manera más genérica cualquier volumen que pueda incluir material radiactivo, ya sea ubicado en un cuerpo, dentro de algún otro recipiente/vaso o de manera independiente. En esta realización de ejemplo, el sensor o los sensores 1110 pueden estar ubicados fuera del cuerpo del paciente 1160 en varias geometrías con respecto al área de interés 1101.

[0048] La matriz de sensores 1110 puede incluir cualquier número de sensores, incluyendo en algunas realizaciones tan pocos como uno o dos, o tantos como cuatro, ocho, diez, veinte, treinta, cincuenta, cien, o más o cualquier número intermedio. Además, cada uno de la pluralidad de sensores 1110 que componen la matriz pueden ser sensores idénticos entre sí, o uno o más pueden tener características únicas en relación con uno o más de los otros sensores 1110. Dichas características distintivas pueden incluir, pero no se limitan a, diferentes configuraciones de protección, diferentes ajustes de umbral de energía para la detección, diferentes tamaños/formas para ubicaciones o aplicaciones determinadas, etc. También se pueden utilizar otras características variables, algunas de las cuales se analizan con mayor detalle en otra parte de esta divulgación.

[0049] En algunas realizaciones, cada sensor 1110 puede detectar partículas/energía emitida desde el área radiactiva de interés 1103. En algunas realizaciones, los sensores 1110 pueden detectar las partículas emitidas como se ha descrito anteriormente en el presente documento (por ejemplo, mediante el uso de material de centelleo que emite luz cuando impacta con partículas radiactivas (por ejemplo, partículas alfa, partículas beta o similares) en el sensor y

circuitos capaces de contar el número de "aciertos" por unidad de tiempo). Sin embargo, como se ha indicado anteriormente, se pueden utilizar otras configuraciones de sensor y procedimientos de detección.

5 [0050] En general, la matriz de sensores 1110 puede estar dispuesta en cualquier geometría deseada en relación entre sí y con respecto al área de interés 1101. En algunas realizaciones, puede ser ventajoso utilizar una geometría conocida de sensores, y puede ser además ventajoso disponer los sensores 1110 de manera que la ubicación de cada sensor 1110 pueda conocerse con respecto a cada uno de los otros sensores 1110 en la matriz.

10 [0051] Utilizando técnicas conocidas por aquellos que tienen experiencia en la materia, es posible estimar la actividad radiactiva esperada en una ubicación determinada (por ejemplo, en la ubicación de un sensor específico 1110) dada cierta información, incluyendo, por ejemplo, una cantidad conocida de material radiactivo centrado alrededor de un punto conocido en el espacio. Por ejemplo, si se conocen el centro radiométrico y la cantidad y tipo de material radiactivo, y se dispone de información sobre la densidad y composición del material a través del cual pasarán las partículas emitidas para alcanzar el sensor 1110 (por ejemplo, agua, tejido, hueso, etc.), se puede determinar una probabilidad de que una partícula emitida desde la fuente de radiación se detecte en un punto determinado en el espacio. Utilizando estas técnicas, se puede generar un conjunto de mediciones esperadas para fuentes radiactivas de diversas magnitudes, ubicaciones y volúmenes.

20 [0052] Por consiguiente, invirtiendo dichos cálculos, las mediciones de actividad tomadas en varios puntos del espacio en relación con una fuente de material radiactivo pueden utilizarse para estimar características sobre la propia fuente de material radiactivo, por ejemplo, magnitud, ubicación, volumen, etc. En un ejemplo, la actividad en varias ubicaciones alrededor de una fuente radiactiva puede medirse en función del tiempo. A continuación, conociendo la probabilidad de medir la actividad realmente medida en relación con fuentes radiactivas de varias magnitudes y ubicaciones, puede utilizarse un análisis de regresión de mínimos cuadrados para estimar la magnitud, la ubicación y/o el volumen de la fuente de material radiactivo real. Utilizando dichas técnicas, y suponiendo una distribución, por ejemplo gaussiana, de material radiactivo, puede determinarse una determinación precisa de la cantidad de material radiactivo presente (es decir, la magnitud), y puede determinarse el centro radiométrico del material radiactivo (es decir, la ubicación) y/o la distribución de material radiactivo (es decir, el tamaño de la fuente de material radiactivo).

30 [0053] De acuerdo con un procedimiento de ejemplo de uso del sistema divulgado en este documento, y haciendo referencia nuevamente a la Figura 11, el sistema 1100 puede suponer la presencia de una "burbuja" de material radiactivo (por ejemplo, área radiactiva de interés 1103) posicionada en relación con la matriz formada por sensores 1110. La ubicación y la magnitud del material radiactivo pueden ser desconocidas, pero el material radiactivo emite energía/partículas radiactivas y/o se desintegra en otras partículas/energías (por ejemplo, partículas alfa, partículas beta, rayos X, rayos gamma, positrones, etc.) que pueden ser medidas por cada uno de los sensores 1110. En particular, cada sensor 1110 puede detectar aquellas partículas que lo interceptan. En algunas realizaciones, al medir las energías de las partículas, el sistema puede eliminar los "aciertos" no deseados (por ejemplo, partículas desviadas) y utilizar el conocimiento del material a través del cual viajaron las partículas (es decir, agua, hueso, etc.) para obtener una comprensión sobre la magnitud y/o el volumen (entre otras cosas) de la fuente radiactiva.

40 [0054] Habiendo medido la actividad de "aciertos" directos por unidad de tiempo en cada ubicación conocida, se puede aplicar el análisis de regresión de mínimos cuadrados para encontrar la magnitud (A), la ubicación media (μ) y la desviación estándar (σ) de la fuente radiactiva que minimiza el error entre los recuentos reales (c_n) y los recuentos estimados (\hat{c}_n) asociados con las diversas posibilidades de fuentes radiactivas. En algunas realizaciones, el sistema o procedimiento puede suponer una distribución gaussiana del material radiactivo de interés, pero son posibles otras distribuciones. Conociendo dicha información, puede ser posible diagnosticar ciertas afecciones, determinar una dosis de radiación para el tejido en el cuerpo próximo a la fuente radiactiva, analizar si se ha administrado una dosis deseada de radiofármaco terapéutico a un área de interés (o no está presente en un área de interés o está por debajo de algún umbral aceptable), y al capturar dichas mediciones exactas, puede ser posible comparar los resultados para un solo paciente a lo largo de múltiples visitas para realizar un seguimiento de la eficacia de los tratamientos, etc.

$$\operatorname{argmin}_{A, \mu, \sigma} \left(\sum_{n=0}^N (c_n - \hat{c}_n)^2 \right)$$

55 [0055] Un inconveniente de esta técnica puede ser que la desviación estándar de la distribución a veces es difícil de determinar con precisión. Por ejemplo, los recuentos o "aciertos" medidos por una matriz formada de sensores 1110 pueden ser los mismos para una colección de material radiactivo distribuido sobre un primer volumen que para una colección de la misma cantidad de material radiactivo distribuido sobre un segundo volumen. En consecuencia, si bien se puede determinar la magnitud de la fuente (es decir, cuánto material radiactivo está presente) y el centro radiométrico de la fuente (es decir, la ubicación alrededor de la cual se centra la fuente radiactiva), el volumen de espacio que ocupa la fuente puede ser más difícil de estimar según algunas técnicas. Si bien la magnitud y la ubicación pueden proporcionar información significativamente ventajosa en algunas circunstancias (por ejemplo, determinar el tamaño y la ubicación de una infiltración y usar esa información para ayudar en la interpretación de imágenes médicas,

por ejemplo), no siempre es suficiente para determinar, por ejemplo, la dosis radiactiva al tejido circundante, ya que sería necesaria la distribución del material radiactivo (es decir, la desviación estándar analizada anteriormente) en el tejido.

5 [0056] En consecuencia, sería ventajoso modificar y/o complementar las técnicas descritas anteriormente en el presente documento para determinar no solo la magnitud y la ubicación de un área radiactiva de interés (por ejemplo, 1103), sino también obtener una comprensión del volumen/distribución del material.

10 [0057] De acuerdo con realizaciones adicionales de la presente divulgación, se pueden utilizar matrices de sensores no muy diferentes a los descritos anteriormente en el presente documento en combinación con otros procedimientos para obtener estimaciones aún más robustas de la magnitud, la ubicación y/o el volumen de un área radiactiva de interés. Con referencia ahora a la Figura 12, se presenta un sistema de ejemplo 1200 donde un volumen de interés 1201 puede definirse y dividirse en una pluralidad de "vóxeles" tridimensionales (análogos a píxeles bidimensionales, véase la Figura 13, a continuación). En algunas realizaciones, estos vóxeles pueden ser de tamaño y forma uniformes, mientras que otras realizaciones pueden incluir vóxeles de tamaño, forma, disposición, etc. variables. Dentro del volumen de interés 1201 puede haber un área radiactiva de interés 1203 de magnitud, ubicación y volumen desconocidos. Espaciados alrededor del volumen de interés 1201 puede haber una pluralidad de sensores 1210 que forman una matriz de sensores.

20 [0058] De manera similar a la matriz de sensores analizada anteriormente en el presente documento, cada uno de los sensores 1210 puede estar ubicado próximo a una ubicación conocida en relación con la pluralidad de otros sensores 1210. Los sensores 1210 pueden estar dispuestos en ubicaciones conocidas aleatorias alrededor del volumen de interés 1201, o en realizaciones preferidas, pueden estar ubicados en geometrías matemáticamente ventajosas alrededor del volumen de interés 1201, incluyendo, por ejemplo, en orientaciones triangulares, cúbicas, hemisféricas o esféricas alrededor del volumen de interés 1201, entre otras. En algunas realizaciones, las disposiciones pueden ser simétricas. En la realización de ejemplo ilustrada en la Figura 12, los sensores están dispuestos en una configuración sustancialmente cúbica alrededor del área de interés 1201. También debe entenderse que, en algunas realizaciones, las ubicaciones relativas de los sensores en el espacio pueden cambiar con el tiempo, y se podrían emplear técnicas para medir o determinar de otro modo las posiciones relativas de la pluralidad de sensores 1210 en cada tiempo t.

35 [0059] En algunas realizaciones, un sistema para estimar la magnitud, la ubicación y el volumen de un área radiactiva dentro de un volumen de interés, tal como, por ejemplo, el sistema 1200 ilustrado en la Figura 12, puede utilizar un procedimiento de estimación conocido como Maximización de Expectativa de Máxima Verosimilitud (MLEM, por sus siglas en inglés). En referencia ahora a una configuración bidimensional de ejemplo simplificada que se muestra en la Figura 13, los procedimientos de MLEM pueden utilizarse para calcular una probabilidad para cada celda o píxel 1305 de que una partícula 1320 que tiene una cierta energía medida en una ubicación determinada (es decir, la ubicación de uno de los sensores 1310) se originó a partir de cada celda particular 1305. Dicho de otra manera, para cada celda 1305, puede determinarse una probabilidad de que una partícula 1320 que se origina a partir de cada celda 1305 llegaría a la ubicación del sensor 1310. Utilizando los mismos procedimientos, pueden determinarse las probabilidades para cada vóxel en un espacio tridimensional (por ejemplo, el volumen de interés 1201).

45 [0060] Por ejemplo, y haciendo referencia nuevamente a la Figura 13, se considera un sensor (por ejemplo, el sensor 1310) ubicado en una ubicación relativa a un área de interés 1301 dividida en una pluralidad de píxeles 1305. El sensor 1310 puede recibir un "acierto" de una partícula 1320 emitida por el material radiactivo ubicado dentro del área de interés 1301. Específicamente, la partícula 1320 medida por el sensor 1310 puede haberse originado a partir de cualquiera de los píxeles 1305.

50 [0061] Las partículas liberadas del material radiactivo viajan en direcciones aleatorias desde su fuente y, por lo tanto, solo existe una posibilidad de que cualquier partícula particular (por ejemplo, la partícula 1320) viaje en la dirección de un sensor determinado (por ejemplo, el sensor 1310). Además, cuanto mayor sea la distancia entre la fuente de la partícula 1320 y el sensor 1310, más probable es que la partícula 1320 colisione con algún material intermedio (por ejemplo, molécula de agua, hueso, etc.) y se disperse en una trayectoria diferente. Cuando se dispersan, las partículas pierden energía y, por lo tanto, es posible calibrar los sensores para que ignoren las partículas dispersas que puedan recibirse en un sensor, si se desea, ya que contar las partículas dispersas puede introducir un error.

60 [0062] En consecuencia, haciendo referencia nuevamente a la Figura 13, la probabilidad de que un sensor 1310 sea golpeado por una partícula 1320 que se originó en la celda B puede ser menor, por ejemplo, que la probabilidad de que la partícula 1320 se haya originado en la celda A. Esto se debe a que, en este ejemplo, la distancia física entre la celda B y el sensor 1310 es mayor que la distancia entre la celda A y el sensor 1310, por lo que no solo se reduce el "ángulo sólido" creado por el sensor con respecto al píxel, sino que también se introduce una mayor posibilidad de que la partícula se disperse de su trayectoria original por el material intermedio. Conociendo las distancias entre el sensor 1310 y cada píxel 1305, la densidad y otras características del material o los materiales a través de los cuales debe viajar la partícula para alcanzar el sensor 1310, y las características del propio material radiactivo de interés, entre otras cosas, el sistema puede determinar un conjunto de dichas probabilidades de que una partícula "golpee" un sensor 1310 para cada píxel 1305, y puede determinar dichos conjuntos en relación con cada sensor 1310 para cada

5 píxel 1305.

10 [0063] Lo mismo es cierto para una configuración tridimensional, tal como, por ejemplo, la configuración ilustrada en la Figura 12. En general, la probabilidad de que una partícula 1220 contada por el sensor 1210 se haya originado a partir de un vóxel relativamente cercano dentro del área de interés 1201 es mayor que la probabilidad de que la partícula 1220 se haya originado a partir de un vóxel relativamente distante en el área de interés 1201. Tal como se indicó anteriormente, se puede determinar un conjunto de probabilidades para cada vóxel para cada sensor. Esta información se puede utilizar para generar, o se puede caracterizar por sí misma, como un conjunto de datos de señal esperados asociados con fuentes radiactivas de diversas magnitudes, ubicaciones y/o volúmenes.

15 [0064] Conociendo estas probabilidades, el sistema 1200 puede usarse para tomar mediciones reales de "aciertos" por unidad de tiempo observados en cada sensor 1210 y estimar, entre otras cosas, la magnitud, la ubicación y/o el volumen de una fuente radiactiva. En algunas realizaciones, debido a que el material radiactivo libera partículas en todas las direcciones, cada sensor 1210 debe registrar una cierta cantidad de "aciertos" si hay una cantidad suficiente de material radiactivo presente dentro del volumen de interés 1201. Cada "acierto" en cada sensor 1210 corresponde a un conjunto de probabilidades a lo largo de los vóxeles 1205 en el volumen de interés 1201 correspondiente a la probabilidad de que la partícula (por ejemplo, 1220) que intercepta un sensor particular 1210 se haya originado en cada vóxel 1205. En algunas realizaciones, el sistema puede analizar los conjuntos de probabilidades para cada "acierto" en cada sensor 1210 e iterar a lo largo del tiempo para determinar la distribución más probable de material radiactivo 1203 dentro del volumen de interés 1201 que generaría los "aciertos" observados. El sistema también puede iterar sobre varios niveles de energía, lo que proporciona detalles adicionales.

25 [0065] En términos generales, aumentar el número de sensores disponibles (por ejemplo, 1210) ubicados alrededor de la fuente de material radiactivo (por ejemplo, 1203) puede aumentar la precisión con la que el sistema 1200 puede estimar la magnitud, la ubicación y/o el volumen de la fuente. De manera similar, aumentar el número de vóxeles utilizados en los cálculos (es decir, más vóxeles que comprenden volúmenes cada vez más pequeños) puede aumentar la precisión del sistema. Sin embargo, a medida que aumenta el número de sensores y/o vóxeles, el número de cálculos requeridos y los requisitos de procesamiento del sistema generalmente aumentan significativamente. Por lo tanto, puede ser ventajoso, en algunas realizaciones, aprovechar ciertas disposiciones de posicionamiento de sensores que pueden simplificar los cálculos o ayudar en la convergencia iterativa de los cálculos, incluyendo, por ejemplo, el uso de configuraciones de sensores simétricas, entre otras cosas. Dichas configuraciones también pueden acortar el tiempo y/o reducir el número de cálculos necesarios para lograr una convergencia iterativa aceptable. También se pueden utilizar diversas distribuciones de tamaño de vóxel, de modo que se utilicen vóxeles más pequeños más cerca y dentro del material fuente radiactivo 1203 y se utilicen vóxeles más grandes en otros lugares, por ejemplo.

35 [0066] En algunas realizaciones, también puede ser ventajoso incluir dos o más sensores próximos a cada uno de los puntos fijos alrededor de un volumen de interés. Una configuración de ejemplo que ilustra un enfoque de ejemplo de doble sensor se ilustra en la figura 14. Tal como se muestra en la configuración de ejemplo allí, se puede utilizar una configuración cúbica concéntrica, donde una primera matriz de sensores 1410 se puede colocar en cada uno de los ocho puntos de un primer cubo interior que rodea el área de interés 1401, y una segunda matriz de sensores 1410 se puede colocar en cada uno de los ocho puntos de un segundo cubo exterior que rodea la misma área de interés 1201. Cerca de cada uno de los ocho puntos conocidos 1430 colocados alrededor del volumen de interés 1401, se pueden disponer entonces dos sensores 1410, para un total de dieciséis sensores en el sistema. Naturalmente, cada ubicación fija 1430 puede incluir más de dos sensores 1410 si se desea (por ejemplo, un tercer cubo de mayores dimensiones), y/o se puede utilizar cualquier número de ubicaciones fijas 1430 (incluyendo, por ejemplo, una, dos, cuatro, ocho, dieciséis, veinticuatro o más, o cualquier número intermedio, según se desee). La utilización de dos o más sensores 1410 en cada ubicación 1430 puede tener la ventaja de facilitar, entre otras cosas, una convergencia iterativa. Más particularmente, al tener un segundo sensor 1410 ligeramente más alejado de la fuente de material radiactivo 1403 en relación con el primer sensor 1410 en cada ubicación 1430, el sistema puede llegar de manera más eficiente a una convergencia iterativa.

45 [0067] En algunas realizaciones, puede resultar ventajoso detectar partículas de una pluralidad de fuentes radiactivas. Por ejemplo, al introducir dos o más radiofármacos con características radiactivas distinguibles (por ejemplo, diferentes niveles de energía, diferentes tasas de absorción, etc.), se puede detectar información adicional. Los sensores en dichos sistemas se pueden ajustar para detectar partículas de uno o más niveles de energía diferentes, proporcionando así información adicional. Por ejemplo, la cantidad o tasa de captación de un fármaco asociado con un primer radiofármaco en relación con la cantidad o tasa de captación de un segundo fármaco asociado con un segundo radiofármaco puede proporcionar información útil a un médico.

50 [0068] Haciendo referencia ahora a las Figuras 15A a 15C, se presenta una aplicación de la presente divulgación de acuerdo con una realización de ejemplo en el sistema 1500. En algunas realizaciones, una pluralidad de sensores 1510 pueden estar dispuestos en una matriz sustancialmente cilíndrica para formar, por ejemplo, un manguito 1550. El manguito 1550 puede tener un tamaño que se ajuste, por ejemplo, alrededor de una parte del cuerpo de un paciente, por ejemplo, el brazo 1560 de un paciente. En algunas realizaciones, el manguito 1550 puede estar colocado alrededor, por ejemplo, de la ubicación en la que se inyecta o se inyectó a un paciente un radiofármaco o similar. En algunas realizaciones, el manguito 1550 puede incluir una capa de transición deformable 1555 que puede utilizarse

para mantener una composición y/o densidad de material consistente o conocida de otro modo entre una fuente radiactiva 1503 y los sensores 1510, tal como por ejemplo, para eliminar sustancialmente los espacios de aire. En algunas realizaciones, la capa de transición 1555 puede incluir agua, solución salina y/o varios otros geles o materiales. En algunas realizaciones, los materiales pueden ser sustancialmente similares en densidad al tejido y/o hueso humano.

[0069] En algunas realizaciones, los sensores 1510 del manguito 1550 también pueden estar dispuestos para proporcionar sensores sustancialmente "apilados" en varias ubicaciones en el manguito 1550. Por ejemplo, y de manera similar a la configuración cúbica de ejemplo descrita anteriormente con referencia a la Figura 14, la pluralidad de sensores 1510 puede estar dispuesta para tener una primera configuración interna sustancialmente cilíndrica y una segunda configuración externa sustancialmente cilíndrica, proporcionando de ese modo dos o más sensores 1510 próximos a una pluralidad de ubicaciones deseadas, estando uno de los sensores 1510 relativamente más alejado de la fuente 1503 que otro sensor 1510.

[0070] En caso de una infiltración, por ejemplo, el sistema 1500 podría utilizarse de acuerdo con algunos o todos los procedimientos enseñados anteriormente en el presente documento para estimar la magnitud, la ubicación y/o el volumen del material radiactivo infiltrado en el paciente. Ventajosamente, el sistema también puede utilizarse, en algunas realizaciones, para proporcionar estimaciones de la magnitud, la ubicación y el volumen a lo largo del tiempo, proporcionando así información crítica a los proveedores de atención médica con respecto, entre muchas otras cosas, a la velocidad a la que se introduce material radiactivo en el torrente sanguíneo y, por lo tanto, afecta, por ejemplo, a la obtención de imágenes nucleares, y para cuantificar la exposición del tejido del paciente a la radiación infiltrada en el sitio de inyección o alrededor de el mismo, por nombrar solo algunas.

[0071] En ciertas otras realizaciones, se pueden utilizar disposiciones similares de sensores en otras configuraciones para su uso en otras áreas del cuerpo. Por ejemplo, haciendo referencia ahora a la Figura 16, se puede utilizar una configuración más grande similar a un manguito 1650 para rodear el torso o la región pélvica de un paciente 1260, por ejemplo. Dichas disposiciones pueden permitir a los usuarios estimar, por ejemplo, la captación de radiofármacos en un tumor u órgano (es decir, dosimetría de órganos) en el cuerpo. Tal como se presentó anteriormente, se puede utilizar cualquier disposición de sensores y, por lo tanto, se pueden utilizar otras configuraciones de sensores, según sea necesario, para adaptarse a la naturaleza del área que se va a medir. Por ejemplo, una configuración de herradura, una configuración de lámina flexible o cualquier otra.

[0072] Haciendo referencia ahora a la Figura 17, se presenta otra configuración de ejemplo de un sistema 1700 de la presente divulgación. En algunas realizaciones, puede ser deseable estimar la captación de material radiactivo en todo o en una parte(s) del cerebro. De acuerdo con algunas realizaciones, entonces, una pluralidad de sensores 1710 pueden estar dispuestos en un artículo similar a un casco 1750, de manera que los sensores 1710 pueden estar dispuestos alrededor de la cabeza de un paciente 1760. Los sensores 1710 pueden estar dispuestos de cualquier manera alrededor del casco 1750, incluyendo en aquellas diversas configuraciones descritas en este documento. En la realización de ejemplo ilustrada en la Figura 17, los sensores 1710 pueden estar dispuestos alrededor del casco 1750 en una configuración generalmente hemisférica y, en algunas realizaciones, pueden incluir también dos sensores 1710 en cada ubicación de medición 1730. En algunas realizaciones, el casco 1750 puede incluir un primer conjunto de sensores 1710 dispuestos en una primera configuración hemisférica y un segundo conjunto de sensores 1710 dispuestos en una segunda configuración hemisférica, teniendo la segunda configuración hemisférica un radio ligeramente mayor que la primera. En consecuencia, en algunas realizaciones, puede haber dos (o más) sensores 1710 alrededor de una pluralidad de ubicaciones deseadas 1730 donde un sensor 1710 en cada ubicación 1730 está ligeramente más alejado de la fuente 1703 que un segundo sensor 1710.

[0073] El casco 1750 también puede incluir una capa de transición similar a la capa 1555 en la Figura 15 que comprende un material o materiales de composición y/o densidad conocidas (por ejemplo, agua, solución salina o gel o geles que tienen una densidad y otras propiedades similares a las del tejido cerebral, otro tejido, hueso (por ejemplo, cráneo), etc., según se desee), eliminando así los espacios de aire que podrían, en algunas circunstancias, complicar las estimaciones y/o introducir errores indeseables.

[0074] En cada una de estas diversas realizaciones, la distancia relativa entre sensores puede ser inicialmente desconocida dada la necesidad de modificar el manguito 1550, 1650 o el casco 1750 para que se ajusten a los diversos tamaños y formas de los pacientes presentados. Para calibrar los diversos sistemas 1500, 1600 y/o 1700 (y otros) antes de su uso, los sistemas y procedimientos enseñados en este documento pueden modificarse para introducir elementos radiactivos conocidos en ubicaciones conocidas. Por ejemplo, se pueden introducir dosis relativamente pequeñas de cesio, por ejemplo, en una ubicación conocida, a partir de la cual el sistema puede determinar las ubicaciones relativas de cada sensor.

[0075] En otro ejemplo, se pueden introducir cantidades conocidas de cesio (o algún otro material radiactivo) para determinar la densidad específica del cuerpo de un paciente a través del cual pueden viajar las partículas liberadas de un radiofármaco.

[0076] Al determinar estimaciones fiables de uno o más de dicha magnitud, ubicación y/o volumen de un material

- fuente radiactivo en el cuerpo, puede ser posible, entre muchas otras cosas, evaluar la eficacia del tratamiento, tomar decisiones clínicas o de diagnóstico, identificar o eliminar afecciones médicas, comparar diferentes áreas del cuerpo (por ejemplo, diferentes hemisferios del cerebro) y tomar decisiones clínicas y/o de diagnóstico basándose en dichas mediciones y/o comparando dichas mediciones con mediciones anteriores del paciente y/o mediciones de la población general, entre muchas otras cosas. Se espera que los sistemas y procedimientos enseñados en el presente documento no solo proporcionen dichas estimaciones, sino que utilicen dichas estimaciones para ayudar a los médicos en su diagnóstico y tratamiento, e incluso sugerir o determinar decisiones clínicas y/o de diagnóstico apropiadas.
- 5
- [0077] La presente invención puede ser materializada en otras formas específicas sin apartarse de sus características esenciales. Por lo tanto, las presentes realizaciones deben considerarse en todos sus aspectos como ilustrativas y no restrictivas, siendo el alcance de la presente invención indicado por las reivindicaciones de la solicitud más que por la descripción precedente.
- 10

REIVINDICACIONES

- 5 1. Procedimiento para la determinación ex vivo en tiempo real durante un período de tiempo de uno o más de la magnitud, la ubicación y el volumen de material radiactivo en el cuerpo mediante la medición de la radiación que disminuye in vivo emitida por un sujeto, comprendiendo el procedimiento:
- (i) aplicar uno o más sensores de medición de radiación ex vivo (11) cerca de un área de interés en un paciente;
 - (ii) detectar la radiación durante un período de tiempo deseado y producir datos de señal asociados con el período de tiempo deseado;
 - 10 (iii) amplificar los datos de señal utilizando un amplificador de señal en comunicación operativa con el sensor de radiación, en el que el sensor de medición tiene al menos una salida de sensor para dichos datos de señal amplificados, y emitir los datos de señal amplificados;
 - (iv) procesar los datos de señal amplificados utilizando un procesador informático (22) en comunicación operativa con una memoria no transitoria y la salida del sensor de medición (11) realizando las etapas de:
 - 15 (a) recibir los datos de señal amplificados asociados con el período de tiempo deseado;
 - (b) comparar los datos de señal amplificados con un conjunto de datos de señal esperados para fuentes radiactivas de diversas magnitudes, ubicaciones y volúmenes;
 - (c) determinar, basándose en la comparación de los datos de señal amplificados con un conjunto de datos de señal esperados para fuentes radiactivas de diversas magnitudes, ubicaciones y volúmenes, uno o más de una magnitud, una ubicación y un volumen de la fuente radiactiva en el cuerpo durante el período de tiempo deseado ajustando los datos de la señal amplificados al conjunto más probable de datos de señal esperados.
 - 20
- 25 2. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que se utiliza un procedimiento de Maximización de Expectativa de Máxima Verosimilitud para ajustar la magnitud, la ubicación y el volumen más probables de la fuente radiactiva en el cuerpo.
- 30 3. Procedimiento, según la reivindicación 1, que comprende además la etapa de determinar una dosis de radiactividad en un área de tejido próxima a la ubicación de la fuente radiactiva.
- 35 4. Procedimiento, según la reivindicación 1, que comprende además la etapa de utilizar dicho uno o más de la magnitud, la ubicación y el volumen determinados de fuente radiactiva en el cuerpo para tomar una decisión clínica.
5. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que se utiliza una matriz que comprende dos o más de los sensores de medición de radiación ex vivo.
- 40 6. Procedimiento, según la reivindicación 5, en el que los dos o más sensores están dispuestos próximos a una o más ubicaciones de medición deseadas, y además en el que cada ubicación de medición deseada comprende al menos un primer sensor dispuesto relativamente más cerca de la fuente radiactiva que un segundo sensor.
- 45 7. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que se determina una o más de una magnitud, una ubicación o un volumen para dos o más fuentes de radiación en el cuerpo.
8. Procedimiento, según la reivindicación 7, que comprende además la etapa de comparar dicho uno o más de la magnitud, la ubicación o el volumen determinados de las dos o más fuentes radiactivas, y tomar una decisión clínica basada en la comparación.

100
↘

Concentración en sangre de inyección ideal
a partir de datos publicados de AIF
basados en la población

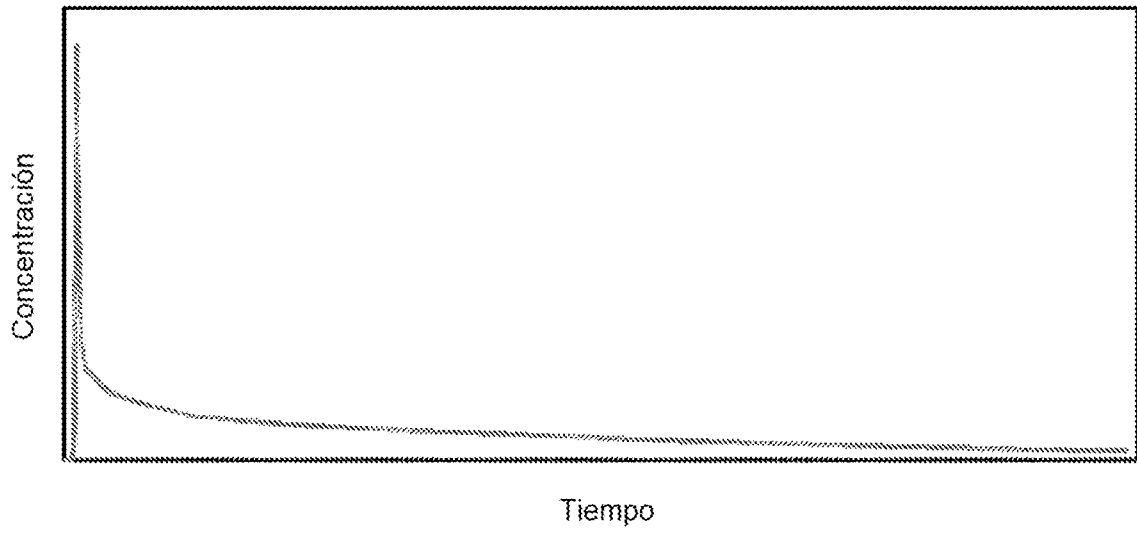


FIG. 1

200

Circulación de entrada de actividad - Con retención

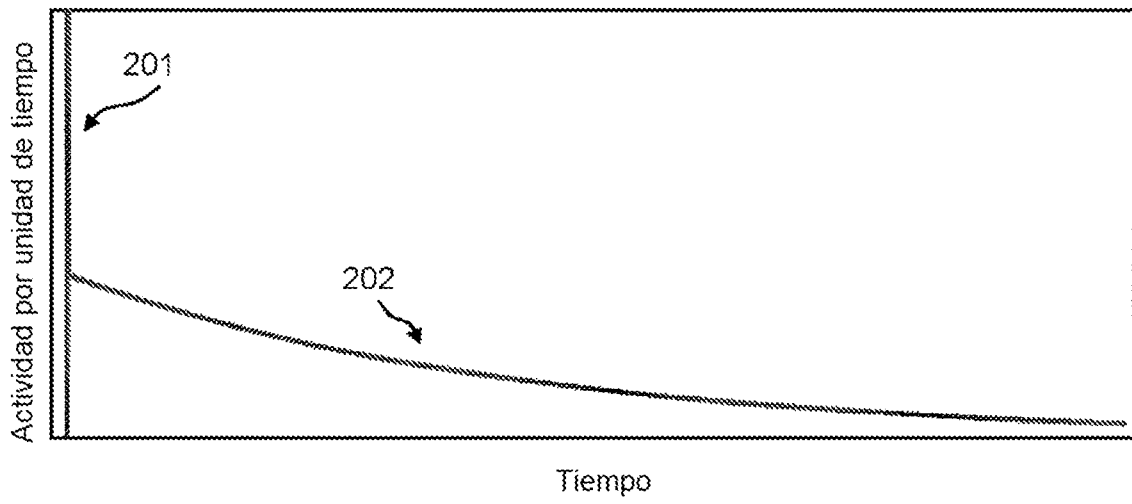


FIG. 2

300
↙

**AIF para extravasación
que da lugar a una reducción
del 50 % de AUC**

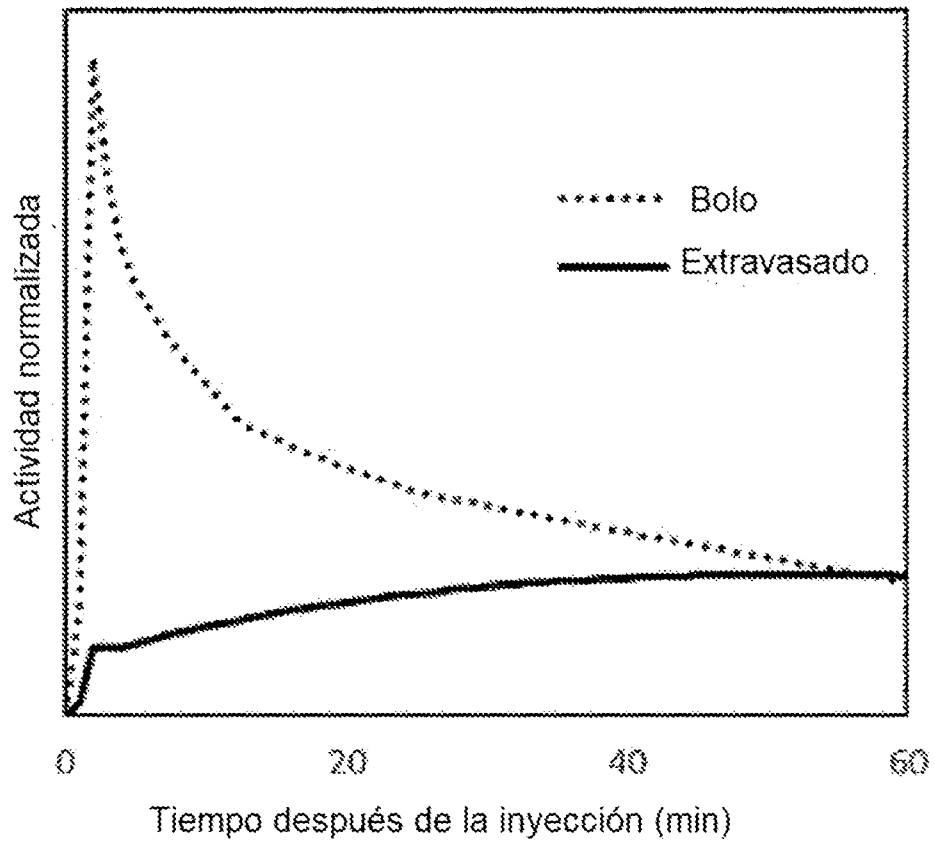


FIG. 3

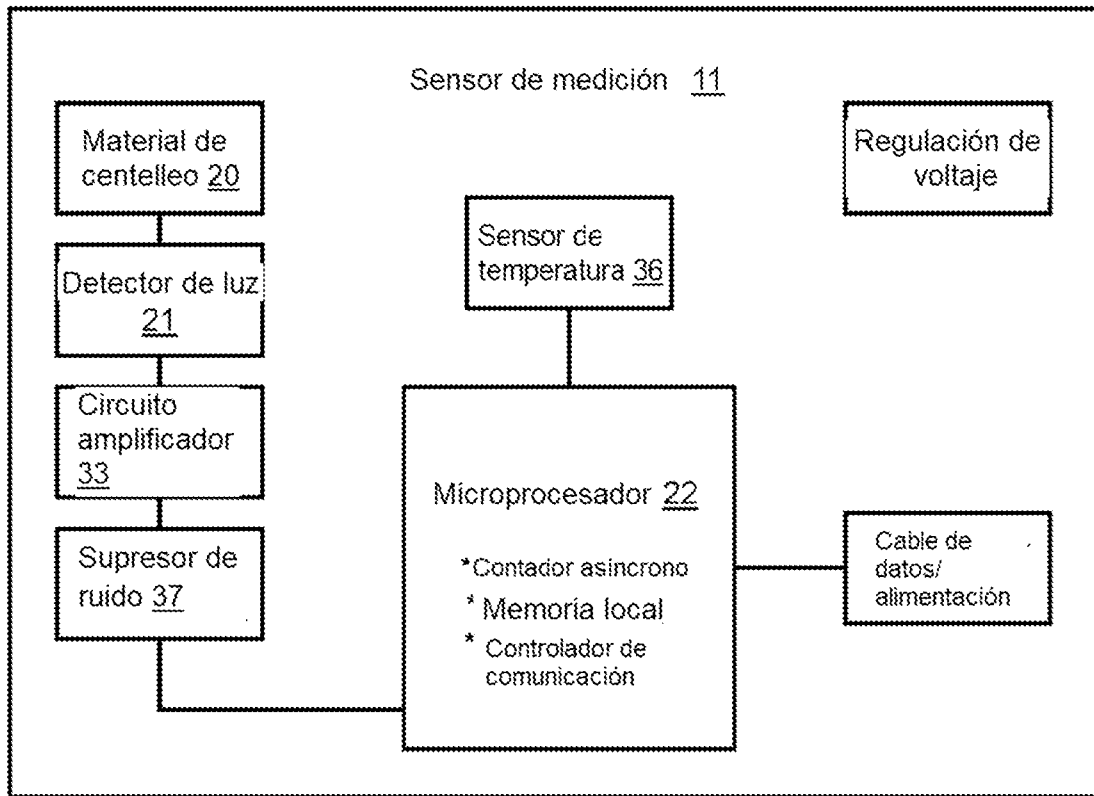


FIG. 4

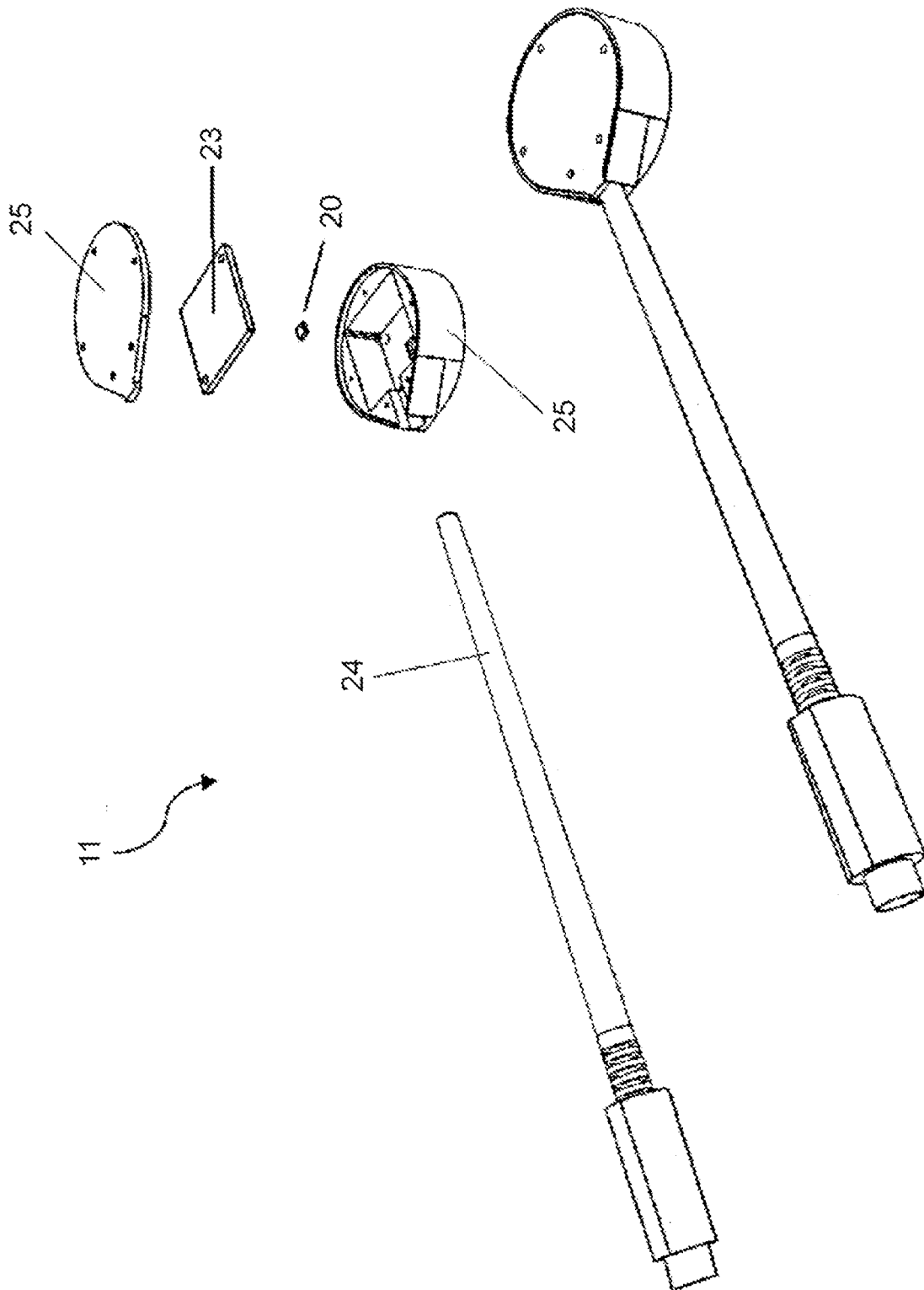


FIG. 5

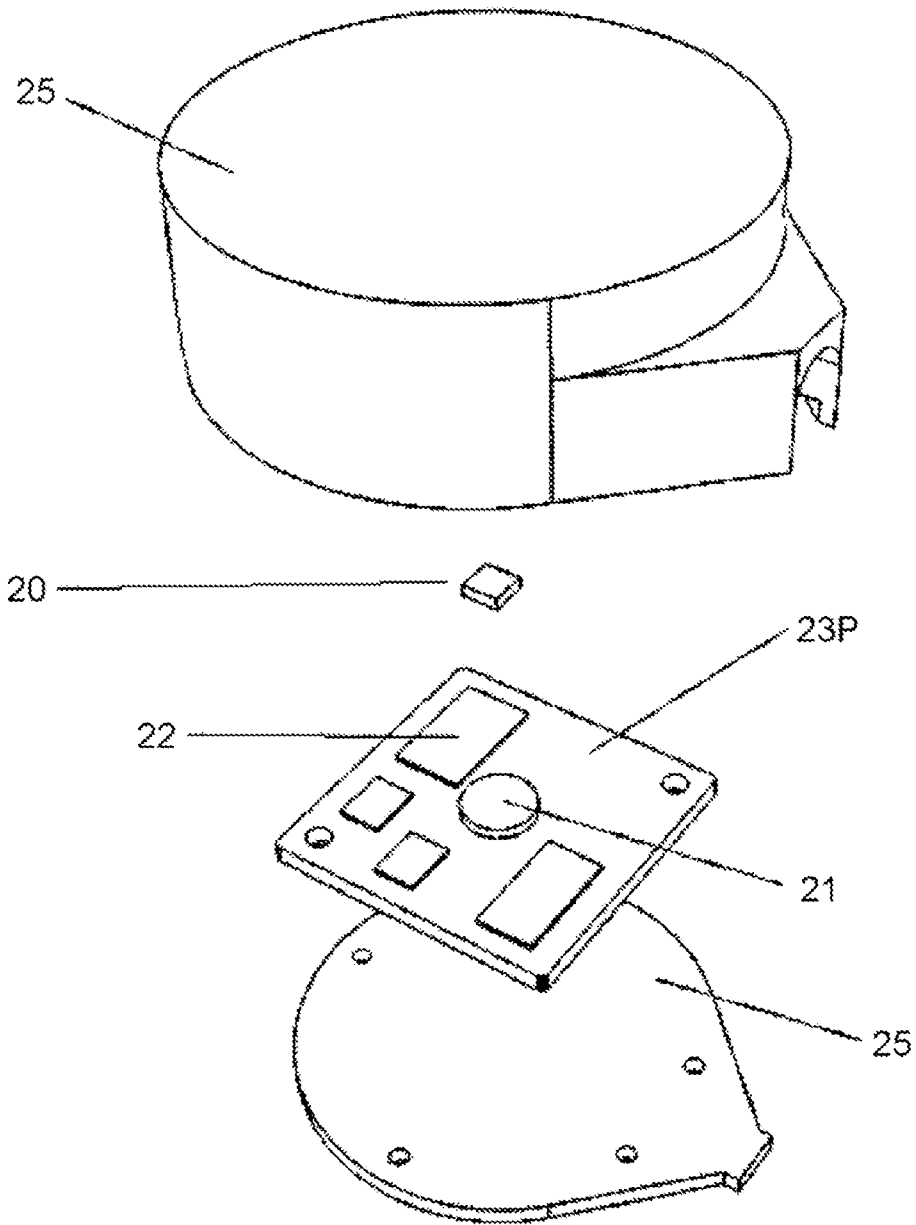


FIG. 6

700

**CTA con ajuste exponencial
para estimar la tasa de
depuración**

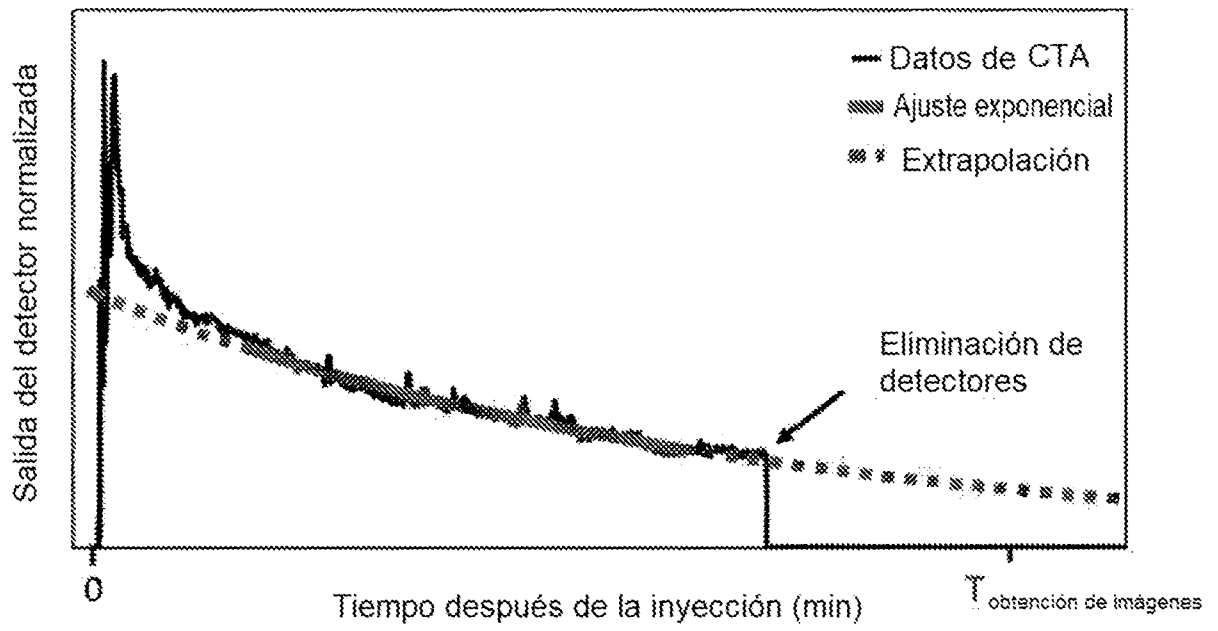


FIG. 7

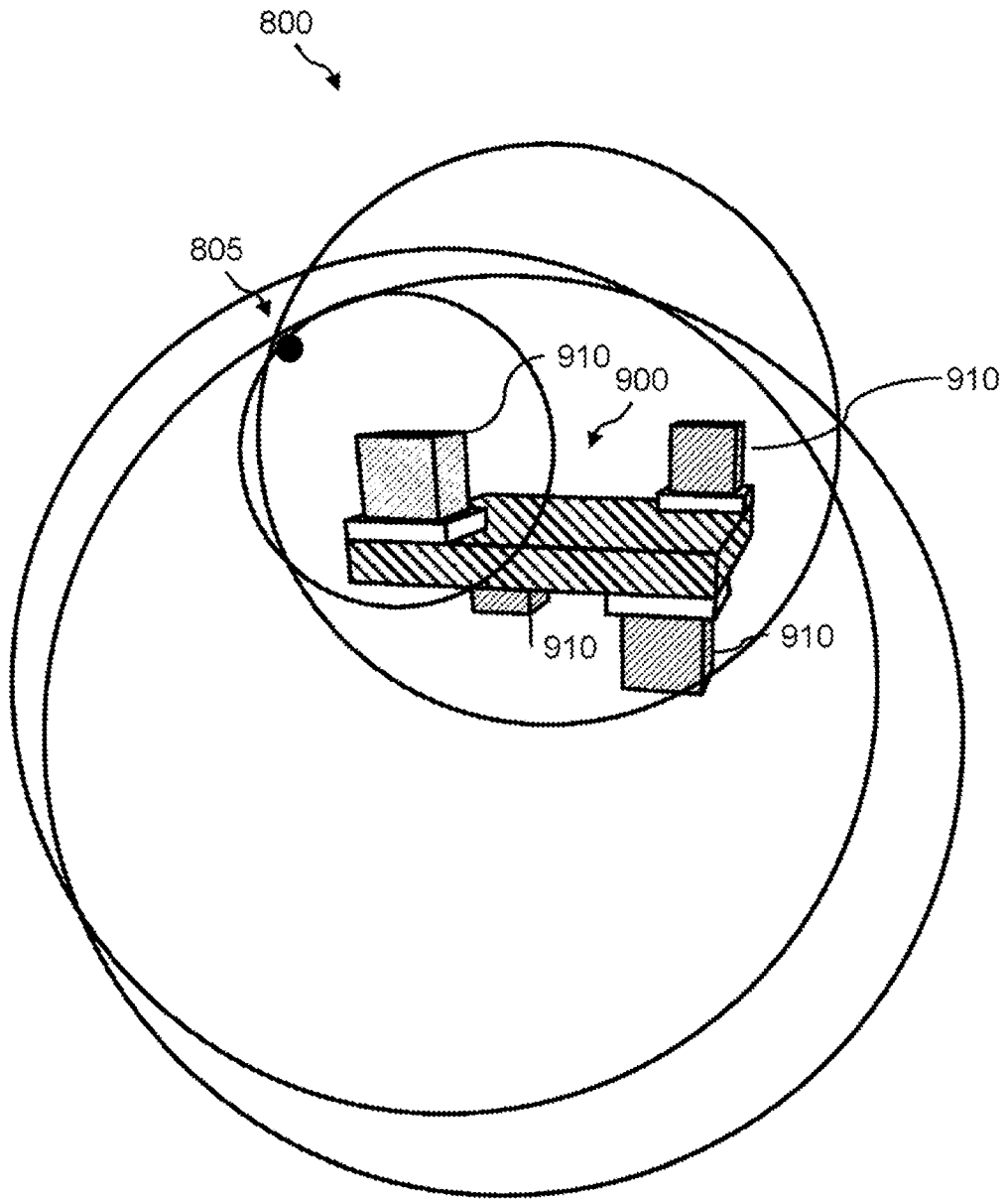


FIG. 8

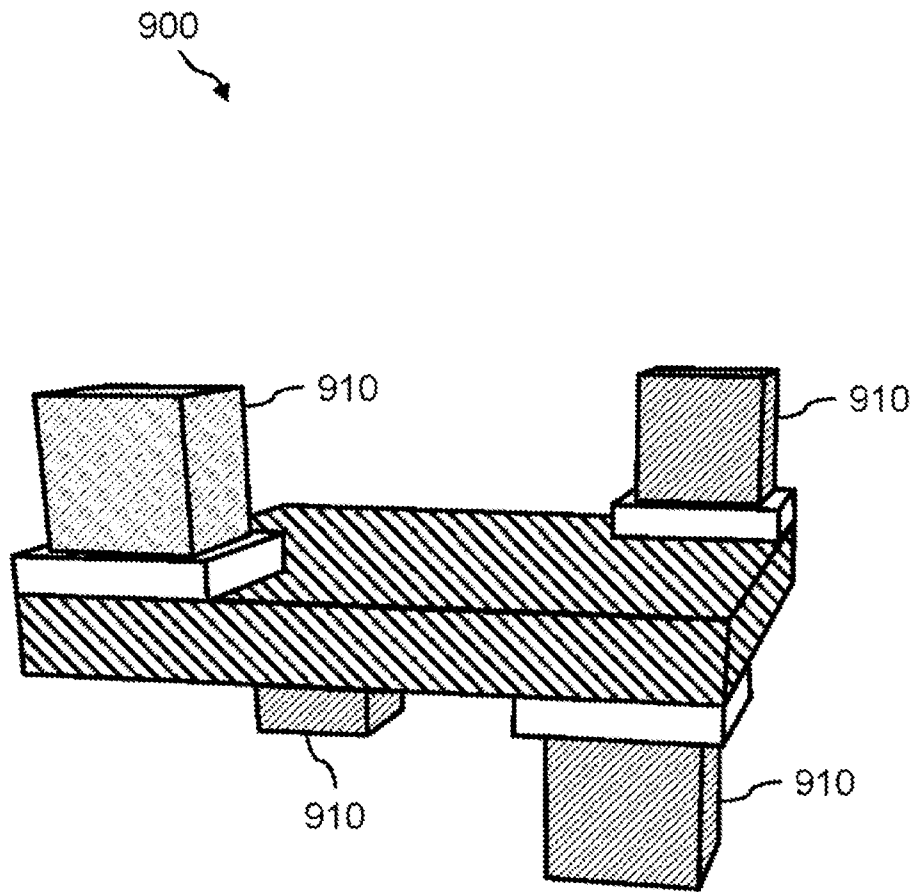


FIG. 9

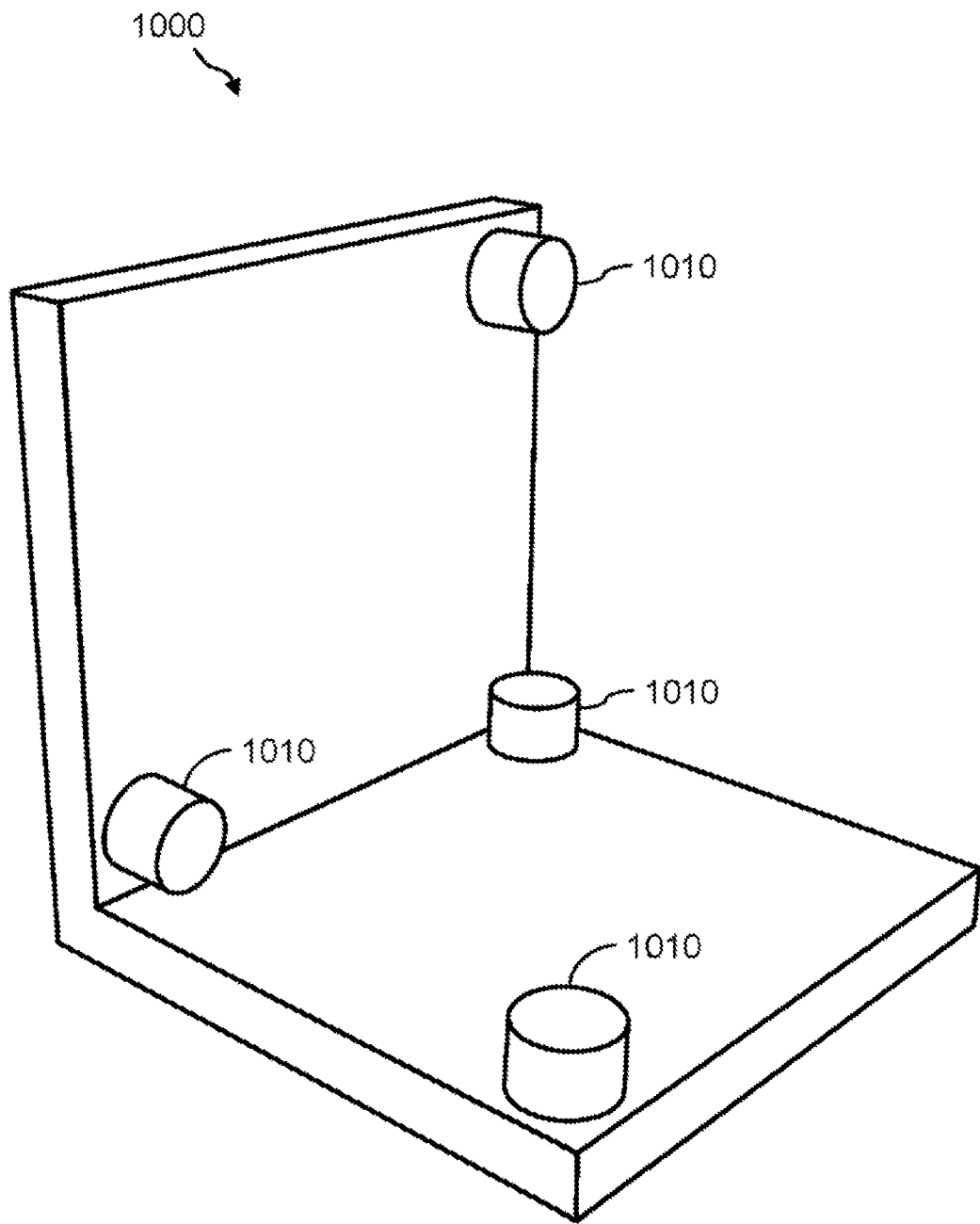


FIG. 10

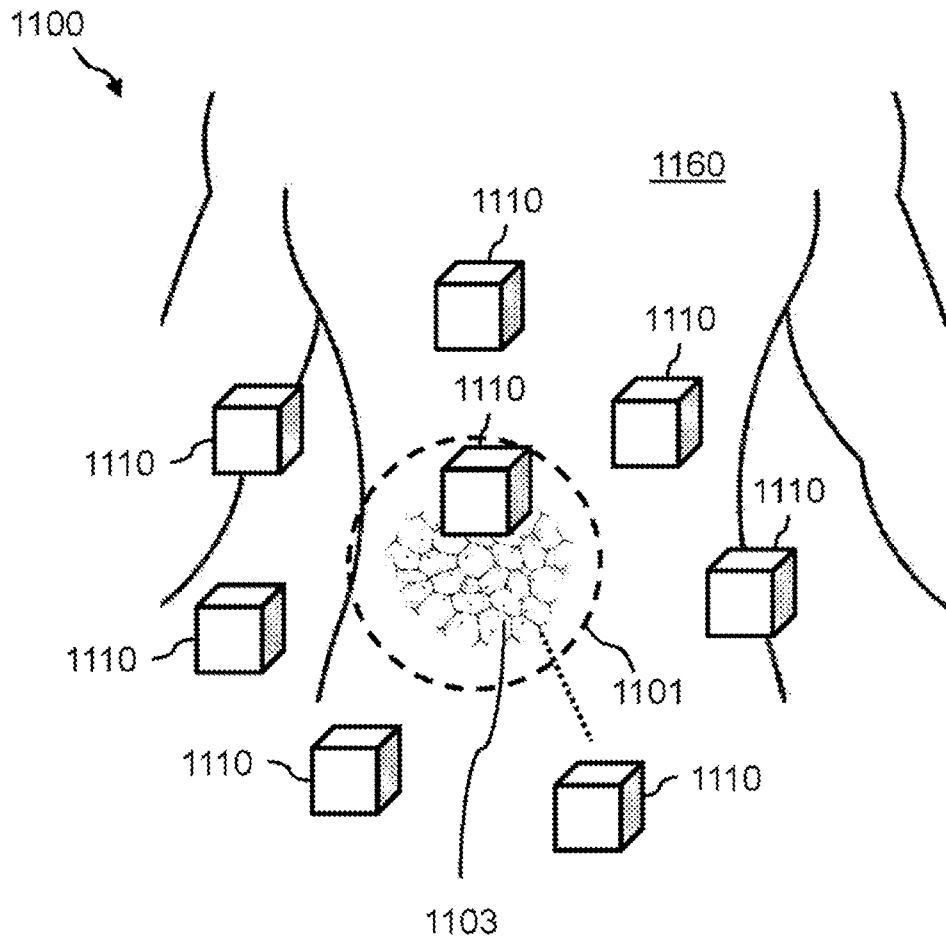


FIG. 11

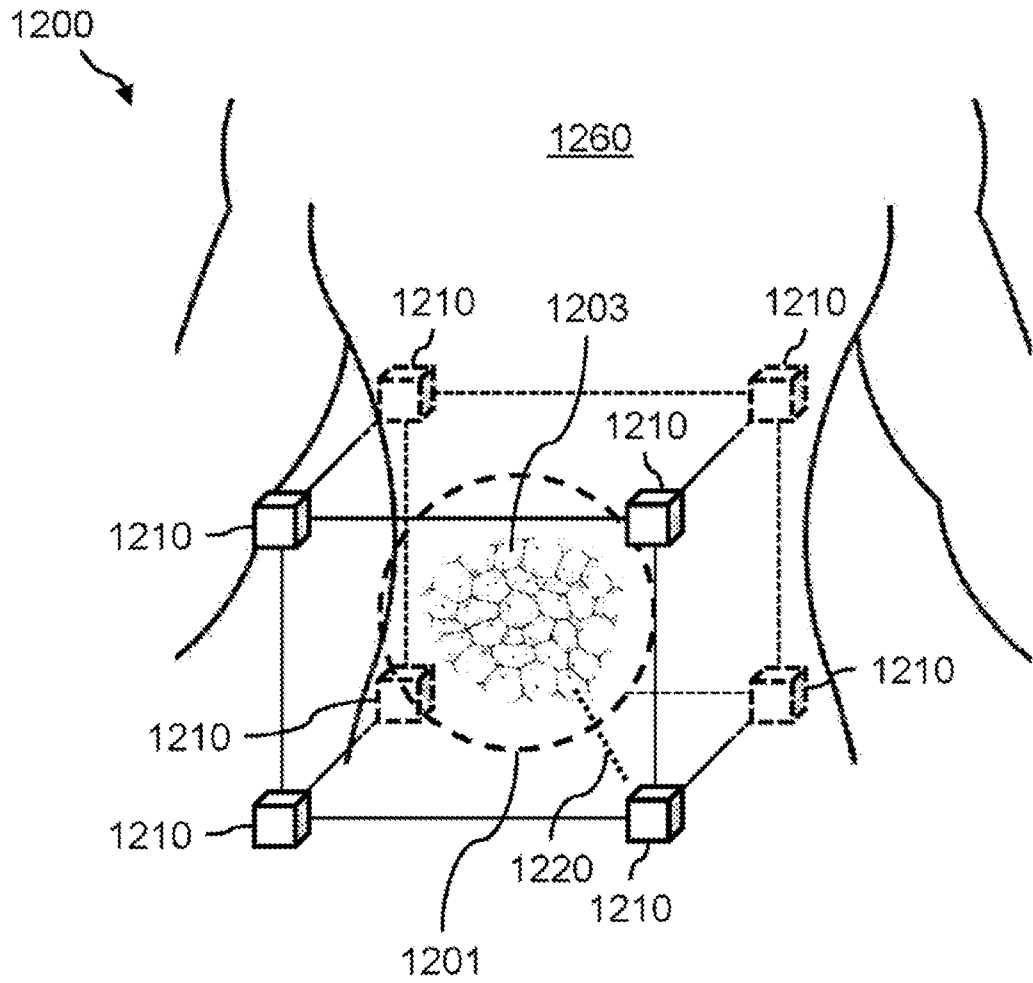


FIG. 12

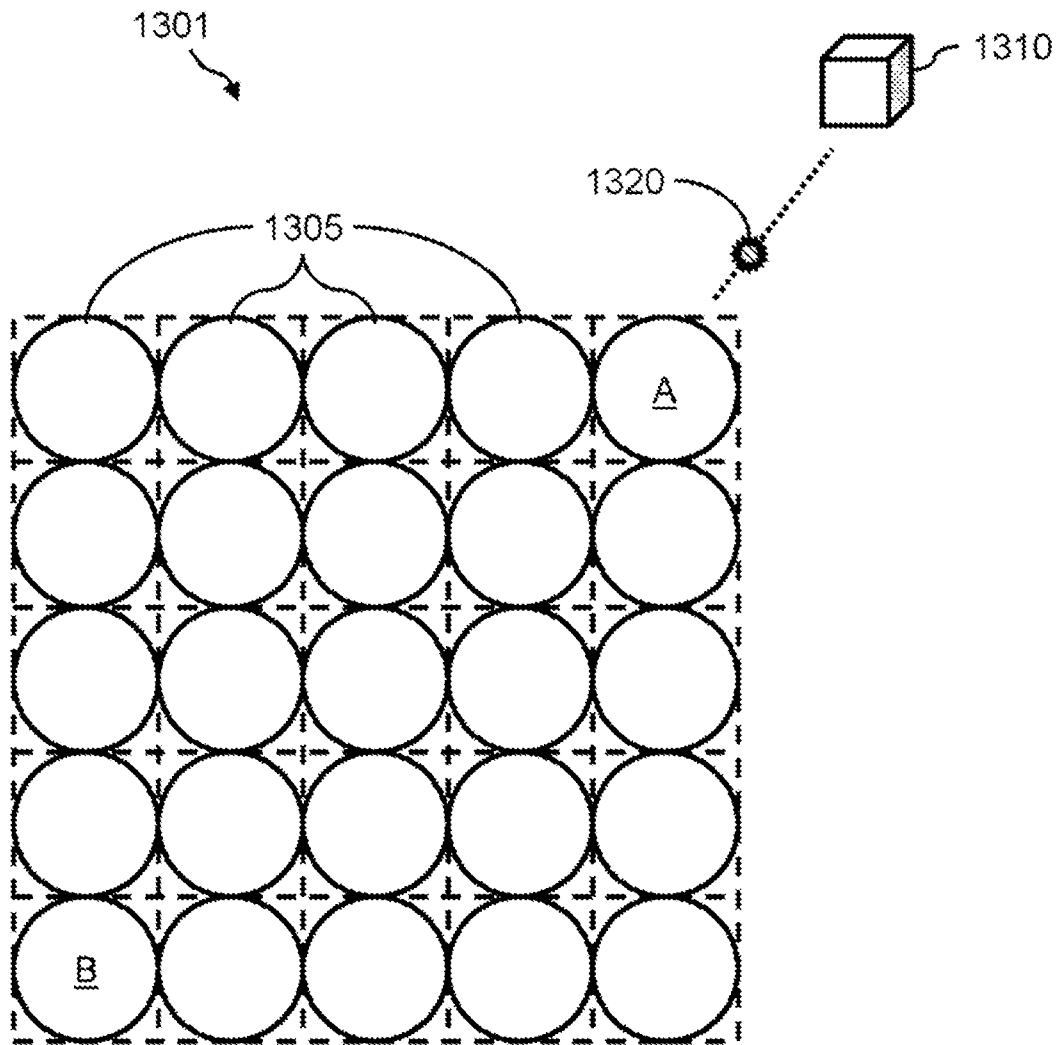


FIG. 13

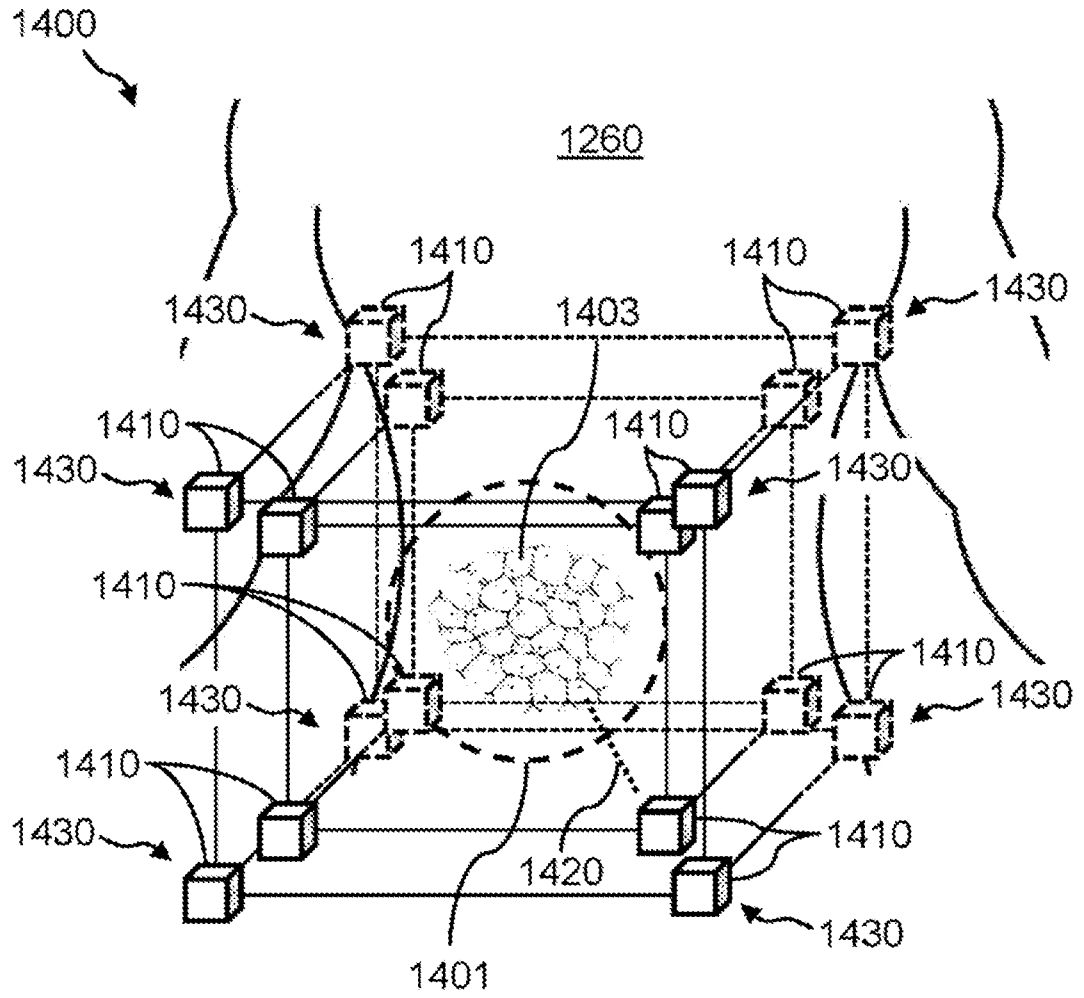


FIG. 14

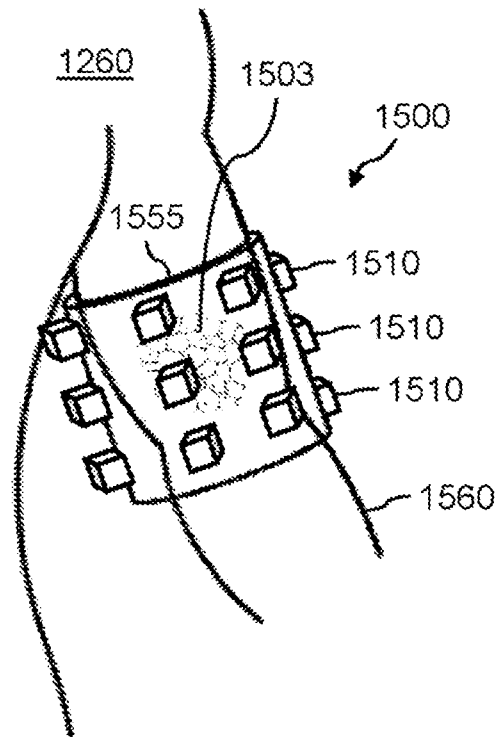


FIG. 15A

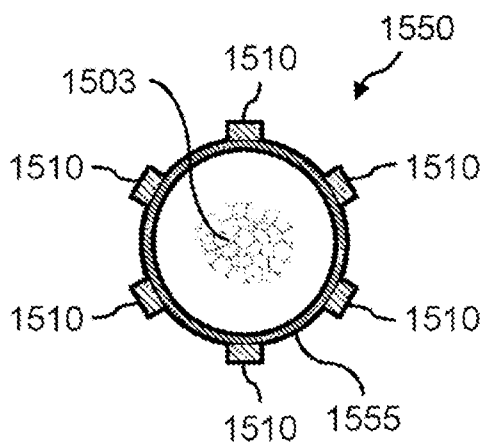


FIG. 15B

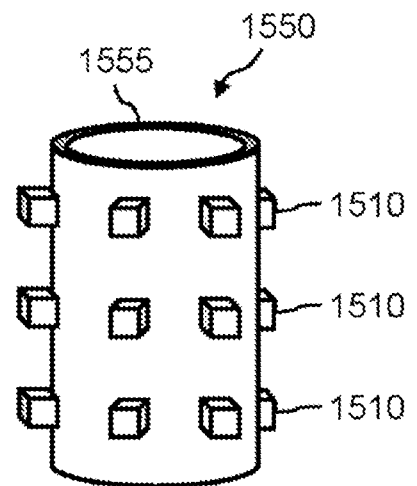


FIG. 15C

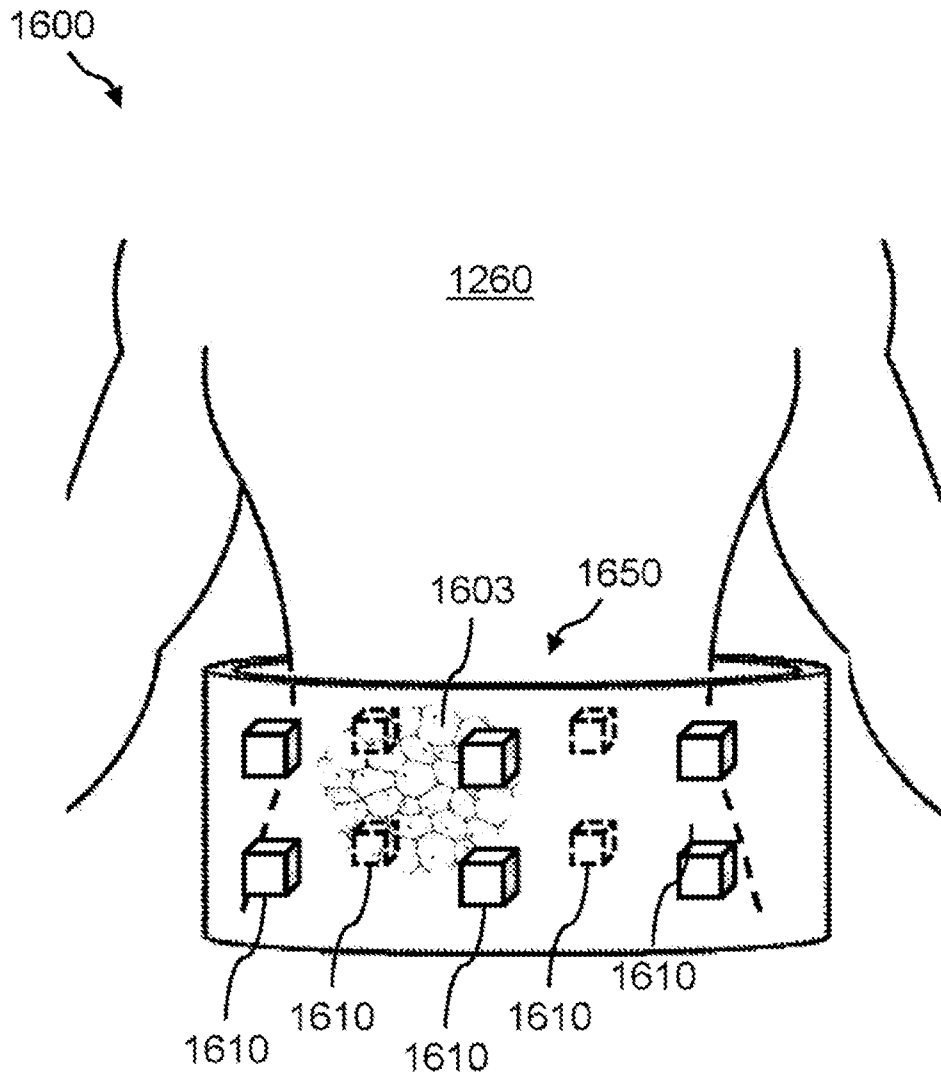


FIG. 16

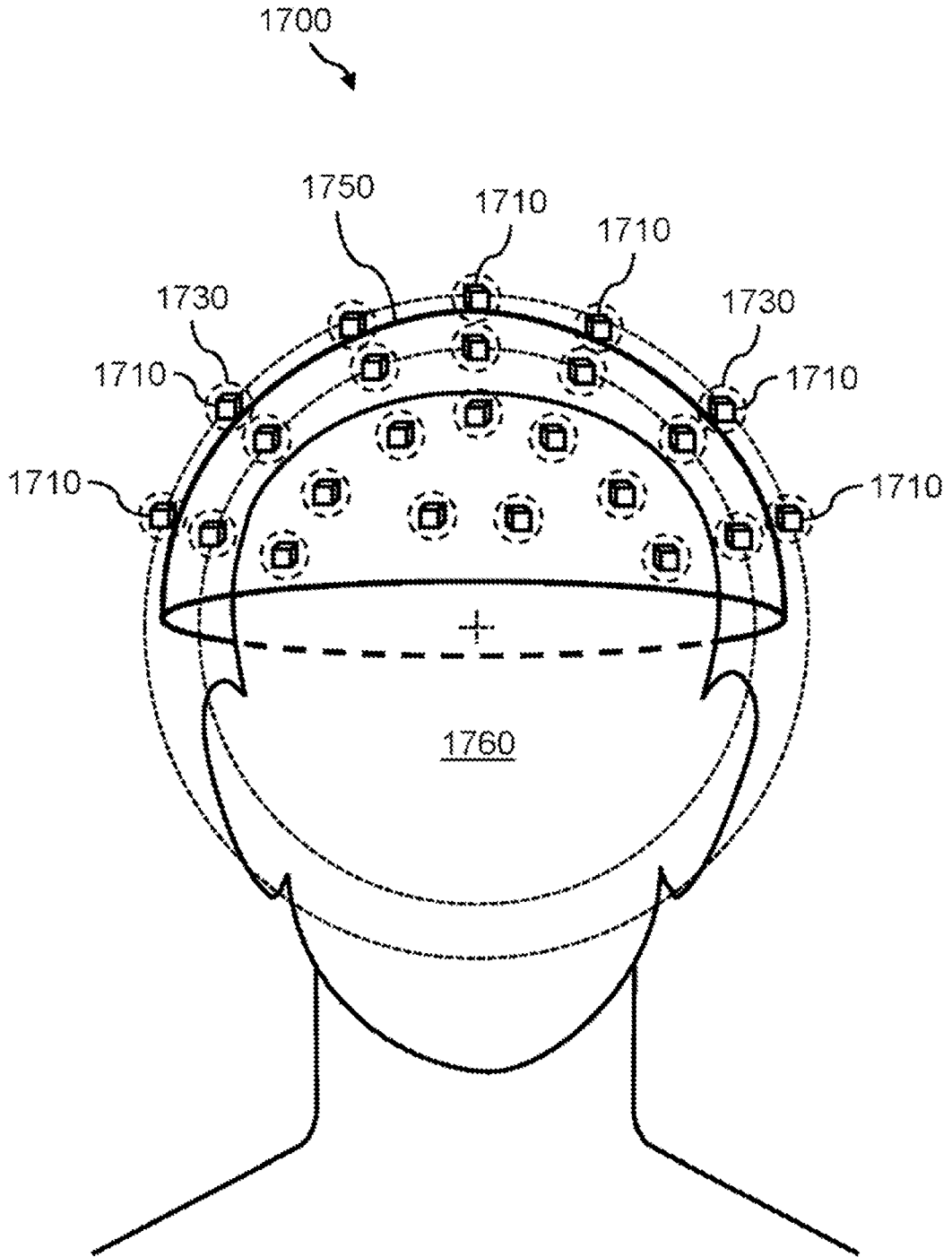


FIG. 17