

Obtención combinada de parámetros para la planificación dosimétrica 2D y 3D de tratamientos con ^{131}I en Hipertiroidismo

Adlín López Díaz¹, Reysel Reynosa Montejó², Aley Palau San Pedro¹, Juan Miguel Martín Escuela¹ y Leonel Alberto Torres Aroche³

¹ Departamento de Medicina Nuclear, HCQ "Hermanos Ameijeiras"

² Facultad de Ciencias y Tecnologías Nucleares, Instituto Superior de Tecnologías y Ciencias Aplicadas

³ Centro de Isótopos

adlin@infomed.sld.cu

Resumen

La planificación, optimización y verificación de los tratamientos-paciente específico con fuentes abiertas de ^{131}I es objeto de investigación constante desde el punto de vista médico y de protección radiológica. El objetivo de este estudio fue verificar el uso combinado de varios equipos médico-nucleares para la estimación de los parámetros de biodistribución y farmacocinética necesarios para la planificación y verificación del tratamiento-paciente específico del hipertiroidismo. Para ello se estudiaron las respuestas de tres equipos médico-nucleares (Captor de Yodo, Cámara Gamma Philips Forte con colimador de pinhole, Cámara Mediso Nucline con colimadores de alta energía y propósitos generales para estudios planares y SPECT) empleando el maniquí de tiroides. Se comprobó la linealidad de la respuesta a la actividad en condiciones clínicas y se obtuvieron índices de correlación del ajuste superiores a 0,99 para actividades diagnósticas y terapéuticas. Se evaluó la concordancia de los parámetros calculados por los diferentes equipos y se encontró una discrepancia menor del 6 % para los índices de captación en actividades terapéuticas y del 1,1 % para las diagnósticas. Se estableció y verificó un protocolo que permite, con una sola administración de ^{131}I , desarrollar la cuantificación dosimétrica 2D y 3D para pacientes hipertiroides, con un uso optimizado de los equipos imagenológicos.

Palabras clave: optimización, dosimetría paciente específica, tratamiento ^{131}I , hipertiroidismo

Combined parameters estimation for ^{131}I dosimetry treatment planning in Hyperthyroidism using 2D and 3D

Abstract

Optimization and verification of Specific Patient Treatment Planning with unsealed ^{131}I sources in hyperthyroidism diseases is a desirable goal from medical and radiation protection viewpoints. In order to verify the estimation of patient's specific treatment dose and his/her related parameters, a combination of 3 different apparatus or pieces of equipment used in nuclear medicine were studied - the Iodine Probe, a Philips Forte Camera with pinhole collimators and a Mediso Nucline with HEGP for planar and SPECT techniques- by using the typical neck phantom and ^{131}I sources simulating diagnosis and treatment procedure. The linear behavior on diagnostic and therapeutic activity range was verified, showing a linear correlation fitting factor $R^2 > 0,99$. The differences between thyroid uptake determinations in all equipment were less than 6 % for therapeutic activities and less than 1,1 % in the diagnostic range. The combined protocol to calculate all the necessary parameters for the patient treatment dose planning using 2D or 3D approach was established and verified, avoiding wasting time with gamma cameras and with only one administration of ^{131}I .

Key words: optimization, specific patient dosimetry, ^{131}I sources, hyperthyroidism diseases

Introducción

El hipertiroidismo constituye una enfermedad frecuente, caracterizada por el conjunto de signos y síntomas

secundarios a la exposición de niveles aumentados de hormonas tiroideas, producto del incremento de su síntesis y/o liberación por parte de la glándula tiroides. Es causado principalmente por Enfermedad de Graves-Ba-

sedow en un 60-80 % de los casos, por el Bocio Multinodular Tóxico en un 10-30 % y por el Adenoma Tóxico, entre un 2-10 % [1].

El ^{131}I - Yoduro de Sodio se usa como medio terapéutico desde 1941 y hoy es una herramienta decisiva en el tratamiento del hipertiroidismo por su eficacia terapéutica, su bajo costo, facilidad de administración y seguridad. Sin embargo, a pesar de la experiencia acumulada, no existe una evidencia científica clara sobre la actividad y/o dosis a aplicar para estos tratamientos. Durante las diferentes investigaciones los autores coinciden en la dificultad clínica de establecer protocolos de cuantificación de actividades-paciente específicos, y profundizan en el incremento de los costos asociados y la incomodidad que para el paciente representa la realización de un conjunto significativo de exámenes [2].

Para mejorar los tratamientos y manejar en mejores condiciones éticas y de seguridad radiológica la exposición a las radiaciones de los pacientes, se desarrolló y verificó un protocolo para la estimación combinada de los parámetros-paciente específicos necesarios para el cálculo de las actividades a administrar y garantizar la dosis prescrita en el tratamiento del hipertiroidismo y su verificación posterior, empleando técnicas 2D y 3D.

Materiales y métodos

El cálculo de la actividad de ^{131}I que se requiere administrar para garantizar una dosis al tejido tiroideo en el tratamiento-paciente específico del hipertiroidismo, toma en consideración usualmente tres parámetros clínicos que son evaluables por Medicina Nuclear: la masa tiroidea funcional, el por ciento de captación temporal del ^{131}I y el tiempo de vida medio efectivo del isótopo radiactivo en la glándula (Teff) [1-4]. Aunque con estos parámetros propiamente dichos, se desconoce la distribución de dosis dentro del tejido tiroideo y no se puede garantizar la eficacia del tratamiento ni correlacionar con los efectos adversos.

La cámara gamma moderna, debidamente calibrada, permite obtener estos parámetros. Sin embargo, las mediciones de los parámetros de biodistribución y farmacocinética de ^{131}I no se realizan usualmente en este tipo de equipo porque demandan tiempo excesivo de empleo. Debido a esto se produce una relación costo-efectividad desfavorable. Para esta tarea se emplean equipos dedicados como el Captor de Yodo.

Para estimar de forma conjunta e integrada todos los parámetros clínicos que influyen en la planificación dosimétrica con técnicas avanzadas 2D y 3D de los tratamientos con ^{131}I , es necesario caracterizar, calibrar y homologar funcionalmente todos los equipos que pudieran participar en cada etapa de la colección de datos, en este caso la Cámara Gamma Philips Forte con Pinhole, Cámara Gamma SPECT MEDISO Nucline SPIRIT DH-V y Captor de Yodo.

Para la verificación de los parámetros funcionales en condiciones clínicas, se preparó el maniquí 3D estandarizado para calibración de estudios tiroideos [4]. En las condiciones habituales en que se desarrollan las

mediciones pretratamiento y postratamiento, los equipos pueden diferir significativamente en su respuesta, por lo que se emplearon 2 juegos de muestras de diferentes rangos de actividades, baja actividad (0,159 - 14,117) MBq que corresponde a la parte diagnóstica y alta actividad (34,28 - 1 145,67) MBq que abarca las aplicaciones terapéuticas. Las muestras se prepararon según el procedimiento normalizado de operación empleado para la calibración del captor, empleando viales de cristal y volumen fijo [5]. Las actividades fueron medidas y verificadas en los activímetros CAPINTEC CRC-15R y PTW CURIMENTOR 3, que poseen una incertidumbre de 2,24 % y 2,41 % respectivamente para las mediciones con ^{131}I en esta geometría. En el caso del Captor para el juego de fuentes de altas actividades, se establecieron tres geometrías diferentes de medición, aumentando la distancia entre la fuente y el detector para eliminar la influencia del tiempo muerto del detector por las altas tasas de cuentas.

En todas las imágenes planares de las cámaras gamma se empleó la corrección de fondo por sustracción integral (método clásico).

Se analizó la linealidad de la respuesta a la actividad en cada rango, para cada equipo y condiciones de medición. Se realizó un ajuste a una ecuación lineal empleando el método de mínimos cuadrados. Se calcularon los coeficientes de determinación del ajuste (R^2) y se analizaron las desviaciones de los resultados esperados y su posible impacto clínico. Se calculó la sensibilidad para cada actividad, protocolo y equipo. Se estimó la desviación estándar y el error relativo de la magnitud para cada caso, teniendo en cuenta el valor de actividad referido por el activímetro.

Se adquirió un juego de imágenes SPECT con tres actividades representativas para verificar la linealidad en cada rango de medición (0,23-3,03 MBq y 54,9-729,4 MBq). Se realizó la reconstrucción tomográfica empleando el software Interview XP, con el método iterativo OSEM, realizando ocho iteraciones. Además, se corrigió por dispersión, empleando el método de tres ventanas. Para verificar la capacidad de detectar y responder adecuadamente al rango de medición, se realizó un ajuste de la linealidad de la respuesta de la técnica tomográfica, pues esta medida servirá de referencia para comprobar las distribuciones espaciales del ^{131}I en la glándula tiroidea y estimar las distribuciones de dosis, no para calcular el por ciento de captación.

Para la verificación de los parámetros clínicos estimados entre los equipos, se calculó la actividad incorporada por la glándula tiroidea (% de Captación: IT(%)) que se define como la actividad total que se incorpora a la tiroidea en un tiempo t , normalmente expresada como % de la actividad administrada, empleando el juego de fuentes diagnósticas de actividad 0,14-3,54 MBq y terapéuticas de 7,5-494,4 MBq. Se calcularon las diferencias absolutas entre los valores nominales y los obtenidos por los diferentes equipos.

Considerando todos los resultados, se verificó el cálculo de actividad con otro juego de tres fuentes, a partir del análisis de las diferencias absolutas y relativas.

Resultados y discusión

El estudio de la estabilidad temporal de los parámetros funcionales de los equipos confirmó que sus programas de control de calidad son capaces de detectar cualquier falla que afecte la reproducibilidad de las mediciones. De manera que es factible, combinando varios equipos, desarrollar un protocolo de medición de los parámetros necesarios para cuantificar la actividad requerida para los tratamientos paciente-específicos del hipertiroidismo y la verificación de la dosis administrada.

En los tres equipos el número de cuentas se incrementó con el aumento de actividad. La Tabla 1 muestra los parámetros de ajuste lineal de los conteos vs. actividad en los tres equipos.

Tabla 1. Parámetros de ajuste lineal para la respuesta al incremento de actividad de los diferentes equipos en todo el rango y en el rango clínico

Parámetro estimado por equipo y por condiciones clínicas	Resultado
Captor /bajas actividades	
Ajuste de la linealidad para actividades clínicas habituales (0,14–7,08 MBq)	Y=513,52 X R ² =0,9994
Sensibilidad (CPS/MBq) promedio en rango similar al clínico (0,14–7,08 MBq) ± desviación estándar	527,86 ± 9,93
Captor /altas actividades (a 3.5m de distancia)	
Ajuste de la linealidad para actividades clínicas habituales (37–550 MBq)	Y=2,519 1 x R ² =0,999 7
Sensibilidad (CPS/MBq) promedio en rango similar al clínico (37–550 MBq) ± desviación estándar	47,76
Cámara Gamma Philips Forte– Pinhole /bajas actividades	
Ajuste de la linealidad para actividades clínicas habituales (0,14–7,08 MBq) –Isocontorno	Y=32,47 x R ² =1
Sensibilidad (CPS/MBq) promedio en rango similar al clínico (37–550 MBq) ± desviación estándar	28,95 ± 1,92
Cámara Gamma Mediso/altas actividades	
Ajuste de la linealidad para actividades clínicas habituales (37–550 MBq)	y = 23,862 x R ² = 0,990 7
Sensibilidad (CPS/MBq) promedio en rango similar al clínico (37–550 MBq) ± desviación estándar	25,65± 1,80

Los conteos promedios en el captor de Yodo obtenidos para el juego de baja de actividad en geometría clásica de medición en pacientes (6 cm de distancia, primer conjunto de fuentes de medición correspondiente a las actividades de los exámenes diagnósticos) crecen con el incremento de la actividad. El comportamiento fue lineal con un coeficiente de correlación de 0,9986. Sin embargo, se observó que para los valores mayores de actividad, el detector direccional pierde ligeramente su linealidad. Este resultado se explica porque el captor está diseñado para valores ≤ 7,4 MBq, la electrónica asociada y su sistema de procesamiento responde a un modelo paralizable. Las dosis empleadas para realizar estudios de captación y las gammagrafías de tiroides con ¹³¹I oscilan entre 0,15 y 7,4 MBq [1-4, 6], por lo que podemos restringir a un intervalo más pequeño de actividad el protocolo de calibración, obtener mejores parámetros de ajuste, reducir la incertidumbre de la

medición y el error de la estimación de los parámetros clínicos para la planificación dosimétrica (ver Tabla 1).

Para altas actividades y las diferentes distancias fuente-detector (2,5 m; 3 m, 3,5 m) en el caso del captor de Yodo, las diferencias no fueron significativas (ver Tabla 2).

Tabla 2. Resultados del ajuste de la respuesta del captor con las fuentes de actividad terapéutica para cada distancia fuente-detector. Sensibilidad promedio para cada geometría

Parámetro	Resultado		
	2,5m	3m	3,5m
Ajuste Lineal R ²	Y=4,817 8 x R ² =0,999 1	Y=3,387 x R ² =0,999 3	Y=2,519 1 x R ² =0,999 7
Sensibilidad Promedio ± D.E	5,03 ± 0,14	3,52 ± 0,08	2,59 ± 0,06

Las pérdidas por tiempo muerto no se hicieron evidentes, aunque las medidas a mayor distancia fuente-detector muestran una mejor linealidad de la respuesta a la actividad, pues se incrementa el índice de correlación de la función lineal y disminuye la desviación estándar de la sensibilidad promedio.

Las cámaras gamma, por el contrario, muestran frente a las altas actividades una disminución de la linealidad y de su coeficiente de correlación (R²<0,99) y se alejan del comportamiento lineal mostrado a bajas actividades, fenómeno reportado en la literatura [8-10]. Este efecto se manifiesta también en el decremento de la sensibilidad-promedio calculada para este intervalo.

En el caso de hipertiroidismo las actividades a administrar oscilan entre 200 y 800 MBq, aunque la mayoría de los pacientes reciben entre 400 y 600 MBq. Estos valores son inferiores a los empleados en este experimento [1-4,6]. A esto se suma que el porcentaje de actividad, retenido por los pacientes hipertiroides usualmente sobrepasa el 50 % y puede alcanzar valores del 80 %, por lo que se pueden acortar los rangos de medición en la búsqueda de una mejor exactitud en los valores de sensibilidad promedio a utilizar. Con esta reducción de rango de actividades máximas de 800 MBq a 550 MBq, se obtuvo una disminución de la desviación estándar de la sensibilidad al 2 % y los índices de correlación R² se elevaron por encima de 0,99 (ver Tabla 1). El sistema Mediso (con el colimador de alta energía para propósitos generales) presenta una sensibilidad y actividades mínimas detectables menores. Teniendo en cuenta los resultados anteriores, para actividades terapéuticas menores de 740 MBq, las pérdidas de cuentas por tiempo muerto no afectarán significativamente las mediciones. Sin embargo, para actividades mayores que este valor, las verificaciones imagenológicas deberán realizarse un tiempo después de la administración para que garantice que el paciente posea en tiroides niveles de actividades menores de 550 MBq.

La linealidad en las adquisiciones SPECT mostró índices de correlación R²>0,99 y se verificó la capacidad de realizar estudios 3D de la distribución de actividad en tiroides, lo que concuerda con la literatura internacional [8-10].

Verificación de la concordancia de los parámetros entre equipos

La concordancia de los parámetros entre los diferentes equipos, durante la etapa diagnóstica garantiza el éxito del protocolo combinado para desarrollar la planificación dosimétrica y durante la etapa terapéutica asegura la verificación del tratamiento. La actividad incorporada por la glándula tiroides se expresa usualmente a través del Porcentaje de Captación- I_T (%) y su comportamiento temporal. Una parte importante de este trabajo es demostrar que este parámetro clínico puede ser comparable entre los diferentes equipos una vez calibrados. Por eso se calcularon y compararon los porcentajes de captación para el juego de fuentes diagnósticas de actividad entre 0,14 y 3,54 MBq y terapéuticas, entre 7,5 y 494,4 MBq. Estos resultados se reflejan en la Tabla 3, conjuntamente con la diferencia absoluta observada con el valor de referencia real del % captación. En esta tabla se observa una excelente correlación entre todos los cálculos de I_T (%) en el captor y cada cámara gamma en imágenes planares a baja actividad.

Tabla 3. Resultados del porcentaje de Captación- I_T (%) calculados en cada equipo empleando las fuentes de referencia para las diferentes situaciones clínicas. Diferencias absolutas correspondientes

Actividades Diagnósticas						
% captación REFERENCIA	Captor (3m)	Dif. Abs.	Forte	Dif. Abs.	Mediso	Dif. Abs.
4,56	4,67	0,11	4,51	0,05	4,38	0,18
9,72	9,97	0,25	10,02	0,3	9,59	0,13
19,39	19,82	0,43	19,26	0,13	18,99	0,4
41,88	42,63	0,75	42,48	0,6	41,20	0,68
60,92	61,94	1,02	61,93	1,01	61,04	0,12
80,75	80,45	0,3	80,87	0,12	80,59	0,16
Actividades Terapéuticas						
% captación REFERENCIA	Captor (3m)	Dif. Abs.	Forte	Dif. Abs.	Mediso	Dif. Abs.
1,51	1,54	0,03	1,87	0,36	1,85	0,34
2,59	2,69	0,1	3,19	0,6	3,17	0,58
3,37	3,54	0,17	4,15	0,78	4,22	0,85
6,87	7,11	0,24	8,40	1,53	8,51	1,64
15,55	15,91	0,36	18,77	3,22	18,86	3,31
27,12	27,82	0,7	31,86	4,74	31,97	4,85
39,38	40,55	1,17	45,15	5,77	45,07	5,69
52,53	53,49	0,96	57,78	5,25	58,12	5,59
72,51	73,11	0,6	77,02	4,51	76,86	4,35

Las mayores diferencias absolutas no superan el 1,1 %, es decir, que los valores no poseen diferencias significativas entre sí ($p < 0,01$). Esto implica que los resultados de este parámetro son análogos entre los tres equipos si se cumplen las condiciones de medición establecidas. Este resultado hace viable el desarrollo de un protocolo combinado de medición donde el empleo de los factores de sensibilidad calculados en condiciones clínicas permite estimar la distribución espacial y temporal de actividad, sin malgastar tiempo de cámara

ni interferir en la rutina clínica, lo que facilita la tarea de una dosimetría-paciente específica pre-tratamiento.

En el caso de las altas actividades, los porcentajes de captación de ^{131}I calculados en el captor, con la geometría establecida a 3 m de distancia fuente-detector mantuvieron una excelente concordancia. Las diferencias absolutas no superaron el 1,2 % con el valor de referencia para el rango medido, por lo que el tratamiento puede monitorearse empleando este sistema de medición.

Las cámaras gamma, por el contrario, elevaron sus diferencias absolutas en técnicas planares, en el rango terapéutico de actividad, fundamentalmente para los % de captación que implican actividades más altas donde los efectos de las altas tasas de cuentas introducen errores en la cuantificación de hasta 5,77 %.

Verificación del cálculo de actividad

Este protocolo para planificación dosimétrica fue verificado a través del cálculo de actividad de tres fuentes similares a las retenidas por el tiroides en pacientes hipertiroides en etapa diagnóstica (ver Tabla 4).

Tabla 4. Cálculo de actividad utilizando el protocolo combinado entre los 3 equipos. Diferencias absolutas obtenidas con la actividad de referencia

Equipo	Actividad Referencia (MBq)	Actividad Calculada (MBq)	Diferencia Relativa (%)	Diferencia Absoluta
Captor	2,541	2,508	1,3	0,033
	1,917	1,931	0,73	0,014
	1,318	1,329	0,83	0,011
Forte-pinhole	2,558	2,587	1,13	0,029
	1,927	1,981	2,8	0,054
	1,14	1,145	0,17	0,005
Mediso	2,509	2,518	0,36	0,009
	1,891	1,908	0,9	0,017
	1,299	1,288	0,85	0,011

Observar que no se evidenciaron diferencias absolutas mayores de 0,055 MBq para ningún equipo, es decir, menores que un 3 % (máximo 2,8 %), valor aceptable teniendo en cuenta las discrepancias típicas reportadas por la literatura para la cuantificación de actividad [8-12].

Conclusiones

Se verificaron los rangos de operación de los equipos de medición involucrados en la evaluación de la biodistribución y farmacocinética del yoduro de sodio - ^{131}I , bajo diferentes situaciones clínicas del pretratamiento y tratamiento con ^{131}I en hipertiroidismo. Se verificó su funcionalidad y se caracterizó su respuesta.

Se estableció y verificó un protocolo para la obtención de los parámetros-paciente específicos que permite desarrollar la planificación de la actividad de ^{131}I a administrar, empleando técnicas 2D y 3D en hiperti-

roidismo, con una sola administración de ^{131}I y un uso racional de las técnicas imagenológicas disponibles.

Referencias bibliográficas

- [1] STOKKEL MP, HANDKIEWICZ JUNAK D, LASSMANN M, et. al. EANM procedure guidelines for therapy of benign thyroid disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010; 37(11): 2218-2228.
- [2] MUMTAZ M, LIN LS, HUI KC, et. al. Radioiodine I-131 Graves' Disease. *Malaysian J Medical Science*. 2009; 16(1): 25-33
- [3] SALVATORI M, LUSTER M. Radioiodine dosimetry in benign thyroid disease and differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010; 37(4): 821-8.
- [4] HÄNSCHEID H, CANZI C, ESCHNER W, et. al. EANM Dosimetry Committee series on standard operational procedures for pre-therapeutic dosimetry II. Dosimetry prior to radioiodine therapy of benign thyroid diseases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013; 40(7): 1126-1134.
- [5] PNO Preparación de muestras de I-131 para el captor de Yodo. Manual de Procedimientos del Departamento de Medicina Nuclear. Hospital Hermanos Ameijeiras, 2013.
- [6] MERRILL S, HOROWITZ J, TRAINO AC, et. al. Accuracy and optimal timing of activity measurements in estimating the absorbed dose of radioiodine in the treatment of Graves' disease. *Phys Med Biol*. 2011; 56(3): 557-71.
- [7] SISSON JC, FREITAS J, McDougall IR, et. al. Radiation safety in the treatment of patients with thyroid diseases by radioiodine ^{131}I : practice recommendations of the American Thyroid Association. *Thyroid*. 2011; 21(4): 335-346.
- [8] ZAIDI H. *Quantitative Analysis in Nuclear Medicine Imaging*. Springer, 2006.
- [9] DEWARAJA YK, LJUNGBERG M, GREEN AJ, et. al. MIRD Pamphlet No. 24: guidelines for quantitative ^{131}I SPECT in dosimetry applications. *J Nucl Med*. 2013; 54(12): 2182-2188.
- [10] DEWARAJA YK, FREY EC, SGOUROS G, et. al. MIRD Pamphlet No. 23: quantitative SPECT for patient-specific 3-dimensional dosimetry in internal radionuclide therapy. *J Nucl Med*. 2012; 53(8): 1-16.
- [11] STABIN M. Uncertainties in Internal Dose Calculations for Radiopharmaceuticals. *J Nucl Med*. 2008; 49(5): 853-860.
- [12] NORRGREN K, SVEGBORN S, AREBERG J & MATTSSON S. Accuracy of the quantification of organ activity from planar gamma camera images. *Cancer Bioth Radiopharm*. 2003; 1(18) : 125-131.

Recibido: 23 de noviembre de 2016

Aceptado: 9 de marzo de 2017