

Aporte de la corrección de dispersión por Tomografía para la estimación de actividad en estudios híbridos del tiroides con ^{131}I

Katlyn Machado López¹, Adlin López Díaz¹, Yalaina Robaina León²,

Juan Miguel Martín Escuela², Viviana M. Fernández Rodríguez²

¹ Instituto Superior de Tecnologías y Ciencias Aplicadas (InSTEC). Universidad de La Habana, La Habana, Cuba.

² Hospital Clínico-Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras" (HHA). Departamento de Medicina Nuclear. La Habana, Cuba

mkatlyn785@gmail.com

Resumen

El hipertiroidismo es uno de los tratamientos más frecuentes de MN, sin embargo la cuantificación de la actividad del empleando técnicas Tomografía por Emisión de Fotón Único (SPECT) y combinadas con Tomografía Computarizada (SPECT/CT) no tiene antecedentes bibliográficos amplios. Este trabajo estudió el impacto de las correcciones de dispersión por CT en la cuantificación de la actividad de ^{131}I en la tiroides. Se emplearon para la calibración 3 fuentes de actividad conocida (1.06 MBq, 2.61 MBq y 4.66 MBq) con incertidumbre típica del 2.4 % y el maniquí clásico de tiroides. Se calcularon los factores de calibración y su incertidumbre para cada caso. Para analizar la exactitud del sistema se estimaron las actividades de un conjunto de 11 fuentes (1.37 MBq-3.92 MBq) y la incertidumbre en cada caso. Se compararon las discrepancias entre la actividad calculada versus referencia por los diferentes métodos de corrección de dispersión por CT que provee el equipo (valor de significación estadística $p < 0.05$). La menor discrepancia promedio encontrada fue de 3 % (de -5 a 7 %), sin corrección alguna. Las incertidumbres se encontraron en el rango de 9 a 11 %, siendo consistentes con las discrepancias halladas. Conclusiones: Las correcciones de atenuación y dispersión por Monte Carlo empleando CT no mejoraron la exactitud de la cuantificación de actividad en la geometría clásica del maniquí, aunque se recomienda ampliar el rango de masas del tiroides para representar mejor la situación clínica paciente específica y confirmar estos resultados.

Palabras clave: medicina nuclear; tomografía de emisión computerizada de fotón único; tomografía computerizada con positrón; hipertiroidismo; calibración; yodo 131; dispersión.

CT scatters correction impact on quantification of ^{131}I activity in thyroid studies using SPECT/CT hybrid equipment

Abstract

Hyperthyroidism is one of the most frequent MN treatments; however, quantification of ^{131}I activity in thyroid using Single Photon Computer Tomography (SPECT) and combined with Computer Tomography (SPECT/CT) techniques has almost no bibliographic history. This work studied the impact on ^{131}I activity accuracy quantification of scatter corrections using CT information. Three sources of known activity were used for the calibration process (1.06 MBq, 2.61 MBq and 4.66 MBq) with a typical uncertainty of 2.4 % and the classic thyroid phantom. The calibration factors and their uncertainty were calculated for each case. To analyze the accuracy of the system, a set of 11 sources (with activities between 1.37 MBq-3.92 MBq) were calculated and the uncertainty was estimated in each case. The relative discrepancies of the calculated activity versus reference were compared ($p < 0.05$). The lowest average discrepancy resulted was 3 % (from 5 to 7 %) corresponding with any correction using CT. The uncertainties were found in the range of 9 to 11 %, being consistent with the discrepancies already found. Conclusions: The corrections of attenuation and dispersion by MC using CT information did not improve the ^{131}I activity quantification accuracy in the geometry of classical thyroid phantom; although it is recommended to expand the range of masses of the thyroid to better represent the wide specific patient clinical situation and confirm these results.

Key words: nuclear medicine; single photon emission computed tomography; positron computed tomography; hyperthyroidism; calibration; iodine 131; scattering.

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. El ^{131}I - Yoduro de Sodio se usa como medio terapéutico desde 1941, y es en la actualidad una herramienta utilizada como primera o segunda línea en el tratamiento de esta enfermedad por su eficacia terapéutica, su bajo costo, facilidad de administración y seguridad. Estos tratamientos se realizan utilizando actividades fijas o estimadas por cálculos dosimétricos paciente-específicos basados en técnicas planares de cuantificación y/o estudios de captación de yodo; aunque en últimas fechas se han propuesto metodologías que tienen en cuenta la distribución tridimensional de actividad para el proceso de planificación [1]. En este caso la exactitud de la cuantificación de la actividad en la Tomografía por Emisión de Fotón Único (SPECT) de tiroides con ^{131}I juega un papel crucial.

La cuantificación de imágenes en medicina nuclear se ve afectada por varios fenómenos físicos, entre los más significativos se encuentran la dispersión y la atenuación.

Las incorporaciones de los equipos híbridos SPECT con Tomografía Computarizada (CT) (SPECT/CT) brindan una posibilidad de incrementar la exactitud de la estimación de actividad a través de correcciones de atenuación y dispersión más eficientes, por lo que este trabajo estudió el impacto que tienen las correcciones de atenuación y dispersión por CT para la exactitud de la cuantificación de la actividad de ^{131}I en la tiroides.

Materiales y Métodos

Para evaluar el impacto del CT en la exactitud de la cuantificación de actividad en técnica SPECT/CT en geometría del tiroides en estudios con ^{131}I se estimó el aporte de las correcciones de atenuación, dispersión y de la respuesta del sistema a la distancia fuente-colimador-detector, empleando técnicas iterativas de reconstrucción basadas en la información proveniente de la imagen del CT en las condiciones clínicas correspondientes al Hipertiroidismo, en el sistema MedisoAnyScan SC (número de serie: AS-501159-SC), disponible en el Departamento de Medicina Nuclear del Hospital Hermanos Ameijeiras.

La calibración del sistema en la geometría del tiroides se desarrolló empleando un maniquí de tiroides construido con el objetivo de simular el cuello humano y con un orificio donde introducir las fuentes radiactivas para simular la geometría efectiva del tiroides, con un sets de 3 muestras de que corresponde a las actividades típicas de la etapa diagnóstica, con volumen de $18,5 \text{ ml} \pm 0,15 \text{ ml}$.

Las actividades fueron medidas en el calibrador de dosis CAPINTEC y verificadas en el PTW que poseen una incertidumbre del factor de calibración de 2.24 %,

2.41 % respectivamente para las mediciones con ^{131}I . Estas actividades y su incertidumbre se resumen en la tabla 1.

Tabla 1. Actividad aparente e incertidumbres de los dos conjuntos de fuentes empleados para calibrar y verificar la linealidad del sistema, y para la estimación de la exactitud de la cuantificación actividad.

Fuente	Actividad	Incertidumbre (%)	Fuente	Actividad	Incertidumbre (%)
Calibración			Estimación de actividad		
Fte 1	1.06	2.40	Fte 7	2.15	2.4
Fte 2	2.61	2.40	Fte 8	2.27	2.4
Fte 3	4.66	2.40	Fte 9	2.37	2.4
Estimación de actividad			Fte 10	2.57	2.4
Fte 4	1.37	2.4	Fte 11	2.60	2.4
Fte 5	1.67	2.4	Fte 12	2.83	2.4
Fte 6	2.05	2.4	Fte 13	3.00	2.4
			Fte 14	3.92	2.4

Se empleó el protocolo "LowDose CT", matriz de 128×128 , con 64 proyecciones y zoom = 1.14; órbita helicoidal y tiempos de adquisición de 50 segundos/proyección. Luego estos estudios adquiridos se procesaron mediante reconstrucción iterativa empleando el software InterView™ XP, utilizando la herramienta TeraTomo Q, con 48 iteraciones y 4 subset y con la corrección de respuesta fuente-colimador-detector, a partir de la calibración de para colimadores alta energía propósitos generales (del inglés *highenergy general purpose* -HEGP).

Se realizó el procesamiento de cuatro formas: 1) sin corrección de dispersión-atenuación alguna, 2) con corrección de atenuación por CT, 3) con corrección de atenuación por CT, dispersión con CT y simulación por Monte Carlo calidad baja y 4) con corrección de atenuación por CT, dispersión con CT y simulación por Monte Carlo calidad media. No se empleó con corrección de dispersión con CT y simulación por Monte Carlo calidad alta, por los altos tiempos de procesamiento requeridos que lo hacen poco práctico para la rutina clínica. Como parte del protocolo de cuantificación, para evitar la dependencia del operador, se implementó un método semi-automático de detección de bordes denominado método de los umbrales, que denominamos valor de corte, que facilitó la selección del volumen de interés (del inglés *volumen of interest* VOI), para ello se utilizó la subrutina caldima.m desarrollada en MATLAB R2015a (lic.8.5.0.197613). Se calculó el error en la estimación de volumen de cada valor de corte teniendo en cuenta el volumen real de la fuente conocido de antemano ($18,5 \pm 0,15 \text{ ml}$). Se seleccionó el valor umbral óptimo como aquel que arrojó la mínima diferencia cuadrática media (del inglés *root mean square error* -RMSE) del volumen real para todas las fuentes empleadas [2]:

La incertidumbre típica del factor de calibración U_{rel} para el método del valor promedio se evaluó como [3]:

$$u_{rel}^2(FC) = u_{rel}^2(C_{VOI}) + u_{rel}^2(V) \quad (1)$$

dónde: $U(C_{VOI})$ es la incertidumbre típica de la sensibilidad del conjunto de mediciones y $u^2_{rel}(V)$ es la incertidumbre tipo B de la estimación del volumen de interés, estimada a partir de la máxima desviación del volumen de referencia obtenido durante la calibración.

Para evaluar el impacto en la exactitud de la cuantificación de actividad de las diferentes correcciones empleadas, se prepararon y midieron bajo los protocolos de adquisición descritos anteriormente, un conjunto de 11 fuentes de actividades entre 36.95 - 81.10 μCi (1.37 MBq - 3.00 MBq), similares al problema clínico que abordamos. Sus actividades e incertidumbres típicas se reportan en la tabla 1.

La incertidumbre típica de la actividad calculada se estimó de forma general como la raíz de la suma cuadrática de las contribuciones de todas las componentes de incertidumbre, expresadas como desviaciones típicas en porcentaje del mesurando [3], descrito matemáticamente como:

$$u_r(A_{cal}) = \sqrt{(u_r^2(C_{VOI}) + u_r^2(FC))} \quad (2)$$

dónde:

$U_r(FC)$, $U_r(C_{VOI})$, es la incertidumbre típica del coeficiente de calibración y del número de cuentas reconstruidas en el VOI.

$U_r(C_{VOI})$ se calcula como la incertidumbre combinada del número de cuentas en el VOI (desviación típica de la media) y la incertidumbre de su trazado, estimada a partir de $r_{pixel}/r_{equivalente}$

Se calcularon las discrepancias relativas de la actividad calculada vs. actividad para las diferentes correcciones empleadas. Para el análisis estadístico de todas las variables de estudio, se empleó el programa IBM-SPSS Statistics 2011, versión 20. La significación estadística de las variables numéricas cuantitativas como la actividad, las cuentas totales reconstruidas en las diferentes ventanas de adquisición, los promedios de cuenta, los volúmenes, etc. que poseen valores de referencia, se evaluaron empleando la prueba de Wilcoxon de rangos con signo, para muestras relacionadas, considerando un nivel de significación de $\alpha = 0.05$. Todo resultado por debajo de 0.05, se consideró significativo de acuerdo al nivel de significación fijado.

Resultados y discusión

Los resultados de la calibración del sistema para los diferentes métodos de corrección (de atenuación, atenuación + dispersión con MC bajo, atenuación + dis-

persión con MC medio y sin corrección) se muestran en la tabla 2.

Tabla 2. Resultados de la calibración, valor de corte óptimo (%) con su respectivo RMSE y las diferencias máximas porcentuales [DVmax(%)] del volumen. Coeficientes de calibración estimados (FC) y su incertidumbre típica.

Parámetro	Métodos de corrección empleado			
	Sin corrección	Con CA	CA+CD MC _{baj}	CA+SC MC _m
Valor de corte	25	25	23	23
RMSE	0.37	0.42	0.32	0.37
DVmax(%)	11	-9	7	-6
FC	2.08381E-05 (±9%)	1.9019E-05 (±11%)	1.7923E-05 (±4%)	1.9181E-05 (±6%)

Las diferencias en el volumen del VOI calculado teniendo en cuenta el valor de referencia de la fuente de 18.5 ml variaron entre -9 % y 11 % para todos los métodos de corrección y todos los tiempos de adquisición. Esta discrepancia representa el problema clínico en su caso típico más desfavorable, pues los volúmenes del tiroides hiperfuncionante muestran una tendencia a volúmenes mayores [4, 5].

Este resultado es esperable por la baja resolución del sistema SPECT, el tamaño del pixel 4.14 mm y porque la afectación producida en la cuantificación de actividad, por el efecto del volumen parcial, tiene una dependencia compleja con la actividad y su entorno, y el valor umbral es calculado teniendo en cuenta la respuesta en todo el rango clínico, por lo que puede introducir errores en los volúmenes de interés. Este resultado es concordante con los encontrados para SPECT de tiroides con ^{131}I por los autores Ramos y López [6, 7] y reafirman la importancia de obtener los coeficientes de calibración en los escenarios clínicos más probables; y establecer sus límites "aceptables" para evitar errores significativos (más allá de la incertidumbre prevista). Esta problemática está ampliamente abordada en la literatura y queda claramente establecida en este análisis [8, 9].

Influencia de los métodos de corrección en la exactitud del cálculo de actividad.

La estimación de actividad mostró discrepancias promedio entre 3-7 % (para el estudio sin corrección, con corrección de atenuación y con corrección de atenuación/dispersión por MC calidad baja), y no fueron estadísticamente significativas entre los diferentes métodos ($p \geq 0.05$).

La figura 1 muestra la tendencia estadística de las discrepancias relativas entre la actividad estimada y la de referencia, a partir de un gráfico de cajas y bigotes. En la misma se detallan que los resultados más exactos de actividad se obtienen sin corrección y con corrección de atenuación, entre los que no existen diferencias significativas ($p=0.09$).

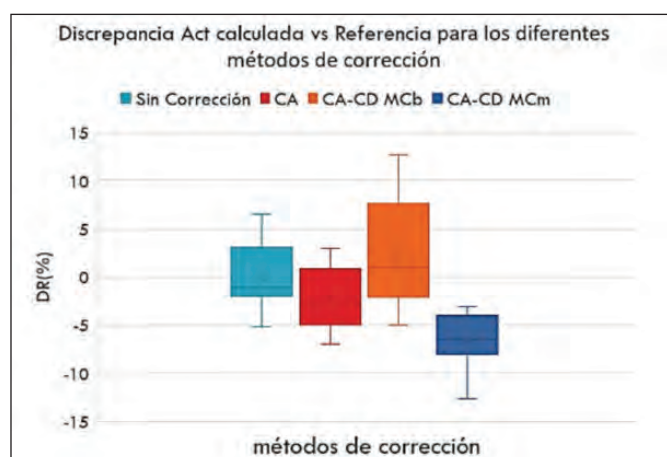


Figura 1. Discrepancias obtenidas en el cálculo de actividad para los distintos métodos de corrección.

Si comparamos el método de atenuación y atenuación +dispersión con MC calidad media, observamos una diferencia significativa ($p=0.005$) entre ambos métodos, indicando que la corrección de dispersión con MC media no incrementa la exactitud de la cuantificación de actividad. Esta situación se repite a su vez para la corrección de atenuación+dispersión con MC calidad baja ($p=0.008$). Este análisis parece confirmar que, para la geometría del tiroides, las correcciones de dispersión por MC tanto media como baja pueden introducir errores en la cuantificación.

Se observa también que la reconstrucción tomográfica iterativa sin ninguna corrección arroja discrepancias promedio del 3 % y un rango entre -5 a 7 %. Las incertidumbres en la cuantificación de actividad fueron como máximo del 11 %, valores consistentes con las máximas discrepancias obtenidas. La corrección de atenuación por su parte, mostró una discrepancia promedio muy similar del 3 %, con rango entre -7 y 3 % en la estimación de actividad para el mayor tiempo, con una incertidumbre máxima del 12 %.

Los aportes a la cuantificación de actividad de las correcciones de atenuación y dispersión empleando el CT han sido ampliamente documentadas en la literatura [10-13]. El efecto de volumen parcial y su impacto en la cuantificación, también ha sido discutido ampliamente en la literatura, sin embargo, los métodos disponibles para SPECT convencional están todavía en investigación [14, 15], pues sus resultados resultan controversiales produciendo sobrestimaciones y subestimaciones indeseadas y deben ser implementadas con sumo cuidado en situaciones clínicas [16]. Su influencia no se tuvo en cuenta dentro de las correcciones a realizar en esta investigación, esta decisión se apoyó en los resultados de YK Dewaraja y cols. en 2005 [17], que afirman que para el ^{131}I , después de corregir dispersión y atenuación, se pueden obtener incertidumbres menores del 10 % para volúmenes ≥ 16 ml sin esta corrección; 17 g es el valor referido en la literatura como volumen promedio del tiroides en la mujer sana [18] que corresponde con los valores establecidos de densidad clásica del tejido tiroideo ($1,05 \text{ g/cm}^3$), en este escenario.

Esta afirmación fue corroborada por Dewaraja, et. al. (2009) [19], a partir de simulación por MC y mediciones experimentales, empleando corrección de dispersión de tres ventanas y OSEM con corrección de atenuación; y sustentada por Pereira, et. al. (2010) [20]. Este último reportó, para actividades diagnósticas similares a las características del tiroides hiperfuncionante mínima (74 KBq/ml) y volúmenes de 10.5 ml, que la relación actividad observada versus conocida fue 0,85; por lo que este factor pudiera aportar en casos clínicos extremos hasta un 15 % de discrepancia. Los casos clínicos que responden a masas menores que 10 ml, son una situación muy poco frecuente en adultos, población hacia la que apunta este trabajo y deberán ser considerados en estudios posteriores.

Estos resultados reportados por otros autores, están obtenidos con geometrías diferentes a la de nuestra medición, en general en tórax y abdomen, donde los efectos de la atenuación y la dispersión son más importantes que en el tiroides, donde la profundidad de la glándula es pequeña, el órgano es excéntrico y los espesores atenuadores son pequeños.

Nuestros resultados son muy similares a los obtenidos por estos autores pero sin la corrección de dispersión, pues las inexactitudes en el cálculo de actividad fueron inferiores al 4 % como promedio y las incertidumbres menores del 11 %. Sin embargo, la introducción de la corrección de dispersión con MC incrementó significativamente los errores y la propia incertidumbre del cálculo de actividad, al sobre-estimar significativamente la actividad, efecto que podría estar causado por la sobre-estimación de la dispersión durante la reconstrucción iterativa que emplea la simulación por MC. Observar que la inexactitud se incrementa con el aumento de la calidad en la corrección de dispersión de baja a media estadística.

Estos hallazgos resultan controversiales, pero están lejos de ser concluyentes puesto que la geometría del maniquí del tiroides, si bien es el utilizado con esos fines, dista mucho de la amplia variedad de geometrías tiroideas que se pueden encontrar de forma paciente específica, donde la atenuación y dispersión pudieran jugar un papel más decisivo.

Estos resultados demuestran que el estudio de la cuantificación de actividad empleando técnicas SPECT debe ser abordado con mayor profundidad y amplitud, empleando maniquíes más realistas que incluyan de forma más representativa la variabilidad clínica.

Conclusiones

Las correcciones empleando TC no aumentaron la exactitud de la cuantificación de actividad en geometría clásica del maniquí de tiroides en estudios con ^{131}I , situación que demanda el estudio más profundo del tema con maniquíes más realistas.

Referencias bibliográficas

- [1]. LÓPEZ DÍAZ A, MARTÍN JM, FERNÁNDEZ V, et. al. Estimación de las desviaciones volumétricas de dosis entregada vs. planificada durante el tratamiento de hipertiroidismo con ¹³¹I: resultados preliminares. *Nucleus*. 2019; (65): 1-5.
- [2]. CHAI T & DRAXLER RR. Root mean square error (RMSE) or mean absolute error (MAE)? Arguments against avoiding RMSE in the literatura. *Geoscientific Model Development*. 2014; 7(3): 1247-1250.
- [3]. PÉREZ MM. Estimación de incertidumbres. Guía GUM. *Revista Española de Metrología* 2012; diciembre: 113-130.
- [4]. CAYIR D & ARAZ M. Radioiodine therapy of benign thyroid diseases. *International Journal of Nuclear Medicine Research*. 2017; 4: 6-12.
- [5]. VIJA RACARU L, FONTAN C, BAURIAUD-MALLET M, et. al. Clinical outcomes 1 year after empiric ¹³¹I therapy for hyperthyroid disorders: real life experience and predictive factors of functional response. *Nucl Med Commun*. 2017; 38(1): 756-763.
- [6]. RAMOS E, LÓPEZ A, and PÉREZ A. Implementation of "S factor methods" for 3D dose planning in ¹³¹I hyperthyroidism treatment. XV Workshop on Nuclear Physics and IX International Symposium on Nuclear and Related Techniques (WONP-NURT). 2017. Havana, Cuba.
- [7]. LÓPEZ A. Dosificación del tratamiento con I-131 en Hipertiroidismo mediante técnicas paciente-específicas [tesis para optar por título de doctor]. La Habana: InSTEC, diciembre 2018.
- [8]. RITT P, et. al. Absolute quantification in SPECT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011; 38 Suppl 1: S69-77.
- [9]. BRILL A, et. al. Normal Organ Radiation dosimetry and associated uncertainties in nuclear medicine, with emphasis on iodine-131. *Radiat Res*. 2006; 166(1 Pt 2): 128-140.
- [10]. LI T, et. al. Quantitative Imaging for Targeted Radionuclide Therapy Dosimetry - Technical Review. *Theranostics*. 2017; 7(18): p. 4551-4565.
- [11]. DEWARAJA Y, KORAL K & FESSLER J. Quantitative I-131 SPECT reconstruction using CT side information from hybrid imaging. 2009 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record (NSS/MIC). 2009. pp. 2523-2529. doi: 10.1109/NSS-MIC.2009.5402033.
- [12]. PEREIRA J, et. al. Image quantification for radiation dose calculations – limitations and uncertainties. *Health Phys*. 2010; 99(5): 688-701.
- [13]. HE B & FREY EC. The impact of 3D volume of interest definition on accuracy and precision of activity estimation in quantitative SPECT and planar processing methods. *Phys Med Biol*. 2010; 55(12): 3535-44.
- [14]. DEWARAJA Y, et. al. MIRD Pamphlet No. 23: Quantitative SPECT for patient-specific 3-dimensional dosimetry in internal radionuclide therapy. *J Nucl Med*. 2012; 53(8): 1310-25.
- [15]. RITT P, et. al. Absolute quantification in SPECT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011; 38 Suppl 1: S69-77.
- [16]. Institute of Physics & Engineering In Medicine (IPEM). Report 104 Dosimetry for Radionuclide Therapy. IPEM Report Series, 2011.
- [17]. DEWARAJA Y, et. al. Accurate dosimetry in I-131 radionuclide therapy using patient-specific, 3-dimensional methods for SPECT reconstruction and absorbed dose calculation. *J Nucl Med*. 2005; 46(5): 840-849.
- [18]. BRILL A, et. al. Normal organ radiation dosimetry and associated uncertainties in nuclear medicine, with emphasis on iodine-131. *Radiat Res*. 2006; 166(1 Pt 2): 128-40.
- [19]. DEWARAJA Y, KORAL K & FESSLER J. Quantitative I-131 SPECT Reconstruction using CT Side Information from Hybrid Imaging. 2009 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record (NSS/MIC). 2009. pp. 2523-2529. doi: 10.1109/NSS-MIC.2009.5402033.
- [20]. PEREIRA J, et. al. Image quantification for radiation dose calculations – limitations and uncertainties. *Health Phys*. 2010; 99(5): 688-701.

Recibido: 06 de octubre de 2022

Aceptado: 18 de octubre de 2022

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses en la realización, ni la comunicación del presente trabajo.

CRedit / Conceptualización: Katlyn Machado López, Adlín López Díaz. **Fuentes:** Katlyn Machado López, Adlín López Díaz. **Curación de datos:** Katlyn Machado López. **Software:** Katlyn Machado López. **Análisis formal:** Adlín López y Juan Miguel Martín Escuela. **Supervisión:** Juan Miguel Martín Escuela, Adlín López Díaz, Viviana Fernández Rodríguez. **Adquisición de fondos:** Adlín López Díaz, Juan Miguel Martín Escuela, Viviana Fernández Rodríguez. **Validación:** Adlín López Díaz. **Investigación:** Katlyn Machado López, Juan Miguel Martín Escuela, Adlín López Díaz, Viviana Fernández Rodríguez. **Visualización:** Katlyn Machado López. **Metodología:** Adlín López Díaz. **Administración de proyecto:** Adlín López Díaz, Juan Miguel Martín Escuela. **Escritura – borrador original:** Adlín López Díaz, Katlyn Machado López. **Redacción – revisión y edición:** Adlín López Díaz, Katlyn Machado López.