

CALIBRACIÓN DE CÁMARAS GAMMA PARA OPTIMIZACIÓN DEL TRATAMIENTO CON I¹³¹ EN HIPERTIROIDISMO

López, A.¹, Reynosa, R.², Palau, A.¹, Martín, J.M.¹, Castillo, J.³ y Torres, L. A.³

¹ Departamento de Medicina Nuclear, HCQ "Hermanos Ameijeiras"

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

³ Centro de Investigaciones Clínicas

RESUMEN

La optimización y verificación de los tratamientos paciente-específico con fuentes abiertas de I-131 es objeto de investigación constante y constituye un hito desde el punto de vista médico y de protección radiológica. Con el objetivo obtener una metodología para la estimación combinada de los parámetros necesarios para el tratamiento paciente específico del hipertiroidismo, se estudiaron las características funcionales de tres equipos (Captor de Yodo, Cámara Gamma Philips Forte con colimador de pin-hole, Cámara Mediso Nucline con colimadores de alta energía propósitos generales para estudios planares y SPECT). Se verificó la linealidad de la respuesta a la actividad en condiciones clínicas, obteniéndose índices de correlación del ajuste superiores a 0.99 para actividades diagnósticas. Los índices de captación estimados por los diferentes equipos mostraron una discrepancia menor del 1.1%. Se estableció y verificó una metodología que permite, con una sola administración de I¹³¹, particularizar y optimizar las dosis de I-131 para el tratamiento del Hipertiroidismo, con un uso racional de los equipos imagenológicos.

1. 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 tiroidea. El I¹³¹-Yoduro de Sodio es uno de los tratamientos de elección por su eficacia terapéutica, su bajo costo, facilidad de administración y seguridad. Sin embargo a pesar de la experiencia acumulada, no existe un acuerdo o evidencia científica clara sobre la actividad y/o dosis a aplicar para estos tratamientos. Los cálculos de dosis/actividad en su mejor aproximación clínica toma en cuenta el tamaño de la glándula, la captación del yodo, la vida media efectiva del isótopo y la severidad del hipertiroidismo, aunque no tiene en cuenta la radiosensibilidad individual, ni las no homogeneidades en la distribución de la dosis en el tiroides. Ninguna metodología ha mostrado ventajas claras sobre la otra desde el punto de vista médico, aunque muchos autores olvidan los dilemas éticos de sustituir una enfermedad por otra (Hipotiroidismo), no brindar el mejor tratamiento posible, el derecho de elegir del propio paciente y el principio de radioprotección "ALARA", para insistir en la dificultad clínica de establecer protocolos de cuantificación de actividad paciente-específicos, profundizando en el incremento de los costos asociados y de la incomodidad que para el paciente representa la realización de un conjunto significativo de exámenes.

Este trabajo pretende desarrollar y verificar una metodología que permita simplificar y favorecer la estimación combinada entre varios equipos, de los parámetros necesarios para el cálculo dosimétrico 2D-3D y de la actividad a administrar en el tratamiento paciente específico del Hipertiroidismo.

¹ E-mail del Autor. adlin@infomed.sld.cu

2. MATERIALES Y METODOS

El cálculo de la actividad de I^{131} que se requiere administrar en el tratamiento optimizado del hipertiroidismo, toma en consideración 3 parámetros clínicos que son evaluables por Medicina Nuclear: la masa tiroidea funcional, el % de captación temporal del I^{131} y el tiempo de vida medio efectivo del isótopo radiactivo en la glándula (Teff). Para estimar de forma conjunta e integrada estos parámetros clínicos y la distribución 2D o 3D del radioyodo dentro del Tiroides, 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 estimación de los parámetros funcionales en condiciones clínicas, se preparó un maniquí que simula el cuello de una persona y su glándula tiroides (ver figura 1). En las condiciones habituales en que se desarrollan las mediciones pre-tratamiento, los equipos pueden diferir significativamente en su respuesta, por lo que se empleó un juego de muestras de diferentes actividades (0.159 - 14.117 MBq). Las actividades fueron medidas y verificadas en los calibradores de dosis CAPINTEC CRC-15R y PTW CURIMENTOR 3, que poseen una incertidumbre de 2.24 % y 2.41 % respectivamente para las mediciones con I^{131} en esta geometría.



Figura 1. Maniquí empleado para la calibración cruzada de los sistemas de medición

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 $f(x)=mx+b$ empleando el métodos 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 S_m para cada actividad, protocolo y equipo empleando la fórmula (1).

$$S_m = \frac{CT_m}{A_m \times t_m} \quad (1)$$

Donde:

CT_m -cuentas totales de la muestra

t_m - tiempo de medición

A_m - actividad de la muestra

Se estimó la desviación estándar y el error relativo de la magnitud para cada caso, considerando que el Captor de Yodo es la referencia para la estimación de los índices de captación y retención en la tiroides.

Se adquirieron un juego de imágenes SPECT, con tres actividades representativas para verificar la linealidad en el rango de medición, se realizó la reconstrucción tomográfica empleando el software InterviewXP, con el método iterativo OSEM, 8 iteraciones, y se corrigió por dispersión empleando el método de tres ventanas. Se realizó la cuantificación del número total de cuentas reconstruidas en la región de interés para cada juego de imágenes obtenidas, se registró además el número de píxeles por corte en la región de interés y el tiempo total de medición empleando el software ImageJ.

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 I¹³¹ en la glándula tiroides y estimar las distribuciones de dosis, no para calcular el por-ciento de captación.

Para la verificación del protocolo de calibración cruzada entre los equipos, se calculó la actividad incorporada por la glándula tiroides (% de Captación: I_T(%)) que se define como la actividad total que se incorpora a la tiroides en un tiempo t, normalmente expresada como % de la actividad administrada, según la expresión (2).

$$I_T (\%) = \frac{C_T - C_m}{C_p - F} * 100 \quad (2)$$

Donde:

C_T, C_p, C_m -conteos en cuello, muestra patrón y maniquí sin actividad respectivamente.

F- conteos de fondo.

Esta formulación se empleó para el cálculo de captación en el captor utilizando el conjunto de fuentes escaladas entre 0.14 - 7.08MBq. Se calcularon las diferencias absolutas entre los valores I_T(%) calculados. A partir de las cuentas obtenidas se calcularon las diferencias entre las actividades estimadas para cada fuente por equipo y se verificó que la relación entre ellas se mantiene bajo las condiciones establecidas.

Teniendo en cuenta todos los resultados se definió la metodología y los procedimientos necesarios para la obtención de los parámetros combinados por estos equipos y se verificó esta correlación con otro juego de fuentes.

3. RESULTADOS Y DISCUSION

El análisis de las mediciones destinadas a evaluar y verificar la linealidad en los diferentes sistemas, mostró que el número de cuentas se incrementó con el aumento de actividad para todos ellos. 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 del captor en todo el rango y en el rango clínico

Parámetro estimado por equipo	Resultado
Captor	
Ajuste de la linealidad en todo el rango de medición (0.14 - 14.117 MBq)	Y=485.63X R ² =0.9986
Ajuste de la linealidad para actividades clínicas habituales (0.14-7.08MBq)	Y=513.52X R ² =0.9994
Sensibilidad (CPS/MBq) promedio en todo el rango ± desviación estándar (0.14 - 14.117 MBq)	516.25 ± 22.5
Sensibilidad (CPS/MBq) promedio en rango similar al clínico (0.14-7.08MBq) ± desviación estándar	527.86 ± 9.93
Cámara Gamma Philips Forte	
Ajuste de la linealidad para actividades clínicas habituales (0.14-7.08MBq) - Isocontorno	Y=32.03x R ² =1
Sensibilidad (CPS/MBq) promedio isocontorno en rango similar al clínico (0.14-7.08MBq) ± desviación estándar	30.68 ± 1.15
Ajuste de la linealidad para actividades clínicas habituales (0.14-7.08MBq) - Rectangular	Y=32.47x R ² =1
Sensibilidad (CPS/MBq) promedio rectangular en rango similar al clínico (0.14-7.08MBq) ± desviación estándar	32.10 ± 0.81
Cámara Gamma Mediso	
Ajuste de la linealidad para actividades clínicas habituales (0.14-7.08MBq) - Isocontorno	y = 27,5x R ² = 0.995
Sensibilidad (CPS/MBq) promedio isocontorno en rango similar al clínico (0.14-7.08MBq) ± desviación estándar	26.19 ± 0.34
Ajuste de la linealidad para actividades clínicas habituales (0.14-7.08MBq) - Rectangular	y = 30,97x R ² = 0.993
Sensibilidad (CPS/MBq) promedio rectangular en rango similar al clínico (0.14-7.08MBq) ± desviación estándar	29.30 ± 1.37

Los conteos promedios en el captor de Yodo obtenidos en geometría clásica de medición en pacientes (6cm de distancia, primer conjunto de fuentes de medición correspondiente a las actividades de los exámenes diagnósticos) crece con el incremento de la actividad. El comportamiento fue lineal con un coeficiente de correlación de 0.9986 (ver tabla 1), sin embargo se observa 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 $\leq 7.4\text{MBq}$, la electrónica asociada y su sistema de procesamiento responde a un modelo paralizante.

Las dosis empleadas para realizar estudios de captación y las gammagrafías de tiroides con I^{131} oscilan entre 0.15-7.4MBq, por lo que podemos restringir el análisis de resultados para el protocolo de calibración cruzada a un intervalo más pequeño de actividad 0.14-7.08MBq y obtener mejores parámetros de ajuste, reducir la incertidumbre de la medición y el error de la estimación de los parámetros clínicos (ver tabla 1). Esta limitación del rango de ajuste disminuye la desviación estándar de la sensibilidad, mejorando la exactitud de la medida en el rango requerido para la evaluación diagnóstica.

Para las cámara gamma, después de procesar las imágenes para los dos métodos previstos de trazados de regiones de interés (Iso-contorno y rectangular), se calcularon las diferencias relativas entre ellas.

Tabla 2. Conteos/seg (CPS) vs. Actividad para los dos tipos de ROIs empleados en ambas cámaras gamma.

Actividad (MBq)	Forte			Mediso		
	Isocontorno CPS	Rectangular CPS	Diferencias %	Isocontorno CPS	Rectangular CPS	Diferencias %
0.14	4.576	4.63	1.2	3,69	4,13	3.54
0.31	10.142	10.28	1.3	8,15	8,92	6.50
0.61	19.560	19.77	1.1	15,51	17,18	1.45
1.32	43.137	43.61	1.1	34,17	38,56	3.91
1.93	62.808	63.57	1.2	49,96	56,14	2.73
2.56	81.884	83.01	1.4	65,17	73,12	0.27
3.17	101.430	102.65	1.2	80,78	89,26	1.16
6.44	206.029	208.75	1.3	164,36	185,41	3.75
9.81	313.056	317.45	1.4	249,87	281,42	3.81
12.86	413.646	419.07	1.3	330,29	372,45	1.24
15.9	508.516	515.81	1.4	408,14	459,64	0.09

En la tabla se puede observar que a medida que aumenta la actividad de la fuente se incrementan las cuentas que recibe el detector con su colimador de alta energía propósitos generales. Sin embargo para actividades similares, la cámara Nucline muestra mayores diferencias que la Forte, efecto producido por el propio diseño del colimador que permite mayor radiación de fondo en los bordes de las estructuras por penetración septal, situación que favorece una mayor dependencia del contorno. En el caso de la cámara Forte los dos métodos son similares, mientras que en la Mediso se recomienda mejor el isocontorno.

Muchos autores han reportado que las mediciones absolutas en estas geometrías son altamente dependientes del posicionamiento de la fuente, de manera que deben tomarse medidas que garanticen la mayor reproducibilidad posible. Este factor geométrico se ve reflejado en la propia linealidad del sistema, que se realizó con fuentes diferentes, por lo que fue necesario reproducir la geometría. Esta premisa permite suponer que estos niveles pueden alcanzarse en la práctica clínica si se es suficientemente meticuloso durante el proceso de posicionamiento, se emplean los mismos inmovilizadores y se usan las vitolas correspondientes.

Para la verificación de la linealidad en las adquisiciones SPECT se obtuvo un juego de imágenes, con tres actividades representativas. El número total de cuentas reconstruidas en la región de interés para cada actividad se registra en la tabla 3.

Como se puede observar el índice de correlación demostrando una buena linealidad de la respuesta a la actividad en todo el rango de mediciones SPECT. Este resultado pone a nuestra disposición la posibilidad de realizar estudios 3D de la distribución de actividad en tiroides, tanto para diagnóstico como para verificación del tratamiento en pacientes hipertiroideos.

Tabla 3. Total de cuentas reconstruidas vs. Actividad en los estudios SPECT.

Actividad (MBq)	Total de cuentas reconstruidas
0.23	9131.16
1.46	16766.95
3.03	27165.77
Ajuste de la linealidad para actividades clínicas habituales	$y = 6457.3x + 7530.6$ $R^2 = 0.9998$

3.1. Verificación de la concordancia de los parámetros inter-equipo.

La trazabilidad de los parámetros entre los diferentes equipos garantiza el éxito del protocolo combinado. La actividad incorporada por la glándula tiroidea se expresa usualmente a través del Por-ciento 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 % de captación para el juego de fuentes diagnósticas. Estos resultados se reflejan en la tabla 4, conjuntamente con la diferencia absoluta observada con el valor de referencia real del $I_T(\%)$.

Tabla 4. Resultados de los Porcientos de Captación- $I_T(\%)$ calculados en cada equipo empleando las fuentes de referencia en actividades de diagnóstico clínico.

$I_T(\%)$ REFERENCIA	$I_T(\%)$ Captor	Dif. Abs.	$I_T(\%)$ Forte	Dif. Abs.	$I_T(\%)$ 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

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. 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 trazables 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 calibración calculados en condiciones clínicas permiten estimar la distribución espacial y temporal de actividad, sin malgastar tiempo de cámara ni interferir en la rutina clínica, facilitando la tarea de una dosimetría paciente específica pre-tratamiento.

Cabe destacar que existe un factor que no fue evaluado por este experimento, y es la influencia de la atenuación del propio tejido tiroideo que puede variar entre los diferentes pacientes. Este es un aspecto que podría ser cubierto por experimentos posteriores y/o empleando la vista lateral para evaluar la profundidad media de la glándula y emplear un factor de corrección también paciente específico para la cuantificación 2D. La dispersión en el paciente en el caso del pinhole, fue descartada por el estudio realizado por S. Rodríguez y col., que empleando el método de Monte-Carlo simuló la cámara Forte con su pinole de 3mm y demostró que la influencia de la dispersión es muy similar y no cambia significativamente

con el espesor de tejido (siempre alrededor del 5%). En el caso de la cámara Nucline se corrigió por el método de las tres ventanas, que ha demostrado su eficacia en estudios anteriores.

3. CONCLUSIONES

Se estableció la metodología para la verificación y/o calibración cruzada del equipamiento implicado en el cálculo de los parámetros requeridos en condiciones de diagnóstico, permitiendo que con una sola administración de I^{131} se pueda desarrollar la cuantificación dosimétrica 2D y 3D para pacientes hipertiroides, con un uso racional de los equipos imagenológicos que permite su implementación clínica. Este protocolo fue verificado y se encontró una discrepancia máxima del 1.1% en el por-ciento de captación calculado y teórico.

Se recomienda trabajar sobre la corrección de atenuación y su impacto en la cuantificación de la actividad, sobre todo en pacientes con bocios difusos y glándulas engrosadas donde pudiera introducir mayores errores.

4. REFERENCIAS

1. Salvatori M, Luster M. Radioiodine dosimetry in benign thyroid disease and differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010; 37:821–8.
2. Merrill S, Horowitz J, Traino AC, Chipkin SR, Hollo CV, Chait Y. Accuracy and optimal timing of activity measurements in estimating the absorbed dose of radioiodine in the treatment of Graves' disease. *Phys Med Biol*. 2011;56:557–71.
3. de Rooij A, Vandenbroucke JP, Smit JW, Stokkel MP, Dekkers OM. Clinical outcomes after estimated versus calculated activity of radioiodine for the treatment of hyperthyroidism: systematic review and metaanalysis. *Eur J Endocrinol*. 2009;161:771–7.
4. Zakavi SR, Mousavi Z, Davachi B. Comparison of four different protocols of I-131 therapy for treating single toxic thyroid nodule. *Nucl Med Commun*. 2009;30:169–75.
5. Cumali Aktulun • Stanley J. Goldsmith Editors. *Nuclear Medicine Therapy Principles and Clinical Applications Springer Science+Business Media New York* 2013. ISBN 978-1-4614-4021-5 (eBook).
6. Stokkel MP, Handkiewicz D, Lassmann M, Dietlein M and Luster M. EANM procedure guidelines for therapy of benign thyroid disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37:2218–2228
7. Stabin MG, Bertrand A. State of the art in nuclear medicine dose assessment. *Semin Nucl Med*. 2008;38:308-20.
8. Stabin MG. *Fundamentals of Nuclear Medicine Dosimetry*. Springer Science, New York, USA, 2008. ISBN:978-0-387-74578-7.
9. Guissani A, Uusijärvi H. Chapter 13 (233:255). *Radiation Physics for Nuclear Medicine*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2011. ISBN: 978-3-642-11326-0.

10. López A, Varela C, Torres L, Calderón CF, González J, Díaz M. y col. Manual Nacional de Control de Calidad de Instrumentos de Medicina Nuclear. Cap. II, III y IV. Cubaenergía, mayo 2011. ISBN 978-959-7136-75-0.
11. Resultados del ejercicio de Inter-comparación nacional de la medición de ¹³¹I en activímetros (2012). CENTIS). Proceedings of XIV Workshop on Nuclear Physics and VIII International Symposium on Nuclear & Related Techniques, WONP-NURT 2013. ISBN: 978-959-7136-98-9. (February 2013).
12. Helena R. Balon, Edward B. Silberstein, Donald A. Meier, N. David Charkes, Henry D. Royal, Salil D. Sarkar, Kevin J. Donohoe. Society of Nuclear Medicine Procedure Guideline for Thyroid Uptake Measurement Version 3.0, approved September 5, 2006.
13. Kobe C. et al. Radioiodine Therapy of benign thyroid disorders: what are the effective thyroidal half-life and uptake of I-131? Nucl Med Commun 2010;31:201–5..
14. Marcel P. M. Stokkel , Daria Handkiewicz Junak, Michael Lassmann, Markus Dietlein , Markus Luster. EANM procedure guidelines for therapy of benign thyroid disease. Eur J Nucl Med Mol Imaging (2010) 37:2218–2228 DOI 10.1007/s00259-010-1536-8
15. Yuni K. Dewaraja, Michael Ljungberg, Alan J. Green, Pat B. Zanzonico and Eric C. Frey. MIRD Pamphlet No. 24: Guidelines for Quantitative ¹³¹I SPECT in Dosimetry Applications. J Nucl Med 2013; 54:2182–2188. DOI: 10.2967/jnumed.113.122390.
16. James C. Sisson JC , Avram A M , Rubello D and. Gross M D. Radioiodine treatment of hyperthyroidism: fixed or calculated doses; intelligent design or science?. Eur J Nucl Med Mol Imaging (2007) 34:1129–1130.
17. Yuni K. Dewaraja, Michael Ljungberg, Alan J. Green, Pat B. Zanzonico and Eric C. Frey. MIRD Pamphlet No. 24: Guidelines for Quantitative ¹³¹I SPECT in Dosimetry Applications. J Nucl Med 2013; 54:2182–2188 DOI: 10.2967/jnumed.113.122390
18. S. Rodríguez, A. Díaz, A. López, A. Palau, JM. Martín. Sensitivity comparative study in Philips Forte Gamma Camera. Proceedings of XIV Workshop on Nuclear Physics and VIII International Symposium on Nuclear & Related Techniques, WONP-NURT 2013. February, 2013, La Habana, Cuba. ISBN: 978-959-7136-98-9.