

Desenvolvimento de dosimetria por voxel aplicável à terapia com radionuclídeos

JW. De Amorim de Carvalho¹, George Barberio Coura Filho¹, Paulo Schiavom Duarte¹, Carlos Alberto Buchpiguel², Marcelo Tatit Sapienza².

1 - Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) - Brasil.

2 - Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) - Brasil, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) - Brasil.

Resumo

Objetivo: Desenvolvimento de método de dosimetria por voxel. **Métodos:** Adquiridas imagens SPECT/CT e PET/CT de simulador com variação do posicionamento de fontes de ^{99m}Tc , ^{18}F e ^{131}I . Realizado coregistro das imagens sequenciais pelo software *SPM-Statistical Parametric Mapping*. Desenvolvido código de dosimetria em plataforma MATLAB para integrar atividade acumulada por voxel (Å), estimar dose de radiação por kernel, e salvar imagens paramétricas de dose no formato DICOM, permitindo visualização direta e definir doses em volumes de interesse. A dose estimada pelo método foi comparada a dosimetria padrão (OLINDA/EXM) e dosimetria termoluminescente (TLD) em simulador com ^{131}I e a seguir empregada para análise de dose em estudos de pacientes com ^{68}Ga -DOTATATE e ^{177}Lu -DOTATATE. **Resultados:** A estimativa de dose em simulador com ^{131}I pelo método proposto foi 12% inferior ao OLINDA/EXM e similar ao TLD (12,0 vs 13,7 vs 12,5 Gy). As doses estimadas nos pacientes foram condizentes com a literatura científica. **Conclusão:** O código desenvolvido permite estimar a dosimetria por voxel com base em imagens PET/CT ou SPECT/CT de pacientes.

Abstract

Objective: Development of a voxel-based dosimetric method. **Methods:** SPECT/CT and PET/CT images were acquired using ^{99m}Tc , ^{18}F and ^{131}I phantoms. Co-registration was performed with SPM-Statistical Parametric Mapping software. A dosimetry code was developed in MATLAB to: integrate cumulated activity (Å) per voxel, estimate radiation absorbed dose - RAD (Gy) using dose-point kernel, save parametric RAD images in DICOM format, allowing direct visualization and volumes of interest analysis. The dose estimated by the method in a simulator with ^{131}I was compared to standard dosimetric method (OLINDA/EXM) and thermoluminescent dosimetry (TLD) and the method was then used to analyze radiation dose in ^{68}Ga -DOTATATE and ^{177}Lu -DOTATATE studies with patients. **Results:** The radiation absorbed dose estimated in the ^{131}I simulator by the proposed method was 12% lower than the OLINDA/EXM software and similar to the TLD dosimetry (12.0 vs 13.6 vs 12.0 Gy). Estimated doses in patients were consistent with scientific literature. **Conclusion:** The developed code allows estimating radiation doses based on voxel dosimetry applied to PET/CT or SPECT/CT images.

Introdução

A terapia com radionuclídeos é procedimento médico reconhecido há mais de 70 anos, com destaque para a iodoterapia com iodo-131 (^{131}I) do hipertireoidismo e do carcinoma de tireoide⁽¹⁾. Tratamentos com outros radionuclídeos e radiofármacos são indicados em situações específicas, com crescente respaldo em ensaios clínicos, o que deve levar a uma ampliação de seu uso⁽²⁻⁴⁾. A atividade de radionuclídeos empregada com finalidade terapêutica é quase sempre determinada de forma empírica. Os estudos de dosimetria como parte do planejamento em sua maioria são voltados à restrição de dose que leve a radiotoxicidade, com poucos estudos dedicados a avaliação de dose tumoral⁽⁵⁾. Apesar de alguns Serviços de Medicina Nuclear (SMNs) adotarem medidas de dosimetria para controle de radiotoxicidade, não é do conhecimento dos autores que algum SMN no Brasil realize dosimetria tumoral no planejamento da terapia com radionuclídeos.

A dosimetria para procedimentos terapêuticos deve basear-se na mensuração de doses de radiação que levam a efeitos determinísticos, tais como a morte celular, determinadas individualmente para cada paciente, de forma a permitir um ajuste da

atividade que produza o efeito terapêutico no tumor e minimize a toxicidade em tecidos saudáveis. O programa computacional de dosimetria interna mais aceito é o OLINDA/EXM®, validado em 2004 nos EUA pelo Food and Drug Administration (FDA) para calcular doses absorvidas de radiação recebidas por pacientes após a incorporação de radiofármacos⁽⁶⁾. A dosimetria pelo OLINDA/EXM é utilizada principalmente para estimar a dose de radiação recebida pelos diferentes órgãos internos e corpo inteiro do paciente em estudos diagnósticos, podendo esta dose ser associada a informações epidemiológicas para estimativa de risco de efeitos estocásticos, tais como a carcinogênese. A principal limitação desta abordagem para o planejamento da terapia com radionuclídeos decorre da utilização de modelos geométricos em que se considera que as atividades de radionuclídeos medidas no paciente assumem uma distribuição padrão e homogênea dentro de cada órgão.

A utilização de parâmetros de biodistribuição, cinética, morfologia e geometria dos órgãos e tumores do próprio paciente é importante para o cálculo dosimétrico em terapia. Estes dados podem ser obtidos em imagens tridimensionais como o SPECT/CT ou PET/CT, adquiridas de forma sequencial ao longo do período de acúmulo e eliminação do radiofármaco. A quantificação de imagens combinando tanto a anatomia quanto o grau de funcionalidade de cada órgão permite trazer uma maior precisão na definição anatômica e também na quantificação da atividade residente no órgão estudado, o que pode se traduzir em uma dosimetria mais apurada e em uma melhor correlação entre a dose absorvida de radiação e a resposta biológica do volume irradiado⁽⁷⁾.

Apesar de existirem métodos de dosimetria volumétrica em desenvolvimento no mundo^(7,8,9) não existe ainda um método de dosimetria volumétrica disponível clinicamente. Desta forma, o objetivo do presente trabalho foi o desenvolvimento de um método de dosimetria interna volumétrica aplicável na prática clínica para estudos diagnósticos e planejamento da terapia com radionuclídeos.

Métodos

Etapa 1- coregistro de imagens com simulador

O simulador empregado consistia em estrutura acrílica medindo 33,0 x 22,5 x 10,0 cm (comprimento, largura e altura), preenchido com 1000 mL de água contendo 185 MBq (5 mCi) de ^{18}F -FDG para aquisição PET e $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetato para SPECT (0,185 MBq/mL). Quatro fontes contendo 37 MBq (1 mCi) do mesmo radionuclídeo, diluídos em 4 mL (9,25 MBq/mL) foram posicionadas em distâncias padronizadas no interior do simulador em configuração basal (Fig. 1).

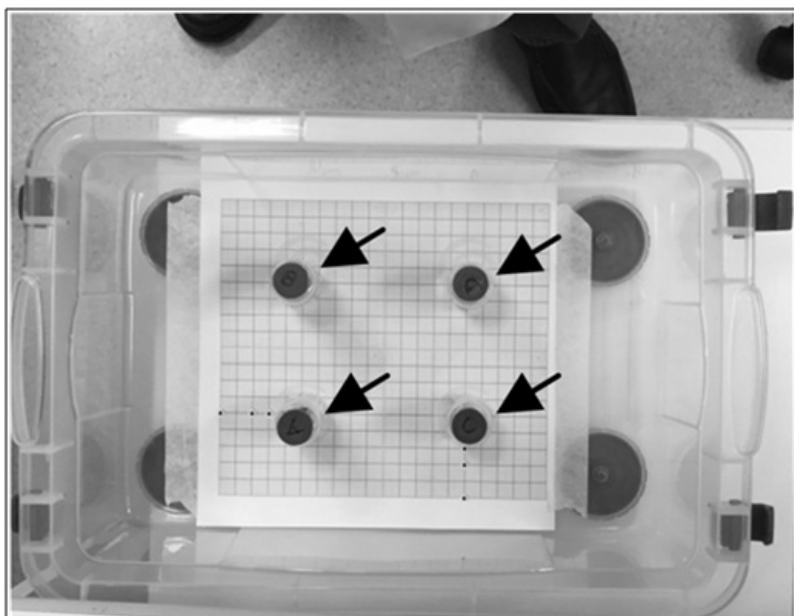


Figura 1. Configuração basal das fontes (setas) no simulador.

O posicionamento da configuração basal foi modificado por rotação (5° , 10° e 20°) e deslocamento (3, 5 e 10 cm) de todo o simulador. Também foi modificada a posição relativa entre as fontes, com deslocamento de uma única fonte (2, 3 e 5 cm, nos eixos X, Y e Z) ou de duas fontes simultaneamente (1, 2, 3 e 5 cm). Também foram realizadas aquisições de imagens variando a concentração de uma das fontes para 50% e 66% do basal.

A aquisição na configuração basal e em cada uma das posições modificadas foi realizada com os mesmos parâmetros. As imagens PET com ^{18}F foram adquiridas em equipamento PET/CT Discovery 690 (GE HealthCare, WI, USA), em 1 bed position durante 1 minuto. As imagens SPECT com $^{99\text{m}}\text{Tc}$ foram adquiridas em equipamento SPECT/CT Symbia T16 (Siemens Healthcare, Illinois, USA), com 120 passos e duração total de 2 minutos. Em ambos os casos a tomografia computadorizada (CT) empregada para correção de atenuação foi realizada com 120 kV e 30 mAs.

Após reconstrução iterativa utilizando Ordered Subset Expectation Maximization (OSEM), com correção de atenuação baseado na CT e correção de espalhamento por janela tríplice, as imagens foram convertidas do formato DICOM para Analyze pelo software de acesso livre MRlcro. O programa SPM-Statistical Parametric Imaging foi empregado para coregistro elástico e inelástico das imagens, com posicionamento modificado para a mesma coordenada XYZ da imagem basal. As imagens processadas foram avaliadas por 2 médicos nucleares experientes, atribuindo notas de 0 a 10 por critérios de correção de posição, atividade e concentração; consideradas satisfatórias se nota ≥ 9 .

Etapa 2- Avaliação da dose em simulador

Realizou-se estudo com simulador contendo duas fontes esféricas de 5 cm de diâmetro preenchidas com 255 mL de água e 74 MBq (2 mCi) de ^{131}I . No centro de cada uma das fontes esféricas fixou-se um dosímetro termoluminescente (TLD) calibrado pelo fabricante (PRO-RAD, Rio Grande do Sul, Brasil) e revestido com película impermeabilizante.

Aquisição SPECT realizada em SPECT/CT Symbia T16 (Siemens Healthcare), com 120 passos e duração total de 5 minutos, 0, 7 dias, 14 dias e 21 dias após o preenchimento do simulador. Em cada intervalo foram realizadas imagens com as fontes em distâncias de 10, 12 e 15 cm entre elas. Realizadas correção de espalhamento e de atenuação, seguida da conversão para formato Analyze e coregistro pelo programa SPM de forma similar a etapa 1.

Elaborado código NMdose-VX, para dosimetria nas imagens SPECT/CT em plataforma MATLAB. As principais etapas de processamento definidas foram: leitura das imagens volumétricas coregistradas no formato Analyze; conversão por fator de calibração das imagens para atividade por voxel (MBq); cálculo da integral da atividade por voxel pelo método do trapezoide, resultando no mapa de atividade acumulada (\AA) por voxel; multiplicação do mapa da \AA por fatores kernel ou deposição de energia local (LED), para obtenção do mapa de dose de radiação por voxel (Gy); reconversão das imagens paramétricas de dose do formato Analyze para DICOM, permitindo análise em software OsiriX (freeware) e OsiriX MD.

A dose de radiação obtida pelo código NMdose-VX foi comparada com os valores registrados pelos TLDs inseridos nas fontes e também com os valores obtidos com o programa OLINDA/EXM, considerado como método padrão⁽⁶⁾.

Etapa 3- Avaliação da dose em pacientes

O código NMdose-VX foi aplicado na dosimetria por *voxel* em estudos PET e SPECT de pacientes. A dosimetria PET foi estimada em 10 pacientes que realizaram de 2 a 4 PET/CTs entre 5 minutos até 4 horas após a administração de 111 MBq (5 mCi) de ^{68}Ga -DOTATATE. A dosimetria SPECT foi estimada em 5 pacientes que realizaram de 3 a 4 SPECT/CTs sequenciais entre 4 horas e 10 dias após a administração de 7400 MBq (200 mCi) de ^{177}Lu -DOTATATE.

As imagens DICOM geradas pelo código NMdose-VX foram abertas no software Osirix, em que se definiram volumes de interesse (VOIs) para estimativa de dose média (Gy) em órgãos de captação fisiológica e tumores.

Este estudo foi realizado após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do ICESP e da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido por parte dos pacientes participantes.

Resultados

O coregistro de imagens do simulador pelo SPM foi adequado nas aquisições PET e SPECT, exceto nos casos em que uma única ou duas fontes foram deslocadas acima de 3 cm. A nota média da avaliação das imagens PET foi de 9,6 ($\pm 1,1$) e SPECT de 9,3 ($\pm 1,7$), (Fig. 2).

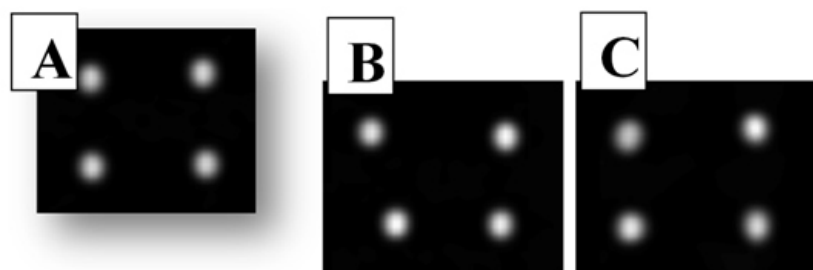


Figura 2. Coregistro elástico: imagem basal (A) empregada como referência para ajustar imagem em que a fonte superior esquerda foi deslocada (B), resultando na imagem corrigida (C)

Na etapa 2, a dose estimada na esfera preenchida com ^{131}I foi de 12 Gy, concordante com o valor obtido por dados diretos do

dosímetro TLD (média =12,5 Gy) e 12% inferior a dose calculada pelo programa padrão OLINDA/EXM (13,7 Gy).

A conversão das imagens paramétricas de dose (Gy) para formato DICOM permitiram a sua abertura no programa de processamento de imagem OsiriX e OsiriX MD, com a possibilidade de fusão à CT e definição de VOIs em órgãos de captação fisiológica e em tumores (Fig. 3).

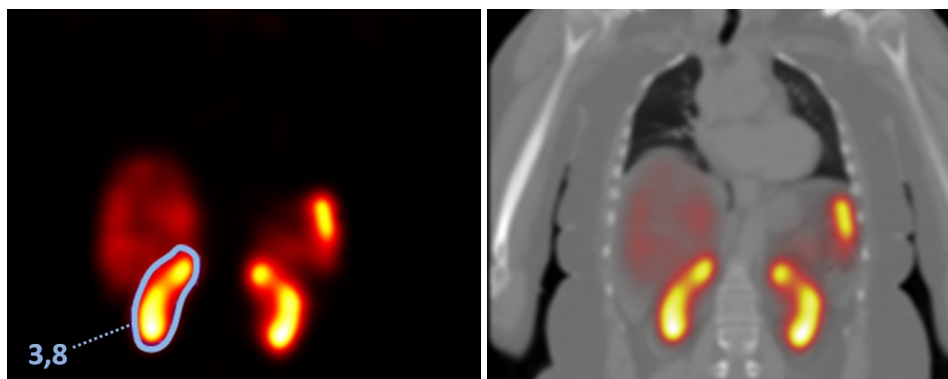


Figura 3. Cortes coronais da imagem paramétrica de dose (Gy) + fusão com CT pelo programa OsiriX de paciente submetido à terapia com ^{177}Lu -DOTATATE. Volume de interesse definido sobre o rim para cálculo da dose de 3,8 Gy.

Os intervalos das aquisições e as doses nas estruturas analisadas nos estudos PET com ^{68}Ga -DOTATATE e SPECT com ^{177}Lu -DOTATATE são apresentados nas Tabelas 1 e 2.

Tabela 1- Doses de radiação estimadas em estudos com ^{68}Ga -DOTATATE

Paciente	Intervalos das imagens - PET/CT [minutos]	Dose de Radiação Absorvida [mGy/mCi]		
		Rim	Baço	Figado
1	19, 68, 129	5,1	6,7	3,2
2	12, 69, 118	3,9	5,4	2,3
3	10, 22, 103	2,9	6,9	1,9
4	36, 58, 139	4,6	9,3	2
5	34, 81, 143	3,2	6,5	1,9
6	20, 74, 122	3,3	10,3	2
7	16, 82, 120	3,5	6	2
8	33, 71	3,6	8,1	1,7
9	11, 63, 245	3,8	8,9	2,4
10	5, 66	2,4	2,9	1,2
Média		3,6	7,1	2,1
D.P.		0,8	2,2	0,5

D.P. = Desvio Padrão

Tabela 2- Doses de radiação estimadas após terapia ^{177}Lu -DOTATATE

Paciente	Intervalos das imagens - SPECT/CT [minutos]	Dose de Radiação Absorvida [mGy/mCi]		
		Rim	Baço	Tumor hepático
1	4, 10, 24, 240	5,6	7,8	20,1

2	4, 10, 24	20,3	23,1	15,3
3	4, 10, 24	21,2	17,4	17,4
4	4, 10, 24, 240	8,4	6,8	73,7
5	4, 10, 24, 240	3,8	5,4	21,4
Média		11,9	12,1	29,6
D.P.		8,3	7,8	24,8

D.P. = Desvio Padrão

Discussão

O presente estudo demonstra a possibilidade de coregistro e ajuste elástico ou inelástico de imagens com o uso de programas computacionais de acesso livre, como o SPM. O código desenvolvido permite que, a partir de imagens SPECT/CT ou PET/CT sequenciais coregistradas, se apliquem cálculos matriciais para obtenção de imagens paramétricas de atividade acumulada e de dose de radiação absorvida. A possibilidade de leitura destas imagens em formato DICOM favorece a incorporação desta metodologia na prática clínica.

As doses nas estruturas analisadas encontradas nos estudos diagnósticos com ^{68}Ga -DOTATATE e na terapia com ^{177}Lu -DOTATATE foram condizentes com os dados de literatura científica ajustados para dose por atividade administrada (Gy/MBq)^(10,11). Dentre os pacientes tratados com ^{177}Lu , dois casos em que as imagens foram adquiridas em intervalos inferiores a 24 horas apresentaram estimativas de dose renal e esplênica muito elevadas, o que reforça a necessidade de imagens tardias (10 dias nos demais 3 pacientes) para adequado ajuste da meia-vida efetiva.

O cálculo dosimétrico em Medicina Nuclear e seu emprego para planejamento terapêutico é uma prática de exceção no Brasil e no mundo. Mesmo nos poucos casos em que é realizado, o planejamento terapêutico dosimétrico é limitado. Estudos clínicos baseados em dosimetria de tumores que estabeleçam o método de cálculo e dose de radiação adequada para erradicação de alvos tumorais são raros⁽¹²⁾. A aplicação mais definida da dosimetria no planejamento em nosso meio é a redução do risco de radiotoxicidade, sendo o órgão crítico definido de acordo com o radiofármaco (ex.: medula óssea para o ^{131}I -NaI e rins para o ^{177}Lu -DOTATATE). O protocolo desenvolvido por Benua e Leeper na década de 60 para limitar a dose na medula óssea (< 2 Gy) e a atividade retida pelo pulmão (< 80-120 mCi em 48 h) durante a radioiodoterapia do carcinoma diferenciado de tireoide⁽¹³⁻¹⁶⁾, também chamado de “Protocolo de Atividade Máxima Segura”, prossegue como uma das poucas situações em que a dosimetria é aplicada no planejamento terapêutico. Ressalta-se que este protocolo não leva em consideração a massa, volume e concentração do radioiodo em tumores, não se propondo a determinar a dose nestes tecidos.

A maioria das justificativas para o número reduzido de planejamentos terapêuticos em Medicina Nuclear encontra-se vinculada aos fatores históricos da própria terapia com radiofármacos, estabelecida em bases empíricas, bem como às dificuldades de implantação de protocolos dosimétricos na rotina clínica, devido à complexidade no processo e falta de métodos padronizados. Apesar das justificativas serem válidas, o estabelecimento de ferramentas dosimétricas traz a possibilidade de melhor padronização das atividades de radioisótopos administradas com base na dose absorvida e resposta biológica pretendida, que não deveria ser negligenciada.

Além do desenvolvimento de protocolos de dosimetria clínica de menor custo e de fácil implantação, a aplicação clínica da dosimetria depende da comprovação de seus benefícios como ferramenta de planejamento terapêutico, isto sendo obtido por estudos que investiguem se o conhecimento da dose de radiação tumoral ou em órgãos críticos se traduz em melhor prognóstico e qualidade de vida dos pacientes.

O presente trabalho mostra que é possível o desenvolvimento de ferramentas práticas de dosimetria por voxel. A implantação clínica da dosimetria interna poderá vir a aprimorar o planejamento individualizado de terapia com radionuclídeos, com a indicação de atividades para controle tumoral mais efetivo e com menor radiotoxicidade.

Agradecimentos

Programa de Pesquisa para o SUS: gestão compartilhada em Saúde (PPSUS) do Decit/SCTIE/MS, por intermédio do CNPq, com apoio da FAPESP e da SES-SP. Processo FAPESP: 2014/50091-5.

Referencias

01. Robbins RJ, Schlumberger MJ. The evolving role of (131)I for the treatment of differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 2005; 46 Suppl 1:28S-37S.
02. Sabet A, Biersack HJ, Ezziddin S. Advances in peptide receptor radionuclide therapy. *Semin Nucl Med* 2016; 46:40-6.
03. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013; 369:213-23.
04. Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, Czuczman MS, et al. Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002; 20:2453-63.
05. Dorn R, Kopp J, Vogt H, Heidenreich P, et al. Dosimetry-guided radioactive iodine treatment in patients with metastatic differentiated thyroid cancer: largest safe dose using a risk-adapted approach. *J Nucl Med* 2003; 44:451-6.
06. Stabin MG, Sparks RB, Crowe E. OLINDA/EXM: the second-generation personal computer software for internal dose assessment in nuclear medicine. *J Nucl Med* 2005; 46:1023-27.
07. Dewaraja YK, Frey EC, Sgouros G, Brill AB, et al. MIRD pamphlet No. 23: quantitative SPECT for patient-specific 3-dimensional dosimetry in internal radionuclide therapy. *J Nucl Med*. 2012; 53:1310-25.
08. Kost SD, Dewaraja YK, Abramson RG, Stabin MG. VIDA: a voxel-based dosimetry method for targeted radionuclide therapy using Geant4. *Cancer Biother Radiopharm* 2015; 30:16-26.
09. Dieudonné A, Hobbs RF, Lebtahi R, Maurel F, et al. Study of the impact of tissue density heterogeneities on 3-dimensional abdominal dosimetry: comparison between dose kernel convolution and direct Monte Carlo methods. *J Nucl Med* 2013; 54:236-43.
10. Walker RC, Smith GT, Liu E, Moore B, et al. Measured human dosimetry of 68Ga-DOTATATE. *J Nucl Med* 2013; 54:855-60.
11. Gupta SK, Singla S, Thakral P, Bal C. Dosimetric analyses of kidneys, liver, spleen, pituitary gland, and neuroendocrine tumors of patients treated with 177Lu-DOTATATE. *Clin Nucl Med* 2013; 38:188-94.
12. Pauwels S, Barone R, Walrand S, Borson-Chazot F, et al. Practical dosimetry of peptide receptor radionuclide therapy with (90)Y-labeled somatostatin analogs. *J Nucl Med* 2005; 46 Suppl 1:92S-8S.
13. Benua RS, Cicale NR, Sonenberg M, Rawson RW. The relation of radioiodine dosimetry to results and complications in the treatment of metastatic thyroid cancer. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1962; 87:171-82.
14. Sgouros G, Kolbert KS, Sheikh A, Pentlow KS, et al. Patient- specific dosimetry for 131I thyroid cancer therapy using 124I PET and 3-dimensional-internal dosimetry (3D-ID) software. *J Nucl Med* 2004; 45:1366-72.
15. Medvedec M. Thyroid stunning, *J Nucl Med* 2001; 42:1129-31.
16. Willegaignon J, Sapienza MT, Buchpiguel CA. Comparison of different dosimetric methods for red marrow absorbed dose calculation in thyroid cancer therapy. *Radiat Prot Dosimetry* 2012; 149:138-46.