

Cristian Felipe Griebler

**OTIMIZAÇÃO DE PROTOCOLO DOSIMÉTRICO PARA TERAPIA
COM CLÓRETO DE RÁDIO ATRAVÉS DO
MÉTODO DE MONTE CARLO**

Rio de Janeiro - Brasil
2024

Cristian Felipe Griebler

**OTIMIZAÇÃO DE PROTOCOLO DOSIMÉTRICO PARA TERAPIA
COM CLORETO DE RÁDIO ATRAVÉS DO
MÉTODO DE MONTE CARLO**

Tese para obtenção do Grau de
Doutor pelo Programa de
Pós-Graduação em Radioproteção
e Dosimetria do Instituto de
Radioproteção e Dosimetria da
Comissão Nacional de Energia
Nuclear na área de Física Médica.

Orientador:
Daniel Alexandre Baptista Bonifacio

Segunda Orientadora:
Lidia Vasconcellos de Sá

Rio de Janeiro - Brasil
2024

Cristian Felipe Griebler

**OTIMIZAÇÃO DE PROTOCOLO DOSIMÉTRICO PARA TERAPIA
COM CLORETO DE RÁDIO ATRAVÉS DO
MÉTODO DE MONTE CARLO**

Rio de Janeiro, 26 de Fevereiro de 2024

Dr. Daniel Alexandre Baptista Bonifacio (IRD/CNEN)

Dr. Luiz Antonio Ribeiro da Rosa (IRD/CNEN)

Dr. José Ubiratan Delgado (IRD/CNEN)

Dr. Pedro Pacheco de Queiroz Filho (IRD/CNEN)

Dra. Rosangela Requi Jakubiak (UTFPR)

Dr. Orlando Rodrigues Junior (IPEN/CNEN)

(folha para Ficha catalográfica)

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu orientador Professor Doutor Daniel Alexandre Baptista Bonifácio e a minha segunda orientadora Professora Doutora Lidia Vasconcellos de Sá, pela sabedoria com que me guiaram nesta trajetória.

Aos meus pais Elio Santo Griebler e Cleusa Maria Griebler, que sempre confiaram no meu potencial e me incentivaram na realização desse sonho.

Ao meu irmão Edir Geovane Griebler que mesmo distante sempre me desejou o melhor e acreditou na minha capacidade.

À minha amiga e irmã Emilly Maria Griebler, por me escutar, confiar, apoiar e aconselhar nos momentos de dificuldade. Ao meu cunhado e amigo Kaio César e aos meus sobrinhos Aruã e Inaê, pelos momentos de carinho e amor na Bahia.

À minha melhor amiga e companheira Maria Helena por todo amor, carinho e incentivo que tem me proporcionado.

Aos colegas de sala e amigos do Instituto de Radioproteção e Dosimetria, com quem eu tive o prazer de compartilhar muitos momentos de muito aprendizado e companheirismo.

Aos professores e toda equipe administrativa, do Instituto de Radioproteção e Dosimetria do curso de pós-graduação em Radioproteção e Dosimetria, pelos ensinamentos e auxílio em todos os momentos.

Agradeço à equipe do Laboratório de Mecânica, do Instituto de Radioproteção e Dosimetria, pela confecção da tampa do phantom Jaszczak ACR.

Aos companheiros de equipe, Luis Felipe Cardoso Lima, Leanderson Pereira Cordeiro e Vagner Bolzan, pelo apoio e contribuição com discussões sobre o tema durante a coleta de dados e análise dos resultados.

Muito Obrigado!

RESUMO

Esta tese aborda os desafios das aplicações teranósticas de cloreto de rádio-223 (Ra-223) para otimização do protocolo dosimétrico. Na primeira etapa deste trabalho foram investigados os protocolos de aquisição e reconstrução de imagens SPECT do Ra-223 utilizando o simulador Jaszczak ACR. Na segunda etapa, foi desenvolvido e avaliado um modelo de inteligência artificial para segmentação automática do simulador Jaszczak ACR em conjunto com a simulação de Monte Carlo para dosimetria do Ra-223. O estudo avalia parâmetros de qualidade de imagem, incluindo coeficiente de ruído, contraste, razão contraste-ruído (*SNR-Signal to Noise Ratio*) e coeficiente de recuperação (*RC - Recovery Coefficient*). A quantificação de imagens, do primeiro artigo, revelou que a janela de energia de 89 keV (24% de largura) com reconstrução OSEM/MLEM e um filtro Butterworth (ordem 10, frequência de corte 0,48 ciclos·cm⁻¹) produziu os melhores resultados. O Artigo 2 apresenta o modelo de inteligência artificial para segmentação automática do simulador Jaszczak ACR, através do software de acesso livre 3D Slicer, e a dosimetria do Ra-223 através do software GATE. O modelo desenvolvido demonstrou uma segmentação eficiente com *Dice coefficient* por classe superior a 91,23%. Além disso, a investigação ressalta o desempenho superior da janela de energia de 89 keV nos parâmetros de qualidade de imagem e detecção de lesões. A investigação revelou o impacto do efeito de volume parcial em volumes menores, especialmente para estruturas menores que 12 mm, enfatizando a importância da correção através do coeficiente de recuperação. O estudo contribui para o refinamento do protocolo dosimétrico do Ra-223, enfatizando o potencial de técnicas avançadas de imagem e ferramentas computacionais para aumentar a precisão de resultados quantitativos em aplicações de medicina nuclear. As implicações práticas estendem-se à melhoria das rotinas diárias dos profissionais clínicos envolvidos na terapia com Ra-223, mostrando o potencial da abordagem integrada na otimização de protocolos de dosimetria.

Palavras chaves: Dosimetria - Quantificação - Calibração SPECT - Método de Monte Carlo

ABSTRACT

This thesis addresses the challenges of theranostic applications of radium-223 dichloride (Ra-223) for optimizing the dosimetric protocol. In the first stage of this work, it investigated the acquisition and reconstruction protocols for Ra-223 SPECT images using a Jaszczak simulator. In the second part, it introduced an innovative approach to Ra-223 dosimetry, using a deep learning-based model for automated segmentation of the Jaszczak ACR phantom with Monte Carlo simulation for dosimetry. The study evaluated image quality parameters, including noise coefficient, contrast, contrast-to-noise ratio, and recovery coefficient. Image quantification, from the first article, revealed that the 89 keV energy window (24% wide) with OSEM/MLEM reconstruction and a Butterworth filter (order 10, cutoff frequency 0.48 cycles·cm⁻¹) produced the best results. Article 2 presents the artificial intelligence model for automatic segmentation of the Jaszczak ACR simulator, using Slicer 3D, and the Ra-223 dosimetry using the GATE software. The model demonstrates efficient segmentation, achieving class-wise Dice coefficients surpassing 91.23%. Also, the investigation underscores the superior performance of the 89 keV energy window in image quality parameters and lesion detection. The investigation revealed the impact of the partial volume effect on smaller volumes, especially for structures smaller than 12 mm, emphasizing the importance of correction through RC. The study contributes valuable insights into refining dosimetry protocols for Ra-223, emphasizing the potential of advanced imaging techniques and computational tools in enhancing the precision of quantitative outcomes in nuclear medicine applications. The practical implications extend to improving daily routines for clinical professionals involved in Ra-223 therapy, showcasing the integrated approach's potential in optimizing dosimetry protocols.

Keywords: Dosimetry - Quantification – SPECT Calibration - Monte Carlo Method

ESTRUTURA DE TESE

Esta tese foi estruturada em capítulos, na qual o primeiro capítulo apresenta a introdução, com a justificativa do projeto desenvolvido e seus objetivos.

O segundo capítulo é formado pela fundamentação teórica na qual se baseia o trabalho.

O terceiro capítulo é composto pelo artigo "*Optimal theranostic SPECT imaging protocol for 223radium dichloride therapy*", publicado na revista científica *Journal of Medical Imaging and Radiation Sciences*, DOI [10.1016/j.jmir.2022.06.009](https://doi.org/10.1016/j.jmir.2022.06.009). O artigo apresenta uma análise de parâmetros de qualidade de imagens SPECT do Rádio-223 com o uso do simulador Jaszczak ACR. O trabalho identificou a janela de energia de 89 kev (24% de largura), com a reconstrução OSEM/MLEM e o filtro Butterworth como o protocolo ótimo de aquisição e reconstrução de imagem.

O quarto capítulo é composto pelo artigo "*Radium-223 Dosimetry through Monte Carlo simulation and Deep Learning-Based Jaszczak ACR Phantom Segmentation*", submetido à publicação na revista científica *European Journal of Medical Physics: Physica Médica*. O artigo apresenta um modelo de inteligência artificial para segmentação automática do simulador Jaszczak ACR e a dosimetria do Rádio-223 através do Método de Monte Carlo e demonstra como a correção via coeficiente de recuperação impacta os resultados dosimétricos.

O quinto capítulo contém as conclusões do trabalho desenvolvido.

O sexto capítulo aborda as sugestões do autor em relação às direções futuras para a linha de pesquisa.

ÍNDICE DE FIGURAS

CAPÍTULO 2

Figura 1 - Equipamento SPECT Siemens Symbia T2 pertencente à clínica Bionuclear.....	21
Figura 2 - Gráfico do coeficiente de atenuação das principais interações da radiação com a matéria com relação a energia da radiação.	26
Figura 3 - A imagem (D) ilustra a distribuição de atividade (A) da soma dos efeitos <i>spill-out</i> (B) e <i>spill-in</i> em (C). O efeito <i>spill-out</i> afeta a contagem da atividade de fundo (B), enquanto que o efeito <i>spill-in</i> afeta a contagem da atividade no volume de interesse(C).	27
Figura 4 - Ilustração da arquitetura de camadas da rede neural artificial simples e da rede neural de aprendizagem profunda.	31
Figura 5 – Representação da trajetória da partícula dividida em passos.....	37
Figura 6 - Cadeia de decaimento do Urânio-235.....	39
Figura 7 - Imagens de corpo inteiro usando a janela de energia de 82 (20%) keV em (A) 4 horas, (B) 24 horas, (C) 48 horas, (D) 72 horas e (E) 144 horas após a administração do rádio-223.	47
Figura 8 - Espectro de emissão gama do rádio-223 adquirido por um equipamento SPECT (Philips Forte).	48
Figura 9 - Imagens de corpo inteiro em (A) 0, (B) 1, (C) 2, (D) 3 e (E) 6 dias após a administração de rádio-223.	49

Figura 10 - Aquisição planar de imagens (A) anterior e (B) posterior em 1,5 horas após a administração de rádio-223.....50

Figura 11 - Imagem de paciente com metástase óssea administrado com: (A) tecnécio-99 metaestável; e (B) rádio-223.51

Figura 12 - Imagens SPECT (A); e a fusão SPECT/CT CT (B) do phantom TORO com um cilindro e duas esferas preenchidos com rádio-223.....52

CAPÍTULO 3

Figure 1. Slice containing cylinders with activity (left). The selected area (dashed contour in blue and red) indicates the area to be cut. The clipped image is indicated by the arrow with successful circle identification (blue contour around the cylinder). Circular background (BG) region positioning is highlighted in the central phantom region (red). Jaszczak phantom is illustrated at right.....55

Figure 2. Slice of highest intake for each energy window reconstructed with Butterworth filter and 4 iterations.....56

Figure 3. Sum of pixel values versus iteration number of all energy window tests for the filters: (a) Butterworth, (b) Hann, (c) Gaussian with FWHM of 0.5, (d) Gaussian with FWHM of 1.5, and (e) Gaussian with FWHM of 4.0.....57

Figure 4. The graph for both energy windows of noise coefficient –NC shows Whisker boxplots for all filter-iteration combinations.....58

Figure 5. The graph for both energy windows of contrast shows Whisker boxplots for all filter-iteration combinations.....59

Figure 6. The graph for both energy windows of contrast-to-noise ratio (CNR) shows Whisker boxplots for all filter-iteration combinations.....59

Figure 7. The graph for both energy windows of recovery coefficient (RC) shows Whisker boxplots for all filter-iteration combinations.....59

Figure 8. Comparison of windows and photopeaks used thus far in the literature for photopeaks below 100 keV, namely, from left to right, 82 (20%), 84 (20%), and 89 (24%). The blue hatched region represents the common region and the proportion of this coincidence region to each energy window.....60

CAPÍTULO 4

Figure 1: Volume rendered in Slicer 3D for image quality analysis. Ten green cylinders for background counts and the red cylinder for targeted count.....65

Figure 2: Image quality parameters. a) Average counts inside each cylinder b) average counts inside background cylinders c) Contrast versus cylinder diameter size d) Signal-Noise-Ratio versus cylinder diameter size.....66

Figure 3: Activities and Recovery Coefficient. a) Detected activities and inserted activity inside each cylinder b) Recovery coefficient of each energy window and cylinder size.....67

Figure 4: Automatic segmentation by deep learning-based model. a) Generated segmentation in CT image. b) Applied segmentation in SPECT image of triple energy window. c) Applied segmentation in SPECT image of 89 keV energy window.....67

ÍNDICE DE TABELAS

CAPÍTULO 2

Tabela 1 - Cadeia de decaimento do rádio-223 e seus radionuclídeos filhos.....40

Tabela 2 - Lista de fótons com energia superior a 100 keV e probabilidade de emissão superior a 0,01%, provenientes do rádio-223 e seus radionuclídeos filhos.....41

Tabela 3 - Lista de fótons de raios X e gama entre 65-100 keV emitidos pelo rádio-223 e seus radionuclídeos filhos.....42

Tabela 4 - Lista de emissões alfa com probabilidade superior a 0,01% emitidos pelo rádio-223 e seus radionuclídeos filhos.....43

Tabela 5 - Lista de emissões β com probabilidade de emissão superior a 0,01% e energia média superior a 100 keV emitidos na cadeia de decaimento do rádio-223.....44

CAPÍTULO 3

Table 1: Acquisition and reconstruction parameters for Tests I and II.....55

Table 2: The sum of pixel values averaged over iterations for each filter and energy is shown in the first four columns. The last two columns show the percent difference of these average values of 154 KeV and 270 keV windows with respect to that of the 89 keV window for each filter, indicated by arrows.....58

CAPÍTULO 4

Table 1: Results of 89 keV energy window dosimetry.....68

LISTA DE SIGLAS

3D - 3 dimensões

ACR - American College of Radiology (Colégio Americano de Radiologia)

BG - Background Counts (Contagens de Radiação de fundo)

CERN - Conseil Européen pour la Recherche Nucléaire (Organização Europeia para a Pesquisa Nuclear)

CNEN - Comissão Nacional de Energia Nuclear

CT - Computed Tomography (Tomografia Computadorizada)

CRPC - Castration-resistant prostate cancer (Câncer de próstata resistente à castração)

DSC - Dice Similarity Coefficient

EANM - European Association of Nuclear Medicine - (Associação Europeia de Medicina Nuclear)

EURATOM - European Atomic Energy Commission (Comunidade Europeia da Energia Atômica)

FDA - Food and Drug Administration

FOV - Field of View (Campo de Visão)

FWHM - Full width at half maximum (Largura a meia-altura)

GATE - Geant4 Application for Tomographic Emission

GEANT4 - GEometry AND Tracking

HEGP - High Energy General Purpose (Alta Energia Aplicação Geral)

IEC - International Electrotechnical Commission

INCA - Instituto Nacional do Câncer

LEHR - Low Energy High Detection (Baixa Energia e Alta Resolução)

MMC - Método de Monte Carlo

MLEM - Maximum-Likelihood Expectation Maximization

MEGP - Medium Energy General Purpose (Média Energia e propósito Geral)

MIRD - Medical Internal Radiation Committee (Comitê Médico de Dosimetria de Radiação Interna)

MN - Medicina Nuclear

MS - Ministério da Saúde

NC - Noise coefficient (Coeficiente de Ruído)

NEMA - National Electrical Manufacturers Association

OMS - Organização Mundial da Saúde

OSEM - Ordered Subset Expectation Maximization

PET - Positron Emission Tomography (Tomografia por Emissão de Póstron)

PMMA - Polymethylmethacrylate (Polimetilmetacrilato)

PSF - Point Spread Function (Função de espalhamento pontual)

PVE - Partial Volume Effect (Efeito de volume parcial)

RC - Recovery Coefficient (Coeficiente de Recuperação)

SPECT - Single Photon Emission Computed Tomography (Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único)

SNR - Signal to Noise Ratio (Relação Contraste-Ruído)

TEW - Triple-Energy Window (Janela de Energia Tripla)

VOIs - Volumes of Interest (Volumes de Interesse)

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1 - INTRODUÇÃO	16
1.1 Objetivos	19
CAPÍTULO 2 - FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	20
2.1 Medicina Nuclear	20
2.1.1 Componentes de um sistema de SPECT	23
2.1.2 Resolução Espacial	24
2.1.3 Efeito de Atenuação	24
2.1.4 Espalhamento	25
2.1.5 Efeito de Volume Parcial	26
2.1.6 Parâmetros de Qualidade da Imagem	27
2.2 Segmentação de Imagens Médicas	28
2.2.1 Atributos de Imagem	29
2.2.2 Aprendizado de máquina em segmentação de imagem médica	30
2.3 Grandezas Dosimétricas	31
2.3.1 Atividade Acumulada	31
2.3.2 Dose Absorvida	32
2.3.3 Formalismo MIRD	32
2.4 Métodos Dosimétricos	33
2.4.1 Dose Point-Kernel	34
2.4.2 Fatores S	35
2.4.3 Método por Código de Monte Carlo (MMC)	35
2.5 Características do Rádio-223	37
2.5.1 Cadeia de decaimento	37
2.5.2 Principais emissões de fótons	39
2.5.3 Principais emissões de partículas	42
2.6 Aplicações Clínicas do Rádio-223	43
2.6.1 Câncer de Próstata com Metástase Óssea	43
2.6.2 Terapia pelo rádio-223	45
2.6.3 Aquisições de Imagens utilizando rádio-223	46
CAPÍTULO 3 - <i>OPTIMAL THERANOSTIC SPECT IMAGING PROTOCOL FOR 223RADIUM DICHLORIDE THERAPY</i>	53
CAPÍTULO 4 - <i>DEEP LEARNING-BASED JASZCZAK ACR PHANTOM SEGMENTATION FOR OPTIMIZED RADIUM-223 DOSIMETRY</i>	63
CAPÍTULO 5 - CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS	72
CAPÍTULO 6 - DIREÇÕES FUTURAS	73
REFERÊNCIAS	74