

1) Uma descrição resumida do problema

Em medicina nuclear é importante ter uma estimativa da dose de radiofármacos em função do tempo em alguns órgãos. Um exemplo é a dose no rim, que deve ser acompanhada devido a problemas de toxicidade.

De acordo com o Marcelo, num período típico de dois dias são obtidas 3 ou 4 imagens SPECT, e a partir destas estima-se a curva da dose no órgão em função do tempo. É um procedimento utilizado academicamente, mas não é aplicável na prática. Como se tem poucos pontos, a curva da dose em função do tempo determinada é muito grosseira e pode estar muito longe da curva real.

A proposta do Marcelo envolve o acompanhamento da atividade do radiofármaco no órgão de interesse em intervalos de tempo mais curtos. Podemos montar uma espécie de Holter que possa fornecer a atividade do radiofármaco em um órgão durante um ou dois dias. A partir de apenas uma imagem SPECT, obtém-se uma referência para “calibrar” os resultados do Holter. A vantagem é que teremos uma curva de dose em função do tempo bem determinada para o órgão de interesse. A informação espacial mais detalhada que o SPECT fornece não é necessária neste caso, pois o que interessa é o órgão todo.

Então teríamos que construir um Holter que forneça apenas a informação da atividade no órgão de interesse, não sendo necessária a informação espacial com grande precisão.

2) Primeiros passos

Para estudar o problema decidimos realizar algumas simulações.

O Marcelo fornecerá algumas imagens para termos como referência. Podemos usar as informações das imagens para introduzir os valores das atividades no órgão de interesse num phantom voxelizado, por exemplo, e simular as contagens em detectores colocados num cinto. Simularíamos as contagens nos detectores devido à atividade do radiofármaco em uma fatia do phantom envolvida pelo cinto, com alguma resolução espacial. Se pudermos isolar a atividade no órgão de interesse já é suficiente.

3) Ideias que surgiram

Devido à atual possibilidade de montarmos sistemas de detecção compactos, contendo detectores e eletrônica (fotomultiplicadoras de silício com cintiladores, por exemplo), pensamos em conjuntos de detectores colocados numa espécie de cinto fixado no paciente. Se esses detectores tiverem uma boa colimação, podem ser direcionados para uma região que contenha o órgão de interesse. Outros detectores poderiam ser direcionados fora do órgão de interesse, permitindo a subtração de eventos que não são do órgão.

Supondo que vamos usar o rim, um esquema com dois detectores é mostrada na Figura 1.

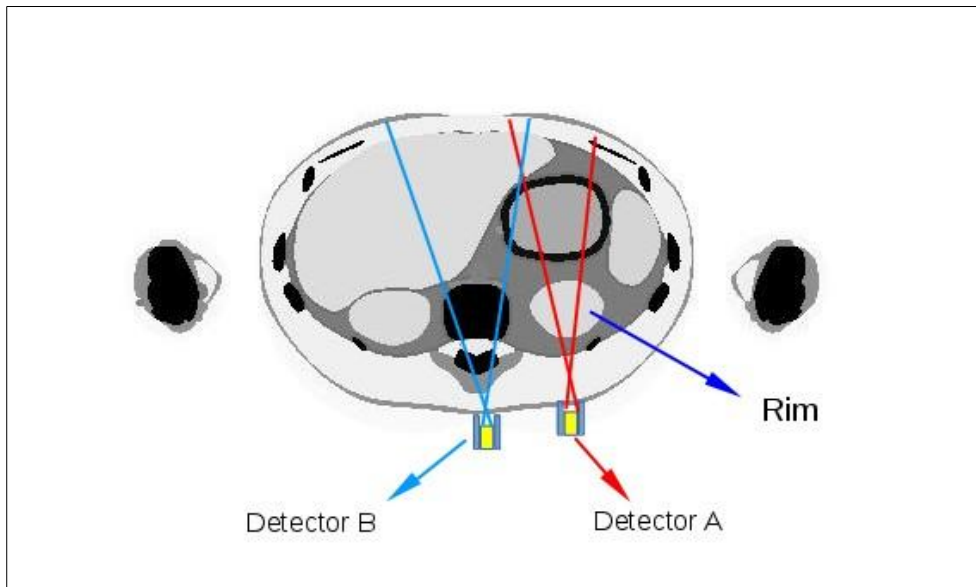


Figura 1 – Esquema de uma das ideias discutidas na nossa conversa. O Detector A tem o rim no seu campo de visão, enquanto o Detector B não. Usando cálculos entre os valores de contagens nos dois detectores, é possível estimar a atividade do radiofármaco no rim. O valor absoluto da atividade poderia ser estimado a partir de uma imagem SPECT.

4) Uma primeira avaliação

Fiz algumas suposições para uma primeira avaliação das condições experimentais e de análise de dados que vamos encontrar, baseada na Figura 2.

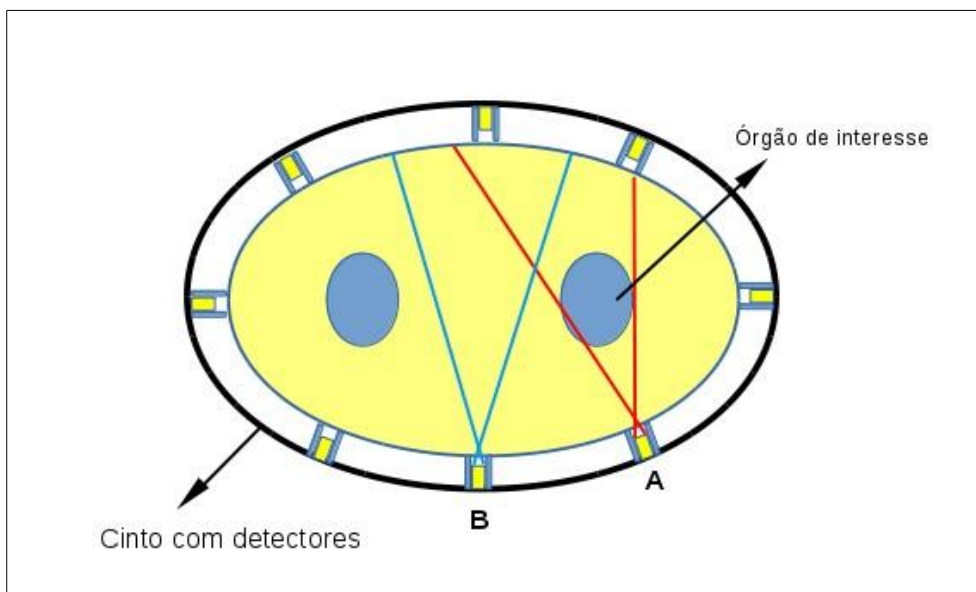


Figura 2 – Visão de 2 detectores de uma seção que abrange o órgão de interesse. O órgão de interesse intercepta o campo de visão do Detector A, compreendendo uma fração fR do volume total de visão deste detector. O campo de visão do Detector B não intercepta o órgão de interesse.

Encontrei uma curva de dependência de concentração de radiofármaco nos rins para usar como referência, mostrada na Figura 3. Para representar uma curva parecida, usei uma função do tipo

$$C_R(t) = \frac{A_R \cdot \tau_{1,RB}}{\tau_{1,RB} - \tau_{2,RB}} \left[\exp\left(\frac{-t}{\tau_{1,RB}}\right) - \exp\left(\frac{-t}{\tau_{2,RB}}\right) \right] \exp\left(\frac{-t}{\tau_F}\right)$$

onde

- C_R é o número de contagens no detector devido à atividade no Rim;
- A_R é uma constante proporcional à atividade no rim no instante inicial;
- $\tau_{1,RB}$ e $\tau_{2,RB}$ são parâmetros relacionados a variações de concentração do radiofármaco nos rins (absorção e eliminação);
- τ_F é a vida média do radionuclídeo ($\tau_F = T_{1/2}/\ln(2)$).

Para a região que não contém o rim, de maneira análoga:

$$C_O(t) = \frac{A_O \cdot \tau_{1,OB}}{\tau_{1,OB} - \tau_{2,OB}} \left[\exp\left(\frac{-t}{\tau_{1,OB}}\right) - \exp\left(\frac{-t}{\tau_{2,OB}}\right) \right] \exp\left(\frac{-t}{\tau_F}\right)$$

onde

- C_O é o número de contagens no detector devido à atividade na Outra região;
- A_O é uma constante proporcional à atividade na outra região no instante inicial;
- $\tau_{1,OB}$ e $\tau_{2,OB}$ são parâmetros relacionados a variações de concentração do radiofármaco na outra região (absorção e eliminação);

Não sei se essa função representa um modelo realístico, mas ela tem a forma parecida com a da Figura 3 que encontrei na internet. Veja Figura 4 para a função que escolhi.

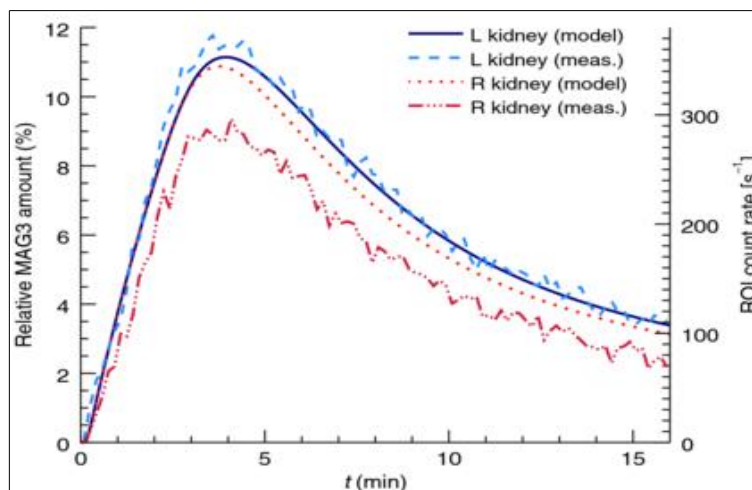


Figura 3 – Curva de contagens/concentração de radiofármacos nos rins.

Escolhi alguns valores diferentes para as constantes do Rim e dos Outros tecidos, apenas para ter duas curvas distintas.

Usando:

- $A_R = 10.000$ (constante proporcional à atividade no rim no instante inicial);
- $\tau_{1,RB} = 2,0$ minutos;
- $\tau_{2,RB} = 15,0$ minutos;
- τ_F é a vida média do radionuclídeo ($\tau_F = T_{1/2}/\ln(2)$) – $T_{1/2} = 6,0 \cdot 60$ minutos (meia-vida

do ^{99}Tc).

- $A_0 = 10.000$ (constante proporcional à atividade nos outros no instante inicial);
- $\tau_{1,OB} = 4,0$ minutos;
- $\tau_{2,OB} = 30,0$ minutos;

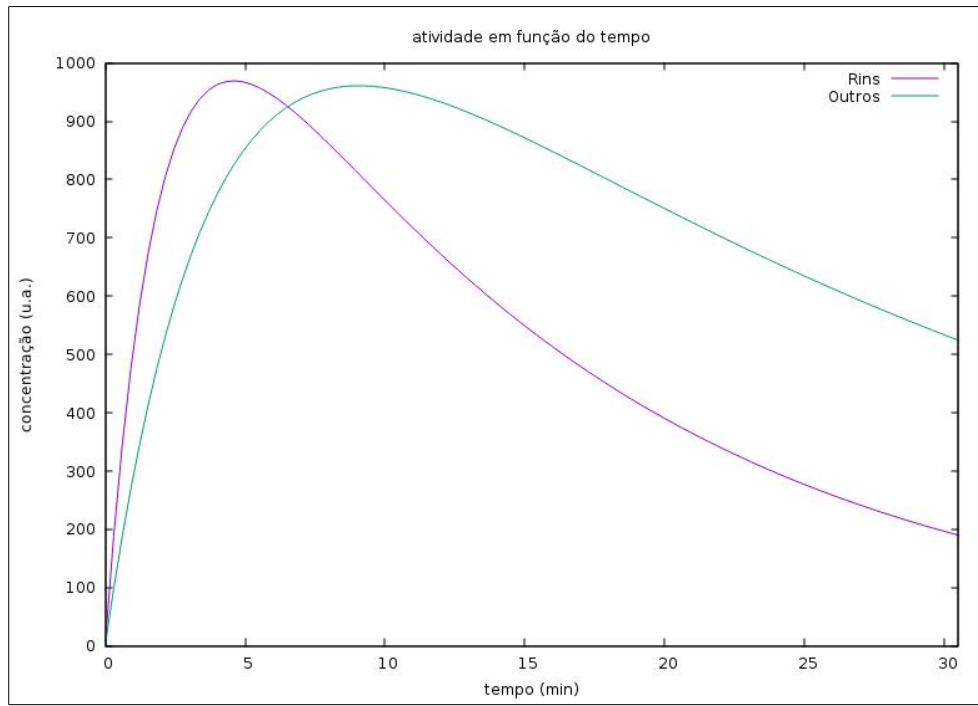


Figura 4 – Curva de contagens/concentração de radiofármacos nos rins e outra região calculada pelo modelo escolhido.

Usando o modelo acima, as contagens nos detectores A e B foram consideradas como:

$N_A(t) = fR \cdot C_R(t) + (1 - fR)C_O(t)$ (contagens no detector A: tem uma fração fR do Rim em seu campo de visão e $(1-fR)$ de Outros tecidos)

$N_B(t) = C_O(t)$ (contagens no detector B: visão de Outros tecidos)

Observação: estes cálculos são aproximados e não pretendem substituir simulações de Monte Carlo. Eles valem aproximadamente se considerarmos que o Rim e os Outros tecidos têm o mesmo coeficiente de absorção dos raios gama, e ainda que o Rim está a aproximadamente no meio da seção do campo de visão do detector A (o que não é verdade).

4.1) Alguns resultados

4.1 - R1) - Supondo um caso muito favorável, em que o detector A tem 95% de Rim em seu campo de visão e apenas 5% de Outros tecidos

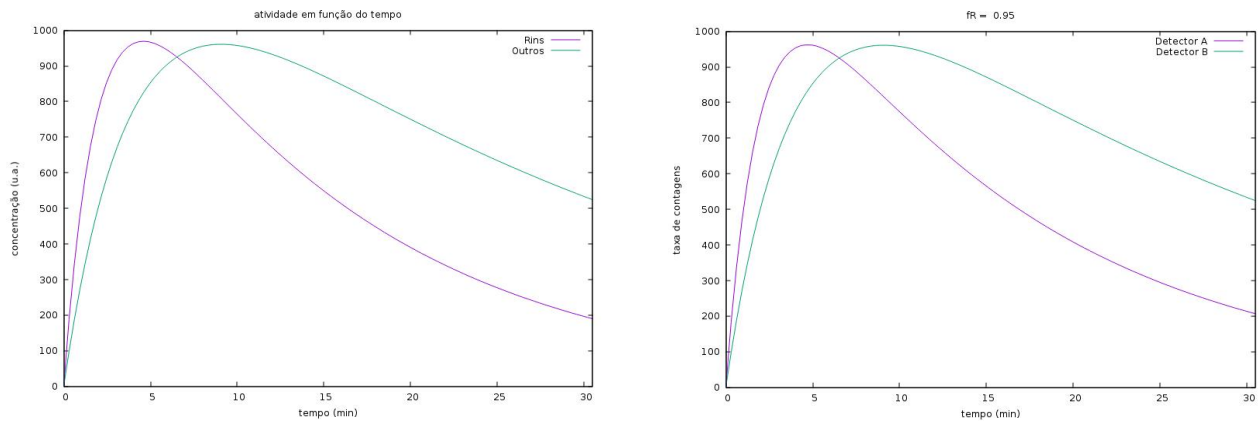


Figura 5 – Esquerda: mesma que Fig. 4: concentração de radiofármaco no Rim e Outros. Direita: contagens nos detectores A e B supondo que o detector A tem 95% do Rim em seu campo de visão.

Neste caso, como mostra a Figura 5, as curvas das taxas de contagens têm aproximadamente a mesma forma das curvas de concentração de cada órgão. O detector A enxerga praticamente apenas o Rim, enquanto o detector B enxerga apenas Outros tecidos.

Uma aproximação do número de contagens em cada detector obtido a cada minuto, com flutuação estatística de Poisson, está mostrado na Figura 6.

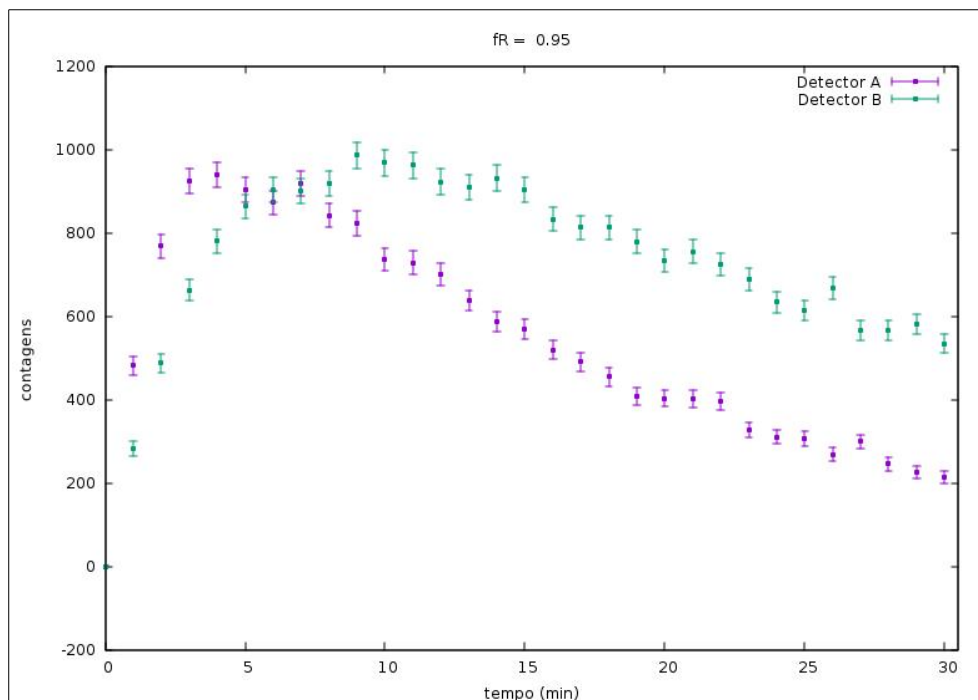


Figura 6 – Contagens nos detectores A e B, supondo que o detector A tem 95% de Rim em seu campo de visão e o detector B tem apenas Outros tecidos.

Veja que os valores das contagens podem ser bem distinguidos visualmente, e os parâmetros devido à atividade no Rim e em Outros tecido podem ser bem ajustados pelo método dos mínimos quadrados num ajuste único. As Figuras 7 e 8 mostram o resultado do ajuste.

Resultados do ajuste:

degrees of freedom (FIT_NDF) : 57
 rms of residuals (FIT_STDFIT) = sqrt(WSSR/ndf) : 0.847358
 variance of residuals (reduced chisquare) = WSSR/ndf : 0.718016
 p-value of the Chisq distribution (FIT_P) : 0.946506

Final set of parameters		Asymptotic Standard Error	
=====		=====	
AR	= 9857.08	+/- 2043	(20.73%)
A0	= 9644.7	+/- 636.3	(6.597%)
tau1RB	= 1.83061	+/- 0.09731	(5.316%)
tau1OB	= 4.1397	+/- 0.1817	(4.389%)
tau2RB	= 13.4962	+/- 4.584	(33.97%)
tau2OB	= 29.6097	+/- 1.404	(4.741%)
fR	= 0.829208	+/- 0.2165	(26.11%)

Parâmetros originais:

AR = 10000 # constante proporcional à atividade inicial no Rim
 A0 = 10000 # constante proporcional à atividade inicial nos Outros tecidos
 tau1RB = 2.0 # minutos: constante referente à absorção pelo RIM
 tau1OB = 4.0 # minutos: constante referente à absorção pelo OUTROS
 tau2RB = 15.0 # minutos: constante referente à eliminação pelo RIM
 tau2OB = 30.0 # minutos: constante referente à eliminação pelo RIM
 fR = 0.95 # fração de rim no campo de visão do detector A

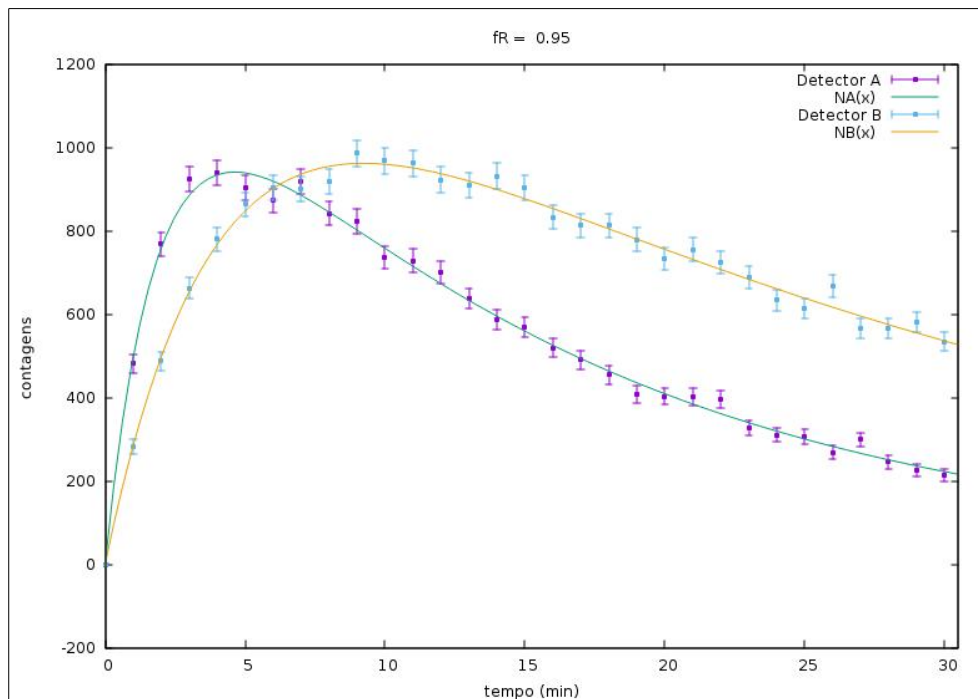


Figura 7 – Ajustes de funções que modelam as contagens nos detectores A e B para o caso do detector A ter 95% do Rim em seu campo de visão. O detector B serve como referência para as contagens devido à contribuição dos 5% de outros tecidos que também estão no campo de visão do detector A.

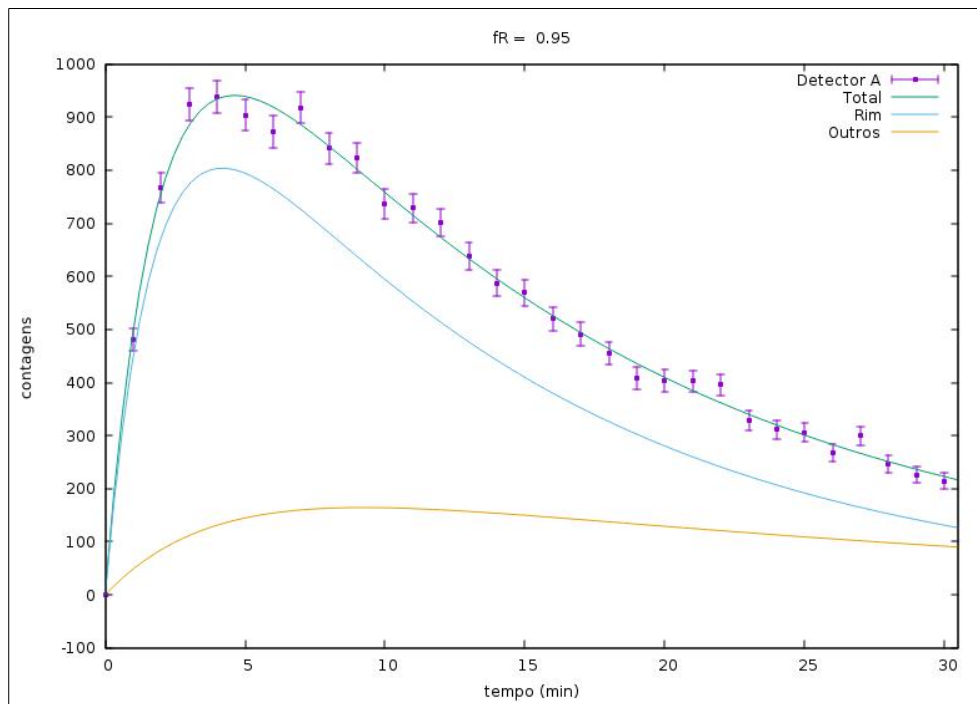


Figura 8 – Curva ajustada para os dados do detector A, mostrando também as contribuições provenientes do Rim e de Outros tecidos.

4.1 - R2) – Usando este modelo, podemos analisar a influência de alguns parâmetros, como a fração de Rim fR que o detector A “enxerga”. Este parâmetro está associado à qualidade de colimação usada. Uma boa colimação consegue isolar melhor um órgão, no caso o Rim. Quanto pior a colimação, menor a fração de Rim estará no campo de visão do detector A.

Supondo um caso pouco favorável, em que o detector A tem 25% de Rim em seu campo de visão e 75% de Outros tecidos.

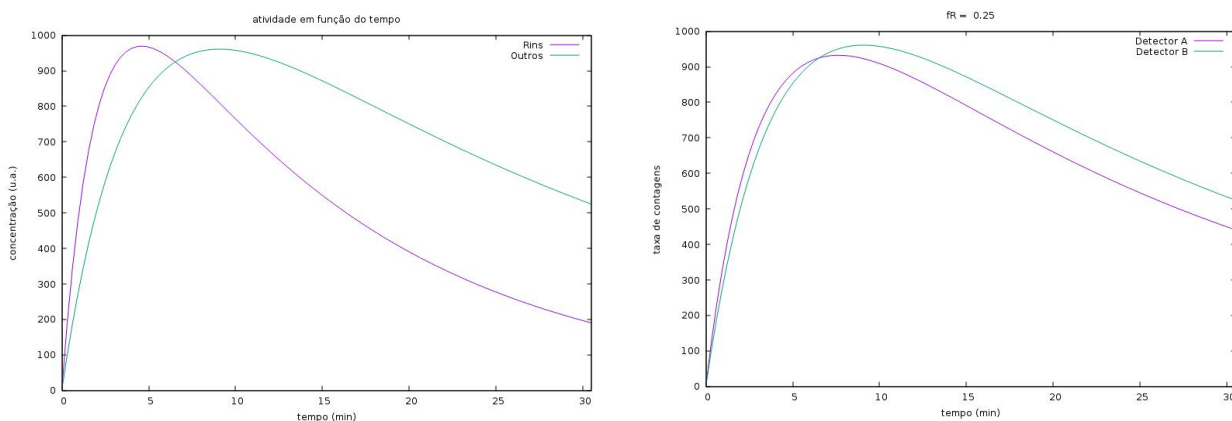


Figura 9 – Esquerda: mesma que Fig. 4: concentração de radiofármaco no Rim e Outros. Direita: contagens nos detectores A e B supondo que o detector A tem 25% do Rim em seu campo de visão.

Neste caso, como mostra a Figura 9, as duas curvas das taxas de contagens têm aproximadamente a mesma forma da curvas de concentração dos Outros tecidos. O

detector A enxerga pouca fração de Rim, enquanto o detector B enxerga apenas Outros tecidos.

Uma aproximação do número de contagens em cada detector obtido a cada minuto, com flutuação estatística de Poisson, está mostrado na Figura 10.

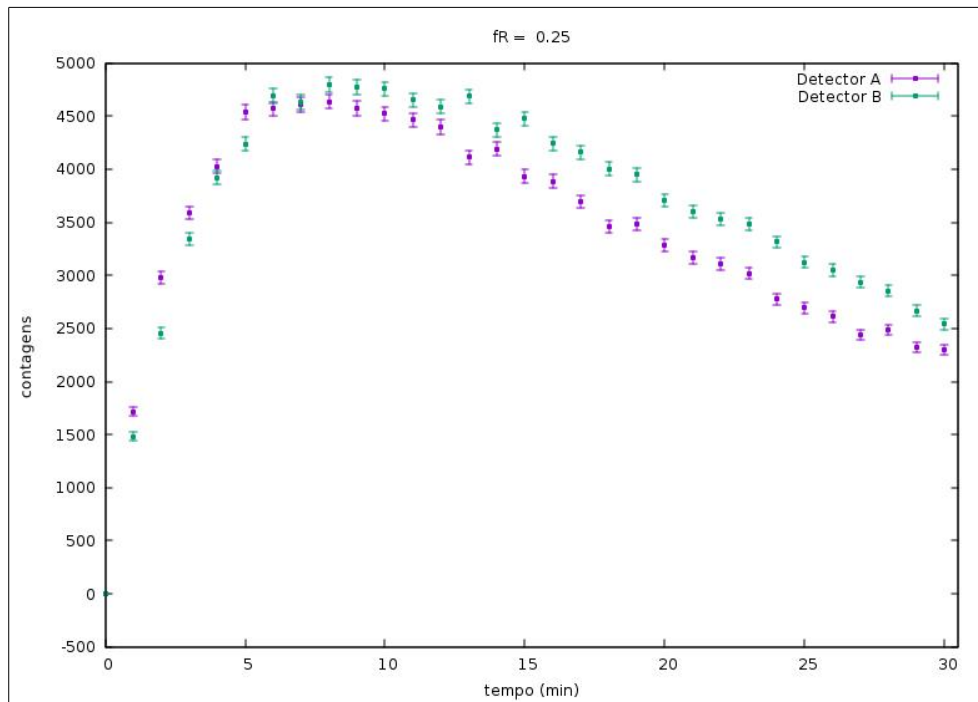


Figura 10 – Contagens nos detectores A e B, supondo que o detector A tem 25% de Rim em seu campo de visão e o detector B tem apenas Outros tecidos.

Veja que neste caso os valores das contagens estão muito próximos na região inicial e podem ser bem distinguidos visualmente apenas em parte do gráfico. Os parâmetros devido à atividade no Rim e em Outros tecidos ajustados pelo método dos mínimos quadrados num ajuste único seguem abaixo. Observe que a constante que representa a atividade inicial no Rim (AR) tem grande incerteza (77%). As Figuras 11 e 12 mostram o resultado do ajuste.

Resultados do ajuste:

```
degrees of freedom (FIT_NDF) : 57
rms of residuals (FIT_STDFIT) = sqrt(WSSR/ndf) : 1.00886
variance of residuals (reduced chisquare) = WSSR/ndf : 1.0178
p-value of the Chisq distribution (FIT_P) : 0.437672
```

Final set of parameters		Asymptotic Standard Error	
=====		=====	
AR	= 6168.64	+/- 4743	(76.89%)
A0	= 9767.38	+/- 737.2	(7.547%)
tau1RB	= 1.97743	+/- 0.9612	(48.61%)
tau10B	= 4.01287	+/- 0.2044	(5.094%)
tau2RB	= 7.2803	+/- 5.9	(81.04%)
tau20B	= 28.962	+/- 1.553	(5.362%)
fR	= 0.155308	+/- 0.04613	(29.7%)

Parâmetros originais:

```
AR = 10000 # constante proporcional à atividade inicial no Rim
A0 = 10000 # constante proporcional à atividade inicial nos Outros tecidos
```


tau1RB = 2.0 # minutos: constante referente à absorção pelo RIM
tau1OB = 4.0 # minutos: constante referente à absorção pelo OUTROS
tau2RB = 15.0 # minutos: constante referente à eliminação pelo RIM
tau2OB = 30.0 # minutos: constante referente à eliminação pelo RIM
fR = 0.25 # fração de rim no campo de visão do detector A

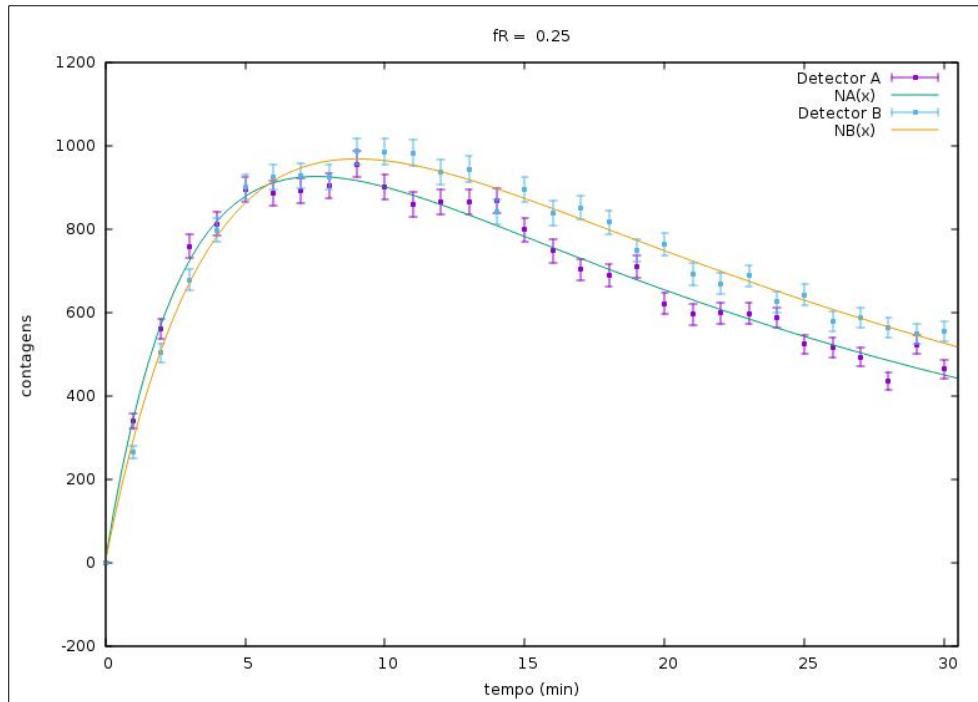


Figura 11 – Ajustes de funções que modelam as contagens nos detectores A e B para o caso do detector A ter 25% do Rim em seu campo de visão. O detector B serve como referência para as contagens devido à contribuição dos 75% de outros tecidos que também estão no campo de visão do detector A.

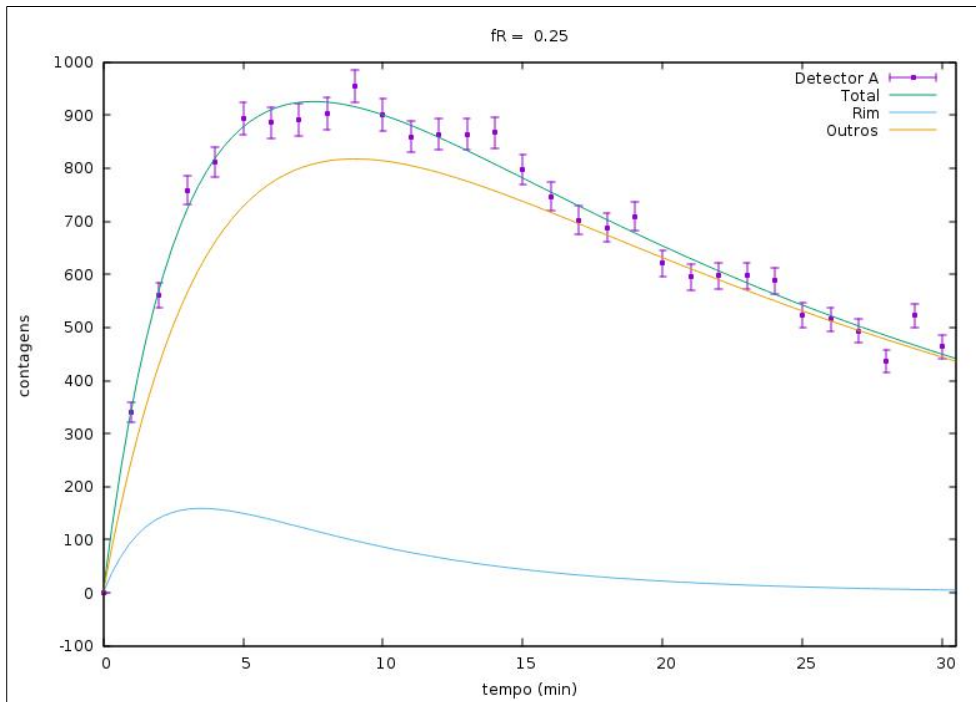


Figura 12 – Curva ajustada para os dados do detector A, mostrando também as contribuições provenientes do Rim e de Outros tecidos.

4.1 - R3) Um outro parâmetro que pode ser estudado é o número de medições realizado por unidade de tempo. Este parâmetro está associado à vantagem que este sistema teria em relação ao método das imagens SPECT, mencionado pelo Marcelo. Considera-se nesta seção que, em vez de 1 medição a cada minuto, temos apenas 1 medição a cada 7 minutos, totalizando 5 medições em 30 minutos. A fração de Rim observada pelo detector A é o caso mais favorável analisado na seção **4.1 - R1**, ou seja 95%.

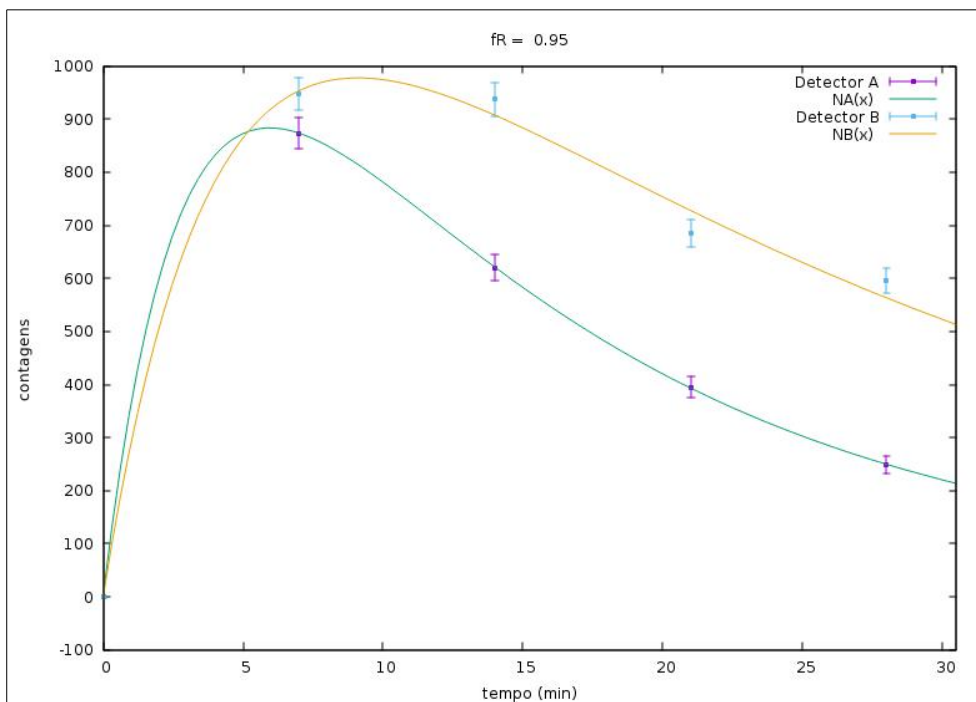


Figura 13 – Dados dos detectores A e B obtidos a cada 7 minutos, para o caso de 95% do Rim encontrar-se no campo de visão do detector A.

Observa-se que as curvas são bem definidas, mas podem estar longe da curva real devido à pouca quantidade de pontos.

Abaixo segue o resultado do ajuste por mínimos quadrados. Observe que devido ao número pequeno de pontos experimentais, o número de graus de liberdade é pequeno agora (5), e que a constante que representa a atividade inicial no Rim (AR) tem grande incerteza (114%), assim como as constantes relacionadas à absorção e eliminação do Rim, tau1RB (66%) e tau2RB (87%).

Resultados do ajuste:

```
degrees of freedom (FIT_NDF) : 5
rms of residuals (FIT_STDFIT) = sqrt(WSSR/ndf) : 1.0612
variance of residuals (reduced chisquare) = WSSR/ndf : 1.12614
p-value of the Chisq distribution (FIT_P) : 0.343826
```

Final set of parameters	Asymptotic Standard Error
=====	=====
AR = 5526.31	+/- 6296 (113.9%)
A0 = 9182.78	+/- 2093 (22.8%)
tau1RB = 3.00228	+/- 1.996 (66.49%)
tau10B = 4.19426	+/- 0.7593 (18.1%)
tau2RB = 11.6967	+/- 10.18 (87%)
tau20B = 27.6152	+/- 3.307 (11.97%)
fR = 0.787172	+/- 0.381 (48.4%)

Parâmetros originais:

```
AR = 10000 # constante proporcional à atividade inicial no Rim
A0 = 10000 # constante proporcional à atividade inicial nos Outros tecidos
tau1RB = 2.0 # minutos: constante referente à absorção pelo RIM
tau10B = 4.0 # minutos: constante referente à absorção pelo OUTROS
tau2RB = 15.0 # minutos: constante referente à eliminação pelo RIM
tau20B = 30.0 # minutos: constante referente à eliminação pelo RIM
fR = 0.95 # fração de rim no campo de visão do detector A
```

Na Figura 14 mostra-se resultado semelhante com aquisição a cada 7 minutos para um caso menos favorável, com fração de Rim de 50% no campo de visão do detector A.

Abaixo da figura o resultado do ajuste. Novamente a constante que representa a atividade inicial no Rim (AR) tem grande incerteza (176%), assim como as constantes relacionadas à absorção e eliminação do Rim, tau1RB (48%) e tau2RB (149%). Veja também que a incerteza na fração de Rim no campo de visão do detector A é enorme 278%.

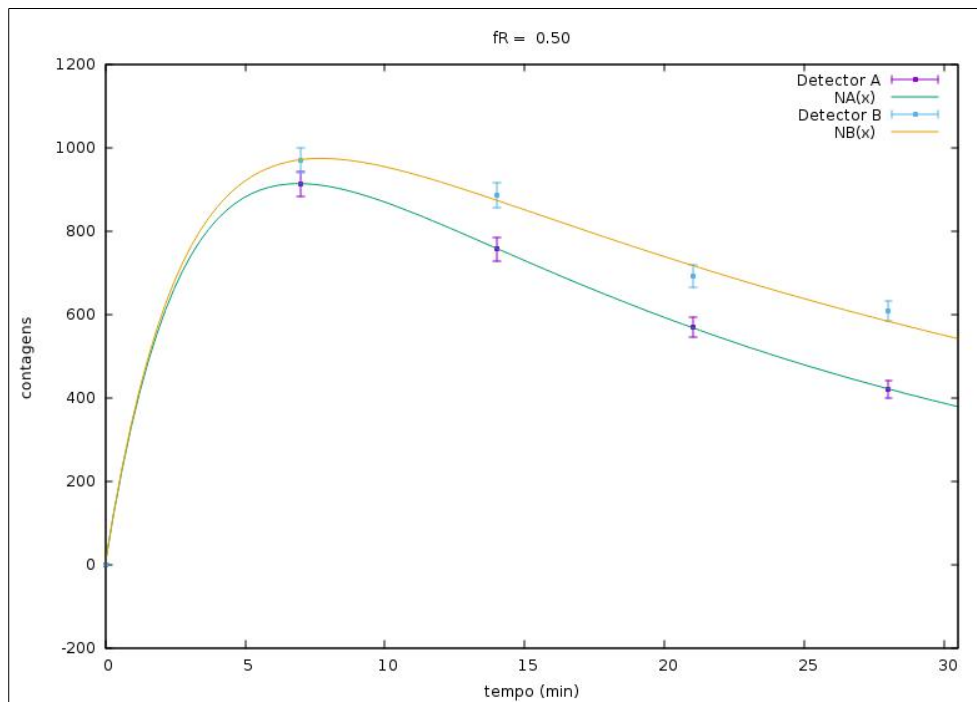


Figura 14 – Dados dos detectores A e B obtidos a cada 7 minutos, para o caso de 50% do Rim encontrar-se no campo de visão do detector A.

Resultados do ajuste:

degrees of freedom (FIT_NDF) : 5
 rms of residuals (FIT_STDFIT) = sqrt(WSSR/ndf) : 0.668025
 variance of residuals (reduced chisquare) = WSSR/ndf : 0.446257
 p-value of the Chisq distribution (FIT_P) : 0.816304

Final set of parameters	Asymptotic Standard Error	
=====	=====	=====
AR = 9486.98	+/- 1.672e+04	(176.3%)
A0 = 15382.4	+/- 2904	(18.88%)
tau1RB = 2.96312	+/- 1.435	(48.43%)
tau1OB = 2.88385	+/- 0.4457	(15.46%)
tau2RB = 22.5966	+/- 33.58	(148.6%)
tau2OB = 36.0262	+/- 2.632	(7.307%)
fR = 0.852744	+/- 2.372	(278.1%)

Parâmetros originais:

AR = 10000 # constante proporcional à atividade inicial no Rim
 A0 = 10000 # constante proporcional à atividade inicial nos Outros tecidos
 tau1RB = 2.0 # minutos: constante referente à absorção pelo RIM
 tau1OB = 4.0 # minutos: constante referente à absorção pelo OUTROS
 tau2RB = 15.0 # minutos: constante referente à eliminação pelo RIM
 tau2OB = 30.0 # minutos: constante referente à eliminação pelo RIM
 fR = 0.50 # fração de rim no campo de visão do detector A

Resultados com fração de Rim de 50% e aquisições a cada minuto são mostradas na Figura 15. Os parâmetros ajustados seguem a figura. A constante que representa a atividade inicial no Rim (AR) tem incerteza bem menor (36%). As constantes relacionadas à absorção e eliminação do Rim também têm incertezas bem menores, tau1RB (48%) e tau2RB (149%). A fração de Rim tem incerteza de 14%. Este resultado confirma a importância de se acompanhar a atividade do radiofármaco com várias medições em intervalos de tempo curtos.

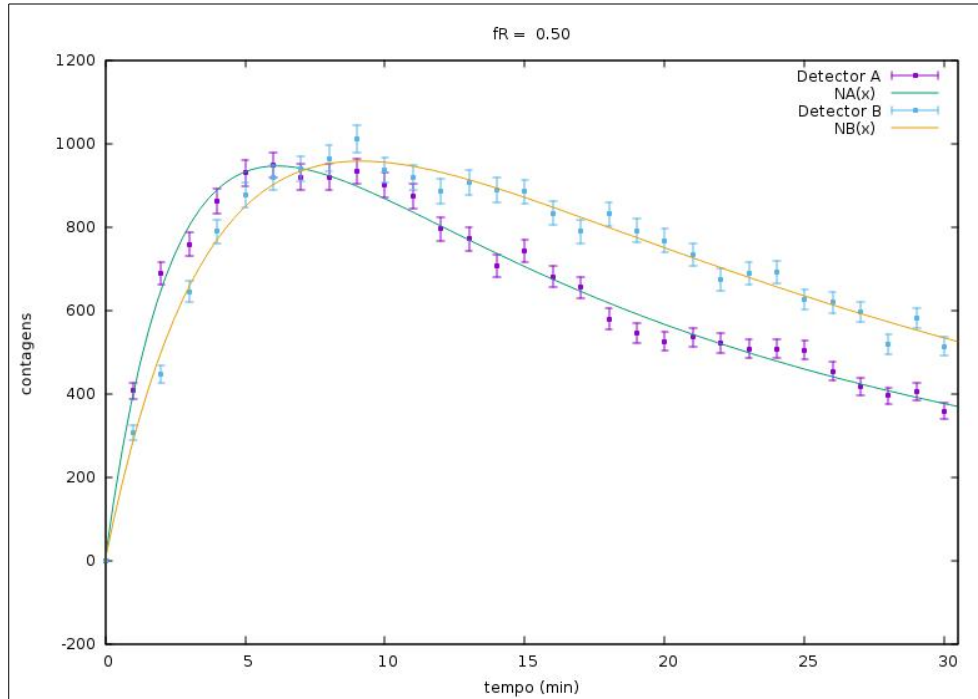


Figura 15 – Dados dos detectores A e B obtidos a cada 1 minuto, para o caso de 50% do Rim encontrar-se no campo de visão do detector A.

Resultados do ajuste:

degrees of freedom (FIT_NDF) : 57
 rms of residuals (FIT_STDFIT) = sqrt(WSSR/ndf) : 1.05983
 variance of residuals (reduced chisquare) = WSSR/ndf : 1.12323
 p-value of the Chisq distribution (FIT_P) : 0.243681

Final set of parameters	Asymptotic Standard Error
AR = 6040.1	+/- 2155 (35.68%)
A0 = 9887.96	+/- 805.2 (8.143%)
tau1RB = 2.37288	+/- 0.5998 (25.28%)
tau10B = 4.03975	+/- 0.2185 (5.409%)
tau2RB = 7.22252	+/- 2.686 (37.19%)
tau20B = 29.9928	+/- 1.748 (5.828%)
fR = 0.321393	+/- 0.04657 (14.49%)

Parâmetros originais:

AR = 10000 # constante proporcional à atividade inicial no Rim
 A0 = 10000 # constante proporcional à atividade inicial nos Outros tecidos
 tau1RB = 2.0 # minutos: constante referente à absorção pelo RIM
 tau10B = 4.0 # minutos: constante referente à absorção pelo OUTROS
 tau2RB = 15.0 # minutos: constante referente à eliminação pelo RIM
 tau20B = 30.0 # minutos: constante referente à eliminação pelo RIM
 fR = 0.50 # fração de rim no campo de visão do detector A

4.1 - R4) Finalmente, foi alterado o parâmetro das atividade iniciais. Aumentaram-se os parâmetros AR e AO de 10.000 para 50.000. Esse aumento pode ser entendido como um aumento nas atividades iniciais do radiofármaco nos órgãos, ou também como um aumento na eficiência de detecção, pelo uso de um número maior de detectores, ou detectores de maior volume.

Foi escolhido o caso pouco favorável em que 25% do Rim está no campo de visão do detector A. Os resultados do ajuste são mostrados na Figura 16.

Os parâmetros correspondentes ao Rim têm incertezas bem menores que no caso de pouca estatística: AR (37%), tau1RB (15%) e tau2RB (51%) para o caso de AR e AO = 50.000, contra AR (77%), tau1RB (49%) e tau2RB (81%) para o caso de AR e AO = 10.000.

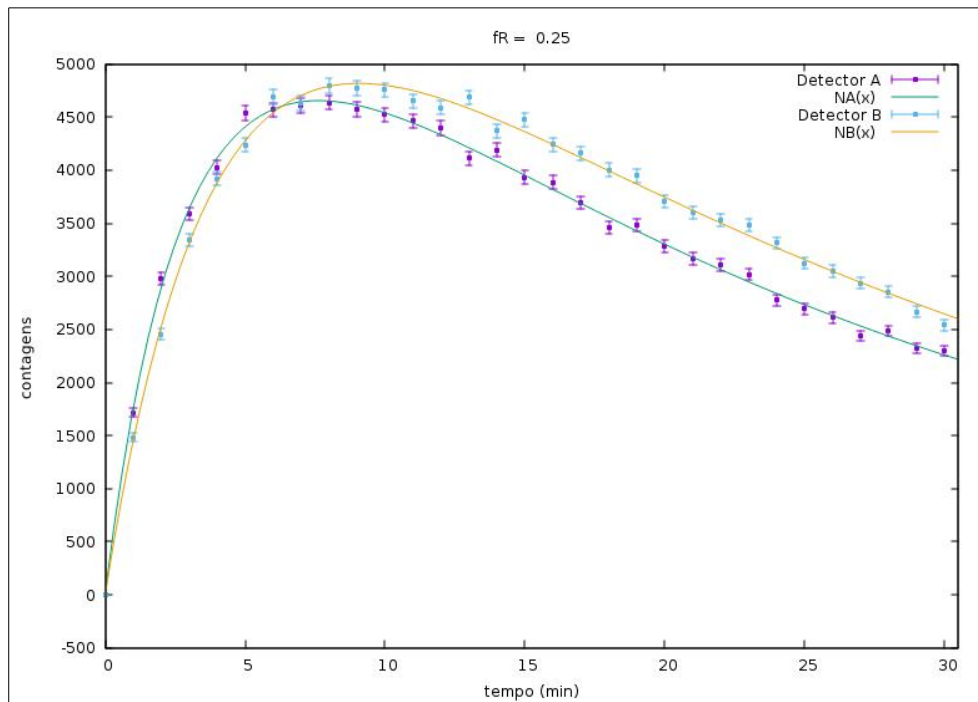


Figura 16 – Dados dos detectores A e B obtidos a cada 1 minuto, para o caso de 25% do Rim encontrar-se no campo de visão do detector A. Os parâmetros AO e AR foram aumentados de 10.000 para 50.000 em relação aos casos anteriores.

Resultados do ajuste:

degrees of freedom (FIT_NDF) : 57
 rms of residuals (FIT_STDFIT) = sqrt(WSSR/ndf) : 1.09965
 variance of residuals (reduced chisquare) = WSSR/ndf : 1.20924
 p-value of the Chisq distribution (FIT_P) : 0.133736

Final set of parameters		Asymptotic Standard Error	
=====		=====	
AR	= 45085.8	+/- 1.674e+04	(37.14%)
AO	= 48898.5	+/- 1831	(3.744%)
tau1RB	= 1.72442	+/- 0.2593	(15.04%)
tau10B	= 4.03864	+/- 0.1016	(2.515%)
tau2RB	= 10.3535	+/- 5.329	(51.47%)
tau20B	= 29.3489	+/- 0.7812	(2.662%)
fR	= 0.177797	+/- 0.05438	(30.59%)

Parâmetros originais:

AR = 50000 # constante proporcional à atividade inicial no Rim
A0 = 50000 # constante proporcional à atividade inicial nos Outros tecidos
tau1RB = 2.0 # minutos: constante referente à absorção pelo RIM
tau1OB = 4.0 # minutos: constante referente à absorção pelo OUTROS
tau2RB = 15.0 # minutos: constante referente à eliminação pelo RIM
tau2OB = 30.0 # minutos: constante referente à eliminação pelo RIM
fR = 0.25 # fração de rim no campo de visão do detector A