

**UYSHA DE SOUZA FONDA**

**Dose uniforme equivalente em dosimetria por voxel: Estudo de aplicabilidade do conceito na terapia radionuclídica**

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 01 de novembro de 2011.  
A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

São Paulo  
2022

**UYSHA DE SOUZA FONDA**

**Dose uniforme equivalente em dosimetria por voxel: Estudo de aplicabilidade do conceito na terapia radionuclídica**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Programa de Oncologia.

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Tatit Sapienza.

São Paulo  
2022

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Fonda, Uysha de Souza

Dose uniforme equivalente em dosimetria por voxel : estudo de aplicabilidade do conceito na terapia radionuclídica / Uysha de Souza Fonda. -- São Paulo, 2022.

Dissertação (mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Oncologia.

Orientador: Marcelo Tatit Sapienza.

Descritores: 1.Radiometria 2.Dosimetria in vivo 3.Imagem tridimensional 4.Cintilografia 5.Imagem molecular

USP/FM/DBD-085/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

## **DEDICATÓRIA**

Dedico este trabalho a Deus, ao meu esposo Marcus Vinicius, meu filho Isaque, aos meus pais, Miquéas e Elizama, aos meus familiares e todos aqueles que me apoiaram durante o desenvolvimento deste estudo.

## AGRADECIMENTOS

Quero agradecer a Deus pela oportunidade de poder desenvolver este trabalho, a Ele seja toda glória, honra e louvor, pois até aqui Ele tem me ajudado.

Também quero agradecer ao meu orientador Dr. Marcelo Tatit Sapienza, pois com muita paciência, destreza me acompanhou no desenvolver deste trabalho e obrigado por acreditar e enxergar em mim o potencial de poder trilhar o caminho da ciência.

Agradeço ao meu querido e amado esposo Marcus Vinicius, meu grande companheiro que esteve comigo em todos os momentos, sempre me encorajando. Agradeço ao meu filho Isaque que chegou em nossas vidas e trouxe mais motivação para finalizar este trabalho. Agradeço ao meus pais, Miqueás e Elizama, por todo incentivo aos estudos, por me ensinarem valores essenciais à vida.

Muito obrigado ao Dr. Wille e Rogério, do ICESP, pois por meio deles eu conheci a medicina nuclear e desde então tenho contribuído para a área. Agradeço também aos físicos do Centro de Medicina Nuclear do INRAD, Dra. Maria Inês C. C. Guimarães e Heber Simões Videira por tudo que me ensinaram para que esse trabalho fosse realizado. Também gostaria de agradecer ao físico da UFG, Prof. Dr. Emerson Nobuyuki Itikawa por todos os ensinamentos essenciais para o desenvolver deste estudo. E também, ao físico Marcos Antônio do INCOR, muito obrigado pela ajuda na compreensão e interpretação dos resultados.

Por fim, agradecer aos tecnólogos do ICESP, em especial a Marcia Pontes e Jefferson Vieira pelo auxílio nas aquisições das imagens. E a biomédica do Centro de Medicina Nuclear do INRAD, Priscila Pires por todo suporte essencial à aquisição das imagens de PET. Agradeço aos amigos Fábio Luis S. Duran e a Camila de G. Carneiro pela ajuda, pelas dicas com formatação, bibliografia. Muito obrigado por todo apoio.

Muito obrigado a todos que indiretamente colaboraram para o desenvolvimento deste estudo.

## **NORMALIZAÇÃO ADOTADA**

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação: Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver). Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Vânia Martins Bueno de Oliveira Funaro, Maria Cláudia Pestana, Maria Cristina Cavarette Dziabas, Eliana Maria Garcia, Maria Fátima dos Santos, Marta Nascimento e Suely Campos Cardoso. 3a Ed. São Paulo: Serviços de Biblioteca e Documentação; 2016.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

# SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS

LISTA DE SÍMBOLOS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE EQUAÇÕES

RESUMO

ABSTRACT

1.	INTRODUÇÃO .....	1
1.1.	Contextualização da utilização da terapia com radionuclídeos.....	1
1.2.	Fundamentos teóricos .....	2
1.2.1.	Dosimetria interna .....	2
1.2.2.	Dosimetria interna baseada na metodologia MIRD .....	4
1.2.3.	Dosimetria interna baseada em voxel.....	7
1.3.	Dosimetria e radiobiologia.....	9
1.3.1.	Dose Biologicamente Efetiva .....	11
1.3.2.	Dose Uniforme Equivalente .....	12
1.4.	Imagens por emissão tomográfica.....	13
1.4.1.	Positron Emission Tomography (PET) .....	13
1.4.2.	Single Photon Emission Computed Tomography .....	15
1.5.	Uso da dose biologicamente efetiva e da dose uniforme equivalente no planejamento de radioterapia .....	16
1.5.1.	Teoria e aplicação da dose biologicamente efetiva e da dose uniforme equivalente na terapia com radionuclídeos .....	17
1.6.	Limitantes no uso de EUD na dosimetria por voxel em medicina nuclear .....	18
1.6.1.	Flutuação estatística nas imagens PET e SPECT .....	18
1.6.2.	Resolução espacial e perda de contraste.....	18
2.	OBJETIVOS.....	20
2.1.	Objetivo Primário.....	20
2.2.	Objetivos Secundários .....	20
3.	MATERIAIS E MÉTODOS .....	21

3.1.	Estudo Experimental.....	21
3.2.	Simuladores utilizados.....	22
3.3.	Descrição dos experimentos realizados no equipamento PET/CT.....	24
3.3.1.	Uniformidade.....	24
3.3.2.	Resolução espacial.....	25
3.3.3.	Contraste.....	25
3.4.	Descrição dos experimentos realizados no equipamento SPECT/CT.....	27
3.4.1.	Uniformidade, contraste e resolução espacial.....	27
3.4.2.	Contraste com lesões quentes.....	29
3.4.3.	Resolução espacial com fontes lineares.....	30
3.5.	Processamento no software Imalytics.....	31
3.6.	Estatística.....	35
4.	RESULTADOS.....	36
4.1.	Resultados obtidos nos experimentos com PET/CT.....	36
4.1.1.	Uniformidade.....	36
4.1.2.	Resolução Espacial.....	54
4.1.3.	Contraste de lesões quentes e frias.....	56
4.1.1.	Resultado estatístico das imagens de PET.....	57
4.2.	Resultados obtidos nos experimentos com SPECT/CT.....	59
4.2.1.	Uniformidade.....	59
4.2.2.	Resolução espacial.....	77
4.2.3.	Contraste de lesões frias.....	78
4.2.4.	Contraste de lesões quentes.....	79
4.2.5.	Resultado estatístico nas imagens de SPECT.....	80
5.	DISCUSSÃO.....	82
6.	CONCLUSÃO.....	89
7.	REFERÊNCIAS.....	90



## LISTA DE SIGLAS

3D – 3 Dimensões  
BED – *Biologically Effective Dose* ou Dose Biologicamente Efetiva  
CNEN – Comissão Nacional de Energia Nuclear  
CT – Computed Tomography  
CTV - *Clinical Target Volume*  
DNA – Deoxyribonucleic Acid  
DVH – *Dose Volume Histogram*  
EUD – *Equivalent Uniform Dose* ou Dose Uniforme Equivalente  
FDG – Fluorodesoxiglicose  
FOV – *Field of View*  
FWHM - *Full Width at Half Maximum*  
GE – General Electric  
GTV - *Gross Tumor Volume*  
ICESP – Instituto do Câncer do Estado de São Paulo  
IMRT - *Intensity Modulated Radiation Therapy*  
INCA - Instituto Nacional de Câncer  
IV - *Irradiated Volume*  
LET – *Linear Energy Transfer*  
MIRD – *Medical Internal Radiation Dose*  
MR - *Magnetic Resonance*  
MTF – *Modulation Transfer Function*  
NEMA – *National Electrical Manufacturers Association*  
OSEM – *Ordered Subset Expectation Maximization*  
PET - *Positron Emission Tomography*  
PTV - *Planning Target Volume*  
PVE – *Partial Volume Effect*  
ROI – *Region of Interest*  
SF – *Survival Fraction* ou fração de sobrevivência  
SNMMI – *Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*  
SPECT - *Single-Photon Emission Computed Tomography*  
SUV – *Standardized Uptake Value*  
TAC – *Time Activity Curve*  
TEW – *Triple Energy Window*  
TV - *Treatment Volume*  
USP – Universidade de São Paulo  
VOI – *Volume of Interest*  
WHO - *World Health Organization*

## LISTA DE SIMBOLOS

$\partial$  - Derivada parcial  
 $\Sigma$  - Somatório  
 $\mu$  - micro  
 $^{123}\text{I}$  – Iodo-123  
 $^{124}\text{I}$  – Iodo-124  
 $^{131}\text{I}$  – Iodo-131  
 $^{153}\text{Sm}$  – Samário-153  
 $^{177}\text{Lu}$  – Lutécio-177  
 $^{18}\text{F}$  – Flúor-18  
 $^{223}\text{Ra}$  – Rádio-223  
 $^{32}\text{P}$  – Fósforo-32  
 $^{89}\text{Sr}$  – Estrôncio-89  
 $^{90}\text{Y}$  – Ítrio-90  
 $\infty$  - Infinito  
 $\text{cm}^3$  – centímetros cúbicos  
 $\text{keV}$  – Quilo elétron Volt  
 $\text{kV}$  – quilo Volt  
 $\ln$  – Logaritmo Nepérian  
 $\text{mA}$  – mili Amperè  
 $\text{MBq}$  – Mega Becquerel  
 $\text{mCi}$  – mili Curie  
 $\text{mm}$  – milímetros  
 $\lambda$  – Constante de decaimento radioativo

## INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Distribuição dos dez principais tipos de câncer mais incidentes estimados em 2020 por sexo. (Fonte INCA) .....	1
Figura 2. Dose absorvida entregue ao órgão alvo, de um ou mais órgãos fonte. (Imagem retirada do livro Physics in nuclear medicine, 2012). .....	4
Figura 3. Perfil de gráfico representativo da atividade acumulada dentro do órgão pelo radiofármaco. 5	
Figura 4. A esquerda exemplo de modelo mais tradicional de modelo antropomórfico com órgãos representados por figuras geométricas. A direita outro modelo mais realístico do corpo humano. (Imagem retirada de State of the art in nuclear medicine dose assessment, Stabin, M. G., 2008) .....	7
Figura 5. Distribuição de dose absorvida dentro do voxel que compõem a matriz da imagem. ....	8
Figura 6. Curva representativa da fração de sobrevivência celular em relação a deposição de dose. (Imagem retirada Therapeutic radionuclides: biophysical and radiobiologic principles, Kassis, A. I., 2008).....	10
Figura 7. Modelo de planejamento realizado na radioterapia (imagem a esquerda) e as regiões de delineamento em que serão irradiadas durante o tratamento (Imagem retirada do livro Practical Radiotherapy Planning, 2009). .....	11
Figura 8. Esquema de detecção por coincidência do PET/CT. (Imagem retirada do livro Physics of PET and SPECT Imaging, 2017).....	14
Figura 9. Esquema de procedimento de aquisição de imagem em equipamento de SPECT/CT (Imagem retirada do livro Medicina Nuclear: princípios e aplicações, 2017).....	15
Figura 10. Equipamentos de SPECT/CT (esquerda) e PET/CT (direita) utilizados.....	21
Figura 11. Jaszczak Phantom utilizado no experimento. A imagem central mostra a região em que há “fatias de pizza. ....	22
Figura 12. Imagem do simulador flood cilíndrico utilizado.....	23
Figura 13. Simulador NEMA image quality phantom. ....	23
Figura 14. Flangeless Esser PET phantom. ....	24
Figura 15. Imagem das diferentes regiões do simulador. ....	25
Figura 16. (A) Simulador com altura interna de 19,5 cm, no qual foi preenchido com solução aquosa até a altura de 4,8 cm. (B) Phantom preenchido até altura de 9,75 com solução aquosa.....	26
Figura 17. Posicionamento e aquisição do simulador Image quality no equipamento PET/CT. ....	26
Figura 18. Imagem de tomografia utilizada para correção de atenuação nas imagens de SPECT/CT..	28
Figura 19. Método de correção de espalhamento com janela tripla, posicionando-se janelas acima e abaixo da janela do fotopico de energia do $^{131}\text{I}$ . ....	28
Figura 20. Posicionamento das fontes lineares no equipamento (imagem a esquerda) e fontes lineares utilizadas durante a aquisição (imagem a direita.) .....	31
Figura 21. Interface do software Stratos.....	32

Figura 22. Seleção da ROI de 90 mm <sup>2</sup> , feita antes do cálculo de dose absorvida por voxel.....	32
Figura 23. Região selecionada para realizar a estimativa de cálculo de dose absorvida.....	32
Figura 24. Curva TIA obtida para as sequências de HCL e LCS para imagens de PET/CT e SPECT/CT. .....	34
Figura 25. Imagens adquiridas no PET/CT com 100% da atividade inicial e realizando as variações no número de iterações (10, 4, 2) e subsets (24, 16, 4). .....	36
Figura 26. Imagens adquiridas no PET/CT com 40% da atividade inicial e realizando as variações no número de iterações (10, 4, 2) e subsets (24, 16, 4). .....	36
Figura 27. Imagens adquiridas no PET/CT com 25% da atividade inicial e realizando as variações no número de iterações (10, 4, 2) e subsets (24, 16, 4). .....	37
Figura 28. Imagens adquiridas no PET/CT com 10% da atividade inicial e realizando as variações no número de iterações (10, 4, 2) e subsets (24, 16, 4). .....	37
Figura 29. Imagens adquiridas no PET/CT com 4% da atividade inicial e realizando as variações no número de iterações (10, 4, 2) e subsets (24, 16, 4). .....	37
Figura 30. Imagens adquiridas no PET/CT com 2,5% da atividade inicial e realizando as variações no número de iterações (10, 4, 2) e subsets (24, 16, 4). .....	38
Figura 31. Imagens adquiridas no PET/CT com 1% da atividade inicial e realizando as variações no número de iterações (10, 4, 2) e subsets (24, 16, 4). .....	38
Figura 32. Imagens paramétrica de dose absorvida adquiridas após estudo no software Imalytics com 100% da concentração de atividade inicial e realizando as variações no número de iterações (10, 4, 2) e subsets (24, 16, 4).....	39
Figura 33. Imagens paramétrica de dose absorvida adquiridas após estudo no software Imalytics com 40% da concentração de atividade inicial e realizando as variações no número de iterações (10, 4, 2) e subsets (24, 16, 4).....	40
Figura 34. Imagens paramétrica de dose absorvida adquiridas após estudo no software Imalytics com 25% da concentração de atividade inicial e realizando as variações no número de iterações (10, 4, 2) e subsets (24, 16, 4).....	40
Figura 35. Imagens paramétrica de dose absorvida adquiridas após estudo no software Imalytics com 10% da concentração de atividade inicial e realizando as variações no número de iterações (10, 4, 2) e subsets (24, 16, 4).....	41
Figura 36. Imagens paramétrica de dose absorvida adquiridas após estudo no software Imalytics com 4% da concentração de atividade inicial e realizando as variações no número de iterações (10, 4, 2) e subsets (24, 16, 4).....	41
Figura 37. Imagens paramétrica de dose absorvida adquiridas após estudo no software Imalytics com 2,5% da concentração de atividade inicial e realizando as variações no número de iterações (10, 4, 2) e subsets (24, 16, 4).....	42
Figura 38. Imagens paramétrica de dose absorvida adquiridas após estudo no software Imalytics com	

1% da concentração de atividade inicial e realizando as variações no número de iterações (10, 4, 2) e subsets (24, 16, 4).....	42
Figura 39. Sequência de imagens com alta concentração de atividade utilizadas para avaliação no Imalytics.....	53
Figura 40. Sequência de imagens com baixa concentração de atividade utilizadas para avaliação no Imalytics.....	53
Figura 41. Imagem paramétrica de dose absorvida obtida após estudo no Stratos.....	54
Figura 42. Imagem da aquisição feita de acordo com protocolo NEMA para avaliação da resolução espacial do PET/CT. Imagem do perfil da curva Gaussiana obtida da fonte posicionada no eixo central (0,0).....	55
Figura 43. Imagem da curva Gaussiana obtida da fonte na posição (10, 0) (imagem A) e curva Gaussiana da fonte na posição (0, 10) (imagem B).....	55
Figura 44. Região visualizada na imagem do simulador.....	56
Figura 45. Aquisição realizada com Image Quality em diferentes concentrações entre lesão quente (esfera preta) e BG.....	57
Figura 46. Imagens adquiridas no SPECT/CT com 100% das contagens, realizando as variações no número de iterações (10, 4, 2) e subsets (24, 16, 4).....	59
Figura 47. Imagens adquiridas no SPECT/CT com 40% das contagens, realizando as variações no número de iterações (10, 4, 2) e subsets (24, 16, 4).....	59
Figura 48. Imagens adquiridas no SPECT/CT com 25% das contagens e realizando as variações no número de iterações (10, 4, 2) e subsets (24, 16, 4).....	60
Figura 49. Imagens adquiridas no SPECT/CT com 10% das contagens e realizando as variações no número de iterações (10, 4, 2) e subsets (24, 16, 4).....	60
Figura 50. Imagens adquiridas no SPECT/CT com 4% das contagens e realizando as variações no número de iterações (10, 4, 2) e subsets (24, 16, 4).....	60
Figura 51. Imagens adquiridas no SPECT/CT com 2,5% das contagens e realizando as variações no número de iterações (10, 4, 2) e subsets (24, 16, 4).....	61
Figura 52. Imagens adquiridas no SPECT/CT com 1% das contagens e realizando as variações no número de iterações (10, 4, 2) e subsets (24, 16, 4).....	61
Figura 53. Imagens paramétrica de dose absorvida adquiridas após estudo no software Imalytics com 100% das contagens e realizando as variações no número de iterações (10, 4, 2) e subsets (24, 16, 4).....	63
Figura 54. Imagens paramétrica de dose absorvida adquiridas após estudo no software Imalytics com 40% das contagens e realizando as variações no número de iterações (10, 4, 2) e subsets (24, 16, 4).....	63
Figura 55. Imagens paramétrica de dose absorvida adquiridas após estudo no software Imalytics com 25% das contagens e realizando as variações no número de iterações (10, 4, 2) e subsets (24, 16, 4).....	64
Figura 56. Imagens paramétrica de dose absorvida adquiridas após estudo no software Imalytics com	

10% das contagens e realizando as variações no número de iterações (10, 4, 2) e subsets (24, 16, 4).	64
Figura 57. Imagens paramétrica de dose absorvida adquiridas após estudo no software Imalytics com 4% das contagens e realizando as variações no número de iterações (10, 4, 2) e subsets (24, 16, 4)...	65
Figura 58. Imagens paramétrica de dose absorvida adquiridas após estudo no software Imalytics com 2,5% das contagens e realizando as variações no número de iterações (10, 4, 2) e subsets (24, 16, 4).	65
Figura 59. Imagens paramétrica de dose absorvida adquiridas após estudo no software Imalytics com 1% das contagens e realizando as variações no número de iterações (10, 4, 2) e subsets (24, 16, 4)...	66
Figura 60. Composição do grupo de imagens adquiridas no SPECT com altas contagens.....	76
Figura 61. Composição do grupo de imagens adquiridas no SPECT com baixas contagens.....	76
Figura 62. Imagem paramétrica de dose absorvida obtida após estudo no Stratos. ....	76
Figura 63. Imagem da aquisição realizada com as quatro fontes (Imagem da esquerda) e a curva com perfil Gaussiano obtido a partir das imagens adquiridas. ....	77
Figura 64. Imagem da porção do phantom no qual é avaliado a resolução espacial. ....	78
Figura 65. Imagem das lesões frias possíveis de serem visualizadas. ....	79
Figura 66. Imagem das lesões quentes visíveis (imagem circular branca). ....	79

## INDICE DE TABELAS

Tabela 1. Principais radioisótopos utilizados na terapia e suas características físicas. ....	2
Tabela 2. Sequência de séries com alta e baixa concentração de atividade. ....	33
Tabela 3. Valores obtidos na aquisição do PET/CT com o simulador SUV (24 subsets e 10 iterações). .....	50
Tabela 4. Valores obtidos na aquisição do PET/CT com o simulador SUV (24 subsets e 4 iterações).50	
Tabela 5. Valores obtidos na aquisição do PET/CT com o simulador SUV (24 subsets e 2 iterações).50	
Tabela 6. Valores obtidos na aquisição do PET/CT com o simulador SUV (16 subsets e 10 iterações). .....	51
Tabela 7. Valores obtidos na aquisição do PET/CT com o simulador SUV (16 subsets e 4 iterações).51	
Tabela 8. Valores obtidos na aquisição do PET/CT com o simulador SUV (16 subsets e 2 iterações).51	
Tabela 9. Valores obtidos na aquisição do PET/CT com o simulador SUV (4 subsets e 10 iterações).51	
Tabela 10. Valores obtidos na aquisição do PET/CT com o simulador SUV (4 subsets e 4 iterações).52	
Tabela 11. Valores obtidos na aquisição do PET/CT com o simulador SUV (4 subsets e 2 iterações).52	
Tabela 12. Resultados encontrado nas sequências de imagens adquiridas no PET/CT. ....	54
Tabela 13. Resultados encontrados para resolução espacial para o PET/CT. ....	56
Tabela 14. Valores de contraste para diferentes concentrações. ....	57
Tabela 15. Valores dos fatores de calibração utilizados em cada um dos processamentos.....	62
Tabela 16. Influência da contagem total nas imagens de SPECT e valores de dose absorvida por voxel da seção uniforme do simulador Jaszczak (24 subsets e 10 iterações), assumindo a mesma atividade em todas as aquisições.....	72
Tabela 17. Influência da contagem total nas imagens de SPECT e valores de dose por voxel da seção uniforme do simulador Jaszczak (24 subsets e 4 iterações), assumindo a mesma atividade em todas as aquisições. ....	72
Tabela 18. Influência da contagem total nas imagens de SPECT e valores de dose por voxel da seção uniforme do simulador Jaszczak (24 subsets e 2 iterações), assumindo a mesma atividade em todas as aquisições. ....	73
Tabela 19. Influência da contagem total nas imagens de SPECT e valores de dose por voxel da seção uniforme do simulador Jaszczak (16 subsets e 10 iterações), assumindo a mesma atividade em todas as aquisições. ....	73
Tabela 20. Influência da contagem total nas imagens de SPECT e valores de dose absorvida por voxel da seção uniforme do simulador Jaszczak (16 subsets e 4 iterações), assumindo a mesma atividade em todas as aquisições.....	73
Tabela 21. Influência da contagem total nas imagens de SPECT e valores de dose absorvida por voxel da seção uniforme do simulador Jaszczak (16 subsets e 2 iterações), assumindo a mesma atividade em todas as aquisições.....	73

Tabela 22. Influência da contagem total nas imagens de SPECT e valores de dose absorvida por voxel da seção uniforme do simulador Jaszczak (4 subsets e 10 iterações), assumindo a mesma atividade em todas as aquisições.....	74
Tabela 23. Influência da contagem total nas imagens de SPECT e valores de dose absorvida por voxel da seção uniforme do simulador Jaszczak (4 subsets e 4 iterações), assumindo a mesma atividade em todas as aquisições.....	74
Tabela 24. Influência da contagem total nas imagens de SPECT e valores de dose absorvida por voxel da seção uniforme do simulador Jaszczak (4 subsets e 2 iterações), assumindo a mesma atividade em todas as aquisições.....	74
Tabela 25. Resultados encontrado nas sequências de imagens adquiridas no SPECT/CT, com fator de calibração 191,6 Bq/contagens.....	77
Tabela 26. Resultados encontrados para resolução espacial em ambos os detectores. ....	78
Tabela 27. Resultados obtidos para o contraste máximo e médio, COV, SNR e CNR das lesões frias.	79
Tabela 28. Resultados obtidos para contraste, COV, SNR e CNR das lesões quentes. ....	79



## INDICE DE EQUAÇÕES

Equação 1. Estimativa de dose absorvida.....	3
Equação 2. Estimativa da dose média absorvida pelo tecido de acordo com a metodologia MIRD.....	4
Equação 3. Estimativa de dose em órgão ou tecido com acúmulo de radiofármaco.....	5
Equação 4. Definição de atividade acumulada.....	5
Equação 5. Termos que compõem o fator S na equação de dose.....	5
Equação 6. Cálculo do tempo de residência do radiofármaco.....	6
Equação 7. Meia-vida efetiva do radiofármaco dentro do corpo do paciente. ....	6
Equação 8. Cálculo da atividade acumulada considerado a constante de decaimento efetiva do radiofármaco.....	6
Equação 9. Cálculo da distribuição de dose para todos os voxel alvo na região de interesse. ....	8
Equação 10. Fator S utilizado na dosimetria por voxel.....	8
Equação 11. Representa matemática do modelo linear quadrático. ....	10
Equação 12. Expressão usada para determinar a Dose Biologicamente Efetiva.....	12
Equação 13. Avaliação da EUD na terapia com radionuclídeos. ....	13
Equação 14. Porcentagem de contraste na esfera quente. ....	27
Equação 15. Porcentagem de contraste na esfera fria. ....	27
Equação 16. Análise do contraste médio nas imagens, como recomendado pelo IAEA n. 06. ....	30
Equação 17. Análise do contraste máximo nas imagens como recomendado pela IAEA n. 06. ....	30
Equação 18. Equação utilizado para estimativa do Coeficiente de variação (COV) das imagens. ....	30
Equação 19. Equação para estimativa do SRN. ....	30
Equação 20. Equação utilizada para estimativa do CNR. ....	30

## RESUMO

O crescimento da aplicação clínica da terapia com radionuclídeos traz a expectativa de utilizar parâmetros dosimétricos mais acurados no planejamento terapêutico. A dose uniforme equivalente (EUD - *Equivalent Uniform Dose*) é um parâmetro empregado na radioterapia externa, que estabelece a equivalência de uma dose heterogênea com a dose distribuída de forma uniforme no tecido tumoral. Esse parâmetro poderia, em teoria, ser empregada como parâmetro no planejamento da terapia radionuclídica. No entanto, as imagens de tomografia por emissão de pósitrons (PET) ou emissão de fótons único (SPECT) empregadas na estimativa de dosimetria por voxel são uma representação limitada da distribuição real dos radioisótopos no corpo do paciente.

A proposta deste projeto foi avaliar a influência de variáveis relacionadas à flutuação estatística e resolução espacial de imagens tomográficas por emissão na estimativa da EUD na dosimetria por voxel. Para essa avaliação, foram realizados estudos com *phantoms*, analisando a introdução de ruído em imagens paramétricas de dose quando reduzido a concentração de material radioativo. Essa avaliação foi realizada nas imagens isoladas e em sequências de imagens com altas e baixas concentração de radiofármaco. Também verificar se diferentes números de *subsets* e iterações no método de processamento OSEM, poderiam ter impacto na introdução de heterogeneidade nas imagens paramétricas de dose.

Como resultado observamos que houve introdução de heterogeneidade nas imagens paramétricas de dose absorvida com baixas concentração de material radioativo, consequência da flutuação estatística devido ao limitado número de fótons. No estudo das imagens paramétricas de dose absorvida quando agrupadas em diferentes séries temporais, observamos que os valores de dose absorvida no voxel foi menor do que nas imagens isoladas de SPECT. Resultado bastante significativo, demonstrando que há uma dispersão quando os voxels são agrupados para estimativa de dose absorvida para o cálculo dosimétrico. Nas diferentes protocolos de aquisição, percebemos maiores valores do coeficiente de variação nas imagens paramétrica de dose reconstruídas com 4 *subsets* e 2 iterações em PET.

A flutuação estatística intrínseca do sistema de formação da imagem promove a introdução de uma heterogeneidade que não corresponde a distribuição real de dose absorvida no voxel tornando inviável uso do paramétrico que considera uma distribuição uniforme para a estimativa de dose absorvida, como o EUD. Por outro lado, a limitada resolução espacial e efeito de volume parcial levam a perda de contraste e homogeneização na estimativa de dose.

**Palavras-chave:** Radiometria, Dosimetria in vivo, Imagem Tridimensional, Cintilografia, Imagem Molecular.

## ABSTRACT

*The growth in the clinical application of radionuclide therapy brings the expectation of using more precise dosimetric parameters in therapeutic planning. The Equivalent Uniform Dose (EUD) is a parameter used in external radiotherapy, which establishes the equivalence of a heterogeneous dose with the dose uniformly distributed in the tumor tissue. This parameter could, in theory, be used as a parameter in the planning of radionuclide therapy. However, positron emission tomography (PET) or single photon emission tomography (SPECT) images employed in estimating voxel dosimetry are a limited representation of the actual distribution of radioisotopes in the patient's body.*

*The objective of this project was to evaluate the influence of variables related to statistical fluctuation and spatial resolution of emission tomographic images on the estimation of EUD in voxel dosimetry. For this evaluation, studies with phantoms were carried out, analyzing the introduction of noise in parametric dose images when the concentration of radioactive material was reduced. This evaluation was performed in isolated images and also in sequences of images with high and low concentrations of radiopharmaceuticals. Also check whether different numbers of subsets and iterations in the OSEM processing method can impact the introduction of heterogeneity in parametric dose images.*

*As a result, we observed the introduction of heterogeneity in the dose images with low concentrations of radioactive material, a consequence of the statistical fluctuation due to the limited number of photons. In the study of grouped parametric dose images, we observed that the absorbed dose values in the voxel were lower than in the isolated images. In the different reconstructions, we observed that the images with reduced radioactive material presented higher values of coefficient of variation.*

*The intrinsic statistical fluctuation of the imaging system promotes the introduction of a heterogeneity that does not correspond to the real distribution of the absorbed dose in the voxel, making it impossible to use the parametric that considers a uniform distribution to estimate the absorbed dose, such as EUD. On the other hand, limited spatial resolution and partial volume effect lead to loss of contrast and homogenization in dose estimation.*

*Keywords: Radiometry, in vivo dosimetry, three-dimensional imaging, scintigraphy, molecular imaging.*

# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1. Contextualização da utilização da terapia com radionuclídeos

No ano de 2018 ocorreram, no mundo, 18 milhões de novos casos de câncer, de acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA)<sup>(1)</sup>, que estima que no triênio, 2020-2022, ocorreram 625 mil novos casos no Brasil. No ano de 2020, o número de novos casos de câncer de mama feminina e de próstata foram os maiores no país, 29,7% e 29,2% (Figura 1), respectivamente, segundo estimativa do INCA<sup>(1)</sup>.



Localização primária	Casos	%			Localização primária	Casos	%		
Próstata	65.840	29,2%	<b>Homens</b>		Mama feminina	66.280	29,7%		
Cólon e Reto	20.540	9,1%			<b>Mulheres</b>		Cólon e Reto	20.470	9,2%
Traqueia, Brônquio e Pulmão	17.760	7,9%					Colo do útero	16.710	7,5%
Estômago	13.360	5,9%					Traqueia, Brônquio e Pulmão	12.440	5,6%
Cavidade Oral	11.200	5,0%					Glândula Tireoide	11.950	5,4%
Esôfago	8.690	3,9%					Estômago	7.870	3,5%
Bexiga	7.590	3,4%					Ovário	6.650	3,0%
Linfoma não Hodgkin	6.580	2,9%					Corpo do útero	6.540	2,9%
Laringe	6.470	2,9%					Linfoma não Hodgkin	5.450	2,4%
Leucemias	5.920	2,6%					Sistema Nervoso Central	5.230	2,3%

Figura 1. Distribuição dos dez principais tipos de câncer mais incidentes estimados em 2020 por sexo. (Fonte INCA)

Atualmente, o tratamento de câncer pode ser realizado de várias maneiras, a depender das condições médicas do paciente do tipo de câncer. As modalidades terapêuticas mais comuns envolvem cirurgia, quimioterapia e radioterapia<sup>(2)</sup>, com papel crescente de outras modalidades, tais como a administração de radioisótopos<sup>(3)</sup>.

A maioria das terapias com radionuclídeos utilizam radiofármacos marcados com radioisótopos instáveis. Esse radiofármaco distribui-se pelo corpo do paciente, com maior concentração no órgão pelo qual possui receptores específicos. O radioisótopo utilizado na marcação do radiofármaco, possui átomos que são instáveis e sofrem decaimento radioativo. Durante esse processo de decaimento, o excesso de energia, contido no núcleo destes átomos, é liberado na forma de radiação ionizante, sendo na forma de radiação corpuscular (partícula alfa e beta) ou eletromagnética (raio gama). Alguns dos principais radioisótopos utilizados atualmente na terapia com radionuclídeos são apresentados na

tabela 1.

Tabela 1. Principais radioisótopos utilizados na terapia e suas características físicas.

<b>Radioisótopo</b>	<b>Meia-vida física</b>	<b>Partícula Emitida</b>	<b>Energia Máxima (keV)</b>	<b>Alcance Máximo</b>
<sup>177</sup> <b>Lu</b>	6,7 dias	Beta	497	1,8 mm
<sup>131</sup> <b>I</b>	8,0 dias	Beta	606	2,3 mm
<sup>153</sup> <b>Sm</b>	1,9 dias	Beta	810	3,4 mm
<sup>89</sup> <b>Sr</b>	50,5 dias	Beta	1491	7,0 mm
<sup>32</sup> <b>P</b>	14,3 dias	Beta	1710	8,2 mm
<sup>90</sup> <b>Y</b>	64,1 horas	Beta	2284	11,3 mm
<sup>223</sup> <b>Ra</b>	11,43 dias	Alfa	5640	45 µm
<sup>123</sup> <b>I</b>	13,0 horas	Elétron Auger	7,4 keV	<1 µm
<sup>124</sup> <b>I</b>	59,4 dias	Elétron Auger	12,2 keV	<1 µm

Um radiofármaco pode ser formado por um simples íon (ex.: <sup>131</sup>I), ou uma molécula marcada com um radioisótopo contendo um emissor específico (ex.: <sup>90</sup>Y-DOTATATE). Esses agentes têm a biodistribuição desejada para direcionar a radiação aos locais da doença, poupando os tecidos normais circundantes.

O número de radioisótopos disponíveis que podem ser combinados a moléculas com afinidade por diferentes tipos celulares, proporciona aplicações cada vez mais específicas da terapia radionuclídica.

## **1.2. Fundamentos teóricos**

### **1.2.1. Dosimetria interna**

Os radionuclídeos utilizados na terapia possuem decaimento radioativo e liberam o excesso de energia por meio de radiação ionizante. Para isso, é necessário a escolha de um radiofármaco adequado, com biodistribuição direcionada ao tecido alvo, preservando

outros órgãos e tecidos de exposição desnecessária. A escolha desse radiofármaco é importante para maximizar a energia depositada no tecido alvo durante o tratamento. Os radionuclídeos que decaem emitindo partículas beta são a melhor escolha para esta modalidade terapêutica, devido ao curto alcance dentro do tecido dessa partícula (tabela 1). Um dos fatores importantes a serem considerados sobre os efeitos da radiação, seja no tecido alvo ou nos órgãos críticos, é a quantidade de energia de radiação depositada. Esta quantidade de energia depositada depende da farmacocinética específica do paciente e variáveis anatômicas individuais, por isso a importância da personalização do tratamento<sup>(4, 5)</sup>.

A determinação da quantidade de energia depositada pela radiação ionizante, emitida pelo radiofármaco é o objeto de estudo da dosimetria interna<sup>(6)</sup>. Os efeitos biológicos da terapia com radionuclídeos são decorrentes desta deposição de energia, que comumente é designada como dose absorvida (equação 1), definida como a energia média transmitida pela radiação por unidade de massa do volume irradiado:

Equação 1. Estimativa de dose absorvida.

$$D = \frac{d\bar{E}}{dm}$$

Pelo sistema internacional de unidades, a dose absorvida é expressa em Joules por quilograma (J/kg) ou Gray (Gy). A unidade empregada anteriormente era o Rad (1 erg/g) que pode ser convertida, a partir da equivalência, 1 Gy = 100 Rad. Essa grandeza, dose absorvida, também é empregada na radioterapia, durante o planejamento do tratamento ou para prever a resposta biológica<sup>(7)</sup>. Apesar da maioria das terapias com radionuclídeos serem realizadas empiricamente, com base na atividade administrada ao paciente, é evidente que o efeito e a toxicidade da terapia são dependentes, essencialmente, da dose de radiação absorvida pelos tecidos, que pode ser estimada pela dosimetria interna. Atualmente, os métodos utilizados para dosimetria interna são baseados na quantificação de cintilografias planas, imagens tomográficas SPECT (*Single-Photon Emission Computed Tomography*) ou PET (*Positron Emission Tomography*), estimativa na biodistribuição do radiofármaco via análise da urina e sangue, e monitoração de dose externa. Por meio dos métodos baseados em imagem é possível estimar a concentração de atividade dentro de uma região de interesse (ROI) ou volume de interesse (VOI). Por meio dos outros métodos é possível estimar essa concentração a atividade, porém para o corpo inteiro e não somente,

na região de interesse<sup>(8)</sup>.

### 1.2.2. Dosimetria interna baseada na metodologia MIRD

A metodologia MIRD (*Medical Internal Radiation Dose*) foi proposta pela SNMMI (*Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*) com o objetivo de desenvolver e fornecer uma estrutura metodológica padronizada para estimar a dose absorvida em exposições internas. Para isso, uma série de panfletos que propunham essa metodologia foram publicados. Logo essa metodologia foi aceita pela comunidade de Medicina Nuclear como a abordagem padrão para o cálculo de dosimetria interna<sup>(9)</sup>.

A equação 2 apresenta a estimativa de dose média absorvida no tecido proposta pela metodologia MIRD.

Equação 2. Estimativa da dose média absorvida pelo tecido de acordo com a metodologia MIRD.

$$\bar{D} = \tilde{A} \times S$$

Onde  $\bar{D}$  é o valor médio da dose absorvida (Gy ou Rad),  $\tilde{A}$  é a atividade acumulada (Bq.s ou  $\mu\text{Ci}\cdot\text{hr}$ ) e  $S$  é a dose média absorvida por unidade de atividade acumulada (Gy/Bq.seg ou Rad/ $\mu\text{Ci}\cdot\text{hr}$ ).

A estimativa de dose absorvida para um órgão ou tecido que capta o radiofármaco, também pode ser considerada de acordo com essa abordagem. Sendo assim, temos uma região alvo, ou órgão alvo ( $r_k$ ) e uma região fonte, ou órgão fonte ( $r_s$ ), conforme figura 2. A dose média absorvida neste caso poderá ser estimada conforme apresentado na equação 3.

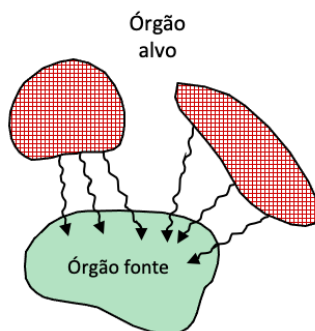


Figura 2. Dose absorvida entregue ao órgão alvo, de um ou mais órgãos fonte. (Imagem retirada do livro *Physics in nuclear medicine*, 2012).

Equação 3. Estimativa de dose em órgão ou tecido com acúmulo de radiofármaco.

$$\bar{D}(r_k \leftarrow r_s) = \tilde{A}_s \times S(r_k \leftarrow r_s)$$

Onde  $\tilde{A}_s$  representa a atividade acumulada no órgão fonte e  $S$  é a dose média absorvida pelo órgão alvo por unidade de atividade acumulada no órgão fonte. A figura 3 mostra o gráfico da atividade acumulada ( $A_s$ ) no órgão fonte, definido como o número de desintegrações que ocorrem dentro do órgão ao longo do tempo ( $t$ ). E a equação 4 demonstra como é feito a estimativa da atividade acumulada.

Equação 4. Definição de atividade acumulada.

$$\tilde{A}_s = \int_0^{\infty} A_s(t) dt$$

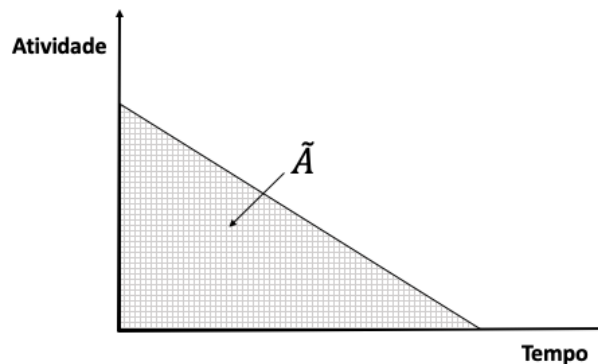


Figura 3. Perfil de gráfico representativo da atividade acumulada dentro do órgão pelo radiofármaco.

O fator  $S(r_k \leftarrow r_s)$  que aparece na equação 3 é dado por:

Equação 5. Termos que compõem o fator  $S$  na equação de dose.

$$S(r_k \leftarrow r_s) = \sum_{i=0}^N \Delta_i \frac{\varphi_i(r_k \leftarrow r_s)}{m_k}$$

Onde  $\Delta_i$  é o valor médio da energia emitida por transições de  $i$  decaimentos,  $\varphi_i$  é a fração de energia emitida pelo órgão fonte ( $r_s$ ) que foi absorvido pelo órgão alvo ( $r_k$ ) e o termo  $m_k$  corresponde a massa do órgão alvo. Quando há acúmulo de radiofármaco em uma série de órgãos, a dose total em uma região alvo ( $r_k$ ), sendo órgão ou tecido, será estimada pela soma de todas as contribuições provenientes das várias regiões.



Outro termo também importante para a estimativa de dose absorvida e empregado pelo método MIRD é o tempo de residência (equação 6), que corresponde a razão entre a atividade acumulada no órgão fonte ( $r_s$ ) e a atividade inicial administrada.

Equação 6. Cálculo do tempo de residência do radiofármaco.

$$\tau_s = \frac{\tilde{A}_s}{A_0}$$

Outro termo que deve ser considerado para realizar uma dosimetria interna personalizada é a meia-vida efetiva do radiofármaco dentro do corpo do paciente (equação 7). Este termo está ligado a biocinética do radiofármaco e é influenciada pelo tipo de molécula, via fisiológica, patologia, via de administração do radiofármaco, preparo e estado clínico do paciente<sup>(10)</sup>.

Equação 7. Meia-vida efetiva do radiofármaco dentro do corpo do paciente.

$$\frac{1}{T_{1/2\text{efetiva}}} = \frac{1}{T_{1/2\text{física}}} + \frac{1}{T_{1/2\text{biológica}}}$$

Onde  $T_{1/2\text{física}}$  corresponde a meia-vida física do radioisótopo utilizado na terapia e  $T_{1/2\text{biológica}}$  corresponde a meia-vida biológica. E a atividade acumulada pode ser estimada com a equação 8:

Equação 8. Cálculo da atividade acumulada considerando a constante de decaimento efetiva do radiofármaco.

$$\tilde{A} = A \int_0^{\infty} e^{-\lambda_{\text{efetiva}} t} dt = \frac{A}{\lambda_{\text{efetiva}}}$$

Há uma série de modelos antropomórficos, modelo de referência do corpo humano, que foram propostos para padronizar e simplificar o cálculo de dosimetria interna. Estes modelos antropomórficos possuíam órgãos mais simplificados, com formas geométricas fixas<sup>(7, 11)</sup>. O parâmetro  $S(r_k \leftarrow r_s)$  da equação 5, também com o objetivo de simplificar os cálculos, foi pré-calculado para órgão alvo-fonte e para vários radionuclídeos<sup>(12)</sup>. Sendo assim, utilizando o  $S(r_k \leftarrow r_s)$  apropriado para o radionuclídeo e obtendo o valor da atividade acumulada, é possível estimar a dose absorvida para o órgão alvo de acordo com

a metodologia MIRD.

A simplicidade das medidas e as padronizações foram muito vantajosas à dosimetria interna. No entanto, essa metodologia considerando órgãos com formas fixas, desconsidera a anatomia do paciente, tratando cada órgão como um volume único e não leva em consideração a heterogeneidade da distribuição do radiofármaco no órgão ou tecido. Ou seja, o tamanho do órgão pode variar com o tamanho do tumor, que são o alvo do tratamento, sendo assim a individualidade da terapia é negligenciada.

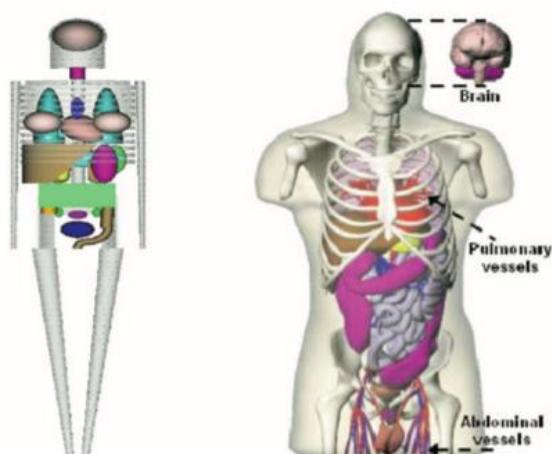


Figura 4. A esquerda exemplo de modelo mais tradicional de modelo antropomórfico com órgãos representados por figuras geométricas. A direita outro modelo mais realístico do corpo humano. (Imagem retirada de *State of the art in nuclear medicine dose assessment*, Stabin, M. G., 2008)

### 1.2.3. Dosimetria interna baseada em voxel

O avanço do poder computacional e a chegada dos equipamentos híbridos, SPECT/CT (*Single Photon Emission Computed Tomography/Computed Tomography*), PET/CT (*Positron Emission Tomography/Computed Tomography*) e PET/MR (*Positron Emission Tomography/Magnetic Resonance*), impulsionou o desenvolvimento de técnicas de dosimetria baseada em imagem. Os requisitos necessários para o cálculo de dosimetria baseado em imagens 3D são a disponibilidade de imagem anatômica, como a CT ou MR, e de imagem em 3D que contenha informações da distribuição do radioisótopo, como as imagens de PET ou SPECT. Além das imagens, também é necessário *software* que empregue o fator  $S$  apropriado para o voxel para estimar a distribuição espacial da dose absorvida.

Para esta abordagem, o cálculo de dose absorvida é realizado para cada voxel da

imagem (figura 5). Sendo assim, a estimativa de dose média absorvida para o k-ésimo voxel pode ser estimada com a equação 9:

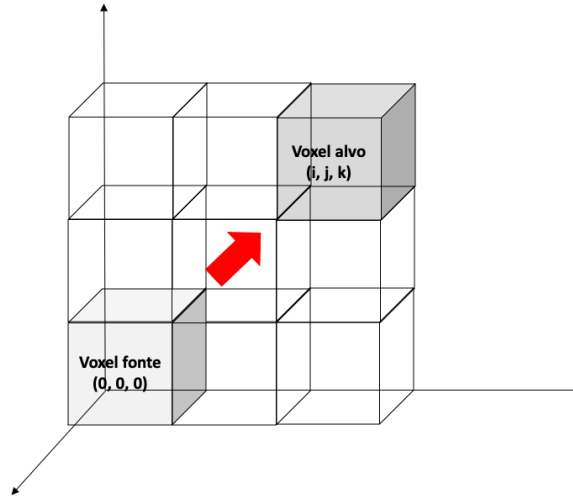


Figura 5. Distribuição de dose absorvida dentro do voxel que compõem a matriz da imagem.

Equação 9. Cálculo da distribuição de dose para todos os *voxel* alvo na região de interesse.

$$\bar{D}(voxel_k) = \sum_{s=0}^N \tilde{A}_{voxel_s} \times S(voxel_k \leftarrow voxel_s)$$

A equação 9 é bastante parecida com a equação 3, no entanto essa faz considerações de distribuição de dose a partir dos voxel fonte e voxel alvo da imagem tomográfica, não dependendo da delimitação prévia de órgãos fonte e órgãos alvo. Sendo assim, permite cálculo de curvas de isodose e histogramas de dose-volume (*Dose Volume Histogram – DHV*) na ROI ou VOI<sup>(13)</sup>.

O fator *S* em termo de voxel corresponde à dose média absorvida pelo voxel alvo por decaimento radioativo no voxel fonte, com ambos os voxel pertencentes em um meio homogêneo de tecido<sup>(13)</sup>. O fator *S* em termos de voxel pode ser expresso conforme a equação 10:

Equação 10. Fator *S* utilizado na dosimetria por voxel.

$$S(voxel_k \leftarrow voxel_s) = \sum_{i=0}^N \Delta_i \frac{\varphi_i(voxel_k \leftarrow voxel_s)}{m_{voxel_k}}$$

Os valores de *S* já são tabulados e foram estimados utilizando simulação de Monte

Carlo<sup>(13)</sup>. A atividade acumulada a cada voxel é estimada a partir da quantificação de atividade em imagens SPECT ou PET, resultando em imagens paramétricas de dose absorvida calculada com dimensões similares ao voxel da imagem original.

A dosimetria baseada em voxel tem se mostrado eficaz para avaliar com maior precisão a dose absorvida pelos órgãos em risco e pelo tumor, como medida do potencial efeito terapêutico na terapia com radionuclídeos dirigida a receptores de peptídeos (PRRT) empregando análogos de somatostatina<sup>(14, 15)</sup>.

### **1.3. Dosimetria e radiobiologia**

De modo geral, a distribuição de radiofármacos terapêuticos dentro de tumores sólidos não é homogêneo, devido à incapacidade das moléculas de penetrar, uniformemente, em diferentes regiões do tumor. Dentre os fatores que impossibilitam a distribuição homogênea estão as diferenças na vascularização, perfusão tecidual e mesmo nas densidades do local de ligação das células tumorais<sup>(16)</sup>. Essa distribuição não homogênea do radiofármaco, acarretará uma heterogeneidade dosimétrica, ou seja, diferenças nas doses absorvidas por diferentes volumes tumorais.

A deposição de energia dentro das células é um processo aleatório. A absorção dessa energia pelas células pode induzir alterações moleculares que podem levar à morte celular. Embora, este seja um processo de natureza estocástico, vale ressaltar, que a medida que a dose aumenta, um número maior de células morrerão devido ao comprometimento do funcionamento do tecido. Os processos de natureza estocástica são os que surgem do acaso e possuem maior probabilidade de ocorrer quanto maior for a dose.

Quando há interação da radiação com a matéria, as principais lesões são ocasionadas no DNA<sup>(17)</sup>. Essas lesões podem ocorrer de forma direta ou indireta, ocasionadas pela interação dos radicais livres com o DNA. A distribuição das ionizações no DNA e o tipo de dano criado, dependem do tipo da partícula incidente e de sua energia. Quando as células são expostas de forma aguda à radiação ionizante, sua capacidade de divisão diminui em função da radiação. Há uma curva que representa de maneira gráfica o número de células sobreviventes após interação da radiação com a matéria (figura 6). A forma da curva de sobrevivência depende da densidade de ionizações. Para radiações do tipo beta ( $\beta$ ), a curva segue um perfil linear quadrático e a representação matemática desse

perfil é apresentado na equação 11.

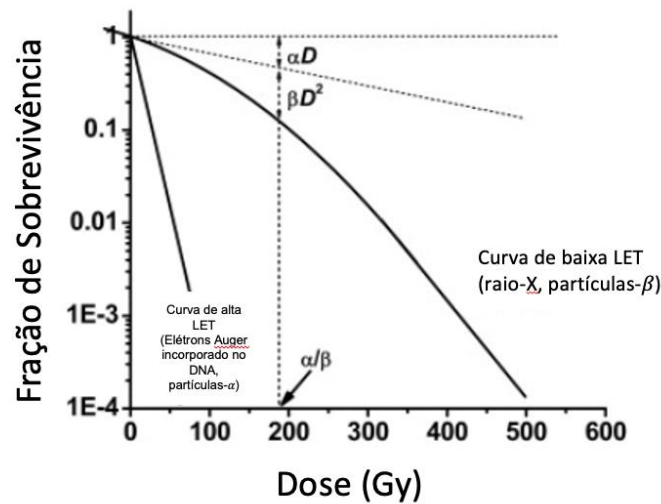


Figura 6. Curva representativa da fração de sobrevivência celular em relação a deposição de dose. (Imagem retirada *Therapeutic radionuclides: biophysical and radiobiologic principles*, Kassis, A. I., 2008).

Equação 11. Representa matemática do modelo linear quadrático.

$$-\ln SF = \alpha D + \beta D^2$$

Sendo o termo  $\alpha$  e  $\beta$  parâmetros relacionados com a radiosensibilidade,  $D$  a dose administrada e  $SF$  refere-se à fração de sobrevivência. O modelo linear quadrático é bastante empregado para explicar os efeitos do fracionamento e da taxa de dose (equação 11). É um modelo que pode ser aplicado a tecidos normais e tumorais, que possibilita maior aplicação à avaliação de como a distribuição de radiação pode impactar no equilíbrio entre a probabilidade de eficácia terapêutica e complicações para o tecido saudável. Esse modelo é bastante empregado na radioterapia e pode ser usado como suporte para intercomparações entre outras modalidades terapêuticas, como a terapia com radionuclídeos<sup>(16)</sup>.

Como mencionado anteriormente, a terapia com radionuclídeos faz uso de radioisótopos emissores de radiação corpuscular, partícula beta ( $\beta$ ), partícula alfa ( $\alpha$ ), elétrons Auger. Esse tipo de radiação tem curto alcance dentro dos tecidos e possui grande capacidade de interação, ocasionando danos ao tecido, por meio da radiação absorvida e pelo efeito biológico. Essa radiação absorvida pelo corpo pode causar ionizações e/ou excitações a nível atômico. A quantidade de ionizações e excitações produzidas durante essa interação da radiação com a matéria, tecido biológico, está relacionada com a capacidade das partículas e fótons liberarem energia em seu trajeto no meio em que estão

contidas, definidas pela transferência linear de energia - LET (*Linear Energy Transfer*).

Grande parte do refinamento dos conceitos da relação entre dose de radiação e seus efeitos terapêuticos vem dos estudos de radioterapia externa. A radioterapia utiliza feixe externo de fótons de megavoltagem fornecendo uma dose fracionada em exposições de curto período e com alta taxa de dose. No tratamento tenta-se, por meio do planejamento, minimizar os efeitos causados nos tecidos adjacentes, pelo feixe de elétrons ou fótons. O planejamento é feito por meio de um delineamento do local ao qual se deseja irradiar. Esse local é classificado em GTV (*Gross Tumor Volume*), CTV (*Clinical Target Volume*), PTV (*Planning Target Volume*), TV (*Treatment Volume*) e IV (*Irradiated Volume*) e a partir disto é definido o isocentro e quantidade de feixes utilizados para irradiar o volume desejado (Figura 7). O feixe muitas vezes irradia tecidos saudáveis, limitando assim a dose.

O planejamento na radioterapia é baseado nos níveis de dose específico ao tipo de tumor e órgão de risco na região irradiada. Esses níveis de dose são escolhidos de maneira que uma maior dose seja entregue ao tecido tumoral, evitando uma alta dose nos órgãos e tecidos adjacentes sensíveis a radiação. Uma modalidade usada na radioterapia é o IMRT (*Intensity Modulated Radiation Therapy*) que usa campos de radiação não uniforme, otimizado por computadores, que fornece uma alta dose de radiação ao tumor, enquanto limita a radiação para os tecidos normais. Com essa técnica a região do tumor recebe altas doses, porém um volume maior de tecido normal é exposto a radiação de baixa dose<sup>(18)</sup>.

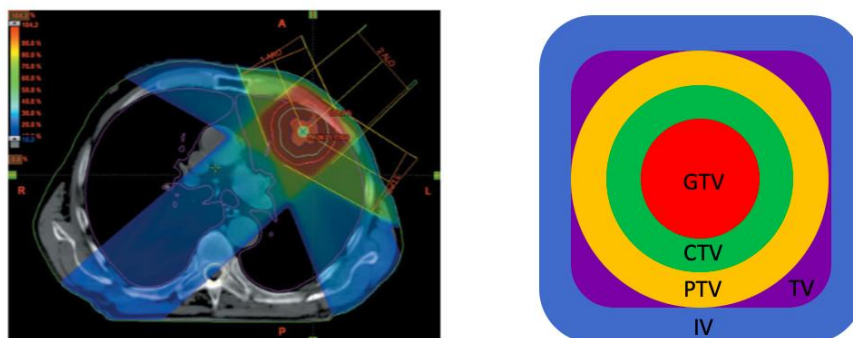


Figura 7. Modelo de planejamento realizado na radioterapia (imagem a esquerda) e as regiões de delineamento em que serão irradiadas durante o tratamento (Imagem retirada do livro *Practical Radiotherapy Planning*, 2009).

### 1.3.1. Dose Biologicamente Efetiva

A terapia com feixe externo, empregada na radioterapia, desenvolveu conceitos que

relacionam a dose de radiação aplicada para variáveis como a taxa de irradiação e capacidade de recuperação biológica do tecido. As células e tecidos biológicos possuem capacidade para reparar os danos induzidos pela radiação e a estimativa desse efeito no tecido deve ser considerada em modelos biológicos. Cada tipo de tecido apresenta uma resposta diferente as radiações, sendo que os cinco Rs da radiobiologia (reparação, repopulação, reoxigenação, redistribuição e radiosensibilidade intrínseca) mostram o processo de reação da célula ou tecido a reparar os danos causados pela radiação. O modelo que melhor descreve a sobrevivência das células, após a irradiação, é o modelo linear-quadrático, como apresentado anteriormente. Outros parâmetros, derivados do modelo linear-quadrático, foram estabelecidos, a princípio pela radioterapia, para avaliar quantitativamente os efeitos biológicos em diferentes padrões de distribuição de dose. Um destes parâmetros é a Dose Biologicamente Efetiva (BED – *Biologically Effective Dose*), que permite avaliar quantitativamente os efeitos biológicos associados a diferentes meios de deposição da radiação no tecido em esquema de fracionamento de dose durante a terapia<sup>(19)</sup>. Na terapia com radionuclídeos este parâmetro pode ser expresso matematicamente como mostrado abaixo:

Equação 12. Expressão usada para determinar a Dose Biologicamente Efetiva.

$$BED_J = -\ln \frac{(SF_J)}{\alpha}$$

Onde  $J$  refere-se a  $j$ -ésima distribuição e os demais termos são os mesmos que compõem a expressão do modelo linear quadrático

### 1.3.2. Dose Uniforme Equivalente

Outro parâmetro bastante aplicado para avaliação da distribuição de dose no tecido é a Dose Uniforme Equivalente (EUD – *Equivalent Uniform Dose*). Esse parâmetro deriva da definição da Dose Biologicamente Efetiva. Conceitualmente, este parâmetro considera que as doses distribuídas de forma não homogênea dentro do órgão são convertidas em uma dose uniforme, que resultaria no mesmo efeito biológico. A dose uniforme equivalente é uma quantidade dependente de um modelo, sendo estimado de maneira empírica<sup>(19-21)</sup>. O objetivo dele é considerar a inevitável falta de homogeneidade das distribuições de dose em terapias com radiação ionizante. Na terapia com radionuclídeos este parâmetro pode

ser expresso matematicamente como mostrado na equação 13, abaixo:

Equação 13. Avaliação da EUD na terapia com radionuclídeos.

$$EUD = -\frac{1}{\alpha} \ln(S(\alpha))$$

Sendo  $S(\alpha)$  a fração de sobrevivência para uma distribuição de dose não uniforme.

Assim como no caso da radioterapia por feixe externo, é esperado que uma distribuição heterogênea de uma determinada dose de radiação reduza seu efeito tecidual. Há estudos de terapia com radionuclídeos que indicam o fracasso terapêutico quando a distribuição da dose dentro do tumor não é homogênea. <sup>(22)</sup>.

#### **1.4. Imagens por emissão tomográfica**

A tomografia por emissão é uma modalidade de imagem médica que utiliza um radiotraçador injetado no corpo do paciente, gerando imagens que fornecem informações fisiológicas. Os equipamentos PET (*Positron Emission Tomography*) e SPECT (*Single Photon Emission Computed Tomography*) permitem obter imagens de tomografia por emissão para avaliar a distribuição espacial de metabólitos tais como a glicose, o fluxo sanguíneo, concentração de receptores, detecção de alguns tumores e localização de doenças arteriais coronarianas.

A tomografia por emissão é considerada uma imagem funcional e se distingue das imagens de tomografia computadorizada convencional, que gera imagens com melhor caracterização de estruturas anatômicas.

##### **1.4.1. *Positron Emission Tomography* (PET)**

O equipamento PET detecta a biodistribuição de radiofármacos marcados com radioisótopos emissores de pósitrons, a anti-partícula do elétron. O pósitron liberado interage com um elétron, toda a sua massa de repouso é convertida em um par de fótons de aniquilação, emitidos em sentidos opostos, cada um com energia de 511 keV. Os fótons gerados após o processo de aniquilação são registrados por um par de detectores, conectados



eletricamente, dentro de uma janela de coincidência. Sendo assim, assume-se que a origem do evento de aniquilação do par elétron-pósitron ocorreu em algum lugar ao longo da linha imaginária de resposta, que conecta o par de detectores ativados <sup>(23)</sup>.

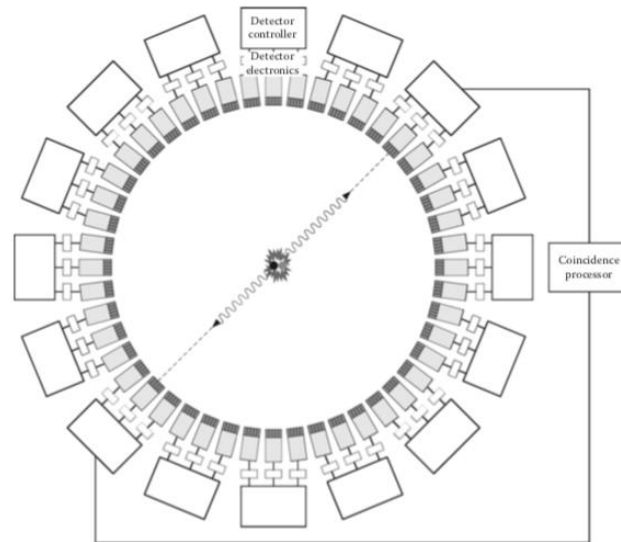


Figura 8. Esquema de detecção por coincidência do PET/CT. (Imagem retirada do livro *Physics of PET and SPECT Imaging*, 2017).

Os equipamentos PET utilizam fotomultiplicadoras e um analisador de altura de pulso. A fotomultiplicadora é usada para converter os fótons que colidem no cristal cintilador em sinal elétrico, que em seguida são analisados pelo analisador de altura de pulso. Este analisador verificará se a energia que gerou o pulso está dentro do limiar da janela energética<sup>(6, 24)</sup>. Os eventos de coincidência detectados pelo equipamento podem ser eventos de coincidência verdadeira, coincidência de espalhamento e coincidência aleatória. Nas coincidências verdadeiras os fótons emitidos possuem energia de 511 keV, nas coincidências de espalhamento essa energia é menor que 511 keV e nas coincidências aleatórias os fótons possuem energia maior ou igual a 511 keV.

Na coincidência de eventos aleatórios ocorre quando dois fótons de 511 keV, formados por eventos de aniquilação de dois pósitrons diferentes, e são detectados por detectores conectados na mesma janela de coincidência. Na coincidência de eventos de espalhamento ocorre pela radiação de aniquilação que surgem do espalhamento Compton enquanto passam pelo corpo, devido a alta energia são espalhados sem muita perda de energia.

Os detectores que compõem o *gantry* do equipamento precisam ser eficientes para

detector os fótons de 511 keV que incidem na superfície do cristal cintilador e fornecem informações sobre a localização espacial da interação do fóton com a matéria<sup>(25)</sup>.

#### 1.4.2. Single Photon Emission Computed Tomography

O equipamento SPECT utiliza radiofármacos marcados com radioisótopos que emite um fóton de raio gama em cada decaimento radioativo. Esse radiofármaco é injetado no paciente, em seguida raios gama são emitidos e assim o equipamento irá detectá-los. O *hardware* de imagem, do próprio equipamento, irá registrar o local de emissão para formação da imagem. A quantidade de radiofármaco administrada no paciente é restrita devido aos princípios de proteção radiológica, o que pode ser um limitante à qualidade da imagem, pois menos raios gama serão produzidos.

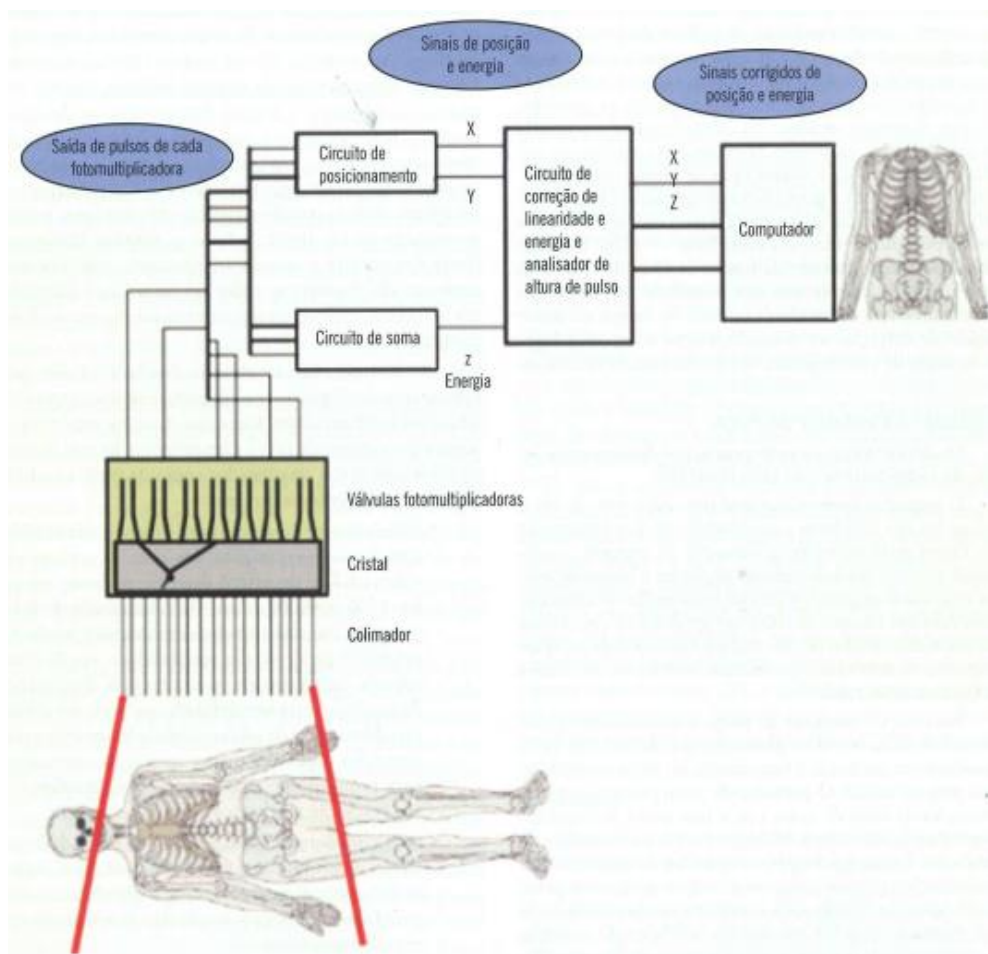


Figura 9. Esquema de procedimento de aquisição de imagem em equipamento de SPECT/CT (Imagem retirada do livro Medicina Nuclear: princípios e aplicações, 2017).

Antes da formação da imagem final, há algumas etapas e componentes importantes que irão auxiliar na formação de uma imagem de qualidade. Um destes componentes é o colimador, formado por uma camada espessa de um material com alto número atômico, em geral chumbo, que possui septos para coletar os fótons que saem do corpo do paciente. A principal função do colimador é selecionar os fótons emitidos em direção específica. Os fótons emitidos em direções não desejadas, são atenuados pelo próprio colimador<sup>(6, 24)</sup>. O colimador fica acoplado junto a fotomultiplicadora e existe uma série de colimadores disponíveis no mercado projetados com características específicas.

Outro componente essencial para formação da imagem é o cristal cintilador e o tubo fotomultiplicador. Após atravessar o colimador, os fótons irão atingir o cristal cintilador, no qual os raios gama serão convertidos em fótons de luz e posteriormente, convertidos em elétrons. Estes serão conduzidos até o tubo fotomultiplicador que fará a multiplicação do número de elétrons, por meio de dínodos acoplados na parede da fotomultiplicadora. Ao final do tubo é feita a coleta de um sinal elétrico suficiente para gerar uma informação mensurável ao computador, gerando as imagens de SPECT.

### **1.5. Uso da dose biologicamente efetiva e da dose uniforme equivalente no planejamento de radioterapia**

No planejamento de tratamento de radioterapia externa são necessárias informações sobre a distribuição da dose desejada. Por meio desta distribuição são determinadas as regiões de interesse, tais como o GTV, CTV, PTV e os *constraints*. E para estimar os valores de doses em órgãos adjacentes, na radioterapia são bastante empregados os histogramas de dose (DVH – *Dose Volume Histogram*). Porém os valores de DVH não consideram todos os parâmetros biológicos que podem ser determinantes para o resultado do tratamento. O conceito de Dose Biologicamente Efetiva e de Dose Uniforme Equivalente foram determinados, sendo o primeiro baseado no modelo linear quadrático<sup>(26)</sup>. O projeto QUANTEC (*Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic*) foi desenvolvido para tentar resumir os dados 3D de dose/volume de uma maneira que possa ser útil clinicamente<sup>(27)</sup>.

### **1.5.1. Teoria e aplicação da dose biologicamente efetiva e da dose uniforme equivalente na terapia com radionuclídeos.**

Assim como no caso da radioterapia externa, a eficácia da terapia com radionuclídeos deve estar relacionada a quantidade e a qualidade da distribuição do radioisótopo dentro do volume alvo e a radiosensibilidade do tecido<sup>(19)</sup>.

Com o crescimento substancial da terapia com radionuclídeos, existe a expectativa de que conceitos empregados no planejamento feito para terapia com feixes externos seja também utilizado nesta modalidade. Esta é apenas uma expectativa, pois há muitas variáveis envolvidas na determinação do efeito biológico dos radionuclídeos no tecido alvo. Para melhor abordar a questão da uniformidade (ou falta dela) nas distribuições de dose absorvida e suas implicações, seria interessante utilizar o modelo da radioterapia, utilizando histogramas dose-volume para representar as distribuições de dose na terapia com radionuclídeos. Ambos os parâmetros são bem estabelecidos na radioterapia, por outro lado, na terapia com radionuclídeos eles não são bem definidos.

A dose biologicamente efetiva, que utiliza o modelo linear-quadrático, usa os parâmetros de  $\alpha$  e  $\beta$  teciduais, pouco estabelecidos para medicina nuclear. A expressão matemática para a EUD na terapia com feixe externo deriva da equação que usa os mesmos parâmetros,  $\alpha$  e  $\beta$  teciduais, portanto com os limitantes atuais de conhecimento<sup>(22)</sup>.

Na medicina nuclear, as imagens de tomografia por emissão (PET ou SPECT) empregadas na dosimetria por voxel são uma representação limitada da distribuição real dos radioisótopos. Devido a flutuação estatística intrínseca do sistema de formação da imagem, há formação e introdução de ruído e de heterogeneidade que não corresponde a distribuição real do radiofármaco. Além disso, há evidências de que a heterogeneidade pode contribuir para o fracasso do tratamento com radionuclídeos e uma, possível, super ou subestimação da quantidade de energia depositada dentro do voxel<sup>(19, 28)</sup>. Ao lado das limitações devido a resolução espacial do equipamento, é esperada a introdução de erro na estimativa de atividade em volumes menores que a resolução espacial das imagens de tomografia por emissão e conseqüente efeito de volume parcial<sup>(29, 30)</sup>.

## **1.6. Limitantes no uso de EUD na dosimetria por voxel em medicina nuclear**

### **1.6.1. Flutuação estatística nas imagens PET e SPECT**

As imagens digitais são formadas por um número limitado de pequenos elementos de imagem chamados de pixels, que armazenam valores discretos de contagens ou unidades de atividade. No caso de imagens volumétricas o menor elemento da imagem, no qual são armazenados os valores discretos, é denominado voxel. Estes valores são digitalizados e armazenados sob forma de matrizes numéricas na memória do computador.

Uma imagem digitalizada é dividida em elementos de área, o valor correspondente a cada elemento traduz uma informação de interação. Quando os fótons interagem na superfície do cristal cintilador, durante um intervalo de tempo, o número acumulado de detecções é um valor com flutuação estatística. A distribuição estatística que melhor modela os sucessivos valores de detecções ocorridas no pixel é a Distribuição de Poisson. Em medicina nuclear utilizamos a taxa de decaimento radioativo obedece o comportamento de uma função exponencial e podendo, ocorrer entre as medidas, variações aleatórias de um momento para o outro. O número de contagens registradas em sucessivas medições não é o mesmo, dado que resultados diferentes podem ser obtidos de uma medida para a seguinte. As medidas estão sujeitas a flutuação estatística que podem representar incerteza nas medidas, sendo uma fonte de imprecisão e erro estatístico.

### **1.6.2. Resolução espacial e perda de contraste**

A resolução espacial é um parâmetro que se refere a capacidade do sistema de imagem em determinar e mostrar na imagem um pequeno objeto de alto contraste. A resolução espacial também pode ser definida como o tamanho de um objeto que pode ser visto. No caso de imagens médicas, a resolução espacial é descrita pela quantidade da frequência espacial. Normalmente tecido moles e grandes, possuem frequência espacial baixa, de modo geral, sistema de imagem com alta frequência espacial tem melhor resolução espacial<sup>(31)</sup>. Imagens com bordas mais finas e pequenas podem produzir imagens desfocadas, ao invés de imagens com bordas definidas e nítidas<sup>(6)</sup>. A resolução espacial é medida, tomando a largura total à metade da máxima amplitude FWHM (*Full Width at Half Maximum*), de uma função de dispersão (ou espalhamento) de um ponto (PSF – *point*

*spread function*)<sup>(32)</sup>. A Função de Transferência de Modulação (*modulation transfer function* - MTF) é a transformada de Fourier da função de resposta que pode descrever aspectos mais complexos da resolução espacial. O MTF prevê a resposta do sistema de detecção às frequências espaciais da imagem de radiação<sup>(33)</sup>. Geralmente, objetos com alta frequência espacial são mais difíceis de visualizar do que os que possuem baixa frequência espacial, sendo assim, objetos pequenos possuem alta frequência e por isso são mais difíceis de visualizar. O efeito de volume parcial (PVE) também é outro limitante que pode ter impacto significativo quando o tamanho da estrutura em análise é melhor que a resolução do sistema de imagem. Esse efeito é relacionado à amostragem da imagem, dimensões da estrutura analisada e pode também, ter relação com a medida de concentração de radiofármaco dentro do tecido ou órgão estudado. Esse efeito introduz um desfoque devido a limitada resolução espacial do sistema de imagem. Além da limitação devido a resolução espacial, há também a limitação devido a amostragem da imagem. As intensidades de sinal geradas em cada voxel são produzidas pela média das intensidades de sinal no próprio voxel, além do voxel vizinho e mesmo em sistema de imagens com alta resolução espacial, como a ressonância magnética, há efeito de volume parcial devido a amostragem da imagem<sup>(30)</sup>. O PVE pode afetar de maneira significativa as imagens de maneira quantitativa, subestimando ou superestimando parâmetro da imagem, ou qualitativa.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. Objetivo Primário**

- Avaliar parâmetros relacionados à incerteza da distribuição de radiofármaco nas imagens tomográficas por emissão (PET e SPECT) e seu impacto na dosimetria por voxel, com ênfase na heterogeneidade de dose e possível aplicabilidade do EUD na terapia com radionuclídeos.

### **2.2. Objetivos Secundários**

- Estudo dos fatores de incerteza na distribuição da atividade em imagens de emissão e no cálculo de dose.
- Determinar qual a flutuação estatística esperada em estudos PET/CT e SPECT/CT com diferentes protocolos de aquisição e processamento e como se dá a propagação desta flutuação nas imagens paramétricas de dose.
- Avaliar a influência de diferentes processamentos nas imagem paramétricas de dose absorvida e seu impacto na heterogeneidade.
- Estudar a perda de contraste devido à resolução espacial em estudos PET/CT e SPECT/CT empregados para a dosimetria por voxel e como se dá a propagação desta perda de contraste nas imagens paramétricas de dose absorvida.

### 3. MATERIAIS E MÉTODOS

#### 3.1. Estudo Experimental

O estudo foi desenvolvido com base em imagens de simuladores (*phantom*) já utilizados para o controle de qualidade dos equipamentos de PET/CT e SPECT/CT.

As imagens de PET/CT foram adquiridas em equipamento da *General Electric* (GE), modelo Discovery PET/CT 710 localizado no serviço de Medicina Nuclear do Instituto de Radiologia da Faculdade de Medicina da USP (figura 10 - direita). As imagens de SPECT/CT foram adquiridas em equipamento da Siemens, modelo Symbia T Series SPECT/CT localizada no serviço de Medicina Nuclear do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) (figura 10 - esquerda). Ambos os equipamentos estavam em plenas condições de uso, com os testes de controles de qualidade exigidos pelo fabricante e pela Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN), todos dentro da periodicidade e dos limites considerados aceitáveis pelo fabricante.



Figura 10. Equipamentos de SPECT/CT (esquerda) e PET/CT (direita) utilizados.



### 3.2. Simuladores utilizados

Para desenvolvimento do estudo e avaliação das limitações apresentados na introdução foram utilizados os seguintes simuladores:

- *Jaszczak Phantom* possui  $6900 \text{ cm}^3$  de volume, é utilizado para avaliação da qualidade da imagem em SPECT/CT. No interior do simulador há três regiões distintas utilizadas para avaliar uniformidade, resolução espacial e contraste de imagem. Na avaliação do contraste o simulador possui 6 esferas sólidas com diâmetro de 9,5 mm, 12,7 mm, 15,9 mm, 19,1 mm, 25,4 mm, 31,8 mm. Para avaliação da resolução espacial, há região contendo hastes de 4,8 mm, 6,4 mm, 7,9 mm, 9,5 mm, 11,1 mm, 12,7 mm de diâmetro, justapostos em 6 conjuntos de seções (figura 11).



Figura 11. *Jaszczak Phantom* utilizado no experimento. A imagem central mostra a região em que há “fatias de pizza”.

- Simulador *flood* de varredura possui  $5640 \text{ cm}^3$ . *Phantom* cilíndrico utilizado para avaliação do SUV (*Standardized Uptake Value*) da imagem de PET/CT.



Figura 12. Imagem do simulador *flood* cilíndrico utilizado.

- NEMA *Image Quality phantom* possui  $9830 \text{ cm}^3$  de volume (figura 13). Este simulador possui formato semelhante ao corpo humano, é feito de acrílico e composto por 6 esferas ocas, com diâmetro interno de 37 mm, 28 mm, 22 mm, 17 mm, 13 e 10 mm. Além disso, o simulador também possui uma parte cilíndrica central, preenchida com pequenas esferas de isopor que simula o tecido pulmonar. Este simulador é utilizado para avaliação das características de desempenho do PET de acordo com o padrão NEMA NU 2-2007<sup>(34)</sup>.

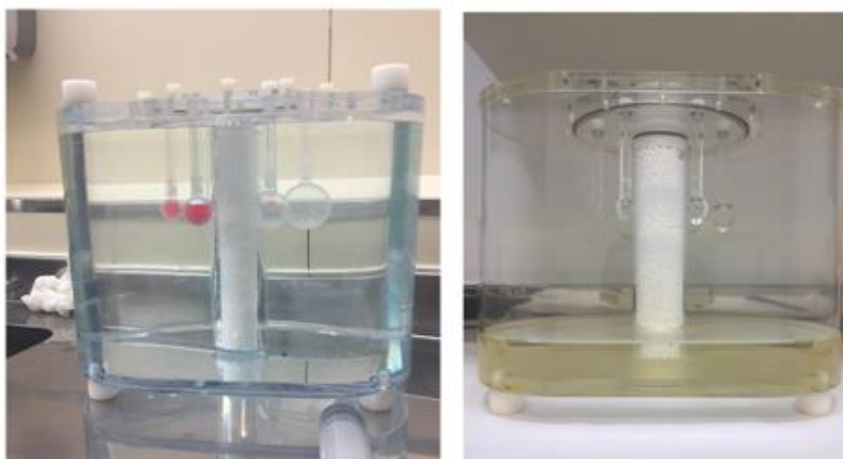


Figura 13. Simulador NEMA *image quality phantom*.

- *Flangeless Esser PET Phantom* possui  $6076 \text{ cm}^3$ , diâmetro interno de 20,4 cm e altura interna de 18,6 cm, com espessura da parede do cilindro de 6,4 mm (figura 14). O simulador também possui hastes com diâmetro de 4,8 mm, 6,4 mm, 7,9 mm, 9,5 mm, 11,1 mm, 12,7 mm e uma região semelhante ao *phantom* Jaszczak. Também há

cilindros internos, 2 sólidos e 4 preenchíveis com diâmetros de 9,5 mm, 12,7 mm, 15,9 mm, 19,1 mm, 25,4 mm 31,8 mm.

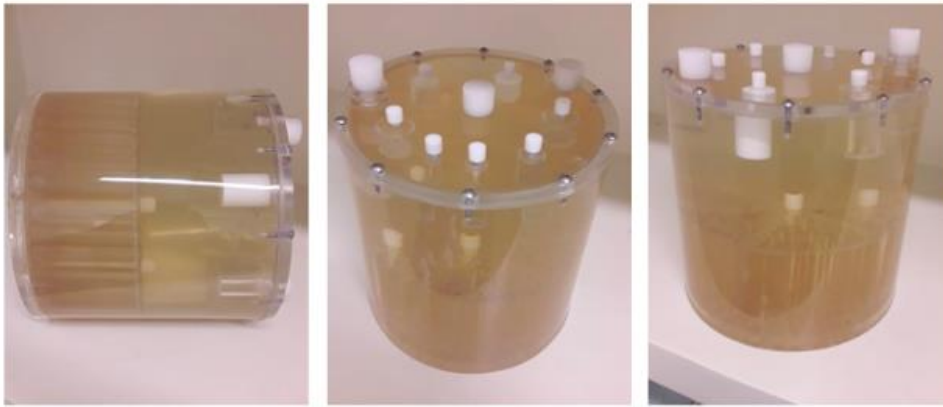


Figura 14. *Flangeless Esser PET phantom*.

### 3.3. Descrição dos experimentos realizados no equipamento PET/CT

#### 3.3.1. Uniformidade

As aquisições com o simulador *flood* foram realizadas no equipamento PET/CT. O simulador foi preenchido com solução aquosa de  $^{18}\text{F}$ -FDG com atividade de 55,5 MBq, tendo no momento da aquisição 27,15 MBq de atividade. As imagens foram adquiridas em protocolo cerebral em *List Mode*, matriz de 256 x 256, pixel de 1,17 mm x 1,17 mm e correção de atenuação feita com CT de 120 kVp e 10 mA. As reconstruções foram feitas em VUE Point HD (OSEM – *Ordered Subset Expectation Maximization*) e variando os números de *subsets* em 24, 16, 4 e as iterações em 10, 4, 2. A aquisição em *List Mode* levou 14 horas e os processamentos foram realizados em intervalo de tempo, levando em consideração, que houvesse dentro do simulador 40%, 25%, 10%, 4%, 2,5% e 1% da concentração de atividade inicial e estabelecido tempo de 20 minutos por frame.

### 3.3.2. Resolução espacial

O estudo da resolução espacial do PET/CT foi realizado conforme protocolo estabelecido pela NEMA-NU 2007<sup>(34)</sup> (*National Electrical Manufacturers Association*) com matriz de 192 x 192, pixel de 2,6 mm x 2,6 mm e as reconstruções foram feitas em VUE Point HD. Foram preparadas 3 fontes pontuais colocadas em tubos capilares, com 185 MBq/mL de <sup>18</sup>F-FDG e posicionadas conforme estabelecido pelo protocolo NEMA-NU 2007. A partir das imagens adquiridas utilizamos o software Fiji, versão 2.0.0-rc-69/1.52p, para traçar uma linha de perfil da imagem, ou seja, uma curva gaussiana, que permite estimar o FWHM. Também foi realizada aquisição com o *phantom* Jaszczak, preenchido com 370 MBq de <sup>18</sup>F-FDG e utilizado protocolo cerebral. Após aquisição, foi utilizado o *software* Horos v3.3.6 para visualizar as imagens, principalmente a região com hastes de diferentes tamanhos (figura 15).

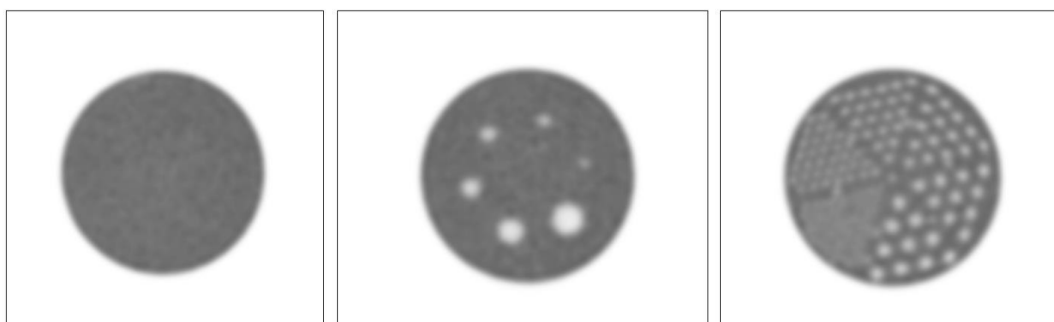


Figura 15. Imagem das diferentes regiões do simulador.

### 3.3.3. Contraste

O estudo do contraste da imagem foi realizado com 3 aquisições de imagens alterando as concentrações de atividade em 8:1, 4:1, 2:1 (esferas: BG), de acordo com o estabelecido pelo NEMA-NU 2007<sup>(34)</sup>. Na aquisição com concentração 4:1 o simulador foi preenchido com solução aquosa de <sup>18</sup>F-FDG com 85,10 MBq, sem atividade residual. Essa atividade foi adicionada em ¼ do volume total do *phantom*, parte dessa solução foi retirada para preencher as 4 esferas quentes, de 22 mm, 17 mm, 13 mm e 10 mm. No momento da aquisição a atividade presente era de 55,5 MBq.

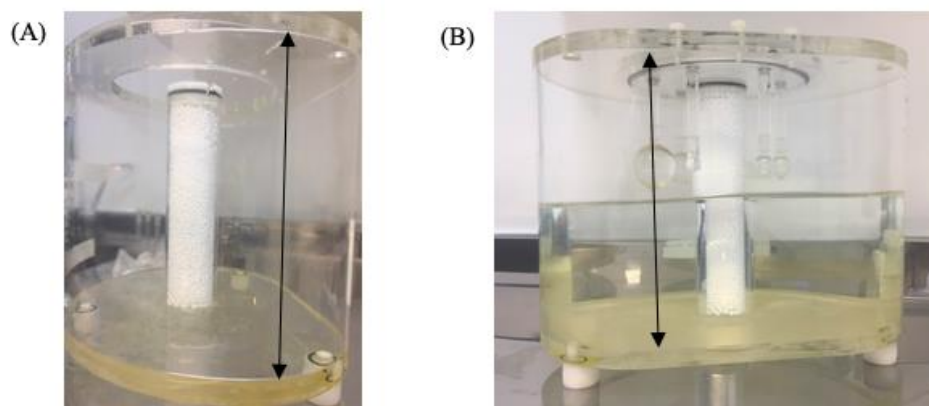


Figura 16. (A) Simulador com altura interna de 19,5 cm, no qual foi preenchido com solução aquosa até a altura de 4,8 cm. (B) *Phantom* preenchido até altura de 9,75 com solução aquosa.

O procedimento foi realizado, também, para as concentrações 2:1 e 8:1 de solução aquosa dentro do simulador. Para a aquisição 2:1 o simulador foi preparado com 161,32 MBq de  $^{18}\text{F}$ -FDG (figura 16). A essa atividade foi adicionada água até a altura de 9,75 cm, equivalente a  $\frac{1}{2}$  do volume total do simulador. Parte deste volume foi retirado para preenchimento das esferas. No momento da aquisição a atividade presente foi de 120,25 MBq. Para realizar a aquisição com concentração de 8:1, o simulador foi preparado com 50,69 MBq. Essa atividade foi colocada em  $\frac{1}{8}$  do volume total do simulador e retirada parte da solução para preencher as esferas quentes. No momento da aquisição a atividade era de 27,7 MBq. Em todas as aquisições as imagens utilizaram TC para correção de atenuação e as reconstruções feitas em VUE Point HD, com matriz 256 x 256, frequência de corte de 2,0 mm, 4 iterações e 24 *subsets*. Esse protocolo é estabelecido pelo fabricante e seu posicionamento é mostrado na figura 17.

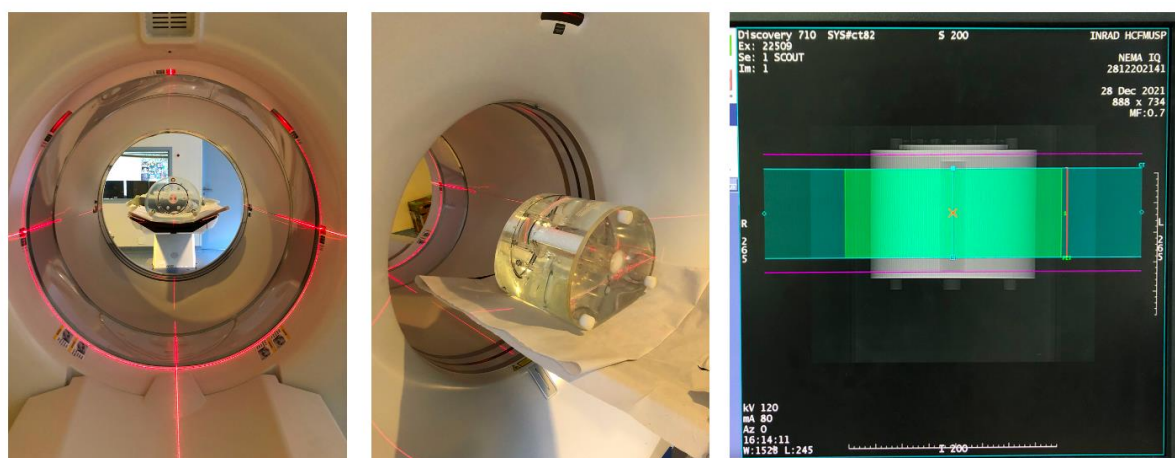


Figura 17. Posicionamento e aquisição do simulador *Image quality* no equipamento PET/CT.

As análises de contraste da imagem foram calculadas conforme padrão e instruções NEMA NU 2-2007<sup>(34)</sup> em que foram desenhadas ROIs, com mesmo diâmetro interno das esferas quentes e frias. No *slice* central das esferas, 12 ROIs com 37 mm de diâmetro, foram desenhadas na região de *background* desse *slice*. As ROIs foram desenhadas a 15 mm da borda e 15 mm de distância da ROI das esferas. A porcentagem de contraste  $Q_{H,j}$  para cada esfera quente ( $j$ ) foi determinada pela equação 14 abaixo.

Equação 14. Porcentagem de contraste na esfera quente.

$$Q_{H,j} = \left( \frac{\frac{C_{H,j}}{C_{B,j}} - 1}{\frac{a_H}{a_B} - 1} \right) * 100\%$$

Em que  $C_{H,j}$  é a média de contagens na ROI da esfera  $j$ ,  $C_{B,j}$  é a média de contagens na ROI do *background* da esfera  $j$ ,  $a_H$  é a concentração de atividade na esfera quente e  $a_B$  é a concentração de atividade no *background*. A porcentagem de contraste  $Q_{C,j}$ , para cada esfera fria  $j$  é determinada pela equação 15 abaixo.

Equação 15. Porcentagem de contraste na esfera fria.

$$Q_{C,j} = \left( 1 - \frac{C_{C,j}}{C_{B,j}} \right) * 100\%$$

### 3.4. Descrição dos experimentos realizados no equipamento SPECT/CT

#### 3.4.1. Uniformidade, contraste e resolução espacial

Para estudo da uniformidade, contraste e resolução espacial foi utilizado o *phantom* Jaszczak. As aquisições com o simulador foram realizadas no equipamento SPECT/CT. O simulador foi preenchido com solução aquosa de <sup>131</sup>I (iodeto de sódio) com atividade de 632,7 MBq. O simulador possui esferas sólidas de acrílico que permite estudo da imagem contendo lesões frias. Após injeção o simulador foi homogeneizado durante 20 minutos, para garantir uma melhor distribuição da atividade e em seguida posicionado no suporte de

cabeça, utilizado no protocolo. As imagens foram adquiridas em protocolo de SPECT cerebral e foi definido 850 mil contagens para cada uma das 120 projeções, com aquisição simultânea em ambos os detectores, matriz de 128 x 128, zoom de 1,0, tamanho de pixel de 4,79 mm x 4,79 mm e correção de atenuação feita com CT de 130 kV e 25 mA. A correção de espalhamento feita pelo método TEW (*Triple Energy Window*), com janela centrada no fotopico de energia do iodo, de 364 keV, com abertura de 20% na janela central e 5% nas janelas acima e abaixo do central (Figura 18), conforme sugerido pelo estudo de Dewaraja et al<sup>(29)</sup>.

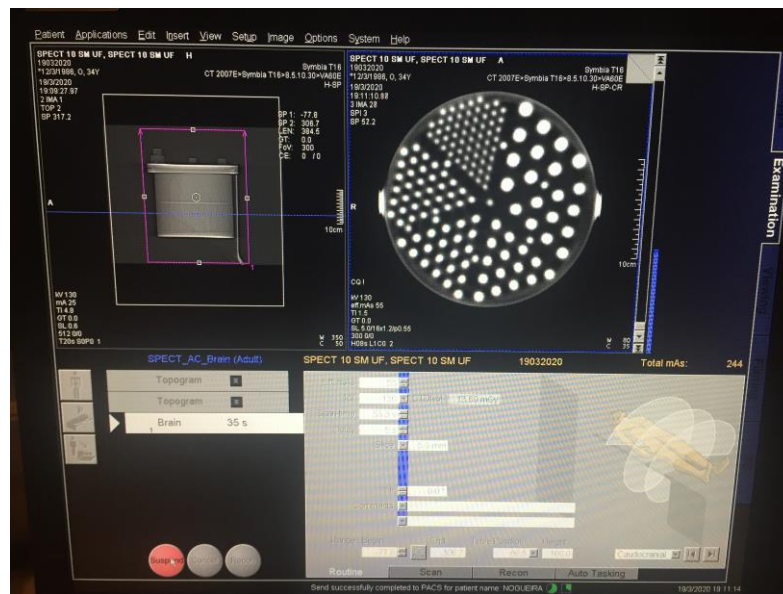


Figura 18. Imagem de tomografia utilizada para correção de atenuação nas imagens de SPECT/CT.

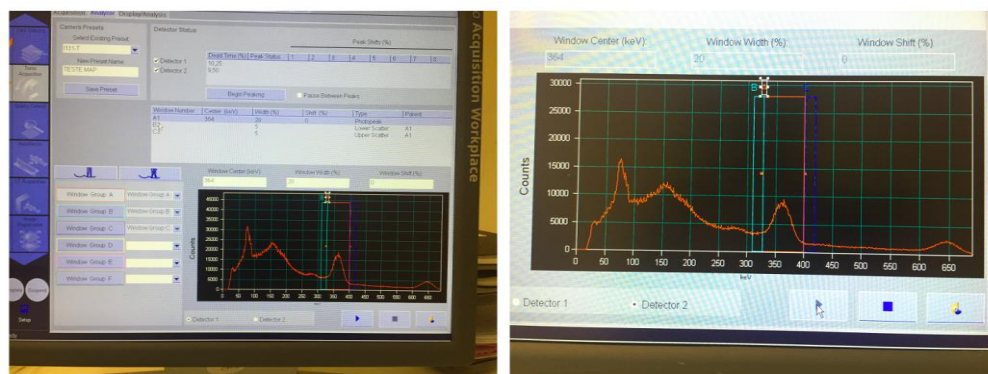


Figura 19. Método de correção de espalhamento com janela tripla, posicionando-se janelas acima e abaixo da janela do fotopico de energia do  $^{131}\text{I}$ .

A reconstrução das imagens tomográficas foi realizada com método iterativo (OSEM), variando os valores de *subsets* e número de iterações em 24, 16, 4 e as iterações

em 10, 4, 2, respectivamente. Não foi aplicado nenhum filtro para melhorar a qualidade da imagem, pois este poderia impactar no pós-processamento feito no programa Imalytics.

Para estudo da resolução espacial, foi realizado o mesmo processo utilizado na aquisição com o PET/CT, porém foi analisado a região do simulador em que aparece a região com as hastes de 12,7 mm, 11,1 mm, 9,5 mm, 7,9 mm, 6,4 mm e 4,8 mm. Utilizado o software Horos v3.3.6 para visualizar as imagens, o objetivo é visualizar a menor haste na região do simulador com hastes de diferentes tamanhos.

### 3.4.2. Contraste com lesões quentes

Para estudo do contraste em lesões quentes foi utilizado o *Flangeless Esser PET Phantom*. Estas aquisições foram realizadas no equipamento SPECT/CT. O simulador foi preenchido com solução aquosa de  $^{131}\text{I}$  (iodeto de sódio) com atividade de 436,6 MBq e 4 fontes internas preenchidas com  $\frac{1}{4}$  da solução condida no simulador. Após injeção o simulador foi homogeneizado durante 20 minutos, para garantir uma melhor distribuição da atividade e em seguida posicionado no suporte de cabeça, utilizado no protocolo. As imagens foram adquiridas, também, em protocolo de SPECT cerebral e foi definido 850 mil contagens para cada uma das 120 projeções, com aquisição simultânea em ambos os detectores, matriz de 128 x 128, zoom de 1,0, tamanho de pixel de 4,79 mm x 4,79 mm e correção de atenuação feita com CT de 130 kV e 25 mA. A correção de espalhamento feita pelo método TEW, com janela centrada no fotopico de energia do iodo, de 364 keV, com abertura de 20% na janela central e 5% nas janelas acima e abaixo do central. O tempo total de aquisição foi de 2 h 47 min. Os parâmetros utilizados para avaliação da qualidade da imagem foram o contraste médio (equação 16) e contraste máximo (figura 17), o COV (coeficiente de variação) (equação 18), SNR (*Signal Noise Ratio*) relação sinal ruído (equação 19) e o CNR (*Contrast Noise Ratio*) (equação 20). As equações abaixo mostram como foram cálculos os respectivos parâmetros. Onde  $V_B$  (valor de *background* - BG) é o valor de contagens na ROI localizada no *slice* mais uniforme do phantom e  $V_{média}$  e  $V_{máximo}$  (valor médio e máximo) é o valor de contagens na ROI desenhada.



Equação 16. Análise do contraste médio nas imagens, como recomendado pelo IAEA n. 06.

$$C_{média} = \frac{(V_{média} - V_{B_{média}})}{(V_{média} + V_{B_{média}})}$$

Equação 17. Análise do contraste máximo nas imagens como recomendado pela IAEA n. 06.

$$C_{máximo} = \frac{(V_{máximo} - V_{B_{máximo}})}{(V_{máximo} + V_{B_{máximo}})}$$

Equação 18. Equação utilizado para estimativa do Coeficiente de variação (*COV*) das imagens.

$$COV = \frac{V_{desvio-padrão}}{V_{média}}$$

Equação 19. Equação para estimativa do *SNR*.

$$SNR = \frac{V_{média} - V_{B_{média}}}{V_{desvio-padrão}}$$

Equação 20. Equação utilizada para estimativa do *CNR*.

$$CNR = \frac{C_{médio}}{COV}$$

### 3.4.3. Resolução espacial com fontes lineares

O estudo da resolução espacial foi realizado utilizando 4 fontes lineares posicionadas no centro do detector. Foram utilizados 4 tubos capilares com espessura interna de 1,0 mm, preenchidas com 2,77 MBq, 2,85 MBq, 2,59 MBq e 3,18 MBq. Utilizado protocolo de aquisição estática, com matriz de 1024 x 1024, critério de parada de 60 minutos por detector, zoom de 1,0, tamanho de pixel de 4,79 mm x 4,79 mm, distância entre fonte e colimador de 10 cm (figura 20). A correção de atenuação e de espalhamento foram realizadas seguindo a mesma metodologia descrita anteriormente.

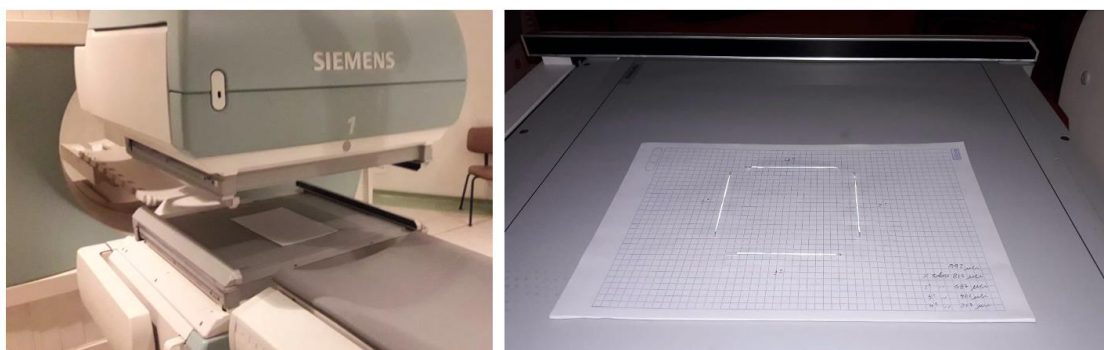


Figura 20. Posicionamento das fontes lineares no equipamento (imagem a esquerda) e fontes lineares utilizadas durante a aquisição (imagem a direita.)

Após aquisição das imagens foram utilizados os mesmos programas de visualização mencionados anteriormente e utilizada as imagens para traçar uma linha de perfil da imagem, ou seja, uma curva gaussiana, que permite estimar o FWHM, parâmetro relacionado a resolução espacial.

### 3.5. Processamento no *software* Imalytics

As imagens adquiridas foram salvas em formato DICOM e exportadas para o *software* Stratos, Imalytics (*Philips Technologie*, Aachen, Alemanha). Este programa é bastante utilizado em pesquisa e estudo de dosimetria interna. Utiliza imagens de PET e SPECT para cálculo de dose absorvida no voxel da imagem. O Stratos possibilita o cálculo da distribuição de dose absorvida no voxel por meio do método de convolução usando *Dose Volume Kernel* (DVK) conforme proposto no panfleto MIRD 17.

Ao todo obtivemos 126 imagens usadas para avaliação da introdução de incerteza nas imagens de uniformidade dos equipamentos de PET/CT e SPECT/CT. Para estudo das imagens de PET/CT, selecionamos o radioisótopo  $^{18}\text{F}$ , o tamanho de voxel de 4 mm, sendo único tamanho fornecido pelo *software* e o método trapezoidal para estimativa da atividade acumulada. E para o estudo das imagens de SPECT/CT foi selecionado voxel de 4,42 mm, este era o tamanho disponível no *software* mais próximo do tamanho do pixel da imagem de aquisição. Para as imagens de PET/CT não foi necessário ajustar o fator de calibração das imagens, pois essas imagens são formadas por pixel que armazenam informação de Bq/mL. Para as imagens de SPECT/CT o fator de calibração (Bq/contagens) foi calculado

para a reconstrução com 100% das contagens totais e posteriormente, ajustado para que todas as imagens correspondessem à mesma atividade final para estudo dosimétrico.

Para realizar o estudo de dosimetria nas 126 imagens foi desenhada uma ROI de 90 mm<sup>2</sup> na seção uniforme dos simuladores utilizado, não selecionando a região da borda da imagem e em seguida realizado o cálculo de dose da região selecionada.

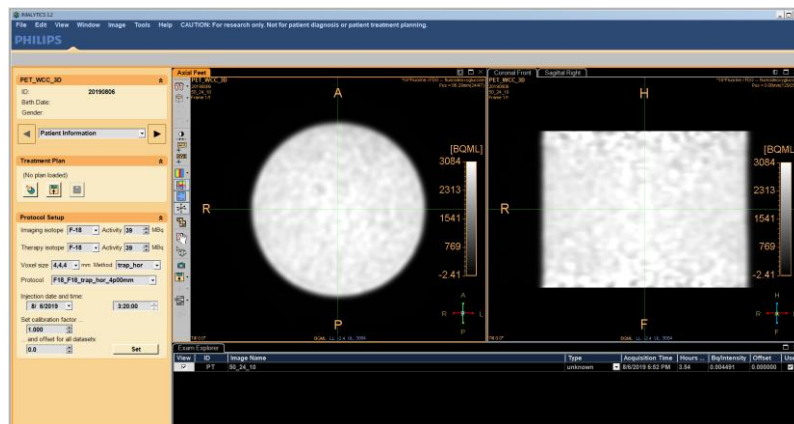


Figura 21. Interface do *software* Stratos.

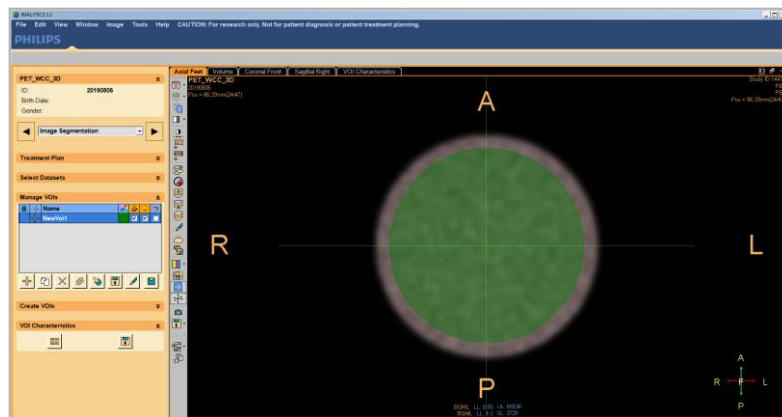


Figura 22. Seleção da ROI de 90 mm<sup>2</sup>, feita antes do cálculo de dose absorvida por voxel.

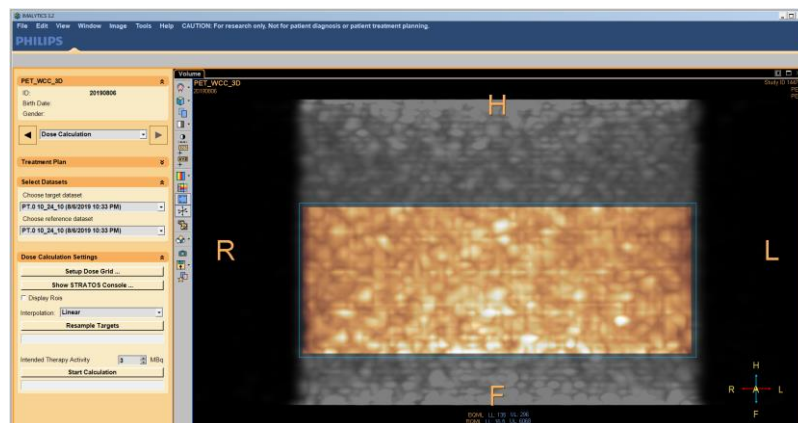


Figura 23. Região selecionada para realizar a estimativa de cálculo de dose absorvida.

O *software* retorna como resultado uma curva de histograma de dose volume (DVH), um histograma dose (DH), os valores correspondentes a dose absorvida e a imagem paramétrica de dose absorvida em formato DICOM. Ambos os histogramas apresentam a porcentagem de dose absorvida no voxel da imagem. As análises foram realizadas para cada uma das 126 imagens de PET/CT e SPECT/CT. Em seguida as imagens foram agrupadas em séries temporais, em sequências que chamamos de HCS (*High Concentration Sequence*) e outra série com 1/10 da concentração as imagens de 10%, 4%, 2.5%, 1% de concentração de atividade, que denominamos de LCS (*Low Concentration Sequence*). Para as sequências das imagens agrupadas foram considerados os intervalos de tempo apresentados na tabela 2 para composição da curva de atividade pelo tempo.

Tabela 2. Sequência de séries com alta e baixa concentração de atividade.

Sequência	Intervalo de Tempo	HCS e LCS [Concentração de atividades para cada tempo]
1	4 h; 24 h; 96 h; 168 h	HCS-1 [40% 100% 25% 10%]
		LCS-1 [4% 10% 2,5% 1%]
2	24 h; 120 h; 240 h; 360 h	HCS-2 [100% 40% 25% 10%]
		LCS-2 [10% 4% 2,5% 1%]
3	24 h; 96 h; 168 h; 336 h	HCS-3 [100% 40% 25% 10%]
		LCS-3 [10% 4% 2,5% 1%]
Legenda: h: horas, HCS: High Counts Sequence, LCS: Low Counts Sequence		

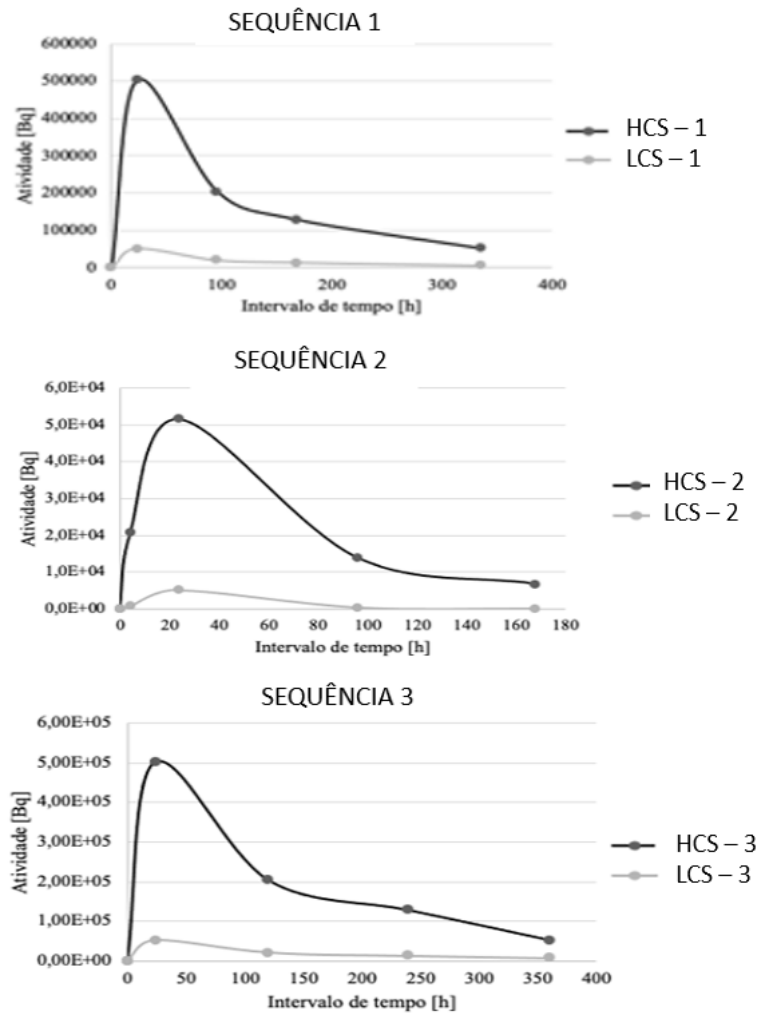


Figura 24. Curva TIA obtida para as sequências de HCL e LCS para imagens de PET/CT e SPECT/CT.

Essa mesma configuração foi utilizada para o estudo das sequências das imagens agrupadas adquiridas no PET e no SPECT.

Estes intervalos de tempos são próximos a intervalos sugeridos para dosimetria com  $^{131}\text{I}$ , no qual os intervalos de 4 h e/ou 24 h correspondentes a fase de acúmulo e 96 h a 168 h intervalo de eliminação<sup>(29)</sup>. Para essas imagens agrupadas o *software* gera uma imagem paramétrica de dose e uma curva de atividade acumulada ao longo do tempo (TIA – *Time Integrated Activity*) (figura 24). As imagens paramétricas de dose geradas pelo programa, tanto as imagens isoladas como as imagens agrupadas, foi estudado a introdução de incerteza nestas imagens.

### 3.6. Estatística

Os estudos estatísticos foram realizados utilizando software Microsoft Excel versão 16.54 (21101001) para verificação do teste de hipótese entre o desvio-padrão dos grupos.

A análise da média entre os grupos, foi utilizado o método One Way ANOVA e aplicado o teste  $F$  para verificação do desvio-padrão entre os grupos. Foi utilizado a plataforma online, *Statistics Kingdom*<sup>(35)</sup>, para estas análises. A mesma plataforma utilizada para verificar se as amostras eram distribuição normal.

## 4. RESULTADOS

### 4.1. Resultados obtidos nos experimentos com PET/CT

#### 4.1.1. Uniformidade

As aquisições com o simulador *flood* de varredura nas diferentes concentrações e protocolos de processamento são apresentadas abaixo, a partir da figura 25.

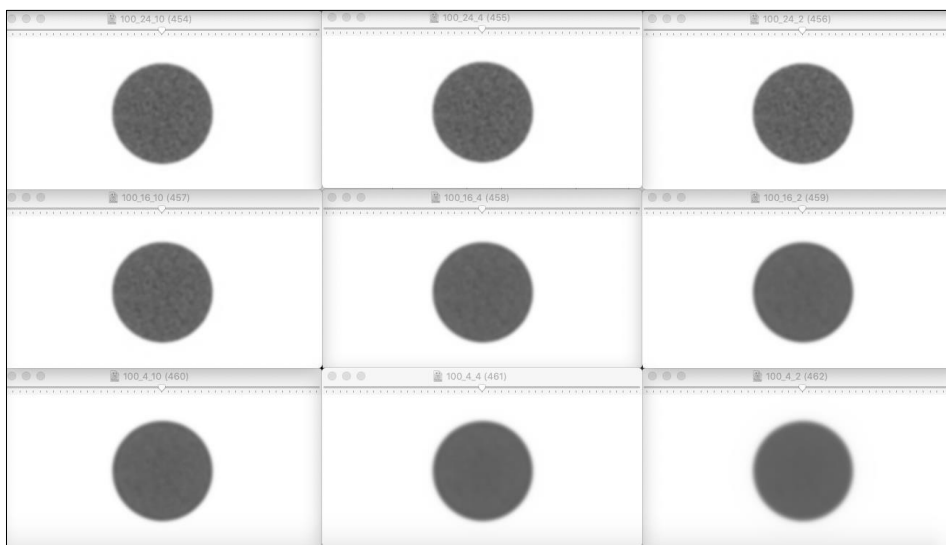


Figura 25. Imagens adquiridas no PET/CT com 100% da atividade inicial e realizando as variações no número de iterações (10, 4, 2) e *subsets* (24, 16, 4).

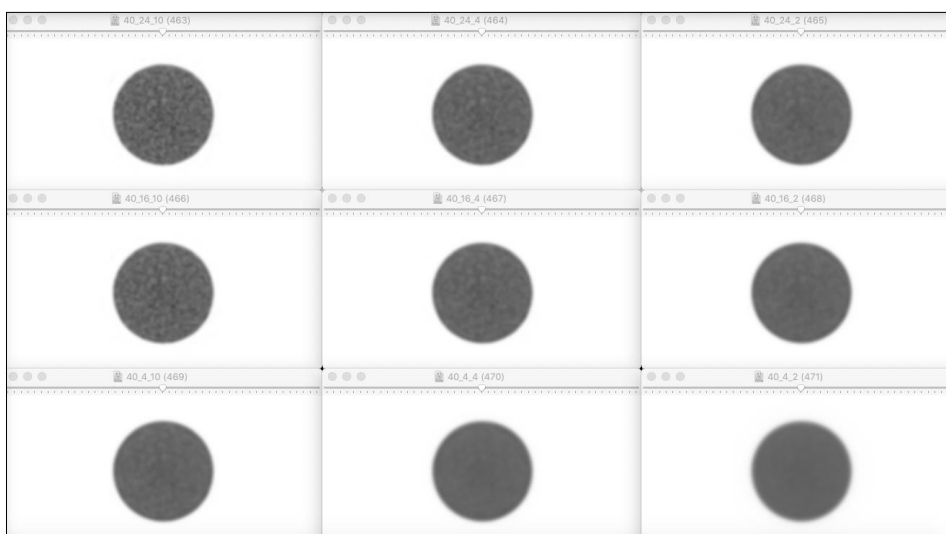


Figura 26. Imagens adquiridas no PET/CT com 40% da atividade inicial e realizando as variações no número de iterações (10, 4, 2) e *subsets* (24, 16, 4).

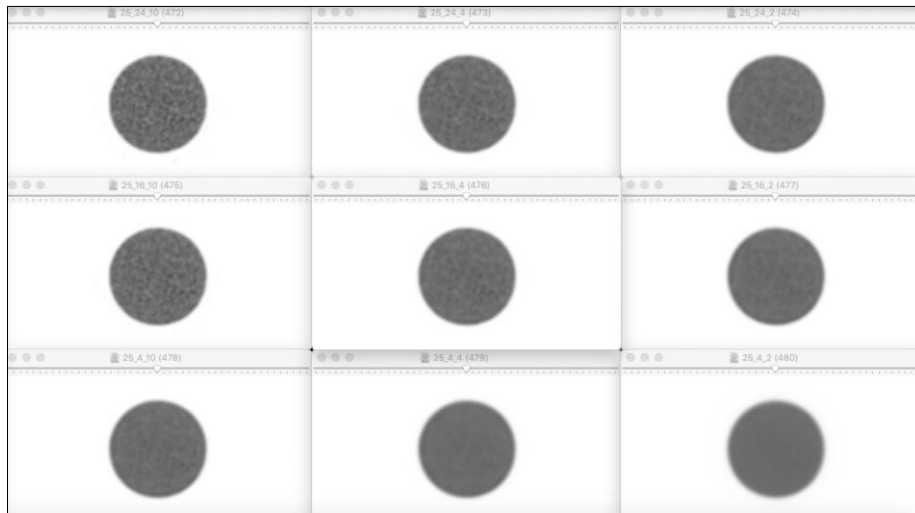


Figura 27. Imagens adquiridas no PET/CT com 25% da atividade inicial e realizando as variações no número de iterações (10, 4, 2) e *subsets* (24, 16, 4).

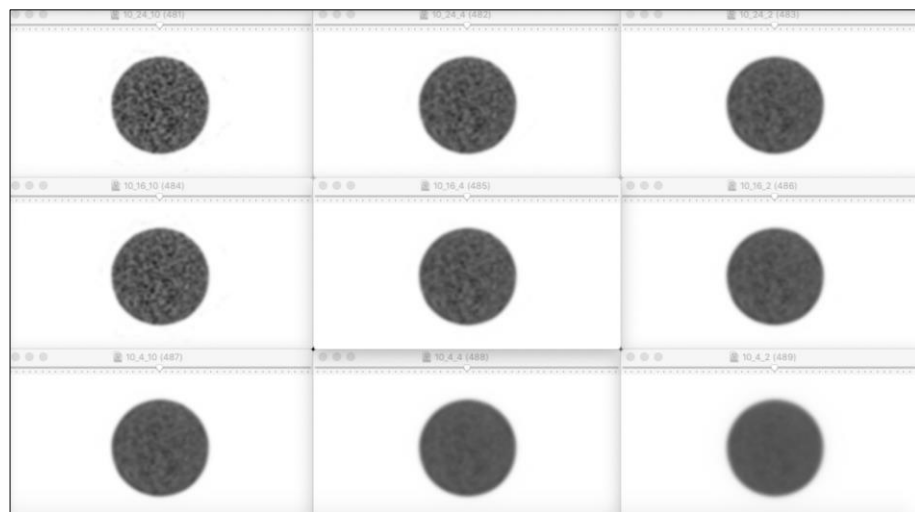


Figura 28. Imagens adquiridas no PET/CT com 10% da atividade inicial e realizando as variações no número de iterações (10, 4, 2) e *subsets* (24, 16, 4).

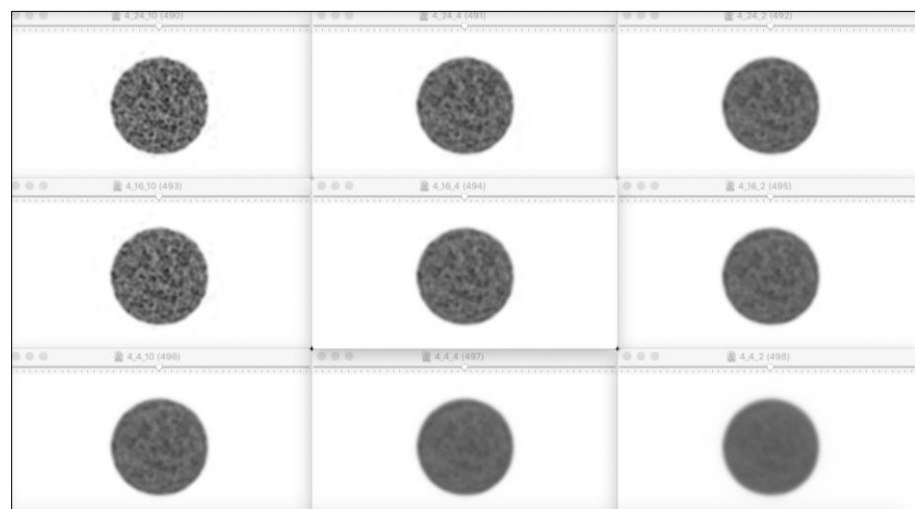


Figura 29. Imagens adquiridas no PET/CT com 4% da atividade inicial e realizando as variações no número de iterações (10, 4, 2) e *subsets* (24, 16, 4).



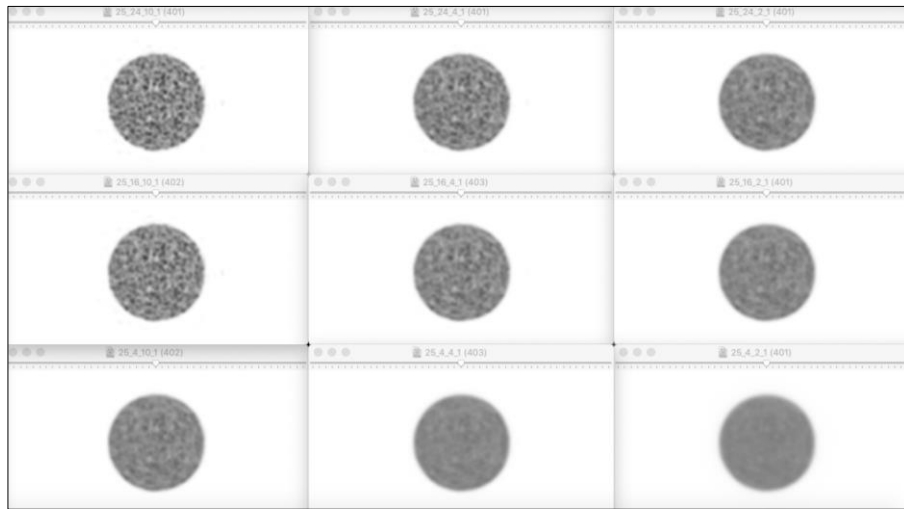


Figura 30. Imagens adquiridas no PET/CT com 2,5% da atividade inicial e realizando as variações no número de iterações (10, 4, 2) e *subsets* (24, 16, 4).

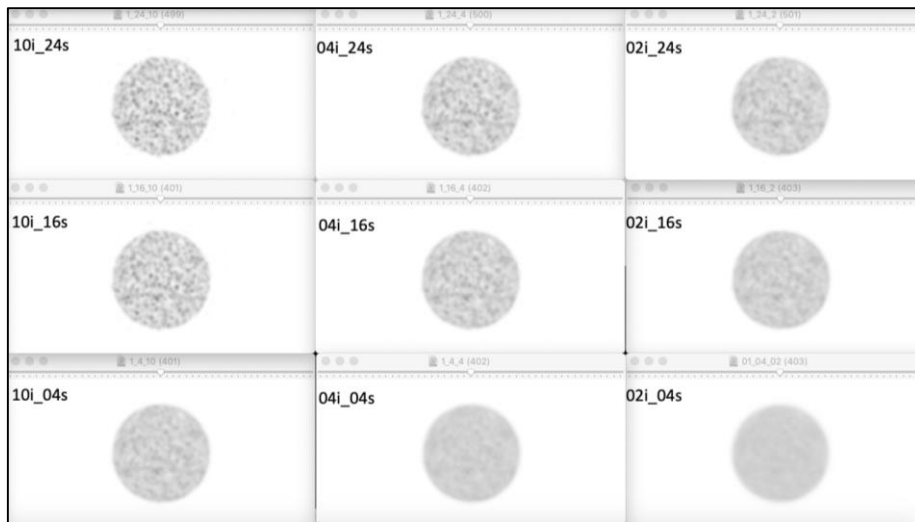


Figura 31. Imagens adquiridas no PET/CT com 1% da atividade inicial e realizando as variações no número de iterações (10, 4, 2) e *subsets* (24, 16, 4).

É possível perceber aumento de heterogeneidade na imagem, conforme redução da porcentagem de concentração de atividade e assim temos uma imagem “granulada”. A introdução de heterogeneidade ocorre devido à baixa quantidade de fótons que saem do simulador. Percebemos esse comportamento na sequência de imagens da figura 31, no qual havia 1% da concentração de atividade inicial no phantom. Na sequência de imagens com 4 *subsets*, observado que houve uma redução nos pontos granulados da imagem. Outro resultado observado, na sequência de imagens com 4 *subsets*, quando reduzido o número de iterações, visualmente, é possível observar uma redução da heterogeneidade devido ao pós-processamento das imagens.

Abaixo são apresentadas as imagens paramétricas de dose absorvida obtidas com o programa Imanytics (figura 32 até figura 38). Para esta sequência de imagens não foi necessário realizar o ajuste do fator de calibração, pois o próprio software considerou automaticamente o fator das imagens.

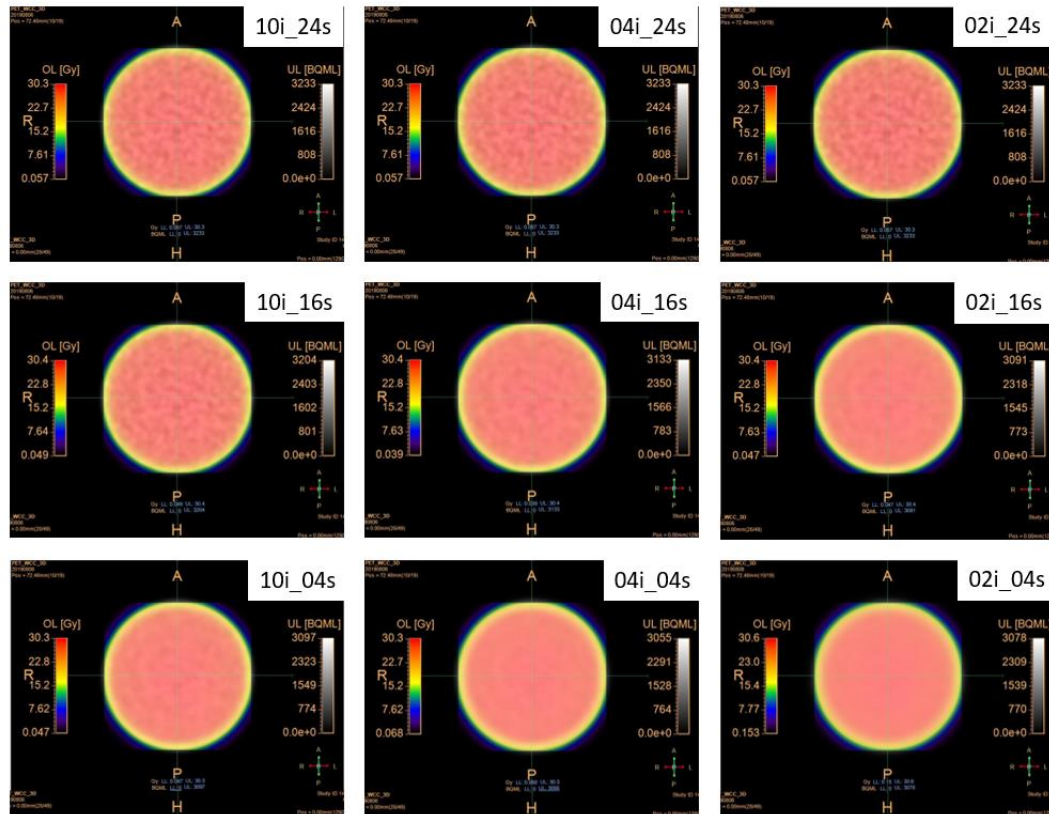


Figura 32. Imagens paramétrica de dose absorvida adquiridas após estudo no *software* Imanytics com 100% da concentração de atividade inicial e realizando as variações no número de iterações (10, 4, 2) e *subsets* (24, 16, 4).

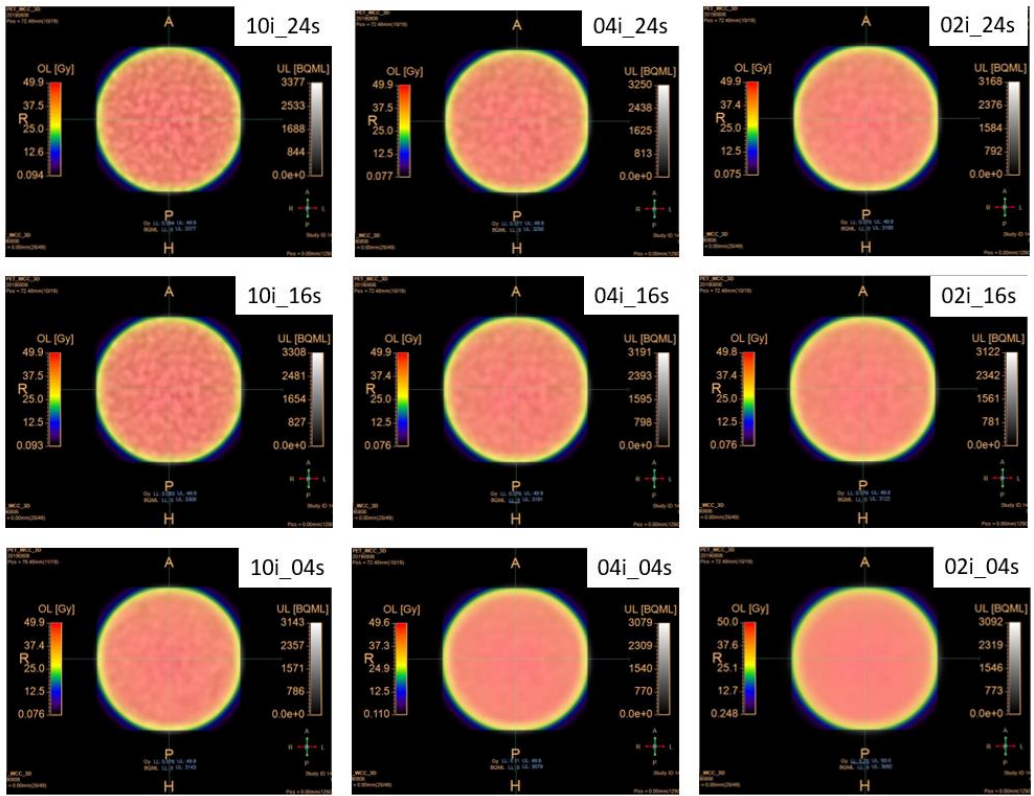


Figura 33. Imagens paramétrica de dose absorvida adquiridas após estudo no *software* Imanytics com 40% da concentração de atividade inicial e realizando as variações no número de iterações (10, 4, 2) e *subsets* (24, 16, 4).

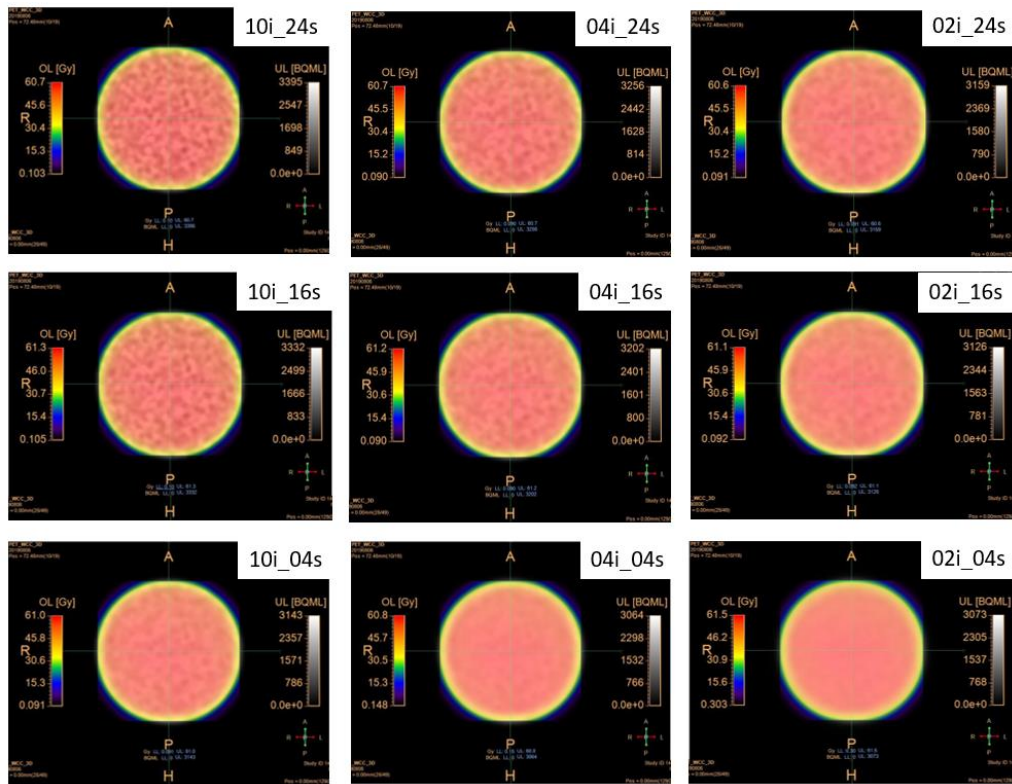


Figura 34. Imagens paramétrica de dose absorvida adquiridas após estudo no *software* Imanytics com 25% da concentração de atividade inicial e realizando as variações no número de iterações (10, 4, 2) e *subsets* (24, 16, 4).

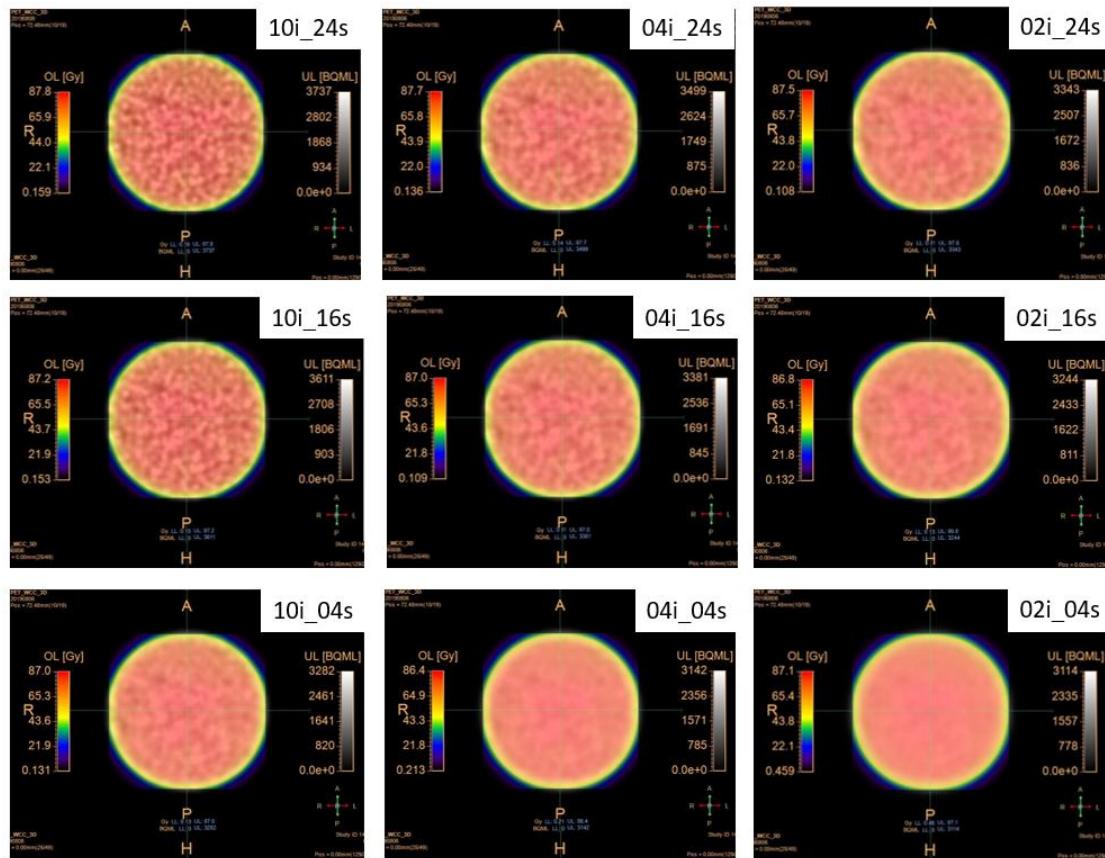


Figura 35. Imagens paramétrica de dose absorvida adquiridas após estudo no *software* Imalytics com 10% da concentração de atividade inicial e realizando as variações no número de iterações (10, 4, 2) e *subsets* (24, 16, 4).

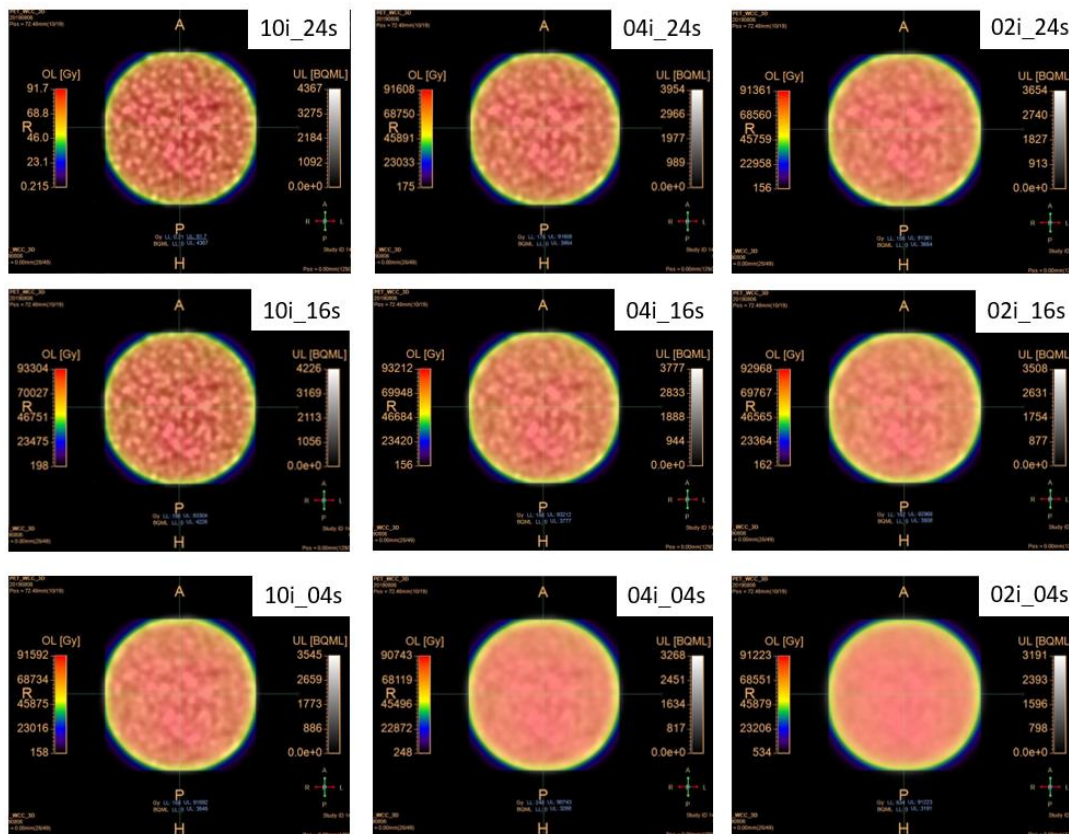


Figura 36. Imagens paramétrica de dose absorvida adquiridas após estudo no *software* Imalytics com 4% da concentração de atividade inicial e realizando as variações no número de iterações (10, 4, 2) e *subsets* (24, 16, 4).

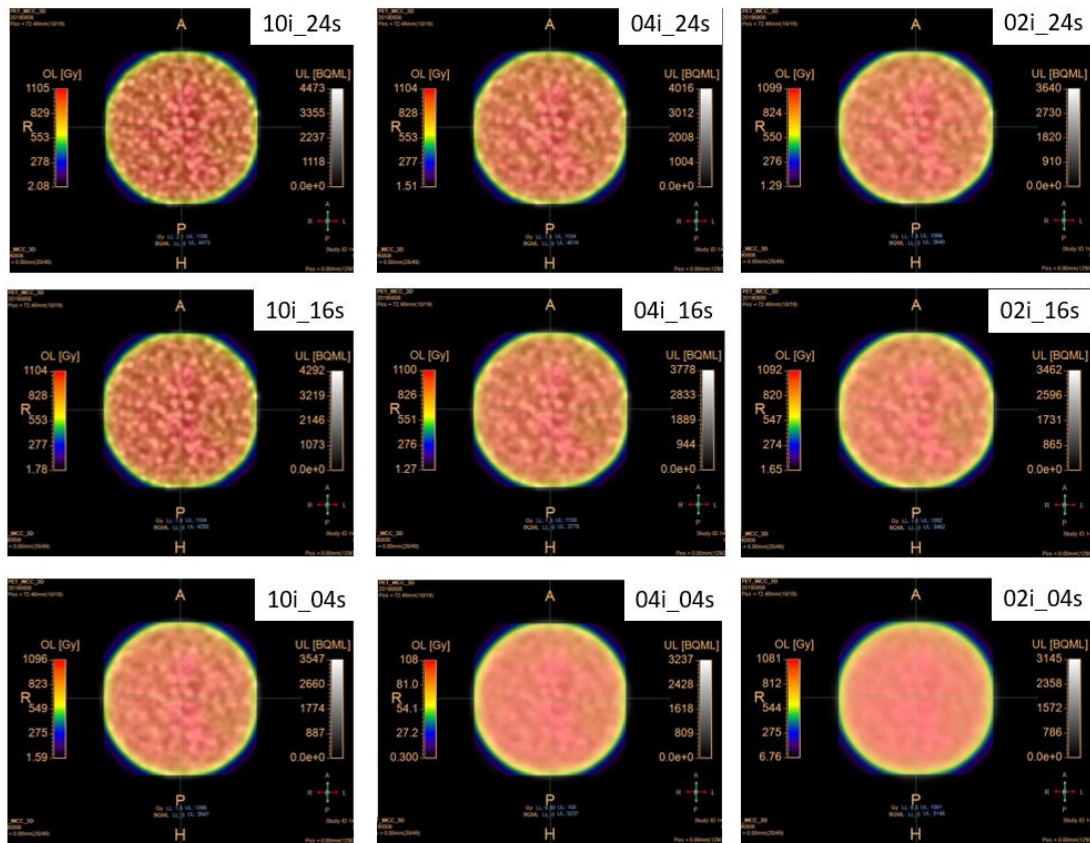


Figura 37. Imagens paramétrica de dose absorvida adquiridas após estudo no *software* Imanytics com 2,5% da concentração de atividade inicial e realizando as variações no número de iterações (10, 4, 2) e *subsets* (24, 16, 4).

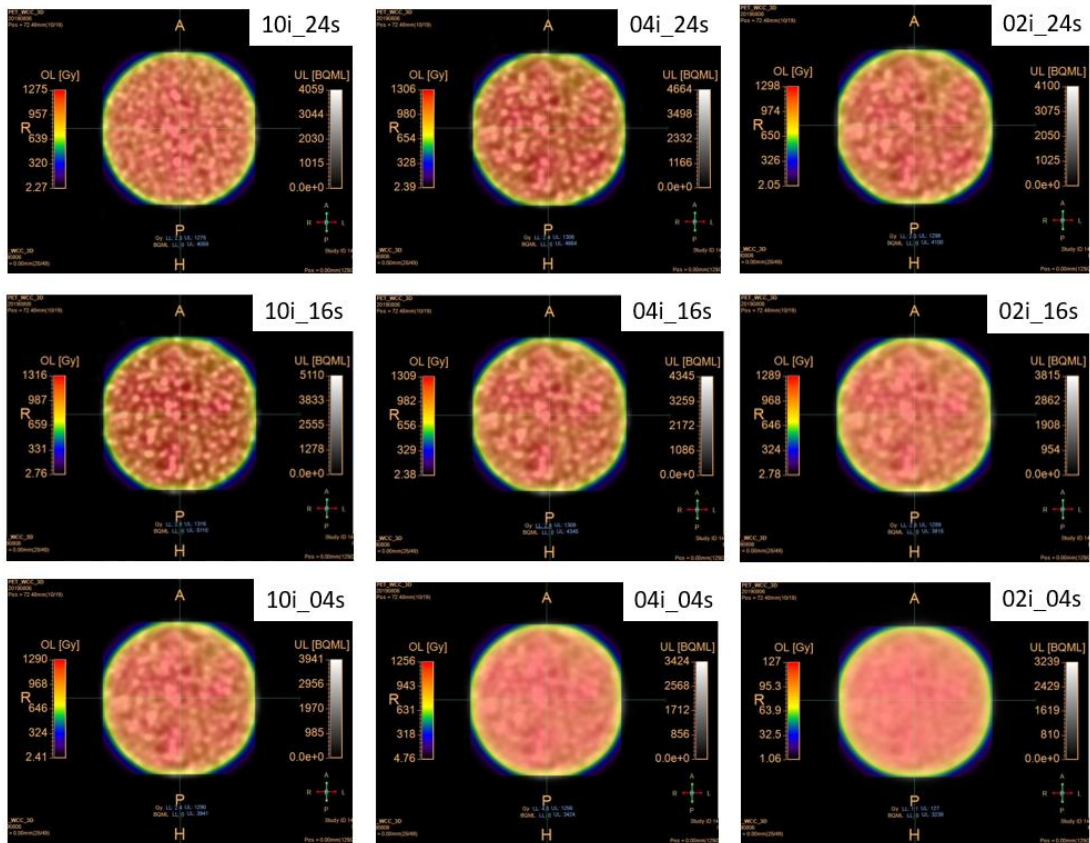


Figura 38. Imagens paramétrica de dose absorvida adquiridas após estudo no *software* Imanytics com 1% da concentração de atividade inicial e realizando as variações no número de iterações (10, 4, 2) e *subsets* (24, 16, 4).

Visualmente é possível perceber uma discreta heterogeneidade nas imagens paramétricas de dose após processamento no Imalytics, porém esta heterogeneidade é pouco evidente e mais bem percebida nas imagens com 2,5% e 1% da concentração. As bordas da imagem paramétrica de dose aparecem “suavizadas”. Também foram obtidos os histogramas de dose volume e histograma de dose. Estes histogramas mostram os valores de dose absorvida no voxel.

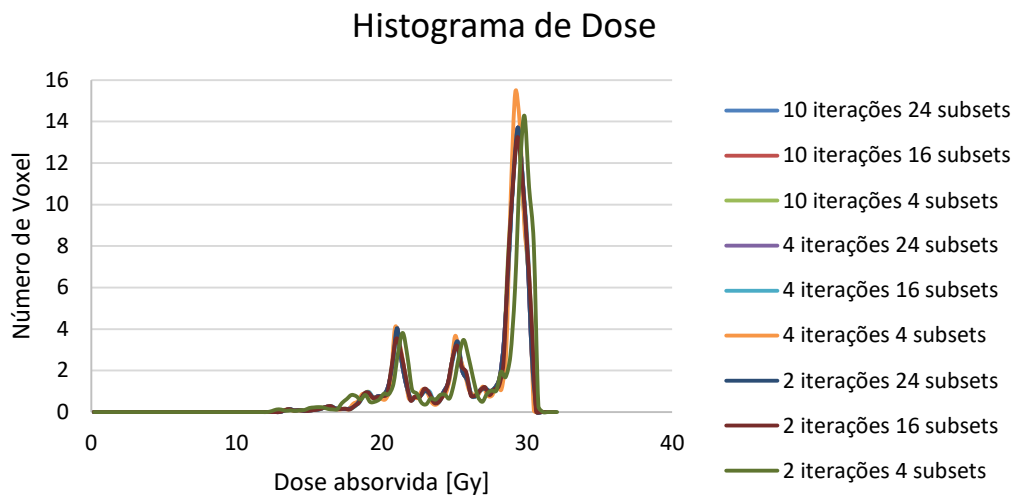


Gráfico 1. Histograma de dose obtido a partir das imagens paramétricas de dose absorvida, com 100% da concentração de atividade.

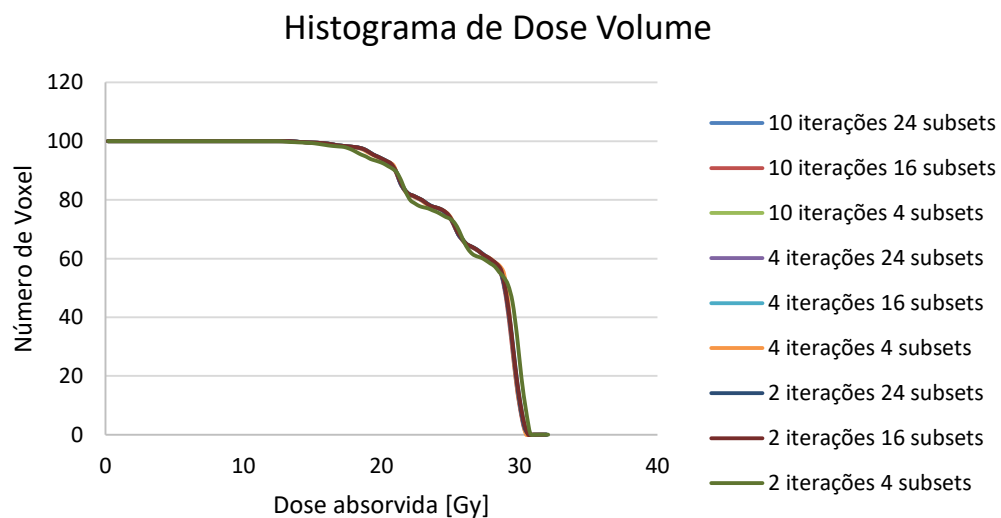


Gráfico 2. Histograma de dose volume também obtidos das imagens paramétricas de dose absorvida, com 100% da concentração de atividade.

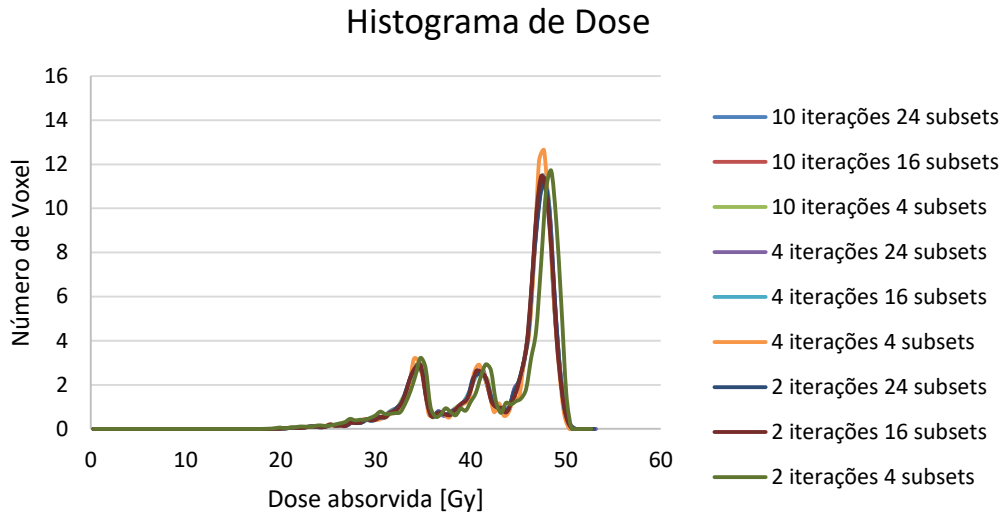


Gráfico 3. Histograma de dose obtido a partir das imagens paramétricas de dose absorvida, reduzindo a concentração de atividade em 40%.

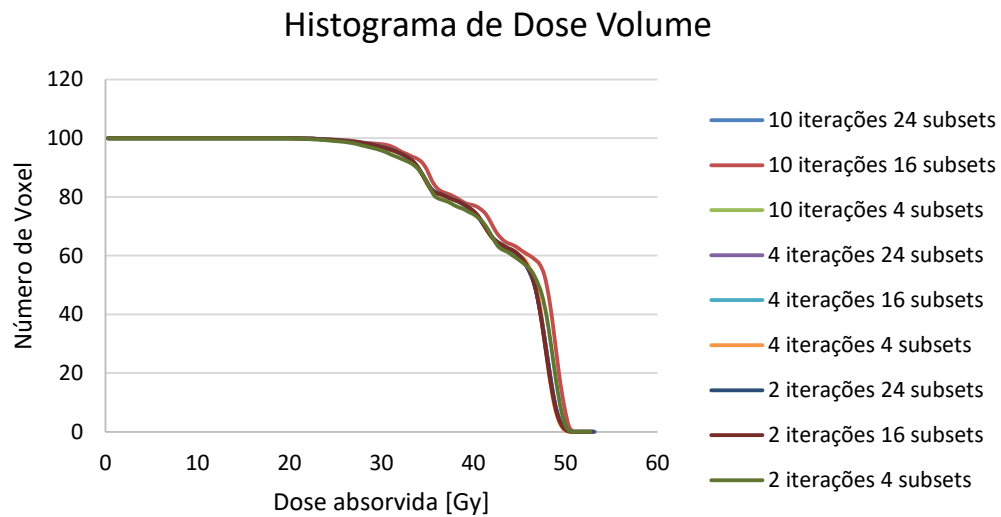


Gráfico 4. Histograma de dose volume também obtidos das imagens paramétricas de dose absorvida, reduzindo a concentração de atividade em 40%.

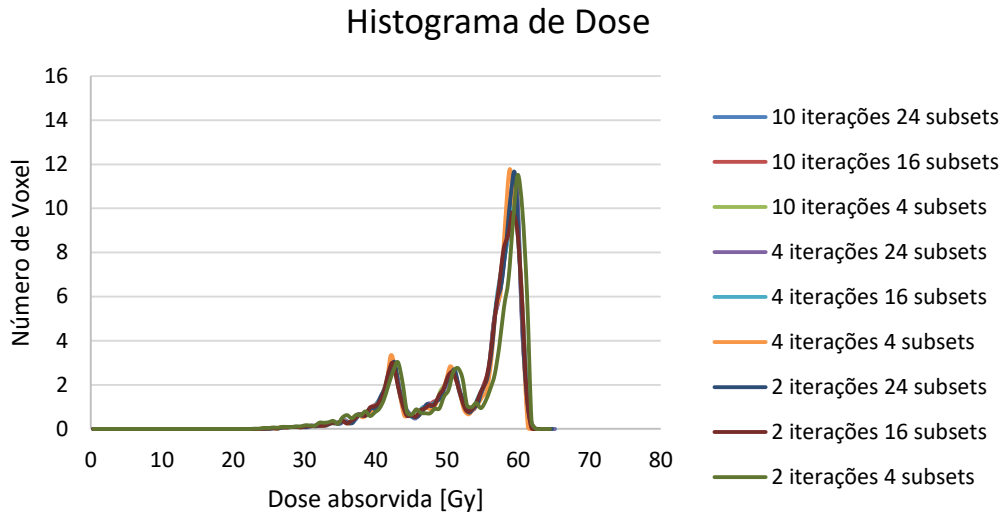


Gráfico 5. Histograma de dose obtido a partir das imagens paramétricas de dose absorvida, reduzindo a concentração de atividade em 25%.

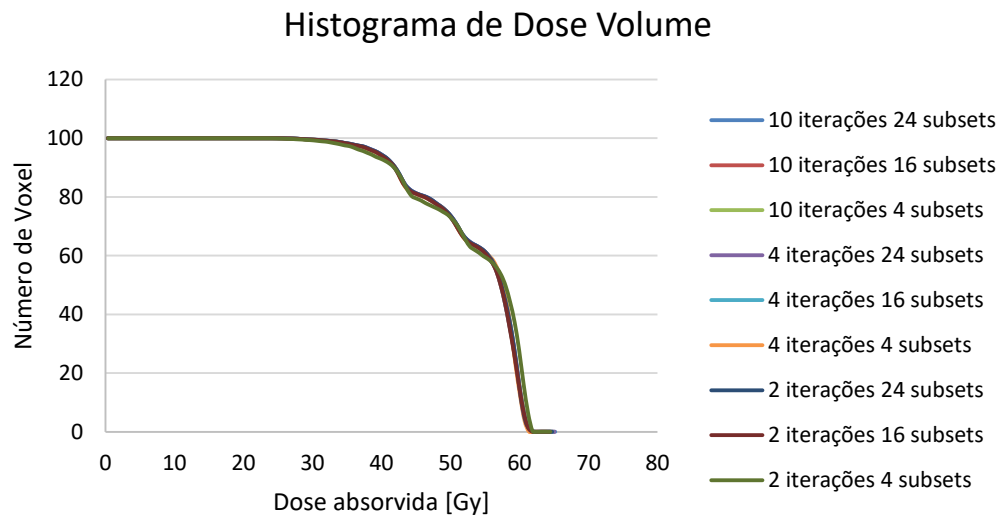


Gráfico 6. Histograma de dose volume também obtidos das imagens paramétricas de dose absorvida, reduzindo a concentração de atividade em 25%.



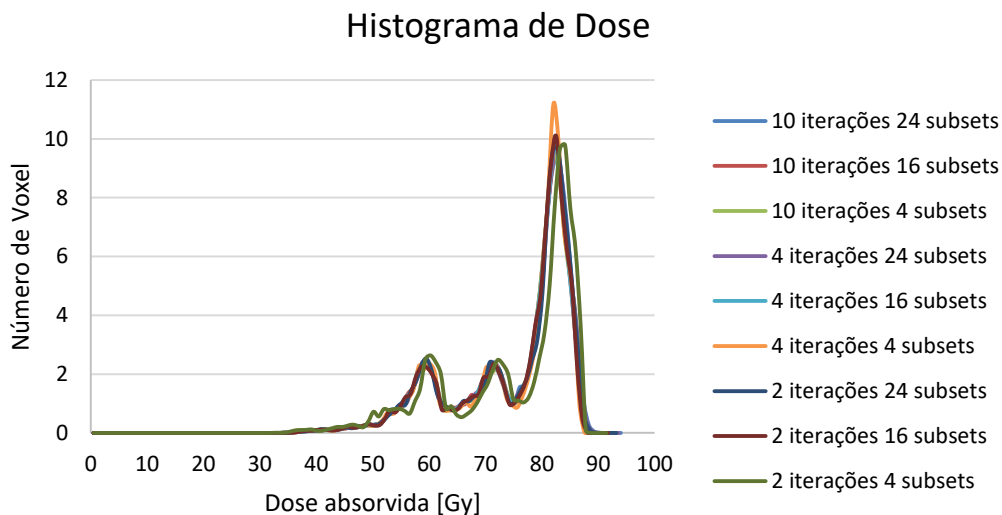


Gráfico 7. Histograma de dose obtido a partir das imagens paramétricas de dose absorvida, reduzindo a concentração de atividade em 10%.

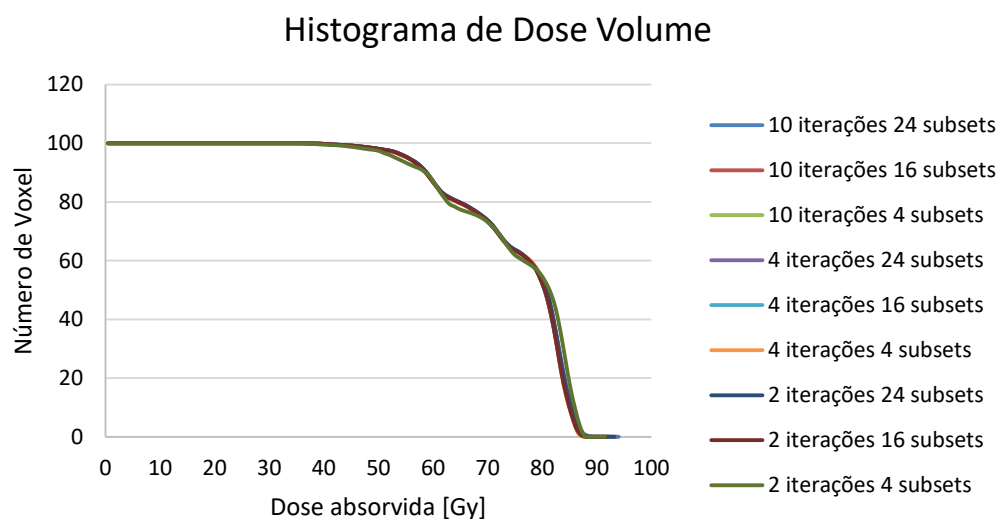


Gráfico 8. Histograma de dose volume também obtidos das imagens paramétricas de dose absorvida, reduzindo a concentração de atividade em 10%.

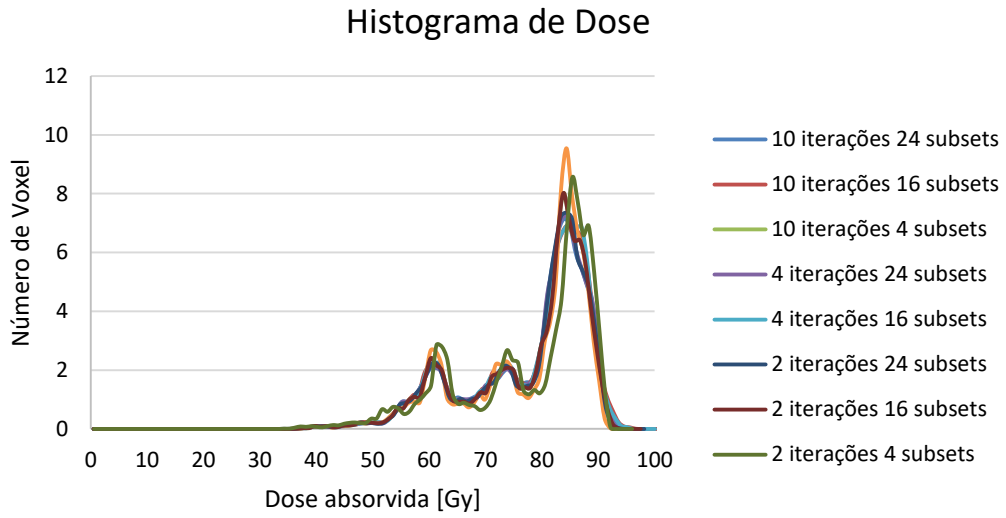


Gráfico 9. Histograma de dose obtido a partir das imagens paramétricas de dose absorvida, reduzindo a concentração de atividade em 4%.

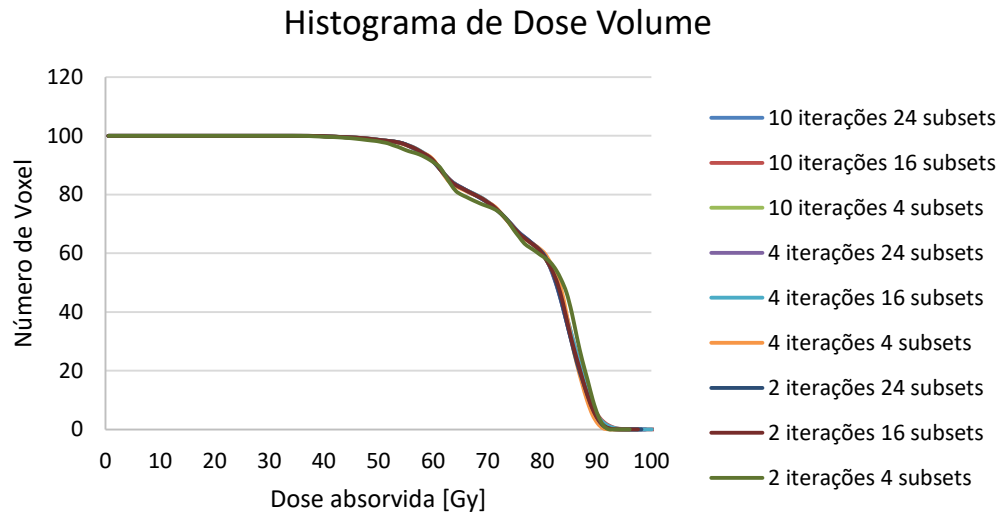


Gráfico 10. Histograma de dose volume também obtidos das imagens paramétricas de dose absorvida, reduzindo a concentração de atividade em 4%.

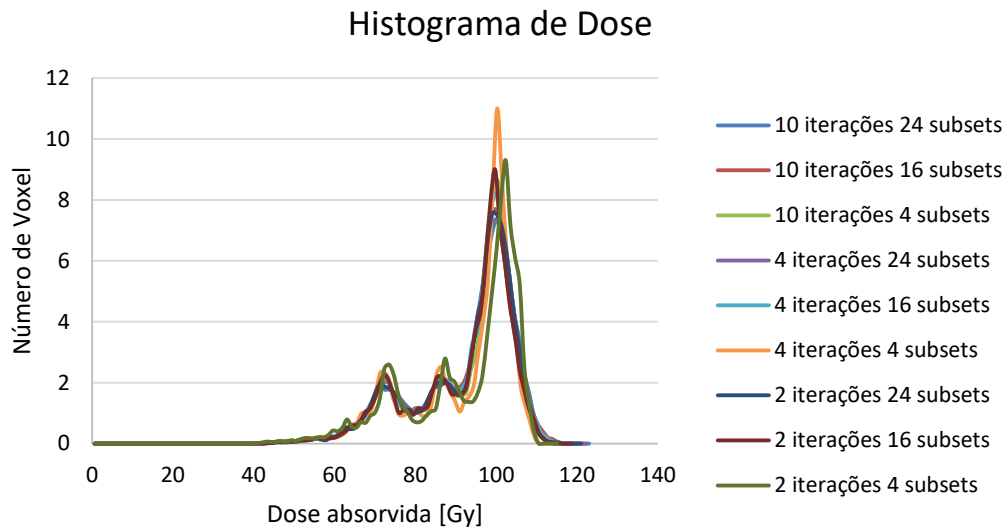


Gráfico 11. Histograma de dose obtido a partir das imagens paramétricas de dose absorvida, reduzindo a concentração de atividade em 2,5%.

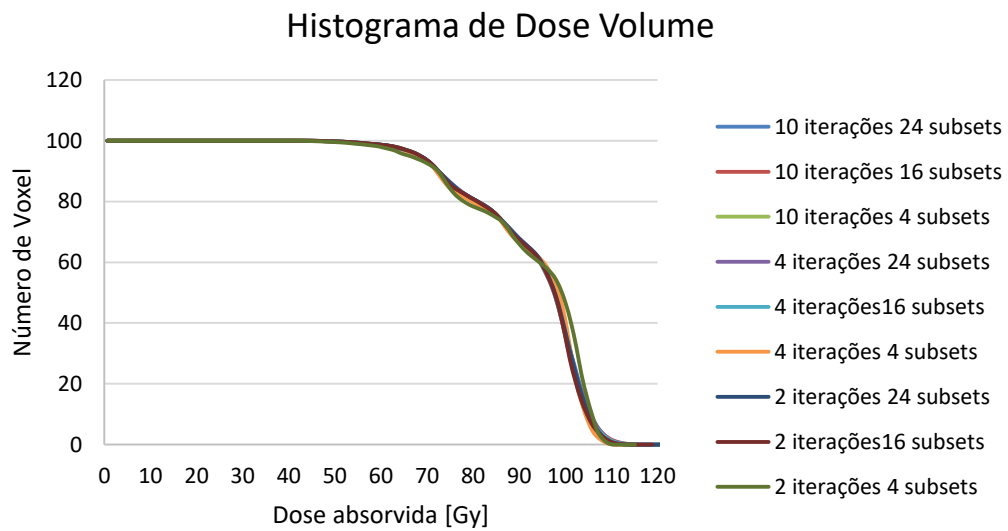


Gráfico 12. Histograma de dose volume também obtidos das imagens paramétricas de dose absorvida, reduzindo a concentração de atividade em 2,5%.

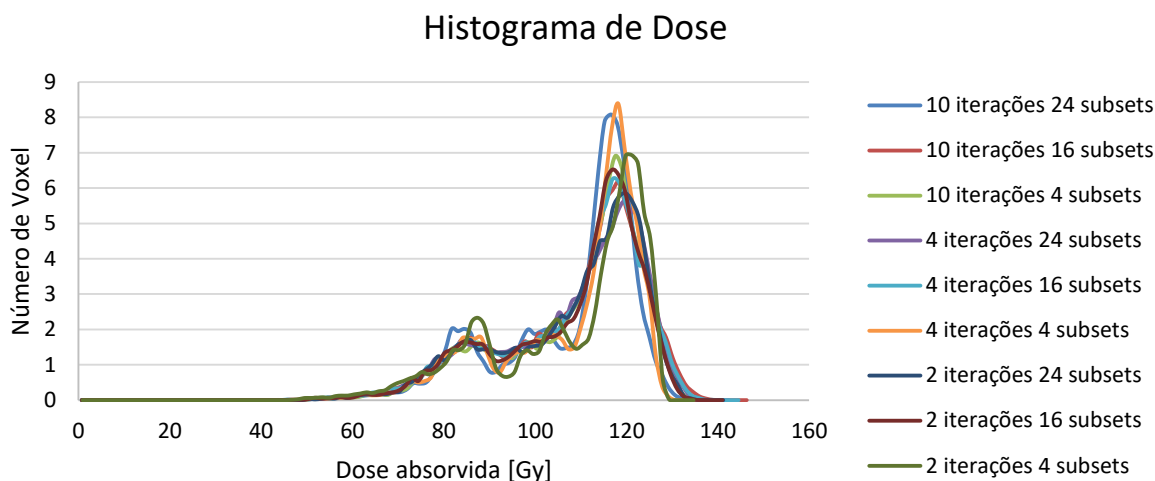


Gráfico 13. Histograma de dose obtido a partir das imagens paramétricas de dose absorvida, reduzindo a concentração de atividade em 1%.

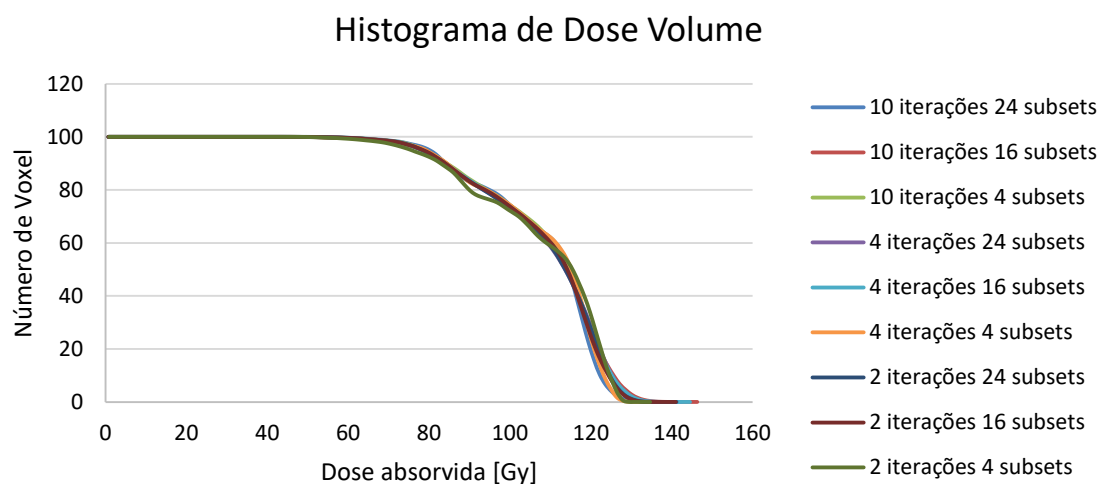


Gráfico 14. Histograma de dose volume também obtidos das imagens paramétricas de dose absorvida, reduzindo a concentração de atividade em 1%.

Os valores encontrados para média e desvio-padrão nas imagens PET e nas imagens paramétricas de dose são apresentados a partir da tabela 3. O COV foi obtido pela razão entre o desvio-padrão e a média encontrados dentro da ROI. Na última coluna das tabelas a seguir é apresentado os valores encontrados para a razão entre os coeficientes de variação das imagens de PET e das imagens paramétricas de dose. Conforme esperado pela análise visual, o COV variou de forma mais significativa nas imagens PET que nas imagens paramétricas de dose. Tomando como exemplo o processamento com 24 *subsets* e 10 iterações (tabela 3), o COV na imagem PET com 1% de concentração foi oito vezes maior que o COV na imagem com 100% de concentração, sem variação expressiva nos COVs da imagem paramétrica de dose.

Tabela 3. Valores obtidos na aquisição do PET/CT com o simulador SUV (24 subsets e 10 iterações).

Redução da concentração de atividades	Imagem de PET [Bq/mL por voxel]			Valor de dose absorvida por voxel na imagem paramétrica de dose [Gy]				$\frac{COV_{[Bq/mL]}}{COV_{[Gy]}}$
	Média	DP	COV [%]	Média	DP	Mínimo e máximo	COV [%]	[razão]
PET <sub>100%</sub>	2908,3	159,7	5,5	26,7	3,7	13,1 / 30,6	14,1	2,6
PET <sub>40%</sub>	2909,3	250,4	8,6	43,2	6,1	19,6 / 50,9	14,1	1,6
PET <sub>25%</sub>	2854,3	142,4	5,0	53,4	7,4	24,4 / 62,4	13,9	2,8
PET <sub>10%</sub>	2880,3	491,2	17,1	75,2	10,6	34,2 / 90,0	14,1	0,8
PET <sub>4%</sub>	2838,2	318,9	11,2	77,6	10,9	34,5 / 94,8	14,1	1,2
PET <sub>2,5%</sub>	2883,5	877,6	30,4	92,3	12,8	40,8 / 117,7	13,9	0,4
PET <sub>1%</sub>	2786,6	1254,1	45,0	107,7	14,8	50,2 / 133,0	13,8	0,3

Legenda: Bq: Becquerel, mL: mili litro, Gy: Gray, DP: desvio padrão, COV: Coeficiente de variação.

Tabela 4. Valores obtidos na aquisição do PET/CT com o simulador SUV (24 subsets e 4 iterações).

Redução da concentração de atividades	Imagem de PET [Bq/mL por voxel]			Valor de dose absorvida por voxel na imagem paramétrica de dose [Gy]				$\frac{COV_{[Bq/mL]}}{COV_{[Gy]}}$
	Média	DP	COV [%]	Média	DP	Mínimo e máximo	COV [%]	[razão]
PET <sub>100%</sub>	2908,5	159,7	5,5	26,7	3,7	13,1 / 30,6	14,1	2,6
PET <sub>40%</sub>	2910,2	181,3	6,2	43,2	6,1	19,6 / 50,8	14,1	2,3
PET <sub>25%</sub>	2856,1	118,4	4,1	53,4	7,4	24,5 / 62,3	13,9	3,4
PET <sub>10%</sub>	2875,8	336,6	11,7	75,2	10,6	34,3 / 89,7	14,1	1,2
PET <sub>4%</sub>	2837,9	223,1	7,9	77,6	10,9	34,6 / 94,6	14,0	1,8
PET <sub>2,5%</sub>	2881,7	625,8	21,7	92,3	12,7	40,8 / 117,2	13,8	0,6
PET <sub>1%</sub>	2792,3	936,1	33,5	108,1	15,9	43,1 / 136,3	14,7	0,4

Legenda: Bq: Becquerel, mL: mili litro, Gy: Gray, DP: desvio padrão, COV: Coeficiente de variação.

Tabela 5. Valores obtidos na aquisição do PET/CT com o simulador SUV (24 subsets e 2 iterações).

Redução da concentração de atividades	Imagem de PET [Bq/mL por voxel]			Valor de dose absorvida por voxel na imagem paramétrica de dose [Gy]				$\frac{COV_{[Bq/mL]}}{COV_{[Gy]}}$
	Média	DP	COV [%]	Média	DP	Mínimo e máximo	COV [%]	[razão]
PET <sub>100%</sub>	2908,6	159,6	5,5	26,7	3,7	13,1 / 30,6	14,1	2,6
PET <sub>40%</sub>	2906,7	140,1	4,8	43,2	6,1	19,6 / 50,7	14,1	2,9
PET <sub>25%</sub>	2855,9	105,5	3,7	53,4	7,4	24,5 / 62,0	13,9	3,7
PET <sub>10%</sub>	2870,5	237,1	8,3	75,1	10,6	34,3 / 89,2	14,1	1,7
PET <sub>4%</sub>	2834,8	165,7	5,8	77,6	10,9	34,9 / 94,0	14,0	2,4
PET <sub>2,5%</sub>	2874,0	437,4	15,2	92,2	12,7	40,7 / 115,8	13,7	0,9
PET <sub>1%</sub>	2798,4	661,5	23,6	107,9	15,7	44,4 / 135,1	14,6	0,6

Legenda: Bq: Becquerel, mL: mili litro, Gy: Gray, DP: desvio padrão, COV: Coeficiente de variação.

Tabela 6. Valores obtidos na aquisição do PET/CT com o simulador SUV (16 *subsets* e 10 iterações).

Redução da concentração de atividades	Imagem de PET [Bq/mL por voxel]			Valor de dose absorvida por voxel na imagem paramétrica de dose [Gy]				$\frac{COV_{[Bq/mL]}}{COV_{[Gy]}}$
	Média	DP	COV [%]	Média	DP	Mínimo e máximo	COV [%]	[razão]
PET <sub>100%</sub>	2913,4	138,3	4,7	26,7	3,8	13,1 / 30,7	14,0	3,0
PET <sub>40%</sub>	2912,0	216,7	7,4	43,2	6,1	19,6 / 50,8	14,1	1,9
PET <sub>25%</sub>	2855,8	129,4	4,5	53,3	7,5	24,1 / 62,2	14,1	3,1
PET <sub>10%</sub>	2863,5	414,1	14,5	75,0	10,6	34,8 / 88,7	14,1	1,0
PET <sub>4%</sub>	2837,6	274,0	9,7	77,8	10,9	35,7 / 96,4	14,1	1,4
PET <sub>2,5%</sub>	2857,6	770,7	27,0	92,1	12,7	41,1 / 116,1	13,8	0,5
PET <sub>1%</sub>	27764,	1094,0	39,4	108,3	16,0	44,1 / 140,1	14,7	0,4

Legenda: Bq: Becquerel, mL: mili litro, Gy: Gray, DP: desvio padrão, COV: Coeficiente de variação.

Tabela 7. Valores obtidos na aquisição do PET/CT com o simulador SUV (16 *subsets* e 4 iterações).

Redução da concentração de atividades	Imagem de PET [Bq/mL por voxel]			Valor de dose absorvida por voxel na imagem paramétrica de dose [Gy]				$\frac{COV_{[Bq/mL]}}{COV_{[Gy]}}$
	Média	DP	COV [%]	Média	DP	Mínimo e máximo	COV [%]	[razão]
PET <sub>100%</sub>	2918,3	98,2	3,4	26,7	3,8	13,1 / 30,6	14,0	4,1
PET <sub>40%</sub>	2910,5	153,0	5,3	43,2	6,1	19,6 / 50,7	14,1	2,7
PET <sub>25%</sub>	2858,1	106,3	3,7	53,3	7,5	24,1 / 62,0	14,1	3,8
PET <sub>10%</sub>	2857,1	267,3	9,4	75,0	10,5	34,9 / 88,4	14,1	1,5
PET <sub>4%</sub>	2835,6	187,0	6,6	77,8	10,9	35,9 / 95,8	14,0	2,1
PET <sub>2,5%</sub>	2850,8	507,9	17,8	92,1	12,6	41,2 / 115,6	13,7	0,8
PET <sub>1%</sub>	2796,2	736,4	26,3	108,1	15,8	45,4 / 138,4	14,6	0,5

Legenda: Bq: Becquerel, mL: mili litro, Gy: Gray, DP: desvio padrão, COV: Coeficiente de variação.

Tabela 8. Valores obtidos na aquisição do PET/CT com o simulador SUV (16 *subsets* e 2 iterações).

Redução da concentração de atividades	Imagem de PET [Bq/mL por voxel]			Valor de dose absorvida por voxel na imagem paramétrica de dose [Gy]				$\frac{COV_{[Bq/mL]}}{COV_{[Gy]}}$
	Média	DP	COV [%]	Média	DP	Mínimo e máximo	COV [%]	[razão]
PET <sub>100%</sub>	2920,0	76,4	2,6	26,7	3,8	13,1 / 30,5	14,1	5,4
PET <sub>40%</sub>	2907,5	118,5	4,1	43,2	6,1	19,6 / 50,5	14,1	3,5
PET <sub>25%</sub>	2855,3	97,9	3,4	53,3	7,5	24,1 / 61,7	14,1	4,1
PET <sub>10%</sub>	2852,6	181,0	6,3	74,9	10,5	34,9 / 87,8	14,1	2,2
PET <sub>4%</sub>	2831,0	137,5	4,9	77,7	10,9	36,2 / 95,0	14,0	2,8
PET <sub>2,5%</sub>	2839,9	335,1	11,8	92,0	12,5	41,3 / 113,8	13,6	1,1
PET <sub>1%</sub>	2803,6	482,0	17,2	107,9	15,6	46,7 / 134,9	14,4	0,8

Legenda: Bq: Becquerel, mL: mili litro, Gy: Gray, DP: desvio padrão, COV: Coeficiente de variação.

Tabela 9. Valores obtidos na aquisição do PET/CT com o simulador SUV (4 *subsets* e 10 iterações).

Redução da concentração de atividades	Imagem de PET [Bq/mL por voxel]			Valor de dose absorvida por voxel na imagem paramétrica de dose [Gy]				$\frac{COV_{[Bq/mL]}}{COV_{[Gy]}}$
	Média	DP	COV [%]	Média	DP	Mínimo e máximo	COV [%]	[razão]
PET <sub>100%</sub>	2918,9	85,1	2,9	26,7	3,7	13,1 / 30,5	14,0	4,8
PET <sub>40%</sub>	2905,2	125,0	4,3	43,2	6,1	19,5 / 50,7	14,1	3,3
PET <sub>25%</sub>	2856,1	100,5	3,5	53,4	7,5	24,3 / 61,9	14,0	4,0
PET <sub>10%</sub>	2854,4	207,7	7,3	75,0	10,5	35,0 / 88,5	14,1	1,9
PET <sub>4%</sub>	2860,8	328,7	11,5	77,6	10,9	35,6 / 93,4	14,0	1,2
PET <sub>2,5%</sub>	2856,7	383,2	13,4	92,3	12,7	42,2 / 113,7	13,8	1,0

<b>PET<sub>1%</sub></b>	2816,7	566,8	20,1	108,3	15,4	47,2 / 135,7	14,3	0,7
-------------------------	--------	-------	------	-------	------	--------------	------	-----

Legenda: Bq: Becquerel, mL: mili litro, Gy: Gray, DP: desvio padrão, COV: Coeficiente de variação.

Tabela 10. Valores obtidos na aquisição do PET/CT com o simulador SUV (4 *subsets* e 4 iterações).

Redução da concentração de atividades	Imagem de PET [Bq/mL por voxel]			Valor de dose absorvida por voxel na imagem paramétrica de dose [Gy]				COV <sub>[Bq/mL]</sub> / COV <sub>[Gy]</sub> [razão]
	Média	DP	COV [%]	Média	DP	Mínimo e máximo	COV [%]	
<b>PET<sub>100%</sub></b>	2928,9	54,4	1,9	26,7	3,8	13,0 / 30,4	14,1	7,4
<b>PET<sub>40%</sub></b>	2909,0	85,1	2,9	43,2	6,1	19,4 / 50,2	14,2	4,9
<b>PET<sub>25%</sub></b>	2862,2	79,1	2,8	53,4	7,5	24,2 / 61,2	14,1	5,0
<b>PET<sub>10%</sub></b>	2857,5	118,7	4,2	75,0	10,6	34,7 / 87,3	14,1	3,3
<b>PET<sub>4%</sub></b>	2866,3	189,3	6,6	77,6	10,8	35,8 / 91,8	14,0	2,1
<b>PET<sub>2,5%</sub></b>	2852,2	206,4	7,2	91,9	12,9	41,7 / 110,4	14,0	1,9
<b>PET<sub>1%</sub></b>	2833,5	295,4	10,4	108,0	15,3	46,2 / 130,1	14,1	1,3

Legenda: Bq: Becquerel, mL: mili litro, Gy: Gray, DP: desvio padrão, COV: Coeficiente de variação.

Tabela 11. Valores obtidos na aquisição do PET/CT com o simulador SUV (4 *subsets* e 2 iterações).

Redução da concentração de atividades	Imagem de PET [Bq/mL por voxel]			Valor de dose absorvida por voxel na imagem paramétrica de dose [Gy]				COV <sub>[Bq/mL]</sub> / COV <sub>[Gy]</sub> [razão]
	Média	DP	COV [%]	Média	DP	Mínimo e máximo	COV [%]	
<b>PET<sub>100%</sub></b>	2965,3	51,5	1,7	26,7	4,1	12,3 / 30,7	15,3	9,0
<b>PET<sub>40%</sub></b>	2946,6	74,6	2,5	43,3	6,6	18,4 / 50,4	15,2	6,1
<b>PET<sub>25%</sub></b>	2899,3	76,3	2,6	53,5	8,1	23,0 / 61,7	15,1	5,8
<b>PET<sub>10%</sub></b>	2895,4	86,9	3,0	75,1	11,4	33,1 / 87,6	15,2	5,1
<b>PET<sub>4%</sub></b>	2903,1	133,7	4,6	77,8	11,7	34,3 / 91,9	15,1	3,3
<b>PET<sub>2,5%</sub></b>	2887,7	133,9	4,6	92,3	13,7	39,5 / 110,2	14,9	3,2
<b>PET<sub>1%</sub></b>	2871,3	182,5	6,4	107,6	16,9	46,6 / 128,9	15,7	2,4

Legenda: Bq: Becquerel, mL: mili litro, Gy: Gray, DP: desvio padrão, COV: Coeficiente de variação.

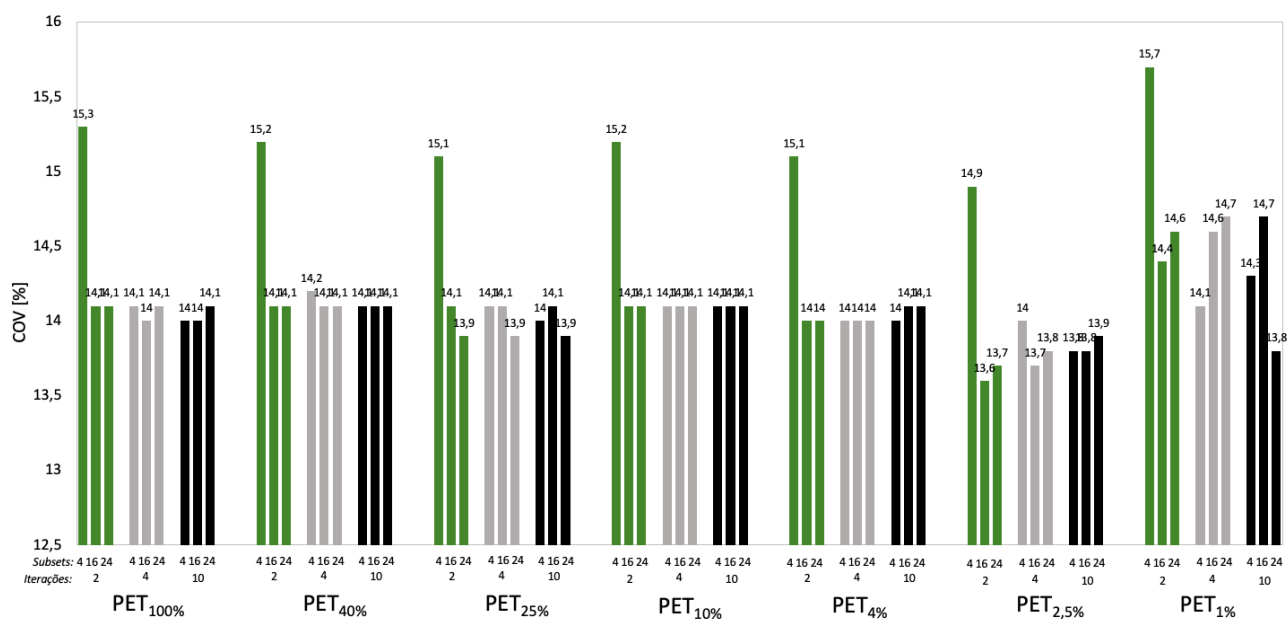


Gráfico 15. Representação gráfica do comportamento do COV para cada um dos processamentos.

Estes resultados referem-se ao estudo das imagens isoladas. No estudo das imagens agrupadas, foi escolhido o conjunto de imagens com o processamento de 10 iterações e 24 *subsets*. Para traçar a curva de atividade ao longo do tempo utilizaram-se as séries HCS e LCS, conforme definido nos métodos. As sequências de imagens das séries de HCS e LCS são apresentadas na figura 39 e 40 abaixo.

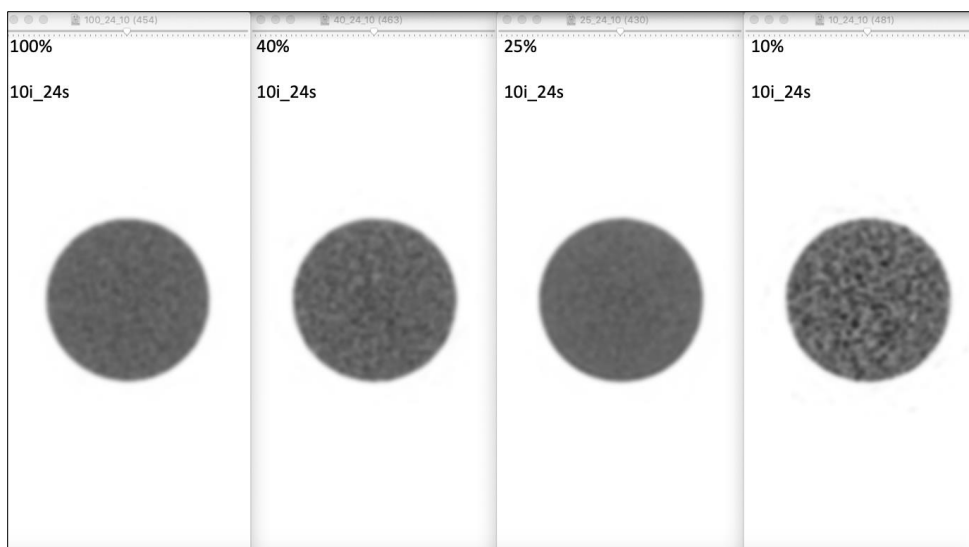


Figura 39. Sequência de imagens com alta concentração de atividade utilizadas para avaliação no *Imalytics*.

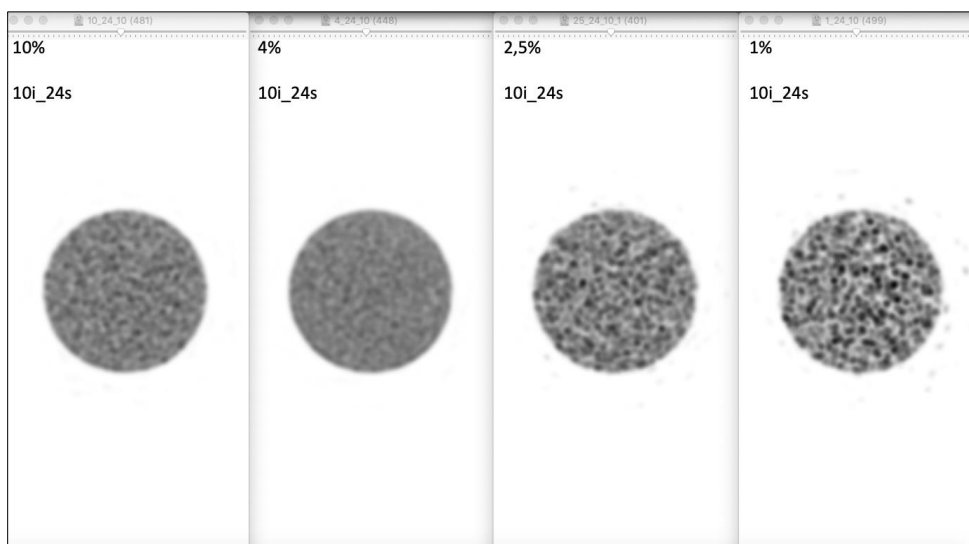


Figura 40. Sequência de imagens com baixa concentração de atividade utilizadas para avaliação no *Imalytics*.

A imagem paramétrica de dose obtidas para as sequências com alta e baixa concentração de atividade são apresentadas na figura 41. Os valores encontrados no estudo das imagens agrupadas são apresentados na tabela 12.



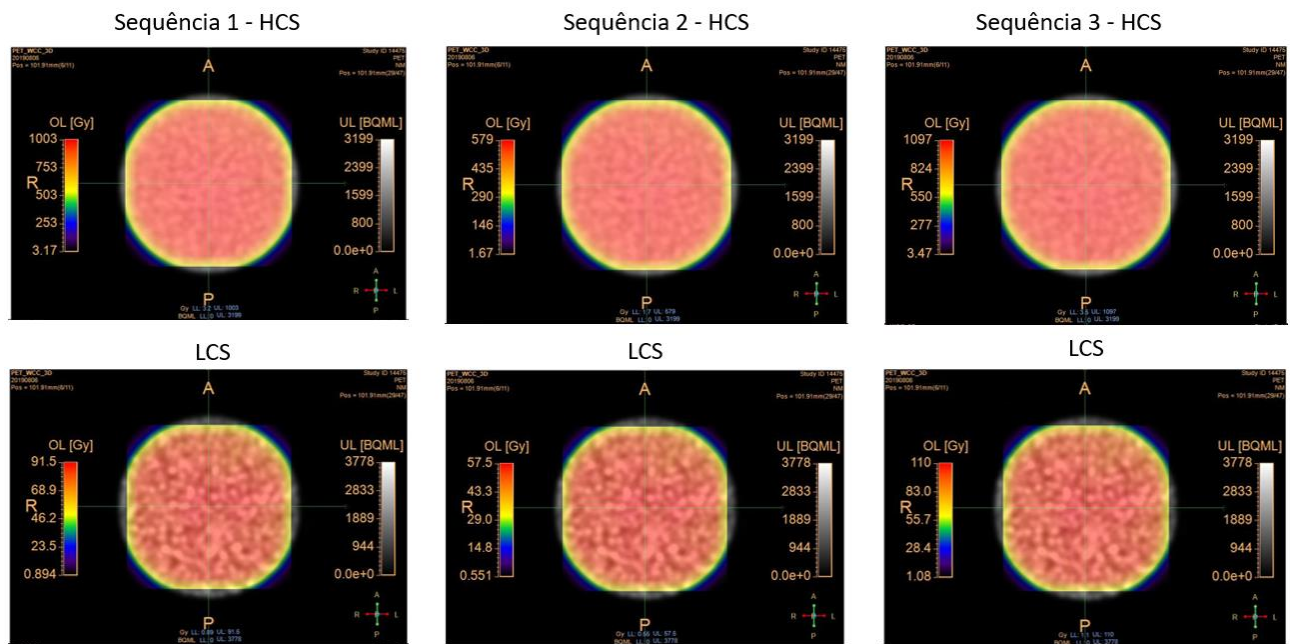


Figura 41. Imagem paramétrica de dose absorvida obtida após estudo no Stratos.

Tabela 12. Resultados encontrado nas seqüências de imagens adquiridas no PET/CT.

Seqüência	TIA	Dose		
	[kBq]	Média [Gy]	DP [Gy]	COV [%]
HCS -1	18,3	858,4	124,5	14,5
LCS -1	1,8	76,5	11,2	14,6
HCS -2	12,1	495,9	71,5	14,4
LCS -2	1,2	48,4	7,0	14,4
HCS -3	23,7	945,3	131,7	13,9
LCS -3	2,3	92,6	13,4	14,5

Legenda: h: horas, HCS: *High Counts Sequence*, LCS: *Low Counts Sequence*, DP: desvio padrão, TIA: *Time-Integrated Activity*, Bq: Becquerel, COV: Coeficiente de variação.

#### 4.1.2. Resolução Espacial

O estudo da resolução espacial foi realizado com protocolo NEMA, com três fontes pontuais posicionadas no *gantry* do equipamento.

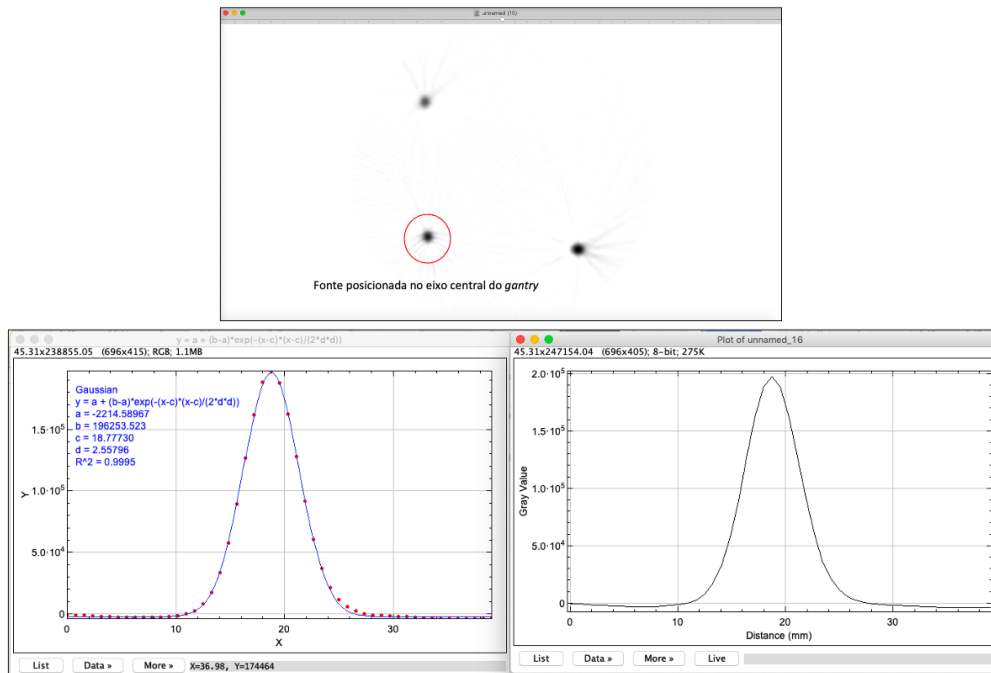


Figura 42. Imagem da aquisição feita de acordo com protocolo NEMA para avaliação da resolução espacial do PET/CT. Imagem do perfil da curva Gaussiana obtida da fonte posicionada no eixo central (0,0).

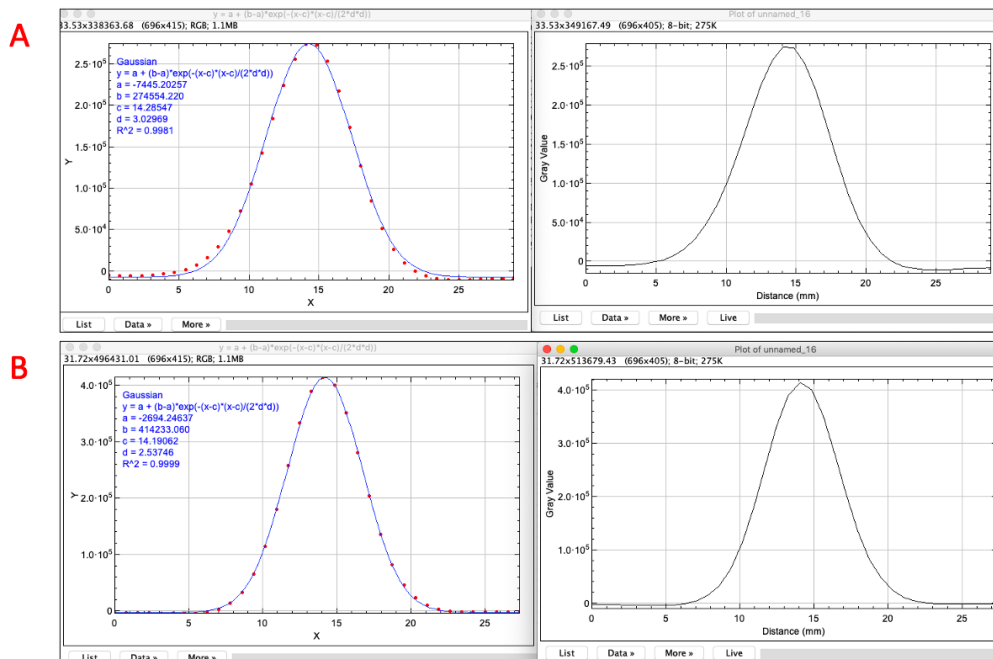


Figura 43. Imagem da curva Gaussiana obtida da fonte na posição (10, 0) (imagem A) e curva Gaussiana da fonte na posição (0, 10) (imagem B).

Os resultados encontrados para resolução espacial das 3 fontes são apresentados na tabela 13.

Tabela 13. Resultados encontrados para resolução espacial para o PET/CT.

Posição da fonte	Valor de FWHM
(0, 0)	5,90
(10, 0)	6,98
(0, 10)	5,94

Os valores encontrados para resolução espacial foram coerentes com a resolução normalmente encontrada em equipamentos de PET/CT<sup>(6, 24)</sup>. Para um estudo qualitativo foi realizada aquisição de imagens com o simulador Jaszczak, no qual foi analisado qual a menor porção possível de ser visualizada (figura 44).

Analisando visualmente é possível distinguir cinco das seis porções do simulador, indicando que o sistema de imagem PET pode mostrar estruturas com 6,4 mm de dimensão. Resultado bastante coerente com os valores quantitativos (tabela 13) encontrados para resolução espacial.

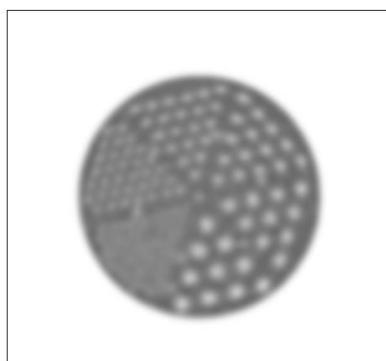


Figura 44. Região visualizada na imagem do simulador.

#### 4.1.3. Contraste de lesões quentes e frias

Para o estudo do contraste foi utilizado o protocolo NEMA-NU-2007<sup>(36)</sup> disponível no próprio equipamento. Após aquisição é selecionado o protocolo e em seguida gera os valores obtidos. Estes valores e as imagens obtidas são apresentados na figura 45 e na tabela 14, respectivamente.

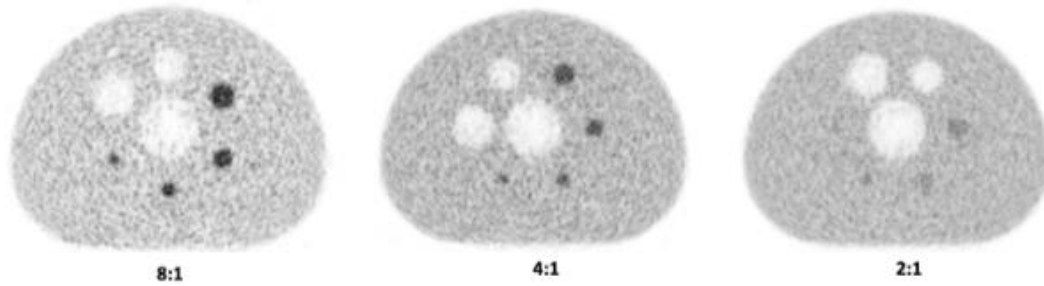


Figura 45. Aquisição realizada com *Image Quality* em diferentes concentrações entre lesão quente (esfera preta) e BG.

Tabela 14. Valores de contraste para diferentes concentrações.

Diâmetro das Esferas em mm (valores de contraste aceitáveis %)							
Concentração de atividade	Quente				Fria		Pulmão
	10 ( $\geq 20$ )	13 ( $\geq 30$ )	17 ( $\geq 40$ )	22 ( $\geq 50$ )	28 ( $\geq 60$ )	37 ( $\geq 60$ )	50 ( $\leq 20$ )
8:1	55,3	66,1	70,9	81,7	73,3	79,0	14,9
4:1	51,4	57,5	73,6	80,2	68,9	72,6	14,2
2:1	42,8	64,7	57,9	73,7	74,1	74,8	15,1
<b>Background</b>	( $\leq 12$ )	( $\leq 10$ )	( $\leq 9$ )	( $\leq 7$ )	( $\leq 6$ )	( $\leq 5$ )	--
8:1	10,8	8,3	6,7	5,7	5,1	4,7	--
4:1	9,2	7,1	5,4	4,2	3,5	2,6	--
2:1	6,7	5,3	4,1	3,1	2,6	2,0	--

Observamos na figura 45 redução do contraste quando reduzida a concentração de material radioativo dentro das esferas quentes e mantendo a atividade de fundo. As imagens da figura 43 foram obtidas utilizando o simulador *Image Quality*, preenchidas conforme explicado na metodologia do trabalho.

#### 4.1.1. Resultado estatístico das imagens de PET

As imagens processadas com 24 *subsets* e alterado os valores de iterações em 10, 4 e 2, verificamos que as médias encontradas nas imagens paramétricas de dose não são iguais e demonstrou ser grande suficiente para ser estatisticamente significativa, ou seja, a hipótese nula é rejeitada. O mesmo comportamento foi encontrado nas imagens processadas com 16 *subsets* e alterado os números de iterações, também, em 10, 4 e 2. As imagens processadas com 4 *subsets*, 10 e 4 iterações também apresentaram diferenças entre os valores da média de dose absorvida por voxel. Nestes processamentos os valores de significância foram  $p < 0,05$ . No entanto, no processamento com 4 *subsets* e 2 iterações apresentou nível de significância

estatística  $p = 0,07$ , sendo assim a hipótese nula é aceita, ou seja, a diferença entre as médias de todos os grupos não é grande o suficiente para ser estatisticamente significativa.

O teste de hipótese  $F$ , realizado em pares nas imagens com processamento de 10 iterações e 24 *subsets*, apresentou nível de significância maior que 0,05 nas imagens PET<sub>10%</sub> e PET<sub>4%</sub>, a diferença entre o desvio-padrão não foi grande o suficiente para ser estatisticamente significativa, com valor de  $p = 0,46$  e a hipótese nula é aceita. O desvio-padrão das imagens processadas com 24 *subsets* e 4 iterações no comparativo entre os seguintes grupos apresentaram valores de  $p > 0,05$ . Os grupos PET<sub>10%</sub> e PET<sub>4%</sub>, apresentou valor  $p = 0,87$ , PET<sub>10%</sub> e PET<sub>2,5%</sub>, apresentou valor  $p = 0,06$  e PET<sub>4%</sub> e PET<sub>2,5%</sub>, apresentou valor  $p = 0,09$ , a diferença entre o desvio-padrão da média de dose absorvida no voxel não apresentou diferença grande suficiente para ser considerado estatisticamente significativa.

No comparativo entre pares das imagens processadas com 24 *subsets* e 2 iterações, alguns dos grupos apresentaram não apresentaram diferença suficiente entre o desvio-padrão. No comparativo dos seguintes pares PET<sub>40%</sub> e PET<sub>25%</sub> apresentou valor  $p = 0,07$ , PET<sub>10%</sub> e PET<sub>4%</sub> apresentou valor  $p = 0,86$ , PET<sub>10%</sub> e PET<sub>2,5%</sub> apresentou valor  $p = 0,19$  e PET<sub>4%</sub> e PET<sub>2,5%</sub> apresentou  $p = 0,14$ .

No comparativo dos valores de desvio-padrão dos pares PET<sub>10%</sub> e PET<sub>4%</sub>, PET<sub>10%</sub> e PET<sub>2,5%</sub> e PET<sub>4%</sub> e PET<sub>2,5%</sub>, nos processamentos com 16 *subsets* e 10 iterações, 16 *subsets* e 4 iterações, 16 *subsets* e 2 iterações, 4 *subsets* e 10 iterações, 4 *subsets* e 4 iterações, 4 *subsets* e 2 iterações. Em cada um desses grupos o nível de significância encontrado foi maior que 0,05, sendo assim a diferença entre o desvio-padrão dos grupos não é grande o suficiente para ser estatisticamente significativa.

## 4.2. Resultados obtidos nos experimentos com SPECT/CT

### 4.2.1. Uniformidade

As aquisições com o simulador *flood* de varredura nas diferentes concentrações e protocolos de processamento são apresentadas nas figuras 46 até a 52, abaixo.

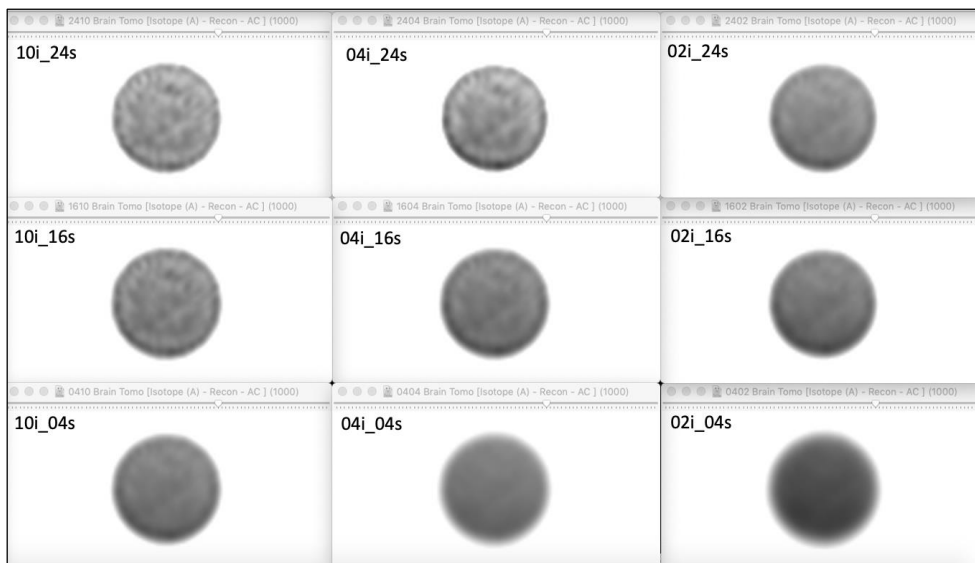


Figura 46. Imagens adquiridas no SPECT/CT com 100% das contagens, realizando as variações no número de iterações (10, 4, 2) e *subsets* (24, 16, 4).

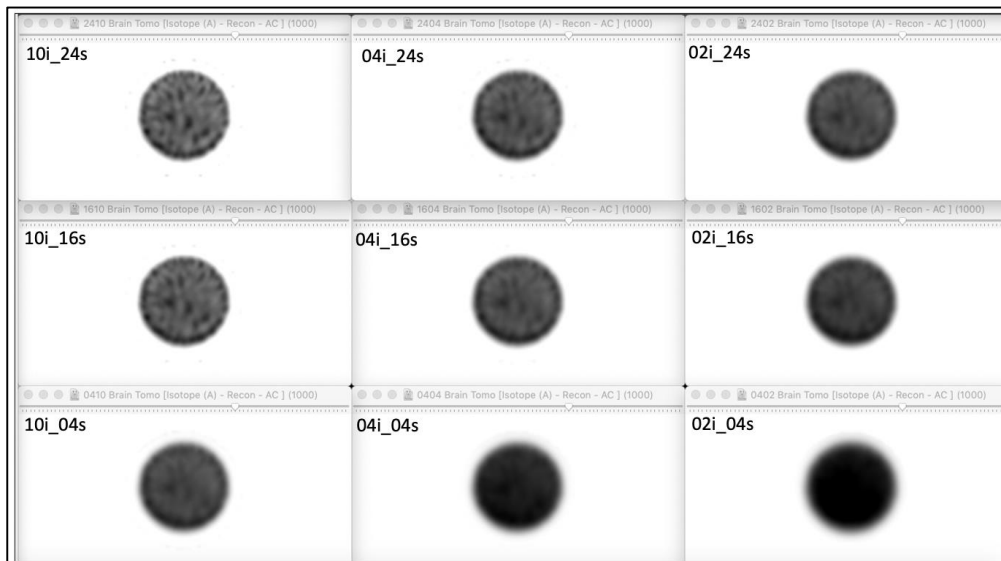


Figura 47. Imagens adquiridas no SPECT/CT com 40% das contagens, realizando as variações no número de iterações (10, 4, 2) e *subsets* (24, 16, 4).

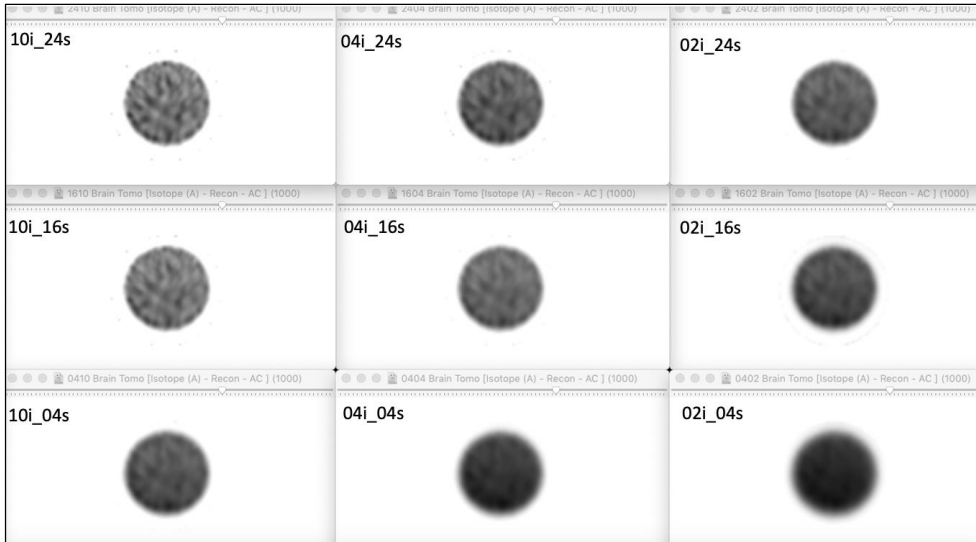


Figura 48. Imagens adquiridas no SPECT/CT com 25% das contagens e realizando as variações no número de iterações (10, 4, 2) e *subsets* (24, 16, 4).

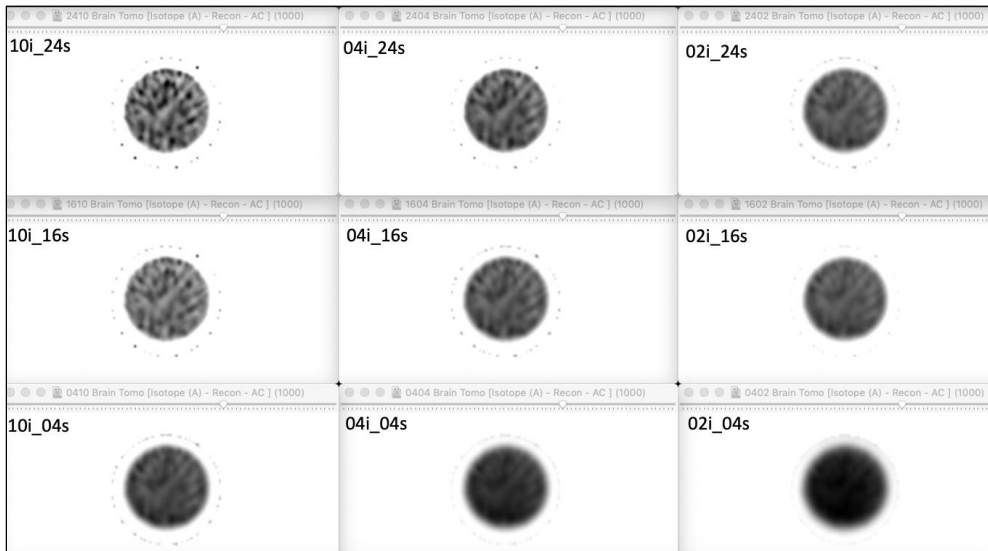


Figura 49. Imagens adquiridas no SPECT/CT com 10% das contagens e realizando as variações no número de iterações (10, 4, 2) e *subsets* (24, 16, 4).

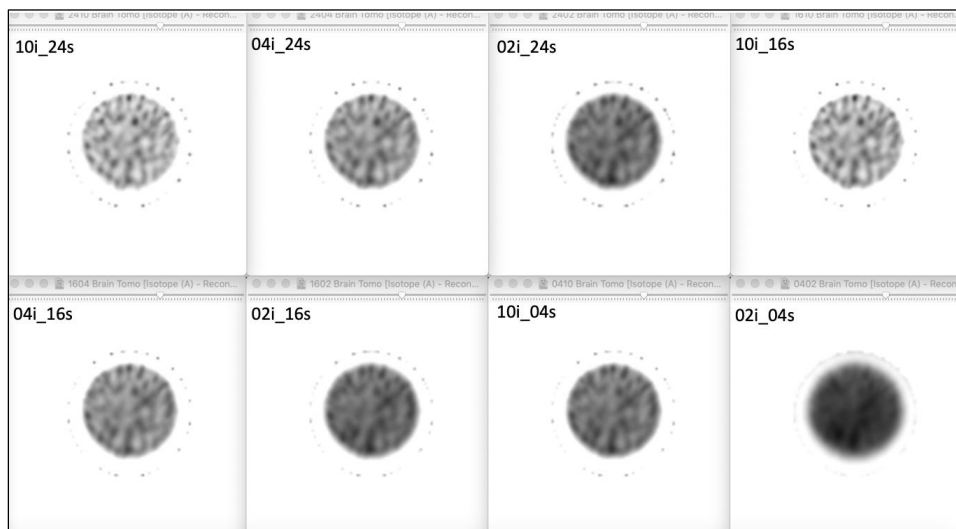


Figura 50. Imagens adquiridas no SPECT/CT com 4% das contagens e realizando as variações no número de iterações (10, 4,

2) e *subsets* (24, 16, 4).

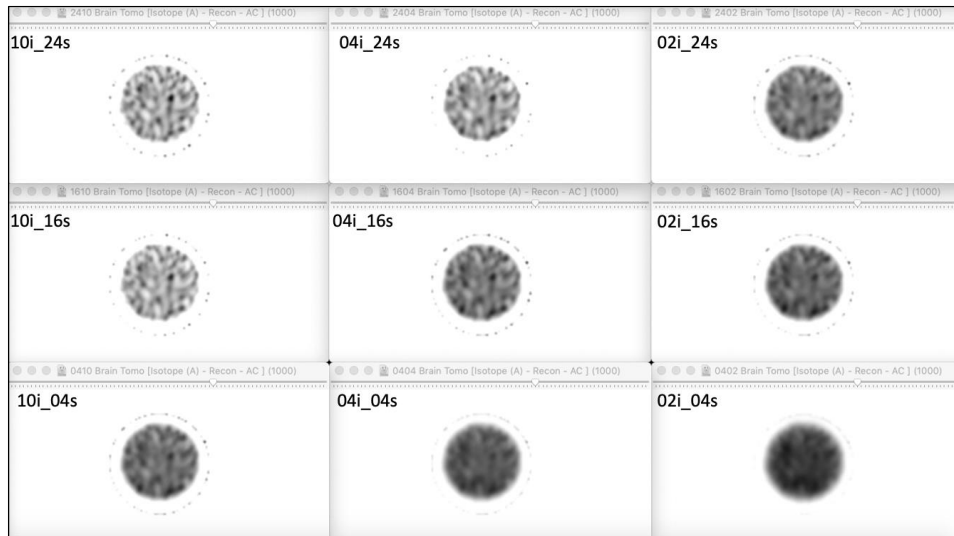


Figura 51. Imagens adquiridas no SPECT/CT com 2,5% das contagens e realizando as variações no número de iterações (10, 4, 2) e *subsets* (24, 16, 4).

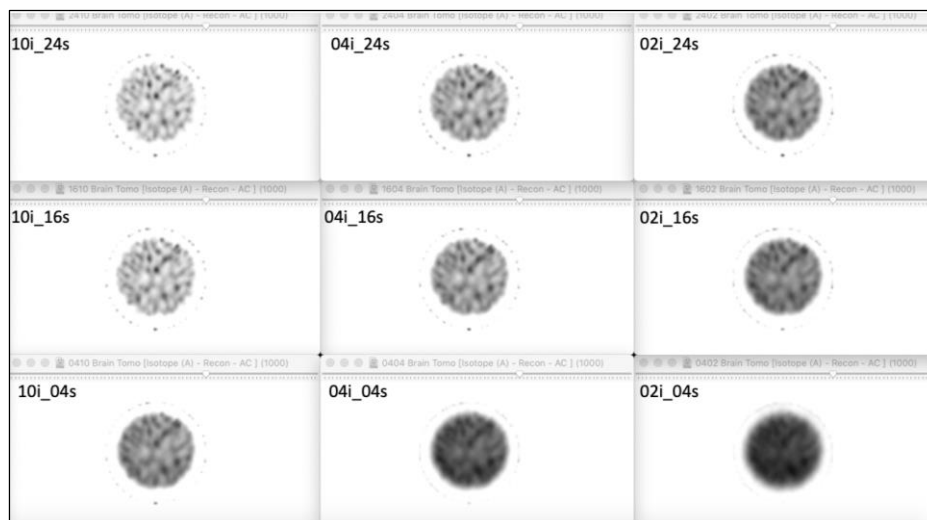


Figura 52. Imagens adquiridas no SPECT/CT com 1% das contagens e realizando as variações no número de iterações (10, 4, 2) e *subsets* (24, 16, 4).

Assim como observado nas imagens de PET, também observamos, visualmente, diferenças significativas nas imagens ao reduzir o número de contagens. Há introdução gradativa de heterogeneidade nas imagens de SPECT, com aumento do ruído de Poisson, principalmente nas imagens com 1% das contagens iniciais. As alterações provocadas pela alteração do processamento também foram bastante significativas. A redução no número de *subsets* deixa a imagens com um *blurring* maior, principalmente nos processamentos realizados com 4 *subsets*. É possível perceber esse efeito, quando comparado com as imagens com 24 *subsets*. A heterogeneidade nas imagens, aparentemente, foi mascarada pelo pós-processamento.



A sequência de imagens obtidas após o estudo da distribuição de dose absorvida no voxel, pelo *software Imalytics*, é apresentado nas figuras 53 até 59, abaixo. Foi realizado cálculo do fator de calibração (Bq/contagem) das imagens, pois o *software* utiliza informação de concentração de atividade específica, ou seja, Bq/mL. O fator de calibração utilizado nos diferentes processamentos é mostrado na tabela 15.

Tabela 15. Valores dos fatores de calibração utilizados em cada um dos processamentos.

<b>Processamento (iteração - subset)</b>	<b>Fator de Calibração utilizado [Bq/contagens]</b>
10 – 24	191,6
10 – 16	188,7
10 – 4	187,2
4 – 24	190,8
4 – 16	187,9
4 – 4	187,8
2 – 24	188,1
2 – 16	187,6
2 – 4	178,7

As imagens paramétricas dose absorvida por voxel são apresentadas abaixo, incluindo as diferentes porcentagens de atividade e variações no número de iterações e *subsets* do processamento.

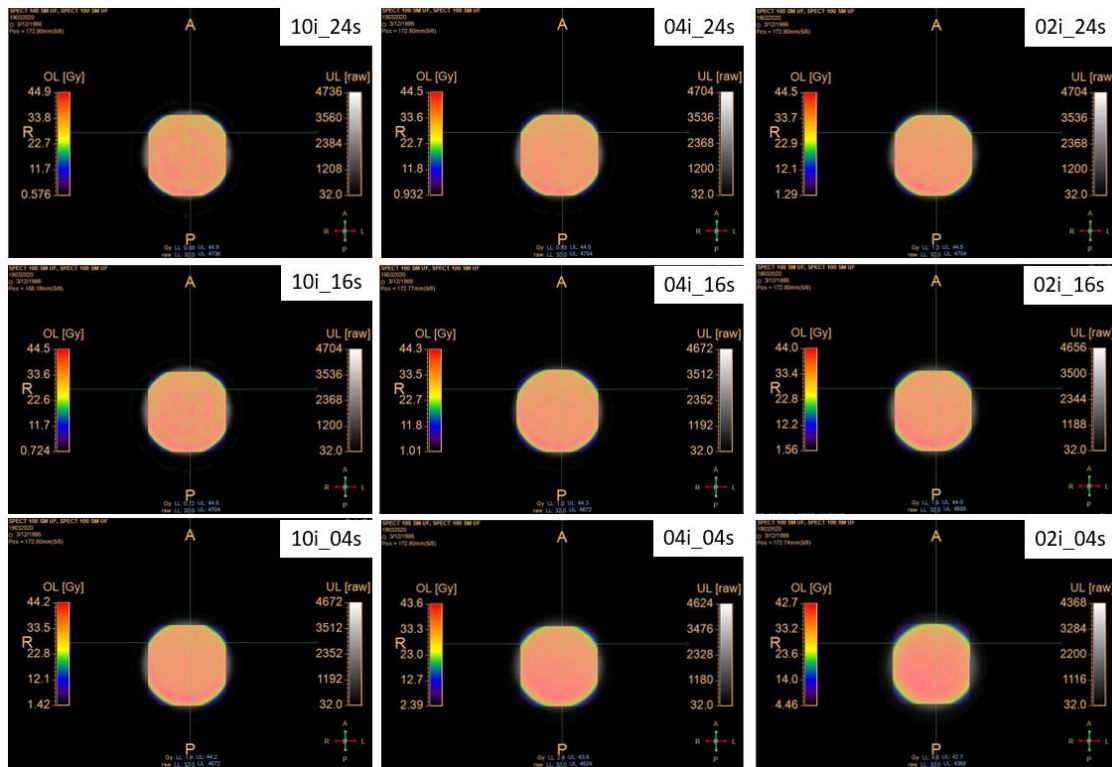


Figura 53. Imagens paramétrica de dose absorvida adquiridas após estudo no *software* Iamlytics com 100% das contagens e realizando as variações no número de iterações (10, 4, 2) e *subsets* (24, 16, 4).

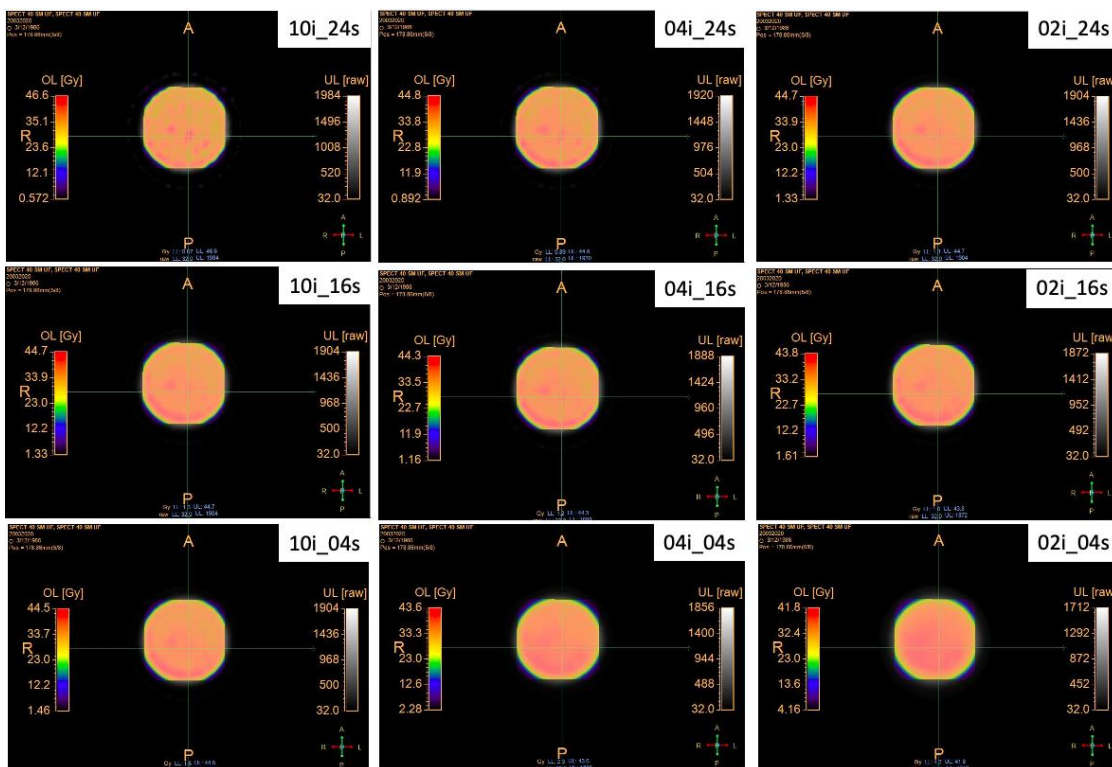


Figura 54. Imagens paramétrica de dose absorvida adquiridas após estudo no *software* Iamlytics com 40% das contagens e realizando as variações no número de iterações (10, 4, 2) e *subsets* (24, 16, 4).

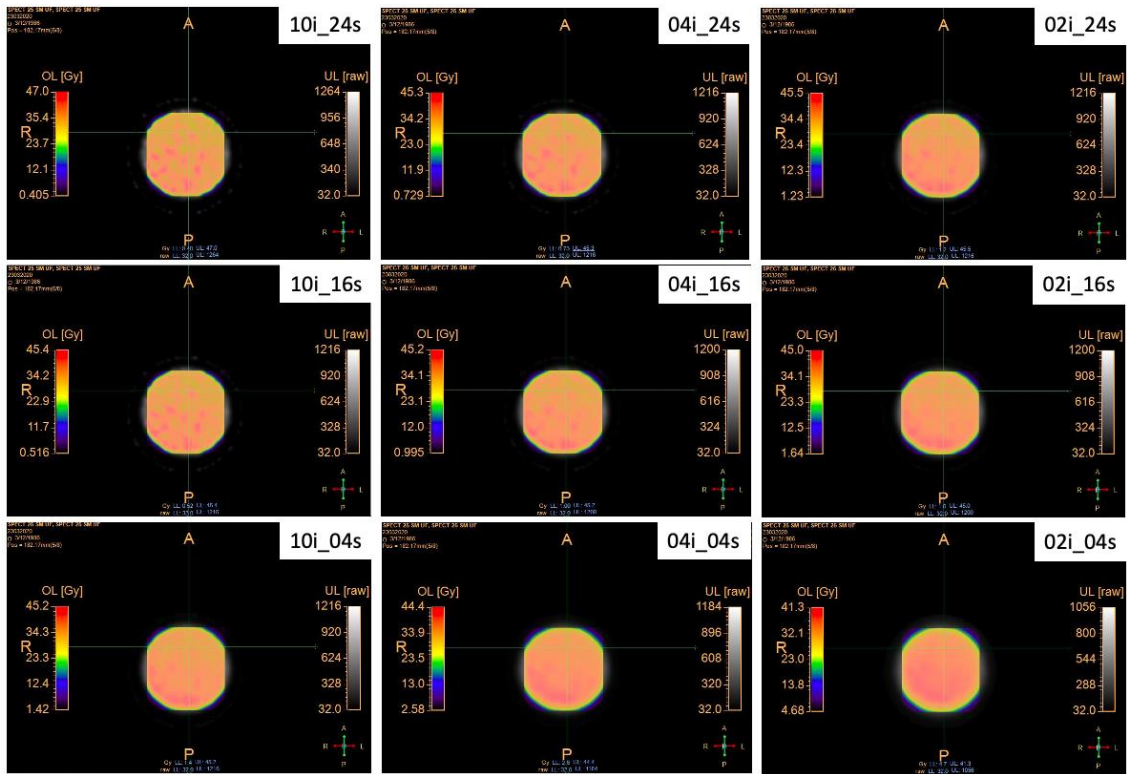


Figura 55. Imagens paramétrica de dose absorvida adquiridas após estudo no *software* Imalytics com 25% das contagens e realizando as variações no número de iterações (10, 4, 2) e *subsets* (24, 16, 4).

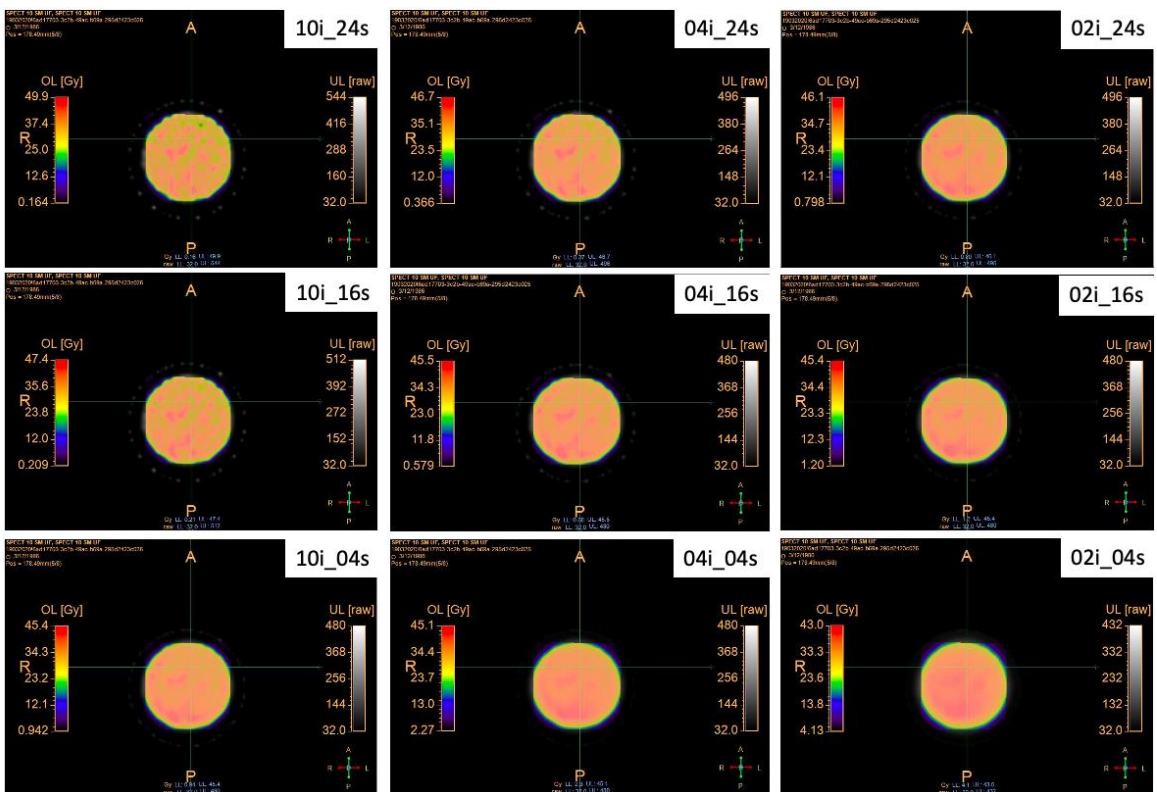


Figura 56. Imagens paramétrica de dose absorvida adquiridas após estudo no *software* Imalytics com 10% das contagens e realizando as variações no número de iterações (10, 4, 2) e *subsets* (24, 16, 4).

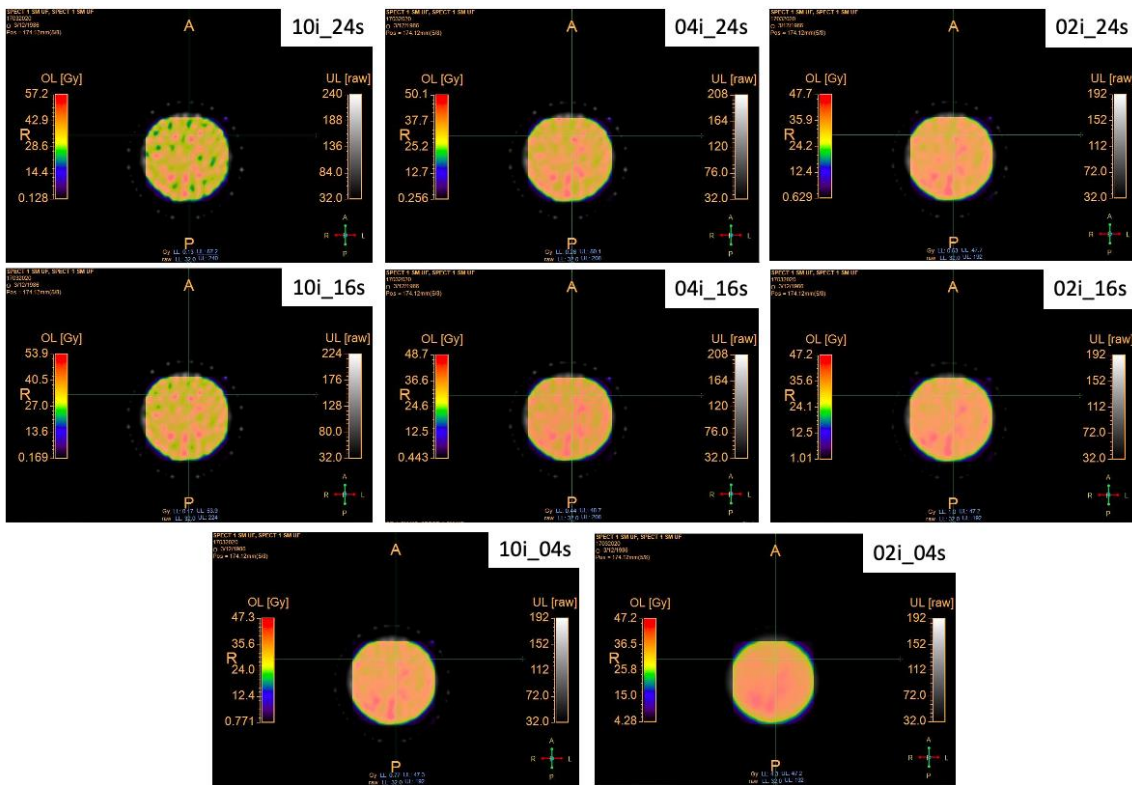


Figura 57. Imagens paramétrica de dose absorvida adquiridas após estudo no *software* Imanytics com 4% das contagens e realizando as variações no número de iterações (10, 4, 2) e *subsets* (24, 16, 4).

Não foi possível exportar o DICOM da imagem do processamento com 4 iterações e 4 *subsets* do *software* Imanytics mostrado na figura 57.

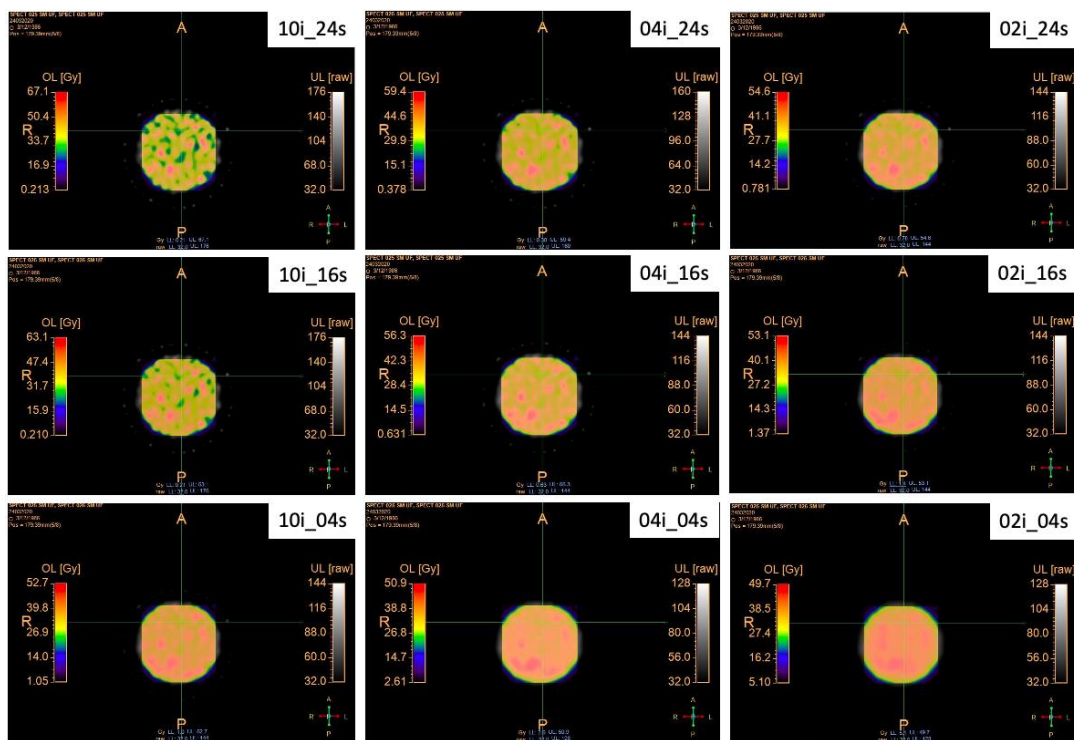


Figura 58. Imagens paramétrica de dose absorvida adquiridas após estudo no *software* Imanytics com 2,5% das contagens e

realizando as variações no número de iterações (10, 4, 2) e *subsets* (24, 16, 4).

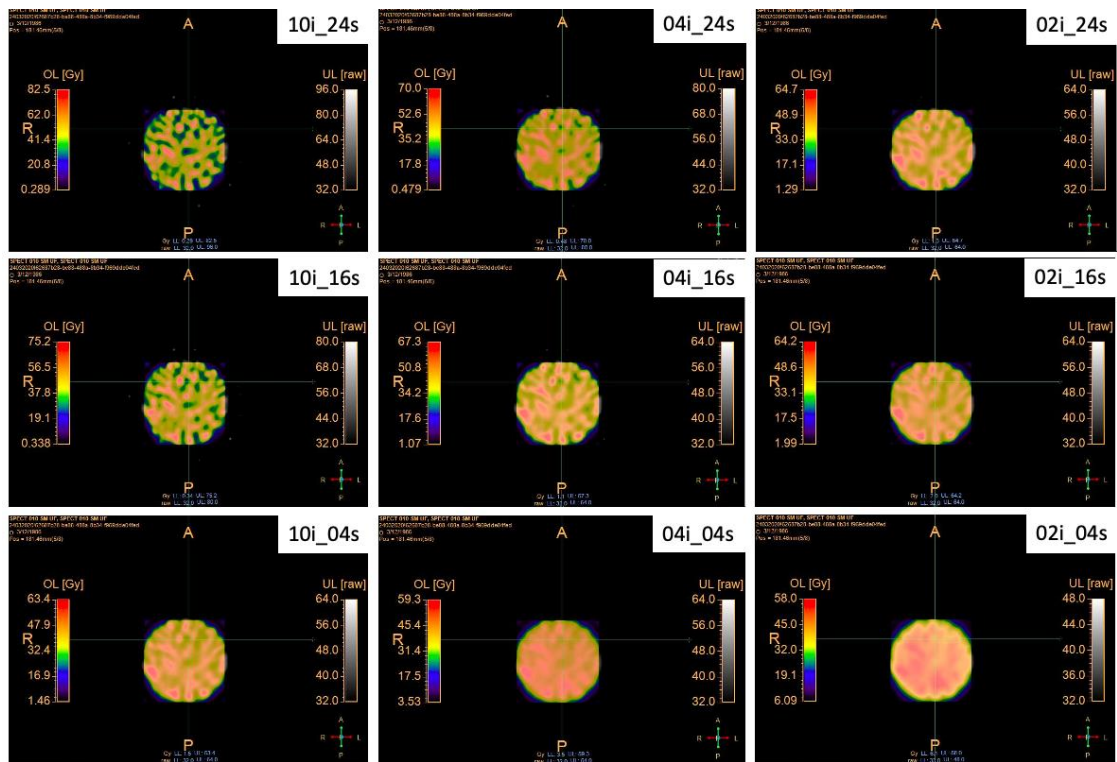


Figura 59. Imagens paramétrica de dose absorvida adquiridas após estudo no *software Imalytics* com 1% das contagens e realizando as variações no número de iterações (10, 4, 2) e *subsets* (24, 16, 4).

Foi possível perceber a propagação da heterogeneidade das imagens de SPECT para as imagens paramétricas de dose absorvida. Nas imagens de SPECT observamos maior propagação de heterogeneidade quando comparamos com as imagens de PET. Também foram obtidos os histogramas de dose volume e histograma de dose, mostrado nos gráficos 16 ao 27 abaixo.

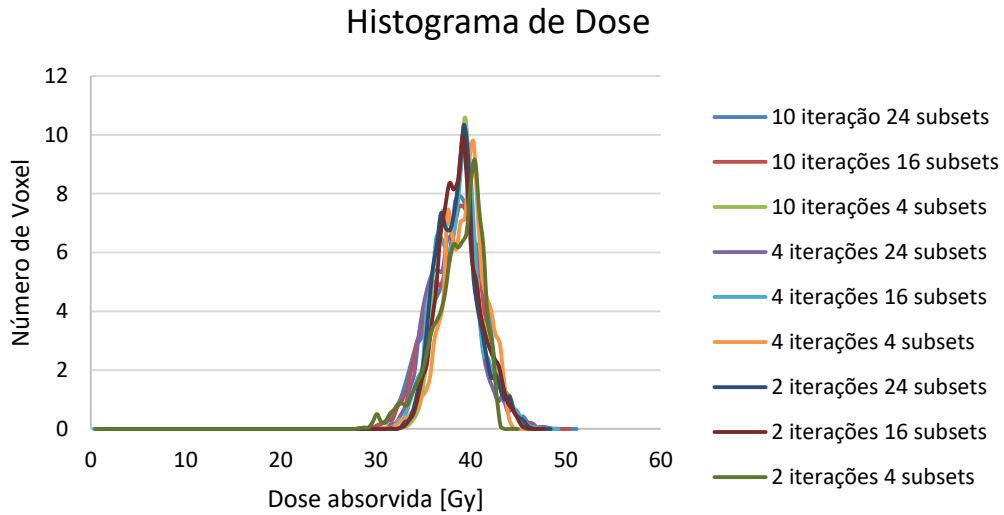


Gráfico 16. Histograma de dose obtido a partir das imagens paramétricas de dose absorvida com 100% das contagens.

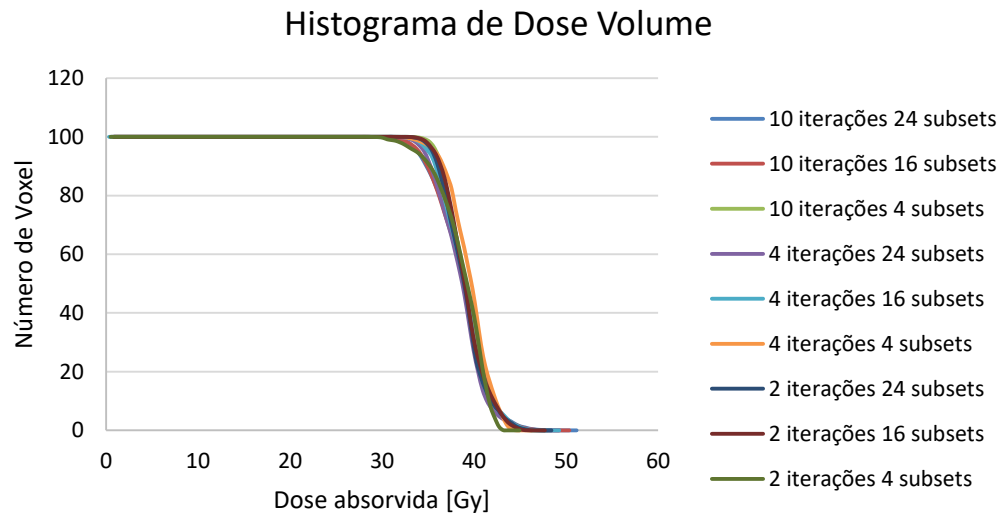


Gráfico 17. Histograma de dose volume obtido a partir das imagens paramétricas de dose absorvida com 100% das contagens.

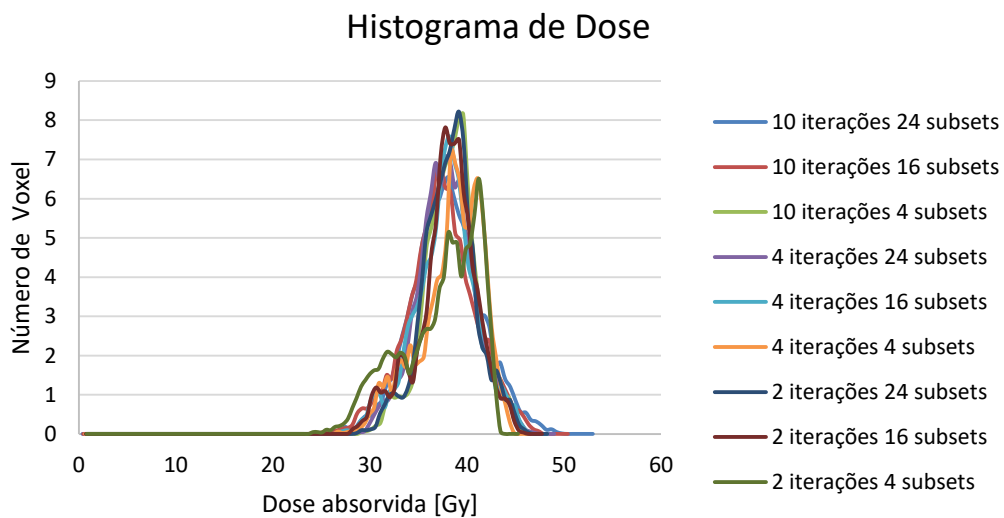


Gráfico 18. Histograma de dose obtido a partir das imagens paramétricas de dose absorvida com 40% das contagens iniciais.

### Histograma de Dose Volume

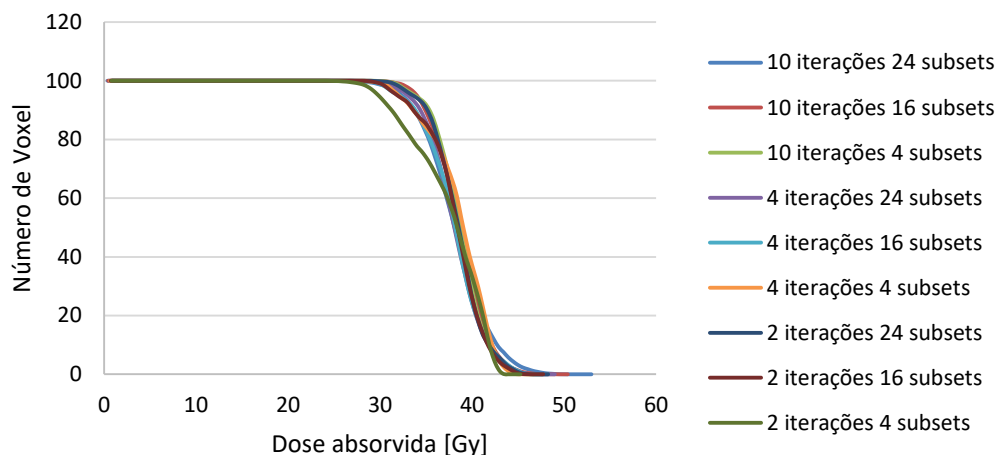


Gráfico 19. Histograma de dose volume obtido a partir das imagens paramétricas de dose absorvida com 40% das contagens iniciais.

### Histograma de Dose

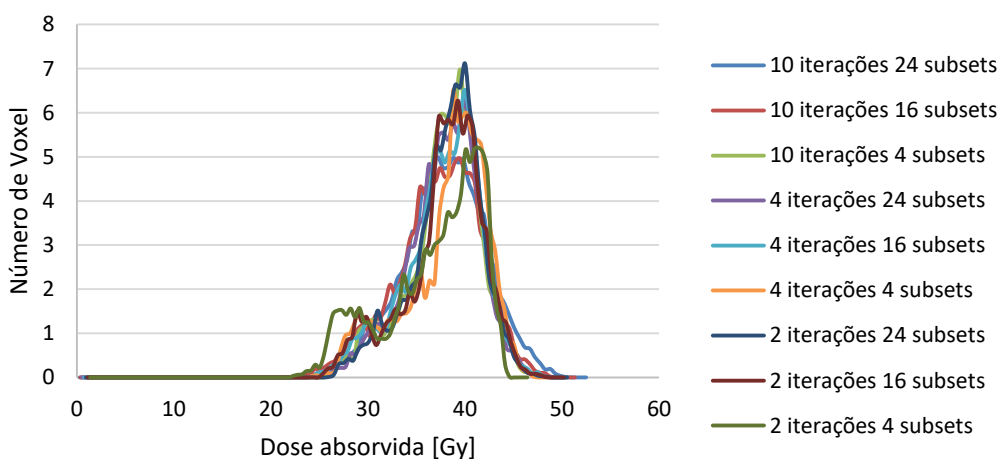


Gráfico 20. Histograma de dose obtido a partir das imagens paramétricas de dose absorvida com 25% das contagens iniciais.

### Histograma de Dose Volume

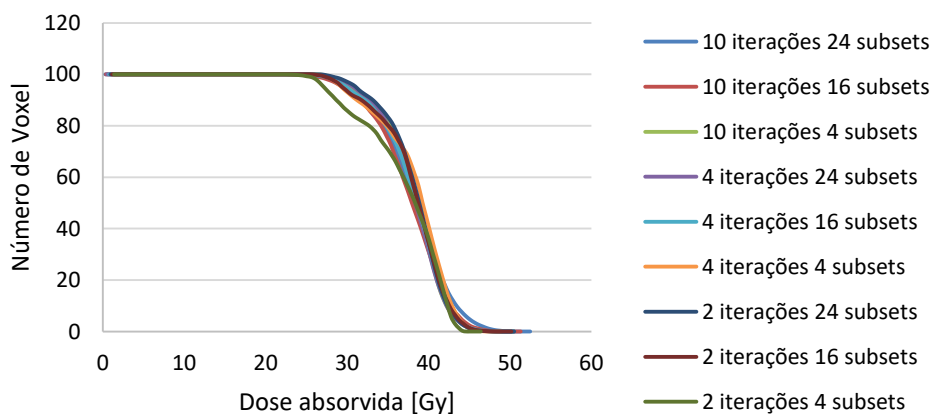


Gráfico 21. Histograma de dose volume obtido a partir das imagens paramétricas de dose absorvida com 25% das contagens

iniciais.

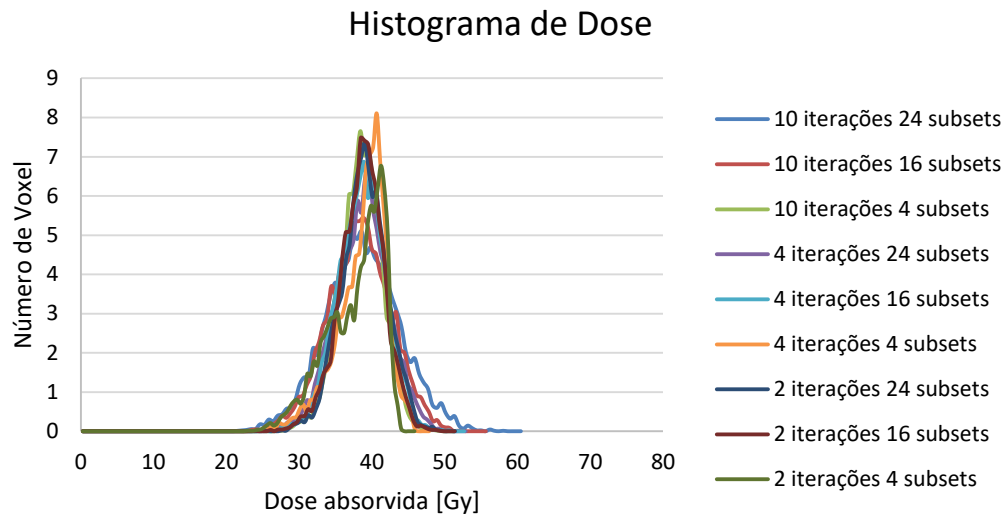


Gráfico 22. Histograma de dose obtido a partir das imagens paramétricas de dose absorvida com 10% das contagens iniciais.

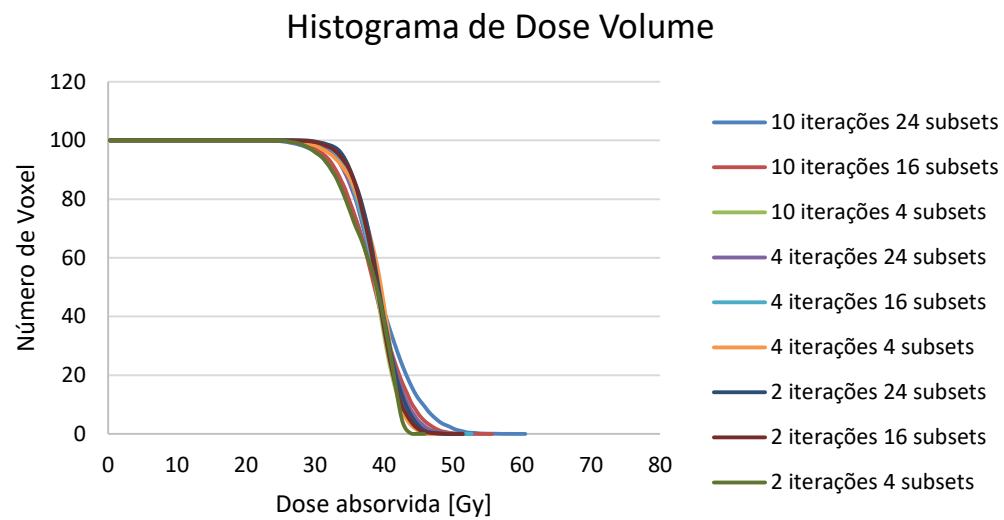


Gráfico 23. Histograma de dose volume obtido a partir das imagens paramétricas de dose absorvida com 10% das contagens iniciais.



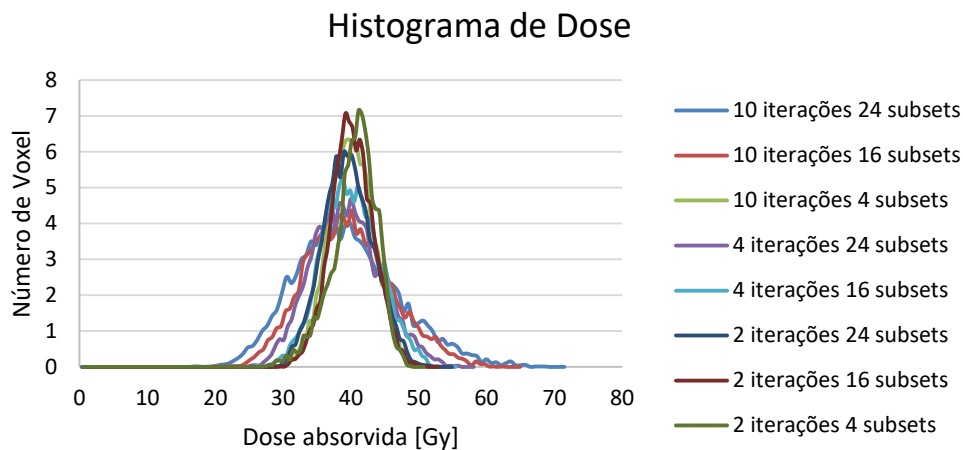


Gráfico 24. Histograma de dose obtido a partir das imagens paramétricas de dose absorvida com 4% das contagens iniciais.

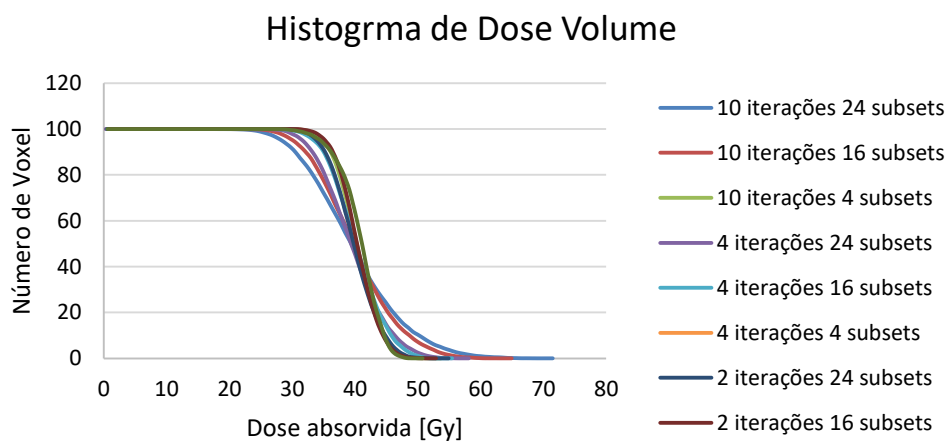


Gráfico 25. Histograma de dose volume obtido a partir das imagens paramétricas de dose absorvida com 4% das contagens iniciais.

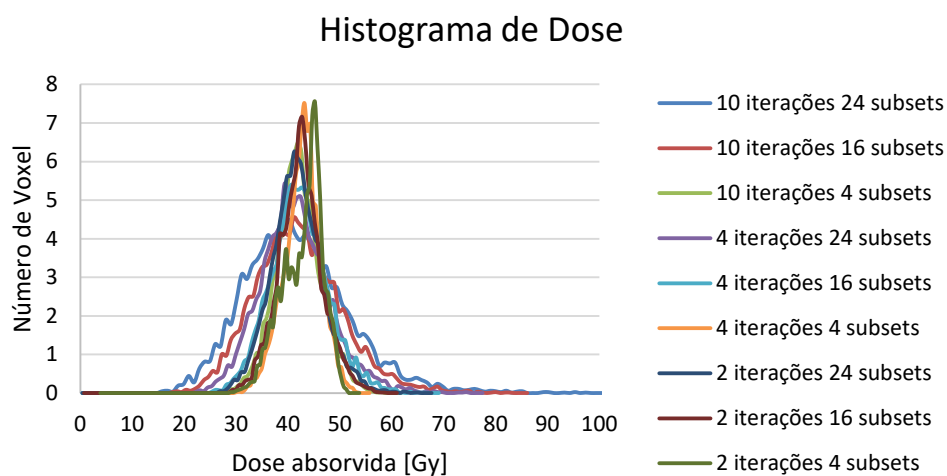


Gráfico 26. Histograma de dose obtido a partir das imagens paramétricas de dose absorvida com 2,5% das contagens iniciais.

### Histograma de Dose Volume

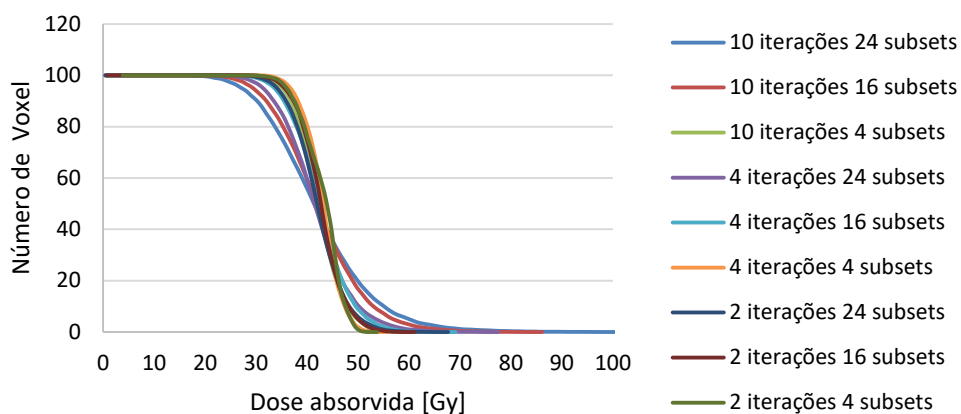


Gráfico 27. Histograma de dose volume obtido a partir das imagens paramétricas de dose absorvida com 2,5% das contagens iniciais.

### Histograma de Dose

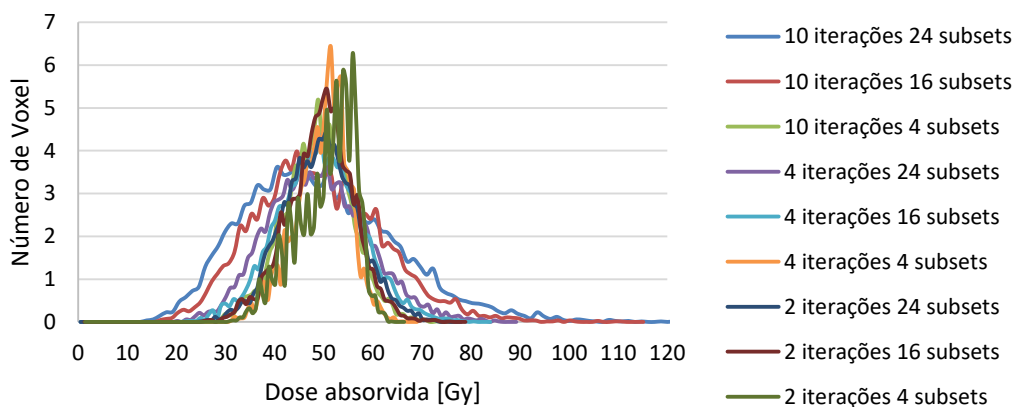


Gráfico 28. Histograma de dose obtido a partir das imagens paramétricas de dose absorvida com 1% das contagens iniciais.

### Histograma de Dose Volume

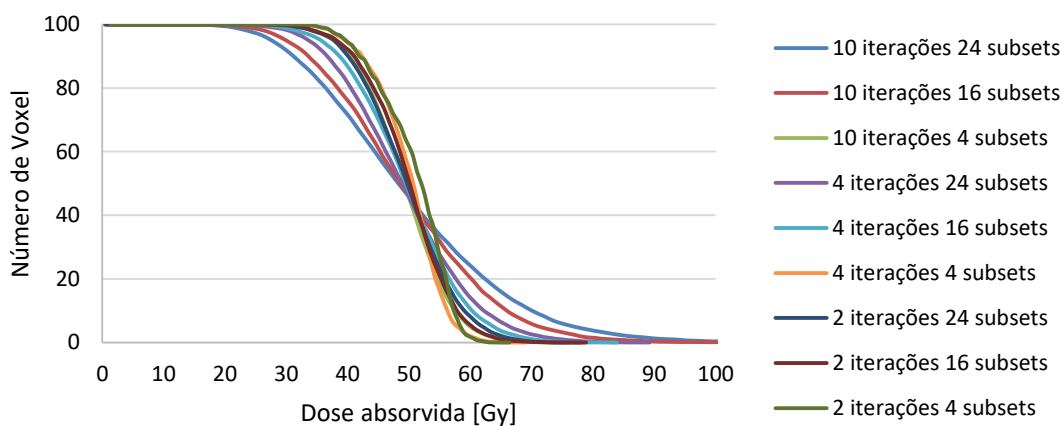


Gráfico 29. Histograma de dose volume obtido a partir das imagens paramétricas de dose absorvida com 1% das contagens iniciais.

A mesma avaliação estatística realizada para os estudos PET foi realizada nos estudos SPECT. Os valores encontrados para média e desvio-padrão nas imagens SPECT e nas imagens paramétricas de dose são apresentados nas tabelas 16 a 24. O coeficiente de variação é a razão entre o desvio-padrão e a média encontrados dentro da ROI. O COV cresceu de acordo com a redução das concentrações, de forma proporcional nas imagens SPECT e nas imagens paramétricas de dose, com estabilidade da relação entre os COVs das imagens de SPECT e das imagens paramétricas de dose absorvida (última coluna das tabelas 16 até 24). Esta proporcionalidade só não foi observada nas imagens processadas com 4 *subsets* e 4 ou 2 iterações, em que a redução de concentração levou a um maior crescimento do COV nas imagens de dose que nas imagens SPECT. O coeficiente de variação obtido nos diferentes processamentos no gráfico 30.

Tabela 16. Influência da contagem total nas imagens de SPECT e valores de dose absorvida por voxel da seção uniforme do simulador Jaszczak (24 *subsets* e 10 iterações), assumindo a mesma atividade em todas as aquisições.

Redução no total de contagens	Imagem de SPECT [Bq/cts por voxel]			Valor de dose absorvida por voxel na imagem paramétrica de dose [Gy]				$\frac{COV_{[Bq/cts]}}{COV_{[Gy]}}$
	Média	DP	COV [%]	Média	DP	Mínimo e máximo	COV [%]	[razão]
<b>SPECT<sub>100%</sub></b>	4162,8	255,0	6,1	38,5	2,8	29,5 / 48,9	7,3	1,2
<b>SPECT<sub>40%</sub></b>	1666,0	139,1	8,3	37,9	3,5	24,8 / 49,7	9,2	1,1
<b>SPECT<sub>25%</sub></b>	1066,4	108,9	10,2	37,8	4,4	22,1 / 50,2	11,6	1,1
<b>SPECT<sub>10%</sub></b>	425,6	61,1	14,4	38,7	5,1	21,7 / 57,9	13,2	0,9
<b>SPECT<sub>4%</sub></b>	174,2	37,6	21,6	39,5	7,6	17,2 / 68,4	19,2	0,9
<b>SPECT<sub>2,5%</sub></b>	109,7	30,7	27,9	41,7	10,1	15,4 / 97,1	24,2	0,9
<b>SPECT<sub>1%</sub></b>	54,1	18,6	27,9	49,1	15,4	13,8 / 126,3	31,4	1,1

Legenda: Bq: Becquerel, cts: contagens, DP: Desvio Padrão, COV: Coeficiente de variação, Gy: Gray.

Tabela 17. Influência da contagem total nas imagens de SPECT e valores de dose por voxel da seção uniforme do simulador Jaszczak (24 *subsets* e 4 iterações), assumindo a mesma atividade em todas as aquisições.

Redução no total de contagens	Imagem de SPECT [Bq/cts por voxel]			Valor de dose absorvida por voxel na imagem paramétrica de dose [Gy]				$\frac{COV_{[Bq/cts]}}{COV_{[Gy]}}$
	Média	DP	COV [%]	Média	DP	Mínimo e máximo	COV [%]	[razão]
<b>SPECT<sub>100%</sub></b>	4369,7	325,0	7,4	38,3	2,5	31,2 / 47,1	6,5	0,9
<b>SPECT<sub>40%</sub></b>	1747,4	142,0	8,1	37,8	3,0	26,9 / 46,9	7,9	1,0
<b>SPECT<sub>25%</sub></b>	1126,4	97,6	8,7	37,7	3,7	24,3 / 48,2	9,8	1,1
<b>SPECT<sub>10%</sub></b>	446,5	53,0	11,9	38,6	3,6	25,3 / 50,6	9,3	0,8
<b>SPECT<sub>4%</sub></b>	180,1	27,0	15,0	39,3	5,0	23,1 / 55,6	12,7	0,8
<b>SPECT<sub>2,5%</sub></b>	123,6	19,4	15,7	41,4	6,7	21,8 / 74,2	16,2	1,0
<b>SPECT<sub>1%</sub></b>	57,1	11,7	20,4	48,8	10,0	20,3 / 85,4	20,5	1,0

Legenda: Bq: Becquerel, cts: contagens, DP: Desvio Padrão, COV: Coeficiente de variação, Gy: Gray.

Tabela 18. Influência da contagem total nas imagens de SPECT e valores de dose por voxel da seção uniforme do simulador Jaszczak (24 *subsets* e 2 iterações), assumindo a mesma atividade em todas as aquisições.

Redução no total de contagens	Imagem de SPECT [Bq/cts por voxel]			Valor de dose absorvida por voxel na imagem paramétrica de dose [Gy]				$\frac{COV_{[Bq/cts]}}{COV_{[Gy]}}$
	Média	DP	COV [%]	Média	DP	Mínimo e máximo	COV [%]	[razão]
SPECT <sub>100%</sub>	4386,7	289,1	6,6	38,6	2,3	32,6 / 46,3	6,0	0,9
SPECT <sub>40%</sub>	1754,8	118,5	6,8	38,2	2,7	28,5 / 46,2	7,1	1,0
SPECT <sub>25%</sub>	1133,0	81,8	7,2	38,1	3,6	26,2 / 48,4	9,4	1,3
SPECT <sub>10%</sub>	448,8	41,4	9,2	38,9	3,1	25,8 / 49,2	8,0	0,9
SPECT <sub>4%</sub>	181,9	19,5	10,7	39,6	3,7	28,6 / 52,5	9,3	0,9
SPECT <sub>2,5%</sub>	123,7	14,2	11,5	41,8	5,0	26,6 / 64,8	12,0	1,0
SPECT <sub>1%</sub>	57,6	7,9	13,8	49,2	7,4	24,8 / 74,6	15,0	1,1

Legenda: Bq: Becquerel, cts: contagens, DP: Desvio Padrão, COV: Coeficiente de variação, Gy: Gray.

Tabela 19. Influência da contagem total nas imagens de SPECT e valores de dose por voxel da seção uniforme do simulador Jaszczak (16 *subsets* e 10 iterações), assumindo a mesma atividade em todas as aquisições.

Redução no total de contagens	Imagem de SPECT [Bq/cts por voxel]			Valor de dose absorvida por voxel na imagem paramétrica de dose [Gy]				$\frac{COV_{[Bq/cts]}}{COV_{[Gy]}}$
	Média	DP	COV [%]	Média	DP	Mínimo e máximo	COV [%]	[razão]
SPECT <sub>100%</sub>	4365,6	352,0	8,1	38,4	2,8	28,1 / 48,2	7,3	0,9
SPECT <sub>40%</sub>	1753,2	167,4	9,5	37,4	3,5	24,0 / 47,6	9,5	1,0
SPECT <sub>25%</sub>	1125,0	114,9	10,2	37,3	4,3	22,3 / 49,1	11,6	1,1
SPECT <sub>10%</sub>	444,4	62,9	14,1	38,3	4,3	23,0 / 52,2	11,3	0,8
SPECT <sub>4%</sub>	176,8	34,4	19,5	39,7	6,4	19,7 / 62,2	16,0	0,8
SPECT <sub>2,5%</sub>	123,8	25,7	20,8	41,9	8,5	17,9 / 82,4	20,1	1,0
SPECT <sub>1%</sub>	57,8	15,4	26,6	48,9	12,8	16,3 / 110,2	26,1	1,0

Legenda: Bq: Becquerel, cts: contagens, DP: Desvio Padrão, COV: Coeficiente de variação, Gy: Gray.

Tabela 20. Influência da contagem total nas imagens de SPECT e valores de dose absorvida por voxel da seção uniforme do simulador Jaszczak (16 *subsets* e 4 iterações), assumindo a mesma atividade em todas as aquisições.

Redução no total de contagens	Imagem de SPECT [Bq/cts por voxel]			Valor de dose absorvida por voxel na imagem paramétrica de dose [Gy]				$\frac{COV_{[Bq/cts]}}{COV_{[Gy]}}$
	Média	DP	COV [%]	Média	DP	Mínimo e máximo	COV [%]	[razão]
SPECT <sub>100%</sub>	4374,2	296,9	6,8	38,6	2,4	30,9 / 47,1	6,3	0,9
SPECT <sub>40%</sub>	1757,4	134,7	7,7	37,7	3,2	26,5 / 46,2	8,5	1,1
SPECT <sub>25%</sub>	1129,4	89,4	7,9	37,7	4,0	24,5 / 48,3	10,6	1,3
SPECT <sub>10%</sub>	444,7	45,0	10,1	38,6	3,3	24,6 / 50,4	8,6	0,8
SPECT <sub>4%</sub>	178,7	22,9	12,8	39,9	4,2	25,8 / 53,1	10,5	0,8
SPECT <sub>2,5%</sub>	123,3	17,3	14,0	42,2	5,6	25,2 / 66,1	13,2	0,9
SPECT <sub>1%</sub>	58,2	9,4	16,2	49,1	8,6	21,2 / 80,3	17,4	1,1

Legenda: Bq: Becquerel, cts: contagens, DP: Desvio Padrão, COV: Coeficiente de variação, Gy: Gray.

Tabela 21. Influência da contagem total nas imagens de SPECT e valores de dose absorvida por voxel da seção uniforme do

simulador Jaszczak (16 *subsets* e 2 iterações), assumindo a mesma atividade em todas as aquisições.

Redução no total de contagens	Imagem de SPECT [Bq/cts por voxel]			Valor de dose absorvida por voxel na imagem paramétrica de dose [Gy]				$\frac{COV_{[Bq/cts]}}{COV_{[Gy]}}$
	Média	DP	COV [%]	Média	DP	Mínimo e máximo	COV [%]	[razão]
SPECT <sub>100%</sub>	4401,1	260,6	5,9	38,8	2,2	31,4 / 45,6	5,7	1,0
SPECT <sub>40%</sub>	1768,0	112,2	6,3	37,9	3,1	27,9 / 45,7	8,1	1,3
SPECT <sub>25%</sub>	1137,6	76,2	6,7	37,8	4,1	25,3 / 48,0	10,8	1,6
SPECT <sub>10%</sub>	448,8	36,1	8,0	38,6	3,0	23,9 / 49,2	7,9	1,0
SPECT <sub>4%</sub>	181,0	16,2	8,9	40,1	3,1	30,0 / 50,6	7,7	0,9
SPECT <sub>2,5%</sub>	124,1	13,1	10,5	42,4	4,2	28,7 / 58,4	10,0	0,9
SPECT <sub>1%</sub>	59,0	6,4	10,9	49,4	6,7	25,5 / 75,5	13,6	1,2

Legenda: Bq: Becquerel, cts: contagens, DP: Desvio Padrão, COV: Coeficiente de variação, Gy: Gray.

Tabela 22. Influência da contagem total nas imagens de SPECT e valores de dose absorvida por voxel da seção uniforme do simulador Jaszczak (4 *subsets* e 10 iterações), assumindo a mesma atividade em todas as aquisições.

Redução no total de contagens	Imagem de SPECT [Bq/cts por voxel]			Valor de dose absorvida por voxel na imagem paramétrica de dose [Gy]				$\frac{COV_{[Bq/cts]}}{COV_{[Gy]}}$
	Média	DP	COV [%]	Média	DP	Mínimo e máximo	COV [%]	[razão]
SPECT <sub>100%</sub>	4391,3	271,5	6,2	38,9	2,2	32,7 / 45,9	5,6	0,9
SPECT <sub>40%</sub>	1759,4	114,1	6,5	38,4	2,7	29,2 / 45,6	6,9	1,1
SPECT <sub>25%</sub>	1129,4	77,5	6,9	37,8	3,7	26,1 / 48,3	9,9	1,4
SPECT <sub>10%</sub>	445,7	37,9	8,5	38,5	2,9	25,1 / 49,1	7,6	0,9
SPECT <sub>4%</sub>	182,6	17,8	9,7	40,0	3,3	29,0 / 51,4	8,2	0,8
SPECT <sub>2,5%</sub>	123,7	13,6	11,0	42,0	4,4	28,1 / 59,1	10,4	0,9
SPECT <sub>1%</sub>	58,4	7,1	12,1	48,8	6,7	25,6 / 72,8	13,9	1,1

Legenda: Bq: Becquerel, cts: contagens, DP: Desvio Padrão, COV: Coeficiente de variação, Gy: Gray.

Tabela 23. Influência da contagem total nas imagens de SPECT e valores de dose absorvida por voxel da seção uniforme do simulador Jaszczak (4 *subsets* e 4 iterações), assumindo a mesma atividade em todas as aquisições.

Redução no total de contagens	Imagem de SPECT [Bq/cts por voxel]			Valor de dose absorvida por voxel na imagem paramétrica de dose [Gy]				$\frac{COV_{[Bq/cts]}}{COV_{[Gy]}}$
	Média	DP	COV [%]	Média	DP	Mínimo e máximo	COV [%]	[razão]
SPECT <sub>100%</sub>	4396,4	258,1	5,9	39,3	2,2	30,7 / 44,3	5,6	0,9
SPECT <sub>40%</sub>	1762,7	103,3	5,9	38,3	3,2	26,5 / 44,7	8,4	1,4
SPECT <sub>25%</sub>	1133,4	69,0	6,1	38,1	4,3	24,2 / 46,8	11,2	1,8
SPECT <sub>10%</sub>	448,7	31,3	7,0	38,6	3,3	23,4 / 45,8	8,7	1,2
SPECT <sub>2,5%</sub>	124,5	9,5	7,7	42,7	3,5	30,2 / 53,3	8,3	1,1
SPECT <sub>1%</sub>	59,6	4,2	7,0	49,6	5,5	30,9 / 66,1	11,0	1,6

Legenda: Bq: Becquerel, cts: contagens, DP: Desvio Padrão, COV: Coeficiente de variação, Gy: Gray.

Tabela 24. Influência da contagem total nas imagens de SPECT e valores de dose absorvida por voxel da seção uniforme do simulador Jaszczak (4 *subsets* e 2 iterações), assumindo a mesma atividade em todas as aquisições.

Redução no total de contagens	Imagem de SPECT [Bq/cts por voxel]			Valor de dose absorvida por voxel na imagem paramétrica de dose [Gy]				$\frac{COV_{[Bq/cts]}}{COV_{[Gy]}}$
	Média	DP	COV [%]	Média	DP	Mínimo e máximo	COV [%]	[razão]

<b>SPECT<sub>100%</sub></b>	4043,1	240,5	5,9	38,5	2,6	28,2 / 43,0	6,7	1,1
<b>SPECT<sub>40%</sub></b>	1625,4	97,1	6,0	37,2	4,0	23,9 / 43,3	10,7	1,8
<b>SPECT<sub>25%</sub></b>	1046,7	64,5	6,2	36,8	5,0	22,4 / 44,4	13,5	2,2
<b>SPECT<sub>10%</sub></b>	417,1	28,1	6,7	37,7	3,9	22,7 / 43,9	10,2	1,5
<b>SPECT<sub>4%</sub></b>	174,4	11,3	6,5	40,5	3,3	26,7 / 48,6	8,2	1,3
<b>SPECT<sub>2,5%</sub></b>	118,9	8,7	7,3	42,8	3,9	28,9 / 51,4	9,0	1,2
<b>SPECT<sub>1%</sub></b>	58,6	4,0	6,8	50,4	5,9	30,7 / 63,5	11,7	1,7

Legenda: Bq: Becquerel, cts: contagens, DP: Desvio Padrão, COV: Coeficiente de variação, Gy: Gray.

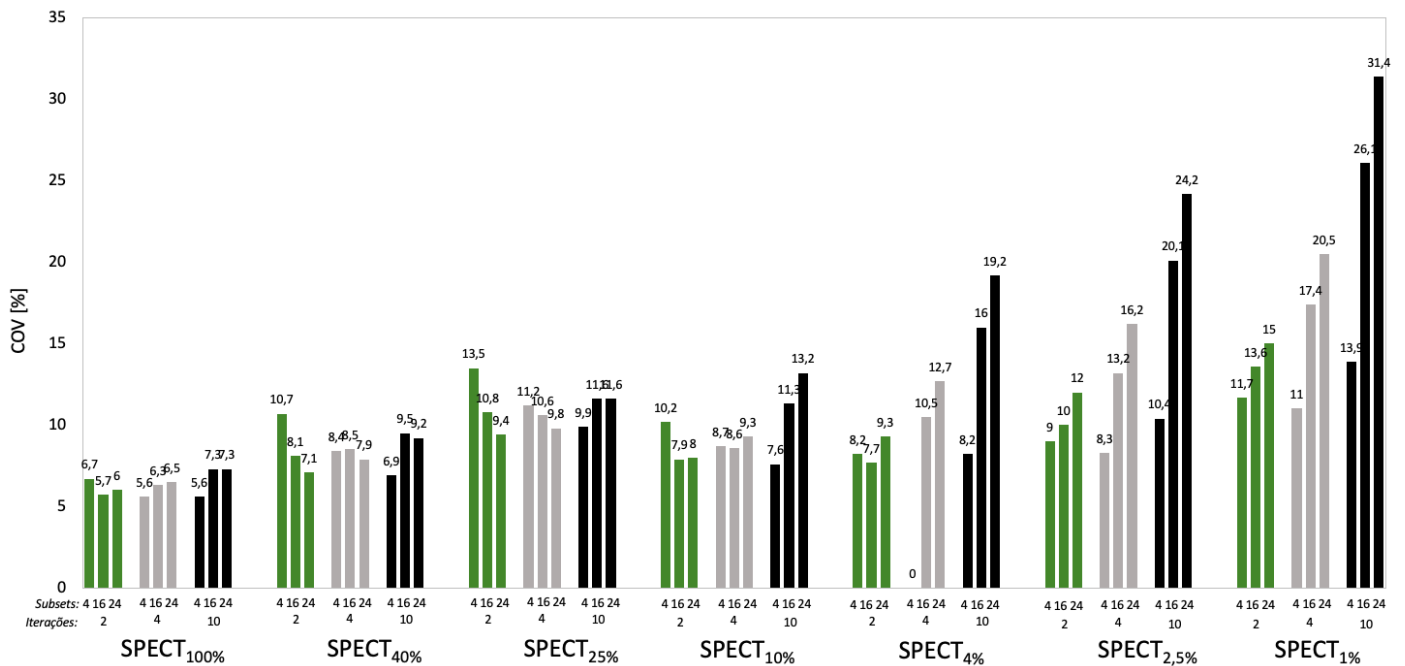


Gráfico 30. Representação gráfica do comportamento do COV para cada um dos processamentos.

Estes foram os resultados referentes ao estudo das imagens isoladas. Para o estudo de imagens seriadas, foi escolhido o conjunto de imagens com o processamento de 10 iterações e 24 *subsets*. Para traçar a curva de atividade ao longo do tempo foram utilizadas as séries HCS e LCS conforme definido nos métodos. A composição das imagens utilizadas são apresentadas nas figuras 60 e 61.

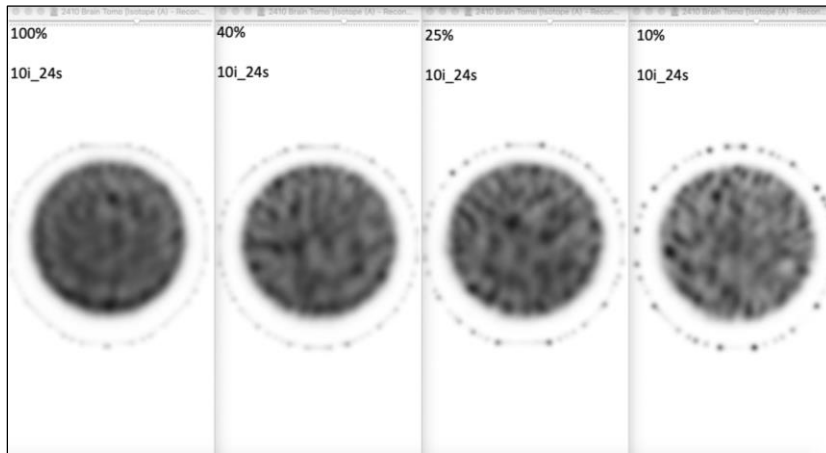


Figura 60. Composição do grupo de imagens adquiridas no SPECT com altas contagens.

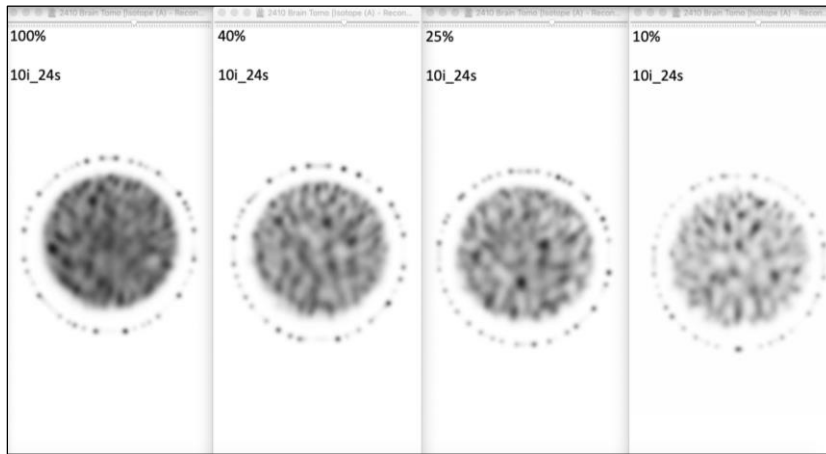


Figura 61. Composição do grupo de imagens adquiridas no SPECT com baixas contagens.

A imagem paramétrica de dose absorvida obtidas para as seqüências com alta e baixa contagens das imagens de SPECT são apresentadas na figura 62.

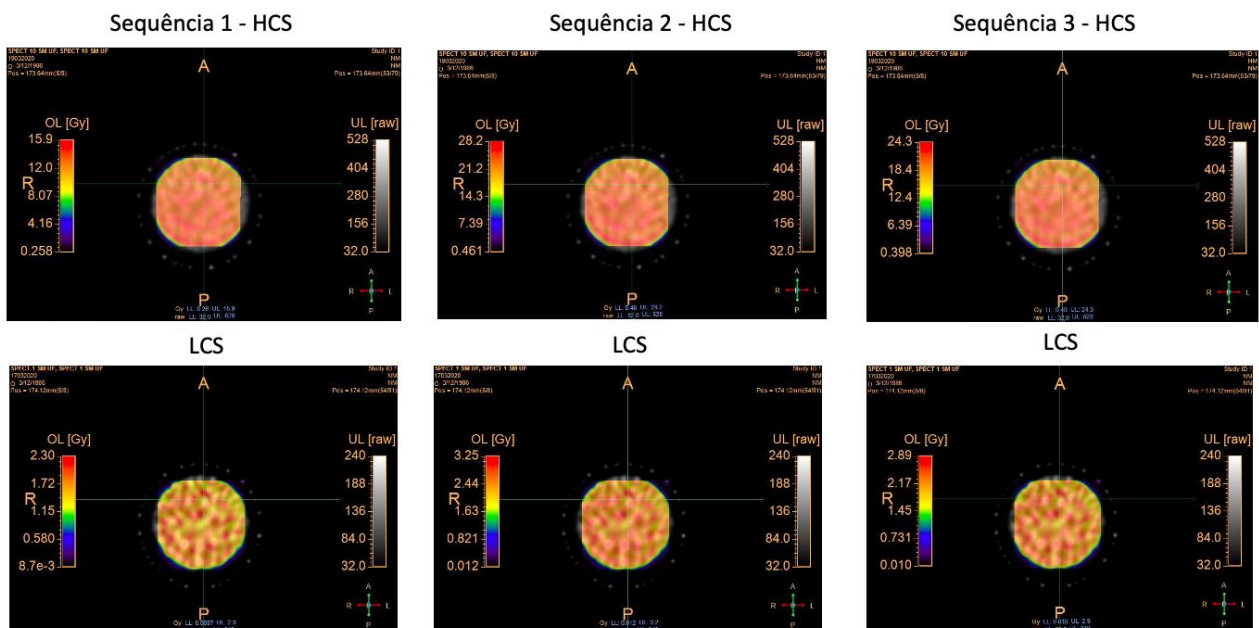


Figura 62. Imagem paramétrica de dose absorvida obtida após estudo no Stratos.

Os valores encontrados no estudo das imagens agrupadas de SPECT/CT são apresentados na tabela 25.

Tabela 25. Resultados encontrado nas sequências de imagens adquiridas no SPECT/CT, com fator de calibração 191,6 Bq/contagens.

Sequência	TIA	Dose		
	[MBq]	Média [Gy]	DP [Gy]	COV [%]
HCS -1	32,9	14,2	0,9	6,3
LCS -1	3,4	1,6	0,2	12,5
HCS -2	64,4	25,1	1,6	6,4
LCS -2	6,6	2,7	0,3	11,1
HCS -3	49,8	21,8	1,4	6,4
LCS -3	5,0	2,4	0,3	12,5

Legenda: h: horas, HCS: *High Counts Sequence*, LCS: *Low Counts Sequence*, DP: desvio padrão, TIA: *Time-Integrad activity*, MBq: Mega Becquerel, COV: Coeficiente de variação.

#### 4.2.2. Resolução espacial

O estudo da resolução espacial, também foi realizado em termos quantitativos e qualitativos. O estudo quantitativo foi realizado com 4 fontes lineares, a imagem obtida para realizar essa avaliação é apresentada na figura 63 e resultados encontrados é apresentado da tabela 26.

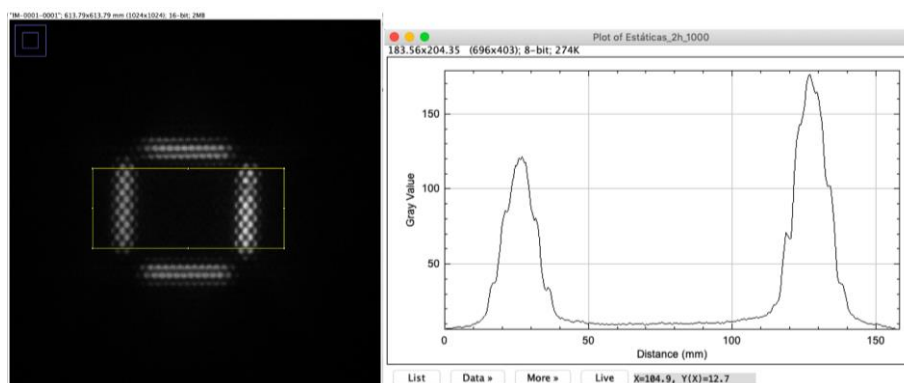


Figura 63. Imagem da aquisição realizada com as quatro fontes (Imagem da esquerda) e a curva com perfil Gaussiano obtido a partir das imagens adquiridas.

Os valores obtidos para resolução espacial com colimador de alta energia, são apresentados na tabela a seguir.



Tabela 26. Resultados encontrados para resolução espacial em ambos os detectores.

	<b>Resolução encontrada</b>	<b>Resolução indicada pelo fabricante</b>
<b>Detector 1</b>	13,7 mm	13,4 mm
<b>Detector 2</b>	13,8 mm	13,4 mm

Os resultados encontrados foram bastante significativos, pois obtivemos valores muito próximos com os valores indicados no *data sheet* do equipamento, considerando colimador de alta energia (tabela 26). No estudo qualitativo realizado com aquisição de imagens do simulador Jaszczak, não foi possível uma nítida visualização das 6 porções no simulador conforme observado na figura 64.

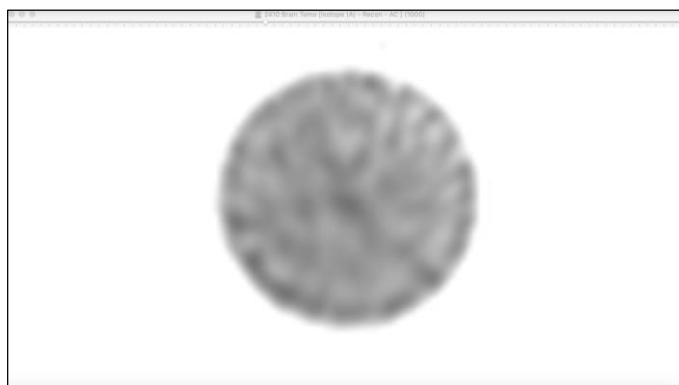


Figura 64. Imagem da porção do phantom no qual é avaliado a resolução espacial.

Visualmente, não foi possível ver com nitidez nenhuma das 6 porções do simulador com hastes de diferentes diâmetros, sendo a análise quantitativa um método melhor para avaliar a resolução espacial de um colimador de alta energia.

#### **4.2.3. Contraste de lesões frias**

No estudo do contraste das lesões frias foi possível visualizar apenas as 2 esferas maiores, 31,8 mm e 25,4 mm, dentre as 6 que constituem o *phantom*. A figura 65 e a tabela 27 mostram os resultados obtidos para contraste das lesões frias. Os parâmetros SNR e CNR foram utilizados para avaliação da qualidade da imagem.

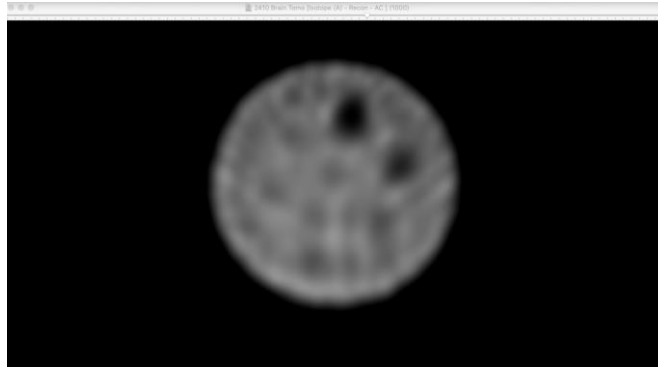


Figura 65. Imagem das lesões frias possíveis de serem visualizadas.

Tabela 27. Resultados obtidos para o contraste máximo e médio, COV, SNR e CNR das lesões frias.

	<b>Contraste Médio</b>	<b>Contraste Máximo</b>	<b>COV [%]</b>	<b>SNR</b>	<b>CNR</b>
<b>Esfera 31,8 mm</b>	-0,2	0,0	31,6	-1,8	-0,7
<b>Esfera 25,4 mm</b>	-0,2	-0,1	15,0	-3,8	-1,5

Legenda: COV: Coeficiente de variação, SNR: *Signal noise ratio*, CNR: *Contrast noise ratio*.

#### 4.2.4. Contraste de lesões quentes

No estudo do contraste das lesões quentes foi possível visualizar os 3 cilindros preenchíveis, porém o último teve um *blurring* maior. A figura 66 e a tabela 28 a seguir mostram os resultados obtidos para contraste das lesões quentes.

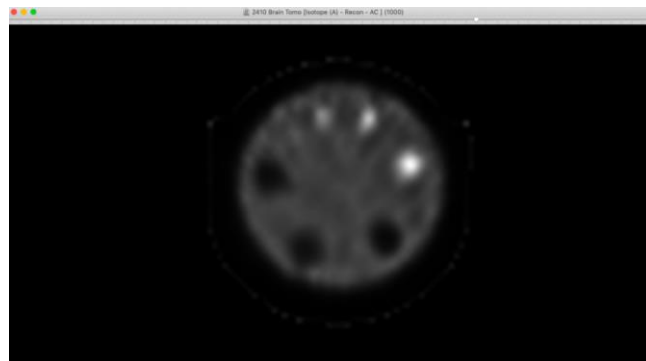


Figura 66. Imagem das lesões quentes visíveis (imagem circular branca).

Tabela 28. Resultados obtidos para contraste, COV, SNR e CNR das lesões quentes.

	<b>Contraste Médio</b>	<b>Contraste Máximo</b>	<b>COV [%]</b>	<b>SNR</b>	<b>CNR</b>
<b>Cilindro 19,1 mm</b>	0,3	0,6	41,5	1,2	0,8
<b>Cilindro 15,9 mm</b>	0,2	0,5	40,0	0,8	0,5
<b>Cilindro 12,7 mm</b>	0,2	0,3	22,8	1,3	0,8

Legenda: COV: Coeficiente de variação, SNR: *Signal noise ratio*, CNR: *Contrast noise ratio*.

#### 4.2.5. Resultado estatístico nas imagens de SPECT

Nos diferentes processamentos encontramos diferenças entre as médias dos valores de dose absorvida por voxel, que demonstrou ser grande suficiente para ser estatisticamente significativa, ou seja, a hipótese nula é rejeitada. O teste estatístico comparando as médias entre pares, mostrou diferenças bastante significativas principalmente entre a média dos valores de dose absorvida no voxel das imagens paramétrica de SPECT<sub>2,5%</sub> e SPECT<sub>1%</sub>. No processamento com 10 iterações e 16 *subsets* o teste de hipótese ANOVA, demonstrou que a diferenças entre as médias de dose absorvida nas imagens paramétricas, não foi grande o suficiente para ser estatisticamente significativa, ou seja, para este processamento a hipótese nula foi aceita com nível de significância maior que 0,05 ( $p = 0,42$ ). As imagens processadas com 16 *subsets*, 4 iterações e 2 iterações, apresentaram diferença entre as médias foi grande suficientes para ser considerada estatisticamente significativa. O mesmo resultado foi encontrado nos processamentos com 4 iterações e 10, 4 e 2 *subsets*.

O teste de hipótese F, realizado em pares nas imagens com processamento de 10 iterações e 24 *subsets*, mostrou significativa diferença estatística para os valores de desvio-padrão encontrado nas imagens paramétricas de dose, ou seja, a diferença é grande o suficiente para ser estatisticamente significativa. O desvio-padrão das imagens paramétricas SPECT<sub>25%</sub> e SPECT<sub>10%</sub> não apresentaram diferenças grande o suficiente para serem estatisticamente significantes. Assim como o desvio-padrão das imagens SPECT<sub>4%</sub> e SPECT<sub>2,5%</sub> também não houve diferença estatisticamente significativa. As imagens com processamento 24 *subsets* e 4 iterações, não apresentaram diferenças grande o suficiente na análise de pares de imagens SPECT<sub>100%</sub> e SPECT<sub>40%</sub>, e no comparativo por par do desvio-padrão das imagens de SPECT<sub>10%</sub> e SPECT<sub>4%</sub>, e SPECT<sub>10%</sub> e SPECT<sub>2,5%</sub>.

No processamento com 16 *subsets* e 10 iterações apresentou diferenças estatisticamente significantes entre o desvio-padrão das imagens paramétricas. Apenas os pares SPECT<sub>40%</sub> - SPECT<sub>25%</sub>, SPECT<sub>40%</sub> - SPECT<sub>10%</sub>, SPECT<sub>25%</sub> - SPECT<sub>10%</sub> não apresentaram diferenças grande o suficiente para serem estatisticamente significativa com valores de  $p = 0,136$ ,  $p = 0,163$  e  $p = 0,928$ , respectivamente. A imagens processadas com 16 *subsets* e 4 iterações não apresentaram diferença entre os valores de desvio-padrão dos grupos SPECT<sub>40%</sub> - SPECT<sub>10%</sub> e SPECT<sub>25%</sub> - SPECT<sub>4%</sub>, obtendo valores de significância de  $p = 0,925$  e  $p = 0,496$ , respectivamente. Nas demais comparações o desvio-padrão apresentaram diferenças estatisticamente significativa. No conjunto de imagens processadas com 16 *subsets* e 2 iterações,

4 grupos não apresentaram diferenças estatisticamente significativas em seus desvios-padrão. Os pares SPECT<sub>40%</sub> - SPECT<sub>10%</sub> com  $p = 0,9522$ , SPECT<sub>40%</sub> - SPECT<sub>4%</sub> com  $p = 0,9433$ , SPECT<sub>25%</sub> - SPECT<sub>2,5%</sub> com  $p = 0,7925$  e o par SPECT<sub>10%</sub> - SPECT<sub>4%</sub> com  $p = 0,8955$ , obtiveram nível de significância maior do que o esperado, portanto, não rejeitamos a hipótese nula.

## 5. DISCUSSÃO

A avaliação da dose de radiação para emissores internos na terapia com radionuclídeos é importante ao tornar possível estimar a quantidade de energia depositada no meio e se aproximar dos efeitos biológicos causados por essa exposição<sup>(37)</sup>. O formalismo MIRD fornece uma padronização para a estimativa da dose absorvida baseado em valores de  $S$ , específicos para cada radionuclídeo. No formalismo MIRD também é considerado que a distribuição de dose é uniforme dentro do órgão ou tecido fonte.

A dosimetria por voxel utiliza imagens de SPECT/CT ou PET/CT do paciente para estimar o valor de deposição de dose absorvida dentro do voxel. A maioria dos radionuclídeos utilizados na terapia são emissores de partículas beta, tendo um curto alcance dentro da matéria.

O parâmetro EUD é utilizado para estimar e apresentar distribuição de doses heterogêneas, bastante empregado na radioterapia. Ele assume que duas doses são equivalentes, se elas causarem o mesmo efeito radiobiológico. Para a radioterapia, este parâmetro demonstrou ser bastante efetivo no planejamento terapêutico de imagens em 3D e por isso a discussão de sua aplicabilidade na terapia com radionuclídeos. No entanto, para a medicina nuclear este parâmetro não teria a mesma aplicação, devido algumas limitações intrínsecas do sistema de imagens, que pode introduzir heterogeneidade nas imagens devido maior flutuação estatística.

Em nosso trabalho estudamos a introdução de heterogeneidade em imagens de PET e SPECT quando reduzido a concentração de atividade e o número de contagens, respectivamente. Nas imagens de PET os valores obtidos para COV nas imagens PET<sub>100%</sub>, PET<sub>10%</sub> e PET<sub>1%</sub> tiveram aumento em todos os diferentes processamentos, sendo as imagens com 1% da concentração de atividade com os maiores valores de desvio-padrão. O voxel guarda informações da concentração de radioatividade, sendo assim as imagens com 1% de atividade possuem menos informações dentro do voxel, tendo maior COV nestas imagens. A introdução de heterogeneidade e ruído nestas imagens pode ser justificada pela baixa quantidade de fótons para formar linhas de respostas de eventos verdadeiros. O autor Phelps *et al*, estima que a fração de eventos aleatórios detectados seja da ordem de 15% a 50%, e que estes números podem estar relacionados a distribuição do radiofármaco.

Nas imagens paramétricas de dose absorvida os valores de COV nas imagens de PET, variaram de 13,6% a 14,6% em praticamente todos os processamentos. No processamento com 4 *subsets* e 2 iterações encontramos valores mais altos para COV. Isto pode ser justificado pelo baixo número de iterações e *subsets*. Geralmente, os algoritmos de iteração necessitam de

múltiplas iterações para obter uma imagem aceitável e o método OSEM, também utiliza o número de *subsets*, que é o número de subconjuntos que será processado dentro do número de iterações. Sendo assim, temos um baixo número de subconjuntos (*subsets*) a serem processamentos em um baixo número de iterações, que não irá promover uma maior qualidade de imagem devido ao processamento.

Em uma avaliação comparativa entre as imagens paramétrica de dose do SPECT e do PET, percebemos que nas imagens de PET há um efeito maior de *blurring* na borda da imagem e menor nas imagens de SPECT. As imagens de PET são formadas por voxel de 1,17 mm x 1,17 mm e as imagens paramétricas de dose voxel de 4 mm x 4 mm. Há uma diferença de 2,83 mm entre as dimensões, que promove uma maior dispersão do Kernel de dose entre os voxels da imagem e menor ruído na imagem que podemos observar pelo número de COV encontrado nos diferentes processamentos. Nas imagens de SPECT temos voxel de dimensões 4,79 mm x 4,79 mm e nas imagens paramétricas de dose, voxel de 4,42 mm x 4,42 mm. A diferença entre os tamanhos é de 0,37 mm, sendo assim temos um efeito de borda menor, pois menor dispersão da dose, porém o aumento do ruído proporcional a variação da concentração de atividade, conforme observamos no COV.

Por outro lado, as aquisições das imagens contendo valores reduzidos de concentração de atividade (2,5% e 1%) apresentaram valores maiores de heterogeneidade tanto nas imagens de PET como SPECT. É possível observar nas imagens um ruído mais acentuado nestas imagens e não são homogêneas. O método de reconstrução iterativo, nas imagens de PET, com menores número de iterações deixaram as imagens com concentração de 2,5% e 1% mais homogêneas, porém há uma maior perda de contraste deixando o ruído da imagem menos evidente. Observamos a introdução de ruído, pois há variação nos valores do COV. Havendo lesão nestas imagens, possivelmente, não seriam visualizadas devido ao baixo contraste entre a lesão e a região de BG da imagem. Nas imagens de SPECT, as reconstruções com 2 iterações reduziram o ruído na imagem, em comparação com as reconstruções com 10 iterações, porém o ruído permaneceu presente. No panfleto MIRD 23 Dewaraja *et al*, aponta para o aumento do uso de métodos iterativos, como OSEM, na rotina clínica e a importância de estudos para melhor adequar o número de *subsets* e iterações no processamento, para avaliar a introdução de ruído. Como o método OSEM utiliza uma metodologia de convergência para melhoria das imagens, não há uma garantia de convergência, podendo fornecer resultados abaixo do ideal para dados ruidosos<sup>(38)</sup>. No estudo da uniformidade foi utilizado o mesmo simulador na aquisição de SPECT e PET, sendo assim esse ruído foi produzido pelo próprio sistema de formação de imagens e torna-se mais acentuado com a redução do material radioativo dentro

do phantom. Estes erros aleatórios, ou introdução do ruído de Poisson, sempre estão presentes em medidas que há contagem de radiação, por isso é necessário analisá-los e obter estimativas da magnitude desse erro<sup>(39)</sup>. Em sistema de imagem PET, o número de eventos detectados pelo circuito de coincidência, que faz a distinção dos eventos de aniquilação em coincidências verdadeiras, espalhadas e aleatórias. As coincidências verdadeiras são as únicas que possuem informação espacial sobre a distribuição do radiofármaco<sup>(25)</sup>.

Quando observado as imagens de dose, isoladas, a heterogeneidade é mais acentuada nas imagens de SPECT do que em PET. Isso pode ser justificado devido a distinta sensibilidade dos equipamentos e na energia dos fótons emitidos pelos diferentes radioisótopos. No PET utilizamos o radioisótopo  $^{18}\text{F}$ , os detectores deste equipamento coletam os fótons emitidos com energia de 511 keV, não há colimação física nesse sistema de imagem e é um equipamento mais sensível. No SPECT, utilizamos o  $^{131}\text{I}$ , radioisótopo mais utilizado na terapia com radionuclídeos, em que 81,5% dos fótons emitidos possuem 364 keV. Além da baixa energia dos fótons, há um sistema de colimação que fará uma seleção dos fótons que irão para a fotomultiplicadora. Normalmente, colimadores de alta energia são utilizados em aquisição de imagens com  $^{131}\text{I}$ , estes possuem orifício maior e, portanto, coletam maior número de fótons que podem introduzir maior ruído na imagem e fótons gerados por efeito Compton que podem aumentar os valores de *background* na imagem. O ruído introduzido poderá ser propagado para as imagens paramétricas de dose, refletindo na distribuição de dose no voxel impactando a dosimetria que pode subestimar ou aumentar a estimativa de dose absorvida.

As imagens de dose agrupadas, visualmente foram mais homogêneas no PET, tanto para sequência de altas e baixas quantidade de material radioativo. Isso não foi observado nas imagens de SPECT, o ruído nestas imagens foi permanente nas altas e baixas contagens. No entanto, o COV destas imagens obteve resultados bastante significativos. Nas diferentes sequências de agrupamento das imagens o COV foi menor do que o COV da imagem isolada, demonstrando que não há diferenças significativas na seleção dos intervalos de tempo da TIA. Estes intervalos irão ter maior impacto na estimativa do tempo de residência, mas para a estimativa da dosimetria por voxel, não houve impacto. Outra fator observado é que não houve um somatório dos valores atribuídos em cada voxel, aparentemente o Kernel de dose fez uma dispersão da dose nos voxels das 4 imagens que compõem a sequência, por isso vemos que o valor de COV permaneceu reduzido, comparado com as imagens isoladas com processamento de 24 *subsets* e 10 iterações. Nas imagens de PET, quase não houve diferenças entre os valores

de COV das imagens agrupadas e isoladas. Esse resultado, possivelmente, deve-se aos diferentes tamanhos de voxel na imagem de PET (1,17 mm) e na imagem de dose (4,0 mm). Para um processamento mais adequado, seria interessante que o *software*, tivesse o mesmo tamanho de voxel. O estudo das imagens isoladas e agrupadas é extremamente importante, pois há protocolos de dosimetria interna que utilizam imagens iniciais para estimar valores de dose que serão administradas no paciente e as imagens agrupadas servem para realizar os cálculos de atividade acumulada.

Nas diferentes reconstruções iterativas podemos observar que o COV nas imagens de PET quase não teve diferença. As reconstruções com 2 iterações e 4 *subsets* obtiveram os maiores valores e nas imagens com 2,5% e 1%, também apresentaram diferenças no COV. Nas imagens de SPECT observamos que a variação da concentração de material radioativo impactou no COV das imagens, refletindo um aumento gradativo com as diferentes reconstruções iterativas. Os parâmetros OSEM usados na reconstrução SPECT também afetam o COV na dosimetria de voxel, principalmente em SPECT de baixa contagem, com a heterogeneidade aumentando com um maior número de iterações e com um maior número de subconjuntos.

Em termos de resolução espacial, os resultados foram bastante significativos e coerentes com a literatura encontrada para equipamentos de PET/CT. O equipamento possui um limiar de tamanho de objeto possível de ser identificados pelos detectores. Observamos que nosso equipamento é capaz de visualizar estruturas de até 6,4 mm. Uma lesão menor que este valor é passível de não ser “enxergada” pelo equipamento. A limitada resolução espacial do equipamento é passível de introdução do efeito de volume parcial (PVE). A gradativa introdução de heterogeneidade na seção uniforme do simulador, como observamos, é passível que a presença ou ausência de atividade pudesse interferir na presença do efeito de volume parcial, caso houvesse uma lesão nessa região. E isto poderia interferir em uma sub ou super estimativa de dose absorvida para essa lesão. Infelizmente, não foi possível traçar a MTF dos resultados obtidos para assim, melhor analisar a resolução espacial em termo de frequência espacial.

Em termos de contraste nas imagens de PET, percebemos que nas aquisições 8:1 e 4:1 tivemos maior contraste, comparadas com a imagem de 2:1. Visualmente, não foi possível visualizar a esfera com 10 mm e a penúltima com 13 mm, mesmo o equipamento apresentando uma resolução espacial de, aproximadamente, 6,4 mm (figura 45). Percebemos que para pequenas estruturas é importante que exista uma relação entre lesão captante e *background*,



para que o equipamento possa ser capaz de visualizar. De acordo com a Equação 4, que expressa a porcentagem de contraste para cada esfera quente ( $Q_{H,j}$ ), percebemos que para lesões quentes de tamanho igual a 10 mm, a relação  $C_{H,j}/C_{B,j}$  precisa ter maior que 1,10 para que o sistema de detecção do PET possa distinguir do background. E para lesões quentes de 13 mm, essa relação precisa ser maior que 1,23 para ser detectada. Sendo assim, em termos de contraste, estrutura com razão  $C_{H,j}/C_{B,j} > 1,23$  são detectáveis pelo sistema de imagem. De acordo com o limiar estabelecido pelo protocolo NEMA-NU-2007 utilizado nesta aquisição, as três aquisições apresentaram resultados dentro do estabelecido (tabela 14). No entanto, visualmente houve uma piora em termo de contraste da imagem, demonstrando que o contraste da imagem também é um fator importante para visualização de estruturas com a mesma dimensão da resolução espacial.

A resolução espacial para SPECT, avaliamos de modo quantitativo e qualitativo. Os resultados obtidos na avaliação quantitativa da resolução espacial foram muito satisfatórios e de acordo com o estabelecido pelo fabricante, obtivemos apenas um erro de 2,3% do valor apresentado pelo *data sheet* do equipamento. No entanto, na avaliação qualitativa não foi possível visualizar a região útil para estudo da resolução espacial. Para estudo de dosimetria por voxel, seria interessante a aplicação de radiofármacos emissores de pósitron devido maior capacidade de visualizar lesões com até 6,4 mm. Ambos os equipamentos possuem efeito de volume parcial devido a limitada resolução espacial, no entanto, o PET possui maior sensibilidade para detecção de estruturas menores e há muito estudos apresentando possibilidade de melhoria da qualidade da imagem<sup>(40-42)</sup>. Por outro lado, o SPECT ainda é o equipamento mais empregado na terapia com radionuclídeo, devido aos radiofármacos disponíveis e pelo custo do equipamento. Há muitos estudos e *Guidelines* apresentando possibilidade de melhoria das imagens, métodos de *recovery coefficient* para redução do efeito de volume parcial, métodos de *triple energy window* para correção de espalhamento aplicado às imagens com  $^{131}\text{I}$ <sup>(29, 43, 44)</sup>. Também tem sido utilizado inteligência artificial como meio para correção da qualidade de imagens com  $^{131}\text{I}$ <sup>(45, 46)</sup>. Em termos de contraste obtivemos valores bastante significativos para contraste em lesões quentes sendo possível visualizar lesão de, pelo menos, 12,7 mm. Não obtivemos o mesmo resultado no estudo com lesões frias em que a menor esfera visualizada foi a de 25,4 mm. Os valores encontrados para SNR em lesões quentes variaram de 0,8 a 1,3 e CNR de 0,4 a 0,8, valores significativamente, baixos em ambos os parâmetros.

Embora este estudo não tenha a intenção de medir o EUD, nossos resultados indicam que esse parâmetro teria pouca aplicação na dosimetria de voxel. No trabalho de Kassis, A. I., foi demonstrado que a distribuição dos radiofármacos terapêuticos dentro do tumor não é homogênea devido a diversos fatores, tais como, a diferença de pressão entre os tecidos, a densidade do sítio de ligação da célula tumoral, entre outras limitações apresentadas pelo grupo<sup>(16)</sup>. O parâmetro EUD considera que distribuições de dose não uniformes podem ser convertidas em uma dose uniforme, o que resultaria no mesmo efeito biológico<sup>(5,19)</sup>. No entanto, as imagens de medicina nuclear usadas na dosimetria de voxel são uma representação limitada da distribuição real dos radioisótopos. Observamos que há ruído de Poisson introduzido na imagem e aumenta gradativamente quando modificado a concentração de radiofármaco dentro de um simulador. Esse ruído é propagado para dosimetria por voxel que irá gerar imagens não uniformes. Porém para este caso, não é interessante que estas doses sejam convertidas em dose uniformes, pois não é a situação real, é uma heterogeneidade gerada pelo sistema de formação de imagem, que possivelmente, irá impactar em um subestimativa de dose absorvida ou uma sobre dose, e não é interessante um planejamento terapêutico individualizado. Além disso, o Kernel aplicado nas imagens paramétricas de dose, pode reduzir o contraste da imagem impossibilitando a visualização de lesões.

O estudo de O'Donoghue, J. A. apresentou de dose distribuídas não uniforme são ineficazes para terapia com radionuclídeos, sendo está ineficácia proporcional a heterogeneidade da dose<sup>(22)</sup>.

Como apresentado neste trabalho, existem limitações importantes devido a flutuações estatísticas intrínsecas do sistema de imagem e, como resultado, há uma introdução de heterogeneidade que não corresponde à distribuição real, que se propaga para a imagem de distribuição de dose. Portanto, não seria interessante utilizar um parâmetro que convertesse uma distribuição heterogênea, introduzida devido ao ruído da imagem, em uma distribuição de dose uniforme. Para a medicina nuclear, um parâmetro que converta distribuições heterogêneas em doses uniformes precisa considerar as limitações do sistema de imagem.

Existem ainda outras limitações quanto à dosimetria de voxel e diversos fatores que impactam na heterogeneidade da imagem SPECT, como centro de rotação, colimador, mapas de correção de uniformidade, que também se propagarão para a dosimetria de voxel<sup>(4, 47-49)</sup>. Uma boa aplicação seria o uso de radiofármacos teranósticos com emissores de pósitron com uso terapêutico. Muitos estudos têm sido apresentados demonstrando as vantagens e algumas limitações, principalmente com relação a síntese de novos radiofármacos<sup>(50-52)</sup>. Além disso, a

presença de espalhamento, atenuação e efeitos de volume parcial limitam a precisão da quantificação da atividade no voxel, levando a uma diminuição artificial da heterogeneidade da dose<sup>(53, 54)</sup>. Se um parâmetro similar ao EUD for aplicado na terapia com radionuclídeos, é importante que considere não apenas o ruído, mas também a relação sinal-ruído (SNR) ou relação contraste-ruído (CNR) das imagens<sup>(40, 41)</sup>. Para uma possível aplicação esse parâmetro na dosimetria por voxel, é importante uma análise prévia de qual tamanho ideal de voxel que leve em consideração as limitações do sistema de formação da imagens, como resolução espacial e contraste da imagem, e possivelmente biológicos como distribuição do radiofármaco (contagens/voxel). Muitos estudos ainda são necessários para desenvolver e aplicar parâmetros relacionados à distribuição espacial de dose, como EUD, na dosimetria de voxel e na prática clínica. Neste estudo não extrapolamos nossas análises para avaliação da heterogeneidade em imagens de pacientes. No entanto, seria interessante essa análise como etapa futura para desenvolvimento de outro projeto.

## 6. CONCLUSÃO

Avaliamos a introdução de incerteza em imagens paramétricas de dose absorvido no voxel ao reduzir a concentração de material radioativo em imagens de PET e SPECT e seu impacto no cálculo de dose.

Também avaliamos a introdução de incerteza quando alterado parâmetros de reconstrução como *subsets* e iterações, usando a seção uniforme do simulador, percebemos que não houve diferenças no coeficiente de variação das imagens paramétricas de dose com diferente número de *subsets* e iterações. Essa avaliação foi feita em imagens isoladas e agrupadas.

Percebemos que houve introdução de heterogeneidade na estimativa dos valores de dose, devido às incertezas geradas pela flutuação estatística, principalmente nas imagens com baixa porcentagem de material radioativo dentro do simulador.

Nos diferentes processamentos, quando alterado os números de iterações e *subsets*, observamos aumento no COV nas imagens com concentração de 2,5% e 1% da quantidade de material radioativo inicial em SPECT. Nas imagens de PET observamos alterações nas imagens com 1% da quantidade de material radioativo.

Em termo de contraste, percebemos que embora o equipamento PET tenha melhor resolução espacial, é necessário obedeça a uma relação entre lesão quente e *background* para que essa lesão possa ser visualizada. O contraste do SPECT foi melhor em lesões quentes e possíveis de serem visualizadas.

A metodologia MIRL considera que a distribuição de dose absorvida no tecido é dada de maneira uniforme, porém percebemos que houve um aumento de heterogeneidade nas imagens paramétricas de dose, ou seja, a distribuição de dose no voxel não foi uniforme independente na concentração de material radioativo. Este aumento de heterogeneidade de dose estimada com o ruído devido à flutuação estatística nas imagens com reduzido percentual de material radioativo, pode restringir o uso do EUD em terapia com radionuclídeos.

## 7. REFERÊNCIAS

1. INCA INdC-. Brasil - estimativa dos casos novos Brasil2020 [Available from: <https://www.inca.gov.br/estimativa/estado-capital/brasil>].
2. Care SH. Cancer Treatment USA2020 [Available from: <https://stanfordhealthcare.org/medical-conditions/cancer/cancer/cancer-treatment.html>].
3. Dash A, Knapp FF, Pillai MR. Targeted radionuclide therapy--an overview. *Curr Radiopharm.* 2013;6(3):152-80.
4. Sapienza MT, Willegaignon J. Radionuclide therapy: current status and prospects for internal dosimetry in individualized therapeutic planning. *Clinics (Sao Paulo)*. 2019;74:e835.
5. O'Donoghue JA, Lewis JS, Pandit-Taskar N, Fleming SE, Schöder H, Larson SM, et al. Pharmacokinetics, Biodistribution, and Radiation Dosimetry for. *J Nucl Med.* 2018;59(1):161-6.
6. Cherry SR, Sorenson JA, Phelps ME. *Physics in Nuclear Medicine*. Fourth Edition ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012.
7. Sgouros G. Dosimetry of internal emitters. *J Nucl Med.* 2005;46 Suppl 1:18S-27S.
8. Siegel JA, Thomas SR, Stubbs JB, Stabin MG, Hays MT, Koral KF, et al. MIRD pamphlet no. 16: Techniques for quantitative radiopharmaceutical biodistribution data acquisition and analysis for use in human radiation dose estimates. *J Nucl Med.* 1999;40(2):37S-61S.
9. Bolch WE, Eckerman KF, Sgouros G, Thomas SR. MIRD pamphlet No. 21: a generalized schema for radiopharmaceutical dosimetry--standardization of nomenclature. *J Nucl Med.* 2009;50(3):477-84.
10. Yeong CH, Cheng MH, Ng KH. Therapeutic radionuclides in nuclear medicine: current and future prospects. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2014;15(10):845-63.
11. Stabin MG, Brill AB. State of the art in nuclear medicine dose assessment. *Semin Nucl Med.* 2008;38(5):308-20.
12. Lanconelli N, Pacilio M, Lo Meo S, Botta F, Di Dia A, Aroche AT, et al. A free database of radionuclide voxel S values for the dosimetry of nonuniform activity distributions. *Phys Med Biol.* 2012;57(2):517-33.
13. Bolch WE, Bouchet LG, Robertson JS, Wessels BW, Siegel JA, Howell RW, et al. MIRD pamphlet No. 17: the dosimetry of nonuniform activity distributions--radionuclide S values at the voxel level. Medical Internal Radiation Dose Committee. *J Nucl Med.* 1999;40(1):11S-36S.
14. Grassi E, Fioroni F, Berenato S, Patterson N, Ferri V, Braglia L, et al. Effect of image registration on 3D absorbed dose calculations in. *Phys Med.* 2018;45:177-85.
15. Zanzonico PB. Internal radionuclide radiation dosimetry: a review of basic concepts and recent developments. *J Nucl Med.* 2000;41(2):297-308.

16. Kassis AI. Therapeutic radionuclides: biophysical and radiobiologic principles. *Semin Nucl Med.* 2008;38(5):358-66.
17. R. D, A. C-F. The radiobiology of conventional radiotherapy and its application to radionuclide therapy. *Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals.* 2005:47-51.
18. Moding EJ. Strategies for optimizing the response of cancer and normal tissues to radiation. In: Kastan MB, Kirsch DG, editors. USA: *Nat Rev Drug Discov.*; 2014. p. 526-42.
19. Kalogianni E, Flux GD, Malaroda A. The use of BED and EUD concepts in heterogeneous radioactivity distributions on a multicellular scale for targeted radionuclide therapy. *Cancer Biother Radiopharm.* 2007;22(1):143-50.
20. Joiner M, Kogel AVD. *Basic Clinical Radiobiology.* Fourth Edition ed. Great Britain: Hodder Arnold; 2009. 375 p.
21. Niemierko A. Reporting and analyzing dose distributions: a concept of equivalent uniform dose. *Med Phys.* 1997;24(1):103-10.
22. O'Donoghue JA. Implications of nonuniform tumor doses for radioimmunotherapy. *J Nucl Med.* 1999;40(8):1337-41.
23. *Physics of PET and SPECT imaging.* Karellas A, Thomadsen BR, editors. USA: Dahlbom, M.; 2017. 28 p.
24. Hironaka FH, Ono CR, Buchpiguel CA, Sapienza MT, Lima MS. *Medicina nuclear: princípios e aplicações.* 2 ed. ed. São Paulo: Atheneu; 2017.
25. E. PM, Cherry SR, Dahlbom M. *PET: physics, instrumentation and scanners.* Los Angeles, California: Springer; 2006. 136 p.
26. Barrett A, Dobbs J, Morris S, Roques T. *Practical Radiotherapy Planning.* Fourth Edition ed. London: Hodder Arnold; 2009. 468 p.
27. Bentzen SM, Constine LS, Deasy JO, Eisbruch A, al. e. Quantitative analyses of normal tissue effects in the clinic (QUANTEC): an introduction to the scientific issues. *Int J Radiation Oncology Biol Phys.* 2010.
28. Stabin MG. Uncertainties in internal dose calculations for radiopharmaceuticals. *J Nucl Med.* 2008;49(5):853-60.
29. Dewaraja YK, Ljungberg M, Green AJ, Zanzonico PB, Frey EC, Bolch WE, et al. MIRD pamphlet No. 24: Guidelines for quantitative <sup>131</sup>I SPECT in dosimetry applications. *J Nucl Med.* 2013;54(12):2182-8.
30. Soret M, Bacharach S. L., Buvat I. Partial-Volume Effect in PET Tumor Imaging 2007; 48:[932-45 pp.].
31. Bushong SC. *Ciência, Radiológica para tecnólogos.* 9 ed. Houston, Texas 2010. 1580 p.
32. Hendee MR, Ritenour ER. *Medical Imaging Physics.* 4 ed. New York: Willey-Liss; 2002. 1600 p.
33. Rollo FD, Schulz AG. A contrast efficiency function for quantitatively measuring the spatial-

resolution characteristics of scanning systems. *Journal of Nuclear Medicine*. 1970;11:53-60.

34. Perkins A, Stearns C, Chapman J, Kolthammer J, Williams JJ, Casey M. NEMA Standards Publication NU 2-2007. Performance Measurements of Positron Emission Tomographs. Virginia, USA2007. p. 42.
35. Kingdom S. Statistics Kingdom Melbourne, Australia 2017 [
36. Chapman Jea. NEMA Standards Publication NU 1-2007. Performance Measurements of Gamma Cameras. s.l. : National Electrical Manufacturers Association, 2007. 2007.
37. Konijnenberg M. From imaging to dosimetry and biological effects. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;55(1):44-56.
38. Dewaraja YK, Frey EC, Sgouros G, Brill AB, Roberson P, Zanzonico PB, 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.
39. Costa ALNTd. Redução de Ruído em Imagens. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro; 2009.
40. Akamatsu G, Ishikawa K, Mitsumoto K, Taniguchi T, Ohya N, Baba S, et al. Improvement in PET/CT image quality with a combination of point-spread function and time-of-flight in relation to reconstruction parameters. *J Nucl Med*. 2012;53(11):1716-22.
41. Prieto E, Martí-Climent JM, Morán V, Sancho L, Barbés B, Arbizu J, et al. Brain PET imaging optimization with time of flight and point spread function modelling. *Physica Medica* [Internet]. 2015:[8 p.].
42. Sgouros G, Hobbs RF, Atkins FB, Nostrand DV, Ladenson PW, Wahl RL. Three-dimensional radiobiological dosimetry (3D-RD) with I-124 PET for I-131 therapy of thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38:S41-S7.
43. Nyathi M. Determination of Optimum Planar Imaging Parameters for Small Structures with Diameters Less Than the Resolution of the Gamma Camera2017:[219-28 pp.].
44. Koral KF, Dewaraja Y. I-131 SPECT activity recovery coefficients with implicit or triple-energy-window scatter correction. *Nuclear Instruments & Methods in physics research* [Internet]. 1999; (688-692).
45. Cheng Z, Wen J, Huang G, Yan J. Applications of artificial intelligence in nuclear medicine image generation. *Quant Imaging Med Surg*. 2021;11(6):2792-822.
46. Nensa F, Demircioglu A, Rischpler C. Artificial Intelligence in Nuclear Medicine. *J Nucl Med*. 2019;60(Suppl 2):29S-37S.
47. Bergmann H, Sokole EB, M. C, Craddock TD, Dondi M, Fraxedas R, et al. Quality Assurance for SPECT systems. Austria: IAEA; 2009.
48. Moore SC, Kouris K, Cullum I.
49. Tran-Gia J, Denis-Bacelar AM, Ferreira KM, Robinson AP, Calvert N, Fenwick AJ, et al. A

multicentre and multi-national evaluation of the accuracy of quantitative Lu-177 SPECT/CT imaging performed within the MRTDosimetry project. *EJNMMI Phys.* 2021;8(1):55.

50. Sgouros G, Bodei L, McDevitt MR, Nedrow JR. Radiopharmaceutical therapy in cancer: clinical advances and challenges. *Nat Rev Drug Discov.* 2020;19(9):589-608.

51. Jentzen W, Freudenberg L, Bockisch A. Quantitative imaging of (124)I with PET/ CT in pretherapy lesion dosimetry. Effects impairing image quantification and their corrections. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2011;55(1):21-43.

52. Miller C, Rousseau J, Ramogida CF, Celler A, Rahmim A, Uribe CF. Implications of physics, chemistry and biology for dosimetry calculations using theranostic pairs. *Theranostics.* 2022;12(1):232-59.

53. Graham LS, Fahey FH, Madsen MT, van Aswegen A, Yester MV. Quantitation of SPECT performance: Report of Task Group 4, Nuclear Medicine Committee. *Med Phys.* 1995;22(4):401-9.

54. Carvalho JWA, Filho GBC, Duarte PS, Buchpiguel CA, Sapienza MT. Desenvolvimento de dosimetria por voxel aplicável à terapia com radionuclídeos. *Alasbimn Journal.* 2016:5.