



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA RENORBIO**

**VINÍCIUS DE OLIVEIRA MENEZES**

**OTIMIZAÇÃO DE PROTOCOLO DE PET/CT ONCOLÓGICO COM  
FDG-F18 BASEADO NA ANÁLISE DE MULTIPARÂMETROS**

**Salvador**

**2015**

**VINÍCIUS DE OLIVEIRA MENEZES**

**OTIMIZAÇÃO DE PROTOCOLO DE PET/CT ONCOLÓGICO COM  
FDG-F18 BASEADO NA ANÁLISE DE MULTIPARÂMETROS**

**Defesa de tese apresentada ao curso de Pós-Graduação em Biotecnologia Renorbio do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia como requisito parcial à obtenção de título de Doutor em Biotecnologia.**

**Orientador: Prof. Dra. Milena Botelho  
Pereira Soares**

**Co-orientador: Prof. Dr. Francesco  
d'Errico**

**Salvador**

**2015**

M543 Menezes, Vinícius de Oliveira.

Otimização de protocolo de PET/CT oncológico com FDG-F18 baseado na análise de multiparâmetros / Vinícius de Oliveira Menezes. - 2015.  
61 f.: il. + anexos

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Milena Botelho Pereira Soares.

Coorientador: Prof. Dr. Francesco d'Errico

Tese (doutorado) - Universidade Federal da Bahia, Instituto de Ciências da Saúde, Salvador, 2015.

1. Tomografia por emissão de pósitrons – Estudo de caso. 2. Radiofármacos - Qualidade da imagem - Avaliação. 3. Medicina nuclear. I. Soares, Milena Botelho Pereira. II. Errico, Francesco d'. III. Universidade Federal da Bahia. Instituto de Ciências da Saúde. IV. Título.

CDD - 616  
CDU - 616-073



## Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia

Universidade Federal da Bahia - UFBA  
Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação  
Av. Reitor Miguel Calmon s/n - Vale do Canela  
40100-000, Salvador-BA

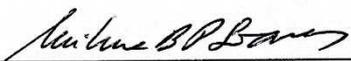


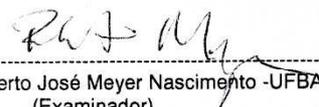
Telefone: (71) 3283-8921 - E-mail: [renorbioba@ufba.br](mailto:renorbioba@ufba.br)

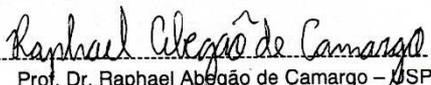
### ATA - DEFESA DE TESE

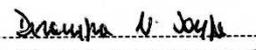
Ata de Defesa de Tese de Doutorado do aluno **Vinicius de Oliveira Menezes**. Aos sete dias, às nove horas no Auditório São Lázaro Archives, no Hospital São Rafael se reúne em sessão pública, a Banca Examinadora de Defesa de Tese composta pelos Professores Doutores: **Milena Botelho Pereira Soares, orientadora, Roberto José Meyer Nascimento, Raphael Abegão de Camargo, Divanizia do Nascimento Souza, Marcus Vinicius Teixeira Navarro**, perante a qual o Doutorando **Vinicius de Oliveira Menezes**, aluno regularmente matriculado no Curso de Doutorado em Biotecnologia da Rede Nordeste de Biotecnologia - RENORBIO, Ponto Focal Bahia, defendeu, para preenchimento do requisito de Doutor, sua tese intitulada: "**Otimização de protocolo de PET/CT oncológico com FDG-F18 baseado na análise de multiparâmetros.**" A defesa da referida tese ocorreu, das 9:00 horas às 10:45, tendo o Doutorando Vinicius de Oliveira Menezes sido submetido à sabatina, dispondo cada membro da Banca do tempo para tal. Finalmente, a Banca reuniu-se em separado e concluiu por considerar o Doutorando Aprovado por sua tese e sua defesa terem, por unanimidade, recebido o conceito A.

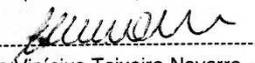
Eu, Milena Botelho Pereira Soares, que presidi a Banca de Tese, assino a presente Ata, juntamente com os demais membros e dou fé. Em Salvador, sete de julho de 2015.

  
\_\_\_\_\_  
Profa. Dra. Milena Botelho Pereira Soares (FIOCRUZ)  
(Orientadora)

  
\_\_\_\_\_  
Roberto José Meyer Nascimento -UFBA  
(Examinador)

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Raphael Abegão de Camargo - USP  
(Examinador)

  
\_\_\_\_\_  
Profa. Dra. Divanizia do Nascimento Souza - UFS  
(Examinadora)

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Marcus Vinicius Teixeira Navarro - UFBA  
(Examinador)

## RESUMO

A crescente disponibilidade de equipamentos de alta performance, software de reconstrução e métodos quantitativos tem proporcionado novas oportunidades para a melhoria das imagens e gestão dos pacientes. A busca por estratégias eficazes de redução da dose, sem comprometer o diagnóstico, tem se tornado uma parte essencial para otimização de protocolos. Este estudo descreve um método para se obter alta qualidade das imagens clínicas com aquisições de PET/CT com FDG-F18 relacionando a geometria do paciente, regime de dose, protocolos de aquisição de imagens e técnicas de processamento. Dados de aquisição de 58 indivíduos adultos de ambos os sexos foram avaliados retrospectivamente. Imagens do fígado foram adquiridas em modo-lista durante 360 s em um equipamento de PET/CT de alto desempenho. As imagens foram reconstruídas com intervalo de 30s. Foram avaliadas as relações entre os diferentes parâmetros indivíduo-dependentes, qualidade dos dados e da imagem. A taxa de ruído equivalente e o coeficiente de variação foram utilizados como métricas. Com base nas relações mais fortes entre estes parâmetros, foram identificados protocolos de aquisição otimizados e regimes de administração de atividade para diferentes métodos de reconstrução. Foi encontrada a relação mais forte da qualidade dos dados entre NECR e a massa corpórea, sendo o aumento da massa corpórea capaz de causar uma redução exponencial do NECR ( $R^2 = 0,72$ ). Encontramos também uma relação entre qualidade de imagem e massa corpórea ( $R^2 = 0,82$  para reconstruções OSEM3D e  $R^2 = 0,86$  nas reconstruções PSF,  $p < 0,001$ ). Se um regime linear dose é utilizado, aumentando FDG-F18 proporcionalmente a massa, a qualidade da imagem degrada com o aumento da massa corpórea do paciente quando um mesmo tempo de aquisição é usado. A adoção de protocolos diferentes para três faixas de massa corporal (<60 kg, 60-90 kg, > 90 kg) na rotina clínica permite melhor qualidade de imagem com tanto PSF e métodos de reconstrução OSEM3D. Em conclusão, foi demonstrada neste estudo uma metodologia para determinar o tempo de aquisição das imagens, a partir da atividade de FDG-F18 administrada, a fim de obter imagens de alto padrão de qualidade. Este método oferece uma oportunidade para se realizar procedimentos de PET/CT mais custo-eficazes e com redução da dose de radiação.

Palavras chave: PET/CT, otimização, qualidade da imagem consistente, baixa dose, FDG-F18

## ABSTRACT

The increasing availability of high performance equipment, reconstruction software and quantitative methods have provided new opportunities to improve image capturing and management of patients. Currently, new and effective strategies that reduce dose exposure, yet do not compromise diagnostics are underway and have become essential to protocol optimization. This study describes a method to achieve consistent clinical image quality in 18F-FDG scans accounting for patient habitus, dose regimen, image acquisition and processing techniques. Data was acquired from 58 adults, male and female, which were evaluated retrospectively. Images of the liver were acquired in list-mode during 360 s on a high-performance PET/CT scanner. The scans were reconstructed at incremental 30 s intervals and correlations between different patient-dependent parameters (PDP) and image and data quality were evaluated. Patient Noise Equivalent Count Rate (NECR) and coefficient of variation (CV) were used as metrics in our analysis. Based on the strongest PDP correlations, optimized acquisition protocols and dose regimens were identified for different reconstruction methods. Results: The strongest correlation of patient data quality was found between NECR per unit activity ( $NECR_N$ ) and body mass (BM): increasing BM causes  $NECR_N$  to decrease exponentially ( $R^2 = 0.72$ ). Patient body mass was also found to be the strongest PDP determinant of image quality ( $R^2 = 0.82$  in OSEM3D and  $R^2 = 0.86$  in PSF,  $p < 0.001$ ). If a linear dose regimen is used, increasing 18F-FDG proportionally to BM, image quality degrades with increasing patient body mass when standard acquisition time is used. The adoption of different schemes for three body mass ranges (< 60 kg, 60–90 kg, > 90 kg) in clinical routine allows improved image quality with both PSF and OSEM3D reconstruction methods. In conclusion, this study has demonstrated a methodology for determining the time of image acquisition from FDG-F18 activity administered in order to obtain high quality standard images. The proposed methodology may be used by PET/CT centers to develop protocols to standardize PET/CT imaging procedures, and achieve better patient management and cost-effective operations and at a reduced radiation dose.

Key words: PET/CT, optimization, image quality consistency, low dose, 18F-FDG

## LISTAS DE ILUSTRAÇÕES

|   |    |
|---|----|
| Figura 1. Exemplo de segmento de um paciente através da análise da diferença do valor de $SUV_{max}$ .....                    | 15 |
| Figura 2. Representação da emissão à detecção dos fótons pelos cristais cintiladores em equipamentos PET.....                 | 16 |
| Figura 3. Tipos de eventos detectados por um sistema PET.....   | 17 |
| Figura 4. Representa o campo de visão do detector para aquisição de dados.....  | 19 |
| Figura 5. Representação de uma forma de aquisição de dados de um sinograma.....   | 19 |
| Figura 6. Esquema representando uma imagem com atenuação.....   | 21 |
| Figura 7. Efeito de distorção do sinal ao redor do anel de detecção do PET.....   | 22 |
| Figura 8. A) Aquisições de dados em um PET convencional. B) demonstra as aquisições de dados da PET com reconstrução TOF..... | 23 |
| Figura 9. Representação de um equipamento de PET com campo axial estendido.....   | 24 |
| Figura 10. A) Exemplo de imagem com pouco ruído. B) Exemplo de imagens excesso de ruído.....                                  | 27 |
| Figura 11. Corte axial de um paciente demonstrando o VOI usado para determinar o ruído no fígado.....                         | 34 |
| Figura 12. Curvas de coeficiente de determinação entre o $NECR_N$ e os PID.....   | 38 |
| Figura 13. $NECR$ em função da concentração de atividade e da massa corpórea.....   | 39 |
| Figura 14. Função do CV com a densidade de contagens.....   | 40 |
| Figura 15. CV em função da densidade de contagem e massa corpórea.....  | 41 |
| Figura 16. Curvas de ajuste do CV em função da densidade de contagem.....   | 42 |
| Figura 17. Imagens de um paciente com 90 kg com ruídos variando de 9-12 %.....  | 43 |
| Figura 18. Gráfico de diagrama de caixa das avaliações subjetivas da qualidade das imagens.....                               | 43 |
| Figura 19. Comportamento do CV após aplicação da metodologia por grupo de massa corpórea.....                                 | 45 |
| Figura 20. Comportamento do CV após aplicação da metodologia.....   | 46 |
| Figura 21. Variação do CV em função da contratação de atividade injetada.....   | 47 |

## LISTA DE TABELAS

|  |    |
|--|----|
| Tabela 1. Principais radiofármacos utilizados na PET .....   | 13 |
| Tabela 2. Principais características dos cristais cintiladores usados em PET. ....   | 23 |
| Tabela 3. Características da população estudada. ....  | 37 |
| Tabela 4. Parâmetros de ajuste do CV relacionado com os vários parâmetros indivíduo dependentes. ....  | 40 |
| Tabela 5. Parâmetros de ajuste do de CV correlacionado com a massa corpórea.....   | 42 |
| Tabela 6. Parâmetros de regime de atividade e ajuste de parâmetros de aquisição de imagem para se obter um ruído de 12%.....                                       | 44 |
| Tabela 7. Exemplo de fator de ajuste no tempo de aquisição para se obter imagens de 12% para paciente com massas inferiores a 60 kg para reconstrução OSEM3D. .... | 50 |
| Tabela 8. Simulação, para 5 pacientes de 70 kg, do impacto da metodologia na rotina para se trabalhar com um ruído de 12% para reconstrução OSEM3D. ....           | 51 |

## LISTA DE ABREVIATURAS

|                    |  |
|--------------------|--|
| BSA                | <i>Body surface area</i>                                 |
| CFOV               | <i>Center of the field of view</i>                       |
| CT ou TC           | <i>Computed tomography</i> ou Tomografia computadorizada |
| CV                 | <i>Coefficient of variation</i>                          |
| DE                 | <i>Diameter effective</i>                                |
| FDG                | <i>Fluorodeoxyglucose</i>                                |
| FDG-F18            | <i>Fludeoxyglucose-F18</i>                               |
| FOV                | <i>Field of view</i>                                     |
| IMC                | Índice de massa corpórea                                 |
| LBM                | <i>Lean Body Mass</i>                                    |
| LOR                | <i>Line of response</i>                                  |
| NEC                | <i>Noise equivalent count</i>                            |
| NECR               | <i>Noise equivalent count rate</i>                       |
| OSEM               | <i>Ordered subset expectation–maximization</i>           |
| OSEM-3D            | <i>3D-Ordered subset expectation–maximization</i>        |
| PET                | <i>Positron emission tomography</i>                      |
| PET/CT             | <i>Positron emission tomography (hybrid)</i>             |
| PSF                | <i>Point spread function</i>                             |
| SNR                | <i>Signal-to-noise ratio</i>                             |
| SPECT              | <i>Single photon emission computed tomography</i>        |
| SUV                | <i>Standard uptake value</i>                             |
| SUV <sub>MAX</sub> | <i>Maximum standardized uptake value</i>                 |
| T.BED              | <i>Time of BED</i> ou tempo de aquisição por FOV axial   |
| TOF                | <i>Time of flight</i>                                    |

# SUMÁRIO

|        |  |           |
|--------|--|-----------|
| 1.     | INTRODUÇÃO .....                                   | 11        |
| 2.     | REVISÃO DA LITERATURA .....                        | 13        |
| 2.1.   | Tomografia por emissão de pósitrons.....           | 13        |
| 2.1.1. | Princípios básicos .....                           | 15        |
| 2.2.   | Aquisição e reconstrução das imagens na PET .....  | 18        |
| 2.4.   | Avanços em equipamentos.....                       | 22        |
| 2.5.   | Dosimetria.....                                    | 24        |
| 2.6.   | Diretrizes.....                                    | 25        |
| 2.7.   | Fatores que degradam a qualidade da imagem.....    | 26        |
| 2.7.1. | Ruído .....  | 26        |
| 2.7.2. | Protocolos de posologia e aquisição .....          | 27        |
| 2.7.3. | Protocolos de reconstrução.....                    | 28        |
| 2.8.   | Estratégias para otimização de protocolos.....     | 28        |
| 2.8.1. | Taxa de contagem equivalente de ruído (NECR) ..... | 29        |
| 2.8.2. | Relação sinal ruído e coeficiente de variação..... | 30        |
| 3.     | OBJETIVOS.....                                     | 31        |
| 3.1.   | Objetivo geral .....                               | 31        |
| 3.2.   | Objetivos específicos .....                        | 31        |
| 4.     | MATERIAIS E MÉTODOS.....                           | 32        |
| 4.1.   | População estudada.....                            | 32        |
| 4.2.   | Imagem PET/CT .....                                | 32        |
| 4.3.   | Análise de imagem.....                             | 33        |
| 4.4.   | Avaliação subjetiva de qualidade da imagem.....    | 35        |
| 4.5.   | Análise estatística .....                          | 36        |
| 5.     | RESULTADOS.....                                    | 37        |
| 5.1.   | População do estudo.....                           | 37        |
| 5.2.   | Taxa de contagem equivalente de ruído .....        | 37        |
| 5.3.   | Qualidade das imagens .....                        | 39        |
| 5.4.   | Qualidade subjetiva.....                           | 42        |
| 5.5.   | Aplicação da metodologia .....                     | 44        |
| 6.     | DISCUSSÃO .....                                    | 48        |
| 7.     | CONCLUSÕES .....                                   | 53        |
|        | <u>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</u>            | <u>54</u> |

## 1. INTRODUÇÃO

Em meados da década de 80, a tomografia por emissão de pósitrons (*positron emission tomography*, PET), utilizando o radiofármaco fluordesoxiglicose marcada com flúor-18 (FDG-F18), foi introduzida como método de imagem in vivo da atividade metabólica do corpo humano. Desde então, inúmeros estudos relatados em publicações científicas promoveram grande avanço na prática clínica oncológica, auxiliando no diagnóstico de neoplasias (diferenciando tumores benignos de malignos), no estadiamento, na avaliação da resposta terapêutica precoce, na avaliação de recidiva tumoral e no reestadiamento de pacientes oncológicos (Rohren *et al.*, 2004; Delbeke *et al.*, 2006; Valk *et al.*, 2006; Krause *et al.*, 2007; Macmanus *et al.*, 2009; Boellaard *et al.*, 2010; Boellaard *et al.*, 2014). Uma vez que os processos metabólico-bioquímicos precedem as alterações morfoestruturais, é inexorável verificar as vantagens na avaliação, tanto no diagnóstico quanto no acompanhamento de pacientes oncológicos, através da PET (Rohren *et al.*, 2004; Valk *et al.*, 2006; Macmanus *et al.*, 2009).

Avanços recentes nestes equipamentos promoveram a combinação da tomografia computadorizada (CT) com a PET, criando equipamentos híbridos chamados de PET/CT (Beyer *et al.*, 2000). Ao combinar estas duas modalidades em um único equipamento, foi possível obter, em aquisições quase que simultâneas, num único exame, informações anatômica e funcional, melhorando a localização anatômica das captações do radiofármaco detectadas na PET, bem como a correção de atenuação da PET utilizando o CT (Kinahan *et al.*, 1998; Valk *et al.*, 2006).

O aumento da exposição à radiação tem sido motivo de preocupação por alguns anos e agora está recebendo maior atenção por parte dos profissionais da saúde, autoridades, fabricantes e grupos de pacientes (Brix *et al.*, 2005). Dada a importância das tomografias na prática médica bem como seus riscos potenciais, é necessário adotar medidas para torná-las mais seguras. Curiosamente, estudos recentes têm sugerido que a dose de FDG pode ser reduzida em 50% sem perda de desempenho de diagnóstico para o paciente (Nagaki *et al.*, 2011; Namías M, 2012; De Groot *et al.*, 2013).

Assim, a busca por estratégias eficazes de redução da dose, sem comprometer o diagnóstico, tem se tornado uma parte essencial para otimização de protocolos. Um dos maiores problemas destas estratégias é a manutenção da reprodutibilidade da quantificação e qualidade das imagens para todos os padrões físicos de pacientes, e a manutenção da exposição à radiação ionizante para o paciente e trabalhadores tão baixo

quanto razoavelmente exequível (Watson *et al.*, 2005; Walker *et al.*, 2009; Nagaki *et al.*, 2011; De Groot *et al.*, 2013).

Para minimizar estes problemas, as sociedades médicas vêm publicando nos últimos anos diretrizes, especificando padrões mínimos de qualidade, a fim de garantir que a captação tumoral do FDG-F18 esteja dentro de certos limites, independente do fabricante e modelos de equipamento utilizado ou do centro onde o estudo é realizado (Krause *et al.*, 2007; Boellaard *et al.*, 2008; Boellaard *et al.*, 2010; Fukukita *et al.*, 2010; Boellaard *et al.*, 2014).

Entretanto, mesmo após a adesão às diretrizes, a qualidade de imagem de corpo inteiro com FDG-F18 tem se mostrado pior para pacientes obesos, o que pode resultar em falso-negativos (Nagaki *et al.*, 2011; De Groot *et al.*, 2013). Além disso, a dose de radiação injetada nestes pacientes aumenta consideravelmente. No mesmo sentido, as frações de dose baseadas no peso, possuem outras limitações para pacientes pediátricos, expondo-os à radiação ionizante em quantidades adicionais e desnecessárias (Alessio, A. M. *et al.*, 2009).

Com o objetivo de melhorar os protocolos com FDG-F18, este estudo visou à formulação de uma metodologia individualizada para integrar algumas destas novas variáveis, a fim de reduzir potencialmente os riscos de exposição à radiação ionizante, garantir a manutenção da qualidade do diagnóstico e uma provável redução de custos dos estudos clínicos. Estas estratégias integradas podem gerar um impacto significativo na saúde da população.

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1. Tomografia por emissão de pósitrons

A PET é uma técnica tomográfica que mede em três dimensões a distribuição de emissores pósitrons marcados com radiofármaco. Os radiofármacos são constituídos por duas partes: um fármaco (estrutura molecular que determina o destino do radiofármaco dentro do organismo) e um radioisótopo (átomo instável, emissor de radiação eletromagnética, responsável por emissão de um sinal detectável fora do organismo). Por isso, esta técnica permite uma avaliação quantitativa e qualitativa dos processos fisiológicos e bioquímicos de forma não invasiva (Saha, 2010).

Os principais radioisótopos emissores de pósitrons utilizados na PET são: F-18 (flúor), C-11 (carbono), O-15 (oxigênio), N-13 (nitrogênio), Ga-68 (gálio) e Rb-82 (rubídio). Estes radionuclídeos são caracterizados por possuírem uma meia-vida (tempo necessário para desintegrar a metade da massa deste isótopo) curta: F-18 (109 min), Ga-68 (68 min), C-11 (20 min), N-13 (10 min), O-15 (2 min) e Rb-82 (1,3 min) (Wadsak e Mitterhauser, 2010).

Os principais radiofármacos utilizados na PET e suas respectivas principais aplicações estão listados na Tabela 1 (Wadsak e Mitterhauser, 2010).

**Tabela 1. Principais radiofármacos utilizados na PET**

| Radiofármaco                | Principais aplicações                                  |
|-----------------------------|--|
| FDG-F18 (flourdexoglicose)  | Oncologia, neurologia e cardiologia                    |
| Floureto-F18                | Oncologia (metástases ósseas e tumores osteoblásticos) |
| Acetato-C11                 | Cardiologia e oncologia (tumores de próstata)          |
| FLT-F18 (fludesoxitimidina) | Reflete a atividade de timidina quinase                |
| DOTATOC-Ga-68               | Oncologia (tumores neuroendócrinos)                    |

O FDG-F18 é o radiofármaco o mais utilizado para aplicações da PET no mundo (Wadsak e Mitterhauser, 2010). Seu isótopo, o flúor 18 (F-18), é produzido em ciclotrons. Após a administração por via endovenosa o FDG-F18 é absorvido pelas células através de transportadores de glicose da membrana celular e, subsequentemente, incorporado pela via glicolítica normal. A concentração de glicose é proporcional ao consumo nos tecidos.

O acréscimo deste consumo é característico dos principais cânceres e é, em parte, relacionado com a superexpressão do transportador de glicose GLUT e o aumento da atividade de hexoquinase (Valk *et al.*, 2006; Boellaard *et al.*, 2014). O exame de FDG-F18 utilizando equipamentos PET/CT (FDG-PET) é uma modalidade de diagnóstico por imagem sensível para detecção de neoplasias (diferenciando tumores benignos de malignos), estadiamento, avaliação da resposta terapêutica precoce e tardia, avaliação de recidiva tumoral e reestadiamento de pacientes oncológicos. Além das aplicações na área de oncologia, é muito utilizado para a detecção de processos inflamatórios e infecciosos e em neurologia, principalmente na detecção de demências e epilepsia (Valk *et al.*, 2006; Boellaard *et al.*, 2014).

Um estudo de FDG-PET é interpretado na prática clínica através de uma inspeção visual qualitativa. No entanto, quando seu propósito é diagnóstico, o objetivo principal é a identificação ou não de lesões malignas ou doença residual (Fletcher *et al.*, 2008). No entanto, existe um grande interesse em utilizar o FDG-PET de forma quantitativa, através do valor de captação padrão (termo em inglês, *standard uptake value*, SUV), mostrando o potencial desta técnica no prognóstico e valor preditivo (Zander *et al.*, 2011).

O SUV pode ser calculado como:

$$SUV = \frac{\text{Concentração de atividade } (\frac{kBq}{ml})}{\frac{\text{Atividade injetada (MBq)}}{\text{Massa corpórea (kg)}}} \quad (\text{equação 1})$$

Tradicionalmente o SUV<sub>max</sub> (maior valor de captação dentro de uma região de interesse em um tumor) tem sido utilizado para caracterização do segmento do tumor, através da reprodutibilidade destas medidas em um paciente (Valk *et al.*, 2006; Saha, 2010; Boellaard *et al.*, 2014), como representado na Figura 1.

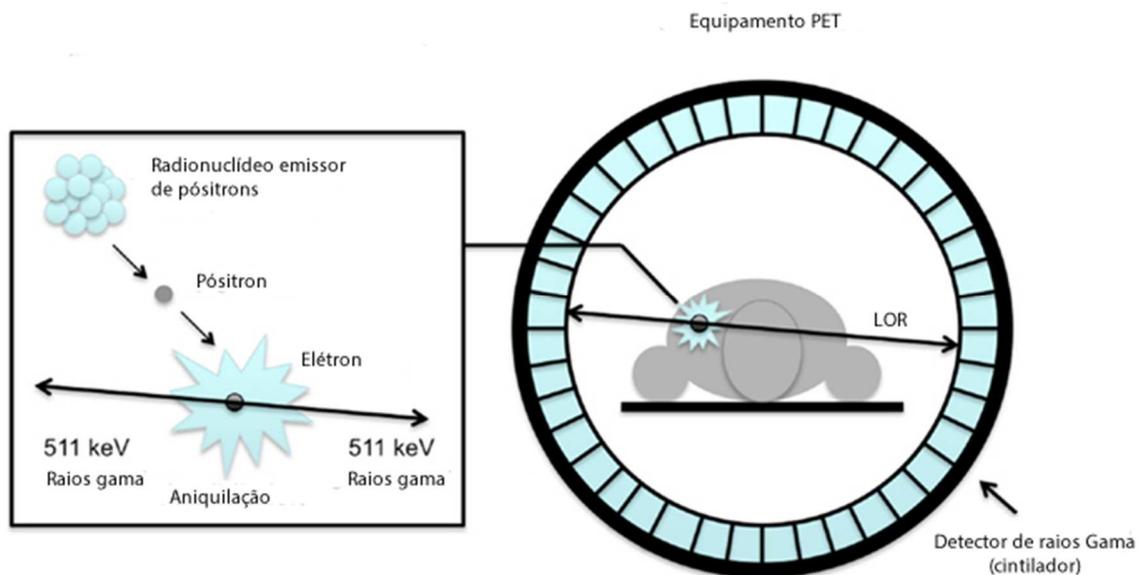


**Figura 1. Exemplo de segmento de um paciente através da análise da diferença do valor de  $SUV_{max}$ .**  
 Adaptado de: Ghosh, P. "Reproducible quantification in PET-CT: clinical relevance and technological approaches." Siemens White Paper (2012).

Alterações no valor de SUV podem ser utilizados para indicar eficácia do tratamento, podendo gerar impacto no manejo do paciente (Weber, 2014).

### 2.1.1. Princípios básicos

A PET é uma técnica que usa radiotraçadores que emitem pósitrons (antimatéria dos elétrons). O pósitron é emitido quando um átomo tem excesso de prótons, tornando-se instável. Para se tornar estável este átomo, transforma um próton em um nêutron emite um antineutrino e uma partícula chamada de pósitron. Logo após ser emitido, o pósitron se aniquila com um elétron onde são gerados dois raios gama de 511 keV que viajam em direções opostas. Assim, detectores de cintilação são colocados em frente à fonte de emissora de pósitrons. Este processo resulta na detecção de um evento de coincidência, que localiza um evento aniquilação em algum lugar ao longo da linha de resposta (termo em inglês, *line of response* – LOR) que une os dois detectores. Em um equipamento de PET existem centenas de tais pontos de bancos de detectores em forma de anel em torno do paciente (Valk *et al.*, 2006). Este processo de emissão e detecção está representado na Figura 2.



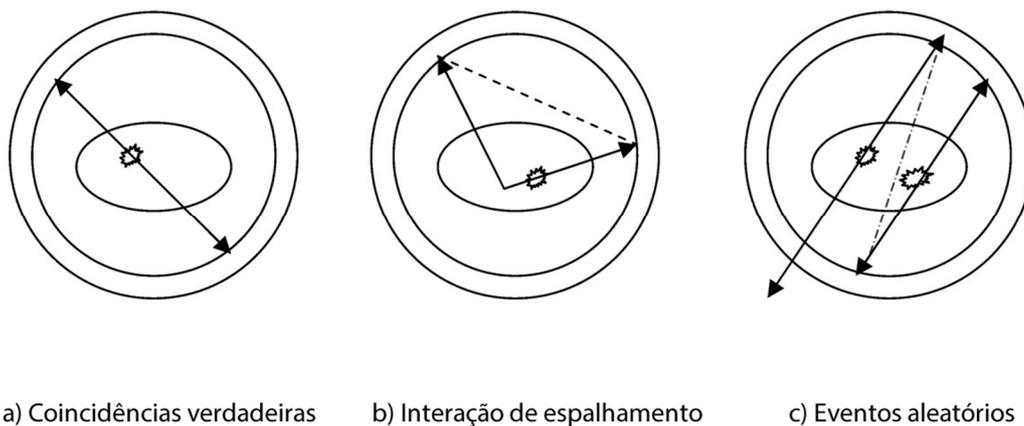
**Figura 2. Representação da emissão à detecção dos fótons pelos cristais cintiladores em equipamentos PET.**

Adaptado de: disponível em [https://lookfordiagnosis.com/mesh\\_info.php?term=positron-emission%20tomography&lang=1#](https://lookfordiagnosis.com/mesh_info.php?term=positron-emission%20tomography&lang=1#). Acessado em 20 de junho de 2015.

O detector é o coração do equipamento PET. Seu desenho determina as características de desempenho chaves. Um detector é composto por um cristal, um tubo fotomultiplicador e eletrônica de processamento de sinais. Quando dois fótons interagem com dois cristais cintiladores em direções opostas dentro um intervalo de tempo (janela de coincidência), estes são reconhecidos e chamados de eventos de coincidência (Valk *et al.*, 2006).

Idealmente falando, a PET deve registrar somente os eventos de coincidência que se originam como resultado da aniquilação de pósitrons ao longo da linha entre os dois detectores opostos paralelos. Tais eventos detectados são chamados coincidência verdadeiras. Eles carregam informações do que diz respeito da localização espacial da fonte emissora de pósitrons. Em caso de coincidências verdadeiras (Figura 3a), o par detectores deve preferencialmente produzir sinais simultaneamente, mas devido a limitações de detector de cintilação e eletrônica associada, eventos de coincidência são aceitos dentro de um intervalo finito, que é da ordem de 4 a 12 ns. Por esta razão, dois fótons independentes, chamados de eventos aleatórios (Figura 3c), podem ser detectados e registados como eventos de coincidência. Estes últimos não carregam nenhuma

informação útil sobre a localização espacial, são indesejáveis e devem ser corrigidos. O ruído devido a eventos aleatórios pode ser mais evidenciado em taxas mais altas de contagem. Além dos eventos aleatórios, pode haver uma situação em que ambos os fótons aniquilados são desviados da sua direção original como um resultado de interação de espalhamento (Figura 3b). Em uma situação típica, as coincidências de espalhamento podem contribuir com aproximadamente 40% do total das coincidências, podendo variar dependendo do tamanho do objeto. Os eventos de espalhamento afetam o contraste geral da imagem PET (Shukla e Kumar, 2006; Valk *et al.*, 2006).



**Figura 3. Tipos de eventos detectados por um sistema PET.**

Adaptado de: Norman E. Bolus et al. True coincidence detection vs. scatter and random coincidence detection in PET imaging. *J. Nucl. Med. Technol.* 2009;37:63-71.

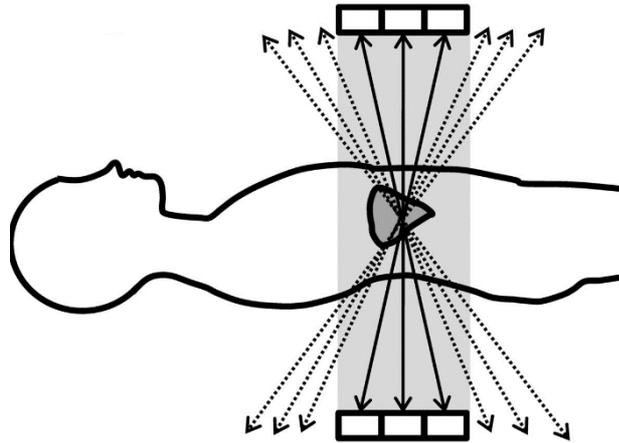
Em uma situação ideal, apenas dois detectores dentro de uma janela de tempo coincidência seriam necessários para o sinal ser reconhecido como evento. No entanto, geralmente quando se tem taxas de contagem mais altas, mais do que um pósitron pode ser aniquilado, e mais do que dois detectores podem ser ativados. Isso pode resultar em equívoco sobre o local do evento. Estes eventos podem ser distinguidos dos eventos de coincidência verdadeira e são geralmente descartados. Portanto, podem resultar em redução líquida da taxa global de contagem (Shukla e Kumar, 2006). Além disso, todos os sistemas de detecção têm limites para o tempo onde os eventos podem ser processados. Este fato implica na perda de alguns eventos, quando se trabalha com taxas de contagens mais altas, onde tais perdas podem se tornar muito significativas. Estas perdas são conhecidas como perdas por tempo morto (Cherry *et al.*, 2012).

Assim, a relação entre estes eventos gera uma mudança de paradigma importante em relação à concentração de atividade utilizada, quando comparado a outras técnicas de detecção de fótons, como a tomografia por emissão de fóton único (termo em inglês, *Single-photon emission computed tomography* – SPECT). O aumento da concentração de atividade nem sempre pode levar a um aumento da taxa global de contagens detectadas. Por este motivo, foi proposto o cálculo de NECR, que relaciona a concentração de atividade e tipos eventos de coincidências. Esta métrica tem sido largamente utilizada para se obter as melhores configurações no desenho de um novo equipamento PET, bem como para comparar o desempenho de equipamentos diferentes (Stearns *et al.*, 1995; Shukla e Kumar, 2006; Valk *et al.*, 2006; Poon *et al.*, 2012).

## **2.2. Aquisição e reconstrução das imagens na PET**

Para a geração de imagens na PET, os dados são adquiridos em modo de quadro ou modo lista. No modo de quadro, os sinais são coletados e armazenados em uma matriz de um dado tamanho e profundidade para um tempo de aquisição ou número de contagens. Já no modo lista, os sinais são codificados com uma marca de tempo como são recebidos em sequência e armazenados como eventos individuais como eles ocorrem. Após a aquisição ser finalizada, os dados podem ser manipulados para gerar imagens em uma grande variedade de formas (Valk *et al.*, 2006; Saha, 2010; Cherry *et al.*, 2012).

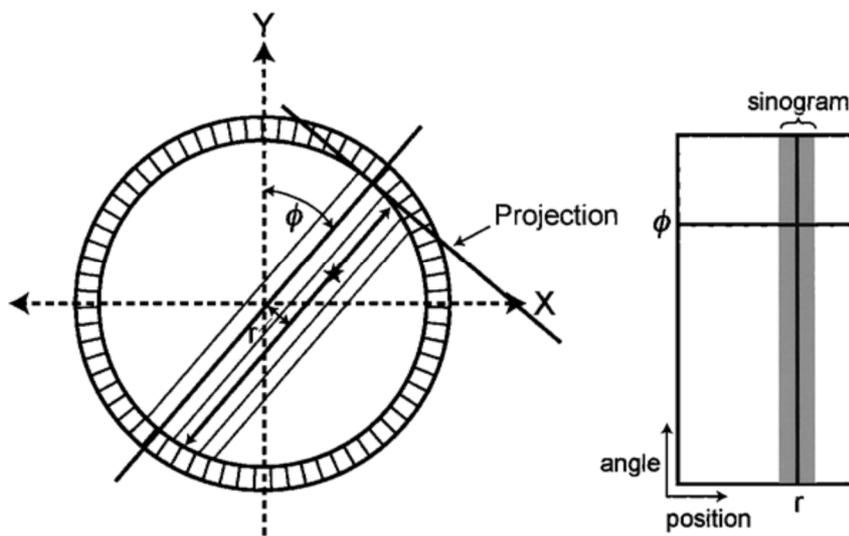
Os dados são adquiridos no campo de visão axial durante um tempo de aquisição (chamado de Tempo por BED, ou T.BED), conforme ilustrado na Figura 4.



**Figura 4. Representa o campo de visão do detector para aquisição de dados.**

Adaptado de: Akamatsu, Go, et al. "Impact of time-of-flight PET/CT with a large axial field of view for reducing whole-body acquisition time." *Journal of nuclear medicine technology* 42.2 (2014): 101-104.

Após aquisição, os dados são armazenados em um arquivo chamado de sinograma, que consiste de linhas e colunas representando amostras radial e angular dos dados, conforme ilustrado na Figura 5.



**Figura 5. Representação de uma forma de aquisição de dados de um sinograma.**

Adaptado de: Saha, Gopal B. *Basics of PET imaging: physics, chemistry, and regulations*. Springer Science & Business Media, 2010.

Estes dados são usados para reconstruir imagens tomográficas transversas do qual eixos verticais (coronal) e eixos horizontais (sagital) são formadas. O método de

reconstrução mais utilizado para a PET é o iterativo (Valk *et al.*, 2006; Saha, 2010; Cherry *et al.*, 2012).

No método de reconstrução iterativa, uma estimativa inicial de uma imagem é feita, e as projeções são calculadas para a imagem e comparada com as projeções medidas. Se houver diferença entre as projeções medidas e estimadas, correções são aplicadas para melhorar a imagem estimada, e novas iterações são realizadas até o valor entre estas duas imagens convergirem. Existem vários métodos de reconstrução iterativa, sendo o OSEM (*ordered-subset expectation maximization*) o mais utilizado em PET atualmente (Valk *et al.*, 2006; Saha, 2010; Cherry *et al.*, 2012).

### **2.3. Fatores que afetam a aquisição de dados**

Os dados de projeções adquiridas na forma de sinograma são afetados por: variações na eficiência entre pares de detectores, coincidências aleatórias, coincidências espalhadas, atenuação do fóton, tempo morto e degradação radial.

#### **2.3.1. Atenuação do fóton**

As radiações têm sua intensidade diminuída em função das interações que ocorrem com o material que as absorve. As principais interações da radiação com a matéria ocorrem na forma de efeito fotoelétrico, efeito Compton e produção de pares (Valk *et al.*, 2006; Saha, 2010; Cherry *et al.*, 2012). A atenuação da energia das radiações ocorre de maneira exponencial em função da espessura do material absorvedor. Isso significa que, quanto mais espesso o material, menor será a energia da radiação que deixa o material depois de atravessá-lo (se atravessá-lo). Por outro lado, quanto maior a energia dos fótons da radiação incidente, maior será também a sua capacidade de penetração, embora se aumente, também, a probabilidade das interações ocorrerem, a radiação se propaga por uma distância maior e conseqüentemente, interaja mais. Deste modo, os fótons de 511 keV com origens em diferentes localizações dentro do corpo podem ser atenuados pelos tecidos. Este efeito causa imagens não uniformes, por causa da perda de eventos de coincidências de tecidos mais centrais em relação aos periféricos de um órgão (Valk *et al.*, 2006; Saha, 2010; Cherry *et al.*, 2012), como representado na Figura 6.

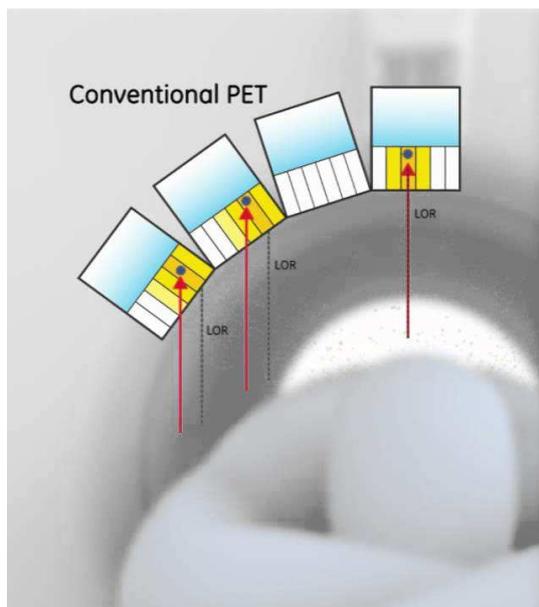


**Figura 6. Esquema representando uma imagem de um objeto A) com distribuição uniforme de atividade (com correção de atenuação) e B) sem atenuação com atenuação.**

Todavia, correções podem ser aplicadas para esta atenuação de fótons. Em equipamentos PET/CT, além de fornecer dados anatômicos, as aquisições com a TC permitem obter dados de transmissão que podem ser utilizados para gerar um mapa de atenuação. Estes dados são armazenados para serem comparados durante a aquisição de imagem de um objeto. Uma vez comparado, podem ser aplicadas aos dados de emissão para obter a correção da atenuação da imagem. Este processo de correção é essencial para a avaliação quantitativa (SUV padronizado valores de absorção), bem como uma melhor qualidade de imagem (Kinahan *et al.*, 1998).

### **2.3.2. Degradação radial**

Um aparelho de PET consiste de um anel circular de detectores. Esta geometria introduz distorção no processo de detecção. Quando o fóton vem do centro do campo de visão (termo em inglês, field of view - FOV), é mais provável que o fóton seja corretamente localizado no cristal. No entanto, quanto mais longe do fóton está do FOV, mais provável é que a linha de resposta seja calculada de forma incorreta, pois o fóton passa através do cristal com um ângulo e continua viajando para um outro cristal, resultando em um aumento da distorção nos pontos mais distantes do centro do campo de visão (CFOV) (Valk *et al.*, 2006; Saha, 2010; Akamatsu *et al.*, 2012; Cherry *et al.*, 2012; Akamatsu *et al.*, 2014), como representado na Figura 7.



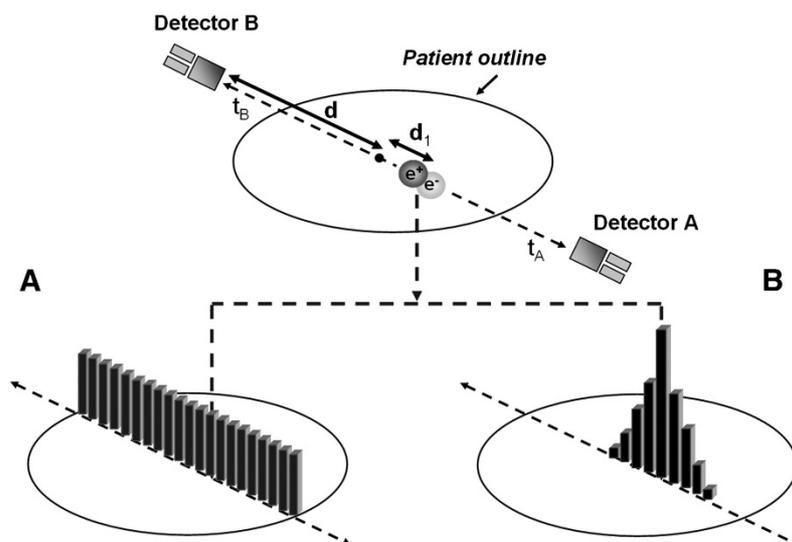
**Figura 7. Efeito de distorção do sinal ao redor do anel de detecção do PET.**

Fonte: Disponível em: <http://i.ytimg.com/vi/rt3jeDnKOzw/maxresdefault.jpg>. Acessado em 20 de junho de 2015.

## **2.4. Avanços em equipamentos**

Com a introdução de novos detectores, equipamentos e tecnologias como tempo de voo (*time-of-flight*) e novos métodos de reconstrução, os dados de PET/CT passaram a ter uma melhor resolução e um melhor contraste (Andersen *et al.*, 2013). A crescente disponibilidade de equipamentos de alta performance, software de reconstrução e métodos quantitativos proporcionou novas oportunidades para a melhoria da imagem e gestão dos pacientes (Watson *et al.*, 2005; Nagaki *et al.*, 2011; Akamatsu *et al.*, 2012; Namías M, 2012; De Groot *et al.*, 2013; Boellaard *et al.*, 2014; Molina-Duran *et al.*, 2014).

As aquisições utilizando reconstrução TOF envolvem a determinação do intervalo de tempo entre um par de fótons coincidentes para se determinar, com maior probabilidade, o local da aniquilação ao longo da LOR (Akamatsu *et al.*, 2012; Akamatsu *et al.*, 2014), como ilustrado na Figura 8. Esta técnica reduz a atividade de fundo e melhora o contraste das lesões significativamente.



**Figura 8. A) Aquisições de dados em um PET convencional. B) demonstra as aquisições de dados da PET com reconstrução TOF.**

Fonte: David W. Townsend J Nucl Med 2008;49:938-955).

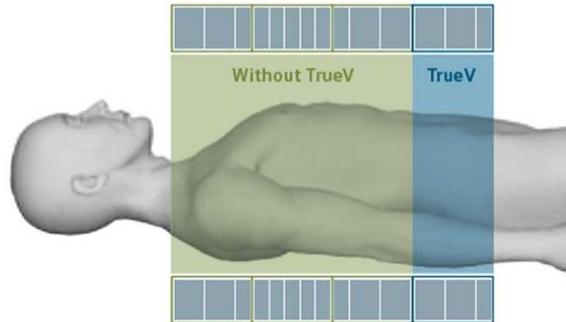
A sensibilidade de um aparelho de PET aumenta com o quadrado da eficiência do detector, o que depende do tempo de decaimento de cintilação e da capacidade de absorção do fóton no cristal. É por isso que os detectores baseados em lutécio (LSO, LYSO) e GSO são mais indicados, quando comparados ao NaI(Tl) ou detectores BGO. As principais características são descritas na tabela 2.

**Tabela 2. Principais características dos cristais cintiladores usados em PET.**

|   | NaI(Tl) | BGO   | LSO   | GSO   | LYSO |
|---|---------|-------|-------|-------|------|
| Densidade (g/cm <sup>3</sup> )                        | 3,67    | 7,13  | 7,4   | 6,71  | 7,1  |
| Coefficiente de atenuação @511keV (cm <sup>-1</sup> ) | 0,34    | 0,955 | 0,833 | 0,674 | 0,87 |
| Tempo de decaimento (ns)                              | 230     | 300   | 40    | 60    | 41   |
| Número atômico efetivo (Z)                            | 51      | 75    | 66    | 59    | 65   |

A nova geração de equipamentos PET com alto desempenho de contagem é agora possível devido a uma combinação de: novos cristais baseados em lutécio e eletrônica mais moderna e rápida. Detectores baseados em lutécio, como, por exemplo o LSO, oferecem um conjunto de características únicas, incluindo um tempo cintilação rápida (40

ns), da capacidade de absorção do fóton e boa saída de luz. Estes cristais com tempo de cintilação mais rápidos, puderam promover a redução da janela coincidência a fim de minimizar a taxa de coincidência aleatória (Saha, 2010). Além disso, novos equipamentos incorporaram uma maior área axial de detecção (exemplo, a tecnologia True-V da Siemens Healthcare), como ilustrado na Figura 9, aumentando a sensibilidade de detecção em até 70% (Queiroz, 2012).



**Figura 9. Representação de um equipamento de PET com campo axial estendido.**

Fonte: Disponível em: <http://www.healthcare.siemens.com>. Acessado em 20 de junho de 2015.

Outro grande avanço na tecnologia dos equipamentos foi a incorporação de novos métodos de reconstrução iterativa, como exemplo o *point spread function* (PSF). Para compensar a distorção geométrica, métodos de reconstrução PSF foram desenvolvidos para os vários milhões de pontos no FOV usando uma fonte pontual. As PSF medidas foram então incorporadas no algoritmo de reconstrução. A modelagem da reconstrução através do método PSF posiciona eficazmente a linha de respostas na sua localização geométrica efetiva, demonstrando um ganho significativo para melhora tanto das propriedades de ruído quanto de resolução espacial das imagens reconstruídas da PET (Riddell *et al.*, 2001; Jakoby *et al.*, 2009; Tong *et al.*, 2010). Estes avanços podem gerar um impacto significativo na qualidade das imagens e dosimetria, como pode descrito a seguir.

## 2.5. Dosimetria

Um dos mais importantes princípios de proteção radiológica em diagnóstico por imagem é a necessidade de garantir que qualquer exposição do paciente seja justificada

por um benefício líquido. Por esta razão, é essencial que os trabalhadores compreendam a magnitude dos riscos de radiação associados com exames radiológicos, e como estes riscos podem variar com a idade e sexo do paciente. Os recentes avanços nos equipamentos têm permitido uma redução significativa nas doses de radiação (Lartizien *et al.*, 2002; Brix *et al.*, 2005; Alessio *et al.*, 2011; Willowson *et al.*, 2012).

A exposição à radiação relacionada a uma tomografia computadorizada realizado como parte de um estudo FDG PET/CT depende do uso pretendido do estudo do TC e pode ser diferente a partir de paciente para paciente: a tomografia computadorizada pode ter uma dose baixa (com menor tensão de tubo e corrente) para se obter apenas imagens de correção de atenuação. Adicionalmente um exame de diagnóstico com TC pode ser indicado. A dose efetiva apenas do TC pode variar de 1 a 20 mSv (Brix *et al.*, 2005). Já a dose apenas da PET, a dose é proporcional a atividade injetada e pode variar de 1 a 10 mSv. Somados estas técnicas podem expor em até 30 mSv um paciente em um único exame. Os limites de exposição para trabalhadores e indivíduos do público em um ano são de 50 mSv e 1 mSv, respectivamente. Apesar de não existir um limite para exposições médicas, pode-se perceber a dimensão da quantidade de radiação que um paciente pode ser exposto em apenas um protocolo clínico. A escolha do protocolo de imagem depende fortemente da questão clínica, e deve ser considerado para cada caso (Lartizien *et al.*, 2002; Brix *et al.*, 2005; Alessio *et al.*, 2011; Willowson *et al.*, 2012).

Considerando o aumento da exposição dos pacientes, o desenvolvimento de protocolos para otimização da dose é fundamental, especialmente para exames pediátricos (Alessio, Adam M *et al.*, 2009). Deste modo, diretrizes têm sido propostas a fim de determinar os protocolos padrões, como descrito a seguir.

## **2.6. Diretrizes**

A repetitividade e reprodutibilidade são dois requisitos essenciais para medidas quantitativas de qualquer técnicas envolvendo imagens com biomarcadores (Boellaard *et al.*, 2014). Repetitividade é a incerteza na obtenção do mesmo resultado no mesmo paciente quando ele é examinado mais do que uma vez no mesmo sistema. Já a reprodutibilidade se refere à incerteza de obtenção do mesmo resultado entre pacientes, equipamentos e instituições diferentes. Quando o FDG-PET é usado para avaliar a resposta tumoral, diagnóstico, prognóstico e estadiamento, a precisão e exatidão de suas imagens e quantificações são essenciais (Boellaard, 2013). Assim, é necessário minimizar

a variabilidade das medidas semiquantitativas através da padronização de protocolos de preparo dos pacientes, parâmetros de aquisição e reconstrução das imagens (Boellaard *et al.*, 2014).

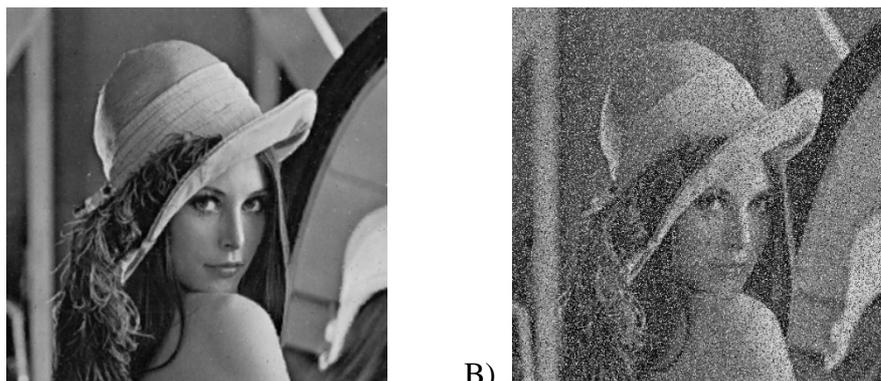
Uma aplicação ótima PET/CT deve resultar em qualidade de imagem de diagnóstico consistente com o mínimo de riscos radiológicos e conforto adequado para o paciente. Por isso, as principais sociedades médicas vêm publicando nos últimos anos orientações com objetivo de ajudar aos médicos a indicar, executar, interpretar e apresentar os resultados dos exames de FDG-PET para pacientes oncológicos (Krause *et al.*, 2007; Boellaard *et al.*, 2010; Fukukita *et al.*, 2010; Boellaard *et al.*, 2014). Estas orientações abrangem informações gerais sobre FDG PET/CT e são fornecidas para ajudar o médico, físico e tecnólogo executar, interpretar e documentar os exames quantitativos de FDG-PET, mas concentrar-se na harmonização/normalização da qualidade e informações quantitativas. Um procedimento de imagem padronizado deve ajudar a promover o uso adequado de FDG-PET e aumentar o valor de publicações e, portanto, sua contribuição para a medicina baseada em evidências (Krause *et al.*, 2007; Boellaard *et al.*, 2008; Boellaard *et al.*, 2010; Fukukita *et al.*, 2010; Lasnon *et al.*, 2013; Boellaard *et al.*, 2014).

## **2.7. Fatores que degradam a qualidade da imagem**

Apesar dos esforços para desenvolver protocolos padrões PET/CT, a degradação da qualidade da imagem são muitas vezes relatadas, principalmente em indivíduos obesos (Alessio, A. M. *et al.*, 2009; Masuda *et al.*, 2009; Chang *et al.*, 2011; Nagaki *et al.*, 2011; Akamatsu *et al.*, 2012). Estes relatos geralmente estão ligados a elevação do padrão de ruído na qualidade visual das imagens.

### **2.7.1. Ruído**

O ruído na imagem é a variação aleatória nas contagens do pixel na imagem, e é dada por  $(1/N) \times 100$ , onde N é o número de contagens no pixel. O ruído, ou seu excesso, pode comprometer a compreensão ou identificação correta de todas as informações que as imagens fornecem, como pode ser visto na Figura 10.



**Figura 10. A) Exemplo de imagem com pouco ruído. B) Exemplo de imagens com excesso de ruído.**

Fonte: Disponível em <<http://www.math.cuhk.edu.hk/~rchan/paper/dcx/TableI.html>>. Acessado em 21 de junho de 2015.

Em imagens diagnósticas, o ruído pode comprometer na detectabilidade de lesões, podendo gerar falsos negativos (Ferretti *et al.*, 2012). Ele pode ser reduzido por aumento das contagens na imagem. Mais contagens podem ser obtidas por um tempo de aquisição maior, pela injeção de mais radiofármaco, ou através da melhoria da eficiência de detecção do equipamento. Todos estes fatores estão limitados por várias condições, por exemplo, o excesso de atividade não pode ser administrado por causa aumento da dose de radiação para o paciente, as contagens de coincidências aleatórias, e perda por tempo morto. Por outro lado, um longo tempo de aquisição pode ser desconfortável para o paciente. Bem como, o aumento da eficiência de detecção está limitado à configuração do modelo do equipamento em sua fabricação (Poon *et al.*, 2012). Assim, estratégias devem ser traçadas, e descritas sobre a forma de protocolos, para determinar o equilíbrio ideal entre estas variáveis, como veremos a seguir.

### **2.7.2. Protocolos de posologia e aquisição**

Vários estudos têm proposto novos regimes de atividade do radiofármaco, através de novos modelos de posologia: valores fixos, lineares pela massa (Everaert *et al.*, 2003; Poon *et al.*, 2012), linear pelo IMC (Chang *et al.*, 2011) e quadráticas proporcionais a massa corpórea dos pacientes ou índice de massa corpórea (Boellaard *et al.*, 2008; Boellaard *et al.*, 2014). Outros estudos propõe faixas de concentração de atividade injetadas com valor que variam de 0,14 a 0,21 mCi/kg (ACR-SPR practice parameter for performing FDG-PET/CT in oncology, 2014). Estes métodos servem como guias para determinar a quantidade mínima a ser utilizada (Boellaard *et al.*, 2014). Entretendo a relação ótima entre a atividade injetada, tempo de aquisição para cada tipo de

característica da população, equipamento e protocolos de reconstrução deve ser determinada (Walker *et al.*, 2009; Nagaki *et al.*, 2011; Namías M, 2012; De Groot *et al.*, 2013; Boellaard *et al.*, 2014).

No Brasil o FDG-F18 é vendido em quantidade fixa de 10 mCi para cada paciente, independente da massa do paciente, um fator complicador para manutenção da concentração estabelecidas em diretrizes internacionais, principalmente para pacientes mais obesos ou por problemas de logística (atrasos na entrega, gerando decaimento da atividade calibrada). Além disso, o custo deste insumo é de aproximadamente 30-40% do custo do exame de PET/CT (média R\$3.000,00). O uso otimizado deste material, além de poder gerar uma redução na dosimetria dos pacientes e trabalhadores, bem como pode acarretar uma oportunidade para se realizar procedimentos de PET/CT melhor custo-eficazes. Os protocolos de reconstrução e processamento possuem uma grande importância na determinação destes parâmetros, como pode ser visto sem seguida.

### **2.7.3. Protocolos de reconstrução**

Características de ruído de reconstrução têm implicações importantes para a quantificação e detecção de lesões em imagens, e, conseqüentemente, têm surgido muitos trabalhos dedicados na análise das propriedades de ruído na reconstrução das imagens de PET/CT (El Fakhri *et al.*, 2007). A aplicação de diferentes métodos de reconstrução tem trazido melhora significativa na qualidade da imagem. Entretanto, para inserção destes novos métodos de processamento e reconstrução na rotina clínica, é necessário uma validação previa do impacto no ruído e detectabilidade de lesões. Por exemplo, o aumento do valor de um filtro do tipo Gaussiana pode reduzir significativamente o a quantidade de ruído de uma imagem, não significando, porém, que a imagem tem melhor qualidade diagnóstica, pois ela se tornará muito mais suave (Boellaard *et al.*, 2008; Lasnon *et al.*, 2013). Deste modo, estratégias para otimizar protocolos devem ser adotadas para não comprometer a qualidade diagnóstica.

### **2.8. Estratégias para otimização de protocolos**

Visando tornar a qualidade da imagem mais consistente, vários estudos têm proposto novos regimes de atividade do radiofármaco, através de novos modelos de posologia: fixas, lineares e quadráticas proporcionais a massa corpórea dos pacientes ou índice de massa corpórea (Lartizien *et al.*, 2002; Chang *et al.*, 2011; De Groot *et al.*, 2013). Outros autores propõem ainda um ajuste no tempo de aquisição de imagem

proporcional a contagem de ruído equivalente (termo em inglês, *noise equivalent count* - NEC) (Namías M, 2012; De Groot *et al.*, 2013). A relação entre o NEC e ruído de imagem tem sido utilizados para prever e avaliar a qualidade da imagem, respectivamente. A qualidade da imagem depende fortemente da geometria do paciente, do tempo de aquisição, da atividade administrada, do equipamento e métodos de reconstrução e parâmetros de processamento aplicados.

### **2.8.1. Taxa de contagem equivalente de ruído (NECR)**

O NECR é proporcional à relação sinal-para-ruído (SNR) nas imagens reconstruídas finais e, por conseguinte, serve como um bom parâmetro para comparar o desempenho de diferentes digitalizadores PET. O ruído de imagem pode ser minimizado através da maximização NECR.

Metodologias utilizando avaliações do NEC têm sido aplicadas nos dados de aquisições em paciente para otimizar protocolos. As contribuições relativas dos eventos verdadeiros, aleatórios e espalhados alteram com atividade de um modo que é dependente de vários fatores: distribuição de atividade, região dentro do corpo, geometria do paciente e desempenho do equipamento. Métodos de otimização baseados no NEC não consideram a precisão das imagens, mas simplesmente o seu ruído estatístico, uma vez que a injeção de atividades de alta pode levar a erros na correção em tempo morto. No entanto, a relação entre a atividade e o NEC pode ser estimada para um dado grupo de indivíduos (Watson *et al.*, 2005).

A taxa de contagem equivalente de ruído (NECR) é essencialmente uma relação de contagens verdadeiras para todos os tipos de contagens e representa os efeitos de estatística de Poisson e os de dispersão e coincidências aleatórias (Lartizien *et al.*, 2002; Valk *et al.*, 2006). Por sua definição, o NECR é uma métrica de qualidade dos dados, uma vez que opera apenas em dados do sinograma e, portanto, é independente do método de reconstrução aplicado na imagem. Este parâmetro tem sido mais utilizado para avaliação do desempenho de equipamentos através do comportamento da detecção de eventos com a variação de concentração de atividade radioativa em um determinado simulador. O NEC também pode ser útil para a otimização da atividade injetada, a configuração e modelo do equipamento (Lartizien *et al.*, 2002; Watson *et al.*, 2005; Walker *et al.*, 2009). Pode-se ter uma estimativa global da qualidade estatística das contagens, ao considerar os efeitos

dos dados estatísticos de eventos aleatórios e espalhados indesejados (Watson *et al.*, 2005).

### **2.8.2. Relação sinal ruído e coeficiente de variação**

A relação sinal ruído (termo em inglês, *signal-to-noise-rate* – SNR) no fígado tem sido usada como um método quantitativo para avaliar a qualidade de imagem, uma vez que é o único órgão do corpo humano, que tem uma concentração relativamente homogênea do FDG-F18 em pacientes (De Groot *et al.*, 2013). Concentração não-homogênea, em geral ocorre devido a metástases hepáticas ou outras doenças no fígado. A relação SNR é definida como a razão entre o valor médio do pixel (média) com o desvio padrão (SD) numa região. Já o coeficiente de variação (CV) é obtido pela razão entre o desvio-padrão (SD) e a média. Este último também tem sido relatado como um método para avaliação da qualidade das imagens, ou seja, quantificação do ruído (Namías M, 2012).

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. Objetivo geral**

Neste trabalho visamos determinar um protocolo e posologias individualizados e otimizados com foco na redução de dose de radiação e melhoria das imagens da PET/CT.

#### **3.2. Objetivos específicos**

- Avaliar o impacto da aplicação de uma metodologia de otimização na redução da dose e qualidade das imagens;
- Avaliar novos métodos de reconstrução na qualidade das imagens;
- Propor um novo protocolo de baixa dose de radiação para os pacientes e colaboradores;
- Definir os parâmetros otimizados de aquisição e reconstrução de imagem;
- Definir o melhor método para administração de material radioativo;
- Assegurar a qualidade das imagens.

## 4. MATERIAIS E MÉTODOS

### 4.1. População estudada

Este estudo foi desenvolvido em duas fases:

- **Fase 1 - Desenvolvimento da metodologia:** foram avaliados dados retrospectivos de um total de 85 adultos que realizaram exames de FDG-F18 com PET/CT ao longo de um período de 3 meses para verificar a dependência de variáveis e determinar um método analítico para obtenção de imagens de alto padrão.
- **Fase 2 - Aplicação da metodologia:** foram avaliados dados prospectivos de um total de 44 adultos que realizaram exames de FDG-F18 com PET/CT ao longo de um período de 2 meses, com a aplicação da metodologia desenvolvida.

Os critérios de exclusão foram gravidez ou amamentação, dificuldades motoras, metástases hepáticas, hiperglicemia (Boellaard *et al.*, 2014) no momento da administração do marcador, ou um atraso superior a 90 minutos entre a injeção do FDG-F18 e aquisição de imagem. Estes fatores podem gerar uma redução significativa no valor de captação de FDG nos tecidos, tendo um efeito importante sobre a quantificação do SUV (Saha, 2010; Wadsak e Mitterhauser, 2010; Boellaard *et al.*, 2014). O estudo foi aprovado pelo Conselho de Ética em Pesquisa do Hospital São Rafael (ID: 27558714.4.0000.0048), apresentado através da plataforma estudos clínica brasileira (UTN U1111-1163-0663) e registrado na plataforma de Ensaios Clínicos NIH (NCT02378337). Todos os pacientes incluídos no estudo assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

### 4.2. Imagem PET/CT

As imagens de PET/CT foram adquiridas em um equipamento com detectores do tipo LSO e fabricante Siemens, modelo Biograph TruePoint TrueV (Knoxville, TN, EUA), combinado com uma tomografia computadorizada (termo em inglês *computed tomography*, CT) helicoidal de 16 canais (Emotion 16; Siemens). A PET opera em modo 3D e incorpora quatro anéis com 48 blocos de detectores, cada um compreendendo cristais 13x13 (4x4x20 mm<sup>3</sup>) acoplados a quatro tubos fotomultiplicadores. Essa configuração abrange um campo de visão axial (termo em inglês, *field of view - FOV*) de 216 mm e transaxial de 700 mm de diâmetro. Os parâmetros de desempenho do

equipamento foram validados com testes de rotina de controle de qualidade, baseados nas recomendações NEMA NU-2 e norma 3.05 da Comissão Nacional de Energia Nuclear (Queiroz, 2012). Os resultados para sensibilidade e NECR foram de 8,1 cps/kBq no centro FOV e 179 kcps a 33 kBq/ml, respectivamente.

As imagens foram adquiridas de acordo com o protocolo de PET/CT oncológico do Hospital São Rafael. Os indivíduos permaneceram em jejum por no mínimo 6 horas antes da injeção do FDG-F18. A atividade média de injeção foi de  $3,44 \pm 0,58$  MBq/kg (intervalo de 1,81-4,63 MBq/kg). Após a administração do material os pacientes permaneceram em repouso, em média após  $73 \pm 15$  min (intervalo entre 50-90 min). Após este intervalo, imagens foram adquiridas a partir da raiz da coxa até o crânio em decúbito dorsal, com os braços posicionados acima da cabeça. As tomografias foram realizadas usando a modulação de corrente (CareDose4D, Siemens) com energia do CT de 110 kVp (n = 56) e 130 kVp (n = 2), com 0,6 s de tempo de rotação, 5 mm de espessura de corte e 9,6 mm de colimação; foi utilizado um filtro reconstrução para tecidos moles (Siemens B30s). Uma imagem da PET da região do fígado de cada indivíduo foi adquirida em modo lista (um FOV) durante 360s. Não foi realizada uma segunda aquisição de TC apenas da região do fígado, para evitar exposição adicional à radiação. As imagens em modo lista foram reconstruídas com intervalo de 30-360 s, com incremento de 30 s (total de 12 imagens por paciente), matriz de  $168 \times 168$  ( $4,07 \times 4,07 \times 2,00$  mm<sup>3</sup> voxels), utilizando os dados de correção e atenuação da aquisição de TC de corpo inteiro. Para o processamento das imagens foram utilizados algoritmos de reconstrução iterativos previamente validados em nossa prática clínica: 1) *Ordered Subset Expectation Maximization* (OSEM-3D) com 3 iterações, 21 subconjuntos e filtro Gaussiano de 5mm; e 2) *Point Spread Function* (PSF) com 2 iterações, 21 subconjuntos e filtro Gaussiano de 2 milímetros. Os dados foram corrigidos para coincidências aleatórias, normalização, perdas de tempo morto, dispersão e atenuação.

#### **4.3. Análise de imagem**

Todas as imagens foram analisadas com a versão Syngo.VIA VA30 (Siemens Healthcare). Para as análises de dados e da qualidade de imagem medimos o NECR e o coeficiente de variação (CV) no fígado (métrica de ruído), pois apresenta uma absorção de FDG-F18 uniforme em pacientes normais (Boellaard *et al.*, 2008; De Groot *et al.*, 2013; Boellaard *et al.*, 2014).

O NECR é uma métrica de qualidade de dados brutos, ou seja, não depende da normalização, correção de atenuação, efeitos espaciais de resolução e algoritmos de reconstrução. O NECR foi calculado como:

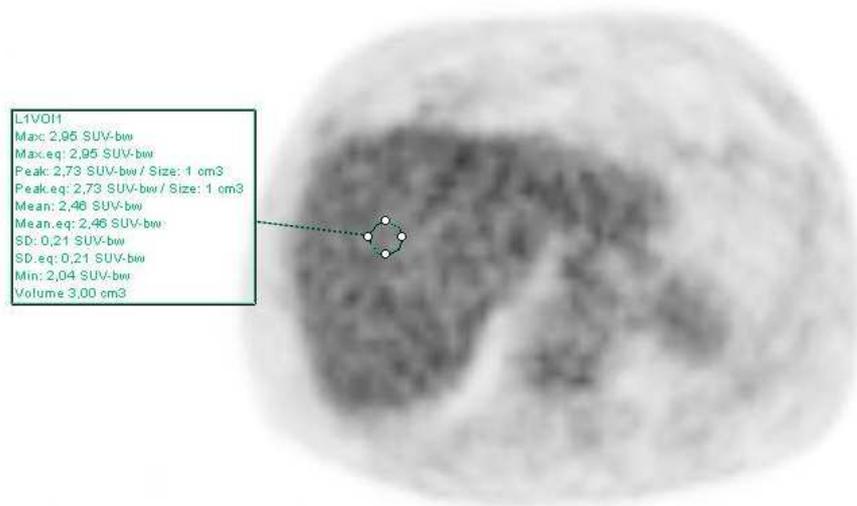
$$NECR = \frac{T^2}{T+S+kR} \quad (\text{equação 1})$$

onde  $T$  é a taxa de coincidências verdadeiras,  $S$  é a taxa de coincidências espalhadas,  $R$  é a taxa de coincidências aleatórias e  $k = 1$  (constante de correção “smooth”) (Paquet *et al.*, 2004). As taxas de coincidências verdadeiras e aleatórias foram obtidas a partir do cabeçalho de dados do sinograma e a taxa coincidências espalhadas foi calculada como:

$$S = sf.P \quad (\text{equação 2})$$

onde  $sf$  é a fração de espalhamento, obtida durante a reconstrução iterativa.  $P$  é a taxa de coincidências simultâneas.

A qualidade de 696 imagens (12 imagens x 58 indivíduos) foram analisadas através do CV no fígado. Foi definido um volume de interesse (VOI) com 3 cm de diâmetro na seção maior fígado para calcular a média (*Mean*) e o desvio padrão (*SD*) das contagens, conforme exemplificado na Figura 11.



**Figura 11. Corte axial de um paciente demonstrando o VOI usado para determinar o ruído no fígado.**

O CV no fígado foi calculado como:

$$CV = \frac{SD}{Mean} \quad (\text{equação 3})$$

A emissão de pósitrons é um processo aleatório seguindo a estatística de Poisson. Deste modo, podemos derivar uma aproximação de primeira ordem para o CV das contagens totais adquiridas, como:

$$CV = \frac{SD}{Mean} \sim \frac{\sqrt{N}}{N} = \frac{1}{\sqrt{N}} \sim \frac{1}{\sqrt{A.t}} \quad (\text{equação 4})$$

onde  $N$  é o número de desintegrações medidas,  $A$  é a atividade (MBq) no volume e  $t$  é o tempo de aquisição por FOV (*Time of bed* - T.BED). O CV depende do desempenho do equipamento, da dose injetada, do tempo de aquisição, dos algoritmos de reconstrução e processamento, e dos parâmetros individuais dependente (PID). A captação do FDG-F18 e NECR normalmente são correlacionadas com a massa corpórea do paciente, mas outro PID pode ser mais adequado (De Groot *et al.*, 2013) para populações e equipamentos específicos. Por esta razão, avaliamos o coeficiente de determinação entre o NECR e outros PID: massa corpórea, índice de massa corpórea [IMC] (Keys *et al.*, 1972), massa corpórea magra [termo em inglês, *lean body mass* - LBM], tal como definido por Hume (Hume, 1966), área de superfície do corpo [termo em inglês, *body surface área* - BSA] (Du Bois e Du Bois, 1989) e diâmetro efetivo [DE] (Brady e Kaufman, 2012; Christner *et al.*, 2012). Finalmente, escolhemos um ajuste de potência para CV a fim de encontrar correlações entre esses parâmetros:

$$CV = a * (T. BED * \frac{A(acq)}{PID})^b \quad (\text{equação 5})$$

onde  $a$  e  $b$  são os coeficientes da curva de ajuste e  $A(acq)$  é a atividade no momento da aquisição de imagem (atividade injetada corrigida pelo decaimento físico).

Utilizamos a NEC como uma fase intermédia para determinar a qualidade dos dados brutos adquiridos, ao passo que o CV foi usado como uma medida de ruído da imagem. NEC depende da concentração de atividade injetada e da geometria dos indivíduos (massa corpórea, LBM, BSA, IMC, DE). Assim, utilizamos a NEC para determinar o melhor regime de atividade para a nossa população.

#### **4.4. Avaliação subjetiva de qualidade da imagem**

Para a avaliação subjetiva de qualidade de imagem, fizemos um estudo cego independente para determinar o padrão subjetivo da qualidade da imagem analisada por 03 médicos nucleares. Para isto selecionamos diferentes faixas de nível de ruído no fígado de 18 indivíduos (cinco imagens de cada indivíduo reconstruído com OSEM 3D). As

imagens foram graduadas em uma escala de 5 pontos: 1 (ruim) a 5 (excelente), considerando a densidade de contagem, uniformidade, definição das bordas e ruído.

#### **4.5. Análise estatística**

Em nossa análise estatística usamos o GraphPad Prism 5.01 (GraphPad Software, Inc. La Jolla, CA, EUA), onde calculamos os coeficientes de determinação ( $R^2$ ) para encontrar a curva que melhor se ajusta aos pontos. O teste  $F$  foi aplicado para identificar diferenças entre os métodos estudados ( $p < 0,05$ ). Os gráficos foram gerados com o GraphPad Prism 5.01, OriginPro 9.0.0 (OriginLab Corporation, Northampton, MA, EUA) e 12 SigmaPlot (Systat Software Inc. (SSI), San Jose, CA, EUA).

## 5. RESULTADOS

### 5.1. População do estudo

A população do estudo consistiu em 58 indivíduos (37 mulheres), com massa corpórea média de  $71,12 \pm 15,59$  kg (variação de 39-120 kg) e altura média de  $163 \pm 10$  centímetros (variação de 140-180 cm). Foram definidos três grupos de massa corpórea: abaixo de 60 kg ( $n = 16$ ), de 60 a 90 kg ( $n = 36$ ), e superior a 90 kg ( $n = 6$ ). Uma visão geral das características dos pacientes é dada na Tabela 3.

**Tabela 3. Características da população estudada.**

| <b>PID</b>   | <b>Indivíduos (n = 58)</b>                |
|--|---|
| Idade (anos)   | $56,3 \pm 16,50$ (intervalo de 18-88)     |
| Massa corpórea (kg)  | $71,12 \pm 15,59$ (intervalo de 39-120)   |
| Altura (cm)  | $163 \pm 10$ (intervalo de 140-180)       |
| Índice de massa corpórea ( $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$ ) | $26,70 \pm 5,52$ (intervalo de 15,6-40,2) |
| Massa corpórea magra (Hume, kg)                              | $46,96 \pm 8,30$ (intervalo de 31,2-69,9) |
| Área de superfície corpórea (Du Bois, $\text{m}^2$ )         | $1,76 \pm 0,21$ (intervalo de 1,3-2,3)    |
| Diâmetro efetivo (Brady, cm)                                 | $27 \pm 3$ (intervalo de 20-35)           |

As variáveis são expressas em média  $\pm$  desvio padrão (intervalo de mínimo-máximo).

### 5.2. Taxa de contagem equivalente de ruído

Normalizamos a NECR pela atividade de FDG-F18 no momento da aquisição da imagem ( $\text{NECR}_N$ ) para avaliar a sua dependência com os diferentes PID conforme podemos observar na Figura 12 (as linhas dos gráficos são o resultado de regressão exponencial dos dados). Os índices de A-E da Figura 12 são, respectivamente: massa corpórea (A), IMC (B), DE (C), BSA (D) e LBM (E). Foi observado uma maior relação ( $R^2 = 0,72$ ) entre a massa corpórea e o  $\text{NECR}_N$  para a população estudada. Outras dependências foram testadas, mas com valores de  $R^2$  menores (resultados não demonstrados).

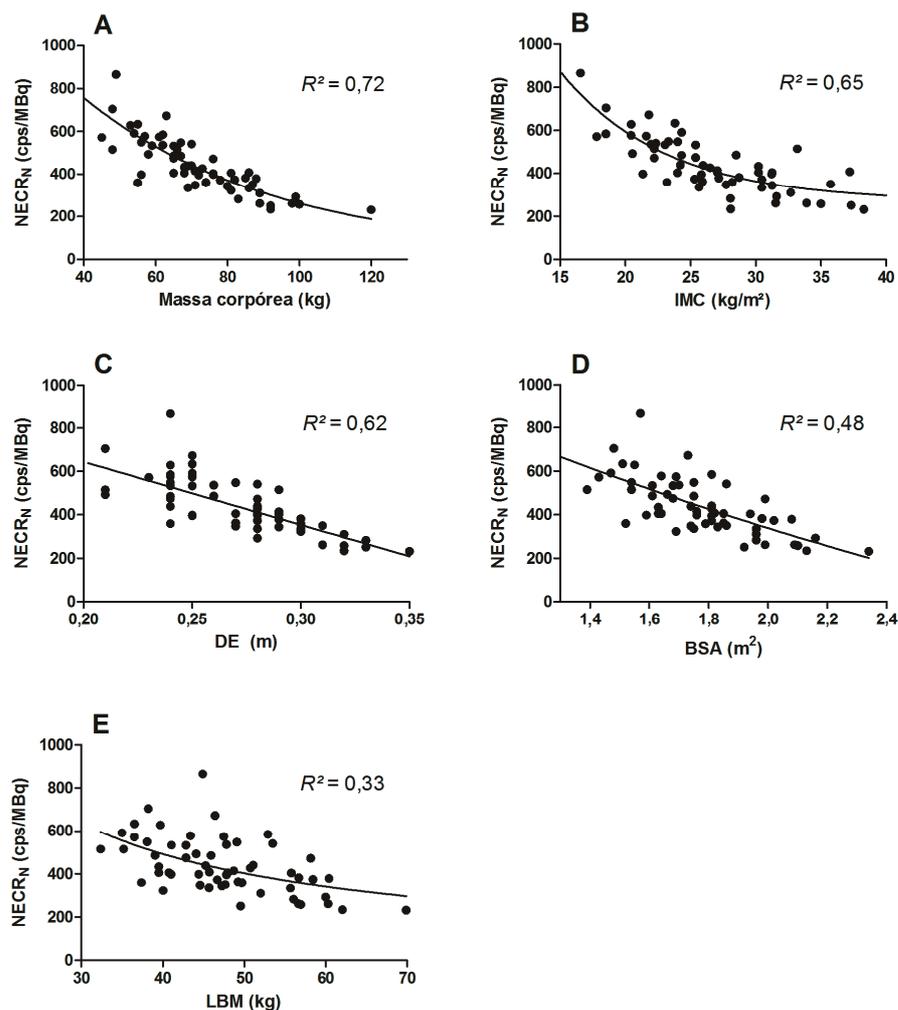


Figura 12. Curvas de coeficiente de determinação entre o NECR<sub>N</sub> e os PID.

A partir do resultado da análise do coeficiente de determinação com o NECR<sub>N</sub>, podemos verificar a dependência do NECR em função do regime de atividade  $[A(acq)/massa\ corpórea]$  e massa corpórea. Esta foi representada graficamente em 3D (Figura 13), onde NECR é representado em mapa de cores de seis grupos. Os pontos representam o NECR de cada indivíduo.

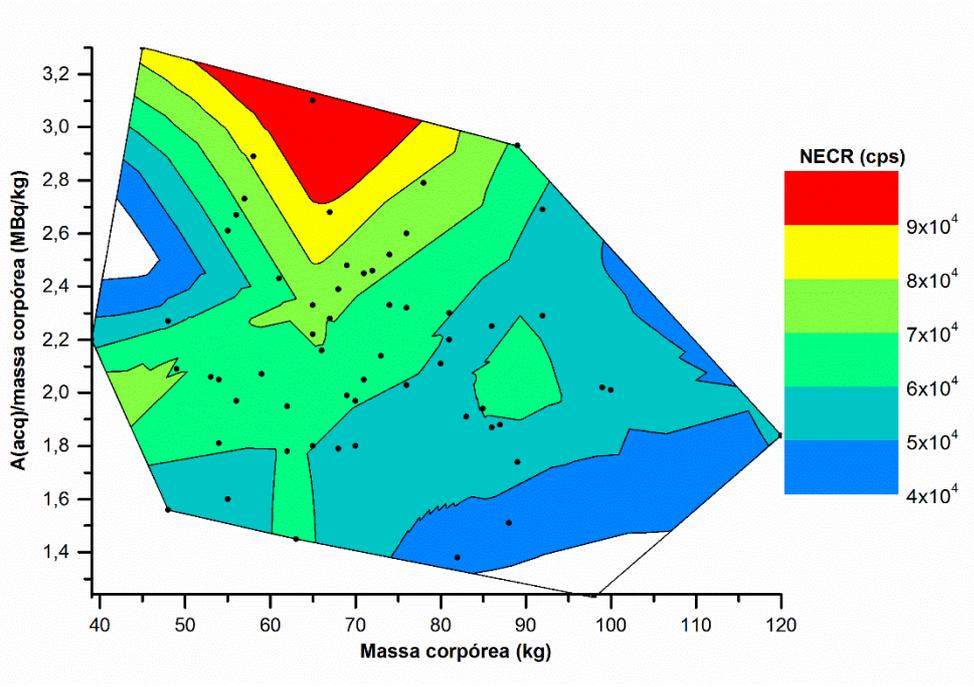


Figura 13. NECR em função da concentração de atividade e da massa corpórea.

Pode-se notar que o acréscimo da concentração de atividade injetada para pacientes com massa corpórea acima de 80 kg não elava o valor do NECR, da mesma forma que para pacientes com massa entre 60-80 kg. Esta não é uma superfície monótona em função do aumento da concentração da dose; o NECR apresenta um valor específico dependente da geometria do paciente.

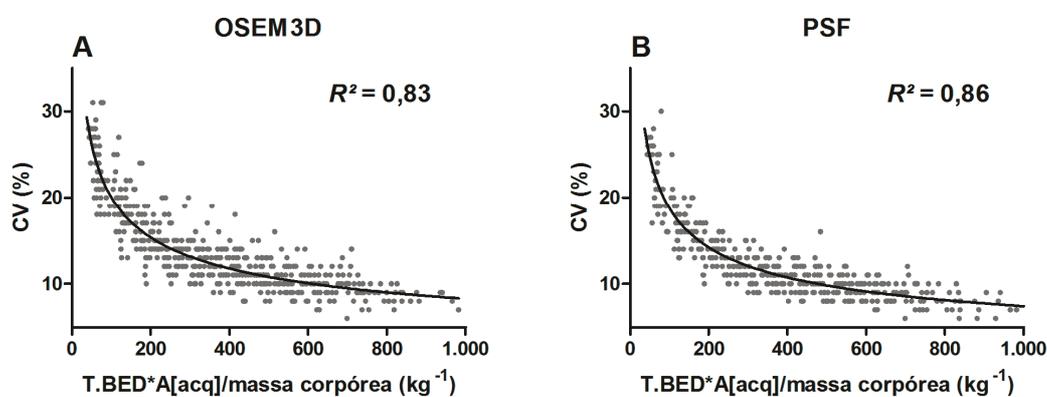
**5.3. Qualidade das imagens**

Para ambos os métodos de reconstrução, OSEM3D e PSF (Tabela 4), foram feitas regressões de potência do CV em função da densidade de contagem normalizada (T.BED\*A(acq)/PID). A curva com maior coeficiente de determinação para o PID foi para a massa corpórea ( $R^2 = 0,82$  em OSEM3D,  $p < 0,001$ ; e  $R^2 = 0,86$  no PSF,  $p < 0,001$ ). Os dados foram ajustados por uma função de potência, onde *a* e *b* são os parâmetros de ajuste da equação 5.

**Tabela 4. Parâmetros de ajuste do CV relacionado com os vários parâmetros indivíduo dependentes.**

| Parâmetro indivíduo dependente                         | CV (OSEM3D) |          |                |                   | CV (PSF) |          |                |                   |
|--|-------------|----------|----------------|-------------------|----------|----------|----------------|-------------------|
|  | <i>a</i>    | <i>b</i> | R <sup>2</sup> | Valor p do test F | <i>a</i> | <i>b</i> | R <sup>2</sup> | Valor p do test F |
| Massa corpórea (kg <sup>-1</sup> )                     | 1,18        | -0,38    | 0,83           | -                 | 1,20     | -0,40    | 0,86           | -                 |
| Índice de massa corpórea (kg.m <sup>-2</sup> )         | 1,60        | -0,37    | 0,77           | < 0,001           | 1,89     | -0,41    | 0,82           | < 0,001           |
| Massa corpórea magra (Hume, kg)                        | 6,14        | -0,34    | 0,69           | < 0,001           | 1,26     | -0,34    | 0,58           | < 0,001           |
| Área de superfície corpórea (Du Bois, m <sup>2</sup> ) | 1,32        | -0,38    | 0,77           | < 0,001           | 1,48     | -0,41    | 0,80           | < 0,001           |
| Diâmetro efetivo (Brady, m)                            | 4,42        | -0,37    | 0,76           | < 0,001           | 5,83     | -0,41    | 0,81           | < 0,001           |

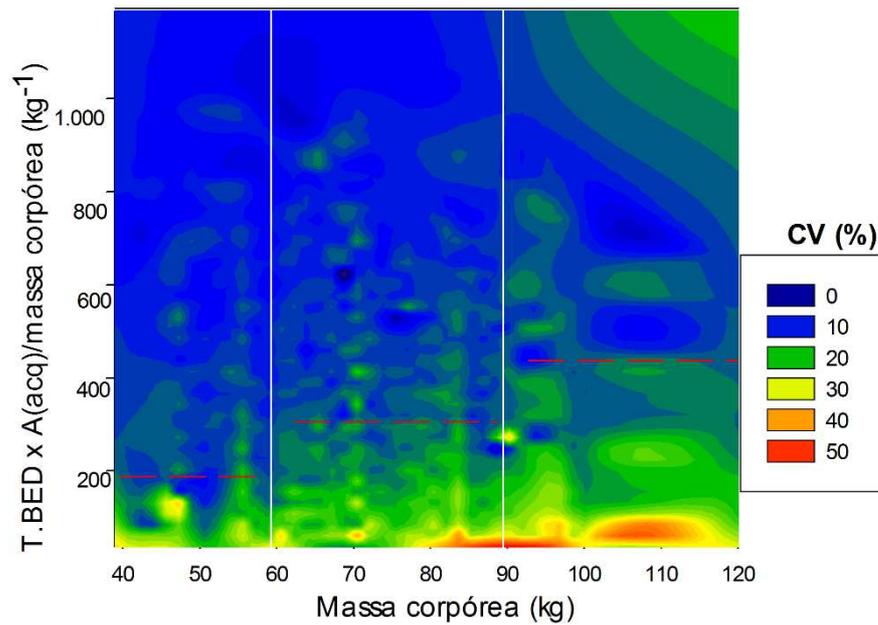
Com os resultados da tabela 3, podemos demonstrar as distribuições de CV derivadas de todas as 696 imagens na Figura 14 (as linhas representam uma regressão de potência) para as reconstruções OSEM3D (A) e PSF (B).



**Figura 14. Função do CV com a densidade de contagens.**

Para melhor entender o comportamento do CV para a população estudada, em relação aos protocolos de aquisição de imagem e posologia, foi representada através da Figura 15 como um mapa de cores de seis grupos. Esta figura ilustra a degradação da qualidade de imagem da PET com o aumento da massa corpórea dos indivíduos, ainda que para uma mesma densidade de contagens. Os indivíduos mais obesos tendem a

necessitar de mais contagens para atingir um dado nível de ruído. Este problema pode ser resolvido com o aumento da concentração da dose e/ou o tempo de aquisição. A análise visual da Figura 15 sugere uma melhor distribuição CV para cada grupo de massa corpórea. Por esse motivo, os dados foram divididos em três grupos de massa (inferior a 60 kg, de 60 até 90 kg, e superior a 90 kg). Na Figura 14 as linhas brancas representam a segmentação por massa corpórea, e as linhas tracejadas indicam os valores considerados como CV médio aceitável para cada grupo (seleção visual de CV entre 10-20%).



**Figura 15. CV em função da densidade de contagem e massa corpórea.**

Com as informações da Figura 16, e com a finalidade de determinar as contagens totais ótimas para as três faixas de massa corpórea dos pacientes, obtivemos o valor do coeficiente de variação CV em função da densidade de contagens ( $T.BED \cdot A(acq)/massa\ corpórea$ ) para as reconstruções OSEM3D e PSF (Figura 16).

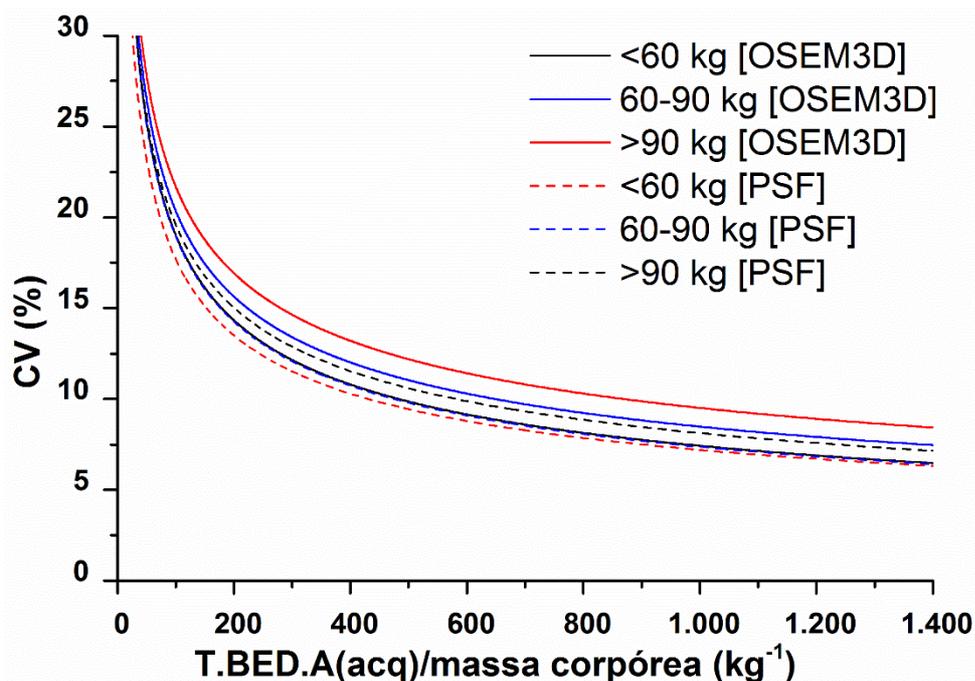


Figura 16. Curvas de ajuste do CV em função da densidade de contagem.

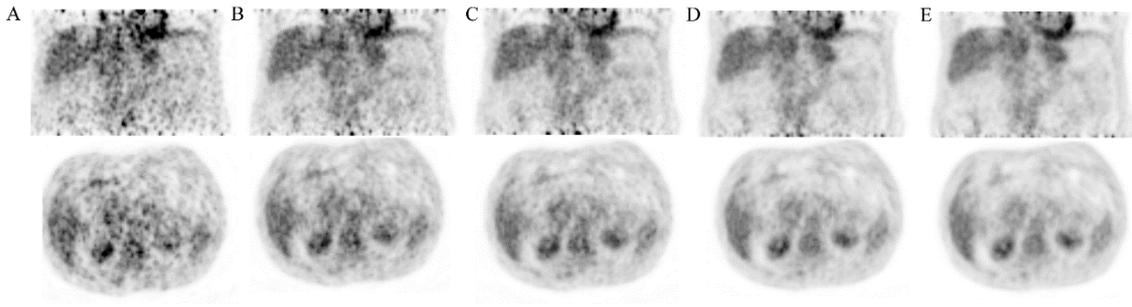
Os resultados estatísticos destas análises estão evidenciados na Tabela 5. Podemos notar um acréscimo no valor de  $R^2$  para cada faixa de massa corpórea.

Tabela 5. Parâmetros de ajuste do de CV correlacionado com a massa corpórea.

| Body mass range | OSEM3D |         |       |                   | PSF   |         |       |                   |
|-----------------|--------|---------|-------|-------------------|-------|---------|-------|-------------------|
|                 | a      | b       | $R^2$ | p value of t test | a     | b       | $R^2$ | p value of t test |
| < 60 kg         | 1,248  | -0,4085 | 0,79  | 0,0012            | 1,069 | -0,3906 | 0,76  | 0,3847            |
| 60-90 kg        | 1,172  | -0,3802 | 0,86  | 0,0125            | 1,253 | -0,4102 | 0,90  | 0,0244            |
| > 90 kg         | 1,129  | -0,3582 | 0,89  | 0,0001            | 1,138 | -0,3821 | 0,90  | 0,0165            |

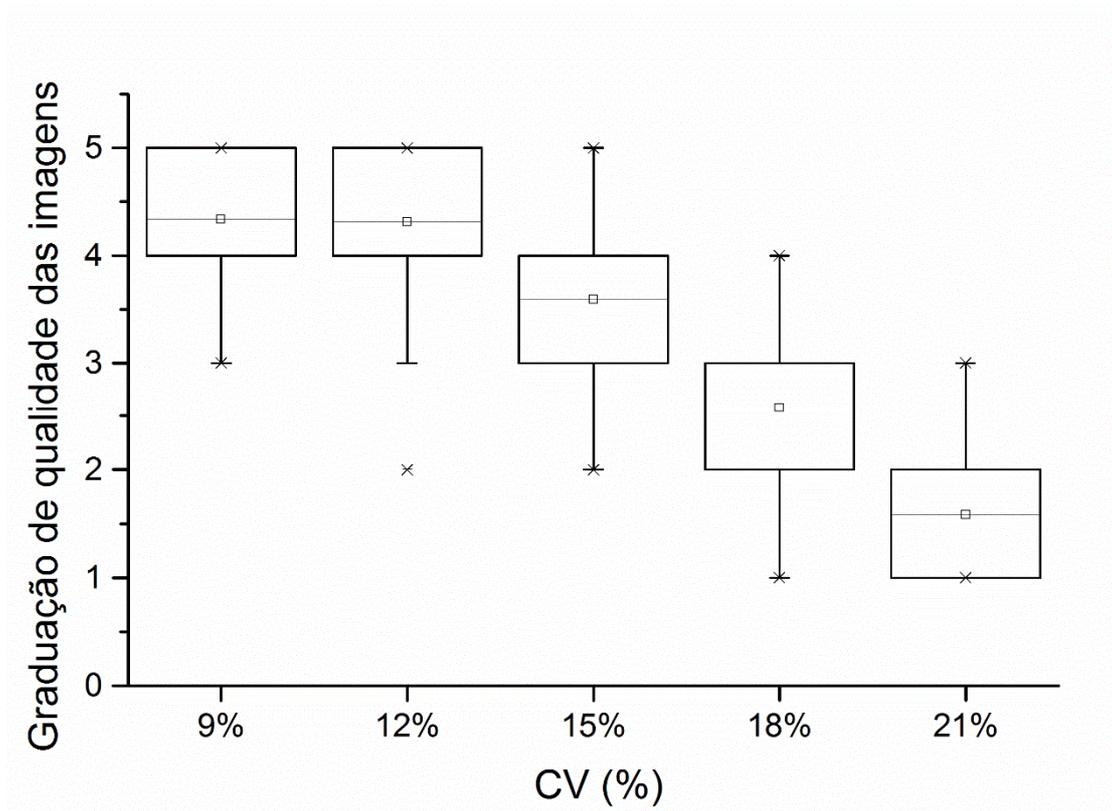
#### 5.4. Qualidade subjetiva

Para determinar o padrão de qualidade foi realizado um estudo subjetivo com observadores independentes com 90 imagens (6 indivíduos categorizados em cada faixa de massa corpórea) com níveis de ruído 9 a 21%. A Figura 17 representa imagens com ruídos de A) 21 %, B)18 %, C) 15 %, D) 12 % e E) 9 %.



**Figura 17. Imagens de um paciente com 90 kg com ruídos variando de 9-21 %.**

A Figura 18 mostra os resultados da avaliação subjetiva da qualidade da imagem em relação ao padrão de ruído (CV). Os resultados encontrados demonstram uma avaliação subjetiva das imagens com graduação de bom a excelente para níveis de ruído entre 9-12%.



**Figura 18. Gráfico de diagrama de caixa das avaliações subjetivas da qualidade das imagens.**

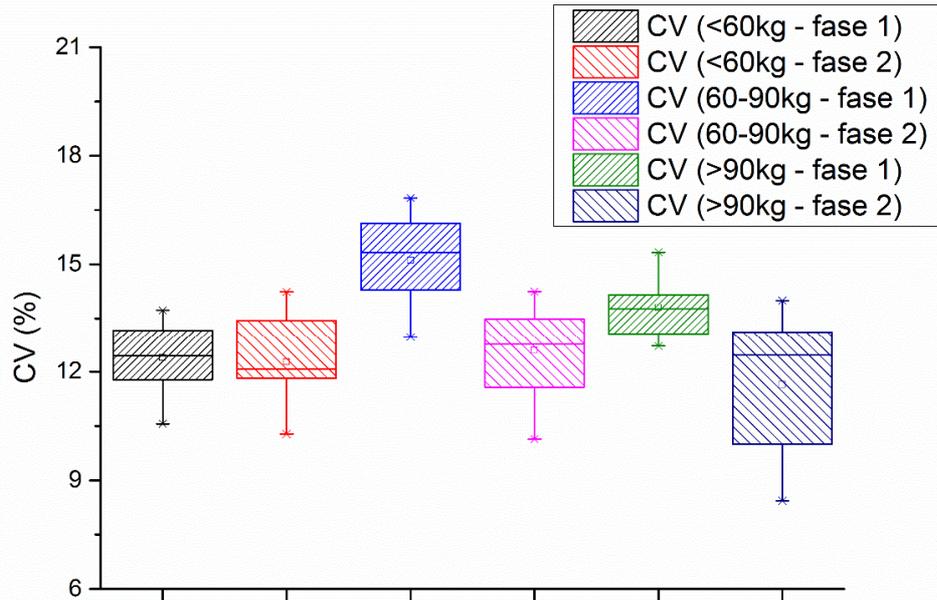
Com os resultados da Figura 18 e Tabela 5, foi possível encontrar para os vários regimes de dose o valor de ajuste ideal para os parâmetros de aquisição, para um coeficiente de 12% de variação, demonstrados na Tabela 6.

**Tabela 6. Parâmetros de regime de atividade e ajuste de parâmetros de aquisição de imagem para se obter um ruído de 12%.**

| Método de reconstrução       | OSEM3D      | PSF         | OSEM3D      | PSF         | OSEM3D      | PSF         |
|------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Massa corpórea (kg)          | < 60        | < 60        | 60-90       | 60-90       | > 90        | > 90        |
| Regime de atividade (MBq/kg) | T.BED (min) |
| 1,5                          | 5,1         | 4,5         | 6,6         | 5,0         | 8,6         | 5,9         |
| 1,9                          | 4,1         | 3,6         | 5,3         | 4,0         | 6,9         | 4,8         |
| 2,2                          | 3,4         | 3,0         | 4,4         | 3,3         | 5,7         | 4,0         |
| 2,6                          | 2,9         | 2,5         | 3,8         | 2,9         | 4,9         | 3,4         |
| 3,0                          | 2,5         | 2,2         | 3,3         | 2,5         | 4,3         | 3,0         |
| 3,3                          | 2,3         | 2,0         | 2,9         | 2,2         | 3,8         | 2,6         |
| 3,7                          | 2,0         | 1,8         | 2,6         | 2,0         | 3,4         | 2,4         |
| 4,1                          | 1,9         | 1,6         | 2,4         | 1,8         | 3,1         | 2,2         |
| 4,4                          | 1,7         | 1,5         | 2,2         | 1,7         | 2,9         | 2,0         |
| 4,8                          | 1,6         | 1,4         | 2,0         | 1,5         | 2,6         | 1,8         |
| 5,2                          | 1,5         | 1,3         | 1,9         | 1,4         | 2,5         | 1,7         |

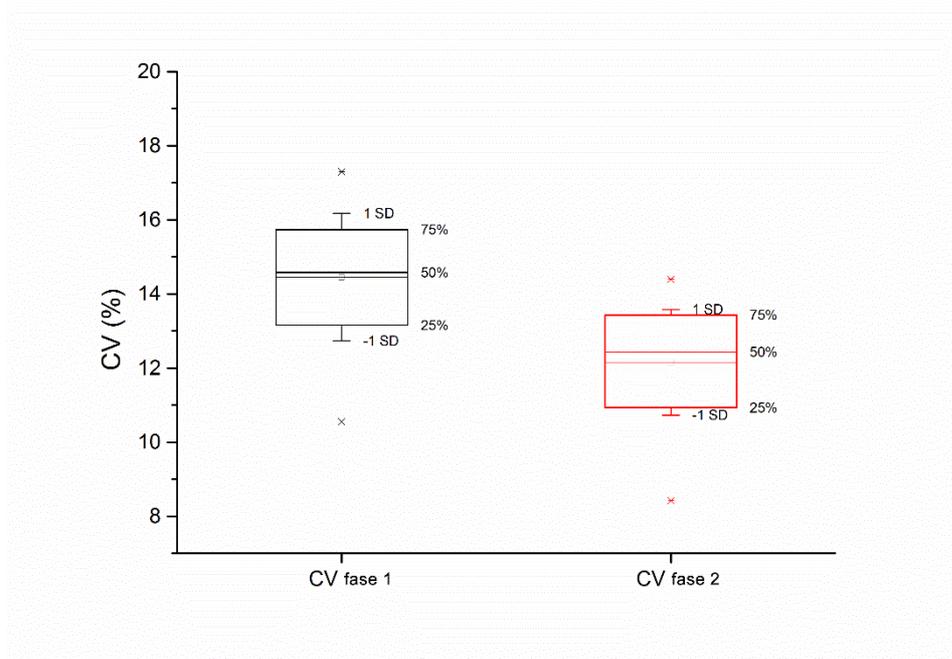
### 5.5. Aplicação da metodologia

Com os dados da tabela 4 foi possível determinar analiticamente os parâmetros de tempo de aquisição ideal para alcançar um nível de ruído desejado, a partir de uma concentração de atividade pré-definida. Esta metodologia foi aplicada de maneira prospectiva na rotina clínica para 44 indivíduos (fase 2), com distribuição de massa corpórea de: menor que 60 kg (n = 15), de 60 a 90 kg (n = 22), e maior que 90 kg (n = 7). Os valores de ruído da fase 1 e fase 2 foram comparados para cada faixa de massa corpórea, demonstrado na Figura 19 como diagramas de caixa. Com a aplicação da metodologia, foi possível obter um padrão de ruído mais uniforme para todas as faixas de massa corpórea estudadas (fase 2, Figura 19).



**Figura 19. Comportamento do CV após aplicação da metodologia por grupo de massa corpórea.**

A Figura 20 representa a avaliação da distribuição do conjunto de dados em relação ao CV para as fases 1 e 2. Podemos notar uma redução significativa no padrão de CV médio entre as fases 1 e 2 para toda a população estudada.



**Figura 20. Comportamento do CV após aplicação da metodologia.**

A Figura 21 apresenta os valores de CV em função da concentração de atividade administração por massa corpórea para as fases 1 e 2. Podemos notar que é possível a manutenção do padrão de qualidade da imagem dentro da faixa boa-excelente, mesmo aplicando protocolos para redução da concentração de atividade.



## 6. DISCUSSÃO

A NECR é uma função complexa que depende da concentração de atividade, da geometria do paciente e do desempenho do equipamento (Lartizien *et al.*, 2002; El Fakhri *et al.*, 2007; Chang *et al.*, 2011). Nossos resultados sugerem (Figura 13) que para pacientes mais obesos: (i) aumentar a atividade pode não melhorar significativamente NECR (ou mesmo degradá-lo), e (ii)  $NECR_N$  diminui exponencialmente à medida em que aumenta a massa corpórea. Assim, protocolos dedicados devem ser identificados e aplicados para pacientes mais obesos, a fim de minimizar os riscos de radiação e produzir qualidade de imagem adequada e consistente. Além dos parâmetros descritos para a NECR, o ruído observado em imagens reconstruídas também depende fortemente dos parâmetros de aquisição e processamento das imagens.

Estudos anteriores têm sugerido diferentes regimes de atividade: fixo, linear (Delbeke *et al.*, 2006; Krause *et al.*, 2007; Boellaard *et al.*, 2010; ACR-SPR practice parameter for performing FDG-PET/CT in oncology, 2014; Boellaard *et al.*, 2014) e quadrático com base em PID (De Groot *et al.*, 2013; Boellaard *et al.*, 2014). Observamos em nossos resultados uma degradação da qualidade da imagem com o aumento da massa corpórea para um regime linear de atividade (Figura 12). Um regime quadrático poderia resolver este problema, mas as doses de radiação podem se tornar bastante elevadas para pacientes mais obesos. Assim, buscamos a adoção de protocolos alternativos para geração de imagens com qualidade consistente.

Nossos resultados demonstram que a massa corpórea é o PID mais adequado para o nosso protocolo (Tabela 4), pois este é o que melhor se relaciona com o  $NECR_N$  ( $R^2 = 0,72$ ). Embora nosso estudo tenha examinado uma população limitada de 58 indivíduos, obtivemos 696 imagens para rastrear dados de diferentes níveis de ruído. Alguns estudos anteriores centraram-se na atividade no momento da injeção (Alessio *et al.*, 2011; Chang *et al.*, 2011; Akamatsu *et al.*, 2012; Boellaard *et al.*, 2014; Molina-Duran *et al.*, 2014). Entretanto, a densidade de contagens deriva da atividade no momento da imagem. Portanto, normalizando a atividade para o momento da imagem, diminuimos o viés devido ao decaimento radiativo do F-18, afetado por dificuldades como atrasos devido à logística e gerenciamento da agenda de exames. A correção da meia-vida efetiva seria mais realista (Bach-Gansmo *et al.*, 2012), mas isto está além do escopo deste estudo.

Alguns autores sugerem que um coeficiente de variação (nível de ruído) de aproximadamente 13% na região do fígado pode ser clinicamente aceitável (Everaert *et*

*al.*, 2003). Da mesma forma, com base na avaliação subjetiva de qualidade de imagem por avaliadores independentes, encontramos avaliações da qualidade de imagem com níveis de bom a excelente (Figura 17) quando trabalhamos com nível de ruído em 12%. Neste estudo, buscou-se um nível de ruído da imagem homogêneo sobre a nossa população de pacientes, mantendo-se as doses de radiação tão baixas quanto razoavelmente exequíveis. Embora a qualidade da imagem tenha sido avaliada com base no nível de ruído no fígado, é importante ressaltar que a qualidade da imagem não é determinada unicamente pelo ruído (Riddell *et al.*, 2001; Schmidtlein *et al.*, 2010). Um baixo CV poderia ser encontrado através da aplicação de filtros excessivos de suavização de imagem (Riddell *et al.*, 2001; Saha, 2010; Cherry *et al.*, 2012; Lasnon *et al.*, 2013). Neste caso, o CV seria baixo, mas com má qualidade da imagem. Por esta razão, propusemos aumentar a razão sinal ruído a partir de parâmetros de aquisição de dados (atividade injetada e tempo de aquisição) (Boellaard *et al.*, 2008).

Nossa metodologia visa minimizar a dose de radiação sem comprometer o valor diagnóstico do exame. Apresentamos um poderoso método para determinar analiticamente a densidade de contagens mais adequada para cada paciente (Figura 16 e Tabela 5). Por exemplo (Tabela 6), uma concentração de atividade injetada de 3,7 MBq/kg (0,1 mCi/kg) resultaria em um tempo de aquisição de 2,0 min/bed para pacientes <60 kg; 2,6 min/bed para pacientes de 60-90 kg e 3,4 min/bed para os pacientes > 90 kg com níveis de ruído de aproximadamente 12% na reconstrução OSEM3D. Com a reconstrução PSF, esses tempos se reduziriam a 1,8, 2,0 e 2,4 min/bed, respectivamente. É importante ressaltar que cada instituição deve decidir qual o nível de ruído aceitável para a sua rotina clínica.

Além disso, geralmente a prática clínica é afetada por atrasos devido a indivíduos com necessidades especiais ou devido a necessidade de aquisições de imagens adicionais. Estas questões podem causar atrasos entre injeção de dose e aquisições das imagens. A metodologia proposta não leva em consideração as variáveis fisiológicas, mas pode ser aplicada para corrigir o tempo de atraso para manutenção do padrão de qualidade da imagem (Namías M, 2012), como demonstrado como exemplo na Tabela 7.

**Tabela 7. Exemplo de fator de ajuste no tempo de aquisição para se obter imagens de 12% para paciente com massas inferiores a 60 kg para reconstrução OSEM3D.**

| Concentração de atividade (mCi/kg) | T.BED (min) | T.BED (atraso 15min) | T.BED (atraso 35min) | T.BED (atraso 45min) | T.BED (atraso 60 min) |
|------------------------------------|-------------|----------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|
| 0,04                               | 5,1         | 5,6                  | 6,2                  | 6,8                  | 7,5                   |
| 0,05                               | 4,1         | 4,5                  | 4,9                  | 5,4                  | 6,0                   |
| 0,06                               | 3,4         | 3,7                  | 4,1                  | 4,5                  | 5,0                   |
| 0,07                               | 2,9         | 3,2                  | 3,5                  | 3,9                  | 4,3                   |
| 0,08                               | 2,5         | 2,8                  | 3,1                  | 3,4                  | 3,7                   |
| 0,09                               | 2,3         | 2,5                  | 2,7                  | 3,0                  | 3,3                   |
| 0,10                               | 2,0         | 2,2                  | 2,5                  | 2,7                  | 3,0                   |
| 0,11                               | 1,9         | 2,0                  | 2,2                  | 2,5                  | 2,7                   |
| 0,12                               | 1,7         | 1,9                  | 2,1                  | 2,3                  | 2,5                   |
| 0,13                               | 1,6         | 1,7                  | 1,9                  | 2,1                  | 2,3                   |
| 0,14                               | 1,5         | 1,6                  | 1,8                  | 1,9                  | 2,1                   |

Outro fator importante que pode influenciar na qualidade do estudo é a logística para recebimento do radiofármaco, agravada pela baixa oferta de serviço de produção no Brasil. Em alguns casos, estes materiais são adquiridos de cidades muito distantes, sujeitos aos problemas próprios do transporte aéreo, com riscos de atrasos e perda do material devido ao decaimento radioativo do F-18, que possui tempo de meia-vida muito curto (Wadsak e Mitterhauser, 2010; Cherry *et al.*, 2012). Devido a este problema, frequentemente não é possível receber a quantidade de material prevista.

Um exemplo da efetividade da aplicação desta metodologia foi no dia 27 de março de 2015 (sexta-feira). Nesta data, foi adquirido FDG-F18 do fornecedor que fica na cidade de Brasília-DF. Era previsto o recebimento do material às 13h com atividade de 43mCi para realização de exames de três pacientes com massas corpóreas de 106 kg, 77 kg e 52 kg. Devido aos problemas de logística, só foi possível o recebimento de 13mCi às 16:00h. Levando-se em conta uma posologia de FDG-F18 de 0,14mCi/kg, como recomendado pelas diretrizes internacionais (Delbeke *et al.*, 2006; Boellaard *et al.*, 2010; ACR-SPR practice parameter for performing FDG-PET/CT in oncology, 2014), só seria possível a realização das aquisições de imagens de apenas 01 paciente. Porém, os três pacientes residiam em cidades distantes do serviço de medicina nuclear e não seria possível a realização de novos procedimentos para o dia posterior. Entretanto, com a aplicação desta metodologia, foi possível o atendimento de todos os três pacientes, após a adoção de regimes de atividades mais baixos (entre 0,04 mCi/kg e 0,05 mCi/kg). Mesmo com estes regimes de dose, foi assegurada a qualidade da imagem (ruído = 13%, 12% e 12%,

respectivamente) comprovando a eficácia mesmo da sua aplicação na rotina, em casos extremos.

O impacto desta metodologia pode ser visto na Tabela 7, com uma simulação de cinco pacientes de 70 kg. A adoção desta metodologia permite assegurar a homogeneidade da qualidade das imagens, reduzir o custo do exame em até 61%, redução da dosimetria (exposição à radiação) na PET em até 71%, tanto para pacientes quanto para trabalhadores, com um ajuste ideal no tempo de aquisição.

**Tabela 8. Simulação, para 5 pacientes de 70 kg, do impacto da metodologia na rotina para se trabalhar com um ruído de 12% para reconstrução OSEM3D.**

| Concentração (mCi/kg) | Economia financeira | Redução exposição na PET | T.BED – OSEM3D (min) | T.BED – PSF (min) |
|-----------------------|---------------------|--------------------------|----------------------|-------------------|
| 0,14                  | 0,00%               | 0,00%                    | 1,9                  | 1,4               |
| 0,10                  | -23,74%             | -28,57%                  | 2,6                  | 2,0               |
| 0,08                  | -35,31%             | -42,86%                  | 3,3                  | 2,5               |
| 0,07                  | -40,94%             | -50,00%                  | 3,8                  | 2,9               |
| 0,05                  | -51,46%             | -64,29%                  | 5,3                  | 4,0               |
| 0,04                  | -61,05%             | -71,42%                  | 6,6                  | 5,0               |

Como pode ser visto nas Tabelas 6 e 8, embora a reconstrução PSF ofereça melhores resultados em termo de tempo de aquisição, bem como melhor desempenho em termos de efeitos de volume parcial e detectabilidade quando usam-se menores tamanhos do pixel (Tong *et al.*, 2010), estamos avaliando estes impactos em outros estudos, considerando os efeitos de variáveis de reconstrução de imagens e quantificação das imagens.

A aplicação prática deste método trouxe um impacto positivo para todos os envolvidos na rotina clínica, gerando ganhos para os investidores da instituição (menor custo), equipe da assistência (menor exposição à radiação) e para o paciente (maior conforto, menor dose e maior qualidade).

Uma limitação dos resultados do nosso estudo é a sua especificidade para a nossa população, equipamento e parâmetros de reconstrução utilizados. A alteração de um destes parâmetros poderá comprometer a qualidade dos resultados. Entretanto, esta metodologia pode ser aplicada para encontrar as curvas e valores de ruído adequados para cada instituição. Outra limitação é a análise da qualidade geral da imagem com base no

nível de ruído na região do fígado, pois não garante que outras regiões tenham qualidade satisfatória. Porém, nossa metodologia permite melhorias significativas na qualidade de imagem e redução da dosimetria. Por isso, encorajamos a sua utilização para diferentes equipamentos de PET/CT e diferentes populações, incluindo pacientes pediátricos.

## **7. CONCLUSÕES**

Neste estudo foi demonstrada uma metodologia para determinar o tempo ideal de aquisição das imagens, a partir da atividade de FDG-F18 administrada, a fim de obter imagens de alto padrão de qualidade para nossa população. Esta metodologia permite reduzir a dose de radiação na PET em até 70% e uma redução nos custos dos insumos de até 60%, oferecendo uma oportunidade para se realizar procedimentos de PET/CT mais custo-eficazes.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACR-SPR practice parameter for performing FDG-PET/CT in oncology. 2014 2014. Disponível em: < <http://www.acr.org/~media/71B746780F934F6D8A1BA5CCA5167EDB.pdf> >. Acesso em: 03/07/2015.

AKAMATSU, G. et al. Improvement in PET/CT image quality with a combination of point-spread function and time-of-flight in relation to reconstruction parameters. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 53, n. 11, p. 1716-1722, 2012. ISSN 0161-5505.

AKAMATSU, G. et al. Impact of time-of-flight PET/CT with a large axial field of view for reducing whole-body acquisition time. **Journal of nuclear medicine technology**, v. 42, n. 2, p. 101-104, 2014. ISSN 0091-4916.

ALESSIO, A. M. et al. Weight-based, low-dose pediatric whole-body PET/CT protocols. **J Nucl Med**, v. 50, n. 10, p. 1570-7, Oct 2009. ISSN 1535-5667 (Electronic) 0161-5505 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19793734> >.

ALESSIO, A. M. et al. Weight-based, low-dose pediatric whole-body PET/CT protocols. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 50, n. 10, p. 1570-1578, 2009. ISSN 0161-5505.

ALESSIO, A. M. et al. Evaluation of optimal acquisition duration or injected activity for pediatric 18F-FDG PET/CT. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 52, n. 7, p. 1028-1034, 2011. ISSN 0161-5505.

ANDERSEN, F. L. et al. Clinical evaluation of PET image reconstruction using a spatial resolution model. **European journal of radiology**, v. 82, n. 5, p. 862-869, 2013. ISSN 0720-048X.

BACH-GANSMO, T. et al. Variation in urinary excretion of FDG, yet another uncertainty in quantitative PET. **Acta radiologica short reports**, v. 1, n. 8, p. 26, 2012. ISSN 2047-9816.

BEYER, T. et al. A combined PET/CT scanner for clinical oncology. **Journal of nuclear medicine**, v. 41, n. 8, p. 1369-1379, 2000. ISSN 0161-5505.

BOELLAARD, R. Optimisation and harmonisation: two sides of the same coin? **European journal of nuclear medicine and molecular imaging**, v. 40, n. 7, p. 982-984, 2013. ISSN 1619-7070.

BOELLAARD, R. et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. **European journal of nuclear medicine and molecular imaging**, p. 1-26, 2014. ISSN 1619-7070.

BOELLAARD, R. et al. FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour PET imaging: version 1.0. **Eur J Nucl Med Mol Imaging**, v. 37, n. 1, p. 181-200, Jan 2010. ISSN 1619-7089 (Electronic)

1619-7070 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19915839> >.

BOELLAARD, R. et al. The Netherlands protocol for standardisation and quantification of FDG whole body PET studies in multi-centre trials. **European journal of nuclear medicine and molecular imaging**, v. 35, n. 12, p. 2320-2333, 2008. ISSN 1619-7070.

BRADY, S. L.; KAUFMAN, R. A. Investigation of American Association of Physicists in Medicine Report 204 size-specific dose estimates for pediatric CT implementation. **Radiology**, v. 265, n. 3, p. 832-840, 2012. ISSN 0033-8419.

BRIX, G. et al. Radiation exposure of patients undergoing whole-body dual-modality 18F-FDG PET/CT examinations. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 46, n. 4, p. 608-613, 2005. ISSN 0161-5505.

CHANG, T. et al. Effects of injected dose, BMI and scanner type on NECR and image noise in PET imaging. **Physics in medicine and biology**, v. 56, n. 16, p. 5275, 2011. ISSN 0031-9155.

CHERRY, S. R.; SORENSON, J. A.; PHELPS, M. E. **Physics in nuclear medicine**. Elsevier Health Sciences, 2012. ISBN 1455733679.

CHRISTNER, J. A. et al. Size-specific dose estimates for adult patients at CT of the torso. **Radiology**, v. 265, n. 3, p. 841-847, 2012. ISSN 0033-8419.

DE GROOT, E. H. et al. Optimized dose regimen for whole-body FDG-PET imaging. **EJNMMI Res**, v. 3, n. 1, p. 63, 2013. ISSN 2191-219X (Electronic). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23938036> >.

DELBEKE, D. et al. Procedure guideline for tumor imaging with 18F-FDG PET/CT 1.0. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 47, n. 5, p. 885-895, 2006. ISSN 0161-5505.

DU BOIS, D.; DU BOIS, E. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. **Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)**, v. 5, n. 5, p. 303, 1989. ISSN 0899-9007.

EL FAKHRI, G. et al. Impact of acquisition geometry, image processing, and patient size on lesion detection in whole-body 18F-FDG PET. **J Nucl Med**, v. 48, n. 12, p. 1951-60, Dec 2007. ISSN 0161-5505 (Print)

0161-5505 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18006613> >.

EVERAERT, H. et al. Optimal dose of 18F-FDG required for whole-body PET using an LSO PET camera. **Eur J Nucl Med Mol Imaging**, v. 30, n. 12, p. 1615-9, Dec 2003. ISSN 1619-7070 (Print)

1619-7070 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14504831> >.

FERRETTI, A. et al. Phantom study of the impact of reconstruction parameters on the detection of mini-and micro-volume lesions with a low-dose PET/CT acquisition protocol. **European journal of radiology**, v. 81, n. 11, p. 3363-3370, 2012. ISSN 0720-048X.

FLETCHER, J. W. et al. Recommendations on the use of 18F-FDG PET in oncology. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 49, n. 3, p. 480-508, 2008. ISSN 0161-5505.

FUKUKITA, H. et al. Japanese guideline for the oncology FDG-PET/CT data acquisition protocol: synopsis of Version 1.0. **Annals of nuclear medicine**, v. 24, n. 4, p. 325-334, 2010. ISSN 0914-7187.

HUME, R. Prediction of lean body mass from height and weight. **Journal of clinical pathology**, v. 19, n. 4, p. 389-391, 1966. ISSN 1472-4146.

JAKOBY, B. W. et al. Performance characteristics of a new LSO PET/CT scanner with extended axial field-of-view and PSF reconstruction. **Nuclear Science, IEEE Transactions on**, v. 56, n. 3, p. 633-639, 2009. ISSN 0018-9499.

KEYS, A. et al. Indices of relative weight and obesity. **Journal of chronic diseases**, v. 25, n. 6, p. 329-343, 1972. ISSN 0021-9681.

KINAHAN, P. et al. Attenuation correction for a combined 3D PET/CT scanner. **Medical physics**, v. 25, n. 10, p. 2046-2053, 1998. ISSN 0094-2405.

KRAUSE, B. J. et al. [FDG-PET/CT in oncology. German Guideline]. **Nuklearmedizin**, v. 46, n. 6, p. 291-301, 2007. ISSN 0029-5566 (Print)

0029-5566 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18084685> >.

LARTIZIEN, C. et al. Optimization of injected dose based on noise equivalent count rates for 2- and 3-dimensional whole-body PET. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 43, n. 9, p. 1268-1278, 2002. ISSN 0161-5505.

LASNON, C. et al. Harmonizing SUVs in multicentre trials when using different generation PET systems: prospective validation in non-small cell lung cancer patients. **European journal of nuclear medicine and molecular imaging**, v. 40, n. 7, p. 985-996, 2013. ISSN 1619-7070.

MACMANUS, M. et al. Use of PET and PET/CT for radiation therapy planning: IAEA expert report 2006–2007. **Radiotherapy and oncology**, v. 91, n. 1, p. 85-94, 2009. ISSN 0167-8140.

MASUDA, Y. et al. Comparison of imaging protocols for 18F-FDG PET/CT in overweight patients: optimizing scan duration versus administered dose. **J Nucl Med**, v. 50, n. 6, p. 844-8, Jun 2009. ISSN 0161-5505 (Print)

0161-5505 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19443586> >.

MOLINA-DURAN, F. et al. Dependence of image quality on acquisition time for the PET/CT Biograph mCT. **Zeitschrift für Medizinische Physik**, v. 24, n. 1, p. 73-79, 2014. ISSN 0939-3889.

NAGAKI, A.; ONOBUCHI, M.; MATSUTOMO, N. Patient Weight-Based Acquisition Protocols to Optimize 18F-FDG PET/CT Image Quality. **Journal of nuclear medicine technology**, v. 39, n. 2, p. 72-76, 2011. ISSN 0091-4916.

NAMÍAS M, O. A., BRUNO G, GONZÁLEZ C, BLUMENKRANTZ Y, PARMA P. Optimización del tiempo de adquisición en PET/CT de cuerpo entero con 18F-FDG. **Revista de la Asociación Argentina de Biología y Medicina Nuclear**, v. 2, n. 3, p. 12-15, 2012.

PAQUET, N. et al. Within-patient variability of 18F-FDG: standardized uptake values in normal tissues. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 45, n. 5, p. 784-788, 2004. ISSN 0161-5505.

POON, J. K. et al. Optimal whole-body PET scanner configurations for different volumes of LSO scintillator: a simulation study. **Physics in medicine and biology**, v. 57, n. 13, p. 4077, 2012. ISSN 0031-9155.

QUEIROZ, C. A. A. **Avaliação das características de desempenho de um PET/CT Iso com campo de visão axial estendido**. XXVI Congresso Brasileiro de Medicina Nuclear. Salvador - BA, Brazil 2012.

RIDDELL, C. et al. Noise reduction in oncology FDG PET images by iterative reconstruction: a quantitative assessment. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 42, n. 9, p. 1316-1323, 2001. ISSN 0161-5505.

ROHREN, E. M.; TURKINGTON, T. G.; COLEMAN, R. E. Clinical applications of PET in oncology 1. **Radiology**, v. 231, n. 2, p. 305-332, 2004. ISSN 0033-8419.

SAHA, G. B. **Basics of PET imaging: physics, chemistry, and regulations**. Springer Science & Business Media, 2010. ISBN 1441908056.

SCHMIDTLEIN, C. et al. Using an external gating signal to estimate noise in PET with an emphasis on tracer avid tumors. **Physics in medicine and biology**, v. 55, n. 20, p. 6299, 2010. ISSN 0031-9155.

SHUKLA, A.; KUMAR, U. Positron emission tomography: An overview. **Journal of medical physics/Association of Medical Physicists of India**, v. 31, n. 1, p. 13, 2006.

STEARNS, C.; CHERRY, S. R.; THOMPSON, C. NECR analysis of 3D brain PET scanner designs. **Nuclear Science, IEEE Transactions on**, v. 42, n. 4, p. 1075-1079, 1995. ISSN 0018-9499.

TONG, S.; ALESSIO, A.; KINAHAN, P. Noise and signal properties in PSF-based fully 3D PET image reconstruction: an experimental evaluation. **Physics in medicine and biology**, v. 55, n. 5, p. 1453, 2010. ISSN 0031-9155.

VALK, P. E. et al. **Positron emission tomography: clinical practice**. Springer Science & Business Media, 2006. ISBN 1846281873.

WADSAK, W.; MITTERHAUSER, M. Basics and principles of radiopharmaceuticals for PET/CT. **European journal of radiology**, v. 73, n. 3, p. 461-469, 2010. ISSN 0720-048X.

WALKER, M. D. et al. Optimization of the injected activity in dynamic 3D PET: a generalized approach using patient-specific NECs as demonstrated by a series of 15O-H2O scans. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 50, n. 9, p. 1409-1417, 2009. ISSN 0161-5505.

WATSON, C. C. et al. Optimizing injected dose in clinical PET by accurately modeling the counting-rate response functions specific to individual patient scans. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 46, n. 11, p. 1825-1834, 2005. ISSN 0161-5505.

WEBER, W. PET for response assessment in oncology: radiotherapy and chemotherapy. 2014.

WILLOWSON, K. P.; BAILEY, E. A.; BAILEY, D. L. A retrospective evaluation of radiation dose associated with low dose FDG protocols in whole-body PET/CT. **Australasian Physical & Engineering Sciences in Medicine**, v. 35, n. 1, p. 49-53, 2012. ISSN 0158-9938.

ZANDER, T. et al. Early prediction of nonprogression in advanced non-small-cell lung cancer treated with erlotinib by using [18F] fluorodeoxyglucose and [18F] fluorothymidine positron emission tomography. **Journal of Clinical Oncology**, v. 29, n. 13, p. 1701-1708, 2011. ISSN 0732-183X.