TADEU TAKAO ALMODOVAR KUBO

ANÁLISE DE MÉTODOS DE QUANTIFICAÇÃO DE IMAGENS PARA DOSIMETRIA DE PACIENTES SUBMETIDOS A TERAPIAS DE TUMORES NEUROENDÓCRINOS COM ^{177}Lu

Dissertação aprovada para obtenção do Grau de Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Radioproteção e Dosimetria do Instituto de Radioproteção e Dosimetria da Comissão Nacional de Energia Nuclear na área de FÍSICA MÉDICA.

Orientador (a):

Dra. Silvia Maria Velasques de Oliveira

Co-Orientador:

Dr. Marcelo Henrique Mamede Lewer

Rio de Janeiro – Brasil

2012

Kubo, Tadeu Takao Almodovar

Análise de métodos de quantificação de imagens para dosimetria de pacientes submetidos a terapias de tumores neuroendócrinos com ^{177}Lu/ Tadeu Takao Almodovar Kubo. – Rio de Janeiro: IRD, 2012.

xv, 85 f.29,7cm: il.,graf., tab.

Orientador: Dra. Silvia Maria Velasques de Oliveira

Co-Orientador: Dr. Marcelo Henrique Mamede Lewer

Dissertação (mestrado) – Instituto de Radioproteção e Dosimetria.

Referências bibliográficas: f. (81-85)

1. Medicina Nuclear; 2. Quantificação de imagens;3. Dosimetria interna, 4. Tumores neuroendócrinos; 5. Teses.

I. Instituto de Radioproteção e Dosimetria . II. Título.

TADEU TAKAO ALMODOVAR KUBO

ANÁLISE DE MÉTODOS DE QUANTIFICAÇÃO DE IMAGENS PARA DOSIMETRIA DE PACIENTES SUBMETIDOS A TERAPIAS DE TUMORES NEUROENDÓCRINOS COM ^{177}Lu

Rio de Janeiro, 29 de fevereiro de 2012.

Dra. Silvia Maria Velasques de Oliveira – IRD/CNEN

Dr. Edson Mendes Bpasquevisque – INCA

Dr. Jorge Wagner Esteves da Silva – INCA

Dr. Bernardo Maranhão Dantas – IRD/CNEN

O presente trabalho foi desenvolvido no Instituto de Radioproteção e Dosimetria da Comissão Nacional de Energia Nuclear e no Instituto Nacional de Câncer sob orientação da Profa. Dra. Silvia Maria Velasques de Oliveira e co-orientação do Prof. Dr. Marcelo Mamede, com auxílios concedidos pela Comissão Nacional de Energia Nuclear.

“Conhecimento real é saber a extensão da própria ignorância”

Confúcio

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, quem colocou no meu caminho pessoas que me auxiliaram a conquistar mais esse objetivo da minha vida e me deu a oportunidade de aprender mais uma lição.

À minha esposa, quem esteve ao meu lado me apoiando incondicionalmente e me ajudou a não perder o norte geográfico quando o magnético já havia desaparecido. Linda, obrigado pela paciência, amor e compreensão.

À minha família que esteve sempre distante, mas tão próxima dos meus pensamentos, e me incentivou para mais essa conquista, seja por telefonemas extensos ou orações, sempre estão ao meu lado.

Aos japoneses e agregados de Ribeirão Preto pela amizade e carinho.

À CDPI e MULTIMAGEM PET, pelo incentivo e apoio.

Ao Thomas Döring pelos “Happy Hour’s”.

À CNEN/IRD pela oportunidade de cursar a pós-graduação.

Ao LNMRI/IRD – Professores doutores Akira, Delgado, Carlos; técnicas Estela e Vanessa pelo fornecimento das fontes-padrão.

Ao Eng. Francisco Bossio e equipe da oficina mecânica.

Ao Dr. Jair Mengatti e equipe do IPEN pelo fornecimento das fontes de ^{177}Lu para os estudos.

Ao Dr. Júlio Marcus Sousa Correia do Instituto do Câncer do Ceará – ICC, quem abriu as portas da instituição para que pudéssemos iniciar os estudos das imagens dos tumores neuroendócrinos e nos auxiliou com a metodologia de seleção dos pacientes.

Ao Instituto Nacional do Câncer, e equipe do Serviço de Medicina Nuclear que me auxiliaram na conclusão deste trabalho.

Aos Professores Marcia Carlos e Akira Iwahara pela revisão da dissertação e sugestões.

Ao meu co-orientador, pela iniciativa do projeto e empenho junto ao CEP e também porque, em certos momentos desse processo “salvou minha vida”, e me trouxe de volta.

À minha orientadora pela paciência, carinho, dedicação e empenho para que este trabalho fosse concluído. Muito obrigado Silvia.

RESUMO

Os tumores neuroendócrinos têm origem em células neuroendócrinas do intestino embrionário, pulmão, adrenais, com lesões primárias localizadas na mucosa gástrica, no intestino delgado e grosso, no reto ou no pâncreas, com maior incidência acima dos 50 anos. Trabalhos recentes mostram que, além da redução do volume tumoral, há um aumento na qualidade de vida dos pacientes submetidos ao tratamento com^{177}Lu marcado com octreotato. O ^{177}Lu é emissor β e γ o que possibilita a aquisição de imagens dos órgãos de interesse para dosimetria e acompanhamento da terapia. O trabalho visou estabelecer um protocolo de aquisição e processamento de imagens cintilográficas para ^{177}Lu em pacientes com tumores neuroendócrinos e comparar o desempenho dos métodos de quantificação absoluta de imagens cintilográficas do ^{177}Lu. Primeiramente, foi realizada análise qualitativa em 33 pacientes do estudo retrospectivo. A seguir, em um estudo prospectivo, foi realizada quantificação de imagens adquiridas 24 h, 72 h e 192 h após administração de 74 GBq de ^{177}Lu-DOTA em 4 pacientes do sexo feminino com 54±17 anos usando câmara de cintilação GE Millenium MG. Imagens anteriores e posteriores de corpo inteiro foram adquiridas nos dois picos principais de emissão gama do ^{177}Lu 112,9 keV (6,17%) e 208,3 keV(10,36%) e nas janelas adjacentes aos mesmos para correção do espalhamento. As imagens dos fotopicos principais foram importadas para o programa OsiriX v3.9, processadas pelo programa ImageJ e selecionadas ROIS (regiões de interesse) com melhor visualização para delimitar rins, fígado e corpo inteiro. Com os valores de contagem de todas as imagens, foi aplicado o método de média geométrica e combinado com a sensibilidade do equipamento para estimar a atividade nas ROIs. Foi avaliada a influência do mapa de atenuação e das janelas de espalhamento em relação à qualidade da imagem e da melhor definição para traçar as ROIs. Para 4 métodos de contagem e as 12 imagens, obtiveram-se, para o paciente “piloto”, 864 ROIs para os dois ciclos de terapia. Foram realizados t-test e correlação de Pearson para avaliar as diferenças estatísticas entre as médias e a correlação entre os métodos. Foi possível determinar uma relação entre as intensidades obtidas nas imagens com a intensidade da fonte de calibração, estimar as atividades nos órgãos e no corpo inteiro e comparar as meias-vidas efetivas entre o primeiro e segundo ciclos de tratamento, obtendo-se parâmetros para um possível planejamento dosimétrico.

ABSTRACT

Neuroendocrine tumors originate in neuroendocrine cells of the embrionary gut, with primary lesions located in gastric membrane, in the thin and gross intestine, rectum or pancreas, with major incidence under 50 years old. Recent publications show that, besides the tumor volume reduction, there is an improvement in the life quality of patients that underwent to the ^{177}Lu octreotide treatment. ^{177}Lu is β and γ emitter that allowing image acquisitions of interest organs for dosimetry purposes and therapy follow up. The aim of this study was to establish acquisition and processing of ^{177}Lu scintigraphy images in patients with neuroendocrine tumors and to compare the performance of absolute ^{177}Lu image quantification between two methods. Initially, it was performed a qualitative analysis of 33 patients in the retrospective study. In the prospective study, it was performed images 24 h, 72 h e 192 h after administration of 7,4 GBq ^{177}Lu-DOTA in 4 female patients with 54±17 years old using a GE Millenium MG equipment. Planar anterior and posterior whole-body images were acquired in the two main peaks of ^{177}Lu gamma emission 208,3 keV (10,36%) and 112,9 keV (6,17%) and also in their adjacent windows for scattering correction. The main photopeak images were organized with the OsiriX v3.9 software, imported to the ImageJ software and the regions of interest were selected with better visualization for delimiting kidneys, liver and the whole-body. For the counting values of all images it was applied the geometric mean method and combined with the equipment sensitivity factor for activities estimation of regions of interest. It was evaluated the influence of the attenuation map and the scattering windows related with image quality and the better definition of the regions of interest. Using 4 counting methods and 12 pixel intensity images method, 864 ROIs were obtained for the pilot patient in two treatment phases. It was used the SPSS v.10 software for the t-test and Pearson correlation in order to evaluate the statistic differences between the averages values and correlation between the methodologies. It was possible to estimate the relation between the image and the pixel intensity of the calibration ^{177}Lu source, in order to obtain the organs and whole-body incorporated activities and to compare their effective half-lives in the first and second cycles of therapy for a possible dosimetry planning.

SUMÁRIO

Introdução 1

1.1. A definição do problema 1

1.2. Objetivos 3

Fundamentos Teóricos 4

2.1. A evolução da Medicina Nuclear 4

2.2. Aspectos físicos da terapia dos tumores neuroendócrinos (NETs) 4

2.3. Tipos de terapias para os tumores neuroendócrinos 7

2.3.1. Terapia com ^{131}I-MIBG 7

2.3.2. Imagens com ^{111}In-pentetreotide 8

2.3.3. Novas terapias (^{90}Y e ^{177}Lu) 9

2.4. Sistemas para aquisição de imagens planares 11

2.5. Quantificação de imagens cintilográficas 15

2.5.1. Métodos de vistas conjugadas (VC) 15

2.5.2. Método tomográfico SPECT 19

2.5.3. Conversão das unidades Hounsfield (HU) em densidade 22

2.5.4. Formação das imagens digitais 23

2.5.5. Programas 24

2.5.6. Segmentação manual 25

2.6. Dosimetria através de imagens 25

2.7. Princípio do traçador 30

Pacientes, equipamentos e métodos 31

3.1. Pacientes 31

3.2. Equipamentos 33

3.2.1. Gama câmara 33

3.2.2. Simulador tipo “flood” 34

3.2.3. Fontes-padrão 34

3.2.4. Medidor de atividade 35

3.3. Programas.....36
3.3.1. Programa para aquisição de imagens 36
3.3.2. Programa para organização das imagens 36
3.3.3. Programa para quantificação das imagens.....37
3.3.4. Programa para estatística 39
3.5. Métodos 40
3.5.1. Estudo retrospectivo 40
3.5.2. Estudo prospectivo.....40
Resultados e Discussão 47
4.1. Estudo retrospectivo 47
4.2. Estudo prospectivo.....48
Conclusões e recomendações.....75
ANEXOS 77
Referências Bibliográficas 81

SIGLAS

BG	– Radiação de fundo, “Background”
CM/CJ	– Fotopico principal incluindo correção de espalhamento com mapa de atenuação
CM/SJ	– Fotopico principal com mapa de atenuação
CNEN	– Comissão Nacional de Energia Nuclear
CT	– Tomografia computadorizada, “Computed Tomography”
GEP	– Gastro-entero-pancreáticos
ICC	– Instituto do Câncer do Ceará
IMC	– Índice de massa corporal
INCA	– Instituto Nacional de Câncer
IPEN	– Instituto de Pesquisas Energéticas Nucleares
IRD	– Instituto de Radioproteção e Dosimetria
LET	– Transferência linear de energia, “Linear energy transfer”
MIBG	– Metaiodobenzilguanidina
MIRD	– Comitê de dose de radiação interna médica, “Committee on Medical Internal Radiation Dose”
NET	– Tumores neuroendócrinos, “Neuroendocrine Tumor”
NIH	– Instituto Nacional de Saúde, “National Institute of Healthy/USA”
OMS	– Organização Mundial da Saúde
PCI	– Pesquisa de corpo inteiro
PET	– Tomografia por emissão de pósitrons, “Positron Emission Tomography”
PHA	– Analisador de altura de pulso, “Pulse Height Analyzer”
PMTs	– Fotomultiplicadoras, “Photo Multiplier Tubes”
PRRT	– Terapias radionuclídicas com receptores de peptídeos, “Peptide receptor radionuclide therapy”
RIT	– Radioimunoterapia, “Radio immunotherapy”
RM	– Ressonância Magnética
ROI	– Região de interesse, “Region of Interest”
SM/CJ	– Fotopico principal com correção para o espalhamento sem mapa de atenuação
SM/SJ	– Fotopico principal sem mapa de atenuação
SPECT	– Tomografia por emissão de fóton único, “Single Photon Emission Computed Tomography”
SS	– Somatostatina
TCLE	– Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TOF	– Tempo de vôo, “Time Of Flight”
TRT	– Terapia alvo radionuclídica, “Target Radionuclide Therapy”
VC	– Método de vistas conjugadas

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Esquema de interação das radiações alfa, beta e gama em água (Johns, 1983) 5

Figura 2 Espectro de emissão da partícula β- (Knoll,2000) 5

Figura 3. Probabilidade de interação da radiação gama de acordo com o número atômico (JOHNS, 1983) 7

Figura 4 Esquema do sistema de detecção de uma gama câmara (HARVARD, 2011) 13

Figura 5. Esquema de imagens de transmissão anterior e posterior de um corpo de espessura t e densidade μ (Biancardi,2011) 15

Figura 6. Diagrama de modelos de fontes: a) fonte em região discreta com BG desprezível, b) duas fontes de radiação uniformes, separadas por meio atenuador, sendo a região 2 a de interesse, c) fonte discreta com BG uniforme e não desprezível (SIEGEL et al, 1999) 16

Figura 7. Método de fonte única em meio à radiação de fundo (SIEGEL, 1999) 18

Figura 8. A) Imagem tomográfica, B) Imagem Plana (GARKAVIJ, 2010) 19

Figura 9. Senograma obtido a partir das projeções de uma fonte pontual com aquisições de 0º a 180º (ZANZONICO, 2008) 20

Figura 10. As projeções de um fígado são retroprojetadas para criar fatias transaxiais permitindo assim avaliações nos planos coronal, axial e sagital (POWSNER, 2006) 21

Figura 11. Curva de calibração números Hounsfiled por densidade dos materiais (MULL, 1984) 22

Figura 12. Processo de formação das imagens digitais. a) Fonte de luz; b) Elemento da cena; c) Sistema de detecção dos sinais analógicos; d) Imagem formada internamente dentro do sistema; e) Imagem digitalizada; (Gonzalez, 2002) 24

Figura 13. Representação matricial das imagens (Gonzalez, 2002) 24

Figura 14. Curva de atividade-tempo para um emissor interno (STABIN, 2008). Ã é a atividade acumulada em função do tempo, que também pode ser obtida com a área sob a curva. 27

Figura 15. Fluxograma do método de quantificação de imagens utilizando 3 tipos diferentes de imagens (SJÖGREEN, 2002) 29

Figura 16. Flood para o mapa de atenuação 34

Figura 17. Preparação de fonte-padrão: (a) extração de alíquota do ^{177}Lu e (b) pesagem na balança de precisão 35

Figura 18. Organização das imagens dos pacientes.....37

Figura 19. Imagens das três janelas de energia anteriores e posteriores no ImageJ 38

Figura 20. a) flood; b) flood + paciente, c) mapa de atenuação (b/a); d) imagem anterior; e) imagem posterior; f) média geométrica da imagem($d.e$) e g) imagem final ($d.ec$).....39

Figura 21. Tela do programa OsiriX mostrando o resultado do volume do rim direito 39

Figura 22. Planilha utilizada para reprodutibilidade dos mesmos parâmetros de aquisições entre as imagens de um mesmo ciclo dos pacientes. 41

Figura 23. Janelas de energia para correção do espalhamento para um fotopico de emissão do ^{177}Lu. *EsqP* é a janela adjacente à esquerda da janela do fotopico principal (*FP*) e *DirP* é a janela adjacente do fotopico à direita. 42

Figura 24. Objeto simulador NEMA/IEC 2001 PET PHANTOM da DATA SPECTRUM CORPORATION 46

Figura 25. Diagrama dos dados obtidos dos pacientes do estudo retrospectivo 48

Figura 26. Comparação entre os métodos de contagens e intensidade. 51

Figura 27. Curva de retenção do ^{177}Lu ao longo do período de aquisição para o corpo inteiro; A) primeiro ciclo e B) segundo ciclo.....52

Figura 28. Curva extrapolada de retenção do ^{177}Lu ao longo do período de aquisição para o corpo inteiro; A) primeiro ciclo e B) segundo ciclo.....53

Figura 29. Gráfico de retenção do ^{177}Lu para rins, estimativa a partir dos 2 últimos tempos de aquisição (72-192 h) 54

Figura 30. Imagens do paciente P1 após a administração de ^{177}Lu em dois ciclos de terapia (da esquerda para a direita: imagem anterior, imagem posterior (rotacionada) e média geométrica; as mesmas imagens com as ROIs definidas): A) Ciclo 1 imagens após 70,5 h da administração e B) Ciclo 2 após 76,3 hda administração. 56

Figura 31. Imagens do paciente P1 antes da administração de ^{177}Lu no segundo ciclo de terapia (da esquerda para a direita: imagem flood, imagem transmissão do paciente e mapa de atenuação do paciente; as mesmas imagens com as ROIs definidas): A) Ciclo 2, imagens antes da administração e B) quantificação das imagens. 57

Figura 32. Imagens do paciente P2 após a administração de ^{177}Lu em dois ciclos de terapia (da esquerda para a direita: imagem anterior, imagem posterior (rotacionada) e média geométrica; as mesmas imagens com as ROIs definidas): A) Ciclo 1

imagens após 24,13 h da administração e B) Ciclo 2 após 28,22 h da administração. 59

Figura 33. Imagens do paciente P2 antes da administração de ^{177}Lu no segundo ciclo de terapia (da esquerda para a direita: imagem flood, imagem transmissão do paciente e mapa de atenuação do paciente; as mesmas imagens com as ROIs definidas): Ciclo 2, imagens antes da administração e as ROIs utilizadas para a quantificação das imagens da P2. 60

Figura 34. Imagens do paciente P3 após a administração de ^{177}Lu em um ciclo de terapia (da esquerda para a direita: imagem anterior, imagem posterior (rotacionada) e média geométrica; as mesmas imagens com as ROIs definidas): Ciclo 1 imagens após 27,02 h da administração do radiofármaco.....63

Figura 35. Imagens do paciente P3 antes da administração de ^{177}Lu do primeiro ciclo de terapia (da esquerda para a direita: imagem flood, imagem transmissão do paciente e mapa de atenuação do paciente; as mesmas imagens com as ROIs definidas): imagens antes da administração e as ROIs utilizadas para a quantificação das imagens da P3. 63

Figura 36. Imagens do paciente P4 após a administração de ^{177}Lu em um ciclo de terapia (da esquerda para a direita: imagem anterior, imagem posterior (rotacionada) e média geométrica; as mesmas imagens com as ROIs definidas): Ciclo 1 imagens após 27,85 h da administração do radiofármaco.....65

Figura 37. Imagens do paciente P4 antes de ^{177}Lu da atividade do primeiro ciclo de terapia (da esquerda para a direita: imagem flood, imagem transmissão do paciente e mapa de atenuação do paciente; as mesmas imagens com as ROIs definidas): imagens antes da administração e as ROIs utilizadas para a quantificação das imagens da P4 65

Figura 38. Imagens com os colimadores MEGP com a janela de energia no pico de 208 keV de emissão do ^{177}Lu 67

Figura 39. Imagens do paciente PM nos três planos anatômicos para quantificação da atividade. A) coronal, B) sagital e C) axial 68

Figura 40. Imagem do rim esquerdo do paciente PM reconstruído no programa Osirix.....70

Figura 41. Reconstrução das esferas do NEMA/IEC 2011 PET PHANTOM.....71

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Radioisótopos utilizados para terapia dos NETs (CREMONESI, 2010) 6

Tabela 2. Número de pacientes do estudo retrospectivo por ciclos de terapia 31

Tabela 3. Idade, características físicas e ciclos de terapia dos pacientes do estudo prospectivo 31

Tabela 4. Janelas de energia utilizadas para as aquisições das imagens 41

Tabela 5. Volume (mL) e atividade (MBq) das esferas 46

Tabela 6. Número de processos de avaliação por órgão e número de valores extraídos por método de avaliação de imagem 49

Tabela 7. Resultados dos métodos de contagens para a paciente P1 do estudo e seus respectivos ciclos de terapia (percentual da atividade pela atividade administrada) 50

Tabela 8. Atividade (MBq) no tempo T (h) após administração de 1 ao paciente P1 por órgãos e por ciclos pelo método de contagem 57

Tabela 9. Atividade (MBq) no tempo T (h) após administração de ^{177}Lu ao paciente P1 por órgãos e por ciclos pelo método de intensidade do pixel 58

Tabela 10. Atividade (MBq) no tempo T (h) após a administração de ^{177}Lu ao paciente P2, por órgaos e por ciclos pelo método de contagem 60

Tabela 11. Atividade (MBq) no tempo T (h) após administração de ^{177}Lu ao paciente P2 por órgãos e por ciclos pelo método de intensidade do pixel 61

Tabela 12 .Atividade (MBq) no tempo T (h) após administração de ^{177}Lu ao paciente P3 por órgãos e por ciclos pelo método de contagem 62

Tabela 13. Atividade (MBq) no tempo T (h) após administração de ^{177}Lu ao paciente P3 por órgãos e por ciclos pelo método de intensidade do pixel 62

Tabela 14. Atividade (MBq) no tempo T (h) após administração de ^{177}Lu ao paciente P4 por órgãos e por ciclos pelo método de contagem 64

Tabela 15. Atividade (MBq) no tempo T (h) após administração de ^{177}Lu ao paciente P4 por órgãos e por ciclos pelo método de intensidade do pixel 64

Tabela 16. Quantificação do objeto simulador NEMA 2001 PET PHANTOM 71

CAPÍTULO 1

Introdução

1.1. A definição do problema

As terapias-alvo radionuclídicas têm representado um importante papel no tratamento de pacientes com câncer. O alcance das estratégias de tratamento continua expandindo-se e, baseadas em um sofisticado entendimento do tumor, técnicas de marcação e radiobiologia, é possível que surjam novas indicações clínicas para essa terapia no futuro. Dentre as terapias radionuclídicas de receptores de peptídeos (PRRT), os análogos de somatostatina marcados com ^{177}Lu e ^{90}Y têm sido mais estudados (SCOTT e LEE, 2008). As terapias com ^{177}Lu no Brasil não são utilizadas na rotina, estando restritas a poucos serviços de medicina nuclear, dentre os quais o Hospital Albert Einstein, Instituto do Câncer do Ceará, Instituto Nacional de Câncer, Hospital do Câncer de Barretos e Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF-UFRJ). A utilização dessa terapia encontra-se na fase de pesquisa clínica.

Os tumores neuroendócrinos (NETs) são um grupo heterogêneo de tumores com origem em células neuroendócrinas do intestino embrionário, pulmão, adrenais, com lesões primárias localizadas na mucosa gástrica, no intestino delgado e grosso, no reto ou no pâncreas (ÖBERG et al., 2010). A incidência desse tipo de tumor tem aumentado desde o último ano e pode aparecer em qualquer idade, sendo, entretanto, a maior incidência acima dos 50 anos (ÖBERG et al., 2010). Na classificação dos tumores neuroendócrinos, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), células tumorais com fenótipos neuroendócrinos, principalmente com localização primária no trato gastrointestinal, também chamados de tumores gastro-entero-pancreáticos (GEP), foram divididas em: tumores endócrinos bem diferenciados ou carcinóides (considerados como benignos ou de baixo grau); carcinoma endócrino bem diferenciado; carcinoma endócrino pouco diferenciado (p.ex. os tumores pulmonares de pequenas células); carcinoma endócrino-exócrino misto e tumores “LIKE LESIONS” (SOLCIA et al., 2000).

O comportamento clínico dos NETs é extremamente variável, podendo ser de crescimento lento (bem diferenciados), que são a grande maioria, altamente progressivos e tumores malignos (pouco diferenciados). Os mecanismos de

captação das neuroaminas, bem como a presença de receptores e transportadores de peptídeos na membrana celular de diversos NETs, constitui a base da utilização clínica de ligantes específicos, radiofármacos, tanto para a imagem latente como na terapia. Diversas opções estão disponíveis para o tratamento dos NETs incluindo análogos da somatostatina, *interferon-α*, quimioterapia citotóxica, ressecção cirúrgica, embolização da artéria hepática e possível transplante de fígado em alguns pacientes (GARKAVIJ et al., 2010).

Os resultados do tratamento, particularmente em pacientes com doença progressiva, mostram uma resposta objetiva baixa e pouco tempo para progressão (GARKAVIJ, et al. 2010). Trabalhos recentes mostram que, além da redução do volume tumoral, há uma aumento na qualidade de vida dos pacientes submetidos ao tratamento com ^{177}Lu marcado com octreotato ([^{177}Lu-DOTA0,Tyr3]octreotato) (KHAN et al., 2011). Estudos clínicos apresentaram uma variabilidade de respostas à terapia e diferentes captações pelos órgãos, reforçando a necessidade de uma terapia adaptada a cada paciente. Desde os primeiros estudos de biodistribuição, ficou claro que os rins são órgãos críticos para as terapias radionuclídicas devido à retenção dos radiopeptídeos. Diferentes métodos podem ser aplicados para dosimetria; todos eles, entretanto, requerem imagens cintilográficas ou amostras biológicas como dados de estudo (SIEGEL, 1999). A administração individualizada do ^{177}Lu tem sido amplamente discutida na literatura, sendo a dose limitante para os rins, durante todos os ciclos da terapia, inferior a 27 Gy (SWARD et al, 2010) ou 23 Gy (BOUCHET et al, 2003).

Em relação à medula óssea vermelha, a toxicidade hematológica é uma consequência da irradiação da medula óssea. A dose limitante para a medula óssea vermelha é de 2 Gy. Por essa razão, há grande interesse na avaliação da dose absorvida na medula óssea vermelha. A medula óssea é parte do esqueleto e disseminada por todo o corpo, situada dentro das cavidades dos ossos. O peso total da medula óssea é aproximadamente 5% do peso corporal (HINDORF et al, 2010; FORRER, 2009). Há três contribuições para a dose absorvida em medula óssea:

a) Atividade na medula óssea (atividade dos fluidos extracelulares, sangue e componentes e células da medula óssea);
b) Atividade no osso;
c) Atividade no corpo inteiro (órgãos principais e restante do corpo).

A dose absorvida no corpo inteiro tem sido usada como substituto para a dose absorvida em medula óssea e tem sido aplicada em investigações sobre a

relação entre a dose absorvida e o efeito tóxico na medula vermelha (HINDORF et al ,2010).

As imagens cintilográficas planares são úteis na avaliação biocinética ao longo do tempo, enquanto a tomografia por emissão de fótons únicos (SPECT) e o SPECT acoplado à tomografia computadorizada (SPECT/CT) auxiliam na avaliação da distribuição da atividade nos órgãos (CREMONESI et al, 2010). A dosimetria baseada em imagens planares tem sido o método escolhido nos últimos anos e tem a vantagem de ter sido explorada, bem documentada e acessível. O SPECT quantitativo pode fornecer medidas da distribuição da radioatividade *in vivo*. Entretanto, é necessário muito tempo para aquisições de corpo inteiro e a necessidade de uma variedade de posições de mesa para que se possa cobrir todo o corpo. Por essas razões, as imagens planares continuam sendo muito utilizadas para estimativa de doses nos órgãos para o planejamento terapêutico com radionuclídeos. Dessa forma, os métodos de quantificação de imagens planares são clinicamente relevantes (SONG,2011).

No Brasil, a pesquisa clínica com ^{177}Lu está em fase inicial e ainda são poucos os centros que a realizam. Por essa razão, é extremamente importante que a condução da terapia seja discutida entre a equipe clínica e os físicos que realizam o planejamento dosimétrico.

A presente investigação poderá fornecer subsídios para a consideração da eficácia do tratamento de tumores neuroendócrinos e para a minimização do risco radiológico adicional em órgãos radiosensíveis e efeitos colaterais sob o ponto de vista clínico, através de análises quantitativas de imagens adquiridas antes e durante os ciclos das terapias com ^{177}Lu.

1.2. Objetivos

Comparar o desempenho dos métodos de quantificação absoluta de imagens cintilográficas do ^{177}Lu.

Estabelecer um protocolo de aquisição e processamento de imagens cintilográficas para o radioisótopo ^{177}Lu em terapias de tumores neuroendócrinos.

CAPÍTULO 2

Fundamentos Teóricos

2.1. A evolução da Medicina Nuclear

A medicina nuclear iniciou com a descoberta da radioatividade natural por Henri Becquerel em 1896, seguido por Marie e Pierre Curie que, em 1898, descobriram os elementos naturais radioativos. Entretanto, foi o princípio do traçador proposto em 1913 por George de Hevesy, que fez com que essa modalidade médica fosse possível (ROBILOTTA et al., 2006). A evolução computacional aliada ao desenvolvimento de novos sistemas de aquisição de imagens e instrumentação, viabilizaram a criação de sistemas como a tomografia por emissão de fóton único (SPECT) e tomografia por emissão de pósitron (PET). Os equipamentos mais modernos desta modalidade são híbridos, ou seja, integrados outras modalidades de imagens médicas como a tomografia computadorizada (CT), a ressonância magnética (RM) e recentemente a tomografia óptica por fluorescência (JUDENHOFER et al., 2008; LI et al., 2011).

A utilização dos novos traçadores, aliados aos novos radioisótopos, tem contribuído para a realização de terapias concomitantes com as pesquisas clínicas (CREMONESI et al., 2010), sendo aplicados a voluntários selecionados. O radiofármaco caracteriza-se por um nuclídeo que é ligado a um fármaco e comporta-se como um traçador do órgão ou tecido alvo. Tanto no diagnóstico quanto na terapia, os radiofármacos são imprescindíveis, pois esses compostos são capazes de ajudar na avaliação de uma distribuição anormal através de imagens estáticas ou em aquisições realizadas ao longo do tempo, chamadas dinâmicas (OLIVEIRA, 2006).

2.2. Aspectos físicos da terapia dos tumores neuroendócrinos (NETs)

A terapia dos tumores neuroendócrinos é baseada na emissão de partículas beta (β). A desintegração β pode ocorrer de duas maneiras: com a emissão de um elétron, portanto β-, ou pósitron, beta mais (β+). Na equação 1, está descrito o decaimento físico beta menos (β-). A desintegração β- ocorre quando um nuclídeo instável possui um excesso de nêutrons, obedecendo a relação:

$$ {}^{A}_{Z}X \rightarrow {}^{A}_{Z+1}Y + \beta^{-} + \overline{\nu}_{e} + Q \qquad (1) $$

sendo *X* o núcleo-pai, *Y* o núcleo-filho, $\overline{v_e}$ é o antineutrino, *Q* a energia liberada durante o decaimento, *A* é o número de massa e *Z* é o número atômico (número de prótons) . O radionuclídeo pai, *X*, e o produto filho, *Y*, são diferenciados quimicamente pelo fator um no número atômico. Deste modo, o decaimento β- resulta numa transmutação dos elementos. O número de massa, *A*, não se altera porque o número de nucleons no núcleo não se modificou. Esse é portanto um modo de decaimento isobárico (PHELPS, 2003). A interação das partículas β com a matéria está ilustrada na figura 1, onde é possível comparar o poder de ionização em função do caminho percorrido pelas radiações alfa, beta e gama.

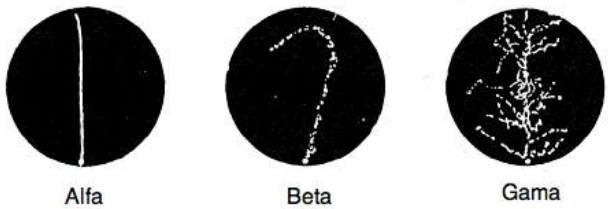

Figura 1. Esquema de interação das radiações alfa, beta e gama em água (Johns, 1983)

A distribuição da energia do decaimento β- está representada na figura 2, e descreve um espectro contínuo.

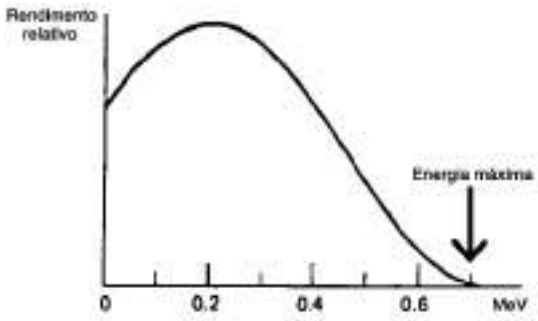

Figura 2 Espectro de emissão da partícula β- (Knoll,2000)

Os radiofármacos mais estudados para terapias de NETs são o ^{90}Y e o ^{177}Lu. Ambos são emissores β, porém com características distintas. O ^{90}Y é um emissor beta de meia-vida de 64,1 horas e tem um alcance médio no tecido humano de 4,1mm, sendo o alcance máximo de 11,3 mm. A energia média do ^{90}Y é de 935 keV e a máxima de 2,28 MeV. O ^{177}Lu, além de emissor β, é também emissor gama (γ),

ou seja, esse radioisótopo permite realizar além da terapia, a aquisição de imagens dos órgãos de interesses e, assim, acompanhar a terapia através das imagens cintilográficas. A meia-vida do ^{177}Lu é de 6,73 dias, seu alcance médio é de 0,5 mm e o alcance máximo de 2 mm. A energia média da partícula β emitida é de 149 keV e máxima com 497 keV (CREMONESI et al, 2010). São dois os picos principais de energia de emissão gama do ^{177}Lu: um com 208,3 keV, com 10,36% de emissão, e outra com 112,9 keV, com 6,17% de emissão (NIST, 2010). Na tabela 1 são apresentados os radionuclídeos mais utilizados para terapia dos NETs, bem como suas características físicas e as possibilidades de dosimetria (CREMONESI et al, 2010).

Tabela 1. Radioisótopos utilizados para terapia dos NETs (CREMONESI, 2010)

Radionuclídeos e meia-vida	**Tipo de emissão**	**Energia (MeV)**	**Alcance nos tecidos (mm)**	**Dosimetria (comentários)**
^{177}Lu - 6,647 dias	β-	$E_{máxβ}$=0,498 (79%)	$R_{máx}$=2mm	A dosimetria, através das imagens, é possível antes e durante o tratamento; a avaliação da resposta pode ser enriquecida pela quantidade dos ciclos.
	β-	$E_{médiaβ}$=0,149	$R_{méd}$=0,5mm	
	γ	$E_{γ}$=0,113 (~6%)		
	γ	$E_{γ}$=0,208 (~11%)		
^{90}Y - 64,1horas	β-	$E_{máxβ}$=2,28	$R_{máx}$=11,3mm	Imagens de Bremmstrahlung (mais eficaz na morte celular, entretanto grande dificuldade para avaliar as imagens)
		$E_{médiaβ}$=0,935	$R_{méd}$=4,1mm	

Nos pacientes submetidos à terapia dos NETs com ^{177}Lu, há a probabilidade de ocorrência de três tipos de interações principais: o efeito fotoelétrico, o efeito Compton e a produção de pares, devido à interação com a radiação gama, (figura 3) (ATTIX, 2004). Sendo o ser humano composto entre 70 a 80% por água, e o *Z* da água aproximadamente 9,7, há maior probabilidade de ocorrência do efeito Compton para as energias de emissão gama do ^{177}Lu (Figura 3)

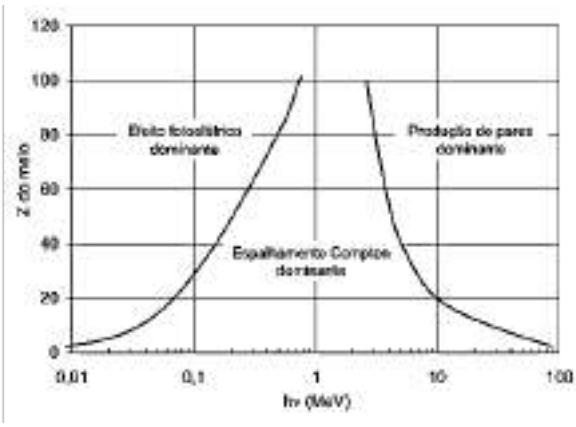

Figura 3. Probabilidade de interação da radiação gama de acordo com o número atômico (JOHNS, 1983)

O elétron emitido pelo decaimento β- interage com o tecido produzindo efeitos físico-químicos diretos ou indiretos nas células. As possíveis consequências destes efeitos são modificações do material genético celular, gerando radicais livres, radiólise, efeito estocástico, ou destruição da célula, quebras duplas nas fitas de DNA e efeito determinístico (HALL, 2000). Por essa razão, quanto maior a quantidade do radionuclídeo nas regiões de interesse, maior será a probabilidade de eliminação das células indesejadas durante o ciclo celular.

A quantidade desse material está relacionada à atividade, ou atividade específica, que seria a atividade por unidade de massa. A atividade de qualquer radioisótopo decai segundo a equação (2), onde há uma dependência da constante de desintegrações e tempo.

$$\boldsymbol{A = A_0 e^{-\lambda t}} \qquad (2)$$

Onde, A é a atividade final, A_0 é a atividade inicial, λ é a constante de desintegrações e t é o tempo de decaimento. A constante de desintegração, λ, pode ser reescrita em termos da meia-vida do radioisótopo.

2.3. Tipos de terapias para os tumores neuroendócrinos

2.3.1. Terapia com ^{131}I-MIBG

O radiofármaco ^{131}I-MIBG, foi o precursor tanto para a imagem latente quanto para a terapia de alguns NETs, em especial para tumores secretores de catecolamina (feocromocitomas, paragangliomas e neuroblastomas), carcinoma medular de tireoide e tumores carcinóides (RUFINI,2006). Sua aplicação continua

em expansão com grande interesse para estudos *in vivo* e na avaliação dosimétrica dos pacientes submetidos a estas terapias (SUDBROCK et al., 2010). Embora as terapias alvo radionuclídicas (TRT) para tumores neuroendócrinos como os neuroblastomas, feocromocitomas e paragangliomas utilizando ^{131}I-MIBG estejam bem estabelecidas, a dosimetria interna para este radiofármaco é incompleta. Tentativas terapêuticas com ^{131}I-MIBG têm sido descritas por diversos grupos de trabalho e, de acordo com os resultados clínicos desses autores, a resposta é altamente diversificada (SUDBROCK et al., 2010). Cada paciente tem um comportamento diferenciado ao tratamento. Portanto, há a necessidade de personalizar o tratamento. Estudos recentes mostram que a dosimetria é importante, pois é possível utilizar a dose absorvida do corpo inteiro para determinar a terapia personalizada, tendo como um dos limiares de referência, a dose em medula óssea (2 Gy) (BUCKLEY et al., 2009, ZANZONICO, 2000). O ^{131}I-MIBG tem uma afinidade específica com os neuroblastomas, feocromocitomas e paragangliomas e é utilizado rotineiramente e com sucesso para diagnóstico, estadiamento e acompanhamento do paciente. Embora o ^{131}I apresente propriedades nucleares adequadas para a terapia alvo (meia-vida 8,04 dias; E_{β}(max): 0,97 MeV (89%), 0,096 MeV (7%) e dois fótons com energias, 364 keV (81%) e 284 keV (6%)), a possibilidade de aplicação do ^{131}I marcado com receptores análogos da somatostatina para TRT é limitada devido à relativa alta lipolificidade e ao aumento da excreção hepato-biliar. Adicionalmente, a prolongada retenção intracelular requerida para um aumento na eficácia terapêutica não pode ser obtida. Esses problemas podem ser solucionados utilizando análogos da somatostatina (SS) marcados com radionuclídeos metálicos como o ^{111}In, ^{90}Y, ^{64}Cu, $^{67/68}$Ga e os radiolantanídeos (IAEA, 2007). Para tanto existem também o ^{177}Lu que pode atuar com um análogo da SS e possibilita também imagens da região de captação. (GARKAVIJ, 2010)

2.3.2. Imagens com ^{111}In-pentetreotide

Na seleção dos pacientes para a terapia dos NETs, as imagens com ^{111}In-pentetreotide são utilizadas para localização de tumores primários e detecção de sítios metastáticos da doença (estadiamento); acompanhamento de pacientes com sítios conhecidos, para detectar recidivas, recorrência ou progressão (reestadiamento); monitoração dos efeitos da terapia (cirurgia, radioterapia, quimioterapia ou terapia com análogos da SS); seleção de pacientes para a terapia radionuclídica por receptor de peptídeos (PRRT) e obtenção de um parâmetro

prognóstico para a respostas das terapias subsequentes (BOMBARDIERI et al., 2010). Como a maioria dos NETs expressam os receptores de SS, estes podem ser alvo de marcadores análogos de SS *in vivo*. Após mais de uma década de experiências, as cintilografias de receptores de SS com ^{111}In-DTPA-octreotide tornaram-se a principal técnica de imagem para os NETs e são utilizadas na rotina clínica (RUFINI et al., 2006). O receptor de SS é um pequeno neuropeptídio cíclico presente nos neurônios e em células endócrinas, em grande densidade no cérebro, em neurônios periféricos, pâncreas e no trato gastrointestinal. A principal indicação do ^{111}In-pentetreotide são para lesões originadas no trato gastrointestinal, seguido pelos pulmões. As regiões com menor frequência dos NETs são a pele, as glândulas adrenais, a tireoide (carcinoma medular) e o trato genital. A distribuição fisiológica do ^{111}In-pentetreotide é eliminada rapidamente das células sanguíneas: 35% da atividade injetada permanece no sangue aos 10 minutos e somente 1% nas 20 horas após a injeção. Quase toda a excreção se dá através dos rins. Aproximadamente 50% da atividade intravenosa administrada é encontrada na urina nas 6 primeiras horas e 85% nas 24 horas após a administração. A excreção hepatobiliar e a eliminação via fezes totalizam cerca de 2% da atividade administrada (BOMBARDIERI, 2010). Imagens de diferentes órgãos através da cintilografia dos receptores de SS, incluindo o fígado (aproximadamente 2% com 24 horas), baço (2,5% com 24 horas), hipófise, tireoide e rins, fazem parte do protocolo de tratamento, bem como de todos os tratamentos radionuclídeo-peptídico (BOMBARDIERI, 2010).

2.3.3. Novas terapias (^{90}Y e ^{177}Lu)

A terapia alvo por receptores de peptídeos (PPRT) é indicada para pacientes com tumores que expressam os receptores de somatostatina. Resultados promissores têm sido obtidos com ^{90}Y e ^{177}Lu, com geralmente baixa insuficiência renal e toxicidade hematológica, dois dos principais efeitos colaterais (CREMONESI et al, 2010). Recentes estudos em radioimunoterapia (RIT) revelaram que a administração de doses elevadas de anticorpos marcados com ^{90}Y indicaram a possibilidade de realizar imagens de ^{90}Y sem a adição de ^{111}In, por meio de imagens de espalhamento, ou seja, imagens por bremsstrahlung (MINARIK, 2009).Devido à ausência de uma emissão gama útil para a formação das imagens do ^{90}Y, utiliza-se o ^{111}In para estudos de biocinética individual. Quantificações de ^{90}Y por bremsstrahlung em aquisições SPECT podem apresentar imagens possíveis de

serem avaliadas (MINARIK, 2008). A quantificação da atividade nas pesquisas por corpo inteiro (PCI), com o método de vistas conjugadas, é mais fácil de executar e não é tão demorado como a quantificação realizada pelo SPECT (MINARIK, 2009). O ^{90}Y apresenta algumas características físicas diferentes do ^{177}Lu, dentre elas o alcance dentro do tecido humano, sendo caracterizado como um radioisótopo de menor transferência linear de energia (LET). Ou seja, o alcance do ^{90}Y é maior do que do ^{177}Lu no meio em que se encontra (CREMONESI et al, 2010). O alcance aproximado das partículas beta é de 20 diâmetros de células para o ^{177}Lu, enquanto que para o ^{90}Y é de 150 diâmetros de células (DE JONG, 2004). Durante a última década, a imagem PET do ^{86}Y forneceu resultados congruentes na avaliação dosimétrica. No entanto, a utilização de ^{86}Y não está disponível comercialmente e requer um cíclotron de 16 MeV para sua produção. Além disso, a sua elevada abundância de raios gama envolve métodos sofisticados de correção a fim de obter a quantificação exata. O ^{90}Y, até recentemente, era considerado exclusivamente um emissor beta “puro”, sendo realizadas imagens por espalhamento em poucos estudos (LHOMMEL, 2010). Entretanto, estudos recentes utilizam o pequeno percentual de produção de pares por desintegração, 1 a cada 32 milhões de decaimentos, para a formação das imagens PET. Embora a quantidade de pósitrons seja pequena, foram realizadas aquisições de 30 minutos com a técnica TOF (*Time of Flight*) em equipamento PET-CT, de um paciente tratado por metástase hepática utilizando SIR-Spheres ® marcadas com ^{90}Y (LHOMMEL, 2010). As imagens resultantes demonstraram uma biodistribuição com melhor resolução, superando as imagens tradicionais de Bremmstrahlung SPECT, e bem correlacionadas com as obtidas por ^{18}F-FDG (LHOMMEL, 2010).

Houve um aumento no sucesso dos tratamentos dos pacientes devido ao aperfeiçoamento nas modalidades de terapia tradicionais. Contudo, cerca de um terço das terapias não são bem sucedidas, normalmente devido ao controle insuficiente das doenças metastáticas. Assim, novos métodos de terapia têm sido desenvolvidos focados no tratamento de metástases. Pequenos peptídeos como o octreotídeo e o octreotato, que se ligam ao grupo dos receptores, podem ser marcados com íons metálicos radioativos utilizados tanto para a terapia quanto para a imagem (SANDSTRÖM,2010). Estudos recentes mostraram um aumento na sobrevida dos pacientes em vários anos, na resposta ao tratamento com ^{177}Lu-octreotato, quando administradas atividades entre 27,8 GBq e 29,6 GBq, aproximadamente 7,4 GBq por ciclo (KWEKKEBOOM, 2008). Um estudo com 265 pacientes mostrou que o tratamento com ^{177}Lu, além de reduzir o volume tumoral,

aumentou a qualidade de vida dos pacientes (KHAN, 2011). Dentre os possíveis efeitos colaterais da PRRT a curto prazo, são relatados náuseas, vômitos e dores abdominais, mas em uma minoria dos pacientes. Além disso, efeitos colaterais graves, como insuficiência renal e a ocorrência de síndrome mielóide plástica ou leucemia, são raros. Até agora, dois casos de síndrome mielodisplásica e vários casos de insuficiência renal induzida pela radiação foram relatados (TEUNISSEN, 2009). A medula óssea e os rins continuam a ser os órgãos limitadores da atividade a ser administrada. A administração de aminoácido através de bomba infusora durante o tratamento provoca excreção mais rápida, auxiliando a redução da dose absorvida nos rins e, consequentemente, do risco de insuficiência renal (TEUNISSEN, 2009). A grande vantagem do ^{177}Lu em relação ao ^{90}Y é a possibilidade de ser utilizado tanto para terapia quanto para imagem, pois além de emissor beta, é também emissor gama. Dessa maneira, possibilita a sua utilização para a dosimetria e o acompanhamento da terapia. Entretanto, a sua utilização é discriminada para determinadas patologias, pois tem uma LET maior do que o ^{90}Y. Portanto, o ^{90}Y e ^{177}Lu são utilizados em situações distintas na terapia radionuclídica (FORRER, 2007).

2.4. Sistemas para aquisição de imagens planares

As imagens são formadas a partir dos fótons emitidos pelo radioisótopo incorporado pelo paciente e detectadas por uma câmara de cintilação com cristal de 6-12,5 mm de espessura com 21-50 cm de diâmetro, cujo o processo de formação da imagem passa por um arranjo de tubos fotomultiplicadores que por efeito fotoelétrico produzem um sinal de detecção. Através do processamento dos sinais emitidos das fotomultiplicadores, pode ser calculado um par de sinais eletrônicos representando as coordenadas espaciais “*x*” e “*y*” para fornecer a posição da imagem digital no computador usado para processamento das imagens (ZAIDI, 2006; PHELPS, 2003)

Nas imagens planares, a resolução da imagem depende de diversos fatores, dentre eles a dimensão e o tipo de colimador utilizado, bem como a energia e a exatidão do cálculo da posição dos raios gama detectados no cristal de cintilação. O espalhamento Compton no paciente, antes de ser detectado pela câmara, também degrada a resolução. Outro fator que deteriora a resolução espacial é o aumento da distância da face do colimador ao paciente. Existem diferentes modelos de colimadores, os quais permitem que o feixe de fótons seja coletado em uma direção

de interesse. A imagem é, portanto, obtida pela exclusão de uma grande quantidade parte da radiação emitida pelo paciente. O colimador, que consiste em uma estrutura de chumbo que se situa anteriormente ao cristal e com as mesmas dimensões do cristal, é escolhido conforme suas características específicas de acordo com o tipo de estudo. Existe uma variedade de tipos de colimadores (furo único, furos paralelos, furos divergentes e furos convergentes). Por exemplo, o colimador de furos paralelos permite que apenas os fótons de incidência perpendicular cheguem ao cristal. Sendo assim, há uma baixa densidade de fótons nas imagens obtidas, pois os mesmos são absorvidos e espalhados pelos tecidos antes de chegarem no sistema de detecção. A interação dos fótons com o tecido irá degradar a qualidade da imagem.

Para quantificação de atividade, o colimador de buracos paralelos é recomendável, porque possui menor distorção geométrica quando comparado com outras opções, como o “pinhole”, por exemplo. Para minimizar o efeito de degradação de resolução espacial, o detector deve ser posicionado o mais próximo possível do paciente (PHELPS, 2003). Para minimizar a probabilidade de ocorrência de artefatos causados durante a aquisição de imagens, devem ser realizados testes de controle de qualidade para o equipamento de imagem, que compreendem testes de aceitação e testes de rotina. Os testes de rotina podem ser classificados em operacionais (diários), e periódicos (IAEA, 1991).

Algumas variáveis como a geometria, penetração e espalhamento são importantes na distinção dos fótons que serão excluídos pelo sistema de colimação. A geometria tem influência na eficiência de detecção dos fótons que não foram originados por efeito Compton. Essa eficiência geométrica varia diretamente com o tamanho do furo e indiretamente com o comprimento do mesmo e espessura do septo (ZAIDI, 2006). A penetrabilidade é caracterizada por fótons que atravessam um ou mais septos antes de atingir o cristal. Esse evento depende de três principais variáveis:

(a) Energia; para fótons com energia superior a 200 keV esta componente altera-se consideravelmente;

(b) Tamanho e forma dos furos; quanto maior for o comprimento, e menor o diâmetro dos furos, maior será a quantidade de septos que o fóton com incidência inclinada terá de atravessar;

(c) Material e espessura dos septos; o tungstênio é um material com coeficiente de

atenuação maior do que o do chumbo, todavia tem um custo maior e quanto maior a espessura do septo, maior será a dificuldade de ser atravessado por um fóton (PHELPS, 2003).

Atualmente o sistema de detecção de imagens dispõe de diversos tipos de cristais. Um cristal de cintilação absorve fótons gama por um ou mais processos de colisão e converte parte de sua energia em luz visível e ultravioleta. Esse processo é conhecido como cintilação. A saída de luz de um cristal depende da energia de um fóton gama ou elétron que interage com ele. Por essa razão é necessário que o cristal tenha uma espessura adequada, para que os fótons entreguem toda sua energia no meio, produzindo fótons de luz visível ou ultravioleta, para que cheguem às fotomultiplicadores e interajam por efeito fotoelétrico. Os sistemas de gama câmaras com um, dois ou três detectores em sua grande maioria utilizam o iodeto de sódio dopado com tálio, NaI(Tl), e algumas poucas instituições utilizam detectores de estado sólido (SCHILLACI, 2010).

O sistema de aquisição utilizado para a formação da imagem pode ser simplificado em três unidades principais: o cristal, os tubos fotomultiplicadores e as unidades de processamento. Na figura 4 estão ilustrados os componentes principais para a formação das imagens.

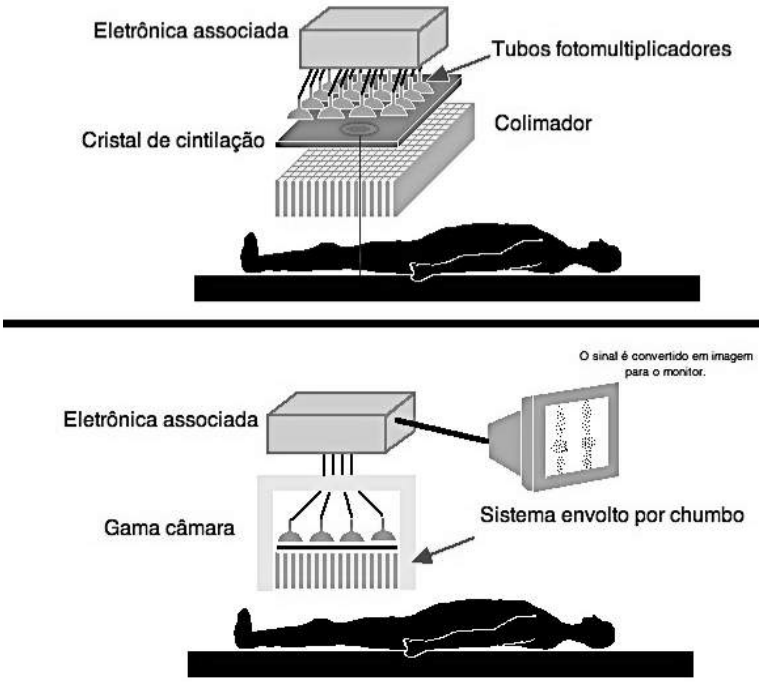

Figura 4 Esquema do sistema de detecção de uma gama câmara (HARVARD, 2011)

Os fótons que atravessam ou são emitidos pelo cristal chegam ao sistema de fotomultiplicadoras, onde desencadearão um processo de multiplicação do elétron produzido no fotocátodo, gerando um pulso elétrico (PHELPS, 2003). A transmissão dos pulsos de luz resultantes da cintilação para o fotocátodo do tubo fotomultiplicador é maior quando o índice de refração do material cintilador é próximo dos índices da janela de entrada e do material de acoplamento (MELCHER, 2000). O NaI(Tl) é higroscópico, e por isso absorve com facilidade a água do ambiente. Por essa razão, é importante que tenha sido selado hermeticamente no momento de sua confecção para que não absorva a umidade tornando-se opaco e degradando suas características de cintilação. Cada cristal tem sua constante de decaimento que é o tempo necessário para que os raios gama sejam convertidos em fótons visíveis. Quando o cristal tem uma constante alta, este satura mais rapidamente. Sendo assim, quanto menor for esta constante, a capacidade do cristal em converter os fótons γ será maior para fontes de maior atividade. O tempo de decaimento para o NaI(Tl) é de 230 ns (tabela 2). Após o cristal, encontram-se as fotomultiplicadoras. Quando estimulada por poucos sinais de luz ou até mesmo por partículas beta, as fotomultiplicadoras produzem pulsos elétricos. Usualmente o conjunto cristal-fotomultiplicadoras é conhecido como detector de cintilação, ou “cabeça de detecção”. O sistema é acoplado de maneira que haja a menor perda por reflexão. A luz incide no fotocátodo, havendo a liberação de elétrons de baixa energia. Os elétrons são então acelerados devido à aplicação de uma diferença de potencial entre o fotocátodo e o primeiro dinodo de maneira que ao se chocarem com o dinodo, provoquem a liberação de um número maior de elétrons. Esses elétrons também serão acelerados para o segundo dinodo através da aplicação de uma diferença de potencial, e assim sucessivamente. Os elétrons produzidos nas fotomultiplicadoras são coletados e produzem um pulso de corrente que pode ser medido por um circuito eletrônico adequado (PHELPS, 2003).

O processamento eletrônico é a etapa subsequente às PMTs e tem as funções de amplificar e dar forma ao pulso de tensão. O analisador de altura de pulso (*Pulse Height Analyzer, PHA*) tem como função descartar sinais de radiação ambiente, de radiação retroespalhada ou de radiação de isótopos com energias diferentes da estipulada pela janela de energia de interesse. Através do analisador de altura de pulso, é determinado quando um pulso representa um fóton que deverá ser computado para a formação da imagem (PHELPS, 2003).

2.5. Quantificação de imagens cintilográficas

A quantificação de imagens cintilográficas pode ser qualitativa, semi-quantitativa ou absoluta (SIEGEL, 1999). Para a quantificação absoluta, há a necessidade de uma série de instrumentos e caracterização de fontes que dependem da disponibilidade da instrumentação. Da mesma forma, para a dosimetria em terapias com radiofármacos, devem ser obtidos parâmetros necessários e suficientes para estimativas de doses absorvidas em órgãos, sendo a quantificação absoluta a única forma de obter-se esses parâmetros (SIEGEL, 1999).

2.5.1. Métodos de vistas conjugadas (VC)

O método de vistas conjugadas usando, imagens planares, caracteriza-se pela aquisição simultânea de imagens anteriores e posteriores (figura 5), onde os detectores ficam dispostos em 180^0.A varredura de transmissão, que envolve a contagem de uma fonte externa de atividade para a formação do mapa de atenuação, é realizada antes da administração do radiofármaco. Um fator de calibração do sistema é necessário, para que se possa converter a taxa de contagem em atividade absoluta. Para isso utiliza-se uma fonte radioativa de atividade conhecida, também chamada de fonte de referência. O fator de calibração deve ser mensurado todas as vezes que forem realizadas imagens, de maneira a garantir o mesmo desempenho do sistema de detecção (SIEGEL et al, 1999).

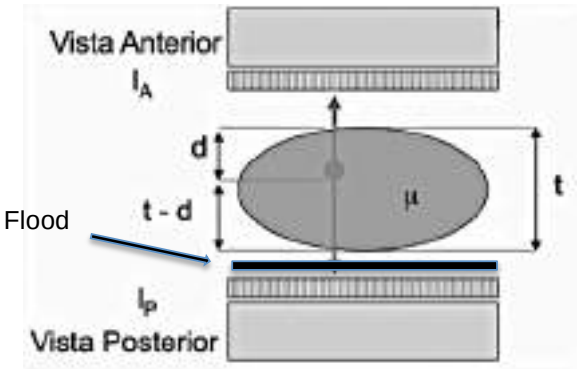

Figura 5. Esquema de imagens de transmissão anterior e posterior de um corpo de espessura t e densidade μ (Biancardi,2011)

A quantificação pelo método de vistas conjugadas (VC), pode ser realizada sob diversas situações: fontes em regiões discretas com radiação de fundo (BG)

desprezível; subtração da BG, onde a fonte é única e bem definida em meio uma atividade de BG e correção para os fótons espalhados, figura 6 (SIEGEL et al, 1999).

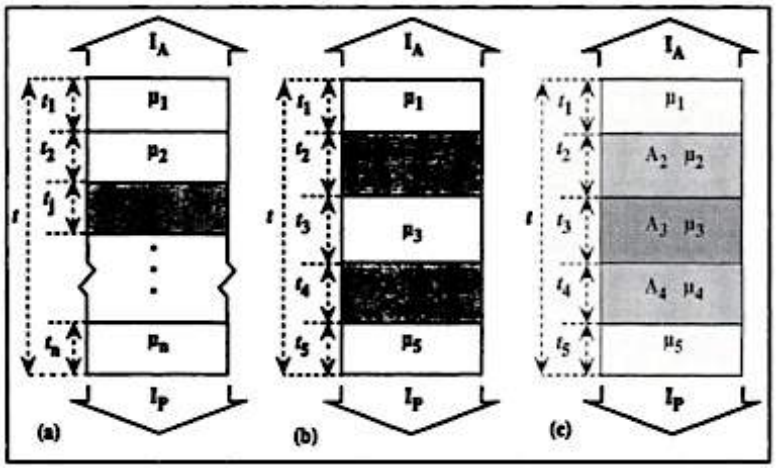

Figura 6. Diagrama de modelos de fontes: a) fonte em região discreta com BG desprezível, b) duas fontes de radiação uniformes, separadas por meio atenuador, sendo a região 2 a de interesse, c) fonte discreta com BG uniforme e não desprezível (SIEGEL et al, 1999)

No método VC, a relação geral utilizada para avaliação da atividade da fonte envolve a média geométrica das imagens anterior e posterior, o fator de calibração do equipamento, o mapa de atenuação do paciente e o fator de correção para a posição da fonte no paciente. De uma maneira geral, a formulação proposta por Siegel e colabs. (1999), está representada na equação 3.

$$A_j = MG_j \cdot \frac{f_j}{C} \qquad (3)$$

Onde,

$\boldsymbol{A_j}$ = Atividade da fonte;

$\boldsymbol{f_j}$ = Fator de correção para o coeficiente de atenuação e espessura da fonte;

$\boldsymbol{C}$ = Taxa de contagem por unidade de atividade (fator de calibração do sistema);

$\mathbf{MG}_j$ = Média geométrica das imagens anterior e posterior;

O fator $\mathbf{f_j}$ da equação 4, representa a correção para a atenuação do órgão-fonte na região com atenuação $\boldsymbol{\mu_j}$ e espessura $\boldsymbol{t_j}$ (correção da auto-atenuação do órgão).

$$f_j = \frac{(\mu_j t_j / 2)}{senh(\mu_j t_j / 2)} \qquad (4)$$

A média geométrica (MG) das imagens é obtida seguindo a equação 5, onde as contagens obtidas nas imagens anteriores e posteriores são multiplicadas, divididas pela transmissão que ocorre no paciente e por fim extraída a raiz quadrada.

$$MG_j = \sqrt{\frac{I_A \cdot I_P}{e^{-\mu_j t_j}}} \qquad (5)$$

Onde,

MG$_j$ = Média geométrica das imagens anterior e posterior;

I$_A$ = Imagem anterior;

I$_P$ = Imagem posterior;

μ_j = coeficiente de atenuação do tecido onde encontra-se a fonte

t_j = profundidade da fonte no paciente.

O denominador da equação 5 corresponde, na verdade, à transmissão (T) através do paciente em estudo, sendo assim, é a razão entre as contagens que atingem o sistema de detecção sem o paciente, somente da fonte homogênea (I_0), pelas contagens obtidas pela fonte posicionada abaixo do paciente (I), equação 6.

$$T = \frac{I}{I_0} = e^{-\mu_j t_j} \qquad (6)$$

Para a correção do espalhamento, existem três possibilidades principais para o tratamento dos dados: uma pseudo-extrapolação numérica, comparando os dados obtidos por um objeto simulador com os dados do indivíduo; método pelo fator de *buildup*, que trabalha com a variação da transmissão em função das condições do espalhamento do feixe e é calculado sem qualquer medida utilizando o paciente, e a técnica de múltiplas janelas de energias que trabalha com aquisições simultâneas em janelas de energia adjacentes à janela do fotopico principal do radioisótopo em estudo obtendo-se uma aproximação das contagens reais nas regiões de interesse (ROIs) (SIEGEL et al, 1999).

Aplicando-se o método para uma única fonte na presença de radiação de fundo, ou seja, sem BG desprezível (figura 7), o termo $(I_A.I_P)^{1/2}$, o qual representa o cálculo da média geométrica das imagens anterior e posterior, pode ser substituído por $F.\ (I_A.I_P)^{1/2}$, obtendo-se

$$F=\{[1-(I_{ADJ}/I_A)(1-t_j/t)][1-(I_{ADJ}/I_P)(1-t_j/t)]\}^{1/2} \qquad (7)$$

onde I_{ADJ} é a taxa de contagem do paciente em uma região adjacente ao órgão-fonte e calculada com a mesma ROI utilizada para o órgão fonte. Para este método, considerando uma fonte única e os fótons espalhados, a atividade pode ser obtida a partir da equação 8.

$$A_j = C_{od}/C \qquad (8)$$

onde C_{od} é a taxa de contagem medida no ar para a mesma distância fonte e gama câmara obtida a partir das imagens anterior e posterior (equações 9 e 10), considerando o fator de "*build up*" (I), que relaciona a transmissão com a profundidade da fonte (d), convergindo para um valor B(∞) e *C* o fator de calibração.

$$I_A= C_{od}[1-(1-e^{-\mu d})^{B(\infty)}][senh(\mu_j t_j/2)/(\mu_j t_j/2)] \qquad (9)$$

$$I_P= C_{od}[1-(1-e^{-\mu(t-d)})^{B(\infty)}][senh(\mu_j t_j/2)/(\mu_j t_j/2)] \qquad (10)$$

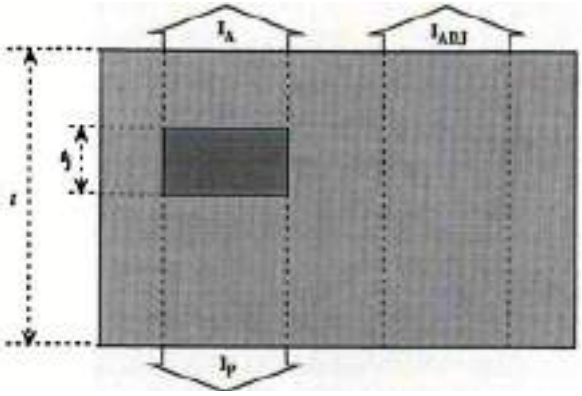

Figura 7. Método de fonte única em meio à radiação de fundo (SIEGEL, 1999)

As variações da concentração da atividade em regiões de interesse (ROI) de órgãos podem ser quantificadas através de imagens planares sequenciais utilizando-se vistas anteriores e posteriores realizadas em gama câmara calibrada na energia do radionuclídeo. Estas regiões podem ser desenhadas dentro da área com concentração do órgão, sendo obtidos os número de pixels (1 pixel = 1 elemento de figura), as contagens por pixel, a média e o desvio padrão das

contagens. A taxa de contagem dentro de cada ROI é obtida através da divisão do número total de contagens dividido pelo tempo de aquisição da imagem (SIEGEL et al, 1999).

Cada órgão-fonte deve ser identificado e avaliado individualmente. Deve ser quantificada a fase eliminação do radionuclídeo em função do tempo. Desta forma, a atividade acumulada, o “número total de desintegrações no órgão em estudo”, também chamado “tempo de residência” do radionuclídeo, poderão ser calculados. Em adição ao decaimento físico, a eliminação biológica ocorre de maneira mais rápida, promovendo a eliminação do material radioativo do corpo. Para caracterizar a retenção de longo termo, as imagens devem ser realizadas em intervalos de tempo iguais a múltiplos da meia-vida efetiva, por exemplo, 1, 3 e 5 vezes (SIEGEL et al, 1999).

2.5.2. Método tomográfico SPECT

Com a técnica de aquisição de imagens tomográficas, pode-se implementar algoritmos de reconstruções, a fim de obter imagens volumétricas que possibilitam visualizações em diferentes planos anatômicos (coronal, sagital e axial). Portanto, a partir das projeções adquiridas é possível eliminar superposições de órgãos e assim avaliar com maior exatidão os órgãos adjacentes (figura 8). A superposição na região dos rins nas imagens planares podem superestimar a dose absorvida nos rins para os planejamentos de terapia radionuclídica (GARKAVIJ, 2011).

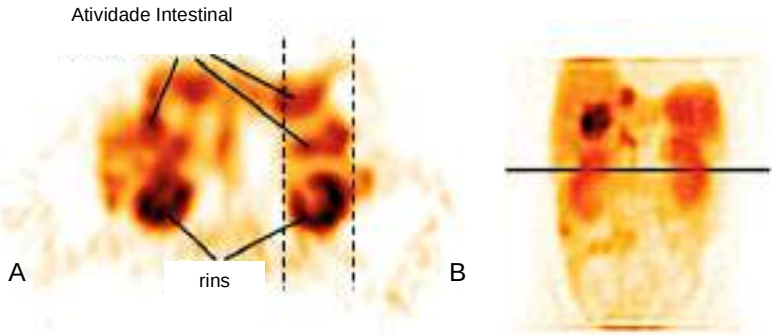

Figura 8. A) Imagem tomográfica, B) Imagem Plana (GARKAVIJ, 2010)

Da mesma forma que nas imagens planares, as interações de fótons com o meio, promovem a probabilidade dos efeitos Compton e fotoelétrico no tecido

humano. O sistema de aquisição não distingue qual o fóton proveniente de espalhamento e qual o fóton que não sofreu alteração em seu percurso. Por essa razão, a escolha adequada da janela de energia pode ajudar na redução deste efeito na imagem (GARKAVIJ, 2010).

Como o corpo humano é composto por órgãos com diferentes densidades, os fótons emitidos pelo radiofármaco absorvidos pelo órgão em estudo são atenuados ou espalhados de diferentes formas. A probabilidade de interação com o meio é chamada de coeficiente de atenuação linear, μ. A relação da intensidade emitida com a transmitida pelo tecido é dada por (PHELPS, 2003):

$$\boldsymbol{I(x) = I_0 e^{-\mu x}} \qquad \textbf{(11)}$$

Onde *I(x)* é a intensidade transmitida pela espessura *x* através do tecido de coeficiente de atenuação linear μ e I_0 é a intensidade inicial.

Na aquisição pelo método SPECT, as imagens obtidas são projeções da fonte interna ao paciente. O sistema de detecção realiza uma rotação ao redor do paciente adquirindo essas projeções e armazenando as informações em cada ângulo. A forma mais conhecida de apresentação dessas projeções é o senograma, que é uma função das intensidades (contagens) ao longo dos ângulos de projeção (figura 9). A partir do senograma, também conhecido como transformada de Radon, é possível aplicar filtros que melhoram a qualidade da imagem, proporcionando, após a reconstrução, uma imagem mais próxima da original do objeto em estudo (ZANZONICO, 2008).

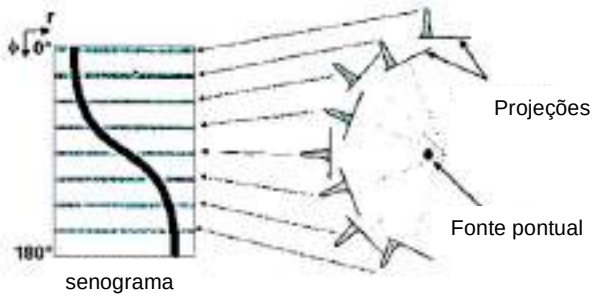

Figura 9. Senograma obtido a partir das projeções de uma fonte pontual com aquisições de 0º a 180º (ZANZONICO, 2008)

Após a obtenção do senograma e da aplicação de possíveis filtros, é necessário realizar a retroprojeção, ou seja, projetar novamente os sinais de acordo com seus ângulos de aquisição para obter a imagem final, que permite avaliações nos 3 planos anatômicos, figura 10. Quanto maior o número de projeções adquiridas, melhor e mais próxima da imagem original será a imagem resultante (POWSNER, 2006).

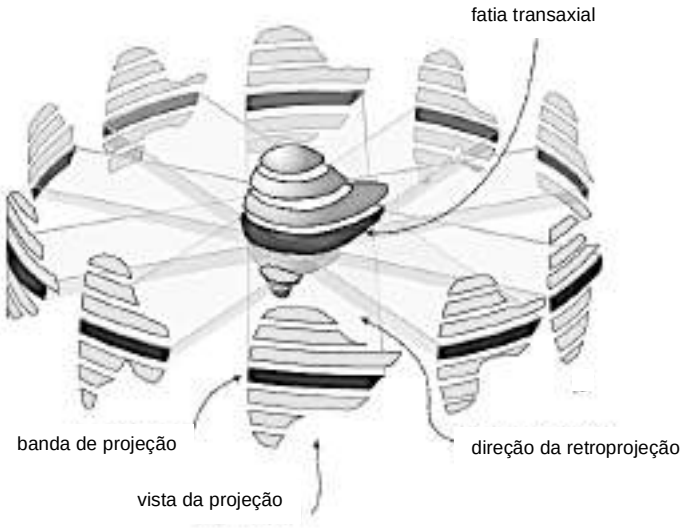

Figura 10. As projeções de um fígado são retroprojetadas para criar fatias transaxiais permitindo assim avaliações nos planos coronal, axial e sagital (POWSNER, 2006)

Para que se obtenha uma imagem adequada das estruturas do estudo, a amostragem dos dados deve respeitar os limites do sistema obedecendo a teoria de Nyquist (NYQUIST, 1928). Se o número de amostras angulares é N e o número de projeções utilizadas para reconstrução é M, portanto:

$$\boldsymbol{M} = \frac{\boldsymbol{\pi}}{\mathbf{2}} . \boldsymbol{N} \qquad (12)$$

Embora a informação de volume proporcionar a eliminação de áreas com superposição dos órgãos, a resolução da imagem no plano axial é limitada quando comparada com a imagem de corpo inteiro por VC. Por isso, para uma quantificação mais completa, os dois métodos deverão ser utilizados e até mesmo combinados com outras técnicas como a CT (SJÖGREEN, 2002).

2.5.3. Conversão das unidades Hounsfield (HU) em densidade

Para cada aquisição por CT, é possível estimar a densidade do tecido em estudo através de experimentos com diferentes materiais. Cada equipamento de CT pode apresentar valores das HU, para um mesmo material, com pequenas variações e, portanto, é necessário encontrar uma curva de calibração, densidade dos materiais por números Housnfield, para cada equipamento (figura 11) (MULL, 1984).

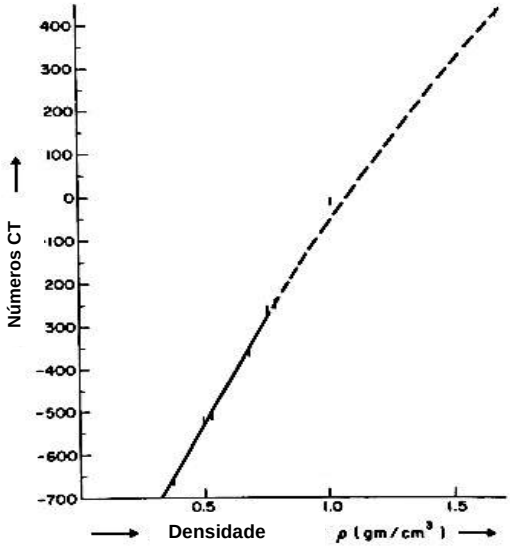

Figura 11. Curva de calibração números Hounsfiled por densidade dos materiais (MULL, 1984)

A relação proposta por Mull em 1984 ainda é utilizada para encontrar correlação entre densidade do material e números Hounsfield (equação 13).

$$\boldsymbol{Hounsfield(x,y) = K\frac{\mu(x,y)-\mu_{água}}{\mu_{água}}} \qquad (13)$$

onde $\mu_{água}$ é o coeficiente de atenuação linear para a água quando submetida a um feixe de energia tipicamente utilizado em equipamentos CT; *K* é uma constante de calibração que depende do tipo de equipamento utilizado; $\mu(x,y)$ é o valor do coeficiente de atenuação linear no pixel de estudo; e unidades *Hounsfield (x,y)*, também chamados de números CT, são os valores obtidos para as regiões em cada equipamento (MULL,1984).

2.5.4. Formação das imagens digitais

O processo de formação das imagens digitais está intimamente ligado ao sistema de detecção utilizado. Um esquema desse procedimento está representado na figura 12. A energia emitida pela fonte de luz é refletida pelo elemento que está sendo analisado. Os sensores recebem essa luz e transformam os sinais analógicos em sinais digitais, com intensidades proporcionais às intensidades que chegam ao sistema. A imagem produzida no monitor é resultado da conversão desses sinais em sinais de vídeo. As imagens digitais podem ser tratadas em notações de matriz (GONZALEZ, 2002) Sendo assim, uma imagem pode ser representada por matrizes com valores discretos e pontuais (Exemplo figura 13).

Com as imagens no formato digital é possível aplicar operações matemáticas para melhorar a qualidade de visualização, padronizá-las e extrair valores de interesse para a quantificação de imagens. Algumas operações matemáticas sobre as imagens são essenciais para a sua quantificação. A imagem armazenada no formato DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine), registra, além das informações do método de aquisição, informações do equipamento e do paciente. Dependendo da quantidade de informações vinculadas e das características de cada equipamento, será determinado o tamanho da imagem em ocupação física no hardware do computador (GONZALEZ,2002).

Para duas imagens adquiridas com detectores posicionados diametralmente opostos, um dos recursos disponíveis para que se defina uma imagem resultante da aquisição, é a média geométrica das imagens. São necessárias algumas operações matemáticas como a multiplicação, raiz quadrada, transformação horizontal, etc, nas matrizes obtidas da imagem ou até mesmo na própria imagem. Embora as imagens sejam tratadas como matrizes, algumas operações como a multiplicação são diferentes no âmbito das imagens. Operações aritméticas em imagens são realizadas pixel a pixel e envolvem apenas uma posição espacial de pixel por vez, de modo que elas possam ser realizadas localmente, ou seja, o resultado da operação na posição (x,y) pode ser armazenado nessa mesma posição em uma das imagens existentes (GONZALEZ,2002).

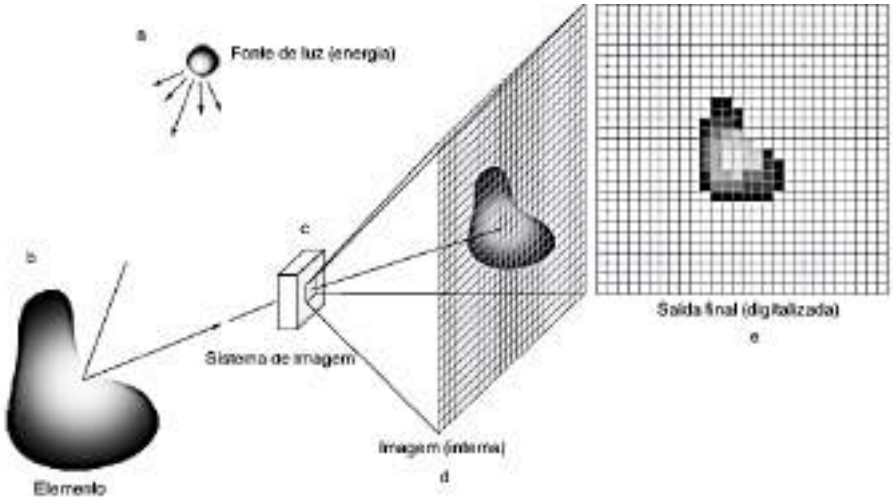

Figura 12. Processo de formação das imagens digitais. a) Fonte de luz; b) Elemento da cena; c) Sistema de detecção dos sinais analógicos; d) Imagem formada internamente dentro do sistema; e) Imagem digitalizada; (Gonzalez, 2002)

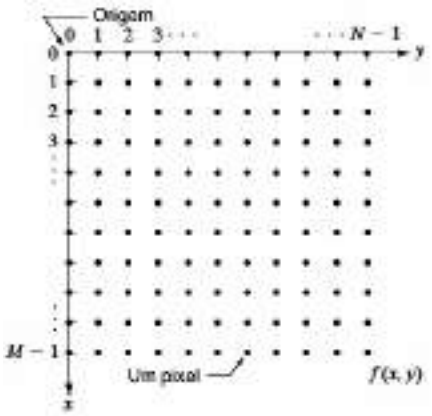

Figura 13. Representação matricial das imagens (Gonzalez, 2002)

2.5.5. Programas

As imagens adquiridas pelo sistema de detecção de uma gama câmara têm como destino final um computador. Neste equipamento, é possível utilizar programas que auxiliam na quantificação das imagens, possibilitando realizar análises clínicas tanto qualitativas quanto quantitativas. Dentre os programas disponíveis no mercado para manipulação de imagens DICOM, é possível destacar dois que são comumente utilizados, OsiriX e ImageJ (IMAGEJ, *Image Processing and Analysis in Java*, *NIH Image software*) (ROSSET, 2004).

Para dosimetria interna, existem diversos programas disponíveis no mercado, como MIRDOSE, OLINDA/EXM, EDIPE, RADAR, dentre outros, que são comumente utilizados (MCPARLAND, 2010). Para a maioria destes, deve-se

fornecer alguns dados indispensáveis como a massa ou volume dos órgãos avaliados (MCPARLAND, 2010).

2.5.6. Segmentação manual

Embora o pós-processamento de imagens tenha evoluído, a segmentação manual continua sendo o padrão ouro para delimitações de regiões de interesse independente da técnica de imagens médicas (DOERING, 2011). De acordo com os órgãos de interesse, é possível acompanhar, nos três planos anatômicos, a delimitação das ROIs; permitindo, assim, a sua união ao final da segmentação originando um volume dessa estrutura. A segmentação automática de imagens tem sido vastamente utilizada na validação de métodos automáticos de segmentação, que, no futuro, terão uma maior exatidão permitindo uma redução significativa no tempo desse processo (DORING, 2011). Nas terapias radionuclídicas, esse método pode auxiliar na obtenção do volume das estruturas segmentadas. Com a densidade do órgão de interesse e volume, pode-se estimar a massa para o cálculo da dose absorvida pelo órgão de interesse.

2.6. Dosimetria através de imagens

Para a elaboração do planejamento da terapia através de dosimetria, alguns parâmetros como a massa do órgão, distância, atividade acumulada e tempo de residência devem ser obtidos. Entretanto, para se obter esses dados, é necessário adotar uma série de procedimentos para não comprometer o planejamento (LASSMANN, 2011).

Um dos fatores mais importantes a serem avaliados na determinação dos efeitos da radiação em um órgão, é a quantidade de energia depositada nele. A dosimetria interna permite estimar a dose absorvida em um órgão a partir de algumas hipóteses. A unidade para a dose absorvida é o Gray (Gy), 1Gy = 1joule/kg ou o rad, 1rad = 100 erg/g = 0,01 Gy. As primeiras formulações de dosimetria interna foram dadas por Marinelli e colaboradores e foram elaboradas supondo-se que a dose do emissor β seja depositada completamente no órgão em questão ou tecido seguindo a seguinte relação (MARINELLI, 1948):

$$\boldsymbol{D_\beta = 73,8\, CE_\beta T} \qquad (14)$$

onde D_β é a dose in rad, *C* é a concentração do nuclídeo no tecido em microcuries por grama, E_β é a média da energia emitida por decaimento do nuclídeo, *T* é a meia-vida do nuclídeo no tecido e o fator 73,8 é o fator de conversão de unidades (STABIN, 2008).

Uma equação genérica e mais completa para a taxa de dose absorvida em um órgão, supondo que a distribuição do material radioativo é uniforme, pode ser expressa como (STABIN, 2008):

$$\dot{\boldsymbol{D}}_{\boldsymbol{T}} = \frac{\boldsymbol{k}\boldsymbol{A}_{\boldsymbol{S}} \sum_{\boldsymbol{i}} \boldsymbol{y}_{\boldsymbol{i}} \boldsymbol{E}_{\boldsymbol{i}} \boldsymbol{\phi}_{\boldsymbol{i}}(\boldsymbol{T} \leftarrow \boldsymbol{S})}{\boldsymbol{m}_{\boldsymbol{T}}} \qquad (15)$$

onde $\dot{D}_T$ é a taxa de dose no alvo de interesse (Gy/s ou rad/h), A_S= atividade (MBq ou µCi) na região da fonte S, y_i= número de radiações com energia E_i emitidas por transição nuclear, E_i = energia da radiação para a i-ésima radiação (MeV), $\phi_i(T \leftarrow S)$ = fração de energia emitida em uma região da fonte que é absorvida na região do alvo, m_T, massa (kg ou g) da região do alvo, e *k* = constante de proporcionalidade (Gy.kg/MBq.s.MeV ou rad.g/µCi.h.MeV).

A constante de proporcionalidade, *k*, inclui vários fatores que são necessários para obtenção da taxa de dose nas unidades desejadas, através das unidades empregadas para outras variáveis. A equação 15 é integrada para fornecer estimativas da dose absorvida, ao invés da taxa de dose. Para calcular a dose acumulada, a taxa de dose deve ser integrada. Na maioria dos casos, o único termo que tem dependência com o tempo é a atividade, portanto, o único termo que deve ser integrado é o termo da atividade. A integral da curva de atividade pelo tempo, isto é, a área abaixo da curva obtida pelas aquisições em diferentes tempos, retorna o número total de desintegrações que ocorreram ao longo do tempo na região de interesse, (figura 14) (STABIN, 2008).

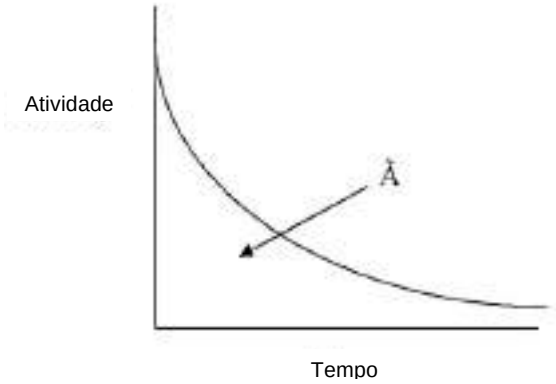

Figura 14. Curva de atividade-tempo para um emissor interno (STABIN, 2008). Ã é a atividade acumulada em função do tempo, que também pode ser obtida com a área sob a curva.

A equação para o cálculo da dose acumulada é dada por:

$$\boldsymbol{D_T = \int \dot{D}_T\, dt = \frac{k\tilde{A}_S \sum_i y_i E_i \emptyset_i(T \leftarrow S)}{m_T}} \qquad (16)$$

onde *D* é a dose absorvida (Gy ou rad) e a quantidade $\tilde{A}_S$ (equação 17) representa a integral de $A_S(t)$, a atividade dependente do tempo dentro de uma região:

$$\tilde{A}_S = \int_0^\infty \tilde{A}_S(t)\, dt = A_0 \int_0^\infty f_S(t) dt \qquad (17)$$

onde A_0 é a atividade administrada ao paciente no instante t=0, e $f_S(t)$ pode ser chamada de função da distribuição fracionada para uma região fonte (fração da atividade administrada presente na região fonte no tempo *(t)*). Em diversos instantes, a função $f_S(t)$ pode ser modelada como a soma de funções exponenciais:

$$f_S(t) = f_1 e^{-(\lambda_1+\lambda_p)t} + f_2 e^{-(\lambda_2+\lambda_p)t} + \cdots + f_N e^{-(\lambda_N+\lambda_p)t} \qquad (18)$$

onde os termos f_1 a f_N representam a fração de captação da atividade administrada do primeiro ao enésimo compartimento das regiões fonte, λ_1 a λ_N representam as constantes de eliminação biológica para esses mesmos compartimentos e λ_P representa a constante de decaimento radioativo para o radionuclídeo de interesse. Qualquer expressão funcional pode ser utilizada para representar o comportamento tempo/atividade, mas exponenciais são mais comumente encontradas (STABIN, 2008).

Uma expressão generalizada para o cálculo de dose interna, pode ser expressa pelas seguintes equações:

$$\boldsymbol{D = N \times DF} \qquad (19)$$

Onde N é o número de transições nucleares que ocorrem na região fonte S (idêntico a $\tilde{A}_S$), e DF é o "fator de dose". O fator DF contém varias componentes, (equação 20) incluindo termos descrevendo os dados de decaimento, frações absorvidas e massas dos órgãos (STABIN, 2008):

$$\boldsymbol{DF(T \leftarrow S) = \frac{k \sum_i y_i E_i \emptyset_i (T \leftarrow S)}{m_T}} \qquad (20)$$

As equações até agora têm resultado no cálculo de dose absorvida (Gy ou rad). A inclusão dos fatores de peso da radiação, w_R, podem levar a mais um passo no cálculo da estimativa de dose equivalente (Sv ou rem). Os fatores de peso da radiação para algumas partículas de alto LET podem não ser iguais a 1 em todos os casos (equação 21):

$$\boldsymbol{DF(T \leftarrow S) = \frac{k \sum_i y_i E_i \emptyset_i (T \leftarrow S) w_{R_i}}{m_T}} \qquad (21)$$

Reescrevendo a equação de dose para diversas fontes e não apenas uma como até esse momento, ela pode ser generalizada na equação 22 (STABIN, 2008).

$$\boldsymbol{D_T = \frac{k \sum_S \tilde{A}_S \sum_i y_i E_i \emptyset_i (T \leftarrow S) w_{R_i}}{m_T}} \qquad (22)$$

Pode-se obter os parâmetros dosimétricos através das imagens do paciente. Para organizar as etapas para o planejamento dosimétrico, Sjögreen, Ljungberg e Strand, em 2002, publicaram um fluxograma que para a quantificação de imagens baseado em três métodos de aquisição de imagens: aquisições em câmara cintilográficas anteriores e posteriores, aquisições cintilográficas de transmissão do radionuclídeo através do corpo do paciente e imagens de tomografia computadorizada. O sistema de coordenadas proposto está representado na parte inferior da figura 15.

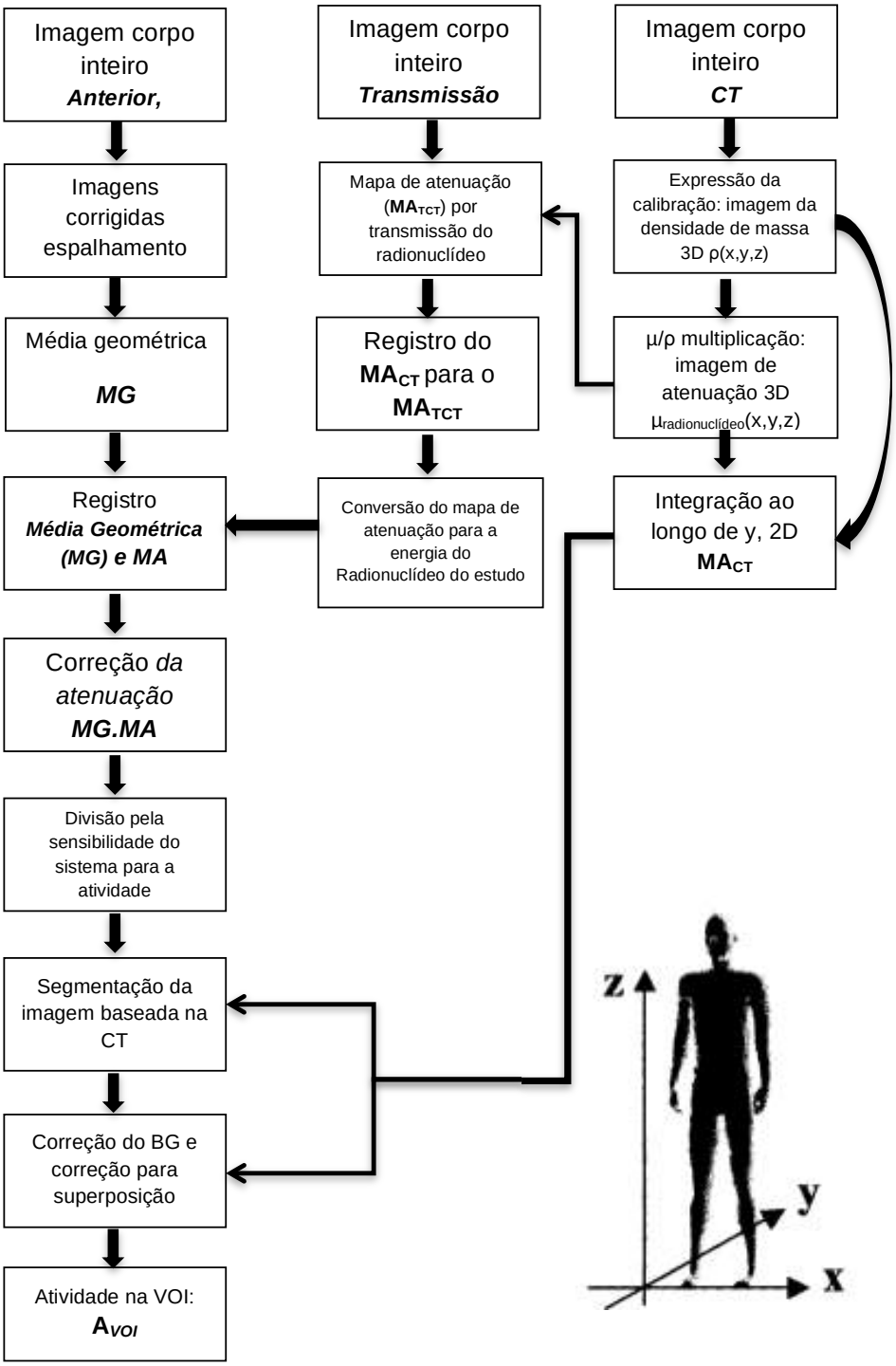

Figura 15. Fluxograma do método de quantificação de imagens utilizando 3 tipos diferentes de imagens (SJÖGREEN, 2002)

2.7. Princípio do traçador

A aplicação de uma dose pré-terapia poderá contribuir para a estimativa da dose terapêutica, seguindo o princípio do traçador. O princípio do traçador prediz que pequenas quantidades de um radiofármaco utilizado para avaliar a distribuição espacial e temporal podem ser utilizadas para estimar grandes quantidades do mesmo radiofármaco no mesmo paciente, equação 23 (AAPM, 2001).

$$\left[\frac{Gy}{MBq}\right]_{terapia}^{tumor/orgão} = \left[\frac{Gy}{MBq}\right]_{diagnóstico}^{tumor/orgão} \qquad (23)$$

CAPÍTULO 3

Pacientes, equipamentos e métodos

O estudo foi dividido em duas etapas: estudo retrospectivo e estudo prospectivo. O estudo retrospectivo foi realizado no Instituto do Câncer do Ceará (ICC) e avaliou imagens de pacientes já tratados. O estudo prospectivo foi realizado no Instituto Nacional de Câncer (INCA), sendo elaborado um protocolo para quantificação de imagens de pacientes que foram posteriormente submetidos a terapias. O estudo prospectivo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do INCA (Anexo A).

3.1. Pacientes

As duas instituições (ICC e INCA) utilizam o mesmo protocolo para seleção de pacientes. Os pacientes do ICC foram subdivididos por ciclo de terapia (tabela 2), enquanto os pacientes do INCA foram subdivididos por ciclo de terapia, IMC, Idade e massa (Tabela 3). O INCA iniciou as terapias com ^{11}Lu em junho de 2010. Para o estudo, foram selecionados 4 pacientes do sexo feminino com 54±17,2 anos, IMC 22,79±1,74 (Tabela 3).

Tabela 2. Número de pacientes do estudo retrospectivo por ciclos de terapia

Ciclo de terapia	Pacientes (n)
1ª	18
2ª	3
3ª	7
4ª	2
5ª	3

Tabela 3. Idade, características físicas e ciclos de terapia dos pacientes do estudo prospectivo

Paciente	Idade (anos)	Massa corporal (kg)	Altura (m)	IMC (Peso/Altura^2)	Ciclos terapia (n)
P1	62	40	1,40	20,40	2
P2	29	56	1,66	20,32	2
P3	68	49	1,47	22,67	2
P4	57	65	1,53	27,76	3

Seleção dos pacientes

1. Triagem: seleção dos pacientes que foram submetidos ao tratamento com ^{177}Lu-DOTA^{0},Tyr^{3}, orientação dos pacientes quanto ao tratamento e seus possíveis resultados e/ou efeitos adversos, assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) pelos pacientes
2. Acompanhamento: Avaliação evolutiva clínica, laboratorial e através de imagens dos pacientes submetidos ao tratamento com ^{177}Lu-DOTA^{0},Tyr^{3}.

Foram considerados elegíveis para submeter-se ao protocolo clínico com ^{177}Lu-DOTA^{0}, Tyr^{3} os pacientes portadores de tumores de origem neuroendócrina metastáticos (comprovados através de estudo anatomopatológico, imunohistoquímico e de imagem) ou tumores carcinóides broncogênicos inoperáveis segundo os critérios de inclusão e exclusão descritos a seguir:

Critérios de inclusão

1. Estudo de cintilografia de corpo inteiro com ^{111}In-DTPA-Octreotideo (Octreoscan) e/ou estudos de ^{177}Lu-DOTA^{0},Tyr^{3} (no máximo 6 meses de antecedência) com captação nos sítios metastáticos igual ou superior à captação hepática normal (sem lesão);
2. Exames hematológicos com os valores abaixo;
    a. Hemoglobina ≥ 5,5g/dL;
    b. Leucócitos ≥ 2000/mm^{3};
    c. Plaquetas ≥ 80000/µL.
3. Provas de função renal mostrando;
    a. Uréia < 10mmol/L;
    b. Creatina sérica < 160 µmol/L;
    c. Clearence de creatina (24horas) > 40mL/min.
4. Bilirrubina total ≤ 3 vezes o limite superior da normalidade;
5. Albumina sérica > 3,0 g/L ou albumina sérica ≤ 3,0 g/L com tempo de protrombina normal;
6. Expectativa de vida > 3 meses;
7. Índice de Karnofsky ≥60;
8. Condições físicas e psicológicas de permanecer 24 horas em área isolada devido ao critério de radioproteção (CNEN, 1996), sem necessidade de auxílio de terceiros, ou quando auxiliados, garantindo os requisitos de

radioproteção – cooperação do paciente.

Critérios de exclusão

1. Gravidez;
2. Lactação;
3. Instabilidade hemodinâmica com necessidade de isolamento;
4. Incontinência urinária de difícil controle;
5. Mielossupressão;
6. Insuficiência renal;
7. Doença metastática em medula óssea;
8. Comprometimento hepático difuso;
9. Radioisoterapia prévia;
10. Necessidade de dose terapêutica acima do limite;
11. Estudo de cintilografia de corpo inteiro com ^{111}In-DTPA-Octreotideo (Octreoscan) negativa.

3.2. Equipamentos

3.2.1. Gama câmara

O ICC dispunha de uma gama-câmara modelo Fortes JS da marca Philips, com dois detectores. No entanto, algumas imagens foram adquiridas em outro sistema que dispunha de apenas um detector Millenium MPR da marca GE.

No INCA, foram utilizadas duas gama câmaras, sendo a BrightView XCT da marca Philips e a Millenium MG da fabricante GE.

Para avaliar o desempenho da câmara de cintilação para imagens de qualquer radionuclídeo, são necessários ao menos alguns testes como: uniformidade, centro de rotação, linearidade, resolução espacial, resolução energética, taxa máxima de contagem e teste de radiação de fundo (CNEN, 1996). Com exceção da avaliação do centro de rotação, que é fundamental em aquisições tomográficas, sistema SPECT, todos os outros são parâmetros importantes para garantir a qualidade da imagem em aquisição plana.

No equipamento de aquisição de imagens do INCA são realizados e registrados os testes requeridos pela Norma CNEN-NN-3.05 (CNEN, 1996).

3.2.2. Simulador tipo “flood”

O simulador tipo “flood” foi confeccionado em acrílico no IRD/CNEN. É, completamente vedado contra vazamentos, com dimensões externas de 58,00 x 45,7 x 2,3 cm e dimensões internas de 41,1 x 53,4 x 1,3 cm. A capacidade em volume é de aproximadamente 2853,2 cm^3, (figura 16).

Figura 16. Flood para o mapa de atenuação

O “flood” recebeu aproximadamente 185 MBq (5 mCi) de atividade de ^{177}Lu. Para homogeneizar o sistema, em uma primeira etapa, o “flood” não foi preenchido completamente e foram realizados movimentos do tipo balanço nos eixos longitudinal e transversal durante 5 minutos. Finalizou-se o preenchimento, e posteriormente, durante 1 minuto, foram repetidos os movimentos de balanço. Antes da realização das imagens o sistema ficou em repouso por 10 minutos.

3.2.3. Fontes-padrão

Estudo retrospectivo

Foram enviadas 2 fontes-padrão preparadas pelo LNMRI/IRD nos meses de novembro e dezembro de 2009 (Anexos B1 e B2), porém o ICC não recebeu as doses terapêuticas de ^{177}Lu programadas devido a problemas de importação e não foi possível preparar os mapas de atenuação dos pacientes.

Estudo prospectivo

Para elaboração das fontes-padrão, foram retiradas alíquotas das doses disponibilizadas aos pacientes. O LNMRI/IRD elaborou as fontes e disponibilizou os

certificados de calibração. Em 27/10/2010 foi usada fonte-padrão fornecida pelo LNMRI com concentração de atividade de 85,040MBq/g e incerteza padrão de 0,61% (k=1). O valor utilizado como a meia-vida física do ^{177}Lu foi de 6,681±0,20% dias, para k=2 e um nível de confiança de 95%. Ambas as incertezas avaliadas asseguram uma incerteza menor do que 5% para a calibração dos calibradores de radionuclídeos para o ^{177}Lu (REZENDE, 2011). Em 13/12/2011, foi preparada uma nova fonte-padrão pelo LNMRI/IRD (Anexo B3). Foi preparada uma alíquota (Figura 17) do mesmo lote fornecido pelo IPEN/CNEN/SP para a terapia dos pacientes.

Figura 17. Preparação de fonte-padrão: (a) extração de alíquota do ^{177}Lu e (b) pesagem na balança de precisão

3.2.4. Medidor de atividade

No INCA, foi utilizado o medidor de atividade marca Capintec, modelo CRC-25R, o qual possui as seguintes especificações:

- Dimensões: 26 cm de profundidade x 6 cm de diâmetro;
- Faixa de leitura: ajuste automático, até 250 GBq (6 Ci);
- Resolução: 0,001 MBq (0,01 µCi);
- Eletrômetro: Exatidão melhor do que ± 2%; Linearidade: dentro de ± 2%;
- Tempo de resposta: 4 a 16 segundos;
- Repetitividade : com ± 1% nas 24 horas ligado.

Todos os procedimentos terapêuticos devem ter as doses individuais calculadas e registradas (IAEA, 1996). A atividade nominal especificada no protocolo médico deve ser igual à atividade efetivamente administrada ao paciente. No procedimento de avaliação da atividade podem existir incertezas significativas se certos cuidados não forem tomados, entre as quais: recipiente e volume (geometria) da amostra; posição da amostra no interior do sistema detector; densidade e

homogeneidade da amostra; atividade da amostra e impurezas radioquímicas, radionuclídicas e químicas. Para cada geometria, as atividades mensuradas em um medidor de atividade devem ser corrigidas conforme o seu fator de correção. Para a geometria do frasco da fonte-padrão esse fator foi 1. Deve ser utilizada uma fonte-padrão do mesmo radionuclídeos utilizado para terapia e essa deverá ter rastreabilidade ao sistema metrológico (IWAHARA et al, 2002).

No medidor de atividade do INCA são realizados e registrados os testes requeridos pela agência reguladora como: linearidade, precisão, exatidão e reprodutibilidade (CNEN, 1996)

3.3. Programas

3.3.1. Programa para aquisição de imagens

O programa de aquisição das imagens da gama câmara é o GENIE Acq da marca GE. As imagens de pesquisa de corpo inteiro (PCIs) foram realizadas antes da dose terapêutica e após a administração da dose. Antes da administração, foram realizadas duas imagens com o “flood” preenchido com ^{177}Lu-Octreotato com aproximadamente 185MBq (5 mCi). Destas, a primeira imagem foi adquirida com o detector anterior e o “flood”; na segunda imagem foi adquirida com o conjunto “flood”-paciente, onde o paciente permaneceu na mesa e o detector anterior adquiriu a imagem dos fótons que são transmitidos através do paciente. Nos intervalos de 24 h, 72 h e 192 h, foram adquiridas imagens do paciente após a dose terapêutica. As imagens com o paciente foram realizadas na mesma posição, para garantir a reprodutibilidade do posicionamento. Essa reprodutibilidade é necessária para que não haja diferenças de posição quando forem aplicados procedimentos matemáticos nas imagens, combinando umas com as outras.

3.3.2. Programa para organização das imagens

As imagens armazenadas no sistema de processamento e compartilhamento do setor foram exportadas para mídias digitais (cd’s), retirada a identificação do paciente e disponibilizadas. Não foi realizado nenhum processamento nas imagens originais obtidas pela gama câmara. Em um computador pessoal com sistema operacional MAC OS, foram importadas as imagens para o programa *OsiriX* versão 3.9, (figura 18), para organizá-las de acordo com a codificação numérica do paciente

(Rosset, 2004). Essas imagens foram exportadas para pastas específicas de acordo com o ciclo da terapia

Figura 18. Organização das imagens dos pacientes

3.3.3. Programa para quantificação das imagens

O programa *ImageJ*, desenvolvido pelo NIH, foi utilizado para pós-processamento das imagens (figura 19). Este programa simplifica os processamentos matemáticos necessários para o tratamento das imagens, sem a necessidade de elaborar ferramentas adicionais, embora o programa permita esse tipo de implementação. Os passos principais para o pós-processamento foram:

1. Todas as imagens foram importadas pelo método de arrastar e soltar ("drag and drop").
2. As imagens foram gravadas no formato DICOM e, para confirmar qual o tipo de imagem que estava sendo utilizada e os parâmetros de aquisição, foi aberto o cabeçalho ("header") de cada imagem para verificação com o comando "*command + i*", correspondente à função "show info";
3. Após verificado o *header*, as imagens foram organizadas de maneira que se iniciou as operações. Sendo as imagens adquiridas com os mesmos parâmetros, incluindo a matriz, as operações foram realizadas pontualmente de acordo com sua localização e não em acordo com a forma matemática tradicional de multiplicação de matrizes. A ferramenta utilizada para as operações matemáticas nas imagens foi disponibilizada no módulo *"Process-Image calculator"*;
4. Para a extração da raiz quadrada das imagens resultantes, usou-se a ferramenta *"Process-Math-Square Root"*;

5. Para delimitar as ROI's do estudo foi utilizada a opção *"Polygon selections"* e desenhada ponto a ponto a o redor das regiões de interesse.
6. Para salvar a ROI do estudo foi habilitada a ferramenta em *"Analyze-Tools-Roi Manager"* , selecionada "*Add[t]*" para adicioná-la à lista de ROIs utilizadas. Para renomear a ROI, selecionou-se a opção *"Rename"* no *Roi Manager"* e posteriormente para salvá-la em um destino adequado, selecionou-se *"More-Save"* para o destino.
7. Para determinar os valores obtidos pelas ROIs, selecionou-se a opção *"Analyze-Set Measurements"* em seguida as opções adequadas. Para obter esses valores executou-se o comando *"command+M"* e, automaticamente, encontrou-se os valores selecionados em "Set Measurements".

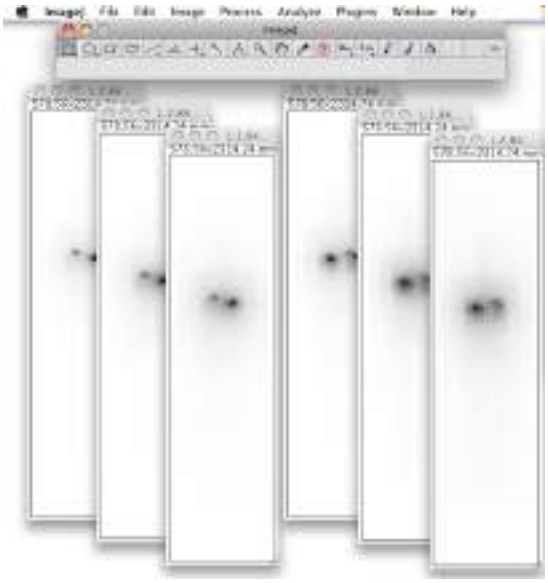

Figura 19. Imagens das três janelas de energia anteriores e posteriores no ImageJ

A aquisição das imagens é realizada por detectores diametralmente opostos. Para que seja possível trabalhar com uma única imagem, é preciso transformar horizontalmente uma das imagens, multiplicá-las e, por fim, extrair a raiz quadrada desses valores (média geométrica), (figura 20).

Para a obtenção do volume dos órgãos de interesse pode ser utilizado o programa *OsiriX*, onde é possível visualizar os três planos e juntar as ROIs definidas nas imagens, gerando um volume de interesse utilizando a imagem de CT (figura 21).

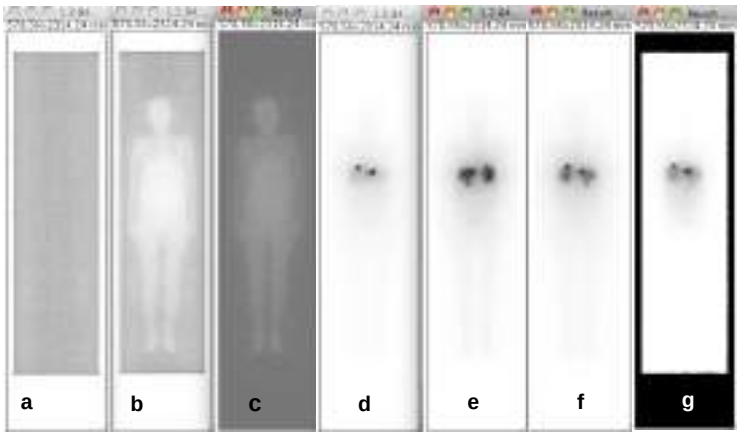

Figura 20. a) flood; b) flood + paciente, c) mapa de atenuação ($\boldsymbol{b/a}$); d) imagem anterior; e) imagem posterior; f) média geométrica da imagem($\sqrt{\boldsymbol{d.e}}$) e g) imagem final ($\sqrt{\frac{\boldsymbol{d.e}}{\boldsymbol{c}}}$)

Figura 21. Tela do programa OsiriX mostrando o resultado do volume do rim direito

3.3.4. Programa para estatística

Para as análises estatísticas, foi usado o programa SPSS v.10 e realizado t-test e correlação de Pearson para avaliar as diferenças estatísticas entre suas médias e a correlação entre os métodos para os dados obtidos de cada uma das ROIs.

3.5. Métodos

3.5.1. Estudo retrospectivo

O protocolo adotado pelo Instituto do Câncer do Ceará (ICC), entre 2007 e 2009, consistia na aquisição de imagens anteriores e posteriores simultâneas do paciente nos intervalos de 24 h, 72 h e 168 h após a administração de 7,4GBq (200mCi) de ^{177}Lu-DOTA^{0},Tyr^{3} em aplicação única. O paciente seria submetido a até 4 ciclos com intervalos de 6 a 9 semanas entre as administrações.

Para analisar os parâmetros de aquisição, todas as imagens foram importadas para o programa *ImageJ* e agrupadas conforme as seguintes informações disponíveis no cabeçalho associado a cada imagem: a) nome do paciente; b) data de aquisição; c) tipo de equipamento; d) janela de energia; e) tipo de colimador. Os pacientes foram classificados por equipamento, características da aquisição e ciclo da terapia. Foram avaliadas qualitativamente imagens de 33 pacientes submetidos à terapia de tumores neuroendócrinos com ^{177}Lu.

3.5.2. Estudo prospectivo

Teste de sensibilidade do equipamento

Foi realizado o teste de sensibilidade do equipamento com fonte-padrão fornecida pelo LNMRI/IRD e calculada a sensibilidade do sistema para a estimativa da atividade. Foram adquiridas imagens das fontes-padrão com aproximadamente 24 h, 72 h e 192 h após a data e horário da aferição das mesmas. As imagens das fontes-padrão foram adquiridas nas datas das aquisições de imagens dos pacientes, para que dessa forma, fosse observado o decaimento físico conhecido e o obtido pelo sistema de detecção.

Medição da atividade de ^{177}Lu e imagem anterior à administração da dose terapêutica

A atividade da dose terapêutica, de aproximadamente 7,4 GBq (200 mCi) encaminhada pelo IPEN/CNEN, foi mensurada no calibrador de dose Capintec CRC-25R e desta foi retirada uma alíquota para confecção da fonte-padrão.

Registros do posicionamento do paciente

Os parâmetros de posicionamento do detector em relação a cada: paciente, altura e posição da mesa, são registrados em planilha (figura 22), para garantir a reprodutibilidade entre as imagens para cada ciclo da terapia.

Figura 22. Planilha utilizada para reprodutibilidade dos mesmos parâmetros de aquisições entre as

imagens de um mesmo ciclo dos pacientes.

Aquisição da imagem de transmissão cintilográfica

Para o mapa de atenuação dos pacientes utilizou-se um “flood” preenchido com aproximadamente 185 MBq (5 mCi) de ^{177}Lu (figura 16). As imagens foram adquiridas com o paciente e o “flood” (*I* – imagem de transmissão), sendo o “flood” posicionado no detector posterior ao detector de aquisição, e também, apenas do “flood” sem o paciente (I_0 – imagem sem meio atenuador). Para obtenção das imagens por varredura, *I* e I_0, utilizou-se a mesma velocidade de mesa, comprimento, janelas de energia e posicionamento do paciente que foram utilizados nas aquisições das imagens planares.

As imagens foram adquiridas nos dois picos principais de emissão gama do ^{177}Lu e nas janelas adjacentes aos mesmos para correção do espalhamento, (tabela 4 e figura 23).

Tabela 4. Janelas de energia utilizadas para as aquisições das imagens

Radionuclídeo	**Fotopico (keV)**	**Janela *FP* (keV)**	**Janela *EsqP* (keV)**	**Janela DirP (keV)**
^{177}Lu	112,94	101,7 - 124,3	90,4 - 101,7	124,3 - 135,6
	208,36	187,5 - 229,2	166,6 - 187,5	229,2 - 250,0

Janela *FP*: janela utilizada para o fotopico principal; Janela *EsqP*: janela de energia para correção do espalhamento das energias mais altas à esquerda dos fotopicos principais; Janela *DirP*: janela de energia para correção do espalhamento das energias mais baixas à direita dos fotopicos principais.

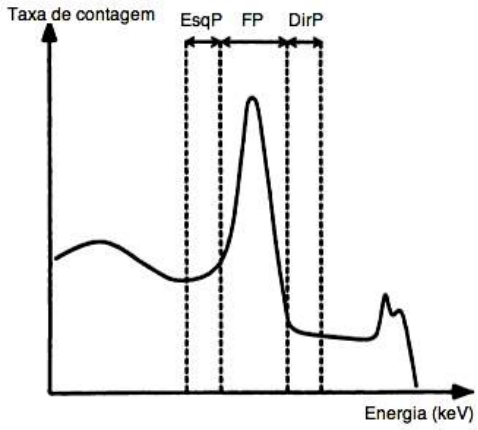

Figura 23. Janelas de energia para correção do espalhamento para um fotopico de emissão do ^{177}Lu. *EsqP* é a janela adjacente à esquerda da janela do fotopico principal (*FP*) e *DirP* é a janela adjacente do fotopico à direita.

Administração da dose terapêutica e registros

Depois de realizado o mapa de atenuação do paciente, este é internado e preparado para a administração da dose terapêutica no quarto terapêutico. A atividade administrada a cada paciente foi de 7,4 GBq (200 mCi), independente do índice de massa corporal (IMC) e ciclo da terapia. O ^{177}Lu é combinado com aminoácidos que estimulam a excreção do material que não é absorvido pelos órgãos de interesse, reduzindo a retenção e possíveis efeitos colaterais indesejáveis do tratamento. O material é administrado por bomba infusora e os pacientes mantidos nos quartos terapêuticos da instalação até serem respeitados as taxas de doses externas para liberação (equivalente a 30 mCi), que é a mesma utilizada para Iodo pois não há protocolo específico para o ^{177}Lu (CNEN, 1996). A atividade de ^{177}Lu é determinada no medidor de atividade da radiofarmácia, sendo anotado o horário da medição. Quando o material é administrado ao paciente, o novo horário é registrado no prontuário do paciente. Para cálculo da atividade administrada, foi calculado o decaimento entre o horário da medição e o horário da administração.

Aquisição de imagens após a dose terapêutica

Foram realizadas aquisições de imagens planares (anteriores e posteriores) e SPECT em 24, 72 e 192 horas aproximadamente após a dose terapêutica, nas janelas de energia apresentadas na tabela 2.

Disponibilização e organização das imagens

As imagens foram processadas na estação de trabalho da instituição, seguindo os protocolos já adotados para avaliação das imagens, e disponibilizadas em mídias digitais com os pacientes anonimizados. As imagens dos pacientes foram importadas para o programa *OsiriX* e exportados para pastas específicas de acordo com paciente e ciclo.

Seleção das Regiões de interesse (ROI) e método de contagens

As imagens anteriores e posteriores do fotopico principal foram importadas para o programa *ImageJ*. Foi selecionada uma das imagens na qual os órgãos de interesse (rins, fígado e corpo inteiro) apresentaram melhor visualização das regiões de interesse. Independente da imagem utilizada foi possível realizar a rotação da imagem em seu eixo vertical, podendo assim utilizar as ROIs que foram definidas tanto na imagem posterior quanto na anterior. As ROIs definidas no *ImageJ* foram salvas utilizando a ferramenta *ROI manager*. Dessa forma, as ROIs puderam ser utilizadas em todas as imagens, incluindo no mapa de atenuação do paciente, elaborado seguindo a equação (6). Os valores de contagem foram obtidos e reportados em tabelas de acordo com o paciente e o órgão de estudo. Com os valores de contagem de todas as imagens foi aplicado o método de média geométrica (figura 20) e combinado com a sensibilidade do equipamento para estimar a atividade na região de interesse.

Método de intensidade do pixel

O mesmo procedimento adotado para as regiões de interesse pelo método de contagens foi aplicado para o método de intensidade do pixel, pois são variáveis diretamente proporcionais. Entretanto, quando combinadas com o mapa de atenuação e operações de divisão à uma perda da proporcionalidade.

Avaliação dos métodos propostos

Para ambos os métodos, contagens e imagens, foi avaliada a influência do mapa de atenuação e das janelas de espalhamento em relação à qualidade da imagem e, consequentemente, da melhor definição para traçar as ROIs. A principal diferença entre os métodos é que no método de contagens, as contagens são

extraídas em todas as imagens adquiridas do paciente. Pelo método de intensidade do pixel, as ROIs são definidas nas imagens com melhor projeção do órgão, salvas e aplicadas no final da operação com as imagens, não sendo necessário adquirir os valores em cada uma delas, somente na imagem resultante.

Para o método de contagens:

Foram aplicadas 4 formas de avaliação das contagens de acordo com o método de aquisição. Considerando:

1. O fotopico principal;
2. O fotopico principal e o mapa de atenuação;
3. O fotopico principal e as janelas adjacentes de energia;
4. O fotopico principal, as janelas adjacentes e o mapa de atenuação.

Para o método de intensidade do pixel:

Foram aplicadas 12 formas de avaliação da intensidade de acordo com o método de aquisição para uma paciente. Considerando:

1. O fotopico principal;
2. O fotopico principal (adicionando 1 a todas as intensidades de pixel para eliminar os zeros das imagens, eliminando problemas matemáticos nas divisões);
3. O fotopico principal e o mapa de atenuação (Raiz quadrada no final da equação);
4. O fotopico principal e o mapa de atenuação (Raiz quadrada no final da equação; adicionando 1 a todas as intensidades de pixel para eliminar os zeros das imagens, eliminando problemas matemáticos nas divisões);
5. O fotopico principal e o mapa de atenuação (Raiz quadrada nos termos da equação);
6. O fotopico principal e o mapa de atenuação (Raiz quadrada nos termos da equação; adicionando 1 a todas as intensidades de pixel para eliminar os zeros das imagens, eliminando problemas matemáticos nas divisões);
7. O fotopico principal e as janelas adjacentes de energia;

8. O fotopico principal e as janelas adjacentes de energia (adicionando 1 a todas as intensidades de pixel para eliminar os zeros das imagens, eliminando problemas matemáticos nas divisões);
9. O fotopico principal, as janelas adjacentes e o mapa de atenuação (Raiz quadrada no final da equação);
10. O fotopico principal, as janelas adjacentes e o mapa de atenuação (Raiz quadrada no final da equação; adicionando 1 a todas as intensidades de pixel para eliminar os zeros das imagens eliminando problemas matemáticos nas divisões);
11. O fotopico principal, as janelas adjacentes e o mapa de atenuação (Raiz quadrada nos termos da equação);
12. O fotopico principal, as janelas adjacentes e o mapa de atenuação (Raiz quadrada nos termos da equação, adicionando 1 a todas as intensidades de pixel para eliminar os zeros das imagens, eliminando problemas matemáticos nas divisões).

A grande vantagem para a adoção do método de intensidade do pixel, é reduzir a quantidade de procedimento para extração do valor da atividade absoluta no órgão. Com o método de intensidade do pixel é possível extrair um valor apenas de cada região de interesse em uma única imagem. No método de contagem, em cada uma das imagens se faz necessário adquirir o número de contagens para as ROIs para que se obtenha o valor de atividade absoluta.

As regiões de interesse selecionadas foram: rins, fígado e corpo inteiro. Para os métodos utilizados (4 métodos de contagem e 12 de imagem), obteve-se para o paciente “piloto”, cerca de 432 regiões de interesse, com 288 ROIs para o método de contagens e 144 ROIs para o método por intensidade do pixel. Considerando-se que este paciente realizou 2 ciclos de terapia, foram quantificadas 864 ROIs.

Volume das estruturas de interesse

A densidade de um material é definida como a razão da massa pelo volume do objeto. Para definir o volume das estruturas desse estudo, utilizou-se o programa *Osirix*. As estruturas de interesse foram segmentadas da imagem SPECT instruído por um radiologista.

Estimativas de atividade acumulada

A partir das imagens adquiridas nos intervalos de 24 h, 72 h e 192 h, foram traçadas curvas com o percentual da atividade nos instantes t dividido pela atividade injetada, sendo possível estimar a eliminação do radioisótopo dos órgãos de interesse. Ao integrar esta curva pode-se estimar a atividade acumulada.

Testes com objeto simulador

Foi utilizado o objeto simulador, NEMA/IEC 2001 PET PHANTOM para avaliar a resolução espacial do sistema SPECT em meio com radiação de fundo não desprezível. O objeto simulador tem regiões que possibilitam simular o corpo do paciente, o pulmão e seis esferas com diferentes dimensões para simular lesões (figura 24). As esferas tinham diâmetros de 10,13,17,22,28 e 37 mm com volumes mensurados de 0,6 mL, 1,2 mL, 3,0 mL, 6,0 mL, 12,2 mL, e 27,0 mL respectivamente (tabela 5). A atividade inserida no tronco foi de 47,471 MBq (1,283 mCi), aproximadamente 22,5% da atividade das esferas.

Tabela 5. Volume (mL) e atividade (MBq) das esferas

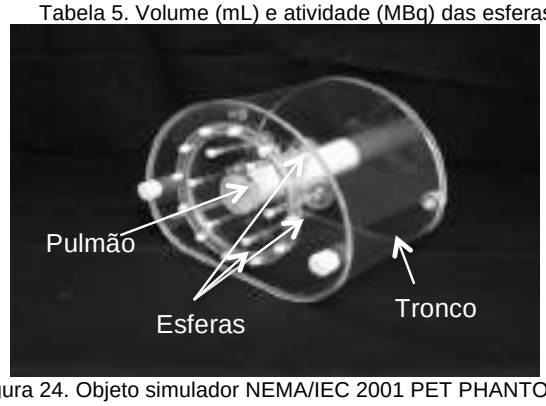

Figura 24. Objeto simulador NEMA/IEC 2001 PET PHANTOM da DATA SPECTRUM CORPORATION

Estudo de Caso

Foi estudado um paciente do gênero masculino (PM) o qual apresentava um tipo diferente de tumor neuroendócrino, com origem na tireoide. Para esse paciente, foi utilizado um SPECT/CT da marca Philips, modelo BrightView XCT. Para esse paciente, em específico, foi utilizado colimador de média energia de propósito geral (MEGP), e as imagens foram adquiridas com apenas a janela de maior energia de emissão gama do ^{177}Lu (208 keV), com correção para o espalhamento nessa energia.

CAPÍTULO 4

Resultados e Discussão

4.1. Estudo retrospectivo

Dezenove pacientes tiveram imagens realizadas em equipamento Philips, 9 pacientes em equipamento GE e 5 pacientes com imagens realizadas em ambos os equipamentos. Foram usados colimadores de alta e baixa energia. As janelas de energia variaram entre 101,6-124,2 keV, 180,9-221,2 keV e 187,6-229,2 keV. As velocidades de varredura variaram entre 2-3 pixels/s e 1,6-2,4 pixels/s nos equipamentos Philips e GE, respectivamente (figura 25).

As imagens dos pacientes em que os ciclos de terapia foram realizados em um mesmo equipamento, ocorreram variações nos parâmetros de comprimento de varredura, posição do paciente na mesa, janelas de energia, colimador e velocidade de varredura.

O estudo foi importante para como treinamento, para familiarização do protocolo da terapia. e para identificação dos parâmetros necessários para aquisição, processamento e quantificação absoluta das imagens.

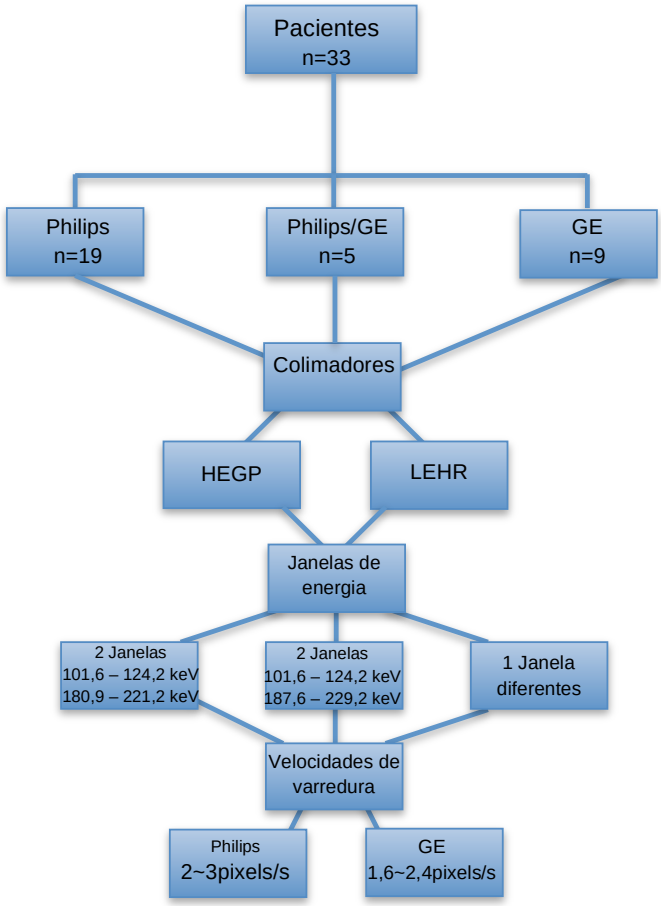

Figura 25. Diagrama dos dados obtidos dos pacientes do estudo retrospectivo

4.2. Estudo prospectivo

Um dos pacientes (**P1**) foi aleatoriamente escolhido para que fossem aplicados todos os métodos propostos com a finalidade de definir o método mais rápido, confiável e viável para ser aplicado nos demais pacientes. Para os outros 3 pacientes, as imagens resultantes do “flood” sem paciente, “flood” e paciente, mapa de atenuação resultante, imagens anteriores e posteriores, média geométrica e imagem final (corrigida pela transmissão), foram qualitativamente similares entre os mesmos.

O número de processos de avaliação e os valores extraídos por método (contagem ou imagem) são mostrados na tabela 6. Quanto maior o número de processos por órgão e maior o número de valores extraídos, maior o tempo despendido para obtenção dos mesmos.

Tabela 6. Número de processos de avaliação por órgão e número de valores extraídos por método de avaliação de imagem

Métodos	Contagem				Imagem				Análise de dados		Número de processos por órgão	Valores extraídos
	Janela Principal	Atenuação	FLOOD	3 Janelas	Janela Principal	Atenuação	FLOOD	3 Janelas	Correção Pixel	Raiz		
1	x										3	2
2	x	x	x								5	4
3				x							9	6
4		x	x	x							11	8
5					x						3	1
6					x				x		5	1
7					x	x	x				6	1
8					x	x	x			x	7	1
9					x	x	x		x		14	1
10					x	x	x		x	x	15	1
11								x			8	1
12								x	x		14	1
13						x	x	x			10	1
14						x	x	x		x	11	1
15						x	x	x	x		15	1
16						x	x	x	x	x	16	1

O tempo despendido para o aprendizado dos procedimentos necessários para a manipulação dos dados e dos programas foi bastante expressivo. A otimização nos processos, possibilitou que no último paciente fosse necessária cerca de 1 h e 20 min para quantificar 4 regiões de interesse e obter os valores de referência para a terapia de 1 paciente, ou avaliar sua eficácia segundo os passos citados em 3.3.3 (Programa para quantificação de imagens).

Os valores absolutos obtidos diretamente do programa, utilizando os métodos, não agregam informações significativas para o estudo e, por isso, faz-se necessário correlacionar os dados, sob as mesmas condições, com os obtidos para a fonte-padrão. Diferente dos pacientes, não foi obtido um mapa de atenuação da fonte-padrão, apenas as imagens nas energias principais de emissão e com a correção para o espalhamento. Com os valores de referências de intensidade do pixel e contagens, relacionados com as atividades nas datas em que foram adquiridas as imagens das fontes-padrão, foi obtida a estimativa de atividade residual de corpo inteiro, rins e fígado dos pacientes do estudo, estimando-se também, a meia-vida efetiva de cada umas das regiões supracitadas. A tabela 7 mostra os resultados obtidos para a paciente P1, como modelo adotado para os demais pacientes.

Tabela 7. Resultados dos métodos de contagens para a paciente P1 do estudo e seus respectivos ciclos de terapia (percentual da atividade pela atividade administrada)

Ciclo 1 P1	Órgãos/Atividade	Sem mapa, sem janela		Sem mapa, com janela		Com mapa, sem janela		Com mapa, com janela	
Ativ. administrada (MBq)	7/21/10 15:33	Ativ.(MBq)	%	Ativ.(MBq)	%	Ativ.(MBq)	%	Ativ.(MBq)	%
7659	Rim direito	175.75	2.29	129.13	1.69	393.68	5.14	334.48	4.37
	Rim esquerdo	158.36	2.07	118.03	1.54	349.65	4.57	300.81	3.93
	Rim esquerdo parcial	104.34	1.36	74.74	0.98	228.29	2.98	190.55	2.49
	Fígado	677.84	8.85	532.43	6.95	1303.05	18.19	1227.86	16.03
	PCI	2960.37	38.65	2142.30	27.97	4186.94	54.41	3159.80	41.26
Ciclo 2 P1	10/6/10 4:43 PM	Ativ.(MBq)	%	Ativ.(MBq)	%	Ativ.(MBq)	%	Ativ.(MBq)	%
Ativ. administrada (MBq)	Rim direito	144.30	1.95	110.63	1.49	337.44	4.55	293.41	3.96
7411.1	Rim esquerdo	88.43	1.19	65.49	0.88	229.03	3.09	198.69	2.68
	Fígado	437.71	5.91	345.21	4.66	960.52	12.96	840.27	11.34
	PCI	2792.39	37.68	2033.15	27.43	4075.18	54.99	3079.14	41.55
Ciclo 1 P1	Órgãos/Atividade	Sem mapa, sem janela		Sem mapa, com janela		Com mapa, sem janela		Com mapa, com janela	
Ativ. administrada (MBq)	7/23/10 13:55	Ativ.(MBq)	%	Ativ.(MBq)	%	Ativ.(MBq)	%	Ativ.(MBq)	%
7659	Rim direito	101.01	1.32	73.63	0.96	227.95	2.97	190.55	2.49
	Rim esquerdo	95.83	1.25	71.78	0.94	212.01	2.77	183.15	2.39
	Rim esquerdo parcial	64.75	0.85	46.25	0.60	140.97	1.84	117.66	1.54
	Fígado	507.64	6.63	404.78	5.29	1068.60	13.96	932.77	12.18
	PCI	1754.17	22.90	1265.03	16.52	2469.38	32.24	1865.54	24.36
Ciclo 2 P1	10/8/10 4:48 PM	Ativ.(MBq)	%	Ativ.(MBq)	%	Ativ.(MBq)	%	Ativ.(MBq)	%
Ativ. administrada (MBq)	Rim direito	81.40	1.10	62.90	0.85	190.18	2.57	166.13	2.24
7411.1	Rim esquerdo	53.65	0.72	39.59	0.53	138.38	1.87	120.25	1.62
	Fígado	275.28	3.71	219.41	2.96	604.21	8.15	534.28	7.21
	PCI	1545.86	20.86	1117.77	15.08	2255.89	30.44	1692.75	22.84
Ciclo 1 P1	Órgãos/Atividade	Sem mapa, sem janela		Sem mapa, com janela		Com mapa, sem janela		Com mapa, com janela	
Ativ. administrada (MBq)	7/28/10 15:14	Ativ.(MBq)	%	Ativ.(MBq)	%	Ativ.(MBq)	%	Ativ.(MBq)	%
7659	Rim direito	30.71	0.40	25.53	0.33	69.16	0.90	66.23	0.86
	Rim esquerdo	31.45	0.41	23.31	0.30	69.56	0.91	59.67	0.78
	Rim esquerdo parcial	21.46	0.28	15.17	0.20	46.99	0.61	38.85	0.51
	Fígado	179.08	2.34	142.82	1.86	377.40	4.93	328.93	4.29
	PCI	650.09	8.49	455.84	5.95	915.01	11.95	672.29	8.78
Ciclo 2 P1	10/13/10 5:06 PM	Ativ.(MBq)	%	Ativ.(MBq)	%	Ativ.(MBq)	%	Ativ.(MBq)	%
Ativ. administrada (MBq)	Rim direito	27.38	0.37	20.72	0.28	63.64	0.86	56.13	0.74
7411.1	Rim esquerdo	16.65	0.22	11.84	0.16	42.92	0.58	36.26	0.49
	Fígado	93.24	1.26	74.37	1.00	204.98	2.77	181.30	2.45
	PCI	568.69	7.67	398.12	5.37	829.91	11.20	603.10	8.14

Quando comparados os dados dos métodos de contagens do paciente P1 (t-test) foi observado que o mapa de atenuação tem uma influência significativa ($p<0,05$) nos resultados obtidos quando comparados aos resultados utilizando as janelas de espalhamento nas imagens ($p >0,05$). Quando comparados os métodos de intensidade do pixel, foi observado que o mapa de atenuação exerce também uma influência significativa nos resultados obtidos ($p<0,05$), entretanto a correção dos pixels de valor zero não tem este efeito ($p>0,05$). Quando aplicada a correlação de Pearson para os métodos de contagem, os resultados obtidos têm forte correlação ($r>0,7;p<0,001$), entretanto, quando avaliados os picos principais com e sem mapa de atenuação, e os métodos com a correção para o espalhamento com e sem mapa de atenuação, os valores obtidos foram mais próximos de $r=1$ e $p<0,05$ ($r>0.99;p<0,001$).

Os métodos de imagem apresentaram forte correlação significativa entre si (r>0.96;p<0,001), mesmo quando correlacionados com a presença ou ausência do mapa de atenuação nos métodos. Ambos os métodos foram comparados e observada uma forte correlação significativa entre todos eles (0,73≤r≤1,00; p<0,001). Não houve diferenças significativas entre a correção dos pixels de valor zero e o instante em que foram aplicadas as raízes quadradas para o cálculo da média geométrica. Foram utilizados apenas 8 métodos como base tanto para contagens quanto para intensidade do pixel: os fotopicos principais com (CM/SJ) e sem mapa de atenuação (SM/SJ); os fotopicos principais incluindo a correção do espalhamento com (CM/CJ) e sem o mapa de atenuação (SM/CJ). Os métodos, quando confrontados graficamente, demonstraram uma forte correlação de proporcionalidade na ausência do mapa de atenuação, (figura 26). Entretanto, quando o mapa de atenuação é utilizado, independente do método, a proporcionalidade da correlação se perde.

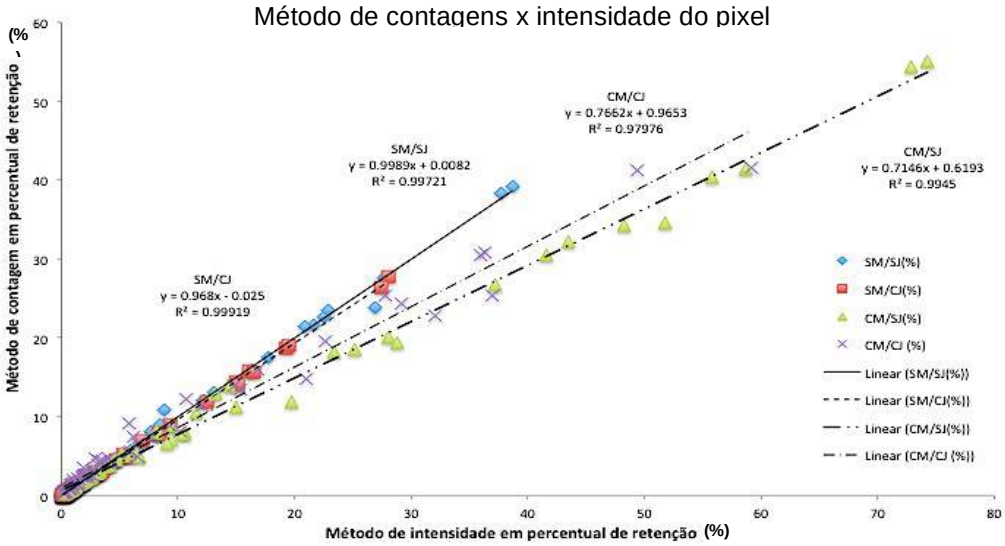

Figura 26. Comparação entre os métodos de contagens e intensidade.

Com os dados obtidos pelas ROI's nos métodos de contagens, obteve-se a curva de eliminação do radiofármaco para cada uma delas. Como exemplo para o corpo inteiro é a figura 27. Nesta etapa, os dados foram forçados a cruzar o gráfico no instante 0 (zero) no eixo das ordenadas em 100 %, tendo em vista que, no instante imediatamente após a administração, todo o material radioativo permanece

no corpo do paciente. Para os rins e fígado foram utilizados apenas os três intervalos de tempos de aquisições, pois não é conhecido o percentual da atividade que se desloca para essa região no período de captação, o qual também varia entre os pacientes, de acordo com a biocinética e número de lesões nos órgãos de interesse.

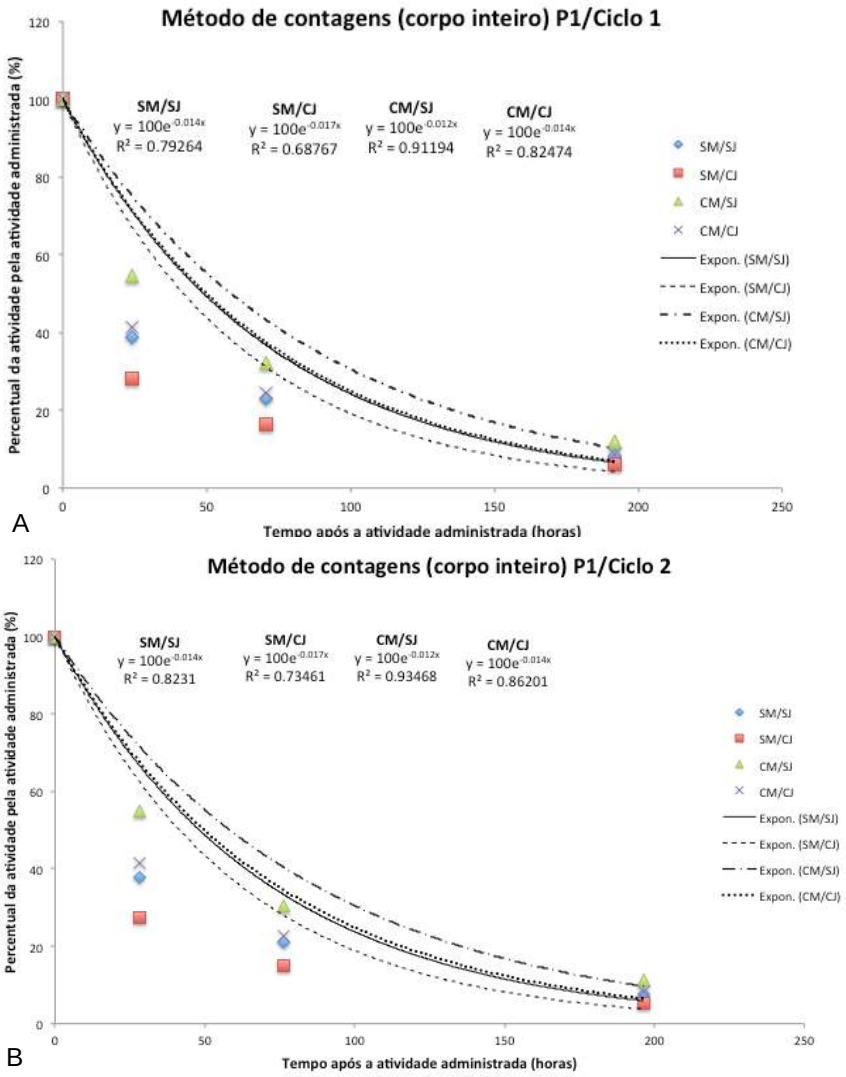

Figura 27. Curva de retenção do ^{177}Lu ao longo do período de aquisição para o corpo inteiro; A) primeiro ciclo e B) segundo ciclo

Aplicando-se o log no eixo das ordenadas com os dados da figura 27, obtêm-se os gráficos com o percentual de atividade pela atividade administrada com

ajustes lineares que permitem a extrapolação para o instante em que a atividade no corpo do paciente tende a zero (figura 28). O ponto de 100 % no instante zero não foi considerado, pois nas primeiras 24h há uma grande eliminação do material por parte do paciente. Portanto, o coeficiente angular do modelo exponencial é mais acentuado do que o obtido pelos dados adquiridos e dessa forma esse ponto infere erros nos dados obtidos.

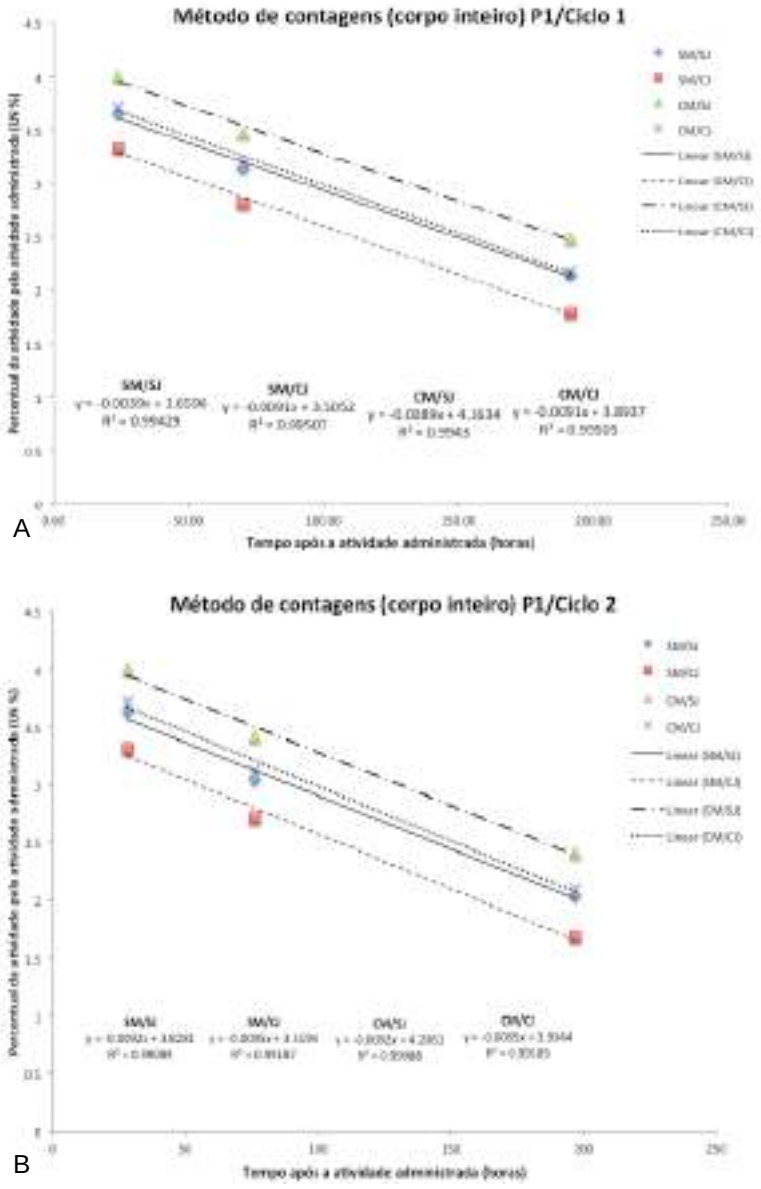

Figura 28. Curva extrapolada de retenção do ^{177}Lu ao longo do período de aquisição para o corpo inteiro; A) primeiro ciclo e B) segundo ciclo

A estimativa de tempo para que o corpo inteiro elimine todo o radioisótopo administrado, pelo método de contagens para a paciente P1, variou de 385 h a467 h, correspondente à aproximadamente o intervalo de 16 à 20 dias para o corpo inteiro durante o primeiro ciclo. O tempo encontrado com o método de intensidade do pixel foi entre 354 h e 587 h (15 a 25 dias aproximadamente). Para o segundo ciclo, o tempo variou de 371 h a 458 h, correspondendo a cerca de 16 a 19 dias para o corpo inteiro (método de contagens) e 370 h a 458 h (15 a 19 dias aproximadamente) para o método de intensidade do pixel. Cada órgão tem um comportamento biocinético diferente e, por isso, as fases de eliminação serão diferentes. Os rins, nas aquisições de 192 h, apresentavam atividade menor que 1% da atividade administrada e, por isso, a estimativa de eliminação adotada foi uma reta entre os dados de 72 h e 192 h (figura 29).

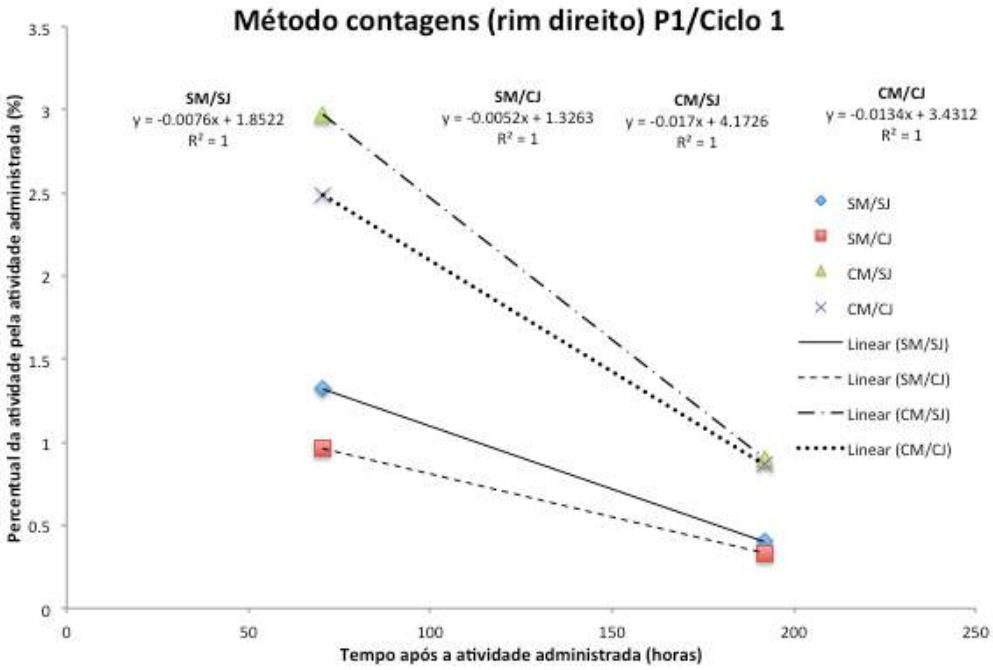

Figura 29. Gráfico de retenção do ^{177}Lu para rins, estimativa a partir dos 2 últimos tempos de aquisição (72-192 h)

A principal via de eliminação do ^{177}Lu do estudo é a via urinária. Sendo assim, embora os ajustes dos gráficos tenderem a tempos menores do que os encontrados para o corpo todo, os rins, ao mesmo tempo em que estão eliminando o radiofármaco, estão filtrando, o que pode ser explicado por um platô nos gráficos, ao longo da eliminação do corpo inteiro.

Para o cálculo da meia-vida efetiva (equação 24), foi realizada uma manipulação matemática com a equação 2, onde a constante de desintegrações foi substituída.

$$\boldsymbol{\lambda} = \frac{\mathbf{ln(2)}}{\boldsymbol{T_{\frac{1}{2}efetivo}}} \qquad (24)$$

A atividade administrada aos pacientes submetidos à terapia com ^{177}Lu é de aproximadamente 7,4 GBq (200 mCi), e, por isso, imagens com intervalos de tempo menores do que 24 h podem saturar a imagem obtida pelo equipamento ou até mesmo paralisar a aquisição. As aquisições nos primeiros instantes da captação não são viáveis para a quantificação das imagens. Dessa forma, para que se possa determinar a meia-vida efetiva, há a necessidade de confrontar esses dados com os dados adquiridos em cada um dos 3 instantes de aquisição das imagens (24 h, 72 h e 192 h).

Resultados principais dos pacientes

Paciente um (P1)

Avaliação através do método de contagens usando-se o mapa de atenuação e as janelas de correção para o espalhamento. Para o primeiro ciclo de terapia, as imagens foram adquiridas em 24,1h; 70,5h e 191,8h após administração de 7,6 GBq (207 mCi) e para o segundo ciclo, as imagens foram adquiridas em 28,2 h; 76,3 h e 196,6 h após administração de 7,4 GBq (200,3 mCi). Observou-se que a meia-vida efetiva para o corpo inteiro no segundo ciclo não sofreu variação estatisticamente significativa ($p>0,05$) em relação à do primeiro ciclo para o método de contagem (tabela 8). O mesmo ocorreu para o método de intensidade do pixel (tabela 9).

Na figura 30, são ilustrados os dois ciclos da terapia da paciente P1.

Independente do ciclo, a paciente P1 realizou um mapa de atenuação em todos eles e as ROIs definidas nas imagens em ~24 h,~72 h e ~192 h, foram projetada nesses mapas e extraídos seus valores para realizar a correção pelo método de contagens, figura 31. Para o método de intensidade do pixel essas imagens foram combinadas com as anteriores e posteriores para resultar em uma imagem final para a extração dos dados das ROIs.

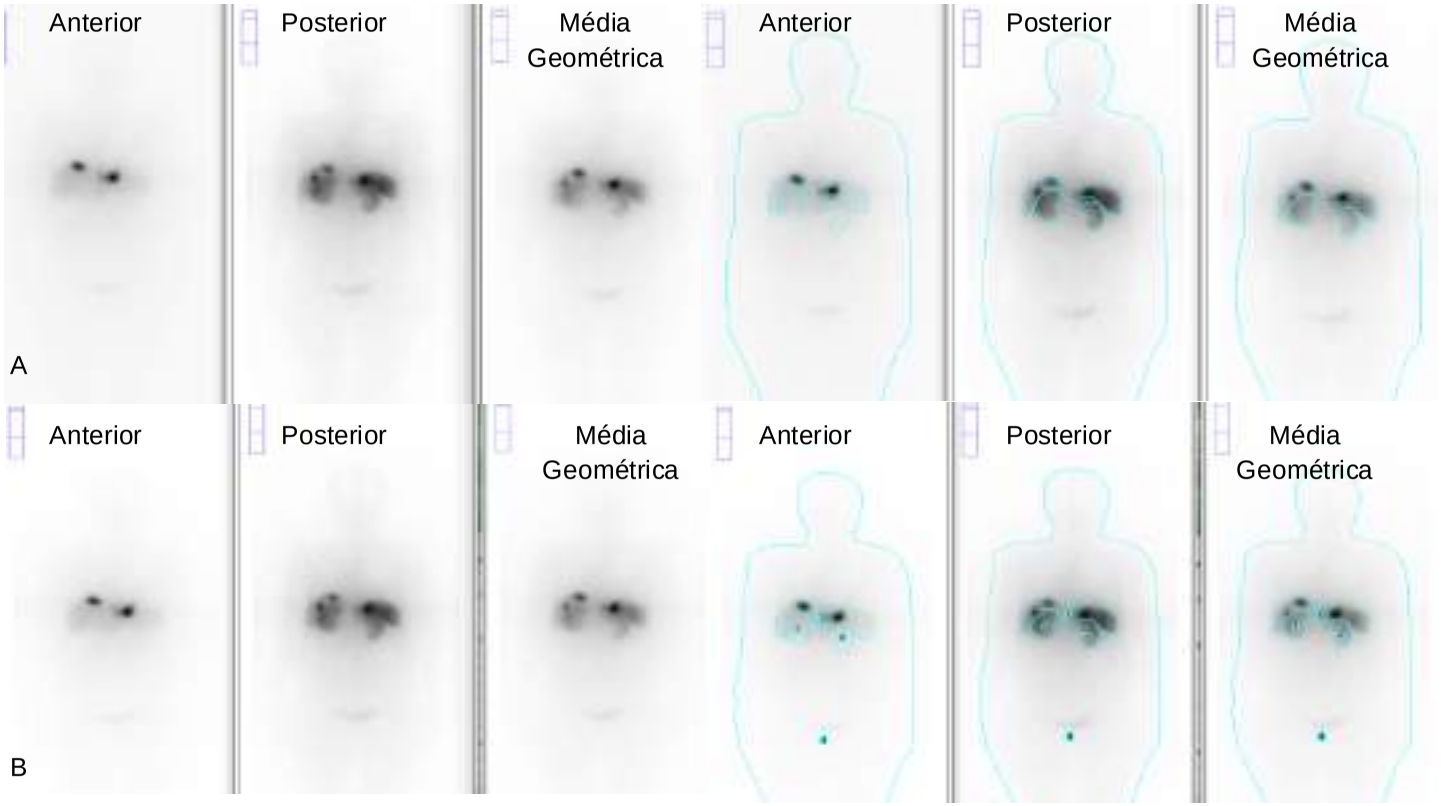

Figura 30. Imagens do paciente P1 após a administração de ^{177}Lu em dois ciclos de terapia (da esquerda para a direita: imagem anterior, imagem posterior (rotacionada) e média geométrica; as mesmas imagens com as ROIs definidas): A) Ciclo 1 imagens após 70,5 h da administração e B) Ciclo 2 após 76,3 hda administração.

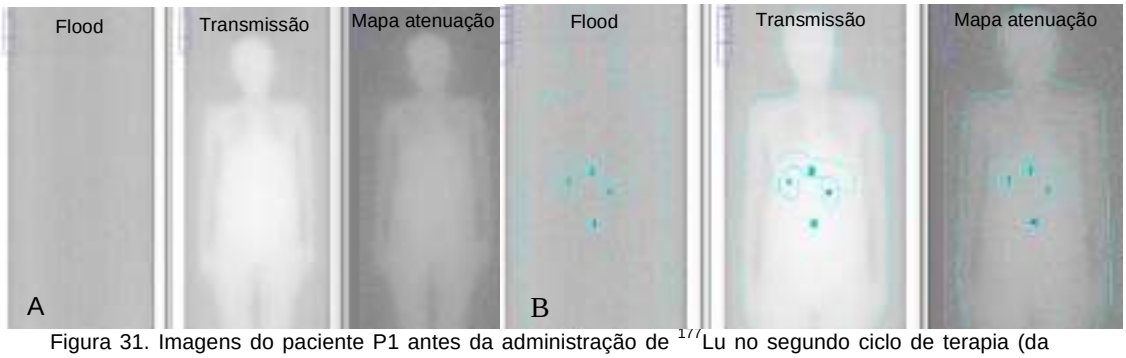

Figura 31. Imagens do paciente P1 antes da administração de ^{177}Lu no segundo ciclo de terapia (da esquerda para a direita: imagem flood, imagem transmissão do paciente e mapa de atenuação do paciente; as mesmas imagens com as ROIs definidas): A) Ciclo 2, imagens antes da administração e B) quantificação das imagens.

Tanto os resultados pelo método de contagens quanto pelo método de intensidade do pixel, são qualitativamente muito parecidas, e, quantitativamente, observam-se diferenças que não são significativas com relação às meia-vidas efetivas (p>0,05) tabelas 8 e 9.

Tabela 8. Atividade (MBq) no tempo T (h) após administração de ^{177}Lu ao paciente P1 por órgãos e por ciclos pelo método de contagem

Ciclo	T (h)	Rim direito (MBq)	Rim esquerdo (MBq)	Fígado (MBq)	Corpo inteiro (MBq)
1	24,13	24,13	246,79	237,54	1287,23
2	28,22	28,22	298,96	187,59	899,47
1	70,50	70,50	150,96	158,73	822,88
2	76,30	76,30	166,13	112,85	570,91
1	191,80	80,80	40,70	44,77	271,95
2	196,63	96,20	55,13	33,67	196,84
1	**T ½ efetivo**	**65,3**	**79,7**	**71,8**	**61,0**
2	**(~24-72h)**	**56,7**	**65,5**	**73,3**	**54,4**
1	**T ½ efetivo**	**64,1**	**66,4**	**75,9**	**73,8**
2	**(~72-192h)**	**75,6**	**68,9**	**78,3**	**72,8**
1	**T ½ efetivo**	**64,4**	**69,6**	**74,7**	**69,8**
2	**(~24-192h)**	**69,0**	**67,9**	**76,8**	**66,4**

Tabela 9. Atividade (MBq) no tempo T (h) após administração de ^{177}Lu ao paciente P1 por órgãos e por ciclos pelo método de intensidade do pixel

Ciclo	T (h)	Rim direito (MBq)	Rim esquerdo (MBq)	Fígado (MBq)	Corpo inteiro (MBq)
1	24,13	334,48	300,81	1227,66	3159,80
2	28,22	293,41	198,69	840,27	3079,14
1	70,50	190,55	183,15	932,77	1865,54
2	76,30	166,13	120,25	534,28	1692,75
1	191,80	66,23	59,57	328,93	672,29
2	196,63	55,13	36,26	181,30	603,10
1	**T ½ efetivo**	**57,1**	**64,7**	**117,0**	**60,9**
2	**(~24-72h)**	**58,5**	**66,3**	**73,6**	**55,7**
1	**T ½ efetivo**	**79,5**	**74,8**	**80,6**	**82,3**
2	**(~72-192h)**	**75,6**	**69,5**	**77,1**	**80,8**
1	**T ½ efetivo**	**71,7**	**71,7**	**88,2**	**75,0**
2	**(~24-192h)**	**69,8**	**68,6**	**76,1**	**71,6**

Paciente dois (P2)

Avaliação através do método de contagens usando-se o mapa de atenuação e as janelas de correção para o espalhamento. Para o primeiro ciclo de terapia da P2 as imagens foram adquiridas em 23,28h; 94,97h e 191,0h após administração de 6,82 GBq (184,5 mCi) e para o segundo ciclo, as imagens foram adquiridas 29,02h, 77,03h e 195,33h após administração de 8,88 GBq (240 mCi). Observou-se que a meia-vida efetiva no segundo ciclo foi significativamente ($p<0,05$) menor para o corpo inteiro do que no primeiro ciclo da terapia (tabelas 10 e 11). As outras regiões não tiveram diferenças estatísticas significativas ($p>0,05$). As imagens de ambos os ciclos da P2, bem como o mapa do segundo ciclo da terapia, estão ilustradas nas figuras 32 e 33.

O mesmo procedimento adotado para o P1, em relação ao mapa de atenuação, ROI's e extração dos valores para ambos os métodos, foi realizado também para o P2,

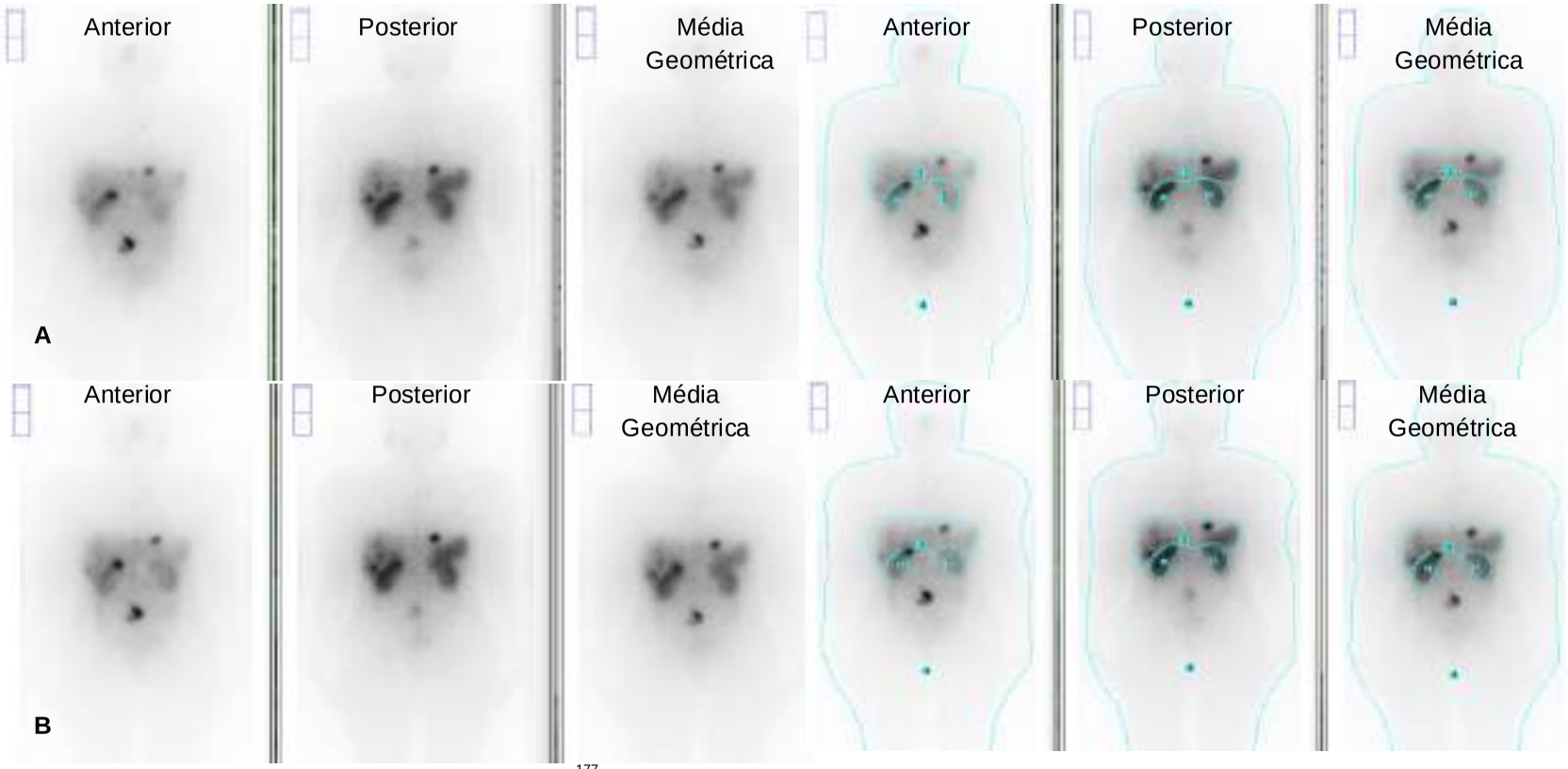

Figura 32. Imagens do paciente P2 após a administração de ^{177}Lu em dois ciclos de terapia (da esquerda para a direita: imagem anterior, imagem posterior (rotacionada) e média geométrica; as mesmas imagens com as ROIs definidas): A) Ciclo 1 imagens após 24,13 h da administração e B) Ciclo 2 após 28,22 h da administração.

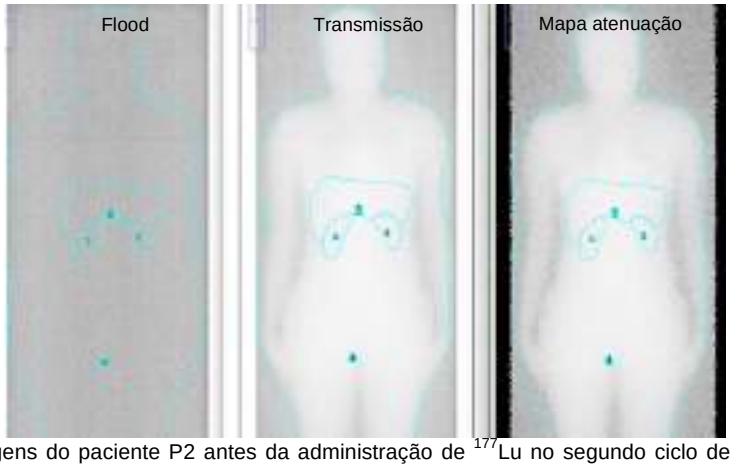

Figura 33. Imagens do paciente P2 antes da administração de ^{177}Lu no segundo ciclo de terapia (da esquerda para a direita: imagem flood, imagem transmissão do paciente e mapa de atenuação do paciente; as mesmas imagens com as ROIs definidas): Ciclo 2, imagens antes da administração e as ROIs utilizadas para a quantificação das imagens da P2.

Tabela 10. Atividade (MBq) no tempo T (h) após a administração de ^{177}Lu ao paciente P2, por órgãos e por ciclos pelo método de contagem

Ciclo	T (h)	Rim direito (MBq)	Rim esquerdo (MBq)	Fígado (MBq)	Corpo inteiro (MBq)
1	23,28	181,67	133,9	508,7	2079,4
2	29,02	240,1	207,9	577,9	2245,5
1	94,97	71,7	64,0	216,8	910,9
2	77,03	116,9	85,8	365,9	1310,5
1	191	29,6	22,9	97,3	383,3
2	195,33	34,4	23,6	124,3	438,0
1	**T ½ efetivo**	**53,5**	**67,3**	**58,3**	**60,2**
2	**(~24-72h)**	**46,2**	**37,6**	**72,8**	**61,8**
1	**T ½ efetivo**	**75,1**	**64,9**	**83,1**	**76,9**
2	**(~72-192h)**	**67,0**	**63,7**	**76,0**	**74,8**
1	**T ½ efetivo**	**64,1**	**65,9**	**70,3**	**68,8**
2	**(~24-192h)**	**59,3**	**53,1**	**75,0**	**70,5**

Tabela 11. Atividade (MBq) no tempo T (h) após administração de ^{177}Lu ao paciente P2 por órgãos e por ciclos pelo método de intensidade do pixel

Ciclo	T (h)	Rim direito (MBq)	Rim esquerdo (MBq)	Fígado (MBq)	Corpo inteiro (MBq)
1	23,28	149,1	105,0	424,3	2456,0
2	29,02	207,2	153,9	577,2	3278,5
1	94,97	57,7	52,1	183,8	1048,5
2	77,03	119,1	90,2	382,9	1865,5
1	191	20,7	20,7	72,5	404,7
2	195,33	35,8	22,5	129,8	577,2
1	**T ½ efetivo**	**52,4**	**71,0**	**59,4**	**58,4**
2	**(~24-72h)**	**60,1**	**62,4**	**81,1**	**59,0**
1	**T ½ efetivo**	**65,0**	**72,1**	**71,5**	**69,9**
2	**(~72-192h)**	**68,3**	**59,2**	**75,8**	**69,9**
1	**T ½ efetivo**	**58,9**	**71,6**	**65,8**	**64,5**
2	**(~24-192h)**	**65,8**	**60,0**	**77,3**	**66,4**

Paciente três (P3)

Avaliação através do método de contagens usando-se o mapa de atenuação e as janelas de correção para o espalhamento. Para o primeiro ciclo de terapia da P3 as imagens foram adquiridas em 27,02h; 76,03h e 195,53h após administração de 6,89 GBq (186,4 mCi). A P3 realizou apenas um ciclo da terapia sob o protocolo de aquisição proposto e não houve diferenças estatísticas significativas entre as meias-vidas efetivas obtidas através de ambos os métodos para o rim esquerdo e fígado ($p>0,05$). Entretanto, houve diferenças significativas entres o corpo inteiro e o rim direito ($p<0,05$) quando os métodos foram comparados, tabelas 12 e 13.

As figuras 34 e 35 ilustram a captação da P3 no instante de 27,02h e seu mapa de atenuação, respectivamente.

Tabela 12 .Atividade (MBq) no tempo T (h) após administração de ^{177}Lu ao paciente P3 por órgãos e por ciclos pelo método de contagem

Ciclo	T (h)	Rim direito (MBq)	Rim esquerdo (MBq)	Fígado (MBq)	Corpo inteiro (MBq)
1	27,02	178,3	167,9	326,3	2130,1
1	76,03	86,21	109,89	216,82	1354,2
1	195,53	24,79	24,42	59,2	373,7
1	**T ½ efetivo (~24-72h)**	46,7	80,1	83,1	75,0
1	**T ½ efetivo (~72-192h)**	66,5	55,1	63,8	64,3
1	**T ½ efetivo (~24-192h)**	59,2	60,6	68,4	67,1

Tabela 13. Atividade (MBq) no tempo T (h) após administração de ^{177}Lu ao paciente P3 por órgãos e por ciclos pelo método de intensidade do pixel

Ciclo	T (h)	Rim direito (MBq)	Rim esquerdo (MBq)	Fígado (MBq)	Corpo inteiro (MBq)
1	27,02	136,9	133,9	277,9	2504,5
1	76,03	64,0	81,8	192	1556,9
1	195,53	17,7	20,7	49,2	402,5
1	**T ½ efetivo (~24-72h)**	44,7	68,9	91,9	71,5
1	**T ½ efetivo (~72-192h)**	64,4	60,3	60,8	61,2
1	**T ½ efetivo (~24-192h)**	57,1	62,6	67,5	63,9

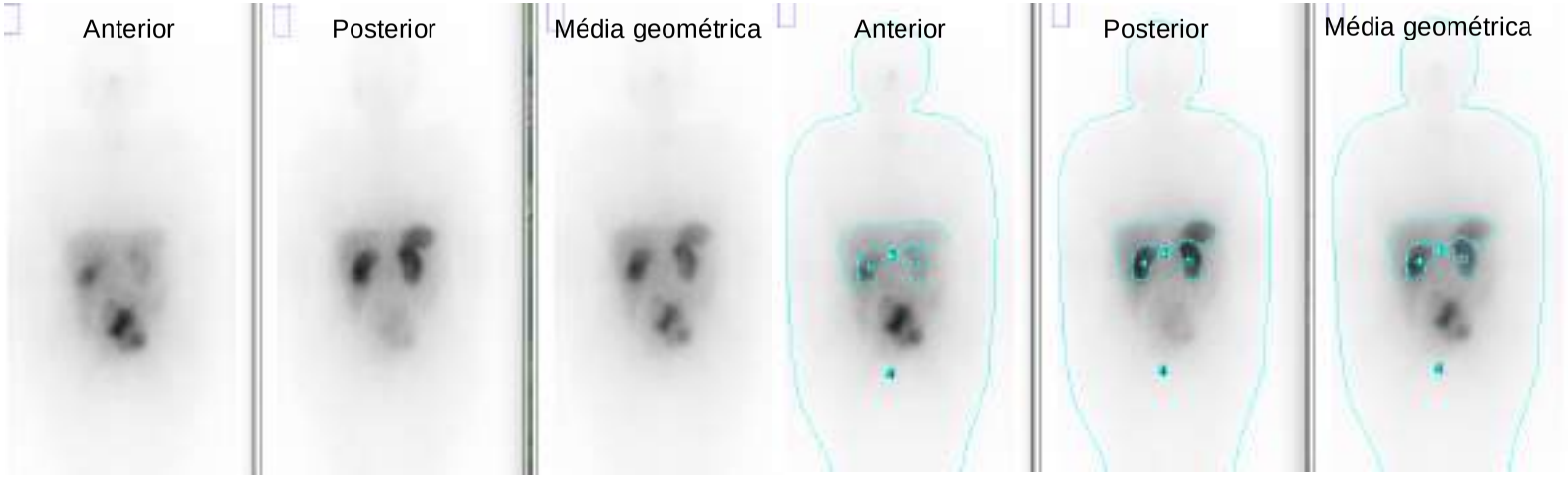

Figura 34. Imagens do paciente P3 após a administração de ^{177}Lu em um ciclo de terapia (da esquerda para a direita: imagem anterior, imagem posterior (rotacionada) e média geométrica; as mesmas imagens com as ROIs definidas): Ciclo 1 imagens após 27,02 h da administração do radiofármaco

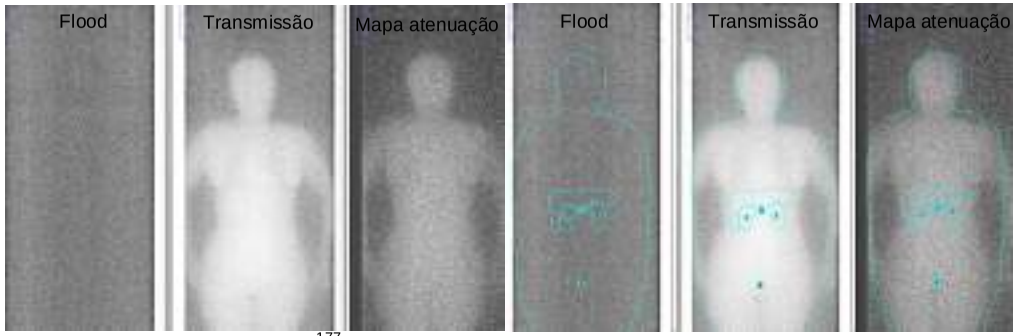

Figura 35. Imagens do paciente P3 antes da administração de ^{177}Lu do primeiro ciclo de terapia (da esquerda para a direita: imagem flood, imagem transmissão do paciente e mapa de atenuação do paciente; as mesmas imagens com as ROIs definidas): imagens antes da administração e as ROIs utilizadas para a quantificação das imagens da P3.

Paciente quatro (P4)

Avaliação através do método de contagens usando-se o mapa de atenuação e as janelas de correção para o espalhamento. Para o primeiro ciclo de terapia da P4 as imagens foram adquiridas em 27,85h; 77,82h e 196,18h após administração de 7,28 GBq (196,7 mCi). A paciente P4 realizou apenas um ciclo de terapia e não foram encontradas diferenças estatísticas significativas entre as meias-vidas efetivas para os rins ($p>0,05$), tabelas 14 e 15. Entretanto o fígado e o corpo inteiro apresentaram diferenças estatísticas significativas ($p<0,05$). As figuras 36 e 37 ilustram a captação da P4 no instante de 27,85 h e seu mapa de atenuação, respectivamente.

Tabela 14. Atividade (MBq) no tempo T (h) após administração de ^{177}Lu ao paciente P4 por órgãos e por ciclos pelo método de contagem

Ciclo	T (h)	Rim direito (MBq)	Rim esquerdo (MBq)	Fígado (MBq)	Corpo inteiro (MBq)
1	27,85	250,8	152,4	662,7	1843,3
1	77,82	138,7	93,6	348,5	1017,5
1	196,18	41,8	23,7	104,7	317,1
1	**T ½ efetivo (~24-72h)**	58,5	71,1	53,9	58,3
1	**T ½ efetivo (~72-192h)**	68,4	59,7	68,2	70,4
1	**T ½ efetivo (~24-192h)**	65,1	62,7	63,2	66,3

Tabela 15. Atividade (MBq) no tempo T (h) após administração de ^{177}Lu ao paciente P4 por órgãos e por ciclos pelo método de intensidade do pixel

Ciclo	T (h)	Rim direito (MBq)	Rim esquerdo (MBq)	Fígado (MBq)	Corpo inteiro (MBq)
1	27,85	139,1	103,6	418,5	2019,8
1	77,82	77,0	58,4	212,7	1082,2
1	196,18	21,4	14	61,8	311,5
1	**T ½ efetivo (~24-72h)**	58,6	60,4	51,2	55,5
1	**T ½ efetivo (~72-192h)**	64,1	57,4	66,4	65,9
1	**T ½ efetivo (~24-192h)**	62,3	58,3	61,0	62,4

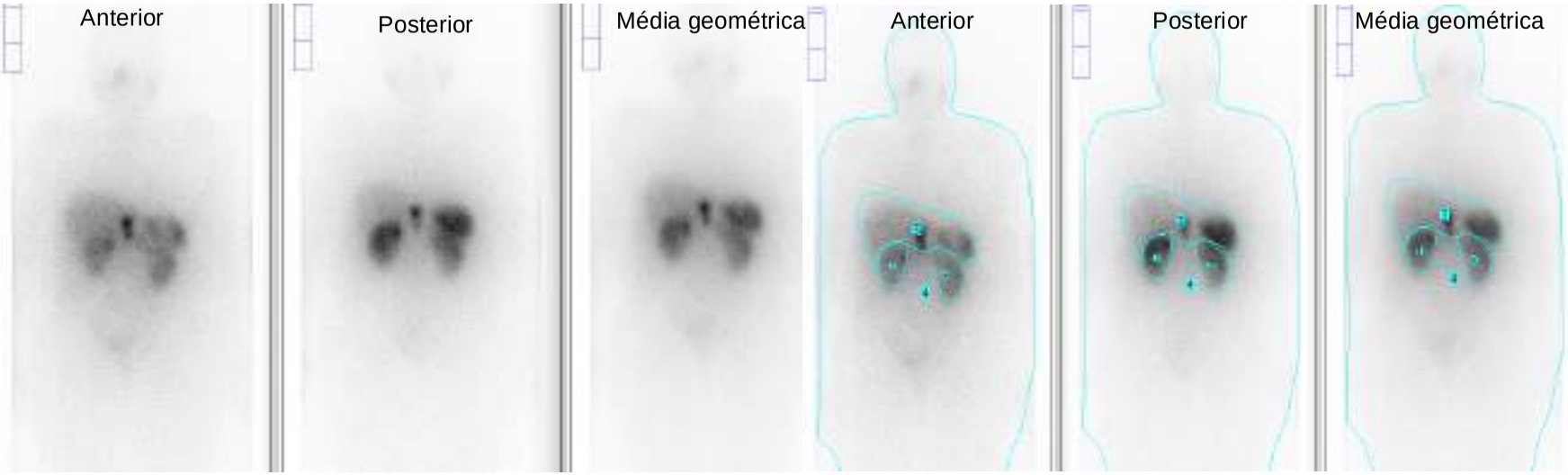

Figura 36. Imagens do paciente P4 após a administração de ^{177}Lu em um ciclo de terapia (da esquerda para a direita: imagem anterior, imagem posterior (rotacionada) e média geométrica; as mesmas imagens com as ROIs definidas): Ciclo 1 imagens após 27,85 h da administração do radiofármaco

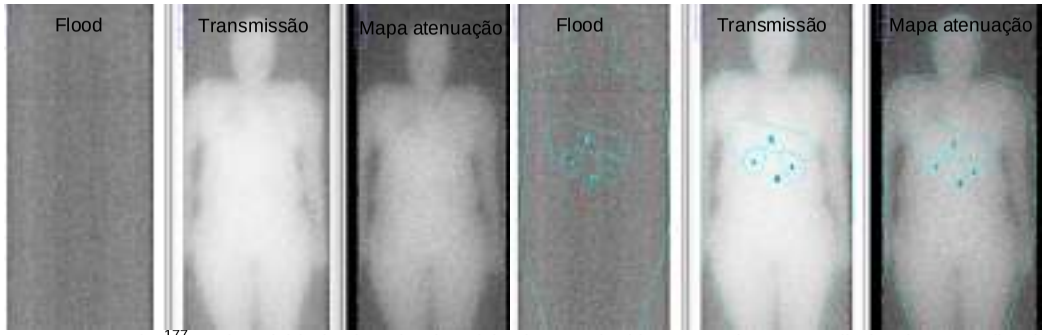

Figura 37. Imagens do paciente P4 antes de ^{177}Lu da atividade do primeiro ciclo de terapia (da esquerda para a direita: imagem flood, imagem transmissão do paciente e mapa de atenuação do paciente; as mesmas imagens com as ROIs definidas): imagens antes da administração e as ROIs utilizadas para a quantificação das imagens da P4

Quando comparados os 4 pacientes, observa-se que, independente do ciclo da terapia, a meia-vida efetiva obtida de cada paciente não se correlacionam em nenhuma das regiões de interesse.

Estudo de Caso

A figura 38 mostra a qualidade da imagem e as áreas de captação obtidas através das aquisições planares. Quando comparada com as imagens adquiridas nas duas janelas de energia, observa-se uma razoável suavização das imagens devido à provável contribuição do espalhamento dos fótons de 208 keV contribuindo com contagens na janela de 113 keV que seria outro pico de maior emissão gama. Quantitativamente, as imagens em 192h, utilizando uma e ambas as janelas principais de emissão gama, diferem-se em 42,8 %, sendo a área da imagem de 1 janela cerca de 51,6% da área da imagem de duas janelas de energia, zoom da imagem. Entretanto, com relação à intensidade dos pixels, há uma diferença de apenas 17%.

Como descrito anteriormente (seção 2.5.2), nas imagens planares há uma grande probabilidade de superposição dos órgãos, podendo subestimar ou superestimar os valores de retenção dedicado a cada órgão. Dessa maneira, as imagens tomográficas SPECT, possibilitam a quantificação sem a superposição das imagens. Com o programa *OsiriX* é possível a visualização e segmentação das imagens utilizando os três planos (coronal, sagital e axial), desde que as imagens tenham sido reconstruídas na workstation do sistema de processamento, como foi o caso do paciente PM (Figura 39).

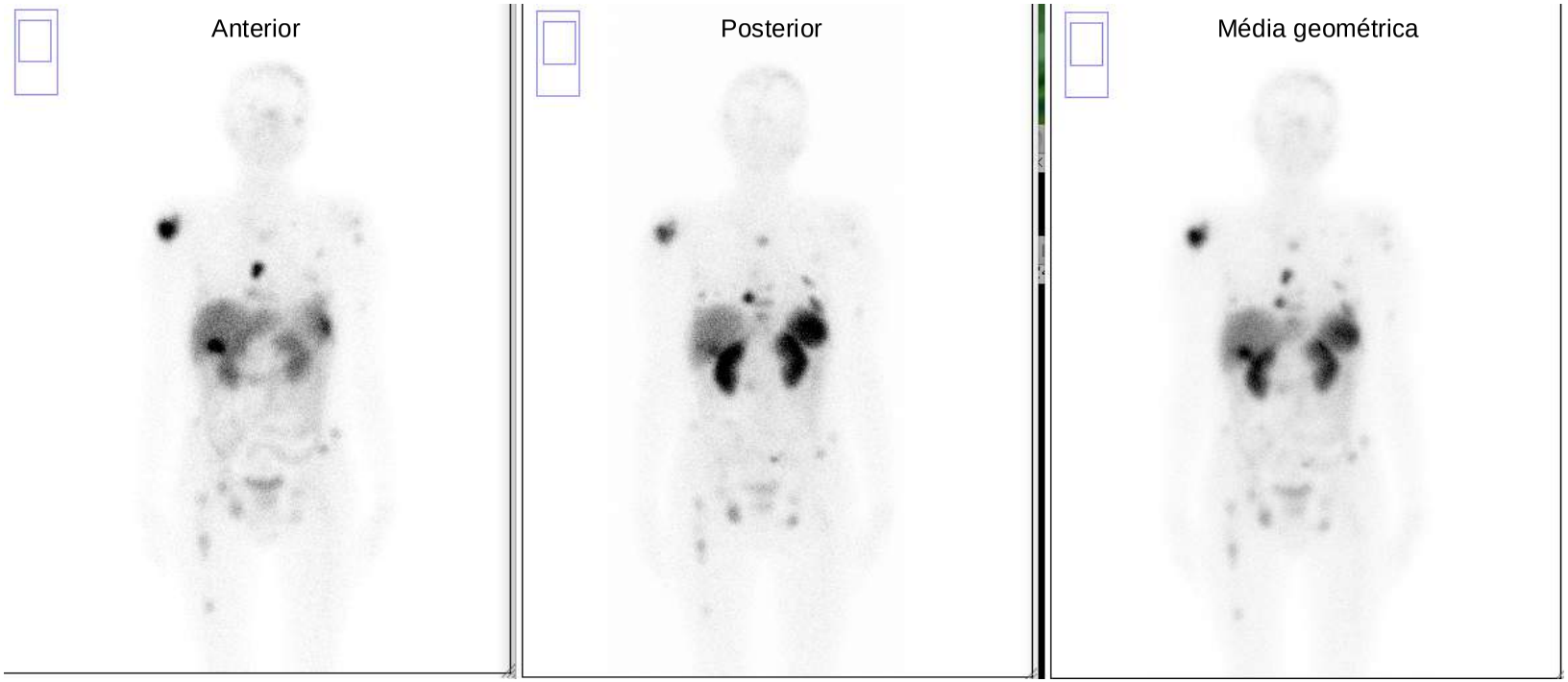

Figura 38. Imagens com os colimadores MEGP com a janela de energia no pico de 208 keV de emissão do ^{177}Lu

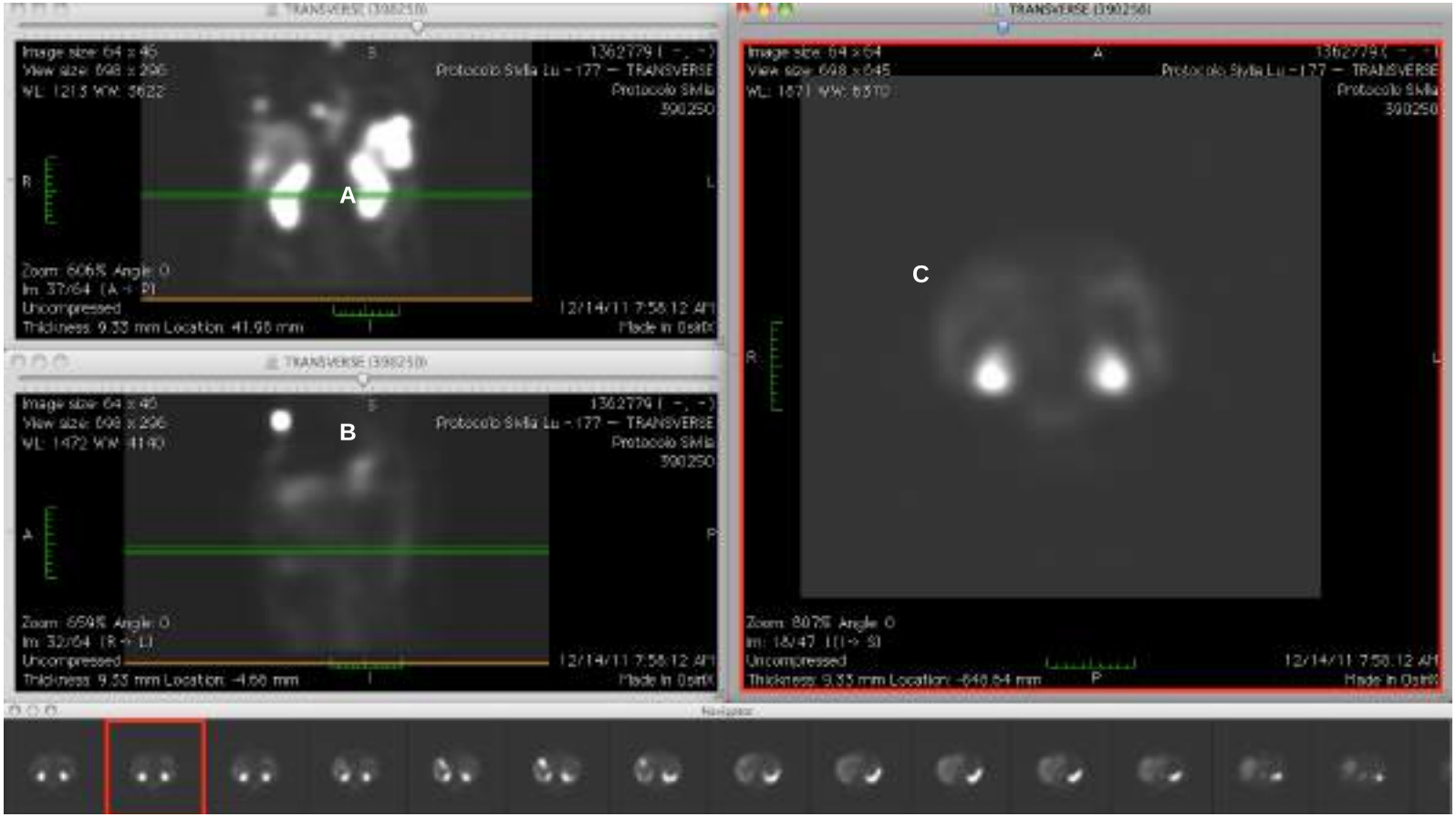

Figura 39. Imagens do paciente PM nos três planos anatômicos para quantificação da atividade. A) coronal, B) sagital e C) axial

As imagens do rim direito do paciente PM foram segmentadas para avaliar a eficácia do método através da segmentação manual, tendo em vista que não foi o principal método deste trabalho. Essa segmentação foi guiada pelos três planos anatômicos, obtendo-se o volume de 64,3805 cm^3 e um total de 52.143 contagens ao longo de todos os cortes axiais. A figura 40 ilustra o rim reconstruído após a segmentação manual. Para quantificar as imagens do sistema SPECT, foi utilizado o objeto simulador NEMA/IEC 2011 PET PHANTOM. Esse simulador foi preenchido com atividades e volumes conhecidos e foram adquiridas e processadas imagens para a quantificação. As imagens processadas foram carregadas no programa *Osirix* e com o auxílio da ferramenta de elaboração de ROI's ("Closed Polygon"), foram extraídos os valores de contagens e volumes.

As imagens da maior esfera do objeto simulador foram segmentadas em todos os cortes em que foi identificada, e o volume constituído por essas ROI's reconstruído (Figura 41). O volume obtido para a imagem da maior esfera foi de 26,8499 cm^3, sendo o volume nominal de 27 cm^3 (maior esfera do Phantom NEMA). As contagens foram somadas em cada um dos cortes para a esfera maior e posteriormente o mesmo processo foi executado para as demais (Tabela 16).

Tabela 16 - Quantificação do objeto simulador NEMA 2001 PET PHANTOM

Volume das esferas (mL)	MBq	Vol. Osirix (mL)	Soma das contagens (kcts)	MBq/kcts
0,6	2,516	-	-	-
1,2	5,069	1,46	11,610	0.44
3,0	12,654	3,61	37,556	0.34
6,0	25,308	7,43	103,712	0.24
12,2	51,578	15,84	230,677	0.22
27,0	113,886	26,85	423,526	0.27

A esfera de 0,6 mL não foi visualizada nas imagens e por isso não foi medida. Para as esferas com maior diâmetro (6, 12,2 e 27 mL), a relação MBq/contagens não foi submetida à mudanças abruptas, pois as esferas sendo maiores possibilita reduzir a incerteza e subjetividade do observador no traçado, e também a influência do efeito de borda.

Figura 40. Imagem do rim esquerdo do paciente PM reconstruído no programa Osirix

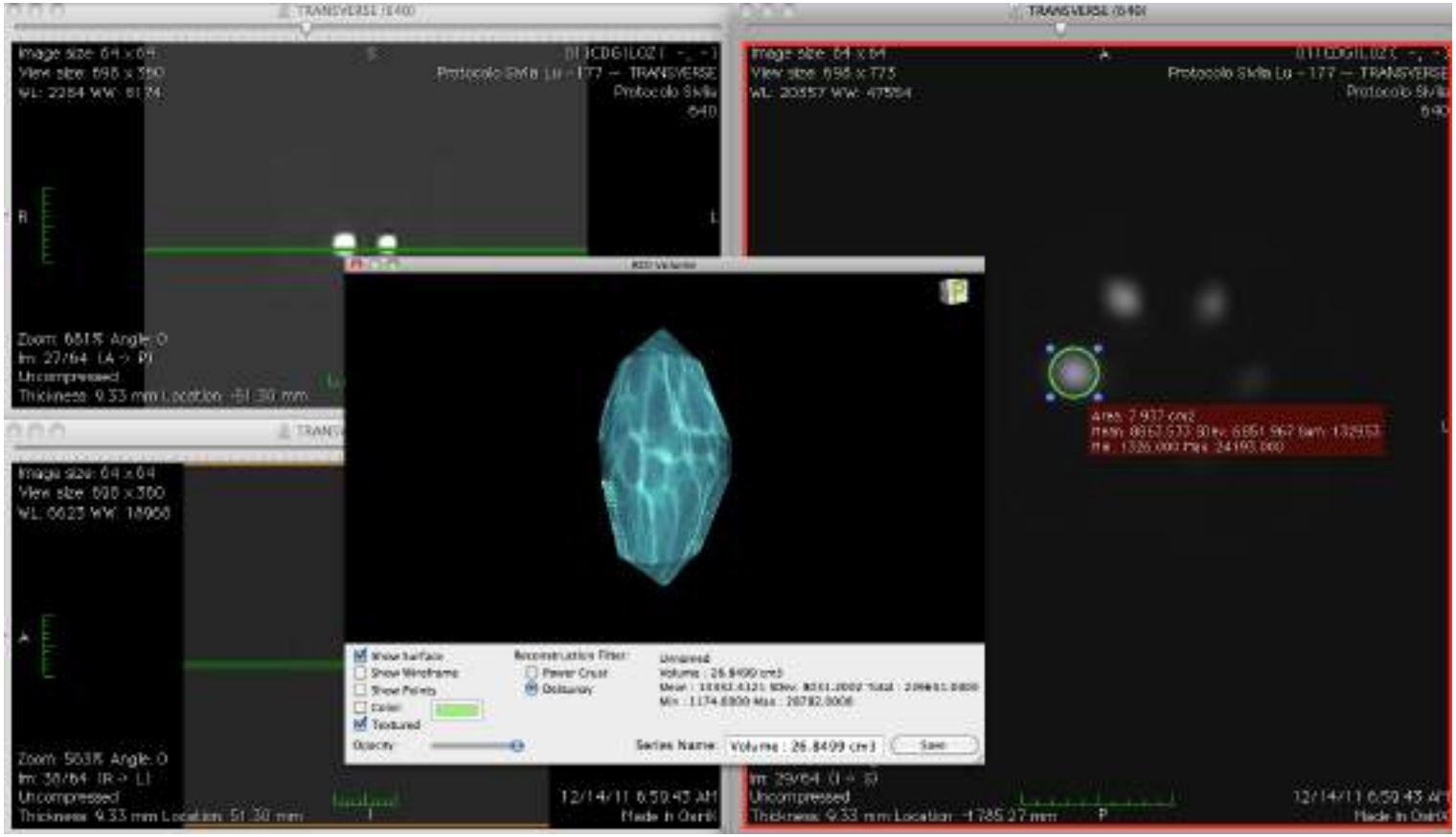

Figura 41. Reconstrução das esferas do NEMA/IEC 2011 PET PHANTOM

Dentre os resultados obtidos para corpo inteiro, fígado e rins, os resultados para os rins foram os mais críticos, porque não é um estudo trivial, e sabe-se que diversos modelos têm sido construídos para representar seu funcionamento. O método MIRD assume que a distribuição é homogeneamente distribuída nos dois rins. Estudos mais recentes (KONIJNENBERG, 2007) demonstraram que essa hipótese pode levar à superestimar a dose absorvida nos rins, o que poderia reduzir a atividade de ^{177}Lu necessária para a eficácia da terapia. No caso da PRRT, a dose limitante nos rins é estabelecida em 27 Gy, podendo chegar a 29 Gy (KONIJNENBERG, 2007), ao invés de 23 Gy estabelecido para feixes externos, a qual representa 5% de sério dano em 5 anos, pois a taxa de dose em PRRT é mais baixa do que no caso de feixe externo.

As imagens adquiridas com o protocolo inicial proposto para o trabalho, qualitativamente não foram tão boas quanto aquelas adquiridas com o estudo de caso. Houve, além da alteração do equipamento para um equipamento mais moderno com compensação manual das janelas de energia para o fotopico, a escolha do colimador de MEGP ao invés do LEHR. A janela de energia de 112,8 keV, de emissão de aproximadamente 6 % foi substituída por janela de energia de 208 keV que tem emissão de aproximadamente 11 %.

Para a quantificação de imagens para terapias, são essenciais os dois métodos de imagens (planares e SPECT), para que se tenha um tratamento completo e adequado. Da mesma forma, é fundamental obter-se imagens que sejam de uma fonte conhecida em uma geometria padronizada. É necessário que o medidor de atividade tenha controle de qualidade adequado e que a sensibilidade do equipamento de aquisição seja conhecida, para a correta medição da atividade administrada.

Aquisições de imagens SPECT e planares demandam tempo e parâmetros de aquisições diferentes. Para que sejam realizadas as quantificações SPECT, o MIRD 16 (SIEGEL et al, 1999) sugere que alguns procedimentos sejam efetuados:

a. A matriz da imagem seja 64 x 64 para 64 projeções em torno dos 360º, sendo 20 segundos por projeção utilizando o modo de contorno do corpo;
b. As imagens têm de ser reconstruídas por retroprojeção filtrada utilizando os filtros disponíveis no mercado, e aplicar o método de Chang para a correção da atenuação para os cortes reconstruídos

utilizando um coeficiente de atenuação linear apropriado para compensar o espalhamento Compton;

c. Para obter o fator de calibração do sistema de aquisição, é necessário produzir uma fonte com cerca de 37 a 74 MBq, seja ela uma fonte pontual ou linear, com o mesmo radionuclídeo que será administrado ao paciente, utilizando o mesmo raio de rotação do paciente, reconstruir as imagens com os mesmos parâmetros, e utilizar o mesmo limiar de corte utilizado para a fonte, para os valores de intensidade do pixel para selecionar as áreas de interesse.

Atualmente, a dosimetria é principalmente baseada em cintilografias planares convencionais. É altamente desejável melhorar os métodos de dosimetria *in vivo*, através de técnicas SPECT e PET. No entanto, para o planejamento terapêutico, podem ser usados radionuclídeos emissores gama ou emissores de pósitrons, respectivamente e esses radionuclídeos também podem ser usados durante a terapia, permitindo cálculos ou correções das doses absorvidas em tecidos e órgãos, especialmente no caso da medula óssea. O ^{177}Lu apresenta a vantagem de poder ser usado tanto em imagens como em terapia.

Este trabalho obteve melhores imagens com o último estudo, apresentadas como “estudo de caso” e, de acordo com McParland (2010), as cintilografias planares devem ser realizadas porque apresenta relativa facilidade de execução e permite o uso de uma pequena atividade de traçador radioativo marcado com o mesmo fármaco da terapia. Porém, a cintilografia planar tem a desvantagem de não fornecer informação sobre a espessura dos órgãos e sobreposição de regiões usando vistas conjugadas. As imagens tomográficas resolvem este problema porque fornecem conjuntos de dados em imagens tridimensionais. No entanto, a técnica SPECT apresenta desvantagens distintas: quando há um grande número de órgãos com captação (múltiplas metástases) é impraticável adquirir imagens SPECT de diversas regiões do corpo e o tempo de aquisição pode variar entre 15 min e 45 min dependendo do número de detectores e da matriz de aquisição. O SPECT requer cuidado em relação à degradação da imagem devido a fatores como a resolução espacial que é afetada pelo efeito de volume parcial. O argumento para decidir pelo uso do SPECT para a quantificação da atividade permanece em discussão dependendo da possibilidade de realizar correções para espalhamento e atenuação, mas também diversos outros fatores estão inclusos. Para que se reduza a incerteza na quantificação das imagens, é imprescindível de que toda a equipe envolvida na

administração da dose, juntamente com a equipe que realizará as imagens e quantificação tenha um protocolo a ser seguido.

As incertezas da dosimetria através do método de quantificação das imagens estão associadas ao método e podem ser reduzidas quando forem introduzidas melhorias nos métodos de aquisição, processamento e quantificação das imagens. Desde a equipe anote todos os parâmetros necessários para as quantificações, a ordem em que são obtidos não gera incertezas nas avaliações. As principais incertezas são o traçado das ROIs, a correção da auto-atenuação, radiação de fundo, calibração do equipamento de imagem e os fatores de captação e retenção apresentados por no MIRD 16 (SIEGEL et al, 1999).

A vantagem de estimar-se a atividade com maior precisão é a possibilidade de avaliar-se a dose terapêutica na etapa de planejamento (pré-dose). A pré-terapia poderá contribuir para a estimativa da dose terapêutica seguindo o princípio do traçador. Por isso, as imagens com indio-111 marcadas com o fármaco a ser usado na terapia, são potencialmente interessantes para a avaliação da biocinética e estimativa de atividades de ^{177}Lu a serem administradas aos pacientes (KRAUSZ, 2003).

As terapias dos tumores neuroendócrinos são estudos clínicos, porém, as ferramentas apresentadas nesse trabalho, bem como os resultados obtidos, podem contribuir para o uso da dosimetria por imagens com ^{177}Lu.

CAPÍTULO 5

Conclusões e recomendações

De acordo com a avaliação das imagens do estudo retrospectivo, para que as imagens do paciente possam ser processadas e quantificadas, é necessário que a aquisição das imagens para todos os ciclos de terapia de um paciente sejam realizadas no mesmo equipamento, com as mesmas janelas de energias e colimadores e que o posicionamento do paciente seja idêntico, ou que esses parâmetros sejam equivalentes entre dois equipamentos, obtendo-se um fator de calibração entre os mesmos.

O protocolo de aquisição de imagens elaborado para esse estudo contempla pontos essenciais das aquisições das imagens, entretanto, outros, não menos relevantes, devem ser anotados juntamente com o protocolo do paciente:

a) calibrador de dose utilizado;
b) horário em que foi mensurado o radiofármaco a ser administrado;
c) horário em que foi administrado o material;
d) horário em que foi mensurado o resíduo do material;

No caso de equipamento híbrido, SPECT/CT as imagens podem ser corrigidas diretamente pela tomografia, reduzindo-se possíveis erros de posicionamento na mesa. Quando não estiver disponível este equipamento, podem ser realizados CT ou US para determinação das densidades dos tecidos. Dessa maneira, utilizando programas de reconstrução de imagens, é possível determinar o volume e, por fim, a massa dos órgão; que é uma das variáveis essenciais para dosimetria individualizada.

O programa *ImageJ* mostrou-se adequado para o estudo porque possibilita a implementação de macros, que podem auxiliar no processamento, reduzindo esse tempo e viabilizando automatizar algumas etapas. Existem outros programas que poderiam ter sido utilizados com os mesmos recursos, entretanto, o *ImageJ* tem sido um dos mais referenciados em artigos sobre quantificação absoluta de imagens para dosimetria. Para cada evento detectado pelo sistema, a cada contagem, é atribuída uma intensidade ao valor do pixel. Portanto, é possível determinar uma relação entre a intensidade obtida nas imagens com a intensidade da fonte de calibração, incluindo fatores de correção e, assim, obter a atividade absoluta através do programa. Por essa razão, ao invés de utilizar as contagens fornecidas pelos

programas de processamento do equipamento, é possível trabalhar com as imagens geradas do equipamento em computadores pessoais, possibilitando a implementação de novos recursos como “plug-ins” ou “macros”, tornando mais fácil trabalhar com os dados de maneira independente aos recursos disponíveis nas estações de trabalho (“Workstations”).

Para os quatro pacientes estudados no estudo prospectivo, os métodos de contagens e intensidade do pixel foram estatisticamente equivalentes ($r>0,7$ e $p<0,05$) e, por isso, a redução de tempo no processamento das ROIs obtido pelo método de intensidade do pixel tornou-se interessante para facilitar o trabalho significativo. O método de intensidade do pixel sem mapa de atenuação e sem janelas de energias adjacentes apresentou resultados similares com os obtidos com as janelas e com o mapa de atenuação para o corpo inteiro. Entretanto, quando comparado apenas para o rim, observa-se uma acentuada disparidade entre os valores. Embora o mapa de atenuação seja essencial, a medicina nuclear, diferente da radioterapia, não utiliza comumente apoios fixadores e ou colchões que moldam os pacientes para que haja a maior reprodutibilidade possível entre as seções de imagens. Por conseguinte, um pequeno deslocamento de regiões como os rins, pode acarretar alterações significativas no momento da correção através do mapa, porque as áreas adjacentes podem ser erroneamente incluídas nas ROIs dos rins.

Anexo A

Carta de aprovação do comitê de ética e pesquisa do Instituto Nacional de Câncer

Memo 245/11-CEP-INCA Rio de Janeiro, 3 de agosto de 2011.

A(o): Dr. Marcelo Henrique Mamede Lewer
Pesquisador(a) Principal

Registro CEP nº 53/11 (Este nº. deve ser citado nas correspondências referentes a este estudo)
CAAE - 0022.0.007.000-11
Título do Estudo: Avaliação Terapêutica Do Lu-177-Octreotato Em Pacientes Com Tumores Neuroendócrinos

Prezado(a) Pesquisador(a),

Informo que o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer **aprovou** após re-análise o estudo intitulado: **Avaliação Terapêutica Do Lu-177-Octreotato Em Pacientes Com Tumores Neuroendócrinos (protocolo versão 2),** em 28 de julho de 2011.

Ressalto o(a) pesquisador(a) responsável deverá apresentar relatórios semestrais a respeito do seu estudo.

Atenciosamente,

Dr. Carlos Henrique D. Silva
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
CEP-INCA

C/c – Dr. Carlos Gil Ferreira – Coordenação de Pesquisa Clínica e Incorporação Tecnológica

2

Anexo B

Anexo B1

COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR - CNEN
INSTITUTO DE RADIOPROTEÇÃO E DOSIMETRIA - IRD
LABORATÓRIO NACIONAL DE METROLOGIA DAS RADIAÇÕES IONIZANTES - LNMRI
LABORATÓRIO DESIGNADO PELO INMETRO

CERTIFICADO DE CALIBRAÇÃO

RADIONUCLÍDEO: ^{177}Lu

Destinatário: SEMIN - IRD
Endereço: Av. Salvador Allende, s/n

Nº Fonte: 120 L 09
Nº Certificado: C/95/A09

ATIVIDADE/MASSA	92,508 MBq/g
ATIVIDADE TOTAL	462,714 MBq
DATA DE REFERÊNCIA	04.11.2009 12 h – sem considerar horário de verão
MEIA - VIDA	(6,647±0,004) d
ORIGEM DA SOLUÇÃO-MÃE	IPEN - SP
TIPO DA FONTE	Líquida em frasco de penicilina
MASSA	5,001887 g
MEIO	H_2O destilada
IMPUREZAS	Não detectadas nesse sistema de medição
INCERTEZA	**Tipo A:** 0,04 % **Tipo B:** 1,0 % **Expandida:** 2,0 % k = 2
MÉTODO DE MEDIÇÃO	Comparativo padrão-amostra em Câmara de Ionização
DATA DA CALIBRAÇÃO	04.11.2009
RASTREABILIDADE	Os Sistemas de Medição utilizados no SEMRA/LNMRI estão calibrados com padrões rastreados, implicitamente, ao Sistema Internacional de Referência ou a Laboratórios Primários, por meio de programas interlaboratoriais de comparação de atividade de radionuclídeos
OBSERVAÇÕES	Referência de meia-vida: http://www.nucleide.org/DDEP_WG/DDEPdata.htm em 26.11.2009

O resultado apresentado refere-se à fonte calibrada e a reprodução deste certificado somente é permitida na sua totalidade.

Rio de Janeiro, 30 de novembro de 2009.

Akira Iwahara
Responsável pela Calibração
SEMRA-LNMRI

José Ubiratan Delgado
Chefe do Serviço de Metrologia de Radionuclídeos
SEMRA-LNMRI

Pg. 1/2

SGDOC-PF1-005 - Rev. 05

Av. Salvador Allende, s/nº - C.P. 37750 - CEP 22780-160 - Rio de Janeiro - Brasil
Tel: (21) 2173-2875 2173-2874 Fax: (21) 2173-2855 Correio eletrônico: padroes@ird.gov.br

Anexo B2

COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR - CNEN
INSTITUTO DE RADIOPROTEÇÃO E DOSIMETRIA - IRD
LABORATÓRIO NACIONAL DE METROLOGIA DAS RADIAÇÕES IONIZANTES - LNMRI
LABORATÓRIO DESIGNADO PELO INMETRO

CERTIFICADO DE CALIBRAÇÃO

RADIONUCLÍDEO: ^{177}**Lu**

Destinatário: SEMIN - IRD
Endereço: Av. Salvador Allende, s/n

Nº Fonte: 119 L 09
Nº Certificado: C/94/A09

ATIVIDADE/MASSA	11,453 MBq/g
ATIVIDADE TOTAL	57,557 MBq
DATA DE REFERÊNCIA	04.11.2009 12 h – sem considerar horário de verão
MEIA - VIDA	(6,647±0,004) d
ORIGEM DA SOLUÇÃO-MÃE	IPEN - SP
TIPO DA FONTE	Líquida em frasco de penicilina
MASSA	5,025481 g
MEIO	H_2O destilada
IMPUREZAS	Não detectadas nesse sistema de medição
INCERTEZA	**Tipo A:** 0,04 % **Tipo B:** 1,0 % **Expandida:** 2,0 % k = 2
MÉTODO DE MEDIÇÃO	Comparativo padrão-amostra em Câmara de Ionização
DATA DA CALIBRAÇÃO	04.11.2009
RASTREABILIDADE	Os Sistemas de Medição utilizados no SEMRA/LNMRI estão calibrados com padrões rastreados, implicitamente, ao Sistema Internacional de Referência ou a Laboratórios Primários, por meio de programas interlaboratoriais de comparação de atividade de radionuclídeos
OBSERVAÇÕES	Referência de meia-vida: http://www.nucleide.org/DDEP_WG/DDEP/data.htm em 26.11.2009

O resultado apresentado refere-se à fonte calibrada e a reprodução deste certificado somente é permitida na sua totalidade.

Rio de Janeiro, 30 de novembro de 2009

Akira Iwahara
Responsável pela Calibração
SEMRA-LNMRI

José Ubiratan Delgado
Chefe do Serviço de Metrologia de Radionuclídeos
SEMRA-LNMRI

Pg. 1/2

IRODOC-PF1- 006 - Rev. 05

Av. Salvador Allende, s/n° - C.P. 37750 - CEP 22780-160 - Rio de Janeiro - Brasil
Tel: (21) 2173-2875 2173-2874 Fax: (21) 2173-2875 Correio eletrônico: padroes@ird.gov.br

Anexo B3

Atividade da fonte de ^{177}Lu

Meia-vida = 6,647 ± 0,004 d

Frasco de penicilina n° 94L11

Massa da amostra = 5,03509 g

Atividade = 29,218 MBq

Concentração de atividade = 5,803 MBq/g

Incerteza combinada (k=1) = 0,81 %

Data: 14/12/2011 13h00

Impureza de ^{177m}Lu

Meia-vida = 160,4 ± 0,3 d

Concentração de atividade em 14/12/2011 13h00 = 647 Bq/g

Incerteza combinada (k=1) = 3%

Proporção da impureza em relação a ^{177}Lu = 647/5.803.000 =0,0001 ou 0,01% na data acima.

AAPM REPORT No. 71, 2001, “A primer for radioimmunotherapy and radionuclide therapy”.

ATTIX, F. H., 2004, “Introduction do Radiological Physics and Radiation Dosimetry”, *WILEY-VCH*.

BIANCARDI, R. “Protocolo para adaptação de técnicas de dosimetria interna para planejamento de doses individualizadas de I-131 em pacientes pediátricos” (Dissertação de Mestrado). Instituto de Radioproteção e Dosimetria, Rio de Janeiro, 2011.

BOMBARDIERI, E., AMBROSINI, V., AKTOLUN, C., BAUM, R. P., et al., 2010, “^{111}In-pentetreotide scintigraphy: procedure guidelines for tumor imaging”, *EUR J NUCL MED MOL IMAGING*, v.37, pp.1441-1448

BOUCHET, L.G, BOLCH, W.E., BLANCO, H.P., WESSELS, B.W., et al., 2003, “MIRD Pamphlet No. 19: Absorbed fractions and radionuclide S values for six age-dependet multiregion models of the kidney”, J NUCLE MED 2003, v.44, pp.1113-1147.

BUCKLEY, S.E., CHITTENDE, S. J., SARAN, F., MELLER, S.T., FLUX, G.D.,2009, “Whole-body dosimetry for individualized treatment planning of 131I-MIBG radionuclide therapy for neuroblastoma”, *J NUCLE MED*, v.50, pp.1518-1524.

CNEN-NN-3.05 – Requisitos de Radioproteção e Segurança para serviços de Medicina Nuclear, abril de 1996.

CREMONESI, M., BOTTA, F., DI DIA, A., FERRARI, M., et al., 2010, “Dosimetry for treatment with radiolabelled somatostatin analogues. A review.”, *Q J NUCLE MED MOL IMAGING*, v.54, pp.37-51.

DE JONG, M., KWEKKWBOOM, R., VALKEMA, R., KRENNIN, E.P., 2004, “Tumour therapy with radiolabelled peptides: current status and future directions*”, Digestive and liver disease, v.36, pp. S48-S54

DOERING, T.M., KUBO, T.T.A., CRUZ JR, L.C.H., JURUENA, M.F.,et al., 2011, “Evaluation of hippocampal volume based on MR imaging in patients with bipolar affective disorder applying manual and automatic segmentation techniques”, Journal of Magnetic Resonance Imaging, v.33(3), pp-565-572.

EMEA, 2006. European Medicines Agency, CPMP/ICH/135/95, Seção 1.12 pp. 6-7.

FORRER, F., VALKEMA, R., KWEKKEBOOM, D. J., JONG, M., KRENNING, E. P., 2007, “Peptide receptor radionuclide therapy”,*Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, v.21, pp.111-129.

FORRER, F., KRENNING, E.P., KOOIJ, P.P., BERNARD, B.F., KONIJNENBERG, M. ET AL, 2009, *“Bone marrow dosimetry in peptide receptor radionuclide therapy with [177Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate”*, Eur J NUcl Med Mol Imaging, v:36, pp-1138-1146.

GARKAVIJ, M., NICKEL, M., SJÖGREEN-GLEISNER, K., LJUNGBERG, M., et al., 2010, "177Lu-[DOTA0,Tyr3] octreotate therapy in patients with disseminated neuroendocrine tumors: Analysis of dosimetry with impact on future therapeutic strategy", *Cancer,* v.116 (S4), pp.1084-1092.

GONZALEZ, R.C.,WOODS, R.E., 2002, “Digital image processing”, *PRENTICE HALL*, second edition.

HALL, E. J., 2000, “Radiobiology for the radiologist”, *LIPPINCQTT WILLIAMS & WILKINS*, fifth edition.

HARVARVD, 2011, site acessado em 10/10/2011, (http://www.med.harvard.edu/JPNM/physics/didactics/basics.html)

HINDORF, C., GLATTING, G., CHIESA, C., LINDÉN, O., FLUX, G., 2010, “EANM Dosimetry committee guidelines for boné marrow and whole-body dosimetry”, Eur J Nucl Med Mol Imaging, V.37, pp. 12388-1250.

IAEA–TECDOC–602, 1991, “Quality control in nuclear medicine instruments”

IAEA, International safety basic standards for protection against ionizing radiation and for the safety of radiation sources. In: *Safety Series 115*, Vienna, 1996.

IAEA, 2007, “Comparative evaluation of therapeutic radiopharmaceuticals” Technical report series nº458.

IWAHARA A., OLIVEIRA A.E., TAUHATA L. et al., 2002, “Performance of dose calibrators in Brazilian hospitals for activity measurements”, Applied Radiation and Isotopes, v.56, p.361-367.

JOHNS, H. E., CUNNINGHAM, J. R., 1983, “The Physics Of Radiology”, *CHARLES C THOMAS*, fourth edition.

JUDENHOFER, M. S., WEHRL, H. F., NEWPORT, D. F., CATANA, C., et al., 2008, “Simultaneous PET-MRI: a new approach for functional and morphological imaging”, *NAT MED*, v.4, pp.459-465.

KHAN, S., KRENNING, E.P., VAN ESSEN, M., KAM, B.L., et al., 2011, “Quality of Life in 265 Patients with Gastroenteropancreatic or Bronchial Neuroendocrine Tumors Treated with [177Lu-DOTA0,Tyr3]Octreotate.” Journal of Nuclear Medicine, vol.52(9), pp.1361-1368

KNOLL, G. F., 2000, “Radiation detection and measurements”, *JOHN WILEY & SONS*, third edition.

KRAUSZ, Y., KEIDAR, Z., KOGAN, I., EVEN-SAPIR, E., et al., 2003, “SPECT/CT hybrid imaging with In-111-pentetreotide in assessment of neuroendocrine tumours”, *CLINICAL ENDOCRINOLOGY*, v.59,pp.565–573.

KWEKKEBOOM, D. J., DE HERDER, W. W., KAM, B.L., VAN EIJCK, C.H., et al., 2008, “Treatment with radiolabeled somatostin analog [177Lu-DOTA^{0}, Tyr^{3}] octreotate: toxicity, efficacy and survival.” *J CLIN ONCOL*, v. 26, pp.2124-2130.

LASSMAN, M., CHIESA, C., FLUX, G., BARDIÈS, M., 2011, “EANM Dosimetry Committee guidance document: good practice of clinical dosimetry reporting”, European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, v.38,pp.192-200.

LHOMMEL, R., VAN ELMBT, L., GOFFETTE, P., EYNDE, M. V., et al., 2010, “Feasibility of ^{90}Y TOF PET-based dosimetry in liver metastasis therapy using SIR-Spheres”, *EUR J NUCL MED MOL IMAGING*, v.37, pp.1654–1662.

LI, C., YANG, Y., MITCHELL, G.S., CHERRY, S.R., 2011. “Simultaneous PET and Multispectral 3-Dimensional Fluorescence Optical Tomography Imaging System.” *Journal of Nuclear Medicine*, vol.52(8), pp.1268-1275

MARINELLI, L., QUIMBY, E., HINE, .G:, 1948, “Dosage determination with radioactive isotopes II, practical considerations in therapy and protection.” *Am J Roent Radium Ther* v.59, pp.260-280

MCPARLAND, B.J., 2010, “Nuclear medicine radiation dosimetry: Advanced Thoretical Principles”, Springer-Verlag London.

MELCHER, CL., 2000.“Scintillation crystals for PET.” Journal of Nuclear Medicine, 41: pp.1051-055.

MINARIK, D., SJÖGREEN, G. K., LJUNGBERG, M., 2008, “Evaluation of quantitative (90)Y SPECT based on experimental phantom studies”, *PHYS. MED. BIOL,* v.53, pp.5689–5703.

MINARIK, D., LJUNGBERG, M., SEGARS, P., SJÖGREEN, G. K., 2009, “Evaluation of quantitative planar ^{90}Y bremsstrahlung whole-body imaging”, *PHYS. MED. BIOL.*, v.54, pp.5873-5883.

MULL, R. T., 1984, “Mass estimates by computed tomography: physical density from CT numbers, American Journal of Roentgenology, v.143(5),pp.1101.

NIST - NATIONAL INSTITUTE OF STANDARDS AND TECHNOLOGY, www.nist.gov, acesso ao site em agosto de 2010.

NYQUIST, HARRY, 1928, "Certain topics in telegraph transmission theory", TRANS. AIEE, Vol. 47, pp. 617–644, APR.Reprint as classic paper In: *Proc. Ieee, VOL. 90, NO. 2, FEB 2002*

ÖBERG, K. , AKERSTROM, G, RINDI, G, JELIC. S, 2010, ”Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up”. Annals of Oncology 21, Supplement 5, V223-227

OLIVEIRA, R., SANTOS, D., DOMINGOS, F., COELHO, P., et al., 2006, “Preparações radiofarmacêuticas e suas aplicações”, *BRAZILIAN JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES*, v.42(2), pp.151-165.

PHELPS, M. E., SORENSON, J. A., CHERRY, S. R., 2003, “Physics in Nuclear Medicine”, *ELSEVIER SCIENCE,* third edition.

POWSNER, R. A., POWSNER, E. R., 2006, “Essential nuclear medicine physics”, Blackwell publishing.

REZENDE, E.A., “Padronização absoluta do ^{177}Lu e do ^{111}In.” Dissertação (mestrado) – Instituto de Radioproteção e Dosimetria, Rio de Janeiro, 2011.

ROBILOTTA, C. C., 2006, “A tomografia por emissão de pósitrons: uma nova modalidade na medicina nuclear brasileira”, *REV PANAM SALUD/PAN AM J PUBLIC HEALTHY*, v.20(2/3), pp.134-142.

ROSSET, A., SPADOLA, L., RATIB, O., 2004, “OsiriX: An open-source software for navigating in multidimensional DICOM images”, *JOURNAL OF DIGITAL IMAGING*, v.17, pp.205-216.

RUFINI, V., CALCAGNI, M. L. AND BAUM, R. P., 2006, “Imaging of Neuroendocrine Tumors”, *SEMIN NUCL MED*, v.36, pp. 228-247.

SANDSTRÖM, M., GARSKE, U., GRANBERG, D., SUNDIN, A., et al.., 2010, “Individualized dosimetry in patients undergoing therapy with ^{177}Lu-DOTA-D-Phe^{1}-Tyr^{3}-octreotate”, *EUR J NUCL MED MOL IMAGING*, v.37, pp.212-225.

SCHILLACI, O., DANIELI, R., 2010, “Dedicated cardiac cameras: a new option for nuclear myocardial perfusion imaging”, *EUR J NUCL MED MOL IMAGING*, v.37, pp.1706–1709

SCOTT, A.M., LEE S.T., 2008, “Clinical radionuclide therapy. In *targeted radionuclide tumor therapy - biological aspects”*. T. STIGBRAND E COLABORADORES (EDS.) SPRINGER SCIENCE.

SIEGEL, J. A., THOMAS, S. R., STUBBS, J. B., STABIN, M. G., et al., 1999, “MIRD Pamphlet No. 16: Techniques for Quantitative Radiopharmaceutical Biodistribution Data Acquisition and Analysis for Use in Human Radiation Dose Estimates”, *J NUCL MED*, v.40, pp.37S-61S.

SJÖGREEN, K., LJUNGBERG, M., STRAND, S., 2002, “An activity quantification method based on registration of CT and whole-body scintillation cameras images, with application to ^{131}I”,The Journal of Nuclear Medicine, v.43,pp.972-982

SOLCIA E, KLOPPEL G, SOBIN LH et al., 2000, “Histologic typing of endocrine tumours. WHO International Histological Classification of Tumours”, Heidelberg: Springer Verlag.

SONG, N., HE, B., WAHL, R.L., FREY, E.C.,2011, “EQPlanar: a maximum-likelihood method for accurate organ activity estimation from whole body planar projections”, Physics in Medicine and Biology, v.56, pp.5503-5524.

STABIN, M. G., BRILL, A. B., 2008, “State of the Art in Nuclear Medicine Dose Assessment”, Seminars in Nuclear Medicine, v.38, pp308-320.

SUDBROCK, F, SCHMIDT, M., SIMON, T., ESCHNER,W., et al., 2010, “Dosimetry for ^{131}I-MIBG therapies in metastatic neuroblastoma, phaeochromocytoma and paraganglioma”, *EUR J NUCL MED MOL IMAGING*, v.37, pp. 279-1290.

SWARD, C., BERNHARDT, P., AHLMAN, H., WANGBERG, B., et al. 2010, “[177Lu-DOTA0-Tyr3]-Octreotate Treatment in Patients with Disseminated Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: The Value of Measuring Absorbed Dose to the Kidney”, World J Surg, v.34,pp. 1368–1372.

TEUNISSEN, J. J. M., KRENNING, E. P., DE JONG, F. H., DE RIJKE, Y. B., et al., 2009, “Effects of therapy with [177Lu-DOTA0,Tyr3] octreotate on endocrine function”, *EUR J NUCL MED MOL IMAGING*, v.36, pp.1758–1766.

VAIDYANATHAN, G., ZALUTSKY, M.R., 1993, “No-carrier-added synthesis of meta-[131I]-iodobenzylguanidine. APPL RADIAT ISOT, v.43, pp.621-628.

ZAIDI, H., 2006, “Quantitative analysis in nuclear medicine”, Springer Science + Business Media Inc.

ZANZONICO, P. B., 2000, “Internal radionuclide radiation dosimetry: a review of basic concepts and recent developments”, J NUCL MED 2000, v.41, pp.297-308

ZANZONICO, P., 2008, “Routine quality control of clinical nuclear medicine instrumentation: a brief review”, Journal of Nuclear Medicine, v.49, pp.1114-1131.